

Diplomarbeit

**RSV-HOSPITALISIERUNGEN AN DER
PÄDIATRISCHEN INTENSIVSTATION**

Eine retrospektive Analyse von Morbidität, Mortalität,
Risikofaktoren und zugrundeliegender Erkrankungen an der
Grazer Kinderklinik über den Zeitraum 2006 bis 2015

eingereicht von

Katharina Brunner

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

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

Dr. med. univ. Christina Cimenti

Graz, am 12.09.2017

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 12.09.2017

Katharina Brunner eh

DANKSAGUNGEN

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all jenen bedanken, die dazu beigetragen haben diese Arbeit zu erstellen.

Ein großes Dankeschön gilt Herrn Univ.- Prof. Dr. Resch, für die großartige Betreuung während des gesamten Erstellungsprozesses, für die fortlaufende Unterstützung und den stets freundlichen Rat. Ein weiterer Dank gilt Frau Dr. Cimenti für ihre Hilfe während der Erstellung der Arbeit. Besonderes möchte ich mich bei allen Korrekturlesern bedanken, die sehr viel Zeit und Mühe investiert haben.

Außerdem möchte ich mich bei allen bedanken, die mir das Studium ermöglicht und mir stets motivierend zur Seite gestanden haben. Ihr habt dafür gesorgt, dass ich meine Ziele nie aus den Augen verloren habe. Für eure Geduld, für eure Hilfsbereitschaft, für die vielen gemeinsam verbrachten Lern- und Vorlesungsstunden, aber auch für die schönen Erlebnisse abseits des Studiums.

Danke.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Fragestellung: Geschätzt wird, dass jährlich weltweit zirka vier Millionen Todesfälle von Kindern unter fünf Jahren auf Infektionen der unteren Atemwege (LRTI) zurückzuführen sind. Einer der häufigsten Erreger ist das Respiratory Syncytial Virus (RSV). Das Ziel der Studie ist die Analyse der aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisierten Kinder an der Pädiatrischen Intensivstation (PICU) hinsichtlich Morbidität, Mortalität sowie zugrundeliegender Risikofaktoren und Erkrankungen.

Methoden: In diese retrospektive Datenanalyse wurden alle Kinder mit gesicherter RSV-Infektion an der PICU der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz eingeschlossen. Der Studienzeitraum beinhaltet die Jahre 2006 bis 2015. Es wurden epidemiologische und intensivmedizinische Daten (Sauerstofftherapie, invasive/nicht-invasive Beatmung) erhoben. Als relevante Vorerkrankungen wurden angenommen: Frühgeburtlichkeit, Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Zystische Fibrose (CF), neurologische Erkrankungen (I/PVH; PVL), chromosomale Abnormitäten, Immundefekte bzw. -suppression, angeborene Herzfehler (CHD – Congenital Heart Disease), Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS), und nicht-kardiale Fehlbildungen. Als Risikofaktoren wurde angenommen: nosokomiale Infektionen, Passivrauchexposition, hohe Anzahl an Geschwistern. Eventuelle bakterielle Ko-Infektionen wurden dokumentiert, außerdem Laborwerte (max. CRP-Wert, max. IT-Ratio, max. pCO₂-Wert, Leukozyten- und Lymphozyten-Prozentzahl sowie Natrium-Wert vom Aufnahmetag) und medikamentöse Therapien (Bronchodilatoren, Kortison-Präparate, Antibiotika).

Ergebnisse: Es konnten insgesamt 156 Kinder in die Studie eingeschlossen werden. Die RSV-Hospitalisierungen zeigten eine Spitze in den Monaten Jänner und Februar. Das mediane Alter bei Aufnahme betrug zwei Monate (Bereich: 0 – 181). Der stationäre Aufenthalt dauerte im Median sechs Tage (Bereich: 1 – 171). 138 Kinder (89 %) benötigten eine Sauerstoffgabe und/oder eine Atemunterstützung. 88 Kinder (63 %) erhielten eine Sauerstoffgabe, davon 83 Kinder (60 %) Low-flow-Sauerstoff und

fünf Kinder (3,3 %) High-flow-Sauerstoff. 77 Kinder (50 %) erhielten eine nicht-invasive Beatmung, 26 Kinder (17 %) mussten intubiert und invasiv beatmet werden, ein Kind (0,6 %) erhielt HFO, keines eine ECMO. Die mediane Dauer der Sauerstoffapplikation lag bei vier Tagen (Bereich: 1 – 30), die mediane Dauer der CPAP-Anwendung bei vier Tagen (Bereich: 1 – 23) und die mediane Dauer der mechanischen Beatmung bei neun Tagen (Bereich: 1 – 13). Aus der Gruppe der reifgeborenen Kinder (n=104; 67 %) konnte bei 36 Kindern (35 %) eine oder mehrere Vorerkrankung(en) festgestellt werden: 29 CHD (28 %), 16 nicht-kardiale Fehlbildungen (15 %), fünf chromosomale Abnormitäten (4,8 %), vier neurologische Erkrankungen (3,8 %), ein IRDS (1,0 %), keine CF, keine Immundefizienz, oder –suppression. In der Gruppe der frühgeborenen Kinder (n=52; 33 %) hatten 29 Kinder (56 %) eine oder mehrere relevante Vorerkrankung(en): 21 nicht-kardiale Fehlbildungen (40 %), zwölf CHD (23 %), acht IRDS (15 %), sechs neurologische Vorerkrankungen (12 %), fünf BPD (9,6 %), keine chromosomale Abnormitäten, CF, Immundefizienz, oder –suppression. Frühgeborene hatten signifikant häufiger zusätzliche Vorerkrankungen (56 % vs. 35 %; p=0,012). Zehn Kinder (6,4 %) hatten eine nosokomial erworbene Infektion, sieben (4,5 %) waren Passivrauch exponiert, 46 (31 %) hatten Geschwister. Eine bakterielle Ko-Infektion konnte bei 38 Kindern (24 %) festgestellt werden, der am häufigsten nachgewiesene Erreger war *Hämophilus influenzae*. 46 % erhielten einen Bronchodilatator, 39 % Kortison und 42 % ein Antibiotikum. Die initialen Laborwerte waren: Leukozyten: 11,8±5,6 G/L; Lymphozyten: 39,9±17,3 %; Natrium: 138,1±3,8 mmol/L; die maximalen Werte waren: CRP: 22 mg/L (Bereich: 0,6 – 254,7); IT-Ratio: 0 (Bereich: 0 – 0,7); pCO₂: 55,7±14,1 mmHg. Die Mortalität lag bei 0,6 % (eines aus 156); das verstorbene Kind hatte eine angeborene Herzerkrankung (CHD). Ein statistisch höheres Mortalitätsrisiko konnte bei CHD nicht festgestellt werden. (p=0,093).

Schlussfolgerung: In dieser Studie wurde eine geringe Mortalitätsrate festgestellt. Das in Studien beschriebene höhere Mortalitätsrisiko bei Grunderkrankungen konnte nicht nachvollzogen werden. Die Vorerkrankungsrate (42 %) lag in unserer Kohorte im Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte (23 – 76 %).

ABSTRACT

Background: Nearly four million deaths in children below five years of age are caused by infections of the lower respiratory tract (LRTI). One of the most common pathogens causing LRTI is the respiratory syncytial virus (RSV). The aim of this study was to evaluate morbidity and mortality in children with and without pre-existing diseases at the pediatric intensive care unit (PICU) at the Medical University of Graz.

Methods: Retrospectively all children presenting with RSV-Infections at the PICU during the years 2006 to 2015 were included in this study. Collected data included: sex, gestational age, month of birth, multiple pregnancy, month of admission, age at admission, length of stay and cause of death. Pre-existing disease included the following conditions: premature birth, bronchopulmonary dysplasia (BPD), cystic fibrosis (CF), neurological diseases (e.g. intra-/periventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia), chromosomal abnormalities, immunodeficiency's or immunosuppression, congenital heart disease (CHD), idiopathic respiratory distress syndrome (IRDS) and non-cardiac abnormalities. Additional risk factors included nosocomial infections, exposure to tobacco smoke, and a high number of siblings. To ensure the diagnosis of an infection with RSV the microbiological test results were analyzed, as well as possible bacterial co-infections documented. Data on respiratory support included the days on supplemental oxygen therapy, invasive and non-invasive respiratory support and the need for high frequency oscillation ventilation (HFO) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). The maximum CRP-value, IT-ratio and pCO₂-value, as well as the initial total count of leukocytes, percentage of lymphocytes and values of sodium were documented from the laboratory charts. Medication included prescription of bronchodilators, cortisone and antibiotics.

Results: 156 patients could be included in this study. The admission rate was highest during the months of January and February. The median age at admission was two months (range: 0 - 181 months) and the median length of stay lasted six days (range: 1 - 171 days). 138 children (89 %) needed supplemental oxygen therapy and/or respiratory support. 88 children (63 %) needed supplemental oxygen, thereof 83 kids

(60 %) got low-flow-oxygen therapy, whereas five children (3,3 %) needed high-flow-oxygen therapy. 77 children (50 %) received CPAP, 26 children (17 %) were intubated and needed mechanical ventilation, one child (0,6 %) required HFO, no ECMO was necessary. The median duration of oxygen therapy was four days (range: 1 – 30), the median duration of CPAP four days (range: 1 – 23) and the median duration of mechanical ventilation nine days (range: 1 – 13). The study group was divided according to gestational age. In the group of term infants (104 out of 156; 67 %) there were 36 children (35 %) with one or more pre-existing diseases: 29 CHD (28 %), 16 non-cardiac abnormalities (15 %), five chromosomal abnormalities (4,8 %), four neurological diseases (3,8 %), one IRDS (1,0 %), zero CF (0,0 %) and zero immunodeficiency or -suppression (0,0 %). In the group of premature infants (52 out of 156; 33 %) there were 29 children (56 %) with one or more pre-existing diseases. Twenty-one non-cardiac abnormalities (40 %), twelve CHD (23 %), eight IRDS (15 %), six neurological diseases (12 %), five BPD (9,6 %), zero chromosomal abnormalities (0,0 %), and zero CF (0,0 %), zero immunodeficiency, or –suppression (0,0 %). Premature infants had significant more pre-existing diseases compared to term infants (56 % vs. 35 %; $p=0,012$). A total of ten children (6,4 %) acquired a nosocomial infection, seven children (4,5 %) were exposed to tobacco smoke, 46 children (31 %) had siblings. Bacterial co-infection could be detected in 38 children (24 %), the most common pathogen was *Hemophilus influenzae*. The initial laboratory findings were: Leucocytes: $11,8\pm 5,6$ G/L; Lymphocytes: $39,9\pm 17,3$ %; Sodium: $138,1\pm 3,8$ mmol/L; the maximal findings were: CRP: 22 mg/L (range: 0,6 – 254,7); IT-Ratio: 0 (range: 0 – 0,7); pCO_2 : $55,7\pm 14,1$ mmHg. The mortality rate was upon 0,6 % (one out of 156). The deceased child did have a congenital heart disease. A higher mortality rate in children with CHD could not be confirmed (CHD: $p=0,093$).

Conclusion: In this study the mortality rate was low. It was beneath the percentage described in previous papers. A higher mortality rate in children having pre-existing diseases could not be verified. The overall rate of pre-existing diseases (42 %) was within the range described in previous studies (23 – 76 %).

INHALTSVERZEICHNIS

Eidesstattliche Erklärung	ii
Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
Glossar und Abkürzungen	xiii
1 Einleitung	1
1.1 Das RS-Virus	1
1.1.1 Epidemiologie	5
1.1.2 Pathogenese	7
1.1.3 Klinik	9
1.1.4 Diagnostik	10
1.1.5 Therapie	11
1.1.6 Prophylaxe	12
1.1.7 Prognose	17
1.2 Risikofaktoren	18
1.2.1 Frühgeburtlichkeit	18
1.2.2 Bronchopulmonale Dysplasie	19
1.2.3 Konnatale Herzerkrankungen	19
1.2.4 Neuromuskuläre und Neurologische Erkrankungen	20
1.2.5 Immundefizienz/-suppression	21
1.2.6 Chromosomale Erkrankungen	21

1.2.7	Zystische Fibrose.....	22
1.2.8	Weitere Risikofaktoren.....	22
1.3	Schwere Verläufe und Aufnahme auf die PICU	24
1.4	Mortalität in der Westlichen Welt und Entwicklungsländern	27
2	Fragestellung und Zielsetzung	29
3	Material und Methoden.....	30
3.1	Statistische Auswertung.....	33
4	Ergebnisse	34
4.1	Relevante Vorerkrankung.....	35
4.2	Risikofaktoren	38
4.2.1	Gestationsalter.....	38
4.2.2	Nosokomiale Infektion	41
4.2.3	Immundefizienz/-suppression	41
4.2.4	Mehrlinge.....	42
4.2.5	Bakterielle Superinfektion	42
4.2.6	Weitere Risikofaktoren.....	43
4.3	Therapie und Laborwerte	44
4.3.1	Atemunterstützung.....	44
4.3.2	Medikamentöse Therapie	45
4.3.3	Laborwerte.....	45
4.4	Mortalität	47
4.5	Basisdaten des Aufenthalts.....	48
4.5.1	Saisonale Verteilung.....	48
4.5.2	Geschlechtsverteilung	48
4.5.3	Chronologisches Alter.....	49

4.5.4	Geburtsmonat.....	49
4.5.5	PICU-Aufenthalt.....	50
4.5.6	LRTI-Score	50
5	Diskussion.....	52
5.1	Basisdaten des Aufenthalts.....	58
5.2	Limitationen.....	60
5.3	Conclusio	61
6	Literaturverzeichnis	62

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: RS-Virus schematisch dargestellt; Quelle: http://www.kuleuven.be/regamvr/images/RSV-1.jpg [30.07.2017].....	2
Abbildung 2: Studienpopulation.....	34
Abbildung 3: Vorerkrankungen in der Studienpopulation	36
Abbildung 4: Gestationsalter nach der neonatologischen Klassifikation der Frühgeburtlichkeit.....	39
Abbildung 5: Vorerkrankungen der Reifgeborenen	40
Abbildung 6: Vorerkrankungen der Frühgeborenen	41
Abbildung 7: Erreger der bakteriellen Ko-Infektion (KNS = Koagulase negative Staphylokokken; MRSA = Multiresistenter Staphylococcus aureus; ESBL = Extended-Spectrum-Betalaktamasen).....	42
Abbildung 8: Anzahl der Geschwister in der Studienpopulation	43
Abbildung 9: Graphische Darstellung der Aufnahmemonate.....	48
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Geburtsmonate	49
Abbildung 11: LRTI-Score	50

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: RSV-Gene, Proteine und deren Funktion; modifiziert nach (11,12,14–16).	3
Tabelle 2: Risikoscore bei Frühgeborenen 33+0 bis 35+6 Schwangerschaftswochen; * I/PVH, PVL, zerebrale Infarkte, Hydrocephalus; modifiziert nach (53,54)	15
Tabelle 3: Risikoscore bei Frühgeborenen 29+0 bis 32+6 Schwangerschaftswochen; modifiziert nach (53,54).....	15
Tabelle 4: Schweregradeinteilung der RSV LRTI modifiziert nach WHO (78)	25
Tabelle 5: LRTI-Score modifiziert nach Groothuis et al. (79); URTI = Upper Respiratory Tract Infection.....	26
Tabelle 6: Relevante Vorerkrankungen innerhalb der Studienpopulation.....	35
Tabelle 7: Auflistung der neurologischen Erkrankungen	36
Tabelle 8: Auflistung der chromosomalen Erkrankungen	37
Tabelle 9: Auflistung der nicht-kardialen Fehlbildungen	37
Tabelle 10: Zusammenfassung der Risikofaktoren	38
Tabelle 11: Einteilung der Frühgeborenen nach der neonatologischen Klassifikation (angegeben als Schwangerschaftswochen + Tage).....	38
Tabelle 12: Vorerkrankungen in der Gruppe der reifgeborenen Kinder	39
Tabelle 13: Vorerkrankungen in der Gruppe der frühgeborenen Kinder.....	40
Tabelle 14: Auflistung der benötigten Atemunterstützung	44
Tabelle 15: Laborwerte angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung, sowie Median (Bereich).....	46
Tabelle 16: LRTI-Score	51

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

AAP American Academy of Pediatrics

AOM Akute Otitis Media

BPD Bronchopulmonale Dysplasie

CF Zystische Fibrose

CHD Congenital Heart Disease

CPAP Continuous-positive-airway-pressure
Beatmung

CRP C-reaktives Protein

DS Down-Syndrom bzw. Trisomie 21

ECMO Extrakorporale Membranoxygenierung

ELISA Enzyme-linked Immunosorbent Assay

ESBL Extended-Spectrum-Betalaktamasen

FDA Food and Drug Administration

FLIP, FLIP-2 Studien von Figueras-Aloy et al.

GÖR Gastroösophagealer Reflux

HFO Hochfrequenzoszillation

I/PVH Intra- bzw. Periventrikuläre Hirnblutung

IgA, IgE, IgG, IgM Immunglobulin A, E, G, M

IL-6 Interleukin 6

IRDS Infant Respiratory Distress Syndrome

IT-Ratio Immature to total neutrophil-Ratio

KNS Koagulase negative Staphylokokken

LRTI Lower Respiratory Tract Infektion

mmHg Millimeter Quecksilbersäule

MRSA Methicillin-resistenter Staphylococcus
aureus

n Anzahl

NaCl Natrium-Chlorid

NIV Nicht-invasive Beatmung

ÖGKJ Österreichische Gesellschaft für Kinder-
und Jugendheilkunde

pCO₂ Kohlendioxidpartialdruck

PCR Polymerase-Kettenreaktion

PCT Procalcitonin

PDA Persistierender Ductus Arteriosus Botalli

PICU Pädiatrische Intensivstation

PVL Periventrikuläre Leukomalazie

RNA Ribonukleinsäure

RSV Respiratory Syncytial Virus

TNF-alpha Tumornekrosefaktor alpha

URTI Upper Respiratory Tract Infection

VSD Ventrikelseptumdefekt

1 EINLEITUNG

Infektionen der Luftwege werden zum Großteil durch Virusinfektionen ausgelöst. Dabei sind folgende Erreger besonders häufig vertreten: Respiratory Syncytial Virus (RSV), Parainfluenza-Viren, Adeno-, Influenza- und Rhinoviren. (1)

Geschätzt wird, dass jährlich weltweit zirka vier Millionen Todesfälle von Kindern unter fünf Jahren auf Infektionen der unteren Atemwege zurückzuführen sind. Das RS-Virus spielt dabei, als einer der Haupterreger von Bronchiolitis und obstruktiver Bronchitis im Säuglingsalter, eine wichtige Rolle. (2,3) Etwa 1 % aller mit dem RS-Virus infizierten Kinder benötigen einen Krankenhausaufenthalt. (4) In Amerika ist die Hospitalisierungsrate aufgrund einer RSV-Infektion in etwa dreimal höher, als die bei Influenza- oder Parainfluenza-Infektionen. (5) Zirka 600.000 Todesfälle jährlich können direkt oder indirekt auf Infektionen mit RSV zurückgeführt werden. (6)

Statistisch gesehen führen im ersten Lebensjahr Pneumonien und Bronchiolitiden durch RSV mit gleicher Häufigkeit zur Hospitalisierung. Ab dem zweiten Lebensjahr ist die obstruktive Bronchitis häufiger. (1)

1.1 DAS RS-VIRUS

Vor zirka 150 Jahren wurden erstmals schwere Infektionen der Atemwege bei Säuglingen und Kindern beschrieben. Bereits 1941 wurde das RS-Virus in der medizinischen Literatur erwähnt. Zwischen 1950 und 1960 gelang es schließlich Robert M. Chanock das Virus zu isolieren. Er konnte nachweisen, dass bei Schimpansen ein identisches Virus existiert, welches Atemwegsinfektionen hervorruft. (7) Es wurde initial „Chimpanzee Coryza Agent“ genannt, da es aus Zellproben einer an Schnupfen erkrankten Affengruppe gewonnen werden konnte. (8)

Nach Isolierung des Virus aus menschlichen Proben und der darin entdeckten mehrkernigen Riesenzellen erhielt der Erreger schließlich den Namen "Respiratory Syncytial Virus". (7,8) Seit den 1970er Jahren bis zum heutigen Tag wird an der molekularen Biologie des Keimes geforscht. (7) Die genaue Charakterisierung des Virus gestaltete sich ob des ineffizienten Wachstums in Zellkulturen lange Zeit relativ schwierig. Erst durch die genaue RNA-Analyse konnten Fortschritte erzielt werden. (9)

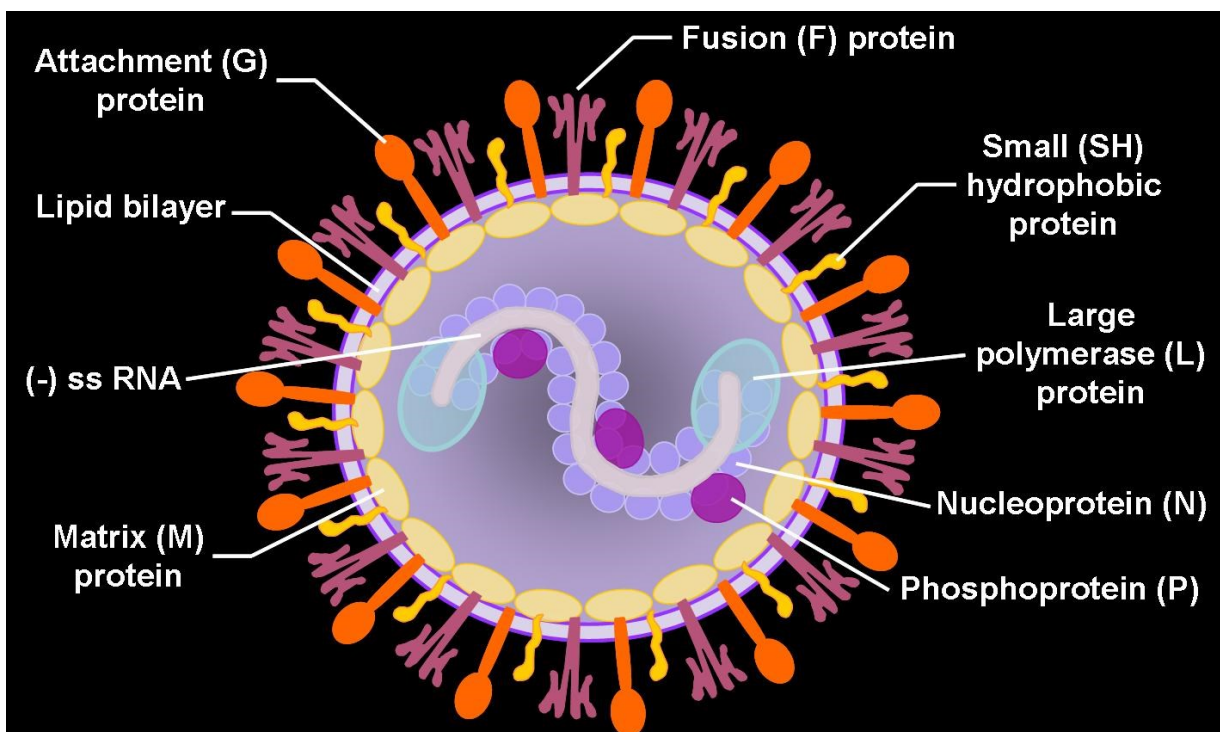


Abbildung 1: RS-Virus schematisch dargestellt; Quelle: <http://www.kuleuven.be/regamvr/images/RSV-1.jpg> [30.07.2017]

Das RSV gehört innerhalb der Familie der Paramyxoviridae zum Genus der Pneumoviren, zusammen mit den RS-Viren der Rinder und Ziegen. (10) Es ist ein 150-200 nm großes Virus. Es besteht aus einem Genom mit einem nicht-segmentierten, negativen Ribonukleinsäure (RNA)-Einzelstrang, welches 15.222 Basenpaaren umfasst und elf Proteine codiert. (2,7,10-12) Drei Proteine sind mit dem Nucleokapsid, fünf weitere mit der Hülle assoziiert. (2) In der doppeltschichtigen Lipidhülle sind

mehrere Glykoproteine eingelagert, unter anderem ein Fusions- und ein Adhäsions-Protein (F-Protein bzw. G-Protein). (13)

Die exakte Abfolge der Gene lautet: 3'-NS1-NS2-N-P-M-SH-G-F-(M2-1/M2-2)-L-5' (11)

Die einzelnen Gene, ihre codierten Proteine und deren Funktionen können in Tabelle 1 nachgelesen werden.

Gen	Protein und Funktion
F	„Fusionsprotein“; Oberflächenprotein; wichtig für Viruspenetration und Bildung von Synzytien; Antigen
G	„Adhäsionsprotein“; Oberflächenprotein; wichtig für Virusadhäsion; Antigen; Immunschwächefunktion
L	Virale RNA-Polymerase
M	Matrixprotein
M2-1	„Transkriptions-Antiterminationsfaktor“; möglicherweise für effiziente Synthese der gesamten Länge der mRNA nötig; soll vorzeitiges Pausieren der Transkription verhindern
M2-2	Reguliert virale RNA-Transkription und Replikation; soll Wechsel von Transkription zu Replikation vermitteln
N	Nukleokapsidprotein; mit viraler RNA assoziiert
NP	Phosphoprotein; mit viraler RNA assoziiert, Transkriptions- und Replikationsfaktor
NS1	„non-structural protein“; Funktion unbekannt, leicht sauer
NS2	„non-structural protein“; Funktion unbekannt, leicht basisch
SH	„small hydrophobic protein“; Transmembranprotein, Funktion unbekannt

Tabelle 1: RSV-Gene, Proteine und deren Funktion; modifiziert nach (11,12,14–16)

Anhand der unterschiedlichen Ausprägungen des Adhäsions-Proteins erfolgt die weitere Unterteilung. (13,17) Je nach Reaktivität mit einer Gruppe von monoklonalen Antikörpern unterscheidet man zwei Haupt-Serotypen (Serotyp A und B) und mehrere Untergruppen. (1,18,19) Der Serotyp A ist in seiner Gestalt relativ einheitlich, während der Subtyp B stärker in Größe und Ausprägung der G und P-Proteine variiert. (19)

In einer Studie von Monto et al. (20) wurde festgestellt, dass sich die beiden RSV-Subgruppen hinsichtlich der Antigene zwischen den Jahren 1965 und 1981 nicht verändert hatten. Andererseits konnten Genotypen, die in den 1960er Jahren gefunden wurden in den 1990er Jahren nicht mehr so häufig detektiert werden. (21) Schobel et al. (14) identifizierten mehrere zugleich zirkulierende RSV-Untertypen in Tennessee, USA. Auch innerhalb der Subtypen A und B konnten genetische Unterschiede festgestellt werden. (14) Eine Studie von Cane et al. (22) beschäftigte sich mit der Evolution des RSV und untersuchte die genetische Veränderungen innerhalb des Subtyps A über 38 Jahre hinweg. Sie fanden Abweichungen innerhalb der Aminosäuren, wobei die durchschnittliche Rate der Veränderungen bei 0,3 % pro untersuchtem Jahr lag. (22) Der Selektionsdruck soll von der Immunreaktion ausgehen. (21)

Es gibt Hinweise darauf, dass der Serotyp A eine höhere Pathogenität aufweist und zu mehr Hospitalisierungen, insbesondere Aufenthalte auf der Intensivstation, führt. (18,23) In einer anderen Studien wurde hingegen kein Unterschied zwischen den Serotypen hinsichtlich Geschlecht, Alter oder klinischer Befunde festgestellt. (24)

1.1.1 EPIDEMIOLOGIE

RSV ist ein weltweit vorkommender Erreger. (13) Die Verbreitung der Subgruppen ist allerdings unterschiedlich. RSV-Typ A tritt besonders in den USA und Großbritannien, Typ B vermehrt in Zentraleuropa auf. (7) Die Prävalenz bzw. die Dominanz einer der beiden Subgruppen variiert zudem von Jahr zu Jahr und je nach geographischer Lokalisation. (16,25) In einer französischen Studie von Freymuth et al. (16) wurde eine allmähliche Änderung des dominierenden RSV-Subtypen über den Zeitraum von drei bis fünf Jahren festgestellt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nach mehreren Saisonen derselben RSV-Untergruppe eine zunehmende Immunität entsteht und so die Verbreitung der jeweils anderen Untergruppe begünstigt wird. (16)

Die RSV-Saison erstreckt sich über die Wintermonate November bis April, mit einer Spitze in den Monaten Dezember, Jänner und Februar. (1,7) In Europa kommen in den übrigen Monaten RSV-Infektionen nur vereinzelt vor. Der Erkrankungsgipfel dauert zirka vier bis acht Wochen (meist Jänner und Februar). (13)

Nwankwo et al. (26) fanden, dass in Benin-Stadt (Nigeria) RSV-Infektionen während des gesamten Jahres auftreten, in der Regenzeit (Juni bis August) jedoch häufiger als in der Trockenzeit (Dezember bis Februar). In Indien treten die meisten Erkrankungen während der Regensaison auf (August bis November). (27) Sung et al. (28) fanden eine Häufung der RSV-Infektionen in Hong Kong in den Sommermonaten. Dies steht im Gegensatz zu den Studienergebnissen von Leung et al. (29) Sie fanden eine Häufung der PICU-Aufnahmen in Hong Kong in den Wintermonaten (Oktober bis März). (29)

Das Virus wird durch engen Kontakt mit kontaminierten Gegenständen und Personen via Tröpfcheninfektion übertragen. (2) Die Inokulation kann über Nasen- oder Augenschleimhäute vonstattengehen. (30) Es ist nicht besonders widerstandsfähig gegen Temperatur- oder pH-Änderungen. (2,31) Außerhalb des menschlichen Körpers ist es für wenige Stunden funktionsfähig. (3) Es haftet sehr gut. (2) Beispielsweise überlebt das Virus etwa sechs Stunden am nicht-desinfizierten Stethoskop und zirka

30 Minuten auf den Handflächen. (32) Hall et al. (33) konnten in einer Studie zeigen, dass eine Virusübertragung von kontaminierten Oberflächen auf die Handflächen stattfindet und das Virus bis zu 25 Minuten später noch an den Handflächen nachweisbar ist. Es gelten die üblichen Hygienemaßnahmen (häufiges Händewaschen, Verwendung von antiseptischen Produkten, Reinigung von kontaminierten Gegenständen, etc.). (2) Im Rahmen der Behandlung im Krankenhaus sollen vor jedem Patientenkontakt eine Mund- und Nasenschutzmaske, Handschuhe und eine Schutzbrille verwendet werden. (30)

Die Inkubationszeit beträgt drei bis sechs Tage. Eine Virusausscheidung findet bis zirka acht Tage nach Erkrankungsbeginn statt, bei Frühgeborenen bis zu zwei Monate und bei Immungeschwächten noch länger. (1,3) Solange das Virus ausgeschieden wird, ist die erkrankte Person kontagiös. (7)

Seine Verbreitung kann nur schwer kontrolliert werden. (2) Der Erreger verbreitet sich so effektiv, dass bis zum zweiten Lebensjahr bereits ein Großteil der Kinder eine Infektion durchgemacht hat und im Serum positiv darauf getestet werden kann. (2,3,34) 50 % der Kinder erkranken während ihrer ersten RSV-Saison, der Rest während der zweiten Saison. Kinder in Kindertagesstätten machen RSV-Infektionen häufiger früher durch. (21) Am Häufigsten sind Säuglinge bis zum dritten Lebensmonat betroffen. (35) Die höchsten Erkrankungsraten wurden im zweiten Lebensmonat beobachtet. (36) Nach einer Erkrankung besteht keine lebenslange Immunität, eine nochmalige Infektion zu einem späteren Zeitpunkt verläuft meist klinisch milder. (3,7) Mit zunehmendem Alter sinkt die Frequenz der Re-Infektionen. (7) Nach einer Infektion könnte ein kurzzeitiger Schutz vor einer Reinfektion bestehen. Schleimhautassoziierte Antikörper vom Immunglobulin-A (IgA)-Typ bieten möglicherweise einen besseren Schutz vor einer weiteren Infektion als Antikörper im Serum. (12)

Neugeborene und Säuglinge sind durch diaplazentar übertragene maternale Antikörper nur bedingt geschützt. (3,21) In den ersten sechs Lebensmonaten kann eine Immunität bestehen und die Immunantwort somit schneller erfolgen. (37)

Frühgeborene können bereits in den ersten Lebenstagen an einer schweren RSV-Infektion erkranken, da hier die Übertragung der maternalen Antikörper geringer ist. (13) In einer Studie von Jans et al. (38) wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen serologischen Eigenschaften maternaler Antikörpern und dem Auftreten der RSV-Infektion besteht. Es konnte kein Unterschied zwischen den RSV-spezifischen IgG und dem Schweregrad der Infektion nachgewiesen werden. (38)

Es wird kontrovers diskutiert, ob ein Schutz durch Stillen existiert. In manchen Studien wird postuliert, dass fehlendes Stillen in Kombination mit anderen Risikofaktoren (wie beispielsweise Passivrauchexposition, geringer sozio-ökonomischer Status oder „Crowding“) das Risiko für schwere RSV-Infektionen erhöhen könnte. (2,3,35)

1.1.2 PATHOGENESE

Meist wird durch RS-Viren eine Infektion des oberen Respirationstraktes ausgelöst, bei Säuglingen und immunsupprimierten Kindern können auch die unteren Atemwege betroffen sein. (7)

In den zilienträgenden Schleimhautepithelien des Respirationstraktes findet die Replikation des Virus statt. (13) Im ersten Schritt der Replikation dockt das Virus an einer Wirtszelle, üblicherweise einer Epithelienzelle der Nasenschleimhaut, an. (7) Durch das Protein-F findet die Fusion des Virus mit der Wirtszelle statt. (14) Die Virus-RNA gelangt gemeinsam mit den reproduktionsteuernden Enzymen in die Zelle und repliziert sich dort mehrmals, wodurch die Wirtszelle zerstört wird. Durch den Untergang der Epithelienzellen, beispielsweise der Nasenschleimhaut, kommt es zu den typischen Symptomen einer Infektion. Das Protein-F induziert eine Fusionierung von infizierten Zellen mit gesunden Epithelienzellen. Durch diesen Vorgang können Zell-Zell-Transmissionen von viraler RNA ohne Kontakt zu körpereigenen Antikörpern, zum Beispiel im Nasensekret, stattfinden. Es entstehen große Formationen aus

multinuklearen Zellen, die sogenannten Zell-Synzytien. (7) Durch die Synzytien und die stattfindende Immunreaktion werden die Epithelien reversibel geschädigt. (13)

Erkannt wird das RS-Virus von den Abwehrzellen anhand seines Protein-F. Dieses bindet mit dem extrazellulären Rezeptor-Komplex TLR4/CD14 der Immunzellen. (34)

Die menschliche Immunantwort besteht aus der Produktion von RSV-spezifischen IgG, IgM und IgA. Diese können im Serum und in den Sekreten der Atemwege nachgewiesen werden. (7) Zu Erkrankungsbeginn werden vor allem IgM, zirka zwei Wochen später IgG produziert. Der IgG-Titer ist zu Beginn stabil hoch, sinkt aber im Laufe der nächsten zwei Monate wieder ab. Innerhalb der Sekrete können neben IgG, IgM und IgA auch IgE nachgewiesen werden. (2) Der IgG-Spiegel in den Sekreten besitzt mehr Aussagekraft über den Schweregrad der Infektion, als der IgG-Spiegel im Plasma. (39)

Die körpereigenen Antikörper richten sich vor allem gegen das jeweilige G-Protein. Durch die Epithelzerstörung wird eine Reihe von pro-inflammatorischen Mediatorsubstanzen ausgeschüttet. (7) In Studien an Zellkulturen des Respirationstraktes konnte nachgewiesen werden, dass als Reaktion auf eine RSV-Infektion neben IL-6 und TNF-Alpha auch IL-8 freigesetzt werden. (40) Hornsleth et al. (40) fanden in ihrer Studie, dass eine hohe Interleukin-6 (IL-6) zu Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) -Ratio im nasopharyngealen Sekret eher bei relativ mild verlaufenden RSV-Infektionen auftritt. Dies führten sie darauf zurück, dass hohe IL-6-Spiegel die Entzündung im Respirationstrakt unterdrücken. (40)

Zytokine erhöhen die Permeabilität der Kapillaren und regen die Sekretproduktion an. Durch die erhöhte Permeabilität gelangen Plasma-Proteine in das Interstitium, in die kleinen Atemwege und in die Alveolen. Es entsteht eine Schwellung. (7) Gleichzeitig wird auch die Produktion des Surfactant gehemmt, dies führt zur Obstruktion kleiner Atemweg und zu deren Kollaps. (41) Das Surfactant-Protein D bindet das RSV-Protein G und inhibiert das Virus. In Studien wurde gefunden, dass in Patienten/innen mit RSV-Infektionen die Surfactant-Proteine A und D vermindert waren. (42)

Chemokine kontrollieren die zelluläre Immunantwort indem sie pro-inflammatorische

Immunzellen (Makrophagen, Neutrophile, Eosinophile, natürliche Killerzellen) an den Infektionsort locken. (7,42) Außerdem werden bronchokonstriktorisch wirkende Leukotriene ausgeschüttet. Durch vermehrte Schleimproduktion in Kombination mit verminderter mukoziliärer Clearance, ineffektiver Surfactant-Produktion und Bronchokonstriktion kommt es zur Verlegung der kleinen Atemwege mit Zelldetritus und Schleim. Daraus resultiert ein für untere Atemwegsinfekte (LRTI) typischer erhöhter Atemwegswiderstand, „Air-Trapping“ und Giemen. (7)

Die Reparatur der betroffenen Zellen beginnt bereits in der ersten Woche der Infektion, die zilienträgenden Epithelien erholen sich erst einige Wochen später. (32)

1.1.3 KLINIK

Je nach betroffenem Abschnitt des Respirationstraktes treten unterschiedliche Symptomkomplexe auf. (1) Eine Erstinfektion zeigt oft deutliche klinische Krankheitszeichen. (13)

Typischerweise treten zuerst Symptome einer Infektion der oberen Atemwege auf (Schnupfen, Husten, Pharyngitis) und erst in Folge kommt es zur Aggravierung. Es zeigen sich, besonders bei schwereren Verläufen, Symptome einer Infektion der unteren Atemwege. (13,42) Bronchiolitiden und Pneumonien präsentieren sich häufig zeitgleich und sind schwer voneinander zu differenzieren. (1) Eine der häufigsten Komplikationen während der akuten Phase der Infektion ist die Otitis media (AOM). Vielfach konnte im Sekret des Tympanons neben dem RS-Virus auch eine begleitende bakterielle Infektion festgestellt werden. (2)

Bei Bronchiolitis finden sich meist die folgenden Symptome: geräuschlose Tachypnoe bei stummer Überblähung der Lunge, schlechte periphere Kreislaufsituation und Trinkunfähigkeit. Bei obstruktiver Bronchitis kann ein expiratorisches Giemen auskultiert werden. Außerdem können inspiratorische Einziehungen und Nasenflügeln

als Zeichen einer angestregten Atmung beobachtet werden. (3,10) Eine obstruktive Komponente zeigt sich besonders bei Kindern im zweiten Lebensjahr. (3) Fieber tritt nur unregelmäßig auf. (10) Meist können nur subfebrile Temperaturen in den ersten Erkrankungstagen gemessen werden. (2)

Auskultatorisch sind typischerweise knisternde und/oder giemende Rasselgeräusche feststellbar. (13) Eine Hyperventilation tritt aufgrund des „Air-trappings“ in peripheren Lungenabschnitten auf und verursacht in Folge Resorptions-Atelektasen. (32) Diese treten meist im rechten oberen Lungenlappen auf. Hyperkapnie, Hypoxie und ein niedriges Ventilations-Perfusions-Verhältnis sind die Folge. Oft kann eine Zyanose beobachtet werden. (13) Bei Früh- und Neugeborenen treten besonders häufig apnoische Episoden auf. (3)

Am Tag fünf der Infektion ist meist die Spitze der Symptomatik erreicht. (32) Untere Atemwegsinfekte (LRTI) können so schwere Verläufe zeigen, dass ein Aufenthalt auf der Intensivstation nötig ist. In seltenen Fällen führt eine RSV-Infektion zum Tod. (42)

1.1.4 DIAGNOSTIK

Virale Atemwegsinfekte werden durch die Erhebung der Anamnese und durch die körperliche Untersuchung diagnostiziert. Röntgenaufnahmen oder Laboruntersuchungen werden nicht routinemäßig durchgeführt, sind jedoch nützlich zur Bestimmung der Ätiologie der Virusinfektion. Da RSV-Infektionen keine spezifischen Symptome zeigen, ist zum Virusnachweis eine weiterführende mikrobiologische Testung indiziert. (43)

Zur Diagnose kann ein immunologischer Schnelltest auf das RSV-Antigen im Nasensekret durchgeführt werden. (10) Außerdem existieren Nachweisverfahren

mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), Immunofluoreszenz, Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und kultureller Isolierung. (3)

Materialgewinnung aus Nasen-Rachen-Spülungen oder dem Trachealsekret sind besser zum Nachweis geeignet als Nasenabstriche. (32)

1.1.5 THERAPIE

Die kausalen Therapiemöglichkeiten einer RSV-Infektion sind aufgrund fehlender effektiver antiviraler Wirkstoffe sehr beschränkt. (44) Der antivirale Wirkstoff Ribavirin kann inhalativ über Aerosolgeneratoren verabreicht werden. (3) Ribavirin wirkt, indem es die RNA-Replikation des Virus unterbindet. (32) Im beatmeten Kind kann der Wirkstoff nur bedingt eingesetzt werden, da es im Beatmungssystem ausfällt. (1) In Studien konnte kein Vorteil durch eine Ribavirin-Therapie festgestellt werden. Es konnten keine Reduktion an Hospitalisierungstagen, Tagen auf der PICU oder hinsichtlich mechanischer Beatmung erzielt werden. (45) Laut der Fachinformation für Rebetol® 200 mg Hartkapseln hat Ribavirin teratogenes, embryotoxisches und genotoxisches Potential. (46)

Die meisten Kinder benötigen aufgrund des milden Verlaufes nur eine symptomatische Therapie. (2) Zu dieser gehört die Isolierung der betroffenen hospitalisierten Kinder, um die weitere Ausbreitung des Virus zu verhindern. (1) Der Flüssigkeitsverlust bei viralen Infekten ist durch Fieber und Tachypnoe erhöht. Daher ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr essentiell. Orale Flüssigkeitsgabe wird bevorzugt, obwohl das Risiko für eine Aspiration ist bei Atemnot erhöht ist. Kleine Mahlzeiten sollen weiterhin eingenommen bzw. das Stillen fortgesetzt werden. (47) Die Überwachung der Pulsfrequenz und der Sauerstoffsättigung, sowie körperliche Schonung sind weitere wichtige Maßnahmen. (1) Die Sekretmobilisation kann durch Nasenspülungen mit Natrium-Chlorid-Lösungen (NaCl) unterstützt werden. (13) Liegt eine geringe

Sauerstoffsättigung des Blutes (unter 90 %) vor, erfolgt die Gabe von Sauerstoff. (3,32) Gegebenenfalls kann bei respiratorischer Insuffizienz auf nicht-invasive Beatmung (NIV), (zum Beispiel Continuous-positive-airway-pressure Beatmung (CPAP)), oder endotracheale Intubation zurückgegriffen werden. (13)

Bei obstruktiver Bronchitis steht die Lösung der Bronchokonstriktion im Vordergrund. Der Einsatz von inhalativen Beta-Sympathomimetikern, Anticholinergika oder gegebenenfalls racemischem Epinephrin soll erwogen werden. (3) Racemisches Epinephrin hat eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Beta-Sympathomimetika und kann auch intramuskulär gegeben werden. Ein additiver Effekt kann durch inhalative Anticholinergika erzielt werden. (1) Der Krankheitsverlauf wird davon nicht beeinflusst. (13)

Kortikosteroide werden verabreicht um die Entzündung zu supprimieren. (48) Eine genaue Empfehlung für die Gabe von Kortikosteroiden wird in der Literatur nicht beschrieben. (3) Von inhalativen Kortikosteroiden wird bei geringer Wirksamkeit zunehmend Abstand genommen. Bevorzugt wird die systemische Gabe zum Beispiel von Prednison. (1) Hier zeigten sich Erfolge in der Akuttherapie und Dauer der Erkrankung. (13)

1.1.6 PROPHYLAXE

Ein effektiver Impfstoff muss sich gegen beide Varianten des Protein-G richten und sollte prophylaktisch vor einem Erstkontakt mit RSV verabreicht werden. Er sollte zuverlässig vor unteren Atemwegsinfekten (LRTI) schützen. (49)

Derzeit ist keine aktive Impfung gegen RSV verfügbar. In den 1960er Jahren wurde bereits ein intramuskulär injizierbarer Impfstoff mit Formalin-inhibierten Erregern

getestet, welcher allerdings bei Kindern unter zwei Jahren schwere Infektionen verursachte und daher nicht mehr verwendet wird. (49)

Gegenwärtig wird vor allem Palivizumab (Synagis®), ein humanisierter monoklonaler Antikörper der IgG-Klasse, als passive Immunisierung eingesetzt. Es neutralisiert das A-Epitop des Protein-F und unterbindet so eine weitere Fusionierung. Wirksam ist es gegen beide Untertypen des RSV: Serotyp A und Serotyp B. (32,50,51)

Es wird einmal pro Monat gewichtsadaptiert intramuskulär appliziert, beginnend im Monat vor Anbruch der RSV-Saison. Maximal fünf Injektionen können verabreicht werden. (32,51)

Der Effekt von Palivizumab hinsichtlich Hospitalisierungen, Mortalität und „Wheezing“ ist sehr limitiert. (52) Palivizumab wirkt nicht therapeutisch sondern rein prophylaktisch. (1)

Laut der Fachinformation für Palivizumab (Synagis®) der Firma „Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG“ ist der Wirkstoff zur Prävention von RSV-LRTI-Erkrankungen bei Kindern mit hohem Risiko zugelassen (Frühgeborene unter 35 Schwangerschaftswochen und Säuglinge jünger als sechs Lebensmonate zu Beginn der RSV-Saison; Patienten/innen jünger als zwei Jahre mit BPD, die in den letzten sechs Monaten deswegen behandelt wurden; Kinder jünger als zwei Jahre mit CHD). (51)

Zugelassen wurde Palivizumab erstmals im Juni 1998 von der „Amerikanischen Food and Drug Administration“ (FDA) für Kinder mit erhöhtem Risiko für schwere Infektionen mit RSV. Seither wurden die Leitlinien von der American Academy of Pediatrics (AAP) nach den aktuellen Studien mehrmals angepasst. (52)

Laut dem Konsensuspapier der „Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde“ (ÖGKJ) sind die folgenden Erkrankungen in Kindern jünger als zwei Jahren eine mögliche Indikation zur RSV-Prophylaxe:

- Frühgeborene mit BPD jünger als 24 Lebensmonate
- Frühgeborene (Gestationsalter 33+0 bis 35+6 Schwangerschaftswochen) bis zum dritten Lebensmonat und Risikofaktoren (siehe Tabelle 2)
- Frühgeborene (Gestationsalter 29+0 bis 33+6 Schwangerschaftswochen) bis zum sechsten Lebensmonat und Risikofaktoren (siehe Tabelle 3)
- Frühgeborene (Gestationsalter < 28+6 Schwangerschaftswochen) bis zum zwölften Lebensmonat
- Kinder mit hämodynamisch signifikanten CHD bis zum 24. Lebensmonat
- Kinder mit Erkrankungen des Respirationstraktes* bis zum 24. Lebensmonat
- Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen** oder „Floppy Infant“-Syndrom bis zum 24. Lebensmonat
- Kinder mit angeborenen Immundefekten, unter Immunsuppression oder nach hämatologischen Stammzelltransplantationen bis zum 24. Lebensmonat (53,54)

* CF, Primäre ziliäre Dysplasie, Chronische Interstitielle Lungenerkrankungen, schwere Malformationen (Zwerchfellhernie mit Lungenhypoplasie, Tracheo- oder Bronchomalazie), Langzeittracheostomie

** Spinale Muskelatrophie, Neuropathien, Kongenitale Myasthenie Syndrome, Kongenitale Myopathien, Myotone Dystrophie, Metabolische Myopathie und andere neuromuskuläre Erkrankungen

Anhand von Studienergebnissen wurde ein Risiko-Score zur Abschätzung des RSV-Erkrankungsrisikos bei Säuglingen mit einem Gestationsalter von 33+0 bis 35+6 und von 29+0 bis 32+6 Schwangerschaftswochen erstellt. Indiziert ist eine Prophylaxe ab einem Punktescore von mindestens vier Punkten. (53,54) Die Punkteverteilung kann in Tabelle 2 und Tabelle 3 nachvollzogen werden.

Risikoscore 33+0 bis 35+6 Schwangerschaftswochen	Punkte
Chronologisches Alter <3 Monate	1
Neurologische Erkrankung*	1
Gewicht <10. Perzentile	1
Risikoentlassung (1.10. - 31.03.)	1
Ältere Geschwister im Kindergarten- oder Schulalter	1
Mehrling	0,5
Krabbelstube	0,5
Tabakrauchbelastung	0,5
Niedriger sozioökonomischer Status und enge Wohnverhältnisse	0,5
Summe (Maximum 7 Punkte)	= ____

Tabelle 2: Risikoscore bei Frühgeborenen 33+0 bis 35+6 Schwangerschaftswochen; * I/PVH, PVL, zerebrale Infarkte, Hydrocephalus; modifiziert nach (53,54)

Risikoscore 29+0 bis 32+6 Schwangerschaftswochen	Punkte
Chronologisches Alter <6 Monate	2
Neurologische Erkrankung	1
Gewicht <1500 Gramm	1
Risikoentlassung (1.10. - 31.03.)	1
Ältere Geschwister im Kindergarten- oder Schulalter	1
Mehrling	0,5
Krabbelstube	0,5
Tabakrauchbelastung	0,5
Niedriger sozioökonomischer Status und enge Wohnverhältnisse	0,5
Summe (Maximum 8 Punkte)	= ____

Tabelle 3: Risikoscore bei Frühgeborenen 29+0 bis 32+6 Schwangerschaftswochen; modifiziert nach (53,54)

Die „Arbeitsgruppe für Kinderkardiologie der österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde“ empfiehlt bei Kleinkindern jünger als zwei Jahren mit folgenden kardiologischen Erkrankungen eine Prophylaxe mit Palivizumab:

- Links-Rechts-Shunt mit relevantem Shuntvolumen,
- bei zyanotischen Viten,
- bei pulmonaler Hypertension,
- bei schwerer Myokarditis und dilatativen Kardiomyopathien mit chronischer Dekompensation,
- Säuglinge, bei denen während der RSV-Saison eine korrektive Herzoperation geplant ist. (55)

Außerdem sollen folgende Patienten/innen-Gruppen auch über das zweite Lebensjahr hinaus mit Palivizumab behandelt werden:

- Kinder, bei denen mehrere Operationen zur Korrektur einer Herzfehlbildung geplant sind,
- Kinder mit pulmonaler Hypertension,
- Kinder mit Wartepplatz auf der Herztransplantationsliste (55)

1.1.7 PROGNOSE

Die meisten Kinder erholen sich innerhalb von zwei bis sieben Tagen von einer akuten RSV-Infektion, Husten kann jedoch länger persistieren. (2) Zirka 50 % der Kinder leiden unter verlängertem „Wheezing“. (32)

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Kinder die während des Kleinkindesalters eine untere Atemwegsinfektion (LRTI) durchgemacht haben, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ein erhöhtes Risiko aufweisen an „Wheezing“ oder Asthma zu erkranken. Auch eine eingeschränkte Lungenfunktion wird häufiger festgestellt. (21,56) Bei zirka der Hälfte der Säuglinge mit schweren Bronchiolitiden wird in Folge Asthma diagnostiziert. (57)

1.2 RISIKOFAKTOREN

Mit absteigender Häufigkeit werden in der Literatur die folgenden zugrundeliegenden Erkrankungen mit beschrieben: Frühgeburtlichkeit, CHD, BPD und neurologische Erkrankungen. (58) Diese und weitere werden im folgenden Kapitel beschrieben.

1.2.1 FRÜHGEBURTlichkeit

Frühgeborene haben besonders vulnerable, unreife, kleine und enge Atemwege, sowie ein geringes Lungenvolumen. (35) FG ist häufig assoziiert mit Erkrankungen, wie Bronchopulmonale Dysplasie und mit einem erhöhten Risiko für respiratorische Infekte während der ersten Lebensjahre. (59) Die unvollständige diaplazentare Übertragung der maternalen Antikörper in Kombination mit einem unreifen Immunsystem und Hypogammaglobulinämie sind weitere Risikofaktoren für eine LRTI. Außerdem konnte ein verminderter Titer an RSV-spezifischen Antikörpern in Säuglingen unter 28 Schwangerschaftswochen eruiert werden. (35)

Auch zuvor gesunde Frühgeborene ohne weitere Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko an schweren RSV-Infektionen zu erkranken. (60) In einer Studie von Simões et al. (36) konnte für frühgeborene Kinder (Gestationsalter: 32 bis 35 Schwangerschaftswochen), welche jünger als ein Lebensmonat waren, ein besonders hohes Risiko für RSV-Hospitalisierungen festgestellt werden. Säuglinge mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen haben ein siebenfach höheres Risiko für einen Krankenhausaufenthalt während der RSV-Infektion und ein höheres Mortalitätsrisiko als reifgeborene Säuglinge. (2,61). Ein Unterschied im Schweregrad der Symptomatik konnte nicht festgestellt werden. Apnoen treten bei Frühgeborenen häufiger auf. (62)

1.2.2 BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE

Frühgeborene Säuglinge, die beatmet werden mussten, haben ein hohes Risiko eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) zu entwickeln. Diese Erkrankung entsteht durch das Zusammenspiel von Sauerstofftoxizität sowie Traumata durch hohe Beatmungsvolumina während der mechanischen Beatmung. Besonders betroffen sind Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1000 Gramm. (35)

Liegt eine chronische Erkrankung der Lunge vor, steigert dies das Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung. Etwa 17 % der Kinder mit chronischer Lungenerkrankung benötigen in den ersten beiden Lebensjahren einen Aufenthalt im Krankenhaus aufgrund einer Infektion mit RSV. (2) Nach einer durchgemachten RSV-Infektion haben Kinder mit pulmonalen Vorerkrankungen ein höheres Erkrankungsrisiko. (53)

1.2.3 KONNATALE HERZERKRANKUNGEN

Kinder jünger als ein Lebensjahr mit kongenitalen Herzerkrankungen (Congenital Heart Disease – CHD) haben ein hohes Infektionsrisiko. Hier ist auch das Risiko für Hospitalisierungen oder für einen Intensivstation-Aufenthalt sehr hoch. (63) Ebenfalls sind die Raten mechanischer Beatmung und prolongierter Aufenthalte im Krankenhaus in einigen CHD-Diagnosen besonders erhöht. (64) Eine Sauerstoffsubstitution ist in Kindern mit CHD ebenfalls signifikant länger nötig. (35)

Das vergleichsweise höchste Mortalitätsrisiko während einer RSV-Infektion wurde in den folgenden fünf Konditionen festgestellt: Ebstein-Anomalie, Transposition der großen Arterien, Aortenstenose, Heterotaxie und Aortenbogenanomalien. Bei diesen Vorerkrankungen persistiert das erhöhte Risiko bis ins zweite Lebensjahr. (64)

Ein vergleichsweise relativ niedriges Risiko ist mit beispielsweise Ventrikelseptumdefekten (VSD) oder persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA) vergesellschaftet. (64)

Hämodynamisch signifikante CHD-Diagnosen sind die relevantesten Diagnosen in

Bezug auf RSV-Infektionen. Diese würden entsprechend von Präventionsmaßnahmen profitieren, um schwere Infektionen während des zweiten Lebensjahres zu verhindern. (64)

Kinder mit CHD erkranken besonders häufig an nosokomialen RSV-Infektionen. Muss eine Korrektur-Operation während einer symptomatischen RSV-Infektion durchgeführt werden, ist das Risiko für postoperative Komplikationen besonders hoch, im Detail besonders für postoperative pulmonale Hypertension. In Studien wurde postuliert, dass frühe Korrekturoperationen das Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund einer RSV-Infektion während der ersten Saison reduzieren. (63)

1.2.4 NEUROMUSKULÄRE UND NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN

Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen haben aufgrund der Muskelschwäche Schwierigkeiten Schleim abzu husten. Außerdem leiden diese Patienten/innen häufig an gastroösophagealem Reflux (GÖR) und Dysphagie. Zusammen ergibt sich so ein erhöhtes Risiko für Aspirationen. (35)

Kinder mit kongenitalen Malformationen des Nervensystems, Zerebralparese, Muskeldystrophie, oder Epilepsie sind vergleichsweise häufig aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert. Bei neuromuskulären Erkrankungen ist der Aufenthalt durchschnittlich länger, insofern als die Infektionen oft komplizierter verlaufen. (65)

1.2.5 IMMUNDEFIZIENZ/-SUPPRESSION

Kinder mit Immundefizienz oder immunsupprimierte Patienten/innen erkranken schwerer an RSV-Infektionen und zeigen zudem eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Auch die Virusausscheidung ist verlängert. Neutropenie und Lymphopenie wurden als Grund für die vermehrten LRT-Infektionen festgestellt. (35)

1.2.6 CHROMOSOMALE ERKRANKUNGEN

Die häufigste chromosomale Abnormität ist das Down-Syndrom (DS) bzw. Trisomie 21. Es ist mit immunologischen Beeinträchtigungen und Abnormitäten des Respirationstraktes vergesellschaftet was das Risiko für eine LRTI besonders erhöht. (35) Außerdem ist Trisomie 21 häufig mit CHD und gastrointestinalen Erkrankungen assoziiert. (66) Kinder mit Down-Syndrom haben im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen ein erhöhtes Risiko eine RSV-Infektion zu akquirieren und einen Krankenhausaufenthalt zur Genesung zu benötigen. (67) Ein Unterschied im Schweregrad der Infektion konnte nicht festgestellt werden. (68) Die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus ist in etwa doppelt so lang wie bei gesunden Kindern. (65) Kinder mit Trisomie 21 sind zum Zeitpunkt der Infektion älter als die Vergleichspopulation (9,8 Monate versus 3,5 Monate). (67)

Kongenitale Herzfehlbildungen und andere Komorbiditäten sind bei Down-Syndrom sehr häufig, wodurch das Risiko für eine Infektion bereits dadurch deutlich erhöht wird. Jedoch konnte Trisomie 21 in Studien als unabhängiger Risikofaktor für LRTI ebenfalls bestätigt werden. (67)

Auch andere chromosomale Abnormitäten, wie beispielsweise Deletion 22q11, konnten als Risikofaktoren identifiziert werden. (68)

1.2.7 ZYSTISCHE FIBROSE

In Studien wurde Zystische Fibrose (CF) als ein weiterer Risikofaktor für Infektionen mit RSV erfasst. (65) In Patienten/innen mit Zystischer Fibrose ist das Surfactant-Protein A reduziert. (69) Dieses und weitere Protein-Subtypen sollen in den Lungenalveolen die Oberflächenspannung aufrechterhalten und sind für das pulmonale angeborene Immunsystem essentiell. (65) Während einer RSV-Infektion wird ihre Produktion zusätzlich gehemmt. (41) Dieser Mangel an Surfactant könnte ein Grund für die hohen Raten an RSV-Hospitalisierungen in diesem Patienten/innen-Kollektiv sein. (65)

Ein weiter Risikofaktor könnte die Besiedelung der Lunge der CF-Patienten/innen mit *Pseudomonas aeruginosa* sein. Eine chronische Infektion und Kolonisation findet typischerweise im Winter statt und so könnte die bakterielle Besiedelung eine gleichzeitige virale Infektion begünstigen. (65) Umgekehrt könnte eine RSV-Infektion auch eine folgende Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* begünstigen. (53) Van Ewijk et al. (70) fanden, dass RSV in vitro als Verbindungs-Agens zwischen *Pseudomonas aeruginosa* und der Epithelzelle funktionieren könnte. Es wird vermutet, dass dieser Prozess durch Bindung des *Pseudomonas aeruginosa* mit dem Glykoprotein-G des RS-Virus in Gang gesetzt wird. (70)

Das Risiko für eine Exazerbation der CF ist mit der RSV-Aktivität assoziiert. (71) Re-Infektionen mit RSV kommt in Kinder mit CF häufiger vor. (72)

1.2.8 WEITERE RISIKOFAKTOREN

Schwere Verläufe treten typischerweise bei Vorliegen von zusätzlichen Erkrankungen und Risikofaktoren auf. Shi et al. (73) fanden signifikant höhere Raten an schweren RSV-Infektionen bei den folgenden Risikofaktoren: Frühgeburtlichkeit, geringes Geburtsgewicht, männliches Geschlecht, Geschwister, mütterliches Rauchen, Atopie, fehlendes Stillen und über sieben Personen im Haushalt. (73)

Kinder die zum Zeitpunkt der RSV-Saison jünger als sechs Monaten alt sind, haben ein erhöhtes Risiko an einer Infektion zu erkranken und einen Krankenhausaufenthalt zur Genesung zu benötigen. Ein unreifes Immunsystem, ebenso wie ein enges Atemwegssystem und die Tendenz zur humoralen Immunantwort mittels Produktion von TH2-Zellen sind hier ausschlaggebend. (35)

Männliche Säuglinge haben im Vergleich zu weiblichen ein erhöhtes Risiko an schweren RSV-LRT-Infektionen zu erkranken. (35,73,74) Der Grund hierfür könnte anatomischer Natur sein, insofern als Buben einen kürzeren und engeren Respirationstrakt haben. (35)

Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft stellt einen großen Risikofaktor für das spätere Erkranken des Kindes an LRTI oder „Wheezing“ dar. (61) Es führt zu Läsionen in der heranreifenden Lunge des ungeborenen Kindes. (75)

Auch Passivrauchexposition hat einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko und den Schweregrad der Erkrankung im ersten Lebensjahr. (61)

Ob die Inzidenz auch bei einer hohen Anzahl von Geschwistern beziehungsweise einer großen Anzahl von Personen im Haushalt erhöht ist, ist umstritten. Signifikant ist allerdings eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos bei im selben Haushalt lebenden Schulkindern oder bei einer Unterbringung in Kindertagesstätten. (61,75) RSV-Erkrankungsraten sind generell höher, wenn frühgeborene Kinder in Kontakt mit jungen Kindern stehen. (36)

Figueras-Aloy et al. (61) konnte in der FLIP-Studie einen protektiven Nutzen bei länger als zwei Monate gestillten Kindern feststellen. In der daran anschließenden FLIP-2 Studie konnte dieser Effekt nicht mehr nachgewiesen werden. (75)

1.3 SCHWERE VERLÄUFE UND AUFNAHME AUF DIE PICU

Zirka 10 % aller RSV-Infektionen in Kindern jünger als fünf Jahre sind so schwer, dass ein Krankenhausaufenthalt zur Genesung benötigt wird. (73) Die PICU-Zuweisungsrate variiert in unterschiedlichen Studien. In einer Studie aus Hong Kong wurden von insgesamt 4912 Kindern mit bestätigter RSV-Infektion 2,4 % zur PICU zugewiesen. (29) McCracken et al. (76) hingegen berechneten, dass 19 % von 6288 Kindern einen PICU-Aufenthalt benötigten. Bont et al. (77) verglichen in einer systematischen Review weltweite Studien über Schweregrade und PICU-Zuweisung bei Frühgeborenen. Die Zuweisungsrate zur PICU lag bei 2 – 12 %. (77)

Die Vergleichbarkeit der Schweregrade ist durch die von Land zu Land unterschiedlichen Aufnahmekriterien ins Krankenhaus und auf die PICU eingeschränkt. (77) Ein Problem bei der Einteilung und Definition des Schweregrades ist, dass Kinder mit leichten RSV-Infektionen typischerweise nicht im Krankenhaus aufgenommen und so in den Studien nicht erfasst werden. (21)

Zur Einteilung des Schweregrads einer unteren Atemwegsinfektion (LRTI) gibt es verschiedene Scoring-Systeme, die in unterschiedlichen Studien Anwendung finden. (78) Stellvertretend werden im Folgenden zwei Systeme beschrieben.

Die WHO definierte eine Einteilung in zwei Schweregrade der RSV LRTI. (47,79) Diese kann in Tabelle 4 nachvollzogen werden. (78)

Schweregrad	Klinische Zeichen
Sehr schwere RSV LRTI	Atemwegsinfektion (Husten oder erschwertes Atmen) UND LRTI (Tachypnoe ODER SpO2 < 95 %) UND Pulsoxymetrie < 90 % UND/ODER Trinkschwierigkeiten UND/ODER Bewusstseinsstörung/Bewusstlosigkeit

Schweregrad	Klinische Zeichen
Schwere RSV LRTI	Atemwegsinfektion (Husten oder erschwertes Atmen) UND LRTI (Tachypnoe ODER SpO2 < 95 %) UND Pulsoxymetrie < 93 %, Interkostale Einziehungen

Tabelle 4: Schweregradeinteilung der RSV LRTI modifiziert nach WHO (79)

Groothuis et al. (80) definierten einen LRTI-Score, welcher modifiziert in unserer Studie angewendet wurde. Er setzt sich aus drei Teil-Scores zu je null bis fünf Punkten zusammen, aus deren Median (bzw. Mittelwert) der Gesamtscore berechnet wird (siehe Tabelle 5). (80)

Punkte	Sauerstoffsättigung	Atemfrequenz	Interkostale Einziehungen, „Wheezing“, Rasselgeräusche
0	Normal (Keine URTI)	Normal (keine URTI)	Keine Veränderung (keine URTI)
1	Normal (URTI)	Normal (URTI)	Minimal
2	Vermindert, < 5 %	Gesteigert; 1-14/min	Mild
3	Vermindert, 5-10 %	Gesteigert; 15-30/min	Moderate
4	Vermindert, > 10 %	Gesteigert; > 30/min	Schwer
5	Atemunterstützung	Atemunterstützung	Atemunterstützung
Punkte		Score	
0		Normal (gesund)	
1		URT I	
2		Milde LRTI	
3		Moderate LRTI	
4		Schwere LRTI	
5		Schwere LRTI mit Atemunterstützung	

Tabelle 5: LRTI-Score modifiziert nach Groothuis et al. (80); URTI = Upper Respiratory Tract Infection

Neben den Scoring-Systemen wird der Schweregrad der Erkrankung oft an Parametern, wie PICU-Aufnahme, Dauer des Aufenthalts und Benötigung von Sauerstofftherapie, invasiver- und nicht-invasiver Beatmung festgemacht. (77)

Die mittlere Aufenthaltsdauer auf der PICU wird in der Literatur zwischen drei und elf Tagen angegeben. (81–83) 45 bis 87 % der Kinder benötigen Sauerstoff. Dieser wird für durchschnittlich sechs Tage verabreicht. (81,82)

Die Häufigkeit mechanischer Beatmungen variiert von Land zu Land. Während in Deutschland 26 % der Kinder nicht-invasiv und 12 % invasiv beatmet werden mussten (81), wurden in einer amerikanischen Studie 59 % invasiv beatmet. (59) In Großbritannien werden 99 bis 100 % invasiv beatmet. Als Zuweisungsgrund zur PICU wurde dort die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung angegeben. (6,84).

Kinder mit Risikofaktoren haben nicht nur ein höheres Risiko für eine schwerere Erkrankung, sondern benötigen auch häufiger PICU-Aufenthalte und Atemunterstützung. (82) Die Aufenthaltsdauer ist bei Kindern mit Risikofaktoren länger (5 vs. 9 Tage; $p < 0,001$), ebenso die Dauer der nicht-invasiven Beatmung (4 vs. 7 Tage; $p < 0,001$) und Dauer der Sauerstoffgabe (3 vs. 5 Tage; $p = 0,05$). (85) Van de Steen et al. (82) fanden in einer multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie, dass Frühgeborene häufiger zur PICU zugewiesen werden als Reifgeborene (41 % vs. 13 %) und die Aufenthaltsdauer signifikant länger ist (13 vs. 6 Tage; $p < 0,001$). Frühgeborene benötigten auch häufiger (73 % vs. 46 %) und signifikant länger Sauerstoff (9 vs. 4 Tage; $p < 0,001$) als Reifgeborene.

1.4 MORTALITÄT IN DER WESTLICHEN WELT UND ENTWICKLUNGSLÄNDERN

Über RSV-Infektionen in Entwicklungsländern und in den Tropen ist verglichen zu jenen der Westlichen Welt sehr wenig bekannt. (21) Vergleichsweise wenig Studien werden in Entwicklungsländern durchgeführt. (5) Fehlende finanzielle Mittel, ebenso wie unzureichende Laboreinrichtungen verhindern oft die Virus-Identifizierung und deren spezifische Behandlung. (86) Mortalitätsraten sind, besonders in den Entwicklungsländern, schwierig festzustellen, da ein großer Teil der Kinder außerhalb des Krankenhauses verstirbt. (82) Für das Jahr 2005 wird geschätzt, dass weltweit 33,8 Millionen Infektionen in Kindern unter fünf Jahren auf RSV zurückzuführen waren. Mehr als doppelt so viele traten in den Entwicklungsländern verglichen mit den

Industriestaaten auf. In mindestens 3,4 Millionen Fällen war ein Krankenhausaufenthalt zur Genesung nötig. Nair et al. (78) schätzten, dass etwa 66.000 bis 199.000 Kinder an einer RSV-Infektion verstarben. Nur 1 % dieser Todesfälle trat in den Industriestaaten auf. (78) Eine rezente Review und Studie von Shi et al. (87) verglich Daten von Studien aus allen Teilen der Welt und fand, dass bei 28 % aller LRTIs RSV der auslösende Erreger war. Etwa die Hälfte aller RSV-LRTI trat in fünf Ländern (Indien, China, Nigeria, Pakistan und Indonesien) auf, wobei in diesen Ländern 43 % aller Kinder unter fünf Lebensjahren wohnen. RSV war für 13 bis 22 % aller LRTI-Todesfälle in Kindern verantwortlich. Morbiditäts- und Mortalitätsraten variieren in Ländern, Regionen und weltweit, sowie von Jahr zu Jahr. Es wurde generell ein abnehmender Trend an Todesfällen festgestellt. (87)

Weber et al. (88) untersuchten 574 Kinder mit nachgewiesener RSV-Infektion während vier RSV-Episoden (1993 bis 1996) in Gambia, Westafrika. Bei 2,4 % der Kinder konnte eine relevante Vorerkrankung festgestellt werden, 16 % benötigten eine Sauerstoffgabe und 2,4 % der Kinder verstarb. (88)

Cherian et al. (27) analysierten in einer prospektiven südindischen Studie 328 Kinder mit LRTI. Bei 57 % der Kinder konnten RSV nachgewiesen werden. Acht Kinder (7 %) verstarben im Verlauf, fünf davon an den Folgen der LRTI, drei weitere aufgrund einer Vorerkrankung. (27)

Leung et al. (29) schlossen 118 Kinder auf acht PICUs in Hong Kong in ihre Studie mit ein. 6,8 % der Patienten verstarben. Die Mortalität war höher bei Kindern die Kontakt mit erkrankten Kinder gehabt hatten ($p=0,060$). (29)

In einer englischen Studie wurden 406 intensivpflichtige Kinder eingeschlossen. Die Mortalitätsrate lag bei 8,6 %. (6) Eine spätere Studie im selben Krankenhaus umfasste 54 Kinder mit nosokomial erworbener RSV-Infektion. 15 % der Kinder verstarben, 7,4 % an den direkten Folgen der RSV-Infektion, der Rest aufgrund anderer zugrundeliegender Erkrankungen. (89)

Runge et al. (81) untersuchten in einer multizentrischen prospektiven Surveillance-Studie in Deutschland Atemwegsinfekte auf der PICU. Von 279 Kindern wurden 31 % positiv auf RSV getestet, 15 % davon wurden als lebensbedrohlich eingestuft, 2 % verstarben. (81)

2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Diese Diplomarbeit soll einen Überblick über Verläufe und Risikofaktoren schwerer intensivpflichtiger RSV Infektionen an der Grazer Kinderklinik geben. Das Ziel der Studie ist die Analyse der hospitalisierten Kinder hinsichtlich Morbidität, Mortalität sowie deren zugrundeliegende Risikofaktoren und Erkrankungen.

Es existiert bereits eine ähnliche Studie von Thorburn, K. (6) aus dem Jahre 2009, in der Todesfälle von Kindern mit RSV-Infektionen betreffend der vorbestehenden Erkrankungen verglichen wurden. An dieser Studie orientiert sich die vorliegende Arbeit.

FRAGESTELLUNG(EN): Sind vorbestehende Erkrankungen mit einem höheren Mortalitätsrisiko im Rahmen einer schweren RSV-Infektion vergesellschaftet? Welche Vorerkrankungen sind relevant? Können andere Risikofaktoren (z.B. Alter bei Aufnahme, Gestationsalter, Geschlecht, Anzahl an Geschwistern, Passivrauchexposition) identifiziert werden?

HYPOTHESE: Vorbestehende Erkrankungen sind mit einem höheren Mortalitätsrisiko im Rahmen einer schweren RSV-Infektion vergesellschaftet.

NEGATIVHYPOTHESE: Vorbestehende Erkrankungen sind nicht mit einem höheren Mortalitätsrisiko vergesellschaftet.

3 MATERIAL UND METHODEN

Das Thema der Studie ist die retrospektive Untersuchung von Mortalität, Morbidität, Risikofaktoren und zugrundeliegenden Erkrankungen bei schweren RSV-Infektionen, die eine Aufnahme an der pädiatrischen Intensivstation (PICU) notwendig machen. Motiv hierfür ist, dass weltweit sehr viele kindliche Todesfälle direkt oder indirekt mit RSV-Infektionen einhergehen. Dabei wurde beobachtet, dass viele dieser Kinder schwere Grunderkrankungen hatten.

Die Datenerhebung erfolgte mittels retrospektiver Datenanalyse, bei welcher Kinder mit gesicherter RSV-Infektion an der Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz im Zeitraum von 2006 bis 2015 (01.01.2006 bis 31.12.2015) erhoben wurden. Diese Daten wurden der Datenbank der pädiatrischen Intensivstation entnommen.

Als Einschlusskriterien für diese Studie wurden eine nachgewiesene RSV-Infektion (auch RSV-Ko-Infektion) und ein Aufenthalt an der pädiatrischen Intensivstation definiert. Als Ausschlusskriterien galten Bronchiolitiden ohne sicheren RSV-Nachweis.

Die für die Studie relevanten Aufenthalte wurden mit Hilfe der folgenden ICD-10 Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) gesucht: J20.5 (Akute Bronchitis durch RS-Viren), J21.0 (Akute Bronchiolitis durch RS-Viren) und B97.4 (RS-Viren als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind). Im Anschluss wurde ein Filter gesetzt, um schließlich nur die Kinder zu erfassen, die eine Bewegung von der Normalstation auf die PICU aufwiesen, bzw. auch jene, die direkt an der PICU aufgenommen wurden.

Für die Auswertung der Daten wurden der Aufnahmezustand, die weiterführenden Dekurse, der Entlassungsbericht, sowie die Labordaten während des Aufenthalts, die radiologischen Befunde und die virologischen Befunde herangezogen.

Dabei wurden erfasst: Geburtsdatum, Alter bei PICU-Aufnahme, Aufnahmezeitpunkt, Geschlecht, Gestationsalter, Frühgeburtlichkeit < 37 Schwangerschaftswochen, Einlings-, bzw. Mehrlingsgeburt, Aufnahmegrund, Todesursache, LRTI-Score (Grad 1-5), Palivizumab-Prophylaxe, nosokomiale Infektion, Atemunterstützung, Sauerstoffbedarf in Tagen und beatmungsspezifische Parameter und Verfahren (Low-Flow-Sauerstofftherapie bzw. High-Flow-Sauerstofftherapie, CPAP-Anwendung, mechanische Beatmung, Intubation), Hochfrequenzoszillation (HFO), Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO).

Als relevante Vorerkrankungen wurden definiert: BPD, CF, neurologische Erkrankungen (intra- bzw. periventrikuläre Hirnblutung, periventrikuläre Leukomalazie - I/PVH, PVL), chromosomale Abnormitäten, Immundefekte bzw. -suppression, CHD, IRDS (Infant Respiratory Distress Syndrome) und nicht-kardiale Fehlbildungen. Als weitere Risikofaktoren wurden festgelegt: Passivrauch-Exposition und Anzahl der Geschwister.

Zur Beschreibung der RSV-Diagnosesicherung wurde der virologische Befund und das dafür gewonnene Material herangezogen. Weiters wurde hinsichtlich medikamentöser Therapie die Gabe von Antibiotika, Bronchodilatoren und Kortison erhoben.

Folgende Laborwerte wurden analysiert: CRP (maximaler Wert), IT-Ratio (maximaler Wert) und pCO₂ (maximaler Wert).

Um den initialen Zustand der Kinder bei PICU-Übernahme zu erfassen, wurden die ehest erfassten Laborwerte ausgewertet: Die Leukozyten-Zahl, die Lymphozyten-Prozentzahl und der Natriumwert wurden bei einer Übernahme von der Normalstation vom Laborblatt der ersten Blutabnahme auf der Intensivstation übernommen. Wurde das Kind direkt von der Akutambulanz auf die PICU übernommen, wurde der Wert des

Aufnahmelabors der Ambulanz bevorzugt. In einigen Fällen konnten diese Werte nicht erhoben werden, bei diesen Kindern wurde auf den ersten dokumentierten Wert während des PICU-Aufenthalts zurückgegriffen.

Der Sauerstoffbedarf wurde nach Anzahl der benötigten Tage klassifiziert. Dabei wurde ein Bedarf unter 24 Stunden als ein Tag definiert, ein Bedarf über 24 Stunden als zwei Tage, usw. Als Sauerstoffbedarf wurde jegliche Applikation von Sauerstoff (Low-Flow-Sauerstoff, High-Flow-Sauerstoff, CPAP und mechanische Beatmung) gewertet.

An die oben beschriebene zeitliche Definition lehnte sich auch die Auswertung des PICU-Aufenthalts an. Auch hier galt ein Aufenthalt unter 24 Stunden als ein Tag, über 24 als zwei Tage, usw. Dementsprechend wurden auch kurze Aufenthalte von nur wenigen Stunden als ein Tag angenommen.

Das Gestationsalter wurde in der üblichen Schreibweise „Wochen plus Tage“ erhoben. Als Frühgeburtlichkeit wurde eine Schwangerschaftsdauer von unter 37 Wochen (bis einschließlich 36+6 Wochen) angenommen. Alle Kinder, die ab 37+0 Schwangerschaftswochen geboren wurden, wurden demnach als „reif“ bezeichnet. Es erfolgte die weitere Unterteilung des Gestationsalters nach der gängigen Einteilung der Neonatologie in die folgenden Gruppen: „Late Preterm“ (34+0 bis 36+6), „Moderately Preterm“ (32+0 bis 33+6), „Very Preterm“ (< 32+0).

Der LRTI-Score dient der Beurteilung des Schweregrades der respiratorischen Infektion. Er wurde modifiziert von Groothuis et al. (80) übernommen (siehe Kapitel 1.3). Er unterteilt die Erkrankung in die folgenden fünf Grade:

- Grad 1: Infektion der oberen Atemwege
- Grad 2: Infektion der unteren Atemwege ohne Atemnotsymptomatik
- Grad 3: Infektion der unteren Atemwege mit Atemnotsymptomatik
- Grad 4: Infektion der unteren Atemwege mit Sauerstoffbedarf
- Grad 5: Infektion der unteren Atemwege mit Notwendigkeit von Atemunterstützung

Die weitere Datenverarbeitung erfolgte anschließend indirekt personenbezogen, wobei die Pseudonymisierung über eine fortlaufende Nummer erfolgte.

3.1 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die oben genannten Daten wurden mittels „© Microsoft®™ Excel™®“ gesammelt und anschließend in den Programmen „© Microsoft®™ Excel™®“ und „IBM SPSS Statistics 23“ die statistische Auswertung durchgeführt. Hierbei wurde für nominal skalierte Werte eine Häufigkeitsanalyse mit grafischer Darstellung gewählt, metrische Merkmale wurden mittels deskriptiver Statistik (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) beschrieben. In weiterer Folge wurden zur statistischen Analyse der Pearson'sche Chi-Quadrat-Test für nominale Daten, sowie der t-Test und der exakte Test nach Fisher für numerische Daten verwendet. Ab einem Wert von $p < 0,05$ wurde eine statistische Signifikanz angenommen.

4 ERGEBNISSE

Im Zeitraum 01.01.2006 bis 31.12.2015 wurden initial 182 Kinder erfasst, die mit einem der oben beschriebenen ICD-Codes auf die PICU aufgenommen wurden. Im Laufe der Datenerhebung stellte sich bei zwölf Kindern heraus, dass sie keine RSV-positive Infektion hatten bzw., dass keine RSV-Infektion nachgewiesen werden konnte. Elf weitere Kinder hatten zwar eine RSV-positive Infektion, jedoch wurden sie während der Zeit der Erkrankung nicht auf die PICU aufgenommen. Drei Kinder waren RSV-positiv getestet worden und wurden auf die PICU übernommen, jedoch konnten aus der Dokumentation der Aufenthalte zu wenige Daten erhoben werden, sodass auch diese drei Kinder aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Schlussendlich ergab sich so eine Population von 156 Kindern, die beide Haupteinschlusskriterien erfüllten und aus deren Aufenthaltsdokumentation die nötigen Werte erhoben werden konnten.

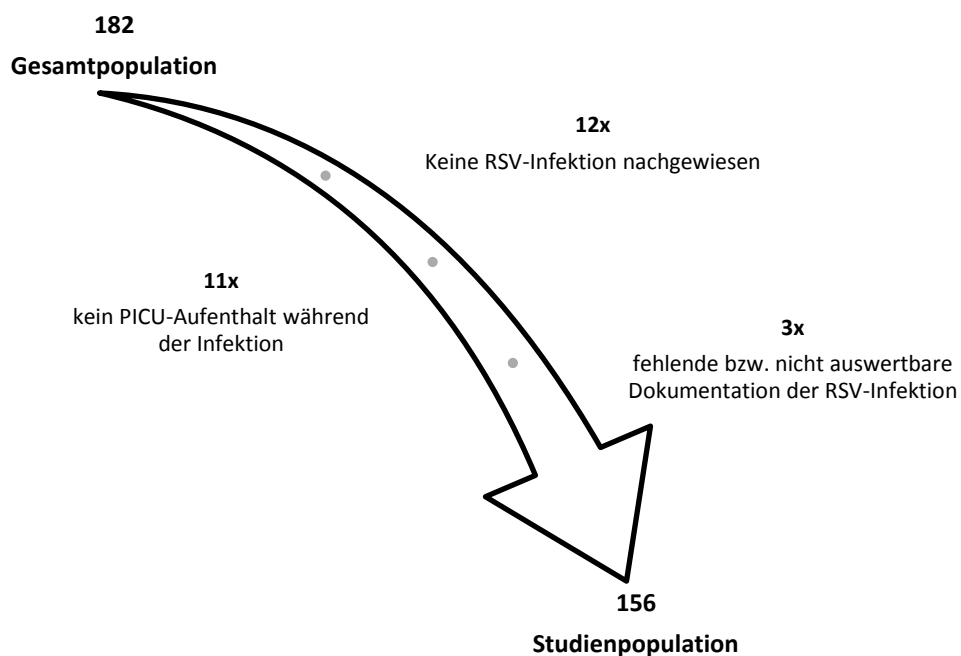


Abbildung 2: Studienpopulation

4.1 RELEVANTE VORERKRANKUNG

Als relevante Vorerkrankung für eine RSV-Infektion wurden definiert: BPD, zystische Fibrose, neurologische Erkrankungen, chromosomale Abnormitäten, CHD, nicht-kardiale Fehlbildungen sowie IRDS. In der Studienpopulation hatten 65 Kinder (42 %) eine oder mehrere dieser relevanten Vordiagnosen.

Diese Vorerkrankungen teilten sich wie folgt auf:

Erkrankung	Anzahl der Kinder	Prozent
CHD	41	63 %
Nicht-kardiale Fehlbildung	37	57 %
Neurologische Erkrankung	9	14 %
BPD	5	7,7 %
IRDS	5	7,7 %
Chromosomale Abnormitäten	5	7,7 %
Zystische Fibrose	0	0,0 %

Tabelle 6: Relevante Vorerkrankungen innerhalb der Studienpopulation

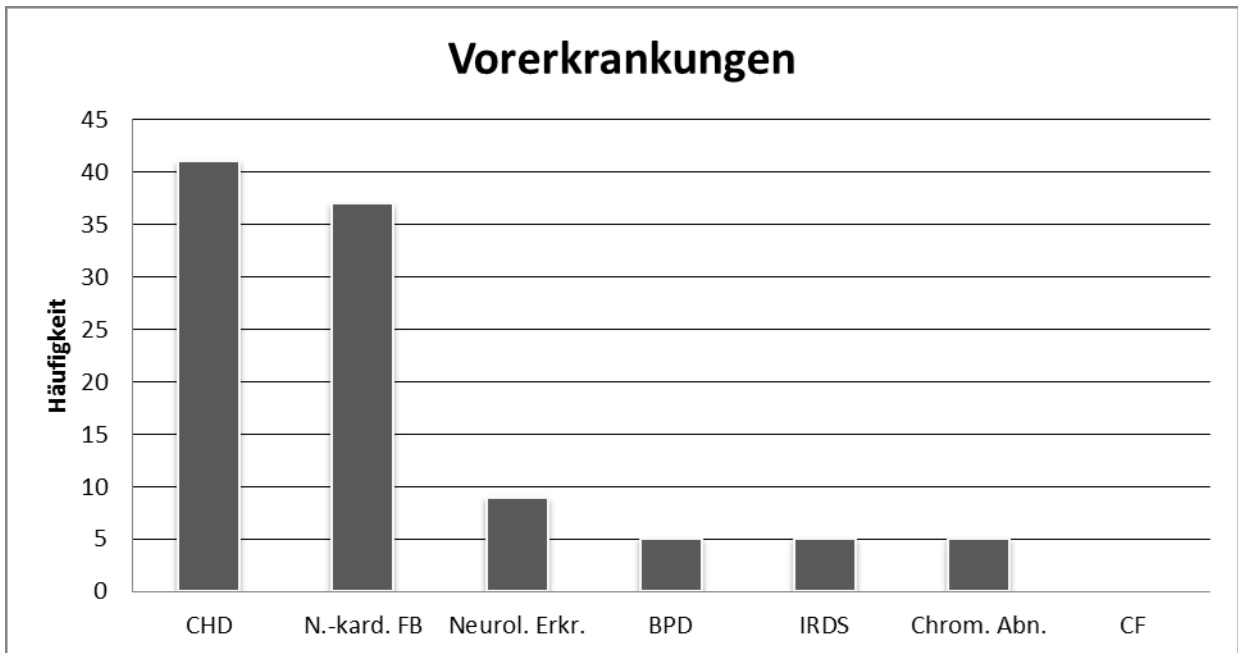


Abbildung 3: Vorerkrankungen in der Studienpopulation

Für die genauere Unterteilung der neurologischen Erkrankungen, chromosomalen Abnormitäten und nicht-kardialen Fehlbildungen siehe Tabelle 7, Tabelle 8 und Tabelle 9.

Neurologische Erkrankung	Anzahl der Kinder
PVL	4
IVH	2
Epilepsie	1
Lissenzephalie	1
Balkenhypoplasie	1

Tabelle 7: Auflistung der neurologischen Erkrankungen

Chromosomale Erkrankung	Anzahl der Kinder
Trisomie 21	1
Jeune-Syndrom	1
Wiedemann-Beckwith-Syndrom	1
Trisomie 18	1
Jacobsen-Syndrom	1

Tabelle 8: Auflistung der chromosomalen Erkrankungen

Nicht-kardiale Fehlbildung	Anzahl der Kinder
Fehlbildungen der Nieren und Harnwege	17
Fehlbildungen des Ösophagus bzw. Magens	6
Fehlbildungen der Atemwege	4
Hypospadie	4
Fehlbildungssyndrome (inkl. VACTERL)	3
Fehlbildungen des Skeletts	2
Gehörgangsatresie	2
Gaumenspalte bzw. Lippenspalte	2
Hypothyreose	2
Asplenie	1
Fehlbildungen von Gefäßen	1
Hydrocele testis (primär)	1
Makrozephalus	1
Optikusatrophie	1

Tabelle 9: Auflistung der nicht-kardialen Fehlbildungen

4.2 RISIKOFAKTOREN

In der nachfolgenden Tabelle werden die Risikofaktoren zusammengefasst:

Risikofaktor	Anzahl	Prozent
Frühgeburtlichkeit	52	33 %
Geschwister	46	31 %
Bakterielle Superinfektion	38	24 %
Mehrling	16	10 %
Nosokomiale Infektion	10	6,4 %
Passivrauchexposition	7	4,5 %
Immundefizienz /-suppression	0	0,0 %

Tabelle 10: Zusammenfassung der Risikofaktoren

4.2.1 GESTATIONSDALTER

Die Frühgeburtlichkeit (definiert als <37 Schwangerschaftswochen) lag in dieser Studienpopulation bei 33 % (52 Kinder). 104 Kinder (67 %) wurden nach der 37 Schwangerschaftswoche geboren und wurden somit als „reif“ angenommen. Es erfolgte die weitere Einteilung nach der gängigen Neonatologie-Klassifikation in die weiteren Gruppen:

Bezeichnung	Schwangerschaftswochen	Anzahl	Prozent
Reif	> 36+6	104	67 %
Late Preterm	34+0 bis 36+6	26	17 %
Moderately Preterm	32+0 bis 33+6	13	8,3 %
Very Preterm	< 32+0	13	8,3 %

Tabelle 11: Einteilung der Frühgeborenen nach der neonatologischen Klassifikation (angegeben als Schwangerschaftswochen + Tage)

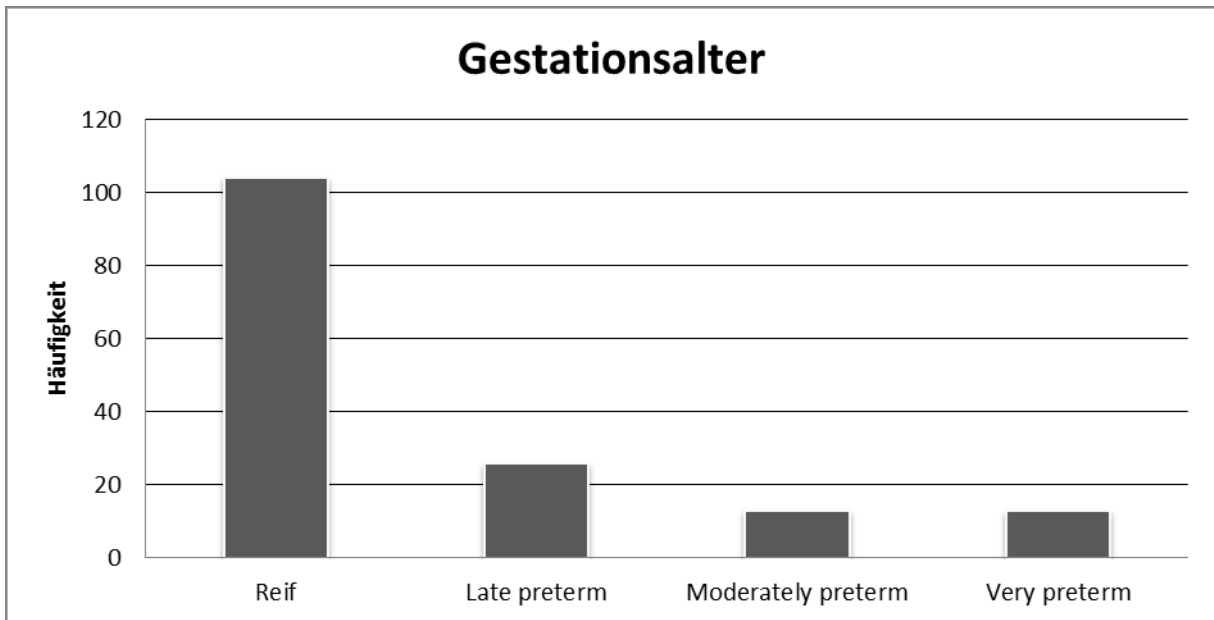


Abbildung 4: Gestationsalter nach der neonatologischen Klassifikation der Frühgeburtlichkeit

Aus der Gruppe der reifgeborenen Kinder (104 von 156; 67 %) konnte bei 36 Kindern (35 %) eine oder mehrere als relevant definierte Vorerkrankung(en) festgestellt werden. Die genaue Aufteilung ist Tabelle 12 zu entnehmen.

Vorerkrankung	Anzahl	Prozent
CHD	29	28 %
Nicht-kardiale Fehlbildung	16	15 %
Chromosomale Abnormität	5	4,8 %
Neurologische Erkrankung	4	3,8 %
IRDS	1	1,0 %
CF	0	0,0 %

Tabelle 12: Vorerkrankungen in der Gruppe der reifgeborenen Kinder

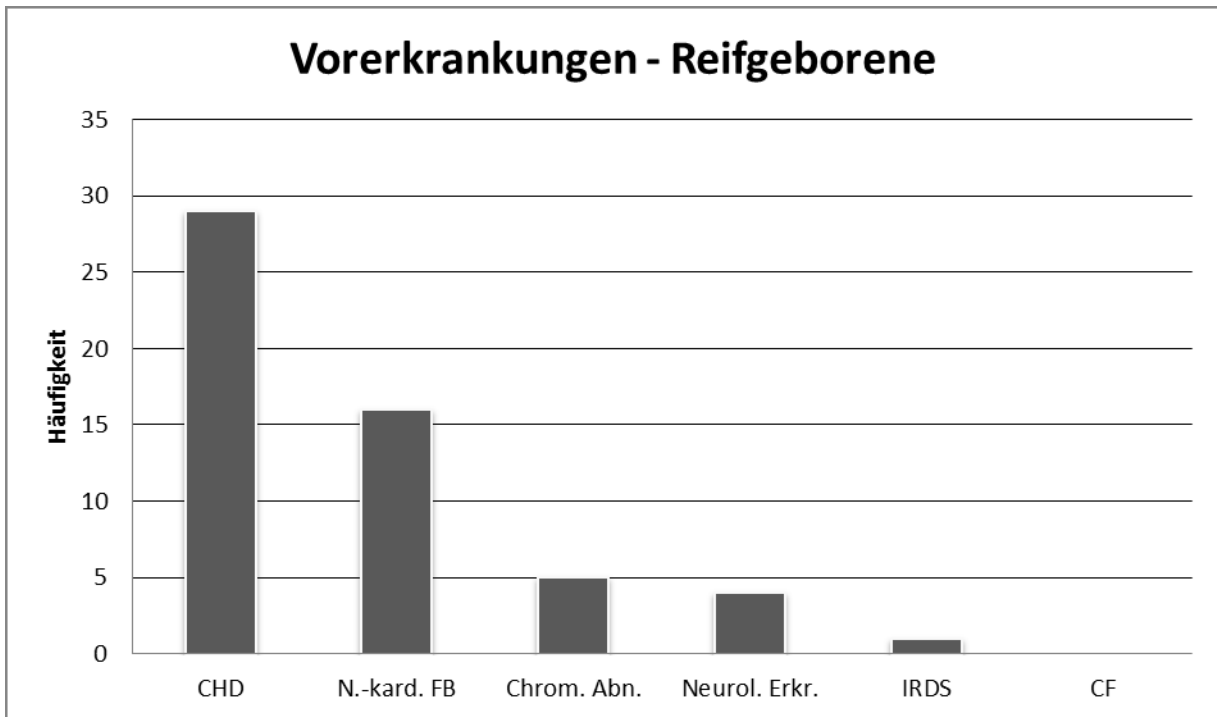


Abbildung 5: Vorerkrankungen der Reifgeborenen

In der Gruppe der frühgeborenen Kinder hatten 29 Säuglinge (56 %) eine oder mehrere Vorerkrankung(en). Diese sind in Tabelle 13 dargestellt. Zusätzliche Vorerkrankungen konnten innerhalb der Gruppe der Frühgeborenen häufiger festgestellt werden (56 % vs. 35 %; $p=0,012$).

Vorerkrankung	Anzahl	Prozent
Nicht-kardiale Fehlbildung	21	40 %
CHD	12	23 %
IRDS	8	15 %
Neurologische Erkrankung	6	12 %
BPD	5	9,6 %
Chromosomale Abnormität	0	0,0 %
CF	0	0,0 %

Tabelle 13: Vorerkrankungen in der Gruppe der frühgeborenen Kinder

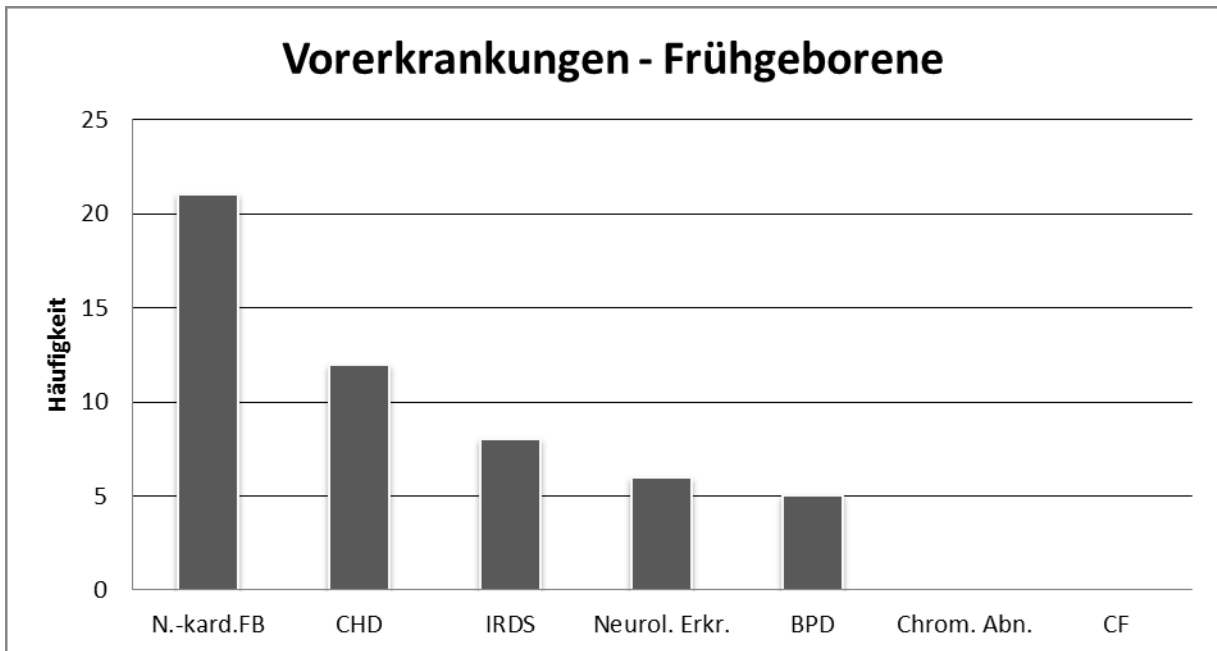


Abbildung 6: Vorerkrankungen der Frühgeborenen

4.2.2 NOSOKOMIALE INFEKTION

Im Zuge eines Spitalaufenthalts erkrankten zehn Kinder (6,4 %) an einer nosokomialen RSV-Infektion, alle anderen Infektionen (146 Kinder; 94 %) waren ambulant erworben.

4.2.3 IMMUNDEFIZIENZ/-SUPPRESSION

Von allen 156 Kindern wies keines eine Immundefizienz auf, auch war keines der Studienkinder vor Auftreten der RSV-Erkrankung immunsupprimiert.

4.2.4 MEHRLINGE

Von den 156 Studienkindern wurden 90 % (140 Kinder) als Einlinge entbunden. 16 Kinder (10 %) wurden als Mehrlinge (Zwillinge oder Drillinge) geboren. Jeder Mehrling war gleichzeitig ein Frühgeborenes.

4.2.5 BAKTERIELLE SUPERINFEKTION

Zum Nachvollziehen einer eventuellen bakteriellen Ko-Infektion wurde der mikrobiologische Befund ausgewertet. Es ließ sich bei insgesamt 38 Kindern (24 %) eine solche feststellen. Das Probenmaterial stammte dabei zu 87 % (33 Proben) aus dem Nasensekret, dreimal (7,9 %) wurde das Trachealsekret verwendet und eine Blutkultur (2,6 %) war getestet worden, diese war positiv auf Pertussis.

Die häufigsten Erreger können in Abbildung 7 nachvollzogen werden.

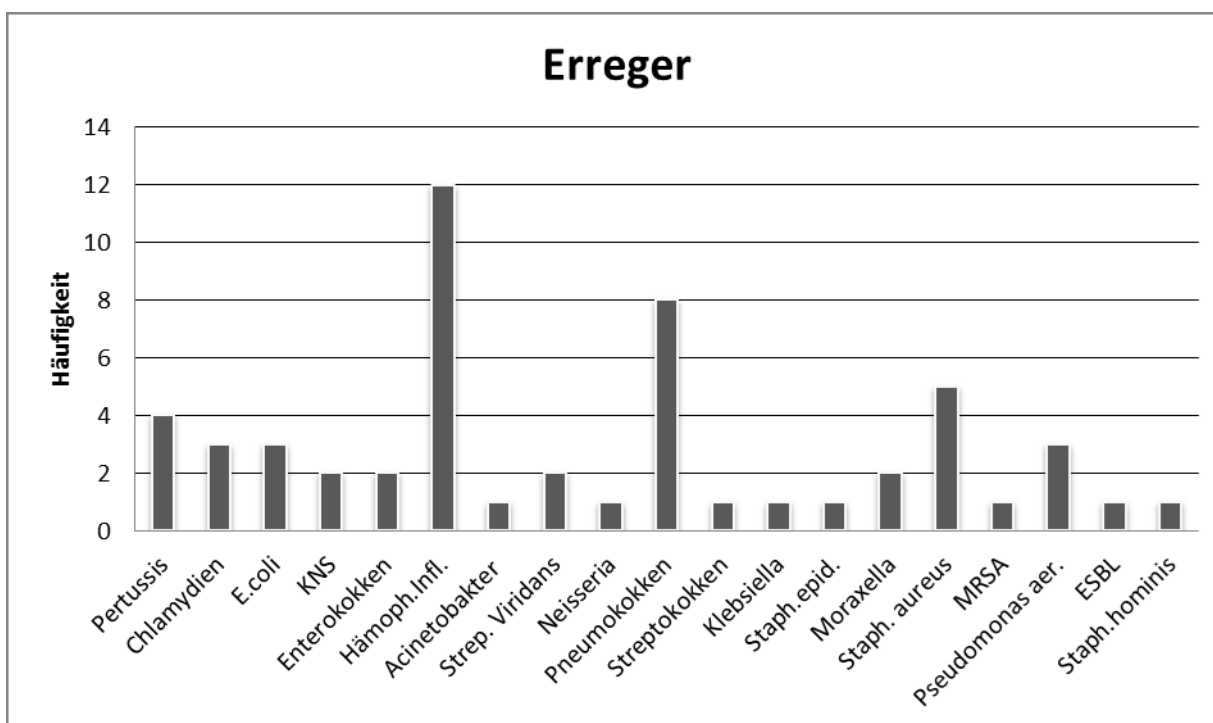


Abbildung 7: Erreger der bakteriellen Ko-Infektion (KNS = Koagulase negative Staphylokokken; MRSA = Multiresistenter Staphylococcus aureus; ESBL = Extended-Spectrum-Betalaktamasen)

Bei den Kindern mit bakterieller Superinfektion lag der maximale CRP-Wert im Mittel bei $63,3 \pm 53,9$ mg/L (n=35), bei jenen ohne bei $31,2 \pm 45,2$ mg/L (n=96). Vergleicht man nun beide Gruppen mittels T-Test ergibt sich daraus eine statistische Signifikanz (p=0,003).

4.2.6 WEITERE RISIKOFAKTOREN

Als weitere Risikofaktoren wurden Passivrauchexposition und eine hohe Anzahl an Geschwistern angenommen. Es konnte bei sieben Kindern (4,5 %) eine Passivrauchexposition festgestellt werden. 81 erkrankte Kinder (54 %) waren Einzelkinder, 46 Patienten/innen (31 %) hatten Geschwister, ein Kind wuchs in einem Haushalt mit fünf weiteren Kindern auf (0,7 %). (Median 0; Bereich: 0 - 5)

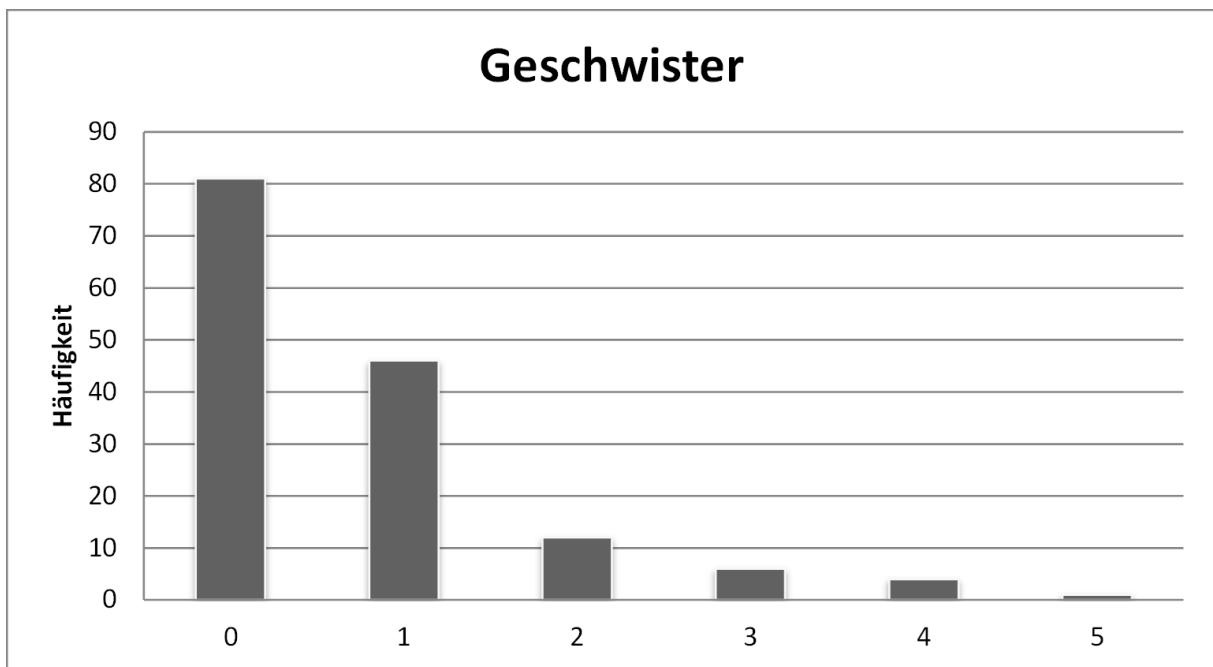


Abbildung 8: Anzahl der Geschwister in der Studienpopulation

4.3 THERAPIE UND LABORWERTE

4.3.1 ATEMUNTERSTÜTZUNG

Eine Sauerstoffgabe benötigten insgesamt 138 von 156 Kindern (89 %). Der Median der Dauer der Sauerstoffgabe (jegliche Applikation von Sauerstoff) war vier Tage. (Auswertbare Fälle: n=94). Das Minimum lag bei einem Tag (18 %), das Maximum bei 30 Tagen (1,1 %).

Am häufigsten wurde zur Atemunterstützung eine Low-Flow-Sauerstoffgabe verwendet (83 Kinder; 60 %). Eine Unterstützung durch CPAP erhielten 77 Kinder (50 %). Hierbei lag der mediane Bedarf bei vier Tagen (Bereich: 1 – 23 Tage). Zur besseren Toleranz der CPAP-Atemunterstützung wurde bei 22 Kindern (29 %) eine Sedierung eingeleitet. Eine Intubation und mechanische Atemunterstützung war bei 26 von 156 Kindern (17 %) nötig. Diese war im Median für neun Tage andauernd (Bereich 1 – 13 Tage). Bei einem Kind war eine HFO zur Unterstützung der Atmung notwendig (0,6 %), eine ECMO zur Kreislaufunterstützung war in keinem Fall erforderlich.

Atemunterstützung	Anzahl	Prozent
Low-flow-Sauerstoffgabe	83	60 %
High-flow-Sauerstoffgabe	5	3,3 %
CPAP	77	50 %
Mechanische Beatmung	26	17 %
HFO	1	0,6 %
ECMO	0	0,0 %

Tabelle 14: Auflistung der benötigten Atemunterstützung

4.3.2 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Zur Beschreibung der Therapie wurden drei Pharmaka ausgewählt: Bronchodilatoren, Kortison und Antibiotika. Aus der Studienpopulation benötigten insgesamt 72 Kinder (46 %) eine Bronchodilatator-Applikation, 60 (aus 153; 39 %) Kinder erhielten Kortison, ein Antibiotikum erhielten 66 Kinder (42 %).

4.3.3 LABORWERTE

Die laborchemischen Daten konnten nicht bei allen Säuglingen erhoben werden (Auswertbare Fälle jeweils in Klammer angeführt).

Der maximale CPR-Wert während des PICU-Aufenthalts lag bei 22 mg/L (Bereich: 0,6 – 254,7) (n=131). Die IT-Ratio lag bei Null (n=111). Das Minimum lag bei 0, das Maximum bei 0,7. Die Leukozytenzahl bei der Aufnahme lag bei 11,8 G/L (n=154). Die Lymphozyten-Prozentzahl am Aufnahmetag lag bei 39,9 % (n=154). Der Natriumwert lag zwischen 117 mmol/L und 152 mmol/L (n=139), der errechnete Mittelwert lag bei 138,1 mmol/L. Acht Kinder (5,1 %) hatten eine Hyponatriämie.

Der maximale pCO₂-Wert lag bei 55,7 mmHg (n=103). Das Minimum konnte bei 31 mmHg festgestellt werden, das Maximum lag bei 128 mmHg.

Die genauen Angaben der Laborwerte sind in Tabelle 15 angegeben.

Laborwert	Mittelwert	Median (Bereich)
CRP (max. Wert)	39,5 ± 49,5 mg/L	22 mg/L (0,6 – 254,7)
IT-Ratio (max. Wert)	0,1 ± 0,1	0 (0 – 0,7)
Leukozyten-Zahl (bei Aufnahme)	11,8 ± 5,6 G/L	10,4 G/L (4 – 41,8)
Lymphozyten (bei Aufnahme)	39,9 ± 17,3 %	41 % (5 – 83)
Natrium (bei Aufnahme)	138,1 ± 3,8 mmol/L	138 mmol/L (117 – 152)
pCO₂ (max. Wert)	55,7 ± 14,1 mmHg	54,4 mmHg (31 – 128)

Tabelle 15: Laborwerte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung, sowie Median (Bereich)

4.4 MORTALITÄT

Das Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob vorbestehende Erkrankungen mit einem höheren Mortalitätsrisiko im Rahmen einer schweren RSV-Infektion vergesellschaftet sind.

Von den 156 eingeschlossenen Kindern verstarb während des Aufenthaltes auf der PICU eines (0,6 %). Dieses Kind hatte eine CHD. Ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko bei CHD ergab sich nicht ($p=0,093$). Das verstorbene Kind war ein reifgeborener Einling ohne Geschwister. Eine nosokomiale Infektion lag nicht vor, ebenso konnte keine Passivrauchexposition festgestellt werden.

Das Alter des verstorbenen Kindes war im Vergleich zum medianen Lebensalter der Überlebenden höher. (25 Monate vs. 2 Monate). Ein signifikanter Unterschied ergibt sich daraus nicht ($p=0,122$).

Signifikant ist der Vergleich zwischen dem verstorbenen Kind und den Überlebenden hinsichtlich Benötigung einer invasiven Beatmung ($p=0,025$), der Vergleich der Notwendigkeit einer Low-Flow-Sauerstoffgabe ($p=0,285$), High-Flow-Sauerstoffgabe ($p=0,854$), sowie der CPAP-Anwendung ($p=0,313$) ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

4.5 BASISDATEN DES AUFENTHALTS

4.5.1 SAISONALE VERTEILUNG

Die Auswertung der saisonalen Verteilung der RSV-Infektionen mit PICU-Aufenthalt zeigte eine Spitze in den Wintermonaten. Von 156 Kindern wurden 39 im Februar aufgenommen (25 %) und 37 im Jänner (24 %). In den Sommermonaten (Juli, August und September) wurden jeweils nur zwei Kinder (1,3 %) pro Monat aufgenommen. Die graphische Darstellung ist in Abbildung 9 nachzuvollziehen.

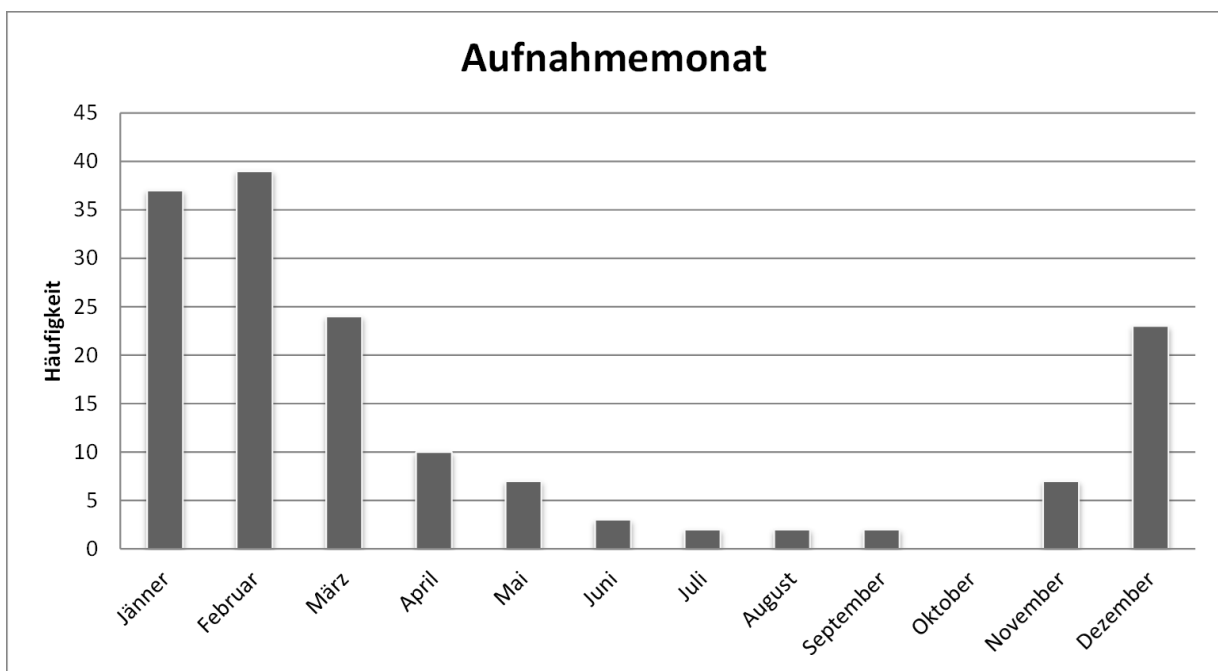


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Aufnahmemonate

4.5.2 GESCHLECHTSVERTEILUNG

Bezüglich des Geschlechts ließ sich in dieser Studienpopulation eine Mehrheit an männlichen Kindern feststellen. Von den 156 Kindern waren 67 weiblich (43 %) und 89 männlich (57 %).

4.5.3 CHRONOLOGISCHES ALTER

Der Median des Durchschnittsalters bei Aufnahme auf die PICU lag bei zwei Monaten. Das jüngste Kind war null Monate alt, das Älteste 181 Monate.

4.5.4 GEBURTSMONAT

Bei den Geburtsmonaten zeigte sich eine Spitze mit 28 Kindern im November (18 %). Die zweitmeisten Kinder wurden im Jänner geboren (24 Kinder; 15 %), gefolgt vom Dezember (21 Kinder; 14 %).

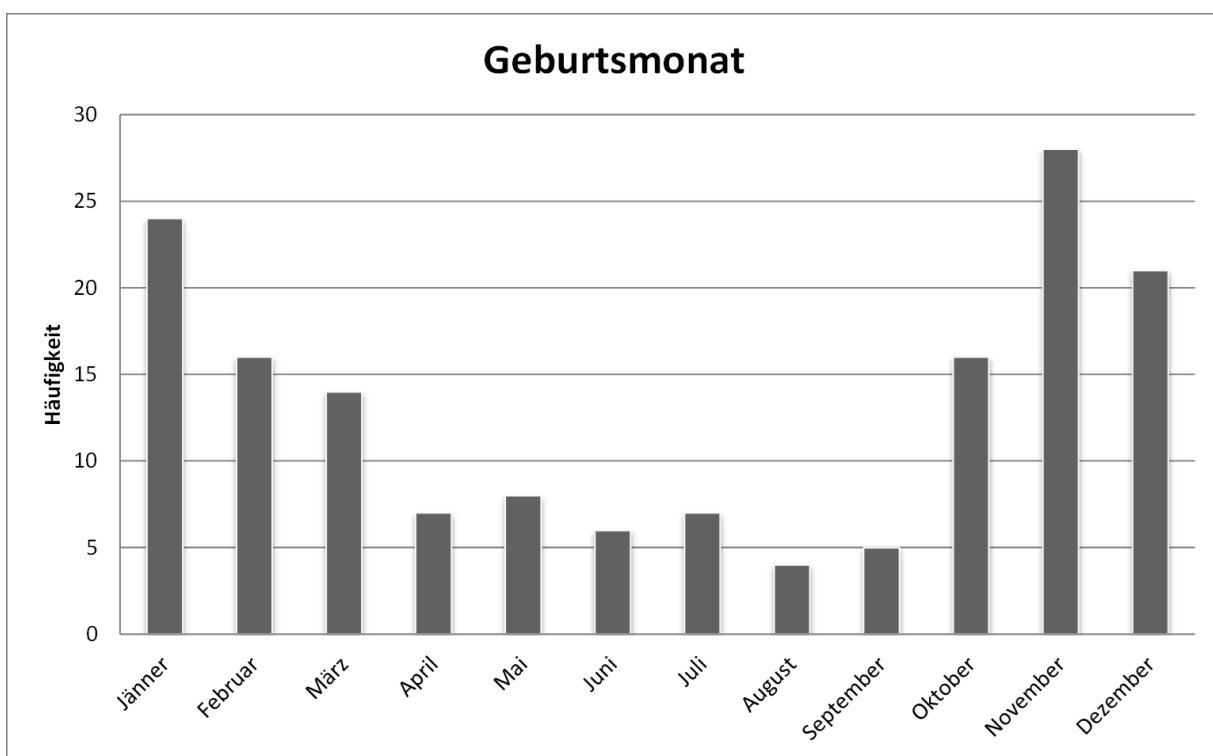


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Geburtsmonate

4.5.5 PICU-AUFENTHALT

Die mediane Dauer des PICU-Aufenthalts lag bei sechs Tagen. Das Minimum lag bei einem Tag (17 Kinder; 11 %), der längste Aufenthalt dauerte 171 Tage (1 Kind; 0,6 %).

4.5.6 LRTI-SCORE

Der Schweregrad der Infektion wird durch den LRTI-Score eingeteilt. Näheres hierzu siehe Kapitel „Material und Methoden“. Der Median lag bei fünf (Bereich: 2 – 5). Da es sich bei diesem Patientenkollektiv um Kinder auf der PICU handelt, waren naturgemäß die LRTI-Scores eher im höheren Bereich gelegen.

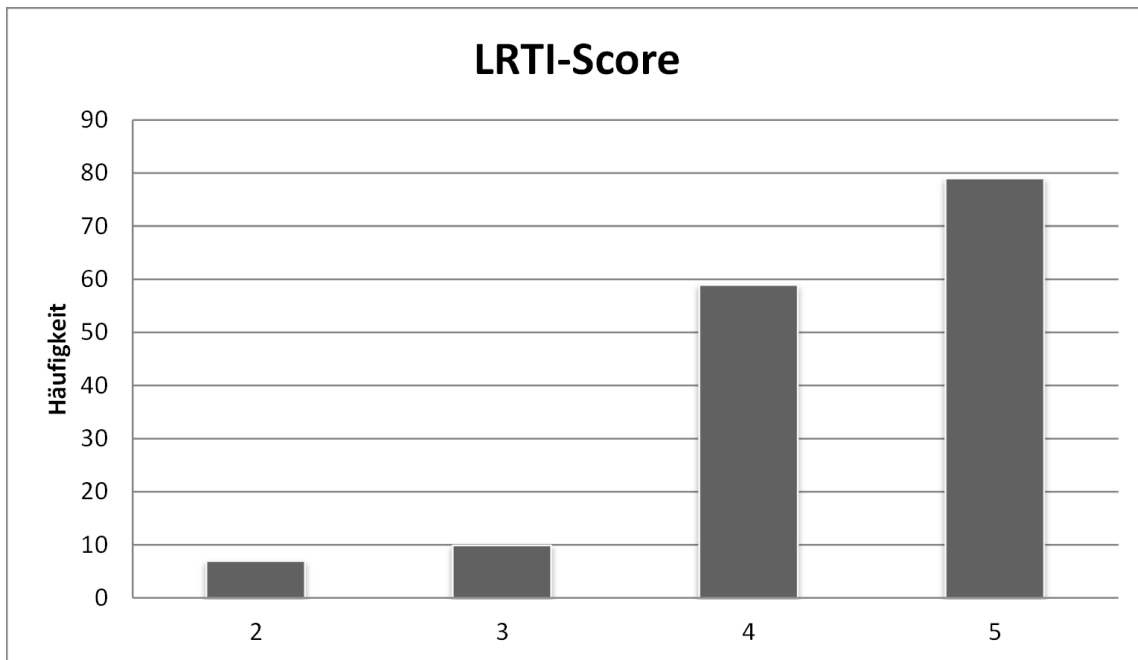


Abbildung 11: LRTI-Score

LRTI-Score	Anzahl	Prozent
2	7	4,5 %
3	10	6,5 %
4	59	38 %
5	79	51 %

Tabelle 16: LRTI-Score

5 DISKUSSION

Das Ziel der Arbeit war die Analyse der aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisierten Kinder an der PICU hinsichtlich Morbidität, Mortalität sowie zugrundeliegender Risikofaktoren und Erkrankungen. Diese retrospektive Arbeit beschränkt sich auf die Pädiatrische Intensivstation. Die meisten Studien analysieren primär RSV-Infektionen auf der Normalstation, dies muss berücksichtigt werden und schränkt die Vergleichbarkeit der Studien ein.

In unserer Studie wurde eine geringe Mortalitätsrate ermittelt, die unter den in der Literatur beschriebenen ein bis acht Prozent liegt. (6,29,84,90,91) Das verstorbene Kind hatte ein kardiales Vitium. Das in Studien beschriebene höhere Mortalitätsrisiko bei Grunderkrankungen (CHD, BPD, neurologische Erkrankungen, chromosomale Abnormitäten, Immundefizienz) und Risikofaktoren konnte nicht nachvollzogen werden. (6) Durch die geringe Anzahl an verstorbenen Kindern und die dadurch ungleichmäßige Gruppengröße ist die Aussagekraft des errechneten Wertes eingeschränkt.

Im beobachteten Zeitraum lag die Vorerkrankungsrate bei 42 %. Dies steht im Gegensatz zu dem von Purcell et al. (58) ermittelten Wert. Dort wurden 3308 Kinder mit RSV-Infektionen während neun RSV-Saisonen retrospektiv analysiert. Es konnte bei 76 % der Kinder auf der Intensivstation ein oder mehrere Risikofaktor(en) festgestellt werden. Patienten/innen auf der Intensivstation hatten im Vergleich zu jenen auf der Normalstation signifikant mehr Risikofaktoren. ($0,3 \pm 0,6$ vs. $1,2 \pm 1,0$; $p < 0.001$) (58)

In einer prospektive multizentrische Studie von Wang et. al (92) lag die Vorerkrankungsrate deutlich unter der unserer Studie. Dort wurden 689 Kinder mit RSV-Infektionen auf der Normal- und Intensivstation eingeschlossen. Insgesamt hatten 23 % der Kinder eine relevante Vorerkrankung. 16 % der Kinder wurden zur PICU zugewiesen. Die Zuweisungsrate zur PICU war bei Kindern mit zugrundeliegenden

pulmonalen Erkrankungen und bei Kindern jünger als sechs Wochen signifikant höher. (92)

Frühgeburtlichkeit ist ein in der Literatur anerkannter Risikofaktor und geht mit einer hohen Zuweisungsrate zur PICU einher. (62) Frühgeborene benötigen einen längeren Krankenhaus- bzw. PICU- Aufenthalt zur Genesung als Reifgeborene. (59) In einer deutschlandweiten prospektiven multizentrischen Studie wurde ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei Frühgeborenen festgestellt. Die PICU-Zuweisungen der FG waren signifikant höher als in der Gruppe der Reifgeborenen. (23 % vs. 8 %; $p < 0.001$) Ein Gestationsalter < 32 Schwangerschaftswochen war ein unabhängiger Prädiktor für eine erforderliche PICU Aufnahme. (4) In einer israelischen multizentrischen Studie wurden während einer RSV-Saison 105 Kinder auf der PICU aufgenommen. 33 % dieser Kinder waren frühgeboren. (93)

In unserer Studie waren 33 % der Kinder frühgeboren. Zusätzliche relevante Vorerkrankungen konnten innerhalb der Gruppe der Frühgeborenen häufiger festgestellt werden (35 % vs. 56 %; $p = 0,012$)

Etwa ein Viertel (26 %) der Kinder hatte eine kardiale Fehlbildung. Zum Vergleich wurde die Studie von Wang et al. (92) herangezogen. Deren Studiengruppe wurde von Kindern von sieben pädiatrischen Abteilungen gebildet. Sie fanden einen Anteil von 32 % an kardialen Fehlbildungen. Diese Kinder benötigten einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt. (92) In einer retrospektiven Studie von Resch et al. (94) lag die Inzidenz der RSV-Hospitalisierungen an der pädiatrischen Abteilung bei Kindern mit CHD bei 9,6 %. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen hämodynamisch signifikanten CHD und hämodynamisch nicht signifikanten CHD festgestellt werden (7,3 % vs. 10 %; $p = 0,258$). Die Zuweisungsrate zur PICU war bei Kindern mit hämodynamisch signifikanten CHD signifikant höher (46 % vs. 17 %; $p = 0,021$). (94)

Die Diagnose einer chromosomalen Abnormität konnte in dieser Studie bei 9,1 % der Kinder eruiert werden. In der Literatur wird besonders das Down-Syndrom als

risikobehaftet in Bezug auf RSV-Infektionen beschrieben. (67) Ein Unterschied im Schweregrad der Infektion zwischen Kindern mit DS und jenen ohne DS konnte nicht ermittelt werden. (68)

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie von Beatrijs et al. (66) wurden Kinder mit Trisomie 21 mit bzw. ohne weiteren Risikofaktor hinsichtlich RSV-LRTI untersucht. Es konnte bei 46 % der Kinder ein weiterer Risikofaktor festgestellt werden. Kinder mit DS ohne Risikofaktor mussten weniger oft (7,6 %) als Kinder mit DS und Frühgeburtlichkeit (9,4 %) oder Kinder mit DS und CHD (12 %) hospitalisiert werden. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant. (66)

Die vorliegende Studie unterschied in der Auswertung der chromosomalen Abnormität nicht zwischen DS und anderen chromosomalen Auffälligkeiten. Bei der Gegenüberstellung mit anderen Studien muss diese Gegebenheit berücksichtigt werden. Der Vergleich mit der beschriebenen Studie von Beatrijs et al. kann folglich nur insofern gezogen werden, als angenommen wird, dass auch andere chromosomale Abnormitäten ein erhöhtes Risiko für LRTI durch RSV aufweisen. Weiters muss berücksichtigt werden, dass die vorliegende Studie nur Hospitalisierungen von Kinder auf der PICU umfasst, während Beatrijs et al. alle RSV-Hospitalisierungen auswerteten.

In der Literatur wird zystische Fibrose als ein Risikofaktor für RSV-Infektionen, im Besonderen für Re-Infektionen, angegeben. (65,72) In unserer Studie fanden wir keine erhöhte RSV-Morbidität bei CF. Es wurde kein Kind mit zystischer Fibrose identifiziert.

Kinder mit Immundefizienz/-suppression erkranken schwerer an RSV-Infektionen und zeigen zudem eine erhöhte Mortalität. (35) In einer prospektiven multizentrischen Studie von Wang et al. (92) wurde eine PICU-Hospitalisierungsrate von 19 % bei Kindern mit Immundefizienz/-suppression festgestellt. Derartiges konnte in unserer Studie nicht nachvollzogen werden. Über den Schweregrad der Infektion kann insofern keine Aussage getroffen werden, als hier keines der Kinder immunsupprimiert war, oder eine Immundefizienz aufwies.

Eine neurologische Erkrankung konnte bei neun Kindern festgestellt werden (5,8 %). Vizcarra-Ugalde et al. (91) untersuchten über einen Zeitraum von zehn Jahren 1153 Kinder mit RSV-Infektionen und konnten bei 5,9 % aller Kinder auf der Normalstation bzw. 11 % auf der PICU neurologische Erkrankungen feststellen. Auch die Mortalitätsrate war bei neurologischen Erkrankungen erhöht (5,3 % vs. 0,5 %). (91)

Nosokomiale RSV-Infektionen traten in dieser Studie nur sehr selten auf (6,4 %). In einer deutschlandweiten Studie wurden Kinder mit schweren RSV-Infektionen auf der Intensivstation untersucht. Jedes fünfte dieser Kinder hatte eine nosokomial erworbene Infektion. (50) In einer Studie von Langley et al. (95) wurde eine Rate von 6 % nosokomialer Infektionen festgestellt. Eingeschlossen wurden dort auch alle hospitalisierten Kinder auf der Normalstation mit Symptomen einer LRTI. (95) In einer weiteren Studie von Thorburn et al. (90) wurden beatmete Kinder auf der PICU hinsichtlich nosokomialer RSV-Infektionen untersucht. Es wurde über einen Zeitraum von zehn Jahren eine Rate von 7,2 % nosokomialer Infektionen ermittelt. Weitere Ergebnisse dieser Studie waren, dass Kinder mit nosokomialen Infektionen in Folge ein höheres Risiko für schwere Verläufe hatten und einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation benötigten. Dies konnte mit den Vorerkrankungen der Kinder erklärt werden. Ein Viertel dieser Kinder verstarb in Folge. (90) Das Risiko an einer nosokomialen Infektion zu erkranken ist in Kindern mit CHD erhöht. Besonders hoch ist das Risiko in Kindern mit nicht-chirurgisch korrigierten Herzfehlern. (96)

In der Studienpopulation konnten wir 10 % Mehrlinge feststellen. In einer österreichischen Studie wurde ein signifikant höheres Hospitalisierungsrisiko aufgrund einer Atemwegsinfektion für frühgeborene Einlinge festgestellt. (97) Resch et al. (98), Park et al. (99) und Simoes et al. (100) fanden jeweils ein höheres Risiko für frühgeborene Mehrlinge. Dotan et al. (101) fanden keine statistisch signifikanten Unterschiede im Schweregrad der Erkrankung zwischen Einlingen und Mehrlingen. Mehrlinge wurden häufiger zur PICU zugewiesen, ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden. (101)

54 % der Säuglinge waren Einzelkinder. Ob eine große Anzahl an Kindern im selben Haushalt das Risiko für eine RSV-Infektion erhöht, wird in Studien noch diskutiert. Kinder im Schul- und Vorschulalter wurden als Risikofaktor bewiesen. (61,75)

Im Zuge dieser Studie wurde auch das Auftreten von bakteriellen Ko-Infektionen während einer RSV-Infektion untersucht. Eine solche konnte bei 24 % der Kinder ermittelt werden. Am häufigsten handelte es sich dabei um eine Begleitinfektion mit dem Bakterium *Haemophilus influenzae*, gefolgt von Infektionen mit Pneumokokken. Ähnliche Resultate konnten in einer Studie von Thorburn et al. (84) eruiert werden. Hier wurden ebenfalls in Kindern mit bakteriellen Ko-Infektionen auf der PICU eine Häufung der positiven *Haemophilus influenzae*-Proben festgestellt. Eine Kumulation der positiven Ergebnisse bei Kindern mit Vorerkrankungen konnte nicht dargestellt werden. (84) In unserer Studie wurde jede positive bakterielle Probe als Ko-Infektion gewertet, während in der Studie von Thorburn et al. eine Unterscheidung in die Gruppen: „Bacteria positive“ und „Co-infection“ vorgenommen wurde. Die Rate an positiven Bakterienkulturen aus dem unteren Respirationstrakt bei schweren RSV-Infektionen lag in der englischen Studie bei 42 %. (84) Resch et al. (102) fanden in ihrer Studie eine Rate an bakteriellen Ko-Infektionen von 1,9 %, dieser Wert stieg bei PICU-Zuweisung auf 28 %. Besonders anfällig für Ko-Infektionen stellten sich frühgeborene Kinder heraus. Dies lässt sich auch auf die lange Hospitalisierungsdauer zurückführen. (102) Infektionen der unteren Atemwege sind oft durch mehrere Erreger ausgelöst. Eine bakterielle Ko-Infektion ist in Kindern mit primär viralen Infekten häufig nachzuweisen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass virale Infekte die Abwehrkraft herabsetzen und so den Weg für bakterielle Infekte ebnen. Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* sind typische Keime der oberen Atemwege. Durch Einatmen (z.B. während des Schlafs) der infizierten oberen Atemwegssekrete könnte eine LRTI ausgelöst werden. (103)

In der vorliegenden Studie wurde ergänzend der maximale CRP-Wert der Kinder mit und ohne positiver bakterieller Probe verglichen. Hier konnte ein statistisch signifikanter Unterschied errechnet werden ($p=0,003$). Dies lässt sich insofern nachvollziehen, als

der CRP-Wert während viraler Infektionen nur sehr gering steigt, im Vergleich dazu erhöht eine bakterielle Infektion den Wert. (104) Für die Diagnose einer bakteriellen Infektion ist der Procalcitonin-Wert (PCT) aussagekräftiger, als der CRP-Wert oder IL-6. (105)

Nahezu alle Studienkinder benötigten während des Aufenthaltes auf der PICU eine Sauerstoffapplikation. Die Hälfte der Kinder wurde mit CPAP-Beatmung unterstützt. Ein Vergleich der in der vorliegenden Arbeit mit anderen Studien ist insofern schwierig, als beispielsweise in englischen Kliniken eine mechanische Beatmung auf der PICU durchgeführt wird, während eine nicht-invasive CPAP-Unterstützung und High-Flow-Sauerstoffgabe andernorts durchgeführt wird. In einer Studie von Thorburn et al. (90) wurden alle aufgrund einer RSV-Infektion beatmeten Patienten auf der PICU untersucht. 96 % der Kinder benötigen eine invasive Beatmung, während nur vier Prozent eine nicht-invasive Beatmung erhielten. (90) In einer weiteren Studie von Thorburn et al. (6) über acht RSV-Saisonen auf der PICU konnten diese Werte bestätigt werden. In einer multizentrischen retrospektiven Vergleichsstudie von Behrendt et al. (84) wurden RSV-Hospitalisierungen in den Ländern USA, Australien, Finnland, UK, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien und den Niederlanden gegenübergestellt. Darin wurde beschrieben, dass in etwa zwei Prozent aller aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisierten Kinder in entwickelten Ländern eine Atemunterstützung benötigen. (84) Ein Vergleich der beatmeten Kinder ist auch deshalb schwierig, als Patienten/innen, welche eine Atemunterstützung erhalten, definitionsgemäß schwer krank sind. (106) Eine mechanische Beatmung ist für fünf Tage nötig. (84) Dies deckt sich mit der in dieser Arbeit ermittelten Beatmungsdauer von sechs Tagen.

Nur wenige Studien beziehen sich auf die Laborwerte während des PICU-Aufenthaltes. In einer Studie von Resch et al. (105) wurden während einer RSV-Saison die CRP-, PCT-, IL-6, Leukozyten-, Lymphozyten- Werte und die IT-Ratio der Kinder mit und ohne RSV-positiver Bronchiolitis auf der Normalstation verglichen. Es wurden die Werte der beiden Gruppen bis spätestens 24 Stunden nach Hospitalisierung gegenübergestellt.

Vergleicht man jene Werte der RSV-positiven Gruppe mit den in unserer Studie erhobenen Daten bei Aufnahme, kann man feststellen, dass die Leukozyten-Zahl annähernd ähnlich war (10,6 G/L dort versus 11,8 G/L hier). Die Lymphozyten-Prozentzahl lag in der Studie von Resch et al. (105) bei 53 %, während in dieser Studie der Wert deutlich geringer war (40 %). Die Gegenüberstellung des CRP-Werts, sowie der IT-Ratio kann nur bedingt erfolgen, da in unserer Studie die maximalen Werte während des gesamten Aufenthaltes erhoben wurden und folglich erwartungsgemäß deutlich über denen in jener Studie liegen. (105)

5.1 BASISDATEN DES AUFENTHALTS

In dieser Studie konnte retrospektiv eine saisonale Häufung der Hospitalisierungen in den Monaten Dezember, Jänner und Februar, mit einer Spitze im Monat Februar festgestellt werden. Diese Verteilung liegt innerhalb der in der Literatur angegebenen RSV-Saison November bis April. (1,7) Auch der beschriebene Erkrankungsgipfel im Jänner und Februar deckt sich mit der in dieser Studie ermittelten Häufung im Februar. (13)

Hinsichtlich des Geschlechts fanden wir in unserer Kohorte eine Mehrheit an männlichen Kindern (57 %). In der Literatur wird ein höheres Risiko für schwere RSV-Infektionen der männlichen gegenüber den weiblichen Patient/innen beschrieben. Das Risikoverhältnis der männlichen zu weiblichen Patienten/innen liegt bei 1,4:1. (35,73,74)

Das mediane Lebensalter lag bei zwei Monaten. In Studien wird beschrieben, dass bis zum zweiten Lebensjahr bereits ein Großteil der Kinder eine RSV-Infektion durchgemacht hat. (2,3,34) Der zweite Lebensmonat wird als jener Monat beschrieben, in dem die höchsten Erkrankungsraten auftreten. (36) In einer Studie von Kristensen et al. (65) wurde ein Median von 80 Lebenstagen ermittelt. Dies deckt sich in etwa mit dem hier ermittelten Median.

Die in der Literatur beschriebene Immunität in den ersten sechs Lebensmonaten durch die diaplazentar übertragenen maternalen Antikörper läge im möglichen Rahmen dieser Berechnungen. (37,38)

Van de Steen et al. fanden in einer retrospektiven Kohortenstudie eine mediane PICU-Aufenthaltsdauer von elf Tagen in Zentral- und Osteuropa. (82) Runge et al. fanden an 22 deutschen PICUs eine mediane Aufenthaltsdauer von drei Tagen. (81) Der mediane Aufenthalt auf der Intensivstation der Grazer Kinderklinik betrug in dieser Studie sechs Tage. Der Wert liegt innerhalb der in der Literatur beschriebenen Aufenthaltsdauer. Ein internationaler Vergleich der Zeitspanne der Hospitalisierungen und PICU-Aufenthalte ist schwierig, da jeweils abhängig vom Land und Krankenhaus die Aufenthaltsdauer, auch unabhängig vom Schweregrad der Infektion stark variiert. Es wurde postuliert, dass in Kontinentaleuropa (UK und Finnland exkludiert) der Krankenhaus-Aufenthalt zirka doppelt so lang ist, als in Amerika und Australien. In Europa tendiert man eher dazu, Kinder bis zur Genesung im Krankenhaus zu behalten, andernorts werden die Patienten/innen bereits entlassen, sobald sie sich am Weg der Besserung befinden, keine Sauerstoffunterstützung benötigen und orale Nahrungsaufnahme möglich ist. (83)

Die ausgewerteten LRTI-Scores lagen durchwegs im höheren Bereich. Der Median lag bei fünf (Mittelwert $4,4 \pm 0,8$). In einer Studie an einer österreichischen pädiatrischen Abteilung von Resch et al. (48) wurde ein durchschnittlicher LRTI-Score von 2,9 in einer Gruppe von Frühgeborenen mit RSV-Infektionen beschrieben. (48) Da es sich bei unserer Studie um eine Patienten/innen-Population auf der Intensivstation handelt, waren auch die LRTI-Scores folglich höher anzunehmen.

5.2 LIMITATIONEN

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Laut Evidence-based Medicine ist diese Studienform der prospektiven Datenanalyse unterlegen.

Die Patienten/innen wurden über ICD-10 Codes gesucht. Durch dieses Verfahren könnten Kinder übersehen worden sein, welche einen falschen ICD-10 erhalten hatten.

Die Datensammlung war zum Teil nur unvollständig möglich und abhängig von der Dokumentation des/der behandelnden Arztes/Ärztin. Beispielsweise wurde nicht bei jedem Kind eine durchgeführte RSV-Prophylaxe dokumentiert. Eine Passivrauchexposition ließ sich, ebenso wie die Anzahl der Geschwister nur eingeschränkt erheben. Bei der Auswertung der Daten wurden jeweils jene Kinder ausgeschlossen, bei denen die Dokumentation unvollständig war oder nicht eindeutig nachvollzogen werden konnte. Dies führte zu einer unterschiedlichen Fallzahl an Kindern pro erhobenem Wert. Da an der PICU der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz die Dokumentation einer Atemtherapie zum größten Teil in Papierform erfolgte, könnte bei der Auswertung der elektronischen Dekurse eventuelle nicht dokumentierte Änderungen nicht erfasst worden sein.

Die Daten wurden mit großer Sorgfalt erhoben und berechnet. Trotzdem können Fehler in diesem Prozess nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Eine weitere Limitation der Studie ist die ungleichmäßige Gruppengröße bei einer geringen Fallzahl an Todesfällen. Die Aussagekraft der Berechnungen hinsichtlich der Vorerkrankung bei diesem verstorbenen Kind ist dadurch eingeschränkt.

Da relativ wenige Studien hinsichtlich RSV-Infektionen auf der PICU existieren, gestaltete sich der Vergleich dieser Studie mit der Literatur schwierig. Oftmals mussten Studien, die auch Kinder auf der Normalstation in die Studienpopulation eingeschlossen hatten, zur Gegenüberstellung herangezogen werden.

5.3 CONCLUSIO

In dieser retrospektiven Studie konnte die Hypothese, dass vorbestehende Erkrankungen mit einem höheren Mortalitätsrisiko im Rahmen einer schweren RSV-Infektion vergesellschaftet sind, nicht bestätigt werden. Im Studienzeitraum konnte insgesamt eine sehr geringe Mortalitätsrate festgestellt werden, die unter den in früheren Studien beschriebenen Bereich liegt. Bei dem verstorbenen Kind konnte eine relevante Grunderkrankung festgestellt werden. Ein statistisch signifikantes erhöhtes Mortalitätsrisiko konnte daraus nicht errechnet werden. Durch die ungleichgroße Gruppengröße ist die Aussagekraft des errechneten Signifikanzwertes eingeschränkt. Die Vorerkrankungsrate lag im Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte. Wie in der Literatur beschrieben und anerkannt, zeigte sich auch in dieser Studie an der PICU eine typische saisonale Häufung der RSV-Hospitalisierungen, eine männliche Mehrheit, sowie ein medianes Alter von zwei Monaten und eine mediane Aufenthaltsdauer auf der PICU von sechs Tagen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Reinhardt D. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 8. Aufl. Heidelberg: Springer; 2007. 2145 S.
2. McMillan J, Herausgeber. Oski's Solution: Oski's Pediatrics: Principles and Practice. 4. Aufl. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. 2808 S.
3. Mayatepek E. Pädiatrie. 1. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2007. 1120 S.
4. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-Hübinger AM, Schildgen O, Weimann E, u. a. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. Eur J Pediatr. 1. Dezember 2007;166(12):1273–83.
5. Hall CB. The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. Infect Disord Drug Targets. April 2012;12(2):92–7.
6. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. Arch Dis Child. 2009;94(2):99–103.
7. Black CP. Systematic Review of the Biology and Medical Management of Respiratory Syncytial Virus Infection. Respir Care. März 2003;48(2):209–33.
8. Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Herausgeber. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. 916 S.
9. Anderson LJ, Graham BS, Herausgeber. Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines. Berlin - Heidelberg: Springer Science & Business Media; 2013. 409 S.
10. Lentze MJ, Schaub J, Schulte F-J, Spranger J. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 3. Aufl. Heidelberg: Springer; 2007. 1949 S.
11. Fearn R, Collins PL. Role of the M2-1 Transcription Antitermination Protein of Respiratory Syncytial Virus in Sequential Transcription. J Virol. Juli 1999;73(7):5852.
12. Darai G, Handermann M, Sonntag H-G, Zöller L. Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen: Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. 4. Aufl. Springer-Verlag; 2012. 983 S.

13. Robert Koch Insitut. Ratgeber für Ärzte - Respiratorische Synzytial-Virus-Infektionen (RSV) [Internet]. [zitiert 8. April 2017]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html
14. Schobel SA, Stucker KM, Moore ML, Anderson LJ, Larkin EK, Shankar J, u. a. Respiratory Syncytial Virus whole-genome sequencing identifies convergent evolution of sequence duplication in the C-terminus of the G gene. *Sci Rep.* 23. Mai 2016;6.
15. Chin V k., Atika Aziz NA, Hudu SA, Harmal NS, Syahrilnizam A, Jalilian FA, u. a. Design and validation of small interfering RNA on respiratory syncytial virus M2-2 gene: A potential approach in RNA interference on viral replication. *J Virol Methods.* Oktober 2016;236:117–25.
16. Freymuth F, Petitjean J, Pothier P, Brouard J, Norrby E. Prevalence of respiratory syncytial virus subgroups A and B in France from 1982 to 1990. - PubMed - NCBI. *J Clin Microbiol.* März 1991;29(3):653–5.
17. Örvell C, Norrby E, Mufson MA. Preparation and Characterization of Monoclonal Antibodies Directed against Five Structural Components of Human Respiratory Syncytial Virus Subgroup B. *J Gen Virol.* 1987;68(12):3125–35.
18. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, Mc Connochie KM, Hildreth SW, u. a. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis.* 1990;162(2):1283–90.
19. Akerlind B, Norrby E, Orvell C, Mufson MA. Respiratory syncytial virus: heterogeneity of subgroup B strains. *J Gen Virol.* September 1988;69(9):2145–54.
20. Monto AS, Ohmit S. Respiratory syncytial virus in a community population: circulation of subgroups A and B since 1965. *J Infect Dis.* April 1990;161(4):781–3.
21. Cane PA. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol.* März 2001;11(2):103–16.
22. Cane PA, Pringle CR. Evolution of subgroup A respiratory syncytial virus: evidence for progressive accumulation of amino acid changes in the attachment protein. *J Virol.* Mai 1995;69(5):2918–25.
23. McConnachie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr.* Juli 1990;117(1 Pt 1):52–62.
24. Hendry RM, Talis AL, Godfrey E, Anderson LJ, Fernie BF, McIntosh K. Concurrent circulation of antigenically distinct strains of respiratory syncytial virus during community outbreaks. *J Infect Dis.* Februar 1986;153(2):291–7.

25. Hendry RM, Pierik LT, McIntosh K. Prevalence of respiratory syncytial virus subgroups over six consecutive outbreaks: 1981-1987. *J Infect Dis.* August 1989;160(2):185–90.
26. Nwankwo MU, Dym AM, Schuit KE, Offor E, Omene JA. Seasonal variation in respiratory syncytial virus infections in children in Benin-City, Nigeria. *Trop Geogr Med.* Oktober 1988;40(4):309–13.
27. Cherian T, Simoes EA, Steinhoff MC, Chitra K, John M, Raghupathy P, u. a. Bronchiolitis in tropical south India. *Am J Child.* September 1990;144(9):1026–30.
28. Sung RY, Chan RC, Tam JS, Cheng AF, Murray HC. Epidemiology and aetiology of acute bronchiolitis in Hong Kong infants. *Epidemiol Infect.* Februar 1992;108(1):147–54.
29. Leung TF, Lam DSY, Miu TY, Hon KL, Chau CSK, Ku SW, u. a. Epidemiology and risk factors for severe respiratory syncytial virus infections requiring pediatric intensive care admission in Hong Kong children. *Infection.* 1. April 2014;42(2):343–50.
30. AWMF. Hygieneanforderungen bei Infektionen mit Respiratorischem Synzytialvirus (RSV) [Internet]. 2013 [zitiert 10. April 2017]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/029-043l_S1_Hygiene_bei_RSV-Infektionen_2013-09_01.pdf
31. Hambling MH. Survival of the Respiratory Syncytial Virus During Storage Under Various Conditions. *Br J Exp Pathol.* Dezember 1964;45(6):647.
32. Eiland LS. Respiratory Syncytial Virus: Diagnosis, Treatment and Prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther.* Juni 2009;14(2):75.
33. Hall CB, Douglas RGJ, Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* Jänner 1980;141(1):98–102.
34. Rossi GA, Colin AA. Respiratory syncytial virus - host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. *Pediatr Allergy Immunol.* 24. März 2017;[Epub ahead of print].
35. Sommer C, Resch B, Simões EAF. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *Open Microbiol J.* 2011;5:144–54.
36. Simões EAF, Anderson EJ, Wu X, Ambrose CS. Effects of Chronologic Age and Young Child Exposure on Respiratory Syncytial Virus Disease among US Preterm Infants Born at 32 to 35 Weeks Gestation. *PLoS ONE.* 2016;11(11).

37. Jounai N, Yoshioka M, Tozuka M, Inoue K, Oka T, Miyaji K, u. a. Age-Specific Profiles of Antibody Responses against Respiratory Syncytial Virus Infection. *EBioMedicine*. Februar 2017;16:124–35.
38. Jans J, Wicht O, Widjaja I, Ahout IM, de Groot R, Guichelaar T, u. a. Characteristics of RSV-Specific Maternal Antibodies in Plasma of Hospitalized, Acute RSV Patients under Three Months of Age. *PLoS One*. 30. Jänner 2017;12(1).
39. Vissers M, Ahout IML, Jonge MI de, Ferwerda G. Mucosal IgG Levels Correlate Better with Respiratory Syncytial Virus Load and Inflammation than Plasma IgG Levels. *Clin Vaccine Immunol*. März 2016;23(3):243.
40. Hornsleth A, Klug B, Johansen J, Hansen KS, Christensen LS, Larsen LB. Severity of respiratory syncytial virus disease related to type and genotype of virus and to cytokine values in nasopharyngeal secretions. *Pediatr Infect Dis J*. 17. Dezember 1998;17(12):1114–21.
41. Hartmann F, Fiori HH, Ramos Garcia PC, Piva J, Fiori RM. Surfactant Deficiency in Infants with Severe Acute Viral Bronchiolitis. *J Pediatr*. Juni 2014;164(6):1432–5.
42. Krishnan S, Halonen M, Welliver RC. Innate immune responses in respiratory syncytial virus infections. *Viral Immunol*. 2004;17(2):220–33.
43. Singh SK, Herausgeber. *Human Respiratory Viral Infections*. Boca Raton: CRC Press; 2014. 682 S.
44. Turner TL, Kopp BT, Paul G, Landgrave LC, Hayes Jr D, Thompson R. Respiratory syncytial virus: current and emerging treatment options. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2014;6:217.
45. Law BJ, Wang EEL, MacDonald N, McDonald J, Dobson S, Boucher F, u. a. Does Ribavirin Impact on the Hospital Course of Children With Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection? An Analysis Using the Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) RSV Database. *Pediatrics*. 1. März 1997;99(3).
46. Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation - REBETOL® 40 mg/ml - Lösung zum Einnehmen [Internet]. 2015 [zitiert 14. April 2017]. Verfügbar unter: <https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/rebetol-loesung.pdf>
47. World Health Organization. Acute respiratory infections in children: Case management in small hospitals in developing countries. A manual for Doctors and other Senior Health Workers. [Internet]. World Health Organization.; 1994 [zitiert 31. Juli 2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/61873/1/WHO_ARI_90.5.pdf

48. Resch B, Gusenleitner W, Müller W. The Impact of Respiratory Syncytial Virus Infection: A Prospective Study in Hospitalized Infants Younger than 2 Years. *Infection*. 1. August 2002;30(4):193–7.
49. Piedra PA. Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines. *Supplement*. Februar 2003;22(2):94–9.
50. AWMF. Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern [Internet]. 2012 [zitiert 10. April 2017]. Verfügbar unter: http://dgpi.de/go/wp-content/uploads/2012/12/RSV-Prophylaxe_Leitlinie_Jul2012-Dez2016.pdf
51. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Synagis® 100 mg/ml Injektionslösung, 50mg/0,5ml [Internet]. [zitiert 11. April 2017]. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/produkte/synagis-100-mg-ml-injektionsloesung-50mg-0-5ml_896288/fachinformation
52. Committee on infectious diseases and bronchiolitis guidelines committee - AAP. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. Februar 2014;134(2).
53. Resch B, Berger A, Bernert G, Eber E, Frischer T, Simma B, u. a. Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankungen. *Monatsschr Kinderheilkd*. 3. April 2008;156:381–3.
54. Resch B. Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)-Prophylaxe. *Pädiatr Pädologie*. Mai 2009;44(2):34–41.
55. Arbeitsgruppe für Kinderkardiologie der ÖGKJ. Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe bei Kindern mit angeborenem Herzfehler [Internet]. 2004 [zitiert 15. April 2017]. Verfügbar unter: http://www.paediatric.at/home/Spezialbereiche/Kardiologie/Empfehlungen_zur_RSV_Prophylaxe.pdf
56. Zomer-Kooijker K, Van der Ent CK, Ermers MJJ, Uiterwaal CSPM, Rovers MM, Bont LJ, u. a. Increased Risk of Wheeze and Decreased Lung Function after Respiratory Syncytial Virus Infection. *PLoS One*. 2014;9(1).
57. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J, u. a. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. Juli 2012;130(1):91–100.
58. Purcell K, Fergie J. Driscoll Children’s Hospital Respiratory Syncytial Virus Database: Risk Factors, Treatment and Hospital Course in 3308 Infants and Young Children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect J*. Mai 2004;23(5):418–23.

59. Gunville CF, Sontag MK, Stratton KA, Ranade DJ, Abman SH, Mourani PM. Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory illness. *J Pediatr*. August 2010;157(2):209–14.
60. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simões EAF, Bont L, Checchia PA, u. a. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Preterm Infants Without Chronic Lung Disease or Congenital Heart Disease. *Infect Dis Ther*. Dezember 2016;5(4):417.
61. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J. Case-Control Study of the Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born at a Gestational Age of 33–35 Weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. September 2004;23(9):815–20.
62. Meert K, Heidemann S, Abella B, Sarnaik A. Does prematurity alter the course of respiratory syncytial virus infection? *Crit Care Med*. Dezember 1990;18(12):1357–9.
63. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simões EAF, Fauroux B, u. a. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. *Infect Dis Ther*. März 2017;6(1):37.
64. Friedman D, Fryzek J, Jiang X, Bloomfield A, Ambrose CS, Wong PC. Respiratory syncytial virus hospitalization risk in the second year of life by specific congenital heart disease diagnoses. *PLoS ONE*. 2017;12(3).
65. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simões EAF, Stensballe LG. Chronic Diseases, Chromosomal Abnormalities, and Congenital Malformations as Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Hospitalization: A Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 15. März 2012;54(6):810–7.
66. Beatrijs LP, Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, u. a. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis—a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. Oktober 2007;120(4):1076–81.
67. Stagliano DR, Nylund CM, Eide MB, Eberly MD. Children with Down Syndrome Are High-Risk for Severe Respiratory Syncytial Virus Disease. *J Pediatr*. März 2015;166(3):703–9.
68. Sánchez-Luna M, Medrano C, Lirio J, Group the R-21 S, Suazo JAH, Peña M, u. a. Down syndrome as risk factor for respiratory syncytial virus hospitalization: A prospective multicenter epidemiological study. *Influenza Other Respir Viruses*. März 2017;11(2):157.
69. Griese M, Birrer P, Demirsoy A. Pulmonary surfactant in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. September 1997;10(9):1983–8.

70. Van Ewijk BE, Wolfs TF, Aerts PC, Van Kessel KP, Fleer A, Kimpen JL, u. a. RSV mediates *Pseudomonas aeruginosa* binding to cystic fibrosis and normal epithelial cells. *Pediatr Res*. April 2007;61(4):398–403.
71. Somayaji R, Goss CH, Khan U, Neradilek M, Neuzil KM, Ortiz JR. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations attributable to respiratory syncytial virus and influenza: a population-based study. *Clin Infect Dis*. 9. März 2017;[Epub ahead of print].
72. Metz J, Eber E, Resch B. Respiratory Syncytial Virus Infection Associated Hospitalization Rates in Infants and Children with Cystic Fibrosis. *Pediatr Infect J*. 21. Dezember 2016;[Epub ahead of print].
73. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, u. a. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health [Internet]*. Dezember 2015 [zitiert 31. Juli 2017];5(2). Verfügbar unter: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC4676580/>
74. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. November 2003;143(5 Suppl):118–26.
75. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, u. a. FLIP-2 Study: Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born in Spain at a Gestational Age of 32 to 35 Weeks. *Pediatr Infect Dis J*. September 2008;27(9):788–93.
76. McCracken JP, Arvelo W, Ortiz J, Reyes L, Gray J, Estevez A, u. a. Comparative epidemiology of human metapneumovirus- and respiratory syncytial virus-associated hospitalizations in Guatemala. *Influenza Other Respir Viruses*. 1. Juli 2014;8(4):414–21.
77. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Bosco P, u. a. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Ther*. 5:271–98.
78. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, u. a. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. Mai 2010;375(9725):1545–55.
79. World Health Organization. Regional Office for Africa. Protocol for the investigation of acute respiratory illness outbreaks of unknown etiology [Internet]. World Health Organization. Regional Office for Africa; 2016 [zitiert 31. Juli 2017]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/iris/handle/10665/204592>

80. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, u. a. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med*. November 1993;329(21):1524–30.
81. Runge B, Streng A, Hanke S, Prifert C, Weißbrich B, Liese J. Schwere RSV-assoziierte Atemwegserkrankungen bei Kindern in pädiatrischen Intensivstationen in Bayern. 2013 [zitiert 1. August 2017]; Verfügbar unter: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dgpi2013/13dgpi38.shtml>
82. Van de Steen O, Miri F, Gunjaca M, Klepac V, Gross B, Notario G, u. a. The Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease Among Children Younger than 1 Year in Central and Eastern Europe. *Infect Dis Ther*. 1. Juni 2016;5(2):125–37.
83. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr*. März 1998;157(3):215–20.
84. Thorburn K, Harigopal S, Taylor N, van Saene HK. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*. Juli 2006;61(7):611.
85. Kristensen K, Dahm T, Frederiksen PS, Ibsen J, Iyore E, Jensen AM, u. a. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in East Denmark. *Pediatr Infect J*. November 1998;17(11):996–1000.
86. Hazlett DTG, Bell TM, Tukei PM, Ademba GR, Ochieng WO, Magana JM, u. a. Viral Etiology and Epidemiology of Acute Respiratory Infections in Children in Nairobi, Kenya. *Am J Trop Med Hyg*. 1. Dezember 1988;39(6):632–40.
87. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, u. a. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *The Lancet* [Internet]. Juli 2017 [zitiert 31. Juli 2017];Epub ahead of print. Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617309388>
88. Weber MW, Dackour R, Usen S, Schneider G, Adegbola RA, Cane P, u. a. The clinical spectrum of respiratory syncytial virus disease in The Gambia. *Pediatr Infect Dis J*. März 1998;17(3):224–30.
89. Thorburn K, Kerr S, Taylor N, van Saene HK. RSV outbreak in a paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect*. Juli 2004;57(3):194–201.
90. Thorburn K, Eisenhut M, Riordan A. Mortality and morbidity of nosocomial respiratory syncytial virus (RSV) infection in ventilated children--a ten year perspective. *Minerva Anesthesiol*. Juli 2012;78(7):782.

91. Vizcarra-Ugalde S, Rico-Hernández M, Monjarás-Ávila C, Bernal-Silva S, Garrocho-Rangel ME, Ochoa-Pérez UR, u. a. Intensive Care Unit Admission and Death Rates of Infants Admitted With Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. November 2016;35(11):1199–203.
92. 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. *J Pediatr*. Februar 1995;126(2):212–9.
93. Prais D, Schonfeld T, Amir J. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. *Pediatrics*. September 2003;112(3):548–52.
94. Resch B, Kurath-Koller S, Hahn J, Raith W, Köstenberger M, Gamillscheg A. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations over three consecutive seasons in children with congenital heart disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1. Juli 2016;35(7):1165–9.
95. Langley JM, LeBlanc JC, Wang EEL, Law BJ, MacDonald NE, Mitchell I, u. a. Nosocomial Respiratory Syncytial Virus Infection in Canadian Pediatric Hospitals: A Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study. *Pediatrics*. 1. Dezember 1997;100(6):943–6.
96. Lanari M, Rossi GA, Merolla R, di Luzio Paparatti U. High risk of nosocomial-acquired RSV infection in children with congenital heart disease. *J Pediatr*. Juli 2004;145(1):140.
97. Resch B, Egger B, Kurath-Koller S, Urlesberger B. Respiratory syncytial virus hospitalizations in infants of 28 weeks gestational age and less in the palivizumab era. *Int J Infect Dis*. April 2017;57:50–3.
98. Resch B, Pasnocht A, Gusenleitner W, Müller W. Rehospitalisations for respiratory disease and respiratory syncytial virus infection in preterm infants of 29–36 weeks gestational age. *J Infect*. Juni 2005;50(5):397–403.
99. Park HW, Lee BS, Kim A-R, Yoon HS, Kim BI, Song ES, u. a. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Infection in Infants Born at Less Than Thirty-Five Weeks of Gestational Age. *Pediatr Infect Dis J*. August 2012;31(8):99–104.
100. Simoes EA, King SJ, Lehr MV, Groothuis JR. Preterm twins and triplets. A high-risk group for severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Child*. März 1993;147(3):303–6.
101. Dotan M, Ashkenazi-Hoffnung L, Samara Z, Livni G, Yarden-Bilavsky H, Amir J, u. a. Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis and Disease Severity in Twins. *Isr Med Assoc J*. November 2013;15(11):701–4.

102. Resch B, Gusenleitner W, Mueller WD. Risk of concurrent bacterial infection in preterm infants hospitalized due to respiratory syncytial virus infection. *Acta Paediatr.* April 2007;96(4):495–8.
103. WHO. Technical bases for the WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities. 1991 [zitiert 31. Juli 2017]; Verfügbar unter: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/ari_91_20/en/
104. Herold G. *Innere Medizin 2017*. Köln: Herold, Gerd; 2016. 1000 S.
105. Resch B, Gusenleitner W, Müller W. Procalcitonin, interleukin-6, C-reactive protein and leukocyte counts in infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect J.* Mai 2003;22(5):475–6.
106. Howard TS, Hoffman LH, Stang PE, Simoes EAF. Respiratory syncytial virus pneumonia in the hospital setting: Length of stay, charges, and mortality. *J Pediatr.* August 2000;137(2):227–32.