

Diplomarbeit

**RSV-Rehospitalisierungen in den ersten zwölf
Lebensmonaten bei Frühgeborenen 35 + 0/7 bis 36
+ 6/7 im Vergleich zu allen anderen
respiratorischen Rehospitalisierungen
Eine retrospektive Kohortenstudie an der
Kinderklinik Graz**

eingereicht von

Charlotte Friederike Wörner

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz,
klinische Abteilung für Neonatologie**

unter der Anleitung von

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

Graz, am 21.11.2017

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 21.11.2017

Charlotte Wörner eh.

Danksagungen

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

Einen besonderen Dank möchte ich hierbei meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ.-Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch aussprechen, der mir bei der Umsetzung dieser Arbeit eine große Hilfe war.

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung während meines gesamten Studiums. Insbesondere meinen Eltern möchte ich für die ausnahmslose Unterstützung in jeder Hinsicht sowie ihr starkes Vertrauen in mich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Freund Patrick Marko, der mich während des gesamten Studiums und auch im Zuge des Schreibens immer wieder motivierte und mir bei Problemen stets zur Seite stand.

Danke.

Zusammenfassung

Hintergrund

Das Respiratory Syncytial Virus (RSV) zählt zu den häufigsten Erregern respiratorischer Erkrankungen in den ersten Lebensjahren und führt häufig zu einer Bronchiolitis oder einer Bronchopneumonie. Insbesondere Frühgeborene weisen ein erhöhtes Risiko auf, eine Infektion mit schwerem Verlauf, Intensivpflichtigkeit und Sauerstoffbedarf zu erleiden. Diese Studie untersucht die RSV-Rehospitalisierungsrate bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 35 + 0/7 bis 36 + 6/7 Wochen im ersten Lebensjahr im Vergleich zu allen anderen respiratorischen Rehospitalisierungen. Sie soll relevante Risikofaktoren, die saisonale Verteilung sowie die Schwere einer RSV-Infektion untersuchen.

Methoden

Die retrospektive Datenanalyse dieser Arbeit untersucht alle Frühgeborenen der Schwangerschaftswochen 35 + 0/7 bis 36 + 6/7, die zwischen dem 1.1.2005 und 31.12.2015 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz geboren und stationär aufgenommen wurden, und die bezüglich respiratorischer Rehospitalisierungen in den ersten zwölf Lebensmonaten nachverfolgt werden konnten. Die Erhebung der Daten erfolgte mit dem Krankenhausinformationssystem openMedocs, die Analyse wurde mittels Microsoft Excel und SPSS durchgeführt. Zur Prüfung der statistischen Signifikanz ($p < 0,05$) wurden Chi-Quadrat-Test, Fisher's Exact Test und t-Test verwendet.

Ergebnisse

1047 Frühgeborene bildeten die Studienpopulation, 148 wurden bei einer Atemwegsinfektion rehospitalisiert. 3,0% ($n=31$) der Frühgeborenenkohorte wurden innerhalb des ersten Lebensjahres RSV-bedingt rehospitalisiert. In Bezug auf die Rehospitalisierungszahl entspricht dies 20,9 %. Der Anteil an RSV-Fällen im Vergleich zu Rehospitalisierungen anderer respiratorischer Genese lag bei 15,9% (32/201 Aufnahmen). Eine höhere RSV-Rate wurde bei Kindern nach saisonaler Risikoentlassung zwischen 1. Oktober und 31. März (4,2% vs. 2,0%, $p=0,017$), nach Hochrisikoentlassung zwischen November und Januar (4,6% vs. 2,5%, $p=0,045$) sowie bei Frühgeborenen mit älteren Geschwistern (4,2% vs. 2,1%, $p=0,023$), bei Trisomie 21 (9,1% vs. 2,1%, $p=0,11$) und bei männlichem Geschlecht (3,8% vs. 2,0%, $p=0,003$) beobachtet. 75% der nachgewiesenen RSV-

Rehospitalisierungen traten während der RSV-Saison von November bis April auf, ein Häufigkeitsgipfel (20,8%) ließ sich im Januar beobachten. Frühgeborene mit RSV-Infektion zeigten im Vergleich zu Frühgeborenen mit anderen respiratorischen Infektionen längere Spitalsaufenthalte (median =8 vs. 4 Tage; $p=0,001$), einen höheren LRI-Score (median =3 vs. 2; $p=0,001$;) und waren häufiger (33% vs. 10,1%; $p=0,002$) sowie länger (median =5,5 vs. 3 Tage; $p<0,001$) sauerstoffpflichtig. Auch eine maschinelle Atemunterstützung war bei RSV-positiven Kindern häufiger (12,5% vs. 1,2%; $p=0,004$) nötig. Eine häufigere Zuweisung auf die Intensivstation (16,7% vs. 4,1%; $p=0,018$) bei längerer Liegedauer (median =10 vs. 6,5 Tage; $p<0,001$) ließ sich bei RSV-positiven Kindern ebenfalls beobachten.

Schlussfolgerung

Bekannte Risikofaktoren gingen auch in unserer Studie mit einer höheren Rehospitalisierungsrate einher. Verglichen mit Atemwegserkrankungen anderer Genese, zeigten RSV-Infektionen einen schwereren Verlauf.

Schlüsselwörter: RSV-Infektion, Frühgeborene mit 35 und 36 Wochen

Abstract

Background

Respiratory Syncytial Virus (RSV) is one of the most common causes of respiratory diseases in the first years of life and often presents with bronchiolitis or bronchopneumonia. Preterm infants are at particular high risk for severe infections demanding admission to the intensive care unit and needing supplemental oxygen therapy. Aim of this study was to investigate the rate of RSV-related hospitalizations in preterm infants of 35 and 36 weeks of gestational age during the first year of life and compare them to all other respiratory re-hospitalizations. Furthermore relevant risk factors, the seasonal distribution and the severity of RSV-infections were explored.

Methods

Premature infants with gestational age of 35 + 0/7 to 36 + 6/7 weeks born at the University Hospital of Graz between 2005 and 2015 comprised the study population. Re-hospitalizations due to respiratory disease within the first year of live were identified by the local electronic data system called openMedocs. Data were analyzed using Microsoft Excel and SPSS. The statistical significance ($p < 0.05$) was tested using Chi-squared test, Fisher's exact test and t-test as appropriate.

Results

A total of 1047 infants were included in the analysis and 148 of them had been re-hospitalized due to respiratory diseases. Within the first year of live 3% ($n=31$) of premature infants were re-hospitalized due to RSV infection, representing 20.9% of all re-hospitalized preterm infants. The proportion of RSV compared to re-hospitalizations of other respiratory causes was 15.9% (32/201 admissions). A higher RSV rate was observed in children following discharge between October 1st and March 31st (4.2% vs. 2.0%, $p=0.017$), following discharge between November and January (4.6% vs. 2.5%, $p=0.045$) as well as in presence of older siblings (4.2% vs. 2.1%, $p=0.023$), in case of trisomy 21 (9.1% vs. 2.1%, $p=0.11$) and male gender (3.8% vs. 2.0%, $p=0.003$). Seventy-five percent of confirmed RSV re-hospitalizations occurred during the RSV season from November to April, with an incidence peak (20.8%) in January. Preterm infants with RSV infection had longer hospital stays (median =8 vs. 4 days, $p=0.001$), higher LRI scores (median

=3 vs. 2, $p=0.001$) and more frequent supplemental oxygen (33% vs. 10.1%; $p=0.002$) for a longer time (median =5.5 vs. 3 days; $p<0.001$) compared to preterm infants with other respiratory infections. Mechanical ventilation was more often needed (12.5% vs. 1.2%, $p=0.004$) and admission to the intensive care unit occurred more often (16.7% vs. 4.1%, $p=0.018$) and for a longer duration (median =10 vs. 6.5 days, $p<0.001$).

Conclusion

Known risk factors were associated with a higher re-hospitalization rate. Compared to other respiratory diseases RSV infections presented with a more severe course of disease.

Keywords: RSV-infection, premature infants of 35 and 36 weeks

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract	6
Abkürzungsverzeichnis	11
Abbildungsverzeichnis	12
Tabellenverzeichnis	13
1 Einleitung	14
1.1 Das RS-Virus	14
1.2 Epidemiologie	15
1.3 Übertragung	17
1.4 Risikofaktoren	17
1.4.1 Frühgeburtlichkeit	17
1.4.2 Männliches Geschlecht	18
1.4.3 Bronchopulmonale Dysplasie	18
1.4.4 Angeborene, hämodynamisch relevante Herzfehler	19
1.4.5 Immundefizienz, Immunsuppression	20
1.4.6 Neuromuskuläre Erkrankungen	21
1.4.7 Mehrlingsschwangerschaft	21
1.4.8 Geschwister und Wohnverhältnisse	21
1.4.9 Tabakrauchexposition	22
1.4.10 Alter ≤6 Monate zu Beginn der RSV-Saison	22
1.4.11 Trisomie 21	23
1.5 Pathogenese	24
1.6 Klinik und Komplikationen	25
1.7 Mortalität und Morbidität	27
1.8 Diagnostik	27
1.9 Therapie	28
1.9.1 Supportive Maßnahmen	28
1.9.2 Medikamentöse Therapie	28
1.10 Prävention	29
1.10.1 Palivizumab	32

1.10.2	Österreichische Empfehlung zur Immunisierung	33
1.11	Fragestellung	35
2	Material und Methoden.....	35
2.1	Studiendesign	35
2.2	Studienpopulation.....	35
2.3	Datenerfassung.....	36
2.4	Statistische Datenauswertung.....	37
3	Ergebnisse	39
3.1	Grunddaten	39
3.2	Rehospitalisierungsraten.....	40
3.3	Rehospitalisierung nach Prophylaxe mit Palivizumab	42
3.4	Rehospitalisierung bei hohem Erkrankungsrisiko.....	43
3.5	Zusammenfassung der RSV-Raten der einzelnen Kohorten.....	43
3.6	Saisonale Verteilung	44
3.7	Risikofaktoren nach Grunddaten	46
3.7.1	Geschlechterverteilung	46
3.7.2	Gestationsalter.....	46
3.7.3	Geburtsgewicht.....	47
3.7.4	Entlassung in der RSV-Saison 1.11.-30.04.	47
3.7.5	Risikoentlassung 01.10.-31.03.....	48
3.7.6	Hochrisikoentlassung 01.11-31.01.....	49
3.7.7	Zusammenfassung Risikoentlassung	49
3.7.8	Beatmung nach der Geburt	50
3.7.9	Angeborene hämodynamisch signifikante Herzfehler.....	50
3.7.10	Trisomie 21	51
3.7.11	Immunsuppression/Immundefizienz	52
3.7.12	Zystische Fibrose.....	52
3.7.13	Neuromuskuläre Erkrankungen	52
3.7.14	Neurologische Ereignisse	52
3.7.15	Ältere Geschwister.....	53
3.7.16	Mehrlinge	54
3.7.17	Nikotinexposition in der Schwangerschaft	54
3.8	Kombination von Risikofaktoren.....	55
3.9	Zusammenfassung: Risikofaktoren und RSV	56

3.10	Rehospitalisierungsdaten	57
3.10.1	Basisdaten	57
3.10.2	Ergebnisse bei Frühgeborenen mit RSV-Infektion.....	59
3.10.3	RSV im Vergleich zu anderen respiratorischen Erkrankungen	61
4	Diskussion.....	69
4.1	RSV-Rate	69
4.2	Risikofaktoren	70
4.3	Hospitalisierungsdaten	73
4.3.1	Diagnose	73
4.3.2	Saisonale Verteilung.....	73
4.3.3	Chronologisches Alter.....	74
4.3.4	Schwere der Infektion	74
4.4	Limitationen	75
4.5	Konklusion.....	76
5	Literaturverzeichnis	78

Abkürzungsverzeichnis

bovis BCG – abgeschwächtes Mykobakterium, entwickelt von Calmette&Guérin

BPD – Bronchopulmonale Dysplasie

CF – Zystische Fibrose (cystic fibrosis)

CHD – Congenital Heart Disease

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FG – Frühgeborenes

F-RSV – Fusionsprotein des Respiratory Syncytial Virus

G – Gramm

hRSV – Human Respiratory Syncytial Virus

ICD – International Classification of Diseases

ICU – Intensive Care Unit

IgG – Immunglobulin G

ILD – Chronische Interstitielle Lungenerkrankung

IVH3 – Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 3

KG – Körpergewicht

LRI – Lower Respiratory Infection

LRTI – Lower Respiratory Tract Infection

ND – Not determined

NME – Neuromuskuläre Erkrankung

ÖGKJ – Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

PCD – Primäre Ziliäre Dyskinesie

PICU – Pädiatrische Intensivstation (pediatric intensive care unit)

PVH – Periventrikuläre Hämorrhagie

PVL – Periventrikuläre Leukomalazie

RF – Risikofaktor

RNA – Ribonucleid Acid

RSV – Respiratory Syncytial Virus

SSW – Schwangerschaftswoche

URTI – Upper Respiratory Tract Infection

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Human Respiratory Syncytial Virus	15
Abbildung 2: Pathogenese und Immunantwort.....	25
Abbildung 3: Prävention und Impfschutz gegen RSV	31
Abbildung 4: Flussdiagramm Studienpopulation	39
Abbildung 5: Verteilung der Rehospitalisierungen nach RSV-Status	41
Abbildung 6: RSV-Raten von immunisierten und nicht immunisierten FG.....	43
Abbildung 7: Saisonale Verteilung bei positivem RSV-Test	44
Abbildung 8: Saisonale Verteilung bei negativem oder nicht durchgeführtem (ND) RSV-Test.....	45
Abbildung 9: RSV-Fälle bei Risikoentlassung	49
Abbildung 10: RSV-Fälle bei Kombination von Risikofaktoren	55
Abbildung 11: RSV-Fälle bei relevanten Risikofaktoren	56
Abbildung 12: RSV-Fälle bei relevanten Risikofaktoren	56
Abbildung 13: Rehospitalisierungshäufigkeit einzelner FG in Prozent	57
Abbildung 14: RSV-Nachweis	58
Abbildung 15: RSV-Infektionen nach Infektlokalisation	61
Abbildung 16: Saisonalen Verteilung bei RSV und anderen Infektionen	62
Abbildung 17: Verteilung des LRTI-Scores	64
Abbildung 18: Zuweisungen auf PICU.....	66
Abbildung 19: Beatmungspflichtige Patienten	68
Abbildung 20: Schwere und Verlauf der Infektionen unter Angabe des Medians .	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: RSV-Risikoscore bei FG 33 (+0) bis 35 (+6); Punkteverteilung	34
Tabelle 2: Rehospitalisierung in Palivizumab- und Non-Palivizumabgruppe	42
Tabelle 3: Rehospitalisierung nach Geschlecht.....	46
Tabelle 4: Rehospitalisierung nach Gestationsalter	46
Tabelle 5: Rehospitalisierung nach Geburtsgewicht.....	47
Tabelle 6: Rehospitalisierung nach Entlassung in der RSV-Saison	48
Tabelle 7: Rehospitalisierung nach Risiko- und Normalentlassung	48
Tabelle 8: Rehospitalisierung nach Hochrisikoentlassung	49
Tabelle 9: Postnatale Beatmung und RSV-Rate	50
Tabelle 10: Rehospitalisierung bei CHD.....	51
Tabelle 11: Rehospitalisierung bei Trisomie 21	51
Tabelle 12: Rehospitalisierung bei neurologischen Ereignissen.....	53
Tabelle 13: Rehospitalisierung bei älteren Geschwistern	53
Tabelle 14: Rehospitalisierung bei Mehrlingen und Einlingen	54
Tabelle 15: Rehospitalisierung nach Nikotinexposition	54
Tabelle 16: Übersicht zu Rehospitalisierungsdaten.....	59
Tabelle 17: Vergleich des chronologischen Alters bei Aufnahme in Monaten	63
Tabelle 18 Vergleich der Aufenthaltsdauer in Tagen.....	63
Tabelle 19: Vergleich des LRTI-Scores.....	64
Tabelle 20: Vergleich der Dauer des Sauerstoffbedarfs in Tagen	65
Tabelle 21: Vergleich der Aufenthaltsdauer auf PICU in Tagen	67
Tabelle 22: Beatmungsdauer auf PICU in Tagen	68

1 Einleitung

Das RS-Virus (Respiratory-Syncytial-Virus) ist ein saisonal auftretendes Virus und stellt weltweit eine enorme Belastung für das Gesundheitssystem dar. Das Krankheitsbild reicht insbesondere bei Kindern von einer milden Infektion der oberen Atemwege bis zu schweren Atemwegserkrankungen im Sinne einer Pneumonie oder Bronchiolitis.¹ RSV gilt als der häufigste Auslöser für solche schwere Atemwegserkrankungen im Kleinkindalter.² 87 Prozent der Kinder haben mit 18 Monaten bereits einen RSV-Infekt durchgemacht, im Alter von 3 Jahren trifft dies auf nahezu alle Kinder zu.³

1-2% der mit RSV infizierten Kinder werden aufgrund der Schwere des Infektes hospitalisiert. Immunsupprimierte und alte Menschen können neben Kindern aus Risikogruppen einen schweren Verlauf erleiden.⁴

1.1 Das RS-Virus

Das RS-Virus wurde den Paramyxoviridae zugeordnet und fällt in die Gruppe der Pneumoviridae. 1955 wurde es in Zusammenhang mit Schimpansen erstmals beschrieben. Ein erster Nachweis bei erkrankten Kindern folgte kurz darauf.⁵

Das Virus besteht aus einem helikalen Nukleokapsid mit einer 15,2 kb langen, nichtsegmentierten Negativ-Strang-RNA, welche für elf Proteine und zehn Gene kodiert.^{6, 7} Die Hülle besteht aus vier mit der Lipid-Doppelschicht verbundenen Proteinen. Das M-Protein (matrix), das SH-Protein (small hydrophobic) und die zwei Oberflächenproteine G und F.³ Die Glykoproteine sind für die Adsorption an der Wirtszelle (G-Protein) sowie für die Fusion mit der Zellmembran (F-Protein) verantwortlich. Das F-Protein wird in infizierten Zellen an der Zelloberfläche exprimiert, veranlasst die Verschmelzung mit nicht infizierten Zellen und führt so zur Ausbildung von Synzytien (Riesenzellen).⁶ Das F-Protein bindet zudem an das zelluläre Nucleolin-Protein und verstärkt so die Infektion.⁵

Aufgrund einer unterschiedlichen Bindungssequenz des Glykoproteins G lässt sich das Virus in zwei große Gruppen, RSV A und B, unterteilen.⁴ Obwohl aus Studien hervorgegangene epidemiologische Fakten voneinander abweichen können, lässt sich festhalten, dass die beiden Subtypen häufig kozyklisieren, wobei einer der beiden in Abhängigkeit von Klima und Region dominiert.⁸

Aufgrund fehlender Immunität nach durchgemachter Infektion erleiden die meisten früh erkrankten Kinder später eine erneute Infektion. Reinfektionen sind stets möglich.⁴

Abbildung 1 zeigt die Virusstruktur von hRSV.

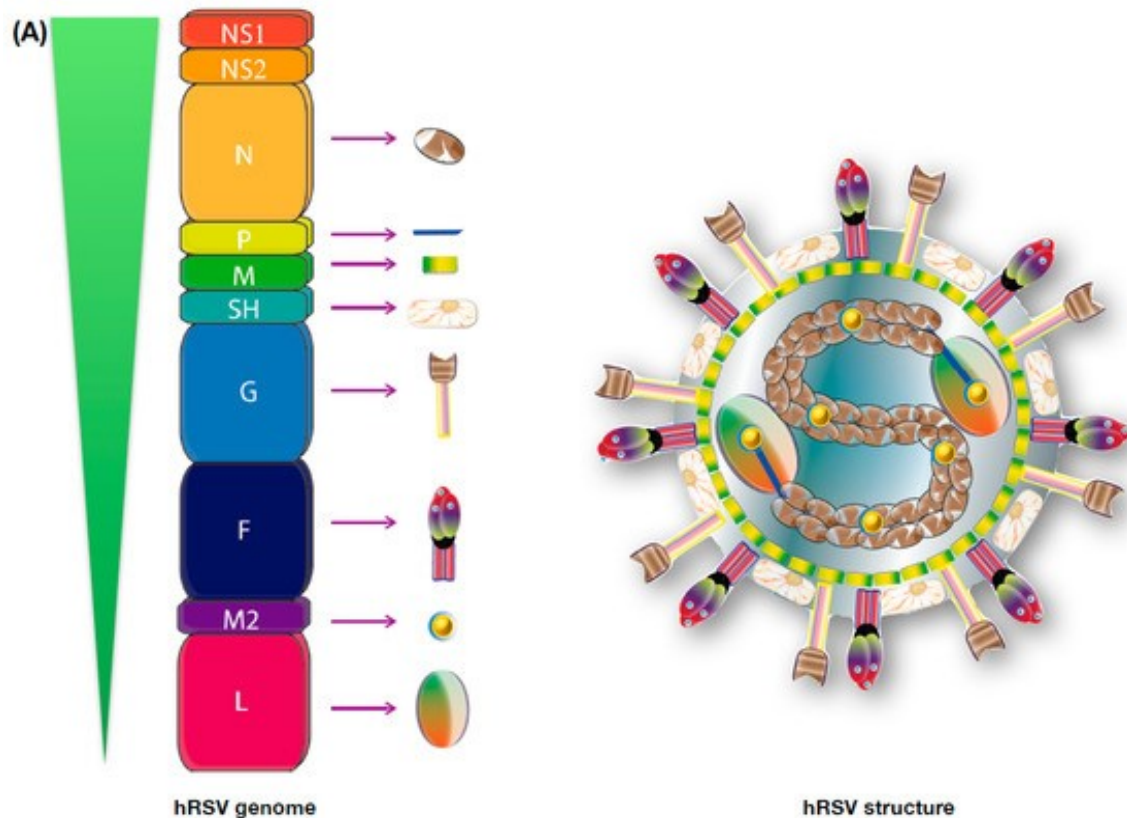


Abbildung 1: Human Respiratory Syncytial Virus

Quelle: Galvez et al.⁹

1.2 Epidemiologie

Die jährlichen und saisonalen Schwankungen der RSV-Aktivität sind Schlüsselbegriffe der RSV-Epidemiologie. RSV ist ein weltweit vorkommender Virus, welcher saisonal zirkuliert. In gemäßigten Klimazonen, kommt das Virus besonders in den kalten Winter- und Frühlingsmonaten von Oktober bis Mai vor. In Europa lässt sich ein Häufigkeitsgipfel der RSV-bedingten Rehospitalisierungen von Frühgeborenen in den Monaten von Dezember bis März beobachten. In tropischen Klimazonen beobachtet man diese Fallhäufung aufgrund des Temperatursturzes in Monaten der Regenzeit.¹⁰

Die starke Dominanz des Virus in den Wintermonaten lässt sich durch seine hohe Kälteresistenz erklären. Das im Winter zusätzlich supprimierte, unreife Immunsystem junger Kinder ermöglicht dem Virus schnelle Ausbreitung. Niedrige Temperaturen fördern durch kapilläre Kontraktion Spasmen im kindlichen Respirationstrakt, was in einer Ischämie gipfelt. Dadurch sind Zilienaktivität und Virus-Clearance vermindert, das Virus kann sich ungehindert stark vermehren.¹¹

Schätzungen zufolge ist RSV jedes Jahr Auslöser von 34 Millionen Infekten der unteren Atemwege⁵, dies entspricht 22% aller LRTI(lower respiratory tract infection).¹² Bis zu 3,4 Millionen Hospitalisierungen und bis zu 199.000 Todesfälle bei Kindern unter 5 Jahren werden in Zusammenhang mit dem RSV jährlich beobachtet.⁵ 99% der zum Tode führenden RSV-Erkrankungen lassen sich in Entwicklungsländern beobachten, in welchen RSV eine immense Belastung des Gesundheitssystems darstellt.¹³

Aufgrund der Schwere der Symptomatik werden 2% aller Kinder mit RSV-Infektion stationär aufgenommen, die Letalität dieser Kinder liegt bei 1,5%.¹⁴ Die höchste Hospitalisierungsrate trifft dabei Kinder im Alter von zwei bis sechs Monaten.⁵

RSV ist für 70% der hospitalisierten Bronchiolitiden, bis zu 40% der Pneumonien und bis zu 30% der Tracheobronchitiden verantwortlich. In Risikogruppen kann RSV zu ernstzunehmenden Atemwegserkrankungen, Notwendigkeit mechanischer Beatmung und bis zum Tod führen. In diese Risikogruppen zählen Frühgeborene, Kinder mit Herzfehlern, bronchopulmonaler Dysplasie, neuromuskulären Erkrankungen, Downsyndrom und Immundefizienzsyndromen.¹⁵ Mögliche krankheitsfördernde Parameter sind eine genetisch bedingte Anfälligkeit, das Vorliegen einer Koinfektion mit oder ohne spezifische Pathogene, der virale Genotyp sowie die Viruslast.⁵

Obwohl eine Infektion in Risikogruppen meist gravierender verläuft, gilt es zu erwähnen, dass eine Mehrheit der aufgrund von RSV hospitalisierten Kinder zuvor gesund und frei von Risikofaktoren ist.¹⁶

Eine bereits durchgemachte Infektion verspricht auch bei signifikanten Titerwerten keine Immunität, hohe Werte können den Krankheitsverlauf jedoch beeinflussen. Die ersten zwei Infektionen erfolgen in der Regel in den ersten zwei Lebensjahren und gehen meist mit einem schwerwiegenderen Krankheitsverlauf einher. Reinfektionen sind häufig, können bereits in derselben Saison auftreten und betreffen alle Altersgruppen. Spätere RSV-Infektionen betreffen meist die oberen

Atemwege und zeigen einen milderen Verlauf, eine Ausbreitung auf die unteren Atemwege mit bedrohlichen Symptomen ist jedoch stets denkbar.¹⁷

1.3 Übertragung

Überträger von RS-Viren sind bereits Erkrankte und Personen mit abgeklungenem Immunschutz. Durch Tröpfcheninfektion und Kontakt mit Nasenrachensekret oder kontaminierten Gegenständen kommt es zur Übertragung des hochinfektösen Krankheitserregers.² Die Inkubationszeit beträgt meist 3-5 Tage. Bereits 24-48 Stunden vor den ersten Infektionszeichen beginnt die Virusausscheidung, welche über mehrere Wochen anhalten kann.¹⁴

1.4 Risikofaktoren

In entwickelten Ländern gibt es definierte RSV-Risikogruppen, meist mit chronischen Funktionsstörungen. Kinder dieser Gruppen erkranken mit höherer Wahrscheinlichkeit an einer schweren Infektion durch RSV. Auch gesunde Kinder unter drei Monaten sind dafür empfänglich. RSV-Risikogruppen zugehörig sind außerdem Monaten, Frühgeborene mit oder ohne bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern, immunsupprimierte Patienten, sowie Patienten mit Immundefizit, Zystischer Fibrose und neuromuskulären Erkrankungen.¹⁰

Im Folgenden wird detaillierter auf einige dieser Risikofaktoren eingegangen.

1.4.1 Frühgeburtlichkeit

Frühgeborene haben im Vergleich zu Reifgeborenen ein deutlich erhöhtes Risiko an einer schweren Infektion der unteren Atemwege zu erkranken. In einer weltweiten Analyse von 34 Studien durch Stein et al., zeigte sich für Frühgeborene diesbezüglich eine dreimal so hohe Inzidenz.¹ Die Gründe hierfür sind in kleinen Lungenvolumina, verringerter Lungenoberfläche, engen Atemwegen und verdickten Wänden der Luftwege zu suchen.¹⁰ Durch die unvollständige Lungenentwicklung sind die funktionelle Residualkapazität, die Lungencompliance sowie der forcierte expiratorische Atemfluss erniedrigt, der Gasaustausch ist beeinträchtigt.¹⁵

Ein entscheidender Faktor ist auch das unreife Immunsystem, welches sich im frühen Leben aus dem angeborenen Immunsystem und mütterlichen Antikörpern

zusammensetzt¹⁸. Frühgeborene verfügen durch den inkompletten Transfer von mütterlichen Antikörpern über geringere Titer, die zelluläre Immunität ist ebenfalls verringert. Diese beiden Faktoren vermindern die Fähigkeit zur Virusabwehr.¹²

Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass hohe Werte an Immunglobulin G in der Nabelschnur mit einem späteren Zeitpunkt einer RSV-Infektion korrelieren. Allerdings lassen sich RSV-Infektionen auch bei hohen Titerwerten beobachten.¹⁸

Aus einer umfassenden Literaturrecherche gingen demographische und umweltbedingte Risikofaktoren für schwere RSV-Infektionen bei Frühgeborenen der Gestationswochen 32-35 hervor. Studien aus Spanien, Kanada und Deutschland wiesen nach, dass auch folgende Faktoren ein hohes Infektionsrisiko mit sich bringen: Geburt innerhalb der ersten zehn Saisonwochen, niedriges Geburtsgewicht, Stillen über weniger als 2 Monate, kein Stillen, Anzahl an Geschwistern unter zwei Jahren, Anzahl an Familienmitgliedern mit Atopie, männliches Geschlecht, Besuch einer Kindertagesstätte, Anzahl an Familienmitgliedern mit chronischem Giemen.¹⁵

1.4.2 Männliches Geschlecht

Eine Datenanalyse aus Studien der letzten 30 Jahre ergab für Jungen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko, sie waren insgesamt 1,4-mal häufiger von LRTI betroffen. Der Grund dafür ist in anatomischen Gegebenheiten zu suchen. So haben Jungen kürzere und schmalere Atemwege und entwickeln im Falle einer RSV-Infektion mit höherer Wahrscheinlichkeit eine bronchiale Obstruktion.¹⁹

1.4.3 Bronchopulmonale Dysplasie

Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), eine chronische Lungenerkrankung des Früh- und Neugeborenen, ist als weiterer entscheidender Risikofaktor für eine RSV-Infektion zu nennen. Von BPD spricht man, wenn ein Nachweis radiologisch charakteristischer Veränderungen vorliegt oder die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie über den 28. Lebenstag beziehungsweise die 36. Schwangerschaftswoche hinaus besteht.²⁰

Bei Frühgeborenen mit BPD wurde im Rahmen von 8 Studien mit 2721 Kindern eine durchschnittliche RSV-Hospitalisierung von 19,8% festgestellt.¹²

BPD-Kinder mit RSV-Infektion haben zudem höhere Beatmungsraten, längere Krankenhausaufenthalte, häufigere Atemwegsinfekte und benötigen oftmals additiv Sauerstoff für zu Hause.¹⁵

Neben der Unreife der kindlichen Lungenstrukturen gelten das Barotrauma bei Beatmungstherapie sowie inflammatorische Prozesse und Auswirkungen der Sauerstofftoxizität als krankheitsfördernd. Im Rahmen der Krankheitsentstehung kommt es zu einer Rarefizierung des Gefäßbettes, zu einer Überblähung der Lunge und letztlich zur Ausbildung narbiger Areale.

Im Frühstadium leiden die Kinder unter Symptomen eines protrahierten Atemnotsyndroms und zeigen erhöhten Sauerstoffbedarf. Zu den Spätfolgen zählen rezidivierende pulmonale Infekte, asthmaartige Zustände, Rechtsherzbelastung und die Entwicklung eines chronischen Cor pulmonale.²⁰

Frühgeborene unter einem Gestationsalter von 29 Wochen entwickeln in 40% der Fälle eine BPD. Beinahe ein Drittel der Erkrankten durchlebt einen schweren Verlauf mit Komorbiditäten, auch eine Langzeit-Beatmung ist häufig nötig. Durch respiratorisches Versagen erleiden einige Kinder einen frühen Tod, häufig noch vor Diagnosestellung.²¹

Mit einer erhöhten Überlebensrate extremer Frühchen ist auch die Inzidenz der BPD gestiegen. Neue Untersuchungen zeigen, dass die Entstehung einer BPD auch ohne bekannte Risikofaktoren wie Druckbeatmung und Sauerstofftherapie möglich ist. Entscheidend hierbei sind das verminderte Wachstum des Lungengefäßsystems sowie die verminderte Alveolenbildung. Auch erniedrigtes fetales Wachstum, Präeklampsie, Chorioamnionitis und genetische Faktoren spielen eine Rolle.²²

1.4.4 Angeborene, hämodynamisch relevante Herzfehler

Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern haben im Vergleich zu gesunden Kindern ihres Alters ein erhöhtes Risiko für eine schwere RSV-Infektion. Studien haben gezeigt, dass die RSV-Rehospitalisierungsrate bei Kindern mit CHD (Congenital Heart Defect) im Alter von 12-23 Monaten niedriger als in den ersten elf Lebensmonaten ist. Anhand von Daten des US National Inpatient Samples wurden von 1997 bis 2013 geborene Kinder hinsichtlich RSV-Rehospitalisierung und Komorbiditäten untersucht. Verschiedene Herzfehler führten in dieser Studie zu einem unterschiedlich hohen Risiko. Die RSV-

Sterblichkeit im Vergleich zu herzgesunden Kindern war bei Ebsteinanomalie, Transposition der großen Gefäße, Aortenstenose, Heterotaxie und Aortenbogenanomalien um das 367-, 344-, 203-, 117- und 47-fache erhöht.²³

2003 publizierten Feltes et al. Daten einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multicenterstudie, welche für Kinder mit CHD eine Rehospitalisierungsrate von 9,7% ergab. Die Rate der Krankenhausaufenthalte konnte durch monatliche Gabe von Palivizumab um 45% reduziert werden, weshalb sich letztlich auch das „AAP policy statement“ für eine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe bei Kindern mit CHD während der ersten 24 Lebensmonate aussprach.¹⁹

1.4.5 Immundefizienz, Immunsuppression

Bei immunkompetenten Menschen vermehrt sich das Virus ausschließlich im bronchopulmonalen Baum, die Infektion ist dabei auf die Mukosa beschränkt. Eine CD-4- und CD-8 spezifische sowie eine TH-1- und TH-2-spezifische Immunantwort ist die Folge.¹⁵

Patienten mit Immundefizienzsyndromen sind stark anfällig für schwere und persistierende Infektionen mit Mikroorganismen, allen voran Viren.¹⁹ Immundefizienzsyndrome mit hohem RSV-Erkrankungsrisiko sind der schwere kombinierte Immundefekt (SCID), das DiGeorge-Syndrom, das Wiskott-Aldrich-Syndrom und die fortgeschrittene HIV-Infektion.¹⁵ Neutropenie und Lymphopenie bilden hier ein hohes Risiko für die Entstehung einer schweren LRTI.¹⁹

Patienten unter Immunsuppression zeigen eine verminderte Immunantwort auf RSV und die Entwicklung extrapulmonaler Erkrankungen.¹⁵ Hall und Kollegen untersuchten in ihrer Studie 1986 diesbezüglich immunsupprimierte Kinder unter Antikrebstherapie. Eine höhere Viruslast, eine höhere LRTI-Inzidenz und eine höhere Mortalität von 15% ließen sich im Vergleich zu immunkompetenten Kindern beobachten. Auch mit HIV infizierte Kinder litten einer südafrikanischen Studie zufolge häufiger an schweren RSV-Infektionen bei gleichzeitig erhöhter Sterblichkeitsrate.¹⁹

RSV ist außerdem hauptverantwortlich für LRTI bei Kindern und Erwachsenen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Das Virus verursacht in dieser Risikogruppe schwere Atemwegserkrankungen mit erhöhtem Risiko für

Komplikationen und eine langfristig pathologische Lungenfunktion. Bei bestehender Pneumonie liegt die Mortalität dieser Patientengruppe bei 60-80%.¹⁵

1.4.6 Neuromuskuläre Erkrankungen

Ein erhöhtes Risiko für eine RSV-Infektion tragen auch Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen. Eine österreichische Studie mit 863 Frühgeborenen der Wochen 29-32 ergab für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen ein doppeltes Hospitalisierungsrisiko.¹⁵ Über einen Zeitraum von 8 Saisonen beobachtete K. Thorburn 406 RSV-positive und auf PICU stationäre Kinder. 4,4% der schwer erkrankten Kinder erlitten einen letalen Ausgang, davon litten 15% an einer neuromuskulären Erkrankung.²⁴

Die Anfälligkeit für respiratorische Infektionen in dieser Gruppe lässt sich auf verschiedene Pathologien wie einen gastroösophagealen Reflux und Schluckstörungen zurückführen. Diese steigern das Risiko einer Aspiration mit anschließender Infektion. Eine schwache Atemmuskulatur führt zu ineffektivem Husten, eine effiziente Befreiung der Atemwege von Sekreten ist somit nicht möglich.¹⁹ Weitere krankheitsbegünstigende Faktoren sind eine verminderte funktionelle Residualkapazität, Skoliose und ein beeinträchtigter Glottisschluss.¹⁵ Mehrere Studien beschreiben für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen eine erhöhte Morbidität und Mortalität, weshalb in dieser Gruppe seit 2009 eine RSV-Prophylaxe empfohlen wird.¹⁹

1.4.7 Mehrlingsschwangerschaft

Eine Kohortenstudie aus Denver (1989 bis 1993) zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere Atemwegsinfektionen sowie eine erhöhte RSV-Rehospitalisierungszahl bei Zwillingen und Drillingen im Vergleich zu Einlingen. Auch Resch et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Mehrlingsgeborene ein hohes Rehospitalisierungsrisiko aufweisen.¹⁹

1.4.8 Geschwister und Wohnverhältnisse

Geschwister und enge Wohnverhältnisse mit mindestens 5 Personen pro Haushalt erhöhen das Risiko für schwere mit RSV assoziierte Infektionen und Krankenhausaufenthalte. Die höhere Wahrscheinlichkeit einer Virusexposition und

die damit verbundene Möglichkeit einer Infektion ist der plausibelste Grund für diese Annahme.

Höhere Erkrankungszahlen waren Studien zufolge bei Kindern zu vermerken, welche sich mit anderen Personen ein Schlafzimmer teilten. Diesen Effekt bemerkten Wissenschaftler auch bei Kindern von Müttern eines niedrigen Bildungsniveaus. Noch höhere Zahlen fielen bei Kindern auf, die zudem nicht gestillt wurden.²⁵

Die kanadische PICNIC-Studie bestimmte weiters ein höheres Risiko für Kinder mit Geschwistern im Vorschulalter als für jene mit Geschwistern im Schulalter.²⁶ Besonders hoch fällt das Risiko einer Münchner Studiengruppe zufolge aus, wenn die Geschwisterkinder eine Kindertagesstätte besuchen.^{19, 27}

1.4.9 Tabakrauchexposition

Die spanischen FLIP- und FLIP-2-Studien zeigten, dass die Präsenz von zwei oder mehr Rauchern innerhalb eines Haushaltes mit einem erhöhten Risiko für eine RSV-assoziierte Hospitalisierung einhergeht. Auch die kanadische PICNIC-Studie zeigte diesen Sachverhalt.^{19, 26, 28, 29}

1.4.10 Alter ≤ 6 Monate zu Beginn der RSV-Saison

Auch das Alter spielt eine entscheidende Rolle bei der Krankheitsentwicklung einer RSV-Infektion. Während Jugendliche und Erwachsene meist nur subklinische Infektionen erleiden, sind Säuglinge unter einem Alter von 6 Monaten von schweren Bronchiolitiden und Pneumonien geplagt.¹⁴

Law et al. zeigten, dass ein Alter von weniger als 12 Wochen und ein Gestationsalter kleiner 37 Wochen unmittelbar mit der Schwere einer RSV-Infektion korreliert.³⁰

Eine Zusammenfassung mehrerer Studien zeigte, dass circa 10-28% der RSV-bedingt hospitalisierten Kinder Frühgeborene unter 12 Wochen waren. 49-79% waren unter 6 Monate alt, 66-100% unter einem Jahr. Ein junges Alter zu Beginn der RSV-Saison ist demnach ein Risikofaktor für die Entstehung einer Infektion der unteren Atemwege sowie für eine RSV bedingte Hospitalisierung. Erklärende Faktoren dafür sind das unreife Immunsystem, enge Atemwege und die Neigung zu einer überschießenden TH2-Typ-Immunantwort.^{19, 25}

1.4.11 Trisomie 21

Als weiteren Risikofaktor ist die Trisomie 21 zu nennen. Aufgrund der variabel ausgeprägten Immunschwäche und der begleitenden pulmonalen Pathologien ist das Down-Syndrom mit einem hohen Risiko für Infektionen der Atemwege assoziiert.¹⁹

In einer holländischen prospektiven Kohortenstudie wurde für Kinder mit Down-Syndrom ohne weitere Komorbiditäten ein um 8% erhöhtes Hospitalisierungsrisiko bei RSV-Bronchiolitis bestimmt. Stationäre Kinder mit Downsyndrom kämpften außerdem mit einer hartnäckigeren Infektion. So waren sie über einen längeren Zeitraum von einer Sauerstoffgabe abhängig und litten über fünfmal so häufig an respiratorischem Versagen.¹⁵

Bloemers et al. untersuchten das RSV-Hospitalisierungsrisiko für Kinder mit Down-Syndrom ohne CHD. Das Risiko von Reifgeborenen im Vergleich zu Frühgeborenen war dabei geringer. Dem höchsten Risiko waren Kinder mit Down-Syndrom und CHD ausgesetzt.^{19, 31}

Für die hohe Infektanfälligkeit der Luftwege bei Kindern mit Down-Syndrom ist in erster Linie die hohe Rate an Lungenmalformationen verantwortlich. Auch eine pathologische Alveolarentwicklung findet sich bei der Chromosomenaberration häufig. Des Weiteren resultieren vorkommende Gefäßmalformationen, mit oder ohne Herzfehler, häufig in pulmonalem Hochdruck. Die Folge ist eine konsekutive Schädigung der Lunge mit erhöhter Infektanfälligkeit. Abschließend sind ein durch Thymusinsuffizienz verursachtes Immundefizit und die erniedrigte Zahl an Immunzellen zu nennen, wodurch die Virusabwehr zusätzlich geschwächt wird.¹⁵

1.5 Pathogenese

Konjunktiven und Nasenschleimhäute dienen dem per Tröpfchen- und Schmierinfektion übertragbaren RS-Virus als Eintrittspforten.² Primär vermehrt sich das Virus im oberen Respirationstrakt.¹⁴ Die Infektion erfolgt durch die Bindung an die apikale Oberfläche von Epithelzellen sowie durch Aufnahme mittels unspezifischer Makropinozytose in die Zellen. Welche Rezeptoren konkret an der Virusbindung beteiligt sind, ist nicht vollständig erforscht, einige Oberflächenmoleküle sind jedoch wesentlich in den Prozess involviert. So können zum Beispiel an der Zelloberfläche exprimierte Glykosaminoglykane mit den Hüllproteinen G und F des Virus in Verbindung treten.

Die erste Immunantwort erfolgt mittels Mukusbildung, antimikrobischer Peptide und Surfactant. Das nasopharyngeale Mikrobiom junger Kinder hat einen ebenso erheblichen Einfluss auf die Ausbreitung des Virus in den unteren Respirationstrakt und kann die Immunantwort auf die RSV-Infektion regulieren.⁵

Hat sich das Virus auf die unteren Atemwege ausgebreitet, greift es dort die Epithelien von Bronchiolen und Alveolen an. In erster Linie zerstört das Virus Flimmerepithelzellen, welche im Anschluss nekrotisieren. Eine peribronchiale Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen, eosinophilen Granulozyten und Makrophagen sowie ein Schleimhautödem sind die Folge.¹⁴ Durch Fusion kommt es zur Bildung von Synzytien. Eine begleitende Entzündung mit Ödembildung führt zu einer Verengung der ohnehin kleinen Bronchiolen. Die eingeatmete Luft in den Alveolen, kann während der Expiration nicht passiv austreten. Dies führt zu einer lebensbedrohlichen Überblähung der Lunge.⁶

Abbildung 2 dient der Veranschaulichung der Pathogenese und Immunantwort bei RSV-Infektion.

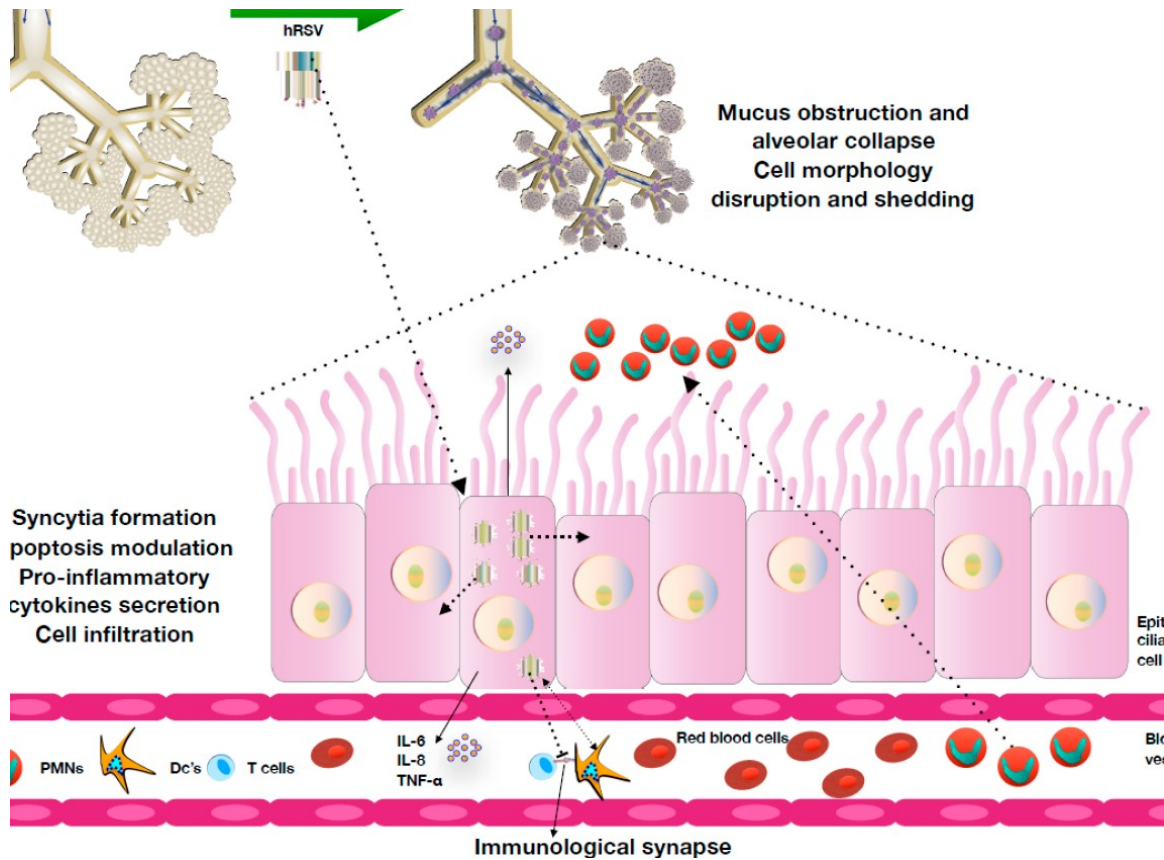


Abbildung 2: Pathogenese und Immunantwort

Quelle: Galvez et al. ⁹

Die mukoziliäre Clearance erholt sich meist erst 2-3 Wochen nach einer Infektion ¹⁴, Krankheitsabwehr und –bewältigung sind somit weiterhin geschwächt. Zudem gilt es zu erwähnen, dass Kinder mit schweren RSV-Infektionen ein erhöhtes Risiko haben, später an einer allergischen Bronchitis, Asthma oder einer chronisch-obstruierenden Lungenerkrankung zu leiden.²

1.6 Klinik und Komplikationen

Eine RSV-spezifische Symptomatik gibt es nicht. Die meisten Infektionen beschränken sich auf die oberen Atemwege und führen zu Schnupfen, Husten und teils auch Fieber. Ein Drittel der betroffenen Kinder entwickelt eine Otitis media, die bakteriell superinfiziert sein kann. Auch Krupp kann durch eine RSV-Infektion

bedingt sein, Bronchiolitiden und Pneumonien stellen jedoch die Hauptmanifestationen im Kindesalter dar.

Symptome einer Infektion der oberen Atemwege präsentieren sich einige Tage vor dem schweren Beschwerdebild einer unteren Atemwegsinfektion. Die typischen Zeichen einer LRTI sind Dyspnoe, interkostale oder juguläre Einziehungen sowie Nahrungsverweigerung, Fieber ist meist mild. Bei der klinischen Untersuchung sind im Falle einer Bronchiolitis meist ein pfeifendes Atemgeräusch sowie ein verlängertes Expirium auskultierbar. Aufgrund der verengten Atemwege entwickeln die Kinder eine Tachypnoe, Leber und Milz können tastbar sein.¹⁰

Kinder unter zwei Monaten mit radiologisch nachgewiesenen Atelektasen weisen häufiger Apnoen auf³², insbesondere bei Frühgeborenen ist dieser Effekt zu beobachten. Treten kritische Apnoen auf, kann eine mechanische Beatmung auch ohne ein Versagen der Atemwege notwendig werden. Die Pathophysiologie dieses Phänomens ist nicht bekannt, man geht jedoch davon aus, dass die Unreife des Atemzentrums im Hirnstamm von Frühgeborenen und die gegen RSV hypersensitiven laryngealen Chemorezeptoren eine entscheidende Rolle spielen.^{10, 33}

Auch der häufige Hospitalisierungsgrund ALTE (apparent life threatening event) lässt sich oftmals auf eine RSV-Infektion zurückführen. Die erhöhte IgA- und IgM-Konzentration im Speichel betroffener Kinder lässt sich als überschießende mukosale Immunantwort auf eine vorrangegangene Infektion schließen. In 64% der Fälle ist RSV der auslösende Keim.¹⁰

Eine schwere Bronchiolitis kann durch ausgeprägte Bronchospasmen, leichte bis schwere Hypoxie und Kohlendioxid-Retention zu einem respiratorischen Versagen führen.³⁴ Die meisten Kinder mit einer RSV-Pneumonie erfüllen sogar die Kriterien eines Respiratory-Distress-Syndroms. Die betroffenen Kinder sind jünger, haben häufiger zugrunde liegende prädisponierende Faktoren und werden über längere Zeit beatmet. Bei schwer kranken Kindern können Komplikationen wie pulmonale Hypertonie und therapiebedürftige Herz-Kreislauf-Belastungen auftreten.¹⁰

Das Auftreten einer Enzephalopathie in Verbindung mit RSV ist nicht klar erforscht, Ng et al. berichten in ihrer Studie mit 487 an Bronchiolitis erkrankten Kindern jedoch von einer Inzidenz von 1,8 %, wobei ein Krampfgeschehen als hinweisende Komplikation gewertet wurde.¹⁰ Auch Fälle mit RSV assoziierter Kardiopathie und Hepatitis wurden erfasst.⁷

Epidemiologische Daten haben gezeigt, dass RSV-Infektionen in den ersten drei Lebensjahren mit einer respiratorischen Langzeit-Morbidität assoziiert sind. Anhaltendes Giemen, Asthma, verminderte Lungenfunktion und allergische Sensibilisierung sind beschriebene Folgen. Diese Langzeit-Komplikationen mindern die Lebensqualität, erhöhen die Nutzung klinischer Ressourcen und können bis ins frühe Erwachsenenalter im Sinne einer erhöhten Morbidität fortbestehen.¹⁶

1.7 Mortalität und Morbidität

RSV ist einer der häufigsten Krankheitserreger von Atemwegsinfektionen, Millionen von Menschen werden jedes Jahr aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert.³⁵ Nach Malaria ist RSV weltweit der häufigste für postnatale Sterblichkeit verantwortliche Organismus.³⁶

In den USA sterben jährlich 17.000 Erwachsene an einer RSV-Infektion, die Hälfte ist über 65 Jahre alt. Die durch das Virus verursachte Todeszahl bei Kindern unter fünf Jahren wird auf 200.000 geschätzt, wobei 99% davon Entwicklungsländer betreffen. Der Grund dafür ist in mangelnder medizinischer Versorgung ohne Zugang zu intensivmedizinischen Mitteln oder mechanischer Beatmung¹⁵ sowie in häufig auftretender bakterieller Superinfektion zu suchen.¹⁰

In Industrieländern führt RSV hingegen in erster Linie bei Kindern mit gravierenden Komorbiditäten wie CHD, BPD oder Frühgeburtlichkeit zum Tode. In einigen Studien werden in diesen Risikogruppen Sterblichkeitsraten von 8,1% beschrieben. Bei Reifgeborenen ist die Mortalität sehr gering, wird aber auf immerhin 1,8-3,1/1000 geschätzt.¹⁵

1.8 Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt durch die vorherrschende klinische Symptomatik, den zeitlichen Hintergrund (Wintermonat, RSV-Epidemie), das Alter (<2 Jahre) und eine entsprechende Virusdiagnostik.¹⁴

Der klassische RSV-Nachweis wird durch Virusisolierung mittels Zellkultur und Nachweis von Synzytien erreicht.² Heute gibt es jedoch auch weitere diagnostische Tests. Dazu gehören der Immunfluoreszenztest (IFA), immunchromatographische Tests (RADTs) und die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) als konventionelle oder Real-Time PCR (RT-PCR).

Im letzten Jahrzehnt galten die molekularen Methoden als Goldstandard. Da Silva Mesquita et al. untersuchten in einer brasilianischen Studie diesbezüglich auch den QuickVue RSV Schnelltest, ein Dipstick-Immunoassay, welcher in der Pädiatrie aufgrund seiner raschen Auswertung großen Nutzen bringen kann.

Bereits nach 15 min ist ein Ergebnis detektiert, während bei IFA erst nach 90 min und bei Elisa sogar erst nach 2-3 Stunden mit einem Ergebnis zu rechnen ist. Im Rahmen der Studie wurden mittels Immunfloreszenz 313 positive Testergebnisse erzielt, der Schnelltest kam auf nur 282 positive Ergebnisse (90%).³⁷

1.9 Therapie

1.9.1 Supportive Maßnahmen

Eine kausale Therapie gibt es für RSV-Infektionen bis heute nicht. Die Hauptstütze der Therapie RSV-bedingter Infektionen findet sich in supportiven Maßnahmen. Die meisten Kinder können zu Hause versorgt werden, schwer erkrankte Kinder mit Hinweisen auf Dehydrierung, Essensverweigerung, Apnoe, Atembeschwerden oder Sauerstoffbedarf sollten jedoch stationär behandelt werden.³⁸

Besonders wichtig ist bei der symptomatischen Behandlung eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zur Sekretmobilisation.² Zur Lösung nasaler Obstruktionen sind Kochsalz-haltige Nasentropfen und Spülungen Mittel der Wahl.

Primär ist eine ausreichende orale Nahrungszufuhr anzustreben, in schweren Fällen kann eine Nasogastralsonde jedoch unvermeidbar sein.

Liegt die Sauerstoffsättigung anhaltend bei <90%, so ist eine Sauerstoffgabe indiziert. Bei respiratorischem Versagen oder schwerer Apnoe, ist das Kind mechanisch zu beatmen.³⁸ Eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) als lebensrettende Maßnahme kommt in seltenen Fällen, meist bei Frühgeborenen mit BPD, zum Einsatz.³⁹

1.9.2 Medikamentöse Therapie

Bronchodilatoren finden in der Behandlung von Bronchiolitiden häufig Anwendung. Sie können bei Atemnot helfen, haben jedoch keinen Einfluss auf die Genesung. Zudem verbessern sie weder die Sauerstoffsättigung noch verkürzen sie den Krankenhausaufenthalt.⁴⁰ Auch die Effizienz einer Epinephrininhalation ist umstritten. Die α -adrenerge Wirkung liegt in einer Vasokonstriktion mit verbundener Reduktion des Schleimhautödems der Atemwege. Während im

Rahmen einer kanadischen Studie von Patel et al. keine Verbesserung durch Applikation von reinem Epinephrin beobachtet werden konnte, sah man in einem spanischen Krankenhaus nach Kombination von Epinephrin und hypertoner Kochsalzlösung rasche Minderung der Beschwerden. Auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes fiel in Spanien kürzer aus.⁴¹

Kortikosteroide sind für eine basale Behandlung von RSV-Infektionen nicht empfohlen. In den meisten Studien konnte in Bezug auf Hospitalisierungsraten, Krankenhausaufenthaltsdauer oder mechanische Beatmung kein Benefit gezeigt werden.³⁸ In Akutsituationen stationärer Patienten ließ sich dennoch eine kurzfristige Besserung erkennen.⁴² Theophyllin und Mukolytika werden als unwirksam erachtet¹⁴, und daher nicht mehr empfohlen.

Im Falle einer bakteriellen Sekundärinfektion ist eine Antibiotikatherapie indiziert. Da prophylaktisch eingesetzte Antibiotika weder den Krankheitsverlauf noch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes beeinflussen, wird von einer Anwendung hier abgeraten. Auch vermehrte Resistenzbildungen sollten zu restriktiver Antibiotikagabe bewegen.⁴³

Ribavirin ist das einzige von der FDA (US Food and Drug Administration) für die RSV-Therapie zugelassene Medikament. Gleichzeitig spricht sich die AAP (American Academy of Pediatrics) jedoch gegen die Verwendung von Ribavirin in der Standardtherapie aus.⁴⁴ Aufgrund der Ergebnisse jüngster Studien, wird auch in anderen wissenschaftlichen Kreisen von einer Ribavirin-Therapie bei klassischer RSV-Bronchiolitis abgeraten. Zurückzuführen ist dies auf die hohen Kosten, die komplizierte Handhabung, potentielle unerwünschte Wirkungen und den geringen Einfluss auf den Krankheitsverlauf.³⁶ In schweren Fällen, bei besonderen Risikofaktoren und bei nachgewiesener RSV-Infektion kann eine inhalative Ribavirin-Therapie jedoch angewandt werden.²

1.10 Prävention

Im Krankenhaus sind als wichtige Präventionsmaßnahmen eine separate Unterbringung von RSV-positiven Kindern und eine strikte Händedesinfektion zu nennen.¹⁴ Der Kontakt zu Geschwistern und ein Besuch von Kindertagesstätten sollte vermieden werden.¹⁵

Die Entwicklung eines geeigneten Impfstoffes gestaltet sich bis heute schwierig. In den 1960er Jahren scheiterte ein Impfstoff mit durch Formalin inaktivierten Viren.⁵

Dieser auf dem Subtyp A basierende Impfstoff FI-RSV schützte nach natürlicher Infektion nicht vor RSV, sondern führte vielmehr zu einer Exazerbation von Lungenerkrankungen. Dieses Phänomen lässt sich wohl auf überschießende immunpathologische Effekte, wie die pulmonale Eosinophilie, zurückführen.⁴ Zwei Kinder starben in der auf die Impfung folgenden Saison, da die Impfung eine bestehende wilde Virusinfektion verstärkt hatte.¹⁰

Da reguläre polyklonale Immunglobulin-Präparate mit RSV-Antikörpern die gewünschte Wirkung nicht erfüllten, wurde ein hyperimmunes Globulin mit dem Namen RespiGam/RSV-IGIV entwickelt. Nach monatlicher intravenöser Gabe während der Saison gewährte es ausreichend Schutz, wurde aufgrund gehäufter Zwischenfälle bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern jedoch nicht mehr empfohlen.¹⁰

Eine mütterliche Impfung, mit dem Ziel einen ausreichenden Schutz durch Übertragung via Plazenta und Muttermilch zu gewähren, ist ein weiterer Ansatz für zukünftige Präventionsmaßnahmen.⁵

Positive Ergebnisse zeigte auch der Antikörper Motavizumab, das „Antiviral Drugs Advisory Committee“ der FDA sprach sich 2010 jedoch gegen eine Zulassung aus.³⁹

Abbildung 3 zeigt relevante Impfstoffe und Prophylaxe-Methoden.

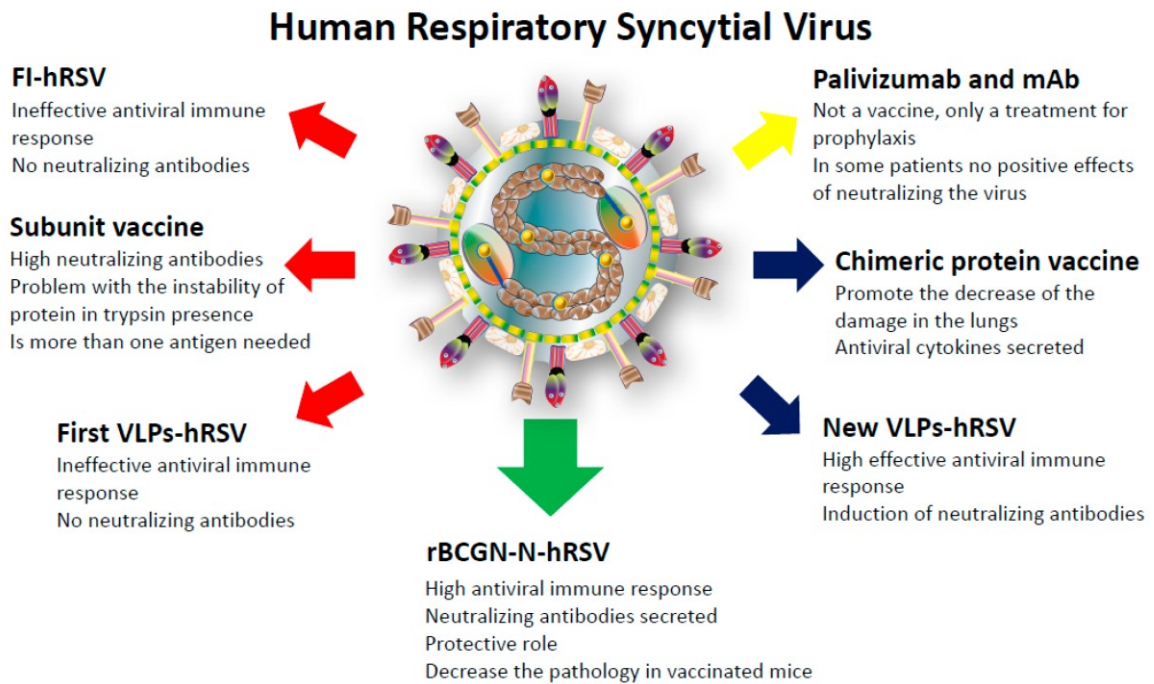


Abbildung 3: Prävention und Impfschutz gegen RSV

Quelle: Galvez et al.⁹

Die roten Pfeile kennzeichnen gescheiterte Impfungen, mit der Farbe Gelb sind rein prophylaktische Methoden gekennzeichnet. Blauen Pfeilen folgen vielversprechende Impfungen, welche derzeit noch erforscht werden. Der grüne Pfeil verweist auf den Impfstoff „rBCGN-N-hRSV“, welcher derzeit in einer Phase 1- Studie getestet wird.

Das rekombinante Mykobakterium bovis BCG dient dem Impfstoff „rBCGN-N-hRSV“ als Vektor zur Expression eines hRSV-spezifischen Nukleoproteins. Das Bakterium wurde breitflächig über fast ein Jahrhundert zur Prävention von Tuberkulose eingesetzt und konnte hinsichtlich seiner Sicherheit und Effizienz zur Einleitung einer Th1-Immunantwort beobachtet werden. Studien an Mäusen haben bereits positive Ergebnisse mit ausreichendem Immunschutz gezeigt. Derzeit wird der Impfstoff in einer Phase-1 Studie am Menschen auf Sicherheit und Dosierung untersucht.⁹

Gründe für die Schwierigkeit bei der Entwicklung eines Impfstoffs sind die Notwendigkeit einer Impfung bei vorhandenen mütterlichen Antikörpern, gehäufte

Infektionen mit dem Wildtyp und der Mangel an adäquaten Tiermodellen, welche die menschliche RSV-Infektion vollständig widerspiegeln.³⁹ Weitere Probleme sind unzureichende Verflüssigung, Thermoinstabilität und die Abdeckung von Subtyp A und B.¹⁰

Für Risikopatienten ist eine passive Immunisierung mit dem kostenintensiven Palivizumab, einem humanisierten monoklonalen IgG-Antikörper, möglich.²

1.10.1 Palivizumab

Palivizumab (Synagis[®]), ein IgG1-humanisierter monoklonaler Antikörper, ist derzeit die einzige lizenzierte Therapie zur Prävention schwerer RSV-bedingter Lungenerkrankungen bei Kindern aus Hochrisikogruppen. Palivizumab bindet an das bei Subtyp A und B zu 95% idente Glykoprotein F.(12), neutralisiert ein Epitop dieses F-Proteins und verhindert so Zell-zu-Zell-Fusion und Transkription des Virus. Durch Palivizumab kann die Hospitalisierungsrate von Hochrisikokindern um bis zu 55% gesenkt werden. Die Indikationsstellung zur Immunisierung mit dem 1997 entwickelten Antikörper⁴⁵ unterliegt einem strengen Reglement. Auch in Risikogruppen erhalten nur jene Kinder eine Empfehlung zur Prophylaxe, bei denen ein Benefit aus randomisierten klinischen Studien hervorgeht.

Je ausgeprägter eine Frühgeburtlichkeit ist, desto höher ist auch das RSV-Risiko. Dennoch müssen für eine Indikationsstellung zusätzliche Risikofaktoren vorliegen. Kinder mit CHD oder BPD unterliegen ungeachtet ihres Gestationsalters einem hohen RSV-Erkrankungsrisiko und müssen daher eine Immunisierung erhalten.

Neben klinischen Risikofaktoren gibt es weitere Punkte, die für eine Risikobestimmung relevant sind. Ein niedriger sozioökonomischer Status, enge Wohnverhältnisse mit hoher Bewohnerzahl, ältere Geschwister, Rauchbelastung in Innenräumen, Besuch von Kindertagesstätten, Geburt kurz vor oder während der RSV-Saison und eine Infektion mit RSV Subtyp A sind relevante Risikofaktoren.¹⁵

In der wissenschaftlichen IRIS Studiengruppe aus Spanien wurden über einen Zeitraum von vier RSV-Saisons Daten von 3502 Kindern erhoben. Die RSV-Rehospitalisierungszahl bei Frühgeborenen mit und ohne BPD konnte im Rahmen dieser Studie durch eine Prophylaxe mit Palivizumab um 70% gesenkt werden, Kinder ohne Prophylaxe hatten ein vierfach erhöhtes Risiko RSV-bedingt rehospitalisiert zu werden.¹⁰

Entscheidend für eine ausreichende Wirkung durch adäquate Palivizumab-Spiegel im Serum ist die konsequente monatliche Gabe.¹⁰ Diese erfolgt durch eine intramuskuläre Injektion mit einer Dosierung von 15mg/kg KG während der Monate von Oktober/November bis März/April. Insgesamt werden den Kindern pro Saison fünf Injektionen verabreicht.¹²

Parnes et al. wiesen in ihrer Studie nach, dass nach strengem Schema immunisierte Kinder geringere Rehospitalisierungsraten verzeichneten. Außerdem zeigten sie, dass etwa die Hälfte aller RSV-Hospitalisierungen bei immunisierten Kindern zwischen der ersten und zweiten Immunisierung auftrat; ein ausreichender Schutz besteht demzufolge nach einmaliger Applikation noch nicht. Eine Studie mit 238 geimpften Kindern in Österreich verzeichnete eine in 68% der Fälle inadäquate oder inkomplette Injektion. Die Studie ergab eine Rehospitalisierungsrate von 8,1 %; im Vergleich dazu lag die Rate bei adäquater Prophylaxe bei nur 3,3%.¹⁰

1.10.2 Österreichische Empfehlung zur Immunisierung

Da sich diese Arbeit mit RSV-Rehospitalisierungen bei Frühgeborenen der Gestationswochen 35 und 36 beschäftigt, werden im Folgenden lediglich die Immunisierungsempfehlungen für diese Altersgruppe aufgeführt.

Aufgrund der hohen Kosten und einer hohen Anzahl später Frühgeborener, schlugen internationale Fachgesellschaften wie die American Academy of Pediatrics eine deutliche Indikationeneinschränkung durch zusätzliche Risikofaktoren vor. So wurde beschlossen, die Kinder mit dem größten Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung zu bestimmen und eine Prophylaxe mit Palivizumab durchzuführen.⁴⁶

Eine Prophylaxe mittels Palivizumab sollen daher alle Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie bis zu einem Alter von 24 Monaten bekommen, insofern in den sechs Monaten vor Beginn der RSV-Saison eine Therapie in Anspruch genommen wurde. Aufgrund der hohen Komplikationsrate sollen auch Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern, „Floppy-Infant“-Syndrom und klassischen neuromuskulären Erkrankungen (NME) bis zu einem Alter von 24 Monaten Palivizumab erhalten. Zudem bekommen Kinder mit angeborenen Immundefekten, nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation und unter

ausgeprägter Immunsuppression bis zur Vollendung des zweiten Lebensjahres eine Prophylaxe mittels Palivizumab.⁴⁷

Das RSV-Risiko für Frühgeborene der Wochen 33-35 wird weiters anhand des österreichischen Risiko-Scores bestimmt. Bei einer Punkteanzahl ≥ 4 wird eine Immunisierung empfohlen. Einen Punkt erhalten Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison ein chronologisches Alter kleiner drei Monate oder ein Gewicht unterhalb der 10. Perzentile aufweisen. Eine Risikoentlassung zwischen dem 1. Oktober und dem 31. März sowie die Präsenz von Geschwisterkindern im Vorschul- oder Schulalter, ergeben ebenfalls einen Punkt. Auch Kinder mit neurologischen Ereignissen, wie PVL, IVH3/PVH, zerebrale Infarkte, Hydrozephalus, erhalten einen Punkt.

Weitere in die Berechnung mit je einem halben Punkt einfließende Faktoren sind Tabakrauchbelastung, niedriger sozioökonomischer Status mit engen Wohnverhältnissen, Mehrlinge und der Besuch einer Krabbelstube.⁴⁷

Eine Veranschaulichung des RSV-Risiko-Scores bei FG der SSW 33-35 gibt *Tabelle 1*.

Chronologische Alter < 3 Monaten	1
Neurologische Ereignisse*	1
Gewicht < 10. Perzentile	1
Risikoentlassung (1.Okt. - 31.März)	1
Ältere Geschwister	1
Mehrling	0,5
Krabbelstube	0,5
Tabakrauchbelastung	0,5
Sozialstatus	0,5

Tabelle 1: RSV-Risikoscore bei FG 33 (+0) bis 35 (+6); Punkteverteilung

*PVL, IVH3/PVH, zerebrale Infarkte, Hydrozephalus

1.11 Fragestellung

Macht die RSV-Infektion bei Frühgeborenen 35 + 0/7 bis 36 + 6/7 Schwangerschaftswochen den größten Prozentsatz respiratorischer Rehospitalisierungen aus? Zeigen RSV-Infektionen im Vergleich zu anderen respiratorischen Erkrankungen einen schwereren Verlauf?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Diplomarbeit basiert auf einer an der Kinderklinik des LKH-Universitätsklinikums Graz durchgeführten retrospektiven single-center Studie. Im Rahmen des Projektes wurden alle Daten zwischen 01.01.2005 und 31.12.2015 geborener Frühgeborener mit einem Gestationsalter von 35 + 0/7 bis 36 + 6/7 Wochen erfasst.

Die Daten der Frühgeborenen wurden nach ICD-Codes aus dem PatientInnenregister der Universitätsklinik Graz erfasst. Patientenbezogene Daten wurden aus dem Patientenverwaltungssystem MEDOCS der Universitätsklinik Graz entnommen.

Die anschließende Datenerfassung erfolgte mittels Microsoft Excel und SPSS.

2.2 Studienpopulation

Einschlusskriterien

Die retrospektive Datenanalyse dieser Diplomarbeit untersucht alle Frühgeborenen der 35 + 0/7 bis 36 + 6/7 SSW, die zwischen dem 1.1.2005 und 31.12.2015 in Graz geboren wurden und die bezüglich respiratorischer Rehospitalisierungen in den ersten zwölf Lebensmonaten nachverfolgt werden konnten.

Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Frühgeborene, welche im Rahmen des Erstaufenthaltes verstarben sowie Kinder, über die im Krankenhausverwaltungssystem Medocs keine Dokumente verfügbar waren. Auch komplexe Fehlbildungssyndrome und schwerwiegende mit operativer und invasiver Therapie behandelte Grunderkrankungen führten zum Ausschluss.

Rehospitalisierungen nach der Vollendung des ersten Lebensjahres wurden nicht erfasst.

2.3 Datenerfassung

Die Datenerfassung wurde anhand des Patientenverwaltungsprogrammes Medocs durchgeführt, die Daten wurden anschließend in einer Microsoft Excel Datenbank notiert.

Aus den Arztbriefen des Erstaufenthaltes wurden die Grunddaten der Frühgeborenen (Geburtsdatum, Geschlecht, Geburtsgewicht in Gramm, Entlassungsmonat) erhoben. Des Weiteren wurden Risikofaktoren einer RSV-Infektion erfasst. Unter besondere Risikofaktoren fielen dabei hämodynamisch relevante Herzfehler, bronchopulmonale Dysplasie, Immundefizienz, zystische Fibrose und neurologische Ereignisse (IVH 3, PVH, PVL, hämorrhagische Infarzierung).

Auch sozioökonomische Risikofaktoren wie das Zusammenleben mit älteren Geschwistern, Mehrlingsschwangerschaft und Nikotinkonsum während der Schwangerschaft wurden erfasst.

Der Entlassungsbericht wurde bei Frühgeborenen der Woche 35 auf eine Empfehlung zur Prophylaxe mit Palivizumab untersucht. Eine Empfehlung sollte im Entlassungsbrief ab einem österreichischen Risikoscore ≥ 4 vermerkt sein.

Ein Besuch einer Krabbelstube war aus den im openMedocs einsehbaren Unterlagen nicht erfassbar und wurde im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung nicht erfasst.

Kam es zu einer Wiederaufnahme aufgrund eines respiratorischen Infektes innerhalb der ersten zwölf Lebensmonate, so wurden chronologisches Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme, Aufnahmemonat, Entlassungsmonat, erfolgte Immunisierung mit Palivizumab, Dauer der Hospitalisierung, Schweregrad der Infektion (LRTI Score Grad 1-5), Dauer des O₂-Bedarfs, Aufenthaltsdauer auf PICU sowie die Dauer der Atemunterstützung (CPAP, mechanische Beatmung) erhoben.

Der Schweregrad des respiratorischen Infektes wurde anhand des LRI-Scores bestimmt:

- 0= kein Luftwegsinfekt,
- 1= oberer Luftwegsinfekt,
- 2= unterer Luftwegsinfekt ohne Atemnotsymptomatik,
- 3= unterer Luftwegsinfekt mit Atemnotsymptomatik,
- 4= unterer Luftwegsinfekt mit Sauerstoffbedarf,
- 5= oberer Luftwegsinfekt mit Notwendigkeit einer Beatmung (inkl. CPAP).

Festgehalten wurde hierbei der schlechteste Zustand des Frühgeborenen.

Der RSV-Nachweis erfolgte anhand eines RSV ELISA Tests (Directigen™ EZ RSV Test, Becton Dickinson, USA) mit nasopharyngealen Aspiraten (NPAs).

Alle erhobenen Daten wurden im Anschluss in einer Microsoft Excel Datenbank notiert und mittels Excel und SPSS ausgewertet.

2.4 Statistische Datenauswertung

Die erhobenen Daten wurden durch deskriptive Statistik mit Excel (Microsoft Office, Excel 2013) und SPSS (IBM SPSS Statistics 23) ausgewertet.

Für kategorische Daten wurden die prozentuellen Verteilungen bestimmt und mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's Exact Test auf Signifikanz geprüft. Für numerische Daten wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet und mittels t-Test verglichen. Die statistische Signifikanz wurde ab einem Wert von $p < 0.05$ angenommen.

Die Studienpopulation wurde in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich der vorhandenen Risikofaktoren untersucht. Eine Gruppe bildeten rehospitalisierte Kinder, die zweite Gruppe bestand aus nicht rehospitalisierten Kindern.

Die Rehospitalisierungsgruppe wurde weiters in eine RSV-positive und eine RSV-negative Gruppe unterteilt. Nicht auf RSV untersuchte Kinder mit klaren Hinweisen auf eine bestehende RSV-Infektion, wurden als hypothetische RSV-Fälle geführt. Für eine Wertung als hypothetischen RSV-Fall mussten folgende Kriterien erfüllt sein: Diagnose einer obstruktiven Bronchitis oder Bronchiolitis entsprechend einem LRI-Score von mindestens 3, chronologisches Alter bei Aufnahme unter 6 Monaten und Aufnahme während der RSV-Saison von November bis April. 70% der hypothetischen Fälle gingen letztlich mit in die Wertung ein.

Zudem wurden die Frühgeborenen auf das Outcome nach Prophylaxe mit Palivizumab untersucht. Eine Prophylaxe sollten Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 35 Wochen bei einem RSV-Risikoscore ≥ 4 und alle Frühgeborenen mit bestehender Grunderkrankung (BPD, hämodynamisch signifikante CHD, CF, Immundefizit) erhalten haben. Bei einer Empfehlung im Arztbrief wurde von einer erfolgten Prophylaxe ausgegangen.

Hauptzielgröße ist die Anzahl der RSV-bedingten Rehospitalisierungen im Vergleich zu allen anderen respiratorischen Rehospitalisierungen.

Als Nebenzielgröße wurde die Anzahl an RSV-Rehospitalisierungen bei Kindern mit Prophylaxe im Vergleich zu Kindern ohne Prophylaxe festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Grunddaten

Im Studienzeitraum von 2005 bis 2015 wurden an der Grazer Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe 1116 Kinder mit einem Gestationsalter von 35 und 36 Wochen geboren und an der Neonatologie aufgenommen.

Zum Studienausschluss kam es bei insgesamt 69 Kindern. Ausgeschlossen wurden 7 im Rahmen des Erstaufenthaltes verstorbene Kinder und 7 Frühgeborene mit komplexen Fehlbildungssyndromen. 12 Kinder wurden ausgeschlossen, da sie durch operative Behandlungen und eine damit verbundene maschinelle Beatmung respiratorisch vorbelastet waren. Zum Ausschluss von 43 weiteren Kindern kam es aufgrund fehlender Patientendaten.

Die Studienpopulation wurde schlussendlich aus 1047 Kindern gebildet, die Zusammensetzung der Studienkohorte ist in *Abbildung 4* als Flussdiagramm dargestellt.

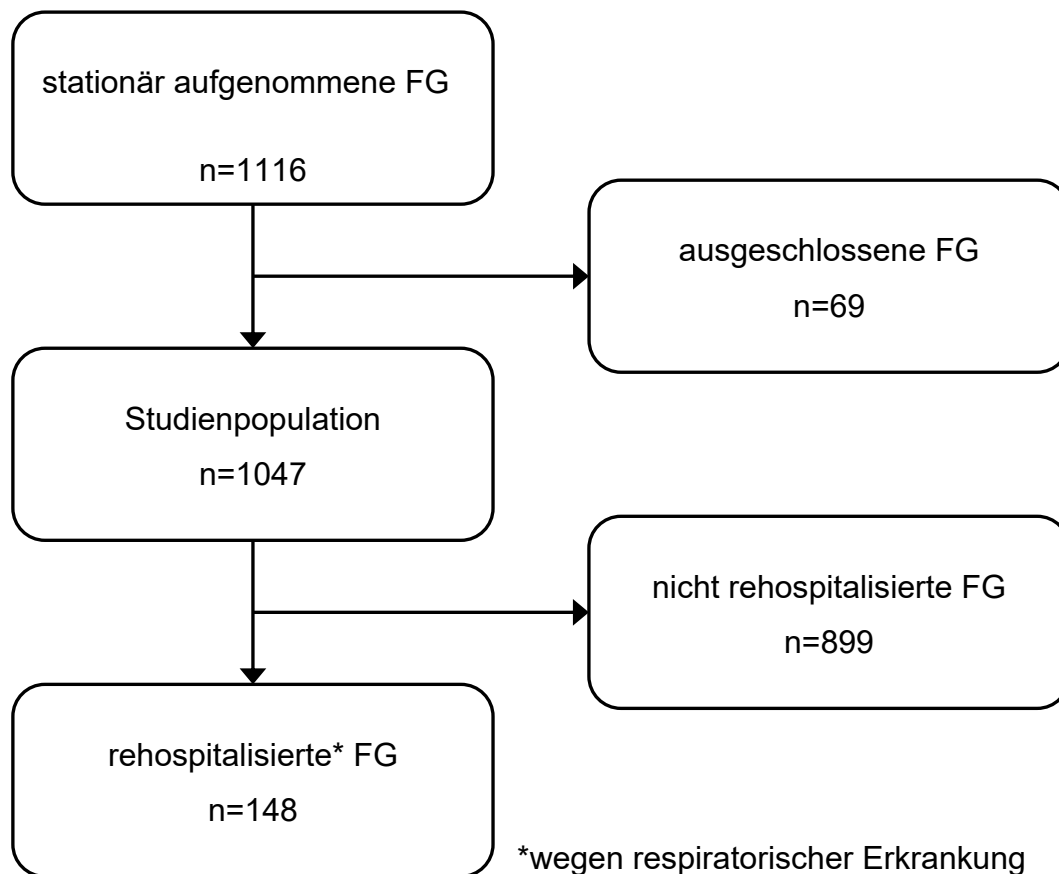


Abbildung 4: Flussdiagramm Studienpopulation

3.2 Rehospitalisierungsraten

Zu einer respiratorisch bedingten Rehospitalisierung kam es bei 148 Frühgeborenen (14,14%). Da einige Kinder wiederholt stationär aufgenommen wurden, ließ sich eine Gesamtzahl von 201 Rehospitalisierungen feststellen. 11,9% dieser Spitalsaufenthalte (24/201) gingen mit einem positiven RSV-Nachweis einher. Da ein Kind zweimal an einem RSV-Infekt erkrankte, ergibt sich in Bezug auf die Gesamtpopulation eine RSV-Rehospitalisierungszahl von 2,2% (23/1047), der Anteil an RSV-Fällen unter rehospitalisierten Kindern betrug 15,5% (23/148).

Bei 109 Wiederaufnahmen (54,23%) wurde kein RSV-Test durchgeführt. 12 nicht auf RSV untersuchte Frühgeborene erfüllten die Kriterien einen hypothetischen RSV-Falles. Gemäß einer Quote von 70% wurden 8 als hypothetische RSV-Fälle geführt. Insgesamt ließ sich damit eine nachgewiesene und kalkulierte RSV-Rehospitalisierungsrate von 2,96% (31/1047) vermerken. In Bezug auf rehospitalisierte Kinder entspricht dies einem RSV-Anteil von 20,9% (31/148).

Die Verteilung der Rehospitalisierungen nach RSV-Status ist in *Abbildung 5* mit einem Flussdiagramm veranschaulicht.

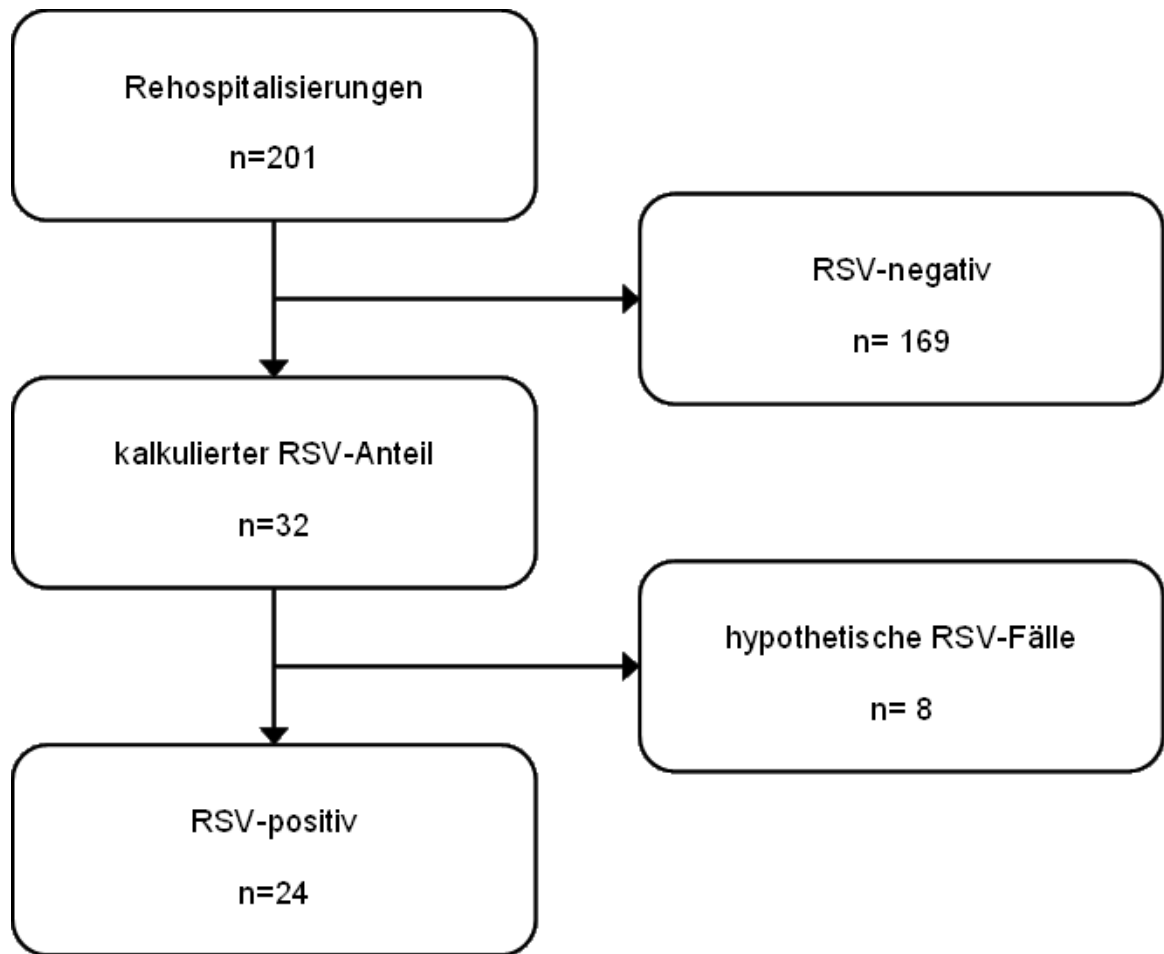


Abbildung 5: Verteilung der Rehospitalisierungen nach RSV-Status

3.3 Rehospitalisierung nach Prophylaxe mit Palivizumab

Weiters wurden die Frühgeborenen in Bezug auf eine RSV-Prophylaxe in zwei Gruppen unterteilt.

Bei 30 Frühgeborenen war eine Empfehlung zur Prophylaxe mit Palivizumab im Arztbrief vermerkt. Diese Kohorte wurde im Rahmen der Studie als immunisiert betrachtet. 25 der immunisierten Frühgeborenen wurden in Schwangerschaftswoche 35 und 5 in Schwangerschaftswoche 36 geboren. Sie zeigten eine respiratorisch bedingte Rehospitalisierungsrate von 20% (6/30). In dieser Kohorte kam es zu 21 Rehospitalisierungen, entsprechend 10,5% der gesamten Wiederaufnahmen (21/201). Zwei immunisierte Kinder erlitten eine RS-Virusinfektion. Die RSV-Rehospitalisierungsrate ergibt in der Palivizumabgruppe somit 6,7% (2/30).

1017 Frühgeborene erhielten keine Empfehlung zur Prophylaxe mit Palivizumab. Zu einer stationären Aufnahme im Rahmen eines Atemwegsinfektes kam es bei 14,0% (142/1017). Sie verzeichneten eine Anzahl von 180 Wiederaufnahmen, davon 30 RSV-bedingt. Die RSV-Rehospitalisierungsrate liegt bei ihnen bei 2,9% (29/1017). Mit einem p-Wert von 0,112 ist bei diesen Berechnungen jedoch keine statistische Signifikanz gegeben.

Tabelle 2 verschafft einen Überblick über die Rehospitalisierungsdaten der Kohorten.

	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV n (%)
Palivizumabgruppe	30 (2,9)	6 (20,0)	2 (6,7)
Non-Palivizumabgruppe	1017 (97,1)	142 (14,0)	29 (2,9)

Tabelle 2: Rehospitalisierung in Palivizumab- und Non-Palivizumabgruppe

3.4 Rehospitalisierung bei hohem Erkrankungsrisiko

44,4% der Frühgeborenen mit gegebener Indikation zur Prophylaxe (24/54) erhielten im Arztbrief keine Empfehlung. Sie wurden als Gruppe hohen Erkrankungsrisikos definiert und hinsichtlich ihrer Rehospitalisierungsrate untersucht. 16 Frühgeborene der Kohorte litten an einem CHD, zwei waren zusätzlich von einer Trisomie 21 betroffen. 8 Kinder erreichten einen RSV-Score von ≥ 4 . Die Gruppe zählte 5,5% aller Rehospitalisierungen (11/201), wobei eines der Frühgeborenen dreimal stationär aufgenommen wurde. Die RSV-Rehospitalisierungsrate dieser Population beläuft sich auf 4,2% (1/24).

3.5 Zusammenfassung der RSV-Raten der einzelnen Kohorten

Abbildung 6 zeigt die RSV-Rehospitalisierungsraten der drei besprochenen Gruppen.

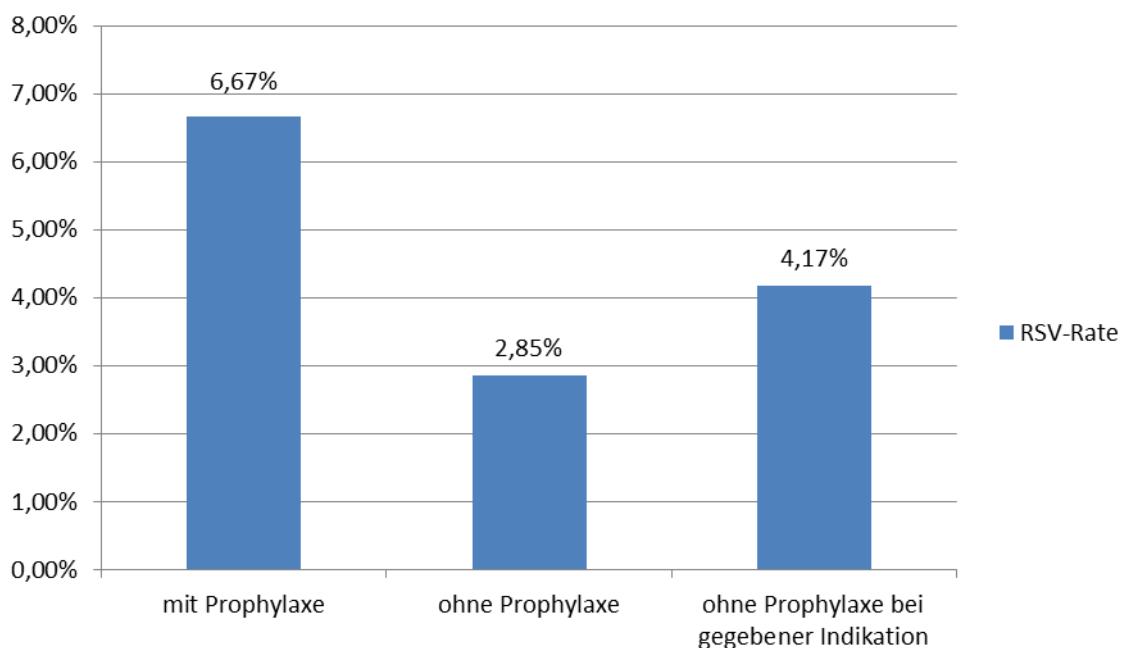


Abbildung 6: RSV-Raten von immunisierten und nicht immunisierten FG

3.6 Saisonale Verteilung

Im Studienzeitraum wurden bei Frühgeborenen der Schwangerschaftswoche 35 und 36 insgesamt 32 RSV-Rehospitalisierungen beobachtet.

Der Häufigkeitsgipfel der Aufnahmen lag mit 28,1% im Januar (9/32). Im Februar ließen sich 15,6% (5/32), im März und Mai je 12,5% (je 4/32) und im November und Dezember je 9,3% (3/32) der RSV-Hospitalisierungen beobachten. Im April traten zwei Fälle auf (6,3%), September und Oktober verzeichneten je einen Fall (je 3,1%). In den Sommermonaten Juni, Juli und August kam es zu keiner RSV-Aufnahme.

Mit 81,3 % fiel die Mehrheit der RSV-Rehospitalisierungen in die RSV-Saison.

Abbildung 7 veranschaulicht die saisonale Verteilung zusätzlich mit einem Balkendiagramm.

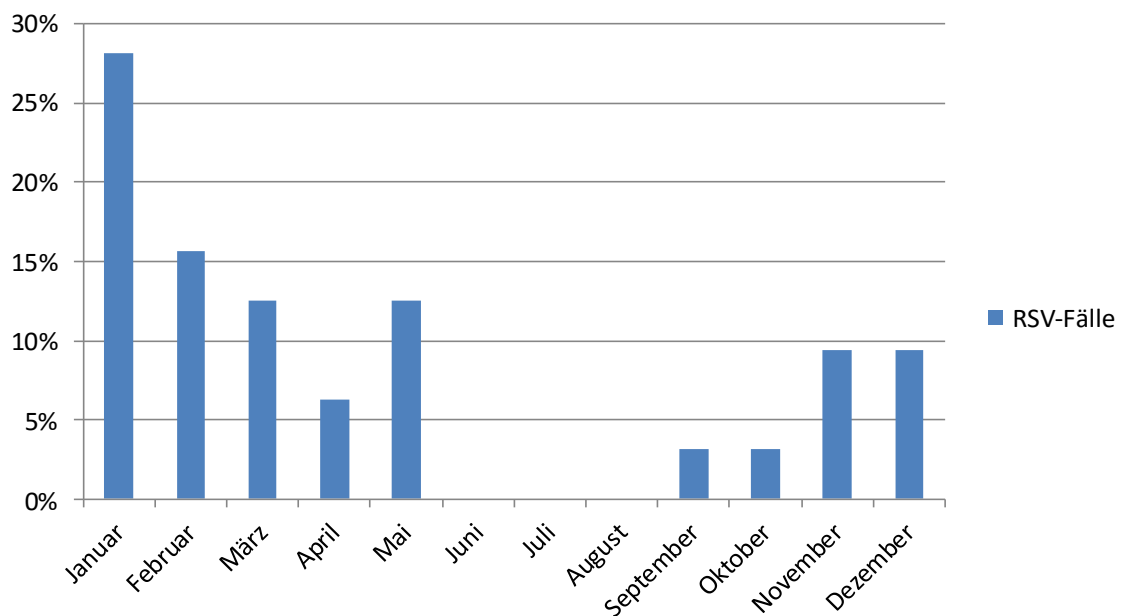


Abbildung 7: Saisonale Verteilung bei positivem RSV-Test

Einen Vergleich bietet *Abbildung 8*, welche die saisonale Verteilung bei negativem bzw. nicht durchgeführtem RSV-Test veranschaulicht. Die höchste Anzahl an Hospitalisierungen führte in dieser Kohorte der Monat Dezember mit 14,2%. Hohe Rehospitalisierungszahlen fielen auch in den Monaten September (11,8%), Januar (11,2%) und März (10,7) auf. Der August verzeichnete am wenigsten Aufnahmen (1,8%). Mit 59,8% fiel über die Hälfte der Rehospitalisierungen in die RSV-Saison.

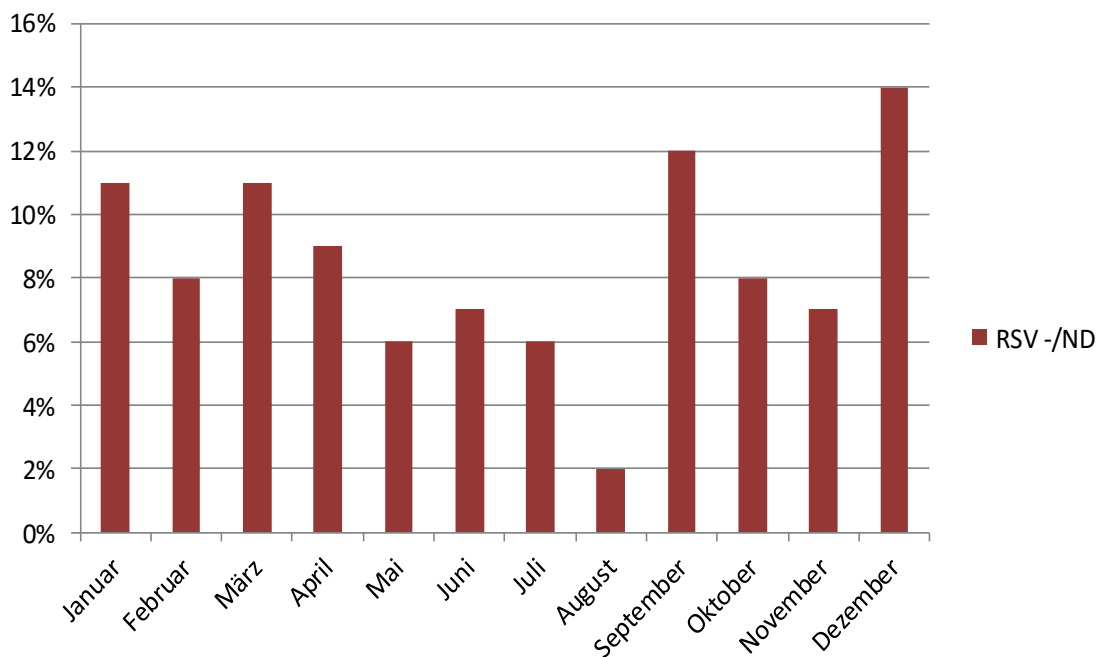


Abbildung 8: Saisonale Verteilung bei negativem oder nicht durchgeführtem (ND) RSV-Test

3.7 Risikofaktoren nach Grunddaten

3.7.1 Geschlechterverteilung

Tabelle 3 stellt die Ergebnisse hinsichtlich der Geschlechterverteilung von Rehospitalisierungs- und RSV-Raten dar.

Die kalkulierte RSV-Rehospitalisierungsrate ist für Buben mit 3,8% (vs. 2%) höher als für Mädchen. Bei einem p-Wert von 0,003 ist das Ergebnis statistisch signifikant.

	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV n (%)
Männlich	598 (57,1)	93 (15,6%)	23 (3,8)
Weiblich	449 (42,9)	55 (12,3%)	9 (2,0)

Tabelle 3: Rehospitalisierung nach Geschlecht

3.7.2 Gestationsalter

In *Tabelle 4* sind die Rehospitalisierungs- und RSV-Daten nach Gestationsalter dargestellt. Frühgeborene der Schwangerschaftswoche 36 verzeichneten eine mit 4,0% (vs. 2,2%) höhere RSV-Rehospitalisierungsrate als Frühgeborene der Schwangerschaftswoche 35. Die Berechnung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,048$).

	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV n (%)
SSW 35	592 (56,5)	82 (13,9)	13 (2,2)
SSW 36	455 (43,5)	66 (14,5)	18 (4,0)

Tabelle 4: Rehospitalisierung nach Gestationsalter

3.7.3 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht der Studienpopulation betrug im Median 2500 ±483 Gramm. Einen ähnlichen Wert (Median, 2525±487g) ergab die Auswertung bei respiratorisch rehospitalisierten Frühgeborenen. Auch RSV-positive Kinder zeigten mit einem Median von 2490 ±504 Gramm keine Abweichung.

Tabelle 5 zeigt die Rehospitalisierungs- und RSV-Raten der Frühgeborenen nach Geburtsgewicht.

Geburtsgewicht [g]	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV-Fälle n (%)
1000 – 1499	7 (0,7)	1 (14,3)	1 (14,3)
1500 – 1999	145 (13,9)	17 (11,7)	3 (2,1)
2000 – 2499	366 (35,0)	50 (13,7)	12 (3,3)
2500 – 2999	389 (37,2)	53 (13,6)	12 (3,1)
≥3000	140 (13,4)	27 (19,3)	4 (2,9)

Tabelle 5: Rehospitalisierung nach Geburtsgewicht

3.7.4 Entlassung in der RSV-Saison 1.11.-30.04.

91 (45,3%) der 201 Rehospitalisierungen traten nach einer Entlassung während der RSV-Saison auf. Mit 3,5% (vs.2,6%) wurden FG nach Entlassung während der RSV-Saison häufiger RSV-bedingt rehospitalisiert. Bei einem p-Wert von 0,2 bestand jedoch kein signifikanter Unterschied.

Rehospitalisierungs- und RSV-Raten bei einer Entlassung in der RSV-Saison sind in *Tabelle 6* dargestellt.

	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV n (%)
Entlassung 1.11.-30.4.	480 (45,8)	72 (15,0)	17 (3,5)
Entlassung 1.5.-31.10.	567 (54,2)	76 (13,4)	15 (2,6)

Tabelle 6: Rehospitalisierung nach Entlassung in der RSV-Saison

3.7.5 Risikoentlassung 01.10.-31.03.

97 (48,3%) der 201 Rehospitalisierungen traten nach einer Risikoentlassung zwischen Oktober und März auf. Ein im Juli entlassenes FG wurde zweimalig positiv auf RSV getestet. Mit einem p-Wert von 0,017 ließ sich nach Risikoentlassung eine signifikant höhere RSV-Rehospitalisierungsrate verzeichnen.

In *Tabelle 7* sind die Rehospitalisierungs- und RSV-Raten nach Risiko- und Normalentlassung eingetragen.

	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV n (%)
Entlassung 1.10.-31.3.	495 (47,3)	73 (14,8)	21 (4,2)
Entlassung 1.4.-30.09.	552 (52,7)	75 (13,6)	11 (2,0)

Tabelle 7: Rehospitalisierung nach Risiko- und Normalentlassung

3.7.6 Hochrisikoentlassung 01.11-31.01.

59 (29,4%) der 201 Rehospitalisierungen traten nach einer Hochrisikoentlassung zwischen November und Januar auf. Auch hier ließ sich mit 4,6% (vs. 2,5%) eine höhere RSV-Rate erkennen, das Ergebnis ist bei einem p-Wert von 0,045 als signifikant zu werten.

Eine Übersicht über die Rehospitalisierungs- und RSV-Raten nach Hochrisikoentlassung gibt *Tabelle 8*.

	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV n (%)
Entlassung 1.11.-31.1.	259 (24,7)	43 (16,6)	12 (4,6)
Entlassung 1.2.-31.10..	788 (75,3)	105 (13,3)	20 (2,5)

Tabelle 8: Rehospitalisierung nach Hochrisikoentlassung

3.7.7 Zusammenfassung Risikoentlassung

Abbildung 9 stellt die Zusammenhänge in einer Übersicht dar.

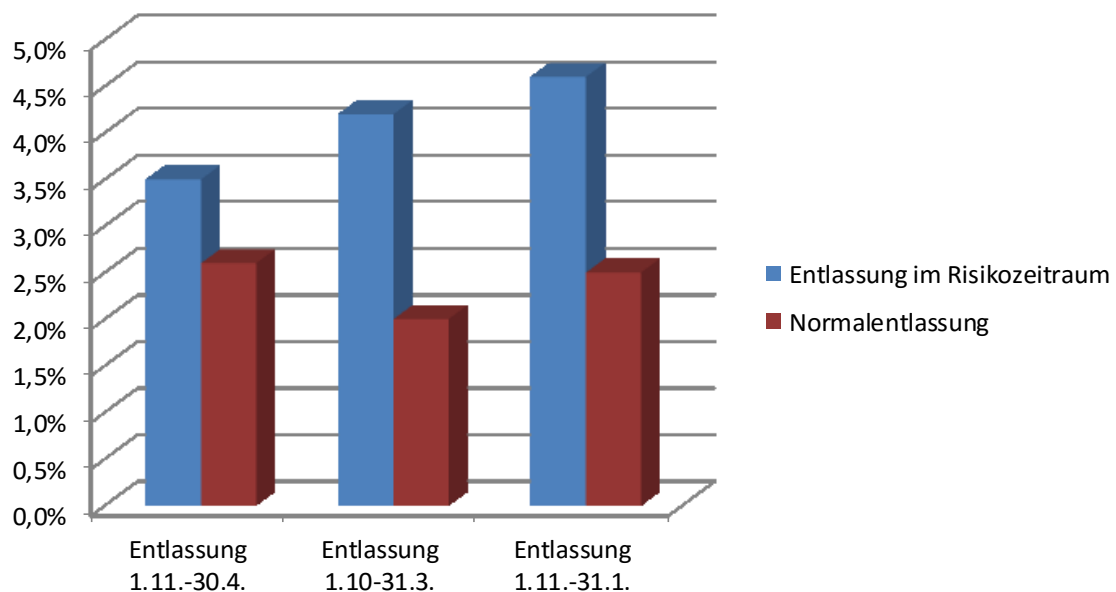


Abbildung 9: RSV-Fälle bei Risikoentlassung

3.7.8 Beatmung nach der Geburt

Respiratorisch rehospitalisiert wurden 13,0% (vs. 14,6%) der Frühgeborenen, die nach Geburt eine maschinelle Beatmung von mehr als zwei Stunden benötigten. Mit 2,7% (vs. 3,1%) waren sie im Vergleich zu postnatal atemstabilen Frühgeborenen seltener mit RSV infiziert. Eine statistische Signifikanz besteht nicht ($p > 1$).

Tabelle 9 fasst die Daten in einer kurzen Übersicht zusammen.

	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV n (%)
Beatmung	299 (28,6)	39 (13,0)	8 (2,7)
Keine Beatmung	748 (71,4)	109 (14,6)	23 (3,1)

Tabelle 9: Postnatale Beatmung und RSV-Rate

Hinsichtlich der postnatalen Beatmungsdauer ließ sich zwischen RSV-positiven und RSV-negativen Frühgeborenen mit einem Median von jeweils 5 kein Unterschied erkennen.

3.7.9 Angeborene hämodynamisch signifikante Herzfehler

Der Gesamtkohorte zugehörig waren 23 Kindern mit hämodynamisch signifikantem Herzfehler. Sie machten 2,0% der Rehospitalisierungen aus (4/201). Sieben der Kinder erhielten eine Empfehlung zur Prophylaxe im Arztbrief (30,4%), rehospitalisiert wurden jedoch ausschließlich nicht immunisierte Frühgeborene. Die RSV-Rehospitalisierungsrate ist bei Kindern mit CHD mit 4,3% höher als bei Kindern ohne CHD (3,0%). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,36$).

In *Tabelle 10* sind die Rehospitalisierungs- und RSV-Raten bei Frühgeborenen mit und ohne CHD aufgeführt.

	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV n (%)
CHD	23 (2,2)	4 (17,4)	1 (4,3)
Keine CHD	1024 (97,8)	144 (14,1)	31 (3,0)

Tabelle 10: Rehospitalisierung bei CHD

3.7.10 Trisomie 21

6,5% der Rehospitalisierungen (13/201) wurden bei Frühgeborenen mit Trisomie 21 verzeichnet. Es gilt hierbei jedoch zu erwähnen, dass eines der Frühgeborenen 10 der stationären Aufenthalte durchmachte (76,9%). Zwei Kinder mit Trisomie 21 und einem CHD wurden trotz fehlender Empfehlung zur Prophylaxe bei gegebener Indikation nicht rehospitalisiert.

Die RSV-Rehospitalisierungsrate liegt bei Kindern mit Trisomie 21 mit 9,1% über der RSV-Rate bei Kindern ohne Trisomie 21 (2,9%). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,11$).

Eine Übersicht über Rehospitalisierungsraten bei Trisomie 21 gibt *Tabelle 11*.

	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV n (%)
Trisomie 21	11 (1,1)	3 (27,3)	1 (9,1)
Keine Trisomie 21	1036 (98,9)	145 (14,0)	30 (2,9)

Tabelle 11: Rehospitalisierung bei Trisomie 21

3.7.11 Immunsuppression/Immundefizienz

In dieser Studie wurden zwei Frühgeborene mit einer Immunsuppression erfasst. Zu einer Rehospitalisierung bei Atemwegsinfektion kam es jedoch bei keinem der immunsupprimierten Kinder.

3.7.12 Zystische Fibrose

An zystischer Fibrose war in dieser Studie keines der Frühgeborenen erkrankt.

3.7.13 Neuromuskuläre Erkrankungen

Diese Studie erfasste kein Kind mit neuromuskulären Erkrankungen (Spinale Muskelatrophie, Neuropathie, kongenitale Myasthenie-Syndrome, kongenitale Muskeldystrophien, kongenitale Myopathien, myotone Dystrophien, metabolische Myopathien).

3.7.14 Neurologische Ereignisse

3,5% der Rehospitalisierungen (7/201) wurden bei Frühgeborenen mit neurologischem Ereignis (IVH 3, PVH, PVL, zerebrale Infarkte, Hydrozephalus) verzeichnet. Die RSV-Rehospitalisierungsrate liegt bei FG mit neurologischen Ereignissen mit 4,8% über der RSV-Rate bei FG ohne neurologische Ereignisse (2,9%). Der Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,31 statistisch nicht signifikant.

Eine Übersicht über Rehospitalisierungs- und RSV-Raten nach neurologischen Ereignissen ist in *Tabelle 12* erfasst.

	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV n (%)
Neurologie	21 (2,0)	6 (28,6)	1 (4,8)
Keine Neurologie	1026 (98,0)	142 (13,8)	30 (2,9)

Tabelle 12: Rehospitalisierung bei neurologischen Ereignissen

3.7.15 Ältere Geschwister

14,0% der Rehospitalisierungen wurden bei Frühgeborenen mit älteren Geschwistern verzeichnet (145/201). Ein RSV-positives Kind mit älteren Geschwistern wurde sogar zweimal RSV-bedingt rehospitalisiert.

Die RSV-Rehospitalisierungsrate liegt bei Frühgeborenen mit älteren Geschwistern mit 4,2% über der RSV-Rate bei Kindern ohne ältere Geschwister (2,1%). Bei einem p-Wert von 0,023 ließ sich eine statistische Signifikanz nachweisen.

Tabelle 13 gibt eine Übersicht zu den Rehospitalisierungs- und RSV-Raten bei Frühgeborenen mit älteren Geschwistern.

	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV n (%)
Geschwister	426 (40,7)	88 (20,7)	18 (4,2)
Keine Geschwister	621 (59,3)	60 (9,7)	13 (2,1)

Tabelle 13: Rehospitalisierung bei älteren Geschwistern

3.7.16 Mehrlinge

Lediglich 27,9% der Rehospitalisierungen (56/201) wurden bei Mehrlingen verzeichnet.

Die RSV-Rehospitalisierungsrate liegt bei Einlingen mit 3,1% über der RSV-Rate bei Mehrlingen (2,8%), bei einem p-Wert von 0,41 ist hier jedoch keine statistische Signifikanz gegeben.

Tabelle 14 zeigt die Rehospitalisierungs- und RSV-Raten bei Einlingen und Mehrlingen.

	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV n (%)
Mehrlinge	246 (23,5)	39 (15,9)	7 (2,8)
Einlinge	801 (76,5)	109 (13,6)	25 (3,1)

Tabelle 14: Rehospitalisierung bei Mehrlingen und Einlingen

3.7.17 Nikotinexposition in der Schwangerschaft

11,0% der Rehospitalisierungen (22/201) wurden bei Kindern nach Nikotinexposition in der Schwangerschaft verzeichnet.

Die RSV-Rehospitalisierungsrate liegt bei diesen Kindern mit 4,8% über der RSV-Rate bei Kindern ohne Nikotinexposition in der Schwangerschaft (2,9%). Ein signifikanter Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,17 nicht gegeben.

Die Rehospitalisierungs- und RSV-Raten nach Nikotinexposition sind in *Tabelle 15* dargestellt.

	Gesamtpopulation n (%)	Rehospitalisierung n (%)	RSV n (%)
Nikotinexposition	83 (7,9)	17 (20,5)	4 (4,8)
Keine Nikotinexposition	964 (92,1)	131 (13,6)	28 (2,9)

Tabelle 15: Rehospitalisierung nach Nikotinexposition

3.8 Kombination von Risikofaktoren

In der folgenden Analyse wurde das Auftreten einer RSV-Infektion in Verbindung mit einer Kumulation mehrerer Risikofaktoren untersucht. Als Risikofaktoren wurden hierfür eine Entlassung von Oktober bis März, ein chronologisches Alter < 3 Monaten zu Beginn der RSV-Saison, ein männliches Geschlecht, eine BPD, ein CHD, angeborene Erkrankungen des Immunsystems, eine Trisomie 21, eine zystische Fibrose, neurologische Erkrankungen, eine Mehrlingsschwangerschaft, ältere Geschwister, eine Nikotinbelastung in der Schwangerschaft und ein Gewicht < 10. Perzentile gewertet.

An RSV erkrankte Frühgeborene wiesen bei einem Median von 3 zwischen 0 und 5 Risikofaktoren auf.

In *Abbildung 10* ist das Auftreten einer RSV-Infektion in Zusammenhang mit einer Kombination von Risikofaktoren erfasst.

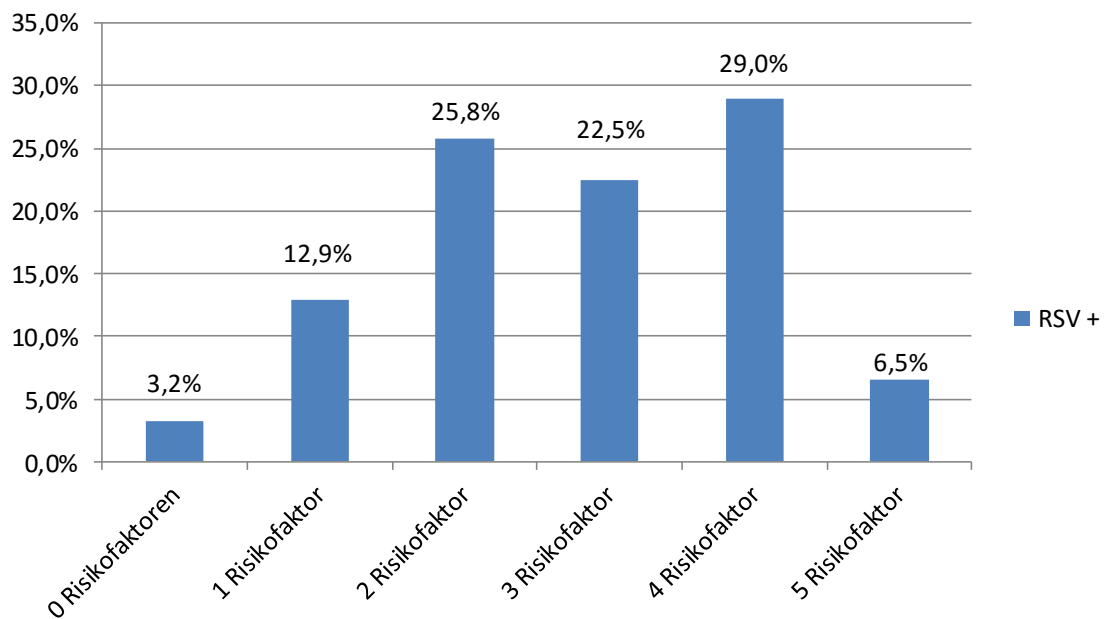


Abbildung 10: RSV-Fälle bei Kombination von Risikofaktoren

3.9 Zusammenfassung: Risikofaktoren und RSV

Zusammengefasst sind in *Abbildung 11* alle respiratorischen Risikofaktoren, die in dieser Studie einen statistisch signifikanten Unterschied ergaben.

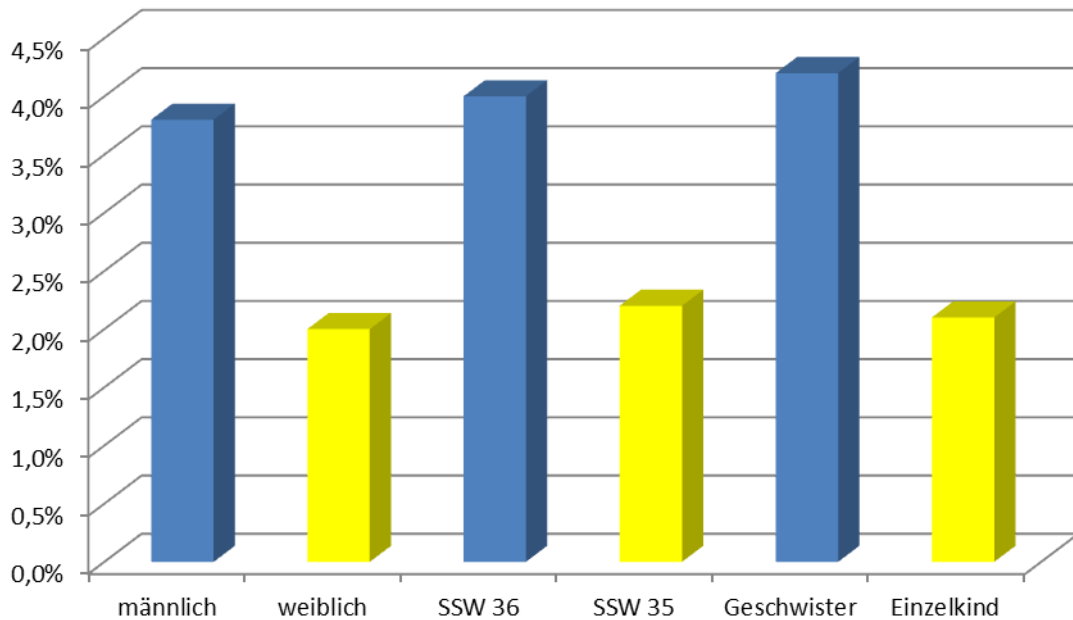


Abbildung 11: RSV-Fälle bei relevanten Risikofaktoren

Abbildung 12 zeigt Risikofaktoren ohne statistisch signifikanten Unterschied.

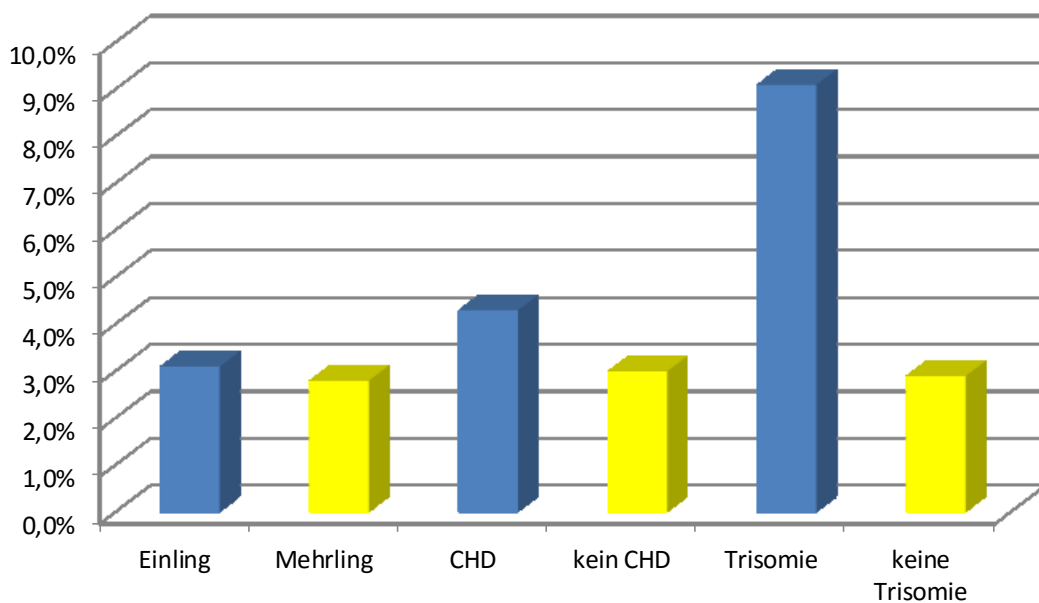


Abbildung 12: RSV-Fälle bei relevanten Risikofaktoren

3.10 Rehospitalisierungsdaten

3.10.1 Basisdaten

148 Frühgeborene der Studienpopulation wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert (14,1%). Durch Mehrfachhospitalisierungen einzelner Kinder kam es zu einer Gesamtzahl von 201 Hospitalisierungen. 116 Frühgeborene wurden einmal (78,4%), 20 zweimal (13,5%), 9 dreimal (6,8%), 1 viermal, 1 fünfmal und 1 zehnmals (je 0,7%) aufgenommen.

Abbildung 13 dient der Veranschaulichung der Anzahl an Rehospitalisierungen einzelner Frühgeborener.

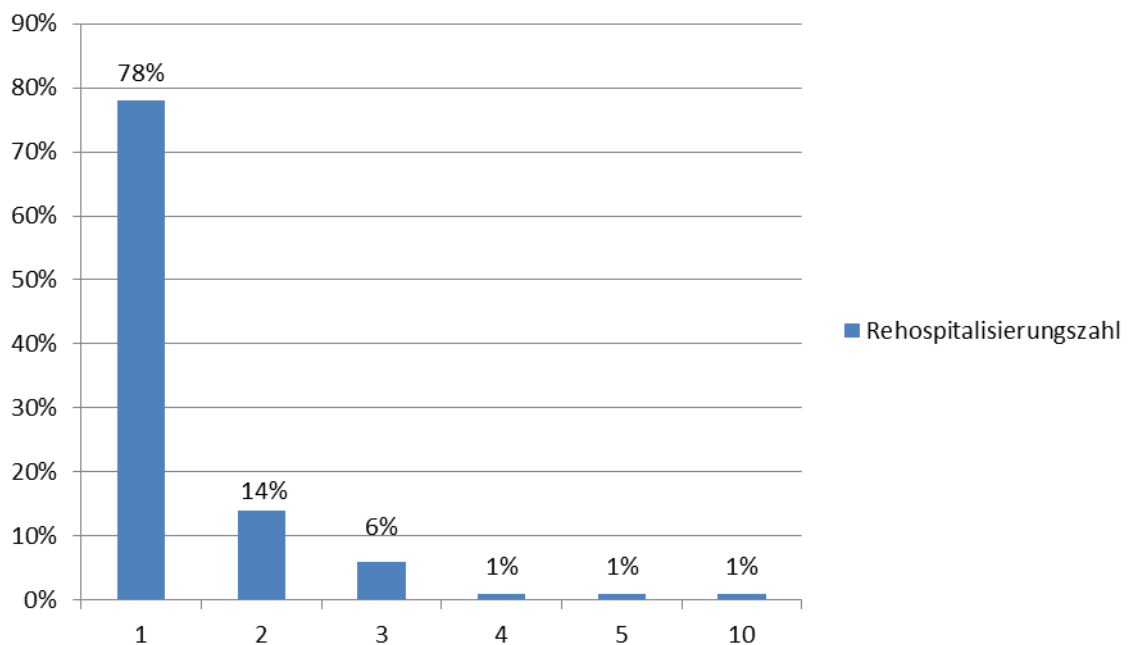


Abbildung 13: Rehospitalisierungshäufigkeit einzelner FG in Prozent

32,3% der Aufnahmen (65/201) erfolgten bei einem oberen Atemwegsinfekt (URTI), während in 67,7% (136/201) der Rehospitalisierungsfälle ein unterer Atemwegsinfekt (LRTI) Grund einer stationären Aufnahme war.

Mittels Nasenabstrich wurden 24 RSV-Nachweise erzielt (11,9%). Hierbei kam es bei einem Frühgeborenen während zwei Aufenthalten zu einem positiven Testergebnis. In 69 Fällen fiel das Ergebnis negativ aus (34,3%). Im Rahmen der übrigen 108 Rehospitalisierungen wurde kein RSV-Test durchgeführt (53,7%). 8 Frühgeborene gingen als hypothetische RSV-Fälle in die Berechnungen ein. Der

Anteil an RSV-Fällen unter allen Rehospitalisierungen betrug somit 15,9% (32/201).

Abbildung 14 verschafft einen Überblick über die Verteilung der RSV-positiv, RSV-negativ und nicht getesteten Frühgeborenen.

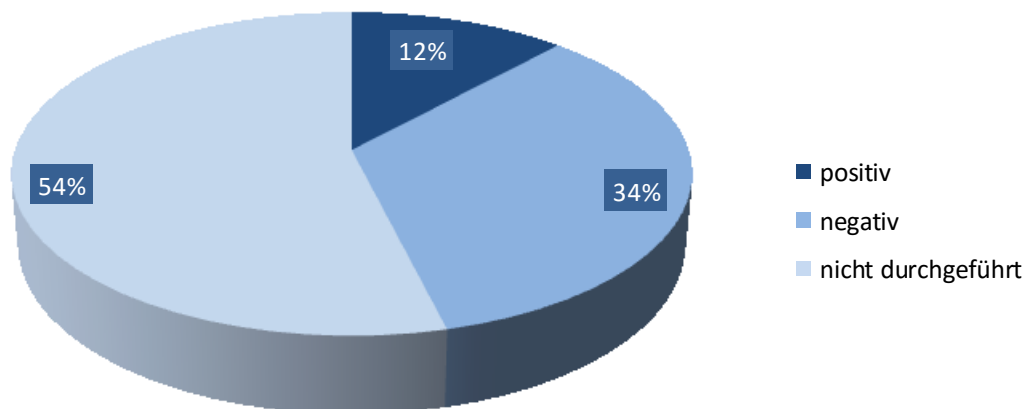


Abbildung 14: RSV-Nachweis

Das chronologische Alter bei Aufnahme ergab einen Median von 4,5 (0,5-11,5) und einen Mittelwert von 5,35 Monaten. In Bezug auf die Dauer des stationären Aufenthaltes ließ sich ein Median von 5 Tagen beobachten (1-32). Der Mittelwert lag bei 5,97 Tagen. Der LRTI-Score betrug im Median 2 und im Mittelwert 2,21.

13,4% der Rehospitalisierungen (27/201) waren mit einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr verbunden. Die Dauer der Sauerstoffsubstitution betrug im Mittel 3,96 Tage, der Median betrug 4 Tage (1-8).

3,0% (6/201) der Aufenthalte erforderten bei einem LRTI-Score von 5 eine maschinelle Atemunterstützung.

Eine Zuweisung zur Intensivstation erfolgte bei 6,8% (10/148) der rehospitalisierten Frühgeborenen, ein Kind wurde dreimal auf die Intensivstation verlegt. Eine Intensivpflichtigkeit bestand somit zu 6,0% (12/201). Die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation ergab einen Mittelwert von 8,08 Tagen und einen Median von 7,5 Tagen (3-16).

Auf Intensivstation war jedes zweite Kind auf eine Atemunterstützung angewiesen. Die Beatmungsdauer lag dort bei einem Median von 5,5 zwischen 3 und 12 Tagen (Mittelwert 7 Tage).

Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Rehospitalisierungsdaten.

Kategorie	Median	Mittelwert
chronologisches Alter [Monate]	4,5	5,6
Aufenthaltsstage	5	6,0
LRTI-Score	2	2,2
O2-Tage	4	4,0
Tage auf PICU	7,5	8,1
Atemunterstützung auf PICU	5,5	7,0

Tabelle 16: Übersicht zu Rehospitalisierungsdaten

3.10.2 Ergebnisse bei Frühgeborenen mit RSV-Infektion

3.10.2.1 RSV-positive Frühgeborene

Unter den 23 RSV-positiven Frühgeborenen waren 17 Buben (73,9%) und 6 Mädchen (26,1%). 10 der Frühgeborenen kamen in Schwangerschaftswoche 35 zur Welt (43,5%), 13 in Schwangerschaftswoche 36 (56,5%).

Das Geburtsgewicht der Frühgeborenen betrug im Median 2490 Gramm, der Mittelwert lag bei 2474 ±504 Gramm. Zwei Frühgeborene sollten eine Immunisierung erhalten haben (8,7%).

6 (26,1%) der Frühgeborenen wurden im Rahmen ihres Erstaufenthaltes bei einem Median von 5 Tagen (1-15) beatmet. Ein Kind wies eine Trisomie 21, ein anderes neurologische Ereignisse auf. 15 der Kinder wuchsen mit älteren

Geschwistern auf (65,2%), 6 als Mehrlinge (26,1%), 5 als Mehrlingsgeborene mit älteren Geschwistern. Eines der Frühgeborenen wurde während der Schwangerschaft einer Nikotinbelastung ausgesetzt (4,4%).

Keines der Kinder hatte eine BPD, einen CHD, eine neurologische Erkrankung, eine CF oder eine immunologische Erkrankung.

3.10.2.2 Hypothetische RSV-Fälle

Unter den 12 hypothetischen RSV-Fällen waren 8 Buben (66,7%) und 4 Mädchen (33,3%). Die Hälfte der Frühgeborenen kam in Schwangerschaftswoche 35 zur Welt, die andere Hälfte in Schwangerschaftswoche 36.

Das Geburtsgewicht der Frühgeborenen betrug im Median 2550 Gramm, der Mittelwert lag bei 2581 ± 336 Gramm.

Eine Immunisierung hatte keines der Frühgeborenen erhalten, zwei erfüllten jedoch die Kriterien einer Indikation (16,7%). 3 der Frühgeborenen wurden im Rahmen ihres Erstaufenthaltes bei einem Median von 8 Tagen (1-11) beatmet.

50% hatten ältere Geschwister, eines war zudem ein Mehrlingsgeborenes (8,3%). Vier der Frühgeborenen waren während der Schwangerschaft einer Nikotinbelastung ausgesetzt (33,3%).

Ein FG wies einen CHD auf, keines der Kinder hatte eine BPD, eine neurologische Erkrankung, eine CF oder eine immunologische Erkrankung.

3.10.2.3 RSV-Infektionen nach Infektlokalisation

Die RSV-Infektionen ließen sich in Form von fünf Krankheitsbildern beobachten, von denen die Bronchiolitis mit 46,9% den größten Anteil ausmachte (15/32). 5 Frühgeborene litten an einer Bronchitis (15,6%), 7 an einer obstruktiven Bronchitis (21,9%), 3 an einer Bronchopneumonie (9,4%), eines an einer Otitis media (3,1%) und ein Frühgeborenes wurde aufgrund eines RSV-Infektes unklarer Lokalisation aufgenommen (3,1%).

Abbildung 15 verdeutlicht die Aufteilung der RSV-Infektionen nach Manifestationsort.

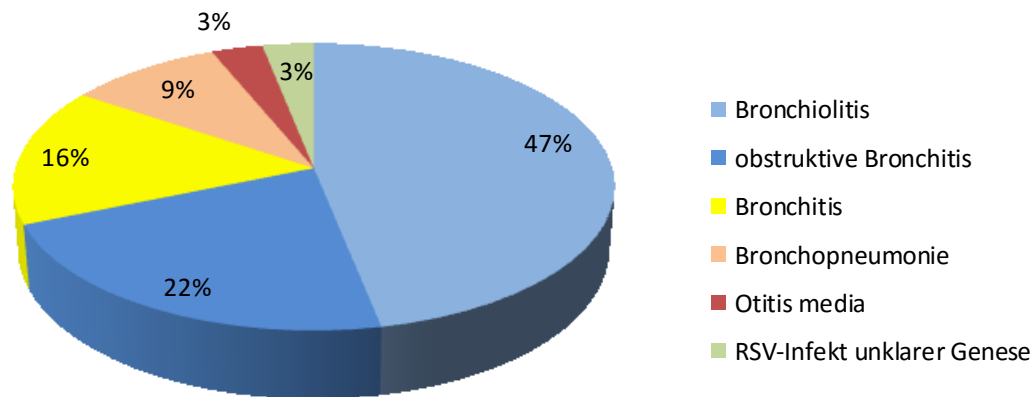


Abbildung 15: RSV-Infektionen nach Infektlokalisation

3.10.3 RSV im Vergleich zu anderen respiratorischen Erkrankungen

3.10.3.1 Aufnahmemonat

Zu den meisten RSV-bedingten Aufnahmen kam es im Januar mit 5 (20,8%), gefolgt von Februar, März und Mai mit je 4 Aufnahmen. Im November und Dezember wurden je 2 Kinder aufgenommen; im April, September und Oktober wurde je eine Aufnahme dokumentiert. Im Juni, Juli und August kam es zu keinen RSV-Aufnahmen. Während der RSV-Saison von November bis April traten 75,0% der RSV-Fälle auf. Auch die kalkulierte und nachgewiesene RSV-Rate zeigte ein Maximum im Januar.

Im Vergleich dazu wurden die meisten „Nicht-RSV“-Aufnahmen mit 14,1% im Dezember beobachtet (25/177). Besonders hohe Werte wurden mit 23 Aufnahmen im Januar und mit 20 Aufnahmen im September vermerkt. In die RSV-Saison fielen 61,6% der Nicht-RSV-Aufnahmen (109/177).

Abbildung 16 veranschaulicht die saisonale Verteilung bei nachgewiesenen und hypothetischen RSV-Infektionen sowie bei Infektionen anderer Genese.

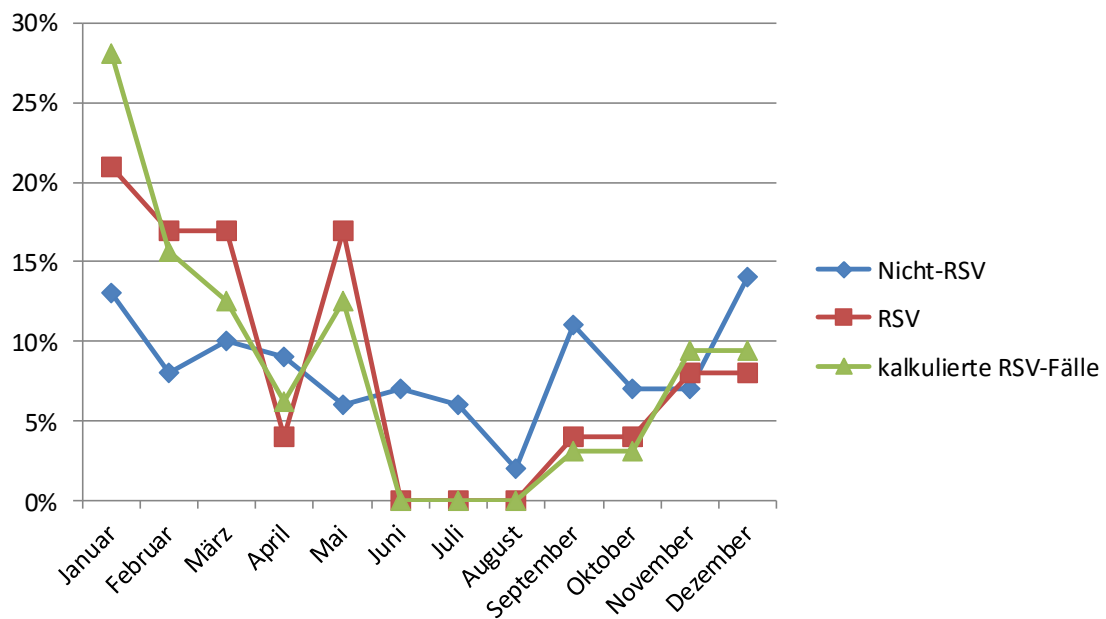


Abbildung 16: Saisonalen Verteilung bei RSV und anderen Infektionen

3.10.3.2 Chronologisches Alter bei Aufnahme

Das chronologische Alter war bei RSV-infizierten Frühgeborenen mit einem Median von 3,5 Monaten geringer als bei Kindern ohne RSV-Infektion (5; $p=0,779$). Auch Kinder mit hypothetischen RSV-Infektionen waren jünger (median, 4; $p=0,006$ signifikant).

Diese Ergebnisse sind in *Tabelle 17* dargestellt.

	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Min-Max
RSV	3,5	4,1	2,6	1-10
Hypothetisch RSV	4	3,6	1,7	1-5,5
Nicht-RSV	5	5,5	3,2	0,5-11,5

Tabelle 17: Vergleich des chronologischen Alters bei Aufnahme in Monaten

3.10.3.3 Aufenthaltsdauer

Die Aufenthaltsdauer im Spital war bei RSV-Infektionen mit einem Median von 8 Tagen höher als bei Infektionen anderer Genese (4; $p=0,001$). Auch hypothetische RSV-Fälle verzeichneten eine längere Aufenthaltsdauer (7; $p=0,001$).

Die Dauer des Spitalaufenthaltes ist in *Tabelle 18* veranschaulicht.

	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Min-Max
RSV	8	8,8	4,7	1-20
Hypothetisch RSV	7	7,9	3,3	3-13
Nicht-RSV	4	5,6	4,1	1-32

Tabelle 18 Vergleich der Aufenthaltsdauer in Tagen

3.10.3.4 LRI-Score

Der LRI-Score lag bei Frühgeborenen mit einer nachgewiesenen oder hypothetischen RSV-Infektion mit einem Median von je 3 höher als bei Frühgeborenen ohne RSV-Infektion (2; $p=0,001$; $p<0,001$).

Eine Auflistung der Daten ist in *Tabelle 19* erfasst.

	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Min-Max
RSV	3	3,0	1,1	1-5
Hypothetisch RSV	3	3,3	0,6	3-5
Nicht-RSV	2	2,1	1,1	1-5

Tabelle 19: Vergleich des LRTI-Scores

Zusätzlich gibt *Abbildung 17* einen Überblick bezüglich der Verteilung des LRTI-Scores bei erfassten Infektionen.

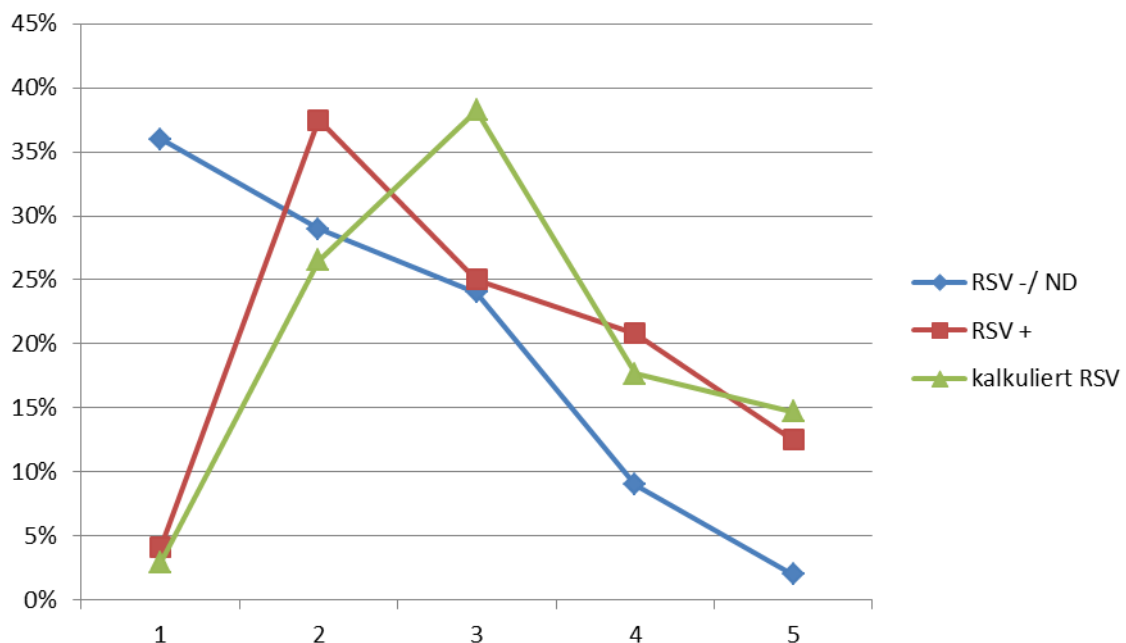


Abbildung 17: Verteilung des LRTI-Scores

3.10.3.5 Sauerstoffbedarf

Mit 33,3% (8/24) waren RSV-infizierte Kinder häufiger sauerstoffpflichtig als Kinder mit einer hypothetischen RSV-Infektion (16,7%, 2/12) oder Kinder mit einer Infektion anderer Genese (10,1%, 17/169; $p=0,002$). Die Sauerstoffpflichtigkeit der kalkulierten RSV-Rate lag bei 28,1% (9/32). Im Vergleich zu Kindern mit negativem RSV-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,01$). Die Dauer des Sauerstoffbedarfs lag mit einem Median von 5,5 Tagen im Rahmen einer RSV-Infektion ebenfalls höher als bei anderen Infektionen (3 Tage; $p<0,001$). In *Tabelle 20* ist die Dauer des Sauerstoffbedarfs veranschaulicht.

	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Min-Max
RSV	5,5	5,8	2,1	3-8
Hypothetisch RSV	2	2,0	1,4	1-3
Nicht-RSV	3	3,2	1,6	1-6

Tabelle 20: Vergleich der Dauer des Sauerstoffbedarfs in Tagen

3.10.3.6 Zuweisung PICU

Mit 16,7% verzeichneten Frühgeborene mit RSV-Infektion die höchste Intensivpflichtigkeit (4/24). Schließt man hypothetische RSV-Fälle in die Berechnung ein, so ergibt sich in dieser Kohorte eine Intensivpflichtigkeit von 15,6% (5/32). Frühgeborene ohne RSV-Infektion waren lediglich in 4,1% (7/169) der Fälle intensivpflichtig. Vermehrte Zuweisungen auf PICU ließen sich somit bei RSV-Fällen ($p=0,018$) und hypothetischen RSV-Fällen beobachten.

Abbildung 18 zeigt die Häufigkeit einer PICU-Zuweisung bei diesen Kohorten.

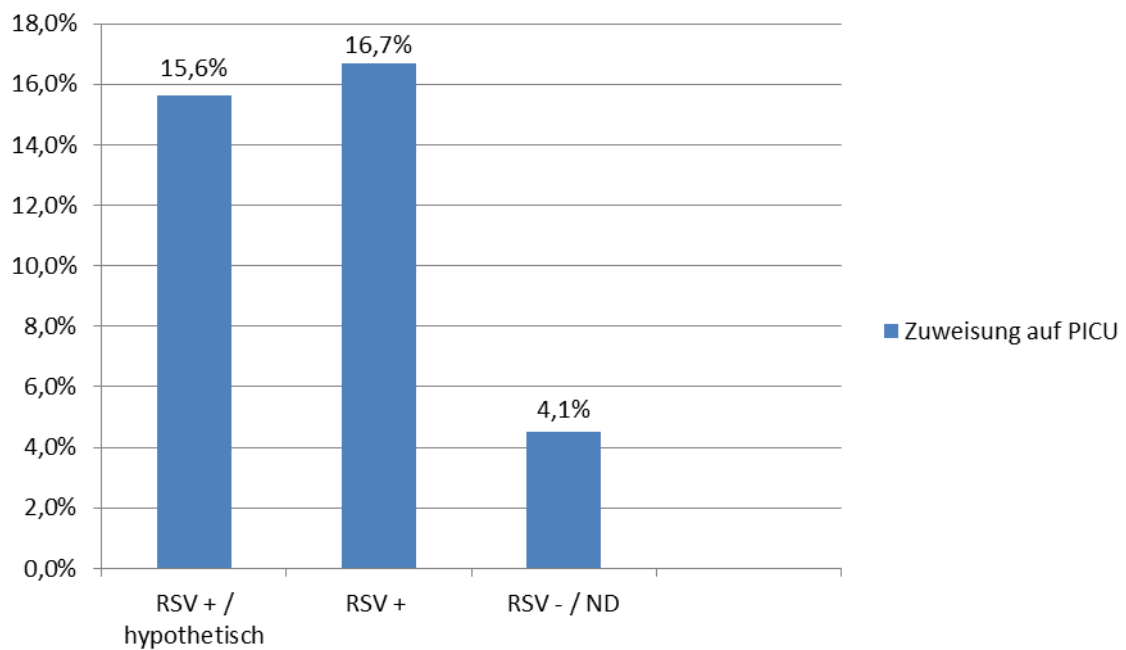


Abbildung 18: Zuweisungen auf PICU

3.10.3.7 Liegedauer auf PICU

Auch war die Liegedauer auf PICU bei RSV-Infizierten mit einem Median von 10 Tagen höher als bei Nicht-RSV-Infizierten (median, 6,5 Tage; $p < 0,001$). Unter den hypothetischen RSV-Fällen kam es zu einer PICU-Zuweisung mit einer Liegedauer von 10 Tagen und 3 Beatmungstagen beobachten.

Tabelle 21 zeigt die Verteilung der Liegedauer auf PICU.

	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Min-Max
RSV	10	10,3	4,4	6-15
Nicht-RSV	6,5	7,0	4,5	3-16

Tabelle 21: Vergleich der Aufenthaltsdauer auf PICU in Tagen

3.10.3.8 Maschinelle Atemunterstützung auf Normalstation

Mit 12,5% (4/32) waren Frühgeborene der kalkulierten RSV-Kohorte häufiger beatmungspflichtig als Frühgeborene ohne RSV-Infektion (1,2%, 2/169; $p = 0,004$).

Eine Übersicht liefert *Abbildung 19*.

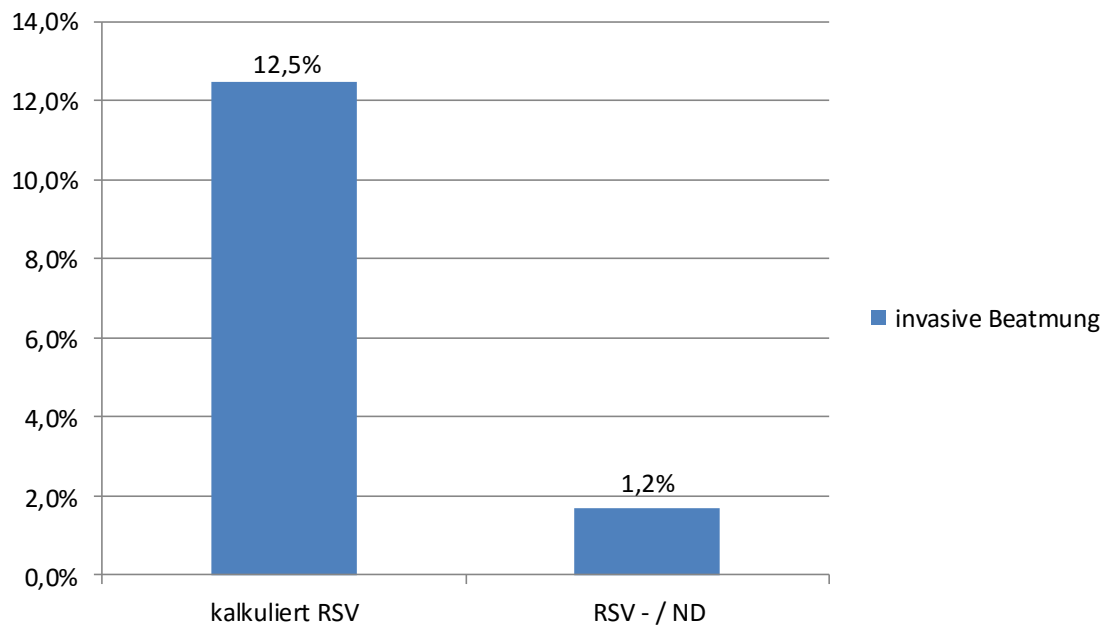


Abbildung 19: Beatmungspflichtige Patienten

3.10.3.9 Maschinelle Atemunterstützung auf PICU

80,0% (4/5) der kalkuliert RSV-positiven Frühgeborenen auf PICU waren beatmungspflichtig. Bei negativem Nachweis oder nicht durchgeführtem RSV-Test kam es mit 28,6% seltener zu einer maschinellen Beatmung auf PICU(2/7).

Der Median der Beatmungsdauer lag bei RSV-positiven Kindern bei 5 Tagen (MW 7), bei RSV-negativen Kindern fiel er mit 6 Tagen (MW 7) etwas höher aus ($p < 0,001$).

Tabelle 22 listet die Ergebnisse hinsichtlich der Beatmungsdauer auf PICU auf.

	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Min-Max
RSV	5	7,0	3,5	5-11
Nicht-RSV	6	7,0	4,6	3-12

Tabelle 22: Beatmungsdauer auf PICU in Tagen

3.10.3.10 Zusammenfassung: Schwere und Verlauf

Abbildung 20 gibt eine Übersicht zu Schwere und Verlauf bei RSV-Infektionen im Vergleich zu Atemwegsinfektionen anderer Genese.

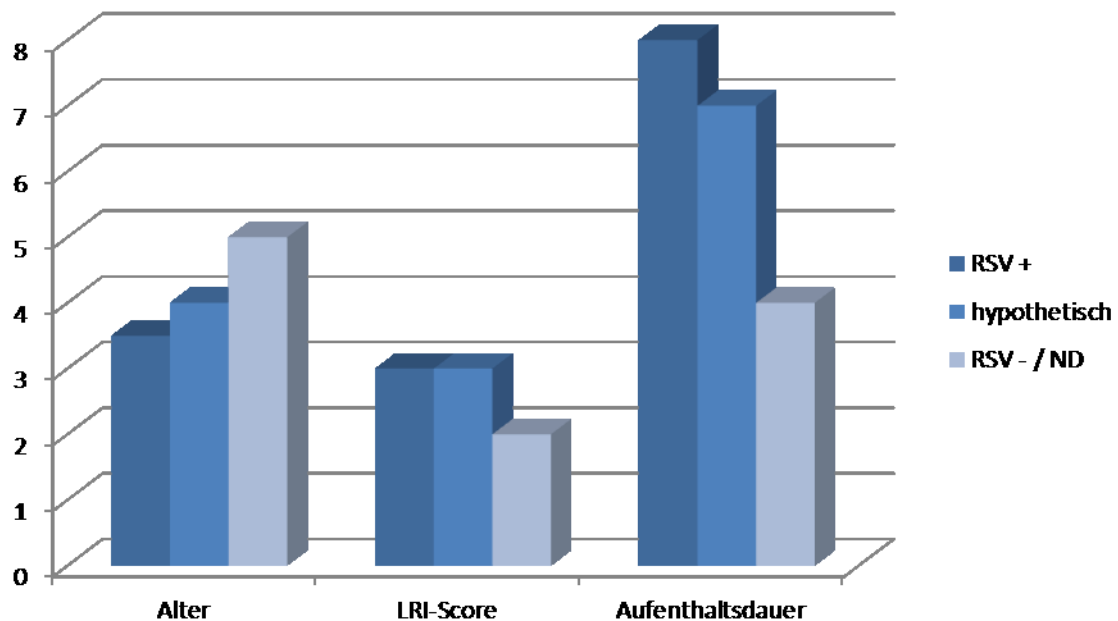


Abbildung 20: Schwere und Verlauf der Infektionen unter Angabe des Medians

4 Diskussion

In dieser Studie wurden respiratorische Rehospitalisierungen bei Frühgeborenen 35 + 0/7 bis 36 + 6/7 Schwangerschaftswochen analysiert. Untersucht wurden die RSV-Rate sowie das Auftreten von RSV-Fällen in Zusammenhang mit bekannten Risikofaktoren. Des Weiteren wurden Schwere und Verlauf von RSV-Infektionen mit dem Krankheitsausmaß anderer respiratorischer Infekte verglichen.

4.1 RSV-Rate

Mit einer RSV-Rate von 2,2% bei Frühgeborenen mit positivem RSV-Test und einer RSV-Rate von 3,0% in der Kohorte von Frühgeborenen mit einer nachgewiesenen und kalkulierten RSV-Infektion, entsprechen unsere Ergebnisse zirka anderen renommierten Studien.

In einer prospektiven Vergleichsstudie von 13 Krankenhäusern, stellten Sheridan-Pereira et al. bei der Untersuchung von 1807 nicht immunisierten FG der 32.-36. SSW eine RSV-Rate von 3,6%, fest.⁴⁸

Eine Studie von Resch et al. ergab für Frühgeborene der Wochen 33-36 eine RSV-Rate von 2,3%.⁴⁹ Die spanische FLIP-2-Studie zählte einen mit 3,7 % höheren Anteil an RSV-Fällen unter Frühgeborenen der Wochen 32-35.²⁹

Im Rahmen der REGAL-Studie wurden 98 publizierte Studien verglichen. RSV machte hier 19-81% aller respiratorischen Hospitalisierungen aus, die RSV-Hospitalisierungsrate schwankte zwischen 0,32 und 4,2 Prozent.⁵⁰

Straňák et al. untersuchten in der multinationalen „PONI-Studie“ 2390 Kinder jünger 6 Monate auf RSV-Hospitalisierungen. 2,7% wurden während des Studienzeitraumes RSV-bedingt rehospitalisiert, 72% davon während der Saison.⁵¹

Mauskopf et al. verglichen 27 Studien über gesunde Frühgeborene der SSW 29-35 hinsichtlich der RSV-Rehospitalisierungsrate. Die Inzidenz reichte hier von 2,3%-10%.⁵²

Auch der in unserer Studie errechnete Anteil von RSV-Fällen an respiratorischen Infektionen anderer Genese entspricht mit 15,9% den Ergebnissen anderer Studien.

Die chinesische Studie von Ji W. et al. untersuchte über einen Zeitraum von 4 Jahren 6655 FG in China. RSV war in 15,7% der Fälle Übeltäter einer respiratorischen Infektion.⁵³

4.2 Risikofaktoren

In zahlreichen vorangehenden Studien wurde die Inzidenz einer schweren RSV-Infektion bei bestehenden Risikofaktoren beschrieben. In dieser Studie untersuchten wir daher den Zusammenhang von Risikofaktoren und Krankheit bei Frühgeborenen der Schwangerschaftswochen 35 und 36 in Graz.

Berücksichtigte Risikofaktoren dieser Kohorte waren Geschlecht, Entlassungsmonat nach Geburt, hämodynamisch relevante Herzfehler, bronchopulmonale Dysplasie, Immundefizienz, zystische Fibrose und neurologische Ereignisse (IVH 3, PVH, PVL, hämorrhagische Infarzierung). Auch sozioökonomische Risikofaktoren wie das Zusammenleben mit älteren Geschwistern, Mehrlingsschwangerschaft und Nikotinkonsum während der Schwangerschaft wurden erfasst.

Ein relevantes Risiko zeigte sich bei statistisch signifikantem Unterschied für das männliche Geschlecht, eine Geburt in der SSW 36, das Zusammenleben mit älteren Geschwistern und eine Risikoentlassung (01.10.-31.03.).

Das männliche Geschlecht ist als Risikofaktor für Atemwegserkrankungen und RSV-Infektionen^{26, 28, 54, 55} bekannt. Eine Datenanalyse aus Studien der letzten 30 Jahre zeigte für Buben ein 1,4-fach erhöhtes Risiko an einer LRTI zu erkranken.¹⁹ Auch unsere Studie ergab für Buben eine erhöhte respiratorische Rehospitalisierungsrate sowie eine vermehrte RSV-Inzidenz (3,8% vs. 2,0%; $p=0,003$).

Frühgeburtlichkeit ist ein weiterer in diversen Studien nachgewiesener Risikofaktor für schwere Atemwegsinfektionen. Stein et al. verglichen diesbezüglich 34 Studien in 26 Ländern. Sechs der Studien konzentrierten sich auf die RSV-Hospitalisierungsrate bei Frühgeborenen jünger 1 Jahr. Die ermittelten RSV-Raten lagen zwischen 3,9% (Niederlande) und 11,6% (Perú).¹ Olabarrieta et al. werteten zum Vergleich der Hospitalisierungsraten bei Frühgeborenen, späten Frühgeborenen und Reifgeborenen, Daten von 1858 Kindern aus. Das Risiko einer Rehospitalisierung aufgrund von Atemwegserkrankungen zeigte sich bei Frühgeborenen um das 3,6-fache erhöht.⁵⁶ Die niederländische LOLLIPOP-Studie zeigte für Frühgeborene der Wochen 32-36 eine höhere RSV-Rate als für Reifgeborene (3,9% vs. 1,2%).⁵⁷ In unserer Studie zeigte sich bei FG mit 36 SSW eine höhere RSV-Rate als bei FG mit 35 SSW (4 vs. 2,2; $p=0,048$). Die höhere Rate bei reiferen Frühgeborenen, könnte aus einer niedrigeren Anzahl an immunisierten Kindern dieser Kohorte resultieren. Für Frühgeborene der SSW 36 gibt es keinen RSV-Risikoscore, eine Immunisierung erfolgt nur bei schwerer Grunderkrankung. Die Kinder sind bestehenden Risikofaktoren oftmals schutzlos ausgesetzt, eine Immunisierung ist aufgrund der großen Zahl später Frühgeborener aus ökologischen Gründen jedoch nicht umsetzbar.

Auch ein Zusammenleben mit älteren Geschwistern ist ein viel publizierter Risikofaktor einer RSV-Infektion.^{19, 25-27} Unsere Studie erzielte eine ebenfalls signifikant höhere RSV-Rehospitalisierungszahl für Frühgeborene mit Geschwistern (4,2 vs. 2,1; $p=0,023$).

Für das Risiko an RSV zu erkranken ist auch der Entlassungsmonat von entscheidender Bedeutung. Als besonders risikoreich gilt eine Entlassung in den Monaten von Oktober bis März. So fanden Doerting et al. in einer Studie mit 1158

Frühgeborenen der Wochen 29-35 eine erhöhte RSV-Rehospitalisierungsrate nach Entlassung in den Monaten Oktober bis Dezember.⁵⁵ In dieser Studie kam es nach Risikoentlassung (01.10.-31.03) ebenfalls häufiger zu einer RSV-Infektion als nach Normalentlassung (4,2% vs. 2,0%; $p=0,017$). Auch nach Hochrisikoentlassung (01.11.-31.01.) wurden vermehrt RSV-Fälle beobachtet (4,6% vs. 2,5%; $p=0,045$).

Weitere bekannte Risikofaktoren einer RSV-Infektion sind die BPD (bronchopulmonale Dysplasie), hämodynamisch relevante Herzfehler, Immundefizienz, neuromuskuläre Erkrankungen, Trisomie 21, ein niedriges Geburtsgewicht und eine Tabakrauchexposition während der Schwangerschaft.^{10, 12, 58, 59}

Unsere Studie erzielte hinsichtlich dieser Risikofaktoren keine signifikanten Unterschiede. Frühgeborene mit einer BPD, einer zystischen Fibrose, einer Immundefizienz oder einer neuromuskulären Erkrankung waren in dieser Kohorte nicht vertreten.

Unter Frühgeborenen mit Trisomie kam es häufiger zu einer RSV-Infektion als unter Frühgeborenen ohne Trisomie 21 (9,1% vs. 2,9%; $p=0,11$). Bei bestehendem CHD kam es ebenfalls zu vermehrten RSV-Rehospitalisierungen (4,3% vs. 3,0%; $p=0,36$). Auch nach Nikotinexposition während der Schwangerschaft ließ sich eine höhere RSV-Rate beobachten (4,8% vs. 2,9%; $p=0,17$). Bei p -Werten $> 0,05$ lässt sich bei diesen Risikofaktoren jedoch keine statistische Signifikanz erkennen.

Das Geburtsgewicht ließ in unserer Datenanalyse keine Unterschiede erkennen. Dieses Ergebnis resultiert vermutlich aus dem bei späten Frühgeborenen vergleichsweise hohem Geburtsgewicht und den allgemein geringen Gewichtsunterschieden der Frühgeborenen dieser Kohorte. 86,0% der Frühgeborenen wogen bei Geburt über 2000 Gramm. Der Median lag bei rehospitalisierten Frühgeborenen bei 2500 ± 483 Gramm, RSV-positive Kinder zeigten mit 2490 ± 504 Gramm keine Abweichung.

Die RSV-Rate ist in unserer Studie bei Einlingen (3,1%) im Vergleich zu Mehrlingen (2,8%; $p=0,41$) höher, eine statistische Signifikanz ist jedoch auch hier nicht gegeben. Auch nach postnataler Beatmung kam es in unserer Studie zu einer niedrigeren RSV-Rate (2,7% vs. 3,1%), $p>1$).

Enttäuschend waren die Ergebnisse bei immunisierten Frühgeborenen. Ziel war es hier, die vielfach publizierte und nachgewiesene protektive Wirkung einer Prophylaxe mit Palivizumab aufzuzeigen.^{10, 12, 19, 23, 60} Da in unserer Kohorte mit 30 immunisierten Frühgeborenen eine sehr geringe Fallzahl einer deutlich größeren Kontrollgruppe mit 1017 Frühgeborenen gegenüberstand, sind die Ergebnisse dieser Berechnung nicht signifikant. Auch stellt sich hier die Frage, ob dies auf eine geringe Wirkung der Prophylaxe oder mangelnde Adherence zurückzuführen ist. Erfolgt die Applikation technisch fehlerhaft, in falschen Zeitabständen oder nur einmalig, so ist mit einer adäquaten Immunisierung nicht zu rechnen.

Erschreckend ist, dass 44% der Frühgeborenen mit gegebener Immunisierung keine Empfehlung zur Prophylaxe mit Palivizumab erhielten. Aufgrund der fehlenden Empfehlung zur Prophylaxe im Arztbrief ist davon auszugehen, dass sie keine erhielten. In unserer Studie zeigte diese Gruppe hohen Erkrankungsrisikos eine mit 4,2% vergleichsweise hohe RSV-Rate, welche durch genaue Indikationsstellung mit resultierender Empfehlung zur Prophylaxe und adäquater Immunisierung vermutlich hätte gesenkt werden können.

4.3 Hospitalisierungsdaten

4.3.1 Diagnose

In einer Studie von Hall et al. machten Bronchiolitiden bei Kindern unter 12 Monaten 85% der RSV-Fälle aus.⁶¹ Reeves et al. untersuchten 121.968 Kinder unter 5 Jahren, die in England aus respiratorischen Gründen hospitalisiert wurden. 84% der RSV-assoziierten Rehospitalisierungen entsprachen einer LRTI, 65% wurden als Bronchiolitis definiert.⁶² Auch in einer vietnamesischen Studie wurde die Bronchiolitis mit 48% als häufigste Diagnose bei RSV-Infektion festgestellt.⁶³ In unserer Studie entsprachen 94% der RSV-Fälle einer LRTI. Bronchiolitiden zeigten mit 47% den größten RSV-Rehospitalisierungsanteil, gefolgt von obstruktiven Bronchitiden (22%), Bronchitiden ohne Obstruktion (16%) und Bronchopneumonien (9%).

4.3.2 Saisonale Verteilung

RSV-zeigt in Europa eine saisonale Häufung während der Monate von Oktober bis März mit Spitzen in Dezember/Januar und März. Die IRIS-Study Group beschrieb in ihrer Studie mit 680 Frühgeborenen einen Häufigkeitsgipfel in Dezember und

Januar.¹⁰ In der Münchner Studie von Liese et al wurden 76% der RSV-Fälle zwischen Januar und März beobachtet.²⁷

In dieser Studie fielen 81 % der RSV-Rehospitalisierungen in die RSV-Saison. Der Häufigkeitsgipfel lag mit 28% im Januar, gefolgt von 16% im Februar und je 13% im März und im Mai. Während der Sommermonate Juni, Juli und August kam es in unserer Studie zu keiner RSV-Aufnahme.

4.3.3 Chronologisches Alter

Hall et al. zeigten in ihrer Studie einen deutlichen Zusammenhang von chronologischem Alter bei Aufnahme und einer RSV-Infektion. Sie untersuchten RSV-Infektionen bei Kindern in den ersten zwei Lebensjahren. 11% der Kinder waren < 1 Monat, 44% ≤2 Monate und nur 36% waren > 5 Monate alt.⁵⁷

Auch in unserer Studie kamen wir auf ähnliche Ergebnisse: 15% der Kinder waren < 1 Monat, 36% ≤ 2 Monate und nur 15% waren > 5 Monate alt.

Auch Figueras et al. fanden in ihrer Vergleichsstudie eine zunehmende RSV-Inzidenz bei abnehmendem chronologischem Alter. 8,9 % der 0-6 Monate alten Frühgeborenen erkrankten an RSV, 12-18 Monate alte Frühgeborene traf es lediglich zu 0,8%.⁵⁷

In unserer Studie waren RSV-infizierte Frühgeborene ebenfalls jünger als Kinder mit Infektionen anderer Genese (median, 3,5 vs. 5 Monate; p=0,779), eine Signifikanz ließ sich jedoch nicht zeigen.

4.3.4 Schwere der Infektion

Behrendt et al. verglichen 1563 Patientenakten aus Europa, den USA und Australien. Für Belgien, Frankreich, Deutschland und die Niederlande beschrieben sie eine Spitalsaufenthaltsdauer von 8 oder 9 Tagen. In dieser Studie wird jedoch auch verdeutlicht, dass die Dauer des stationären Aufenthalts von Land zu Land und Krankenhaus zu Krankenhaus variieren kann. Allein die Dauer des Aufenthalts spiegelt also nicht die Schwere der Infektion wieder.⁶⁴ RSV-Infektionen gingen auch in unserer Studie mit einer signifikant längeren Aufenthaltsdauer im Spital einher (median, 8 vs. 4 Tage; p=0,001).

Zur Bestimmung der Schwere der Infektion dient der LRI-Score. Mit einem Median von 3 lag dieser bei Frühgeborenen mit einer RSV-Infektion bei unserer Kohorte signifikant höher als bei Frühgeborenen mit einer Infektion anderer Genese

(median, 2; $p=0,001$). Zu diesem Ergebnis kamen auch Resch et al. bei der Analyse von 287 Frühgeborenen (median, 3 vs. 2; $p=0,043$).⁵⁹

Mit 16% verzeichneten Frühgeborene mit hypothetischen und nachgewiesenen RSV-Infektionen die höchste Intensivpflichtigkeit (vs. 4%). Auch in anderen Studien wurde für RSV-positive Kinder eine häufigere Zuweisung auf ICU beschrieben.⁵⁰ In einer spanischen Studie von et al wurden 7% der hospitalisierten Kinder auf ICU verlegt.⁶⁵ García et al. verglichen in einem Zeitraum von fünf Jahren 2840 RSV-positive und 1445 RSV-negative Kinder. Auch in ihrer Studie ging eine RSV-Infektion mit einer häufigeren Zuweisung auf PICU einher (11,6% vs. 8,2%). Des Weiteren beschrieben sie für RSV-Infektionen eine längere Aufenthaltsdauer im Spital, häufigere Sauerstoffpflicht, längere Liegedauer auf ICU und häufigere Beatmungspflicht.⁶⁶

Auch war die Liegedauer auf PICU in unserer Studie bei RSV-Infizierten mit einem Median von 10 Tagen höher (vs. 6,5 Tage). Mit 12,5% waren Frühgeborene der kalkulierten RSV-Kohorte zudem häufiger beatmungspflichtig als Frühgeborene ohne RSV-Infektion (1,2%; $p=0,004$). Eine mit 28 % höhere Sauerstoffpflichtigkeit fiel bei Frühgeborenen der kalkulierten RSV-Rate ($p=0,01$) ebenfalls auf. Auch die Dauer des Sauerstoffbedarfs war höher (median, 5,5 vs. 3 Tage; $p<0,001$).

Zusammenfassend kann man sagen, dass Frühgeborene mit RSV-Infektion in dieser Studie gegenüber Frühgeborenen mit Infektionen anderer Genese einen schwereren Verlauf durchlebten. Sie waren bei höherem LRI-Score jünger, länger im Spital, häufiger sauerstoff- und beatmungspflichtig und verzeichneten eine höhere Intensivpflichtigkeit.

4.4 Limitationen

Als retrospektive Studie ist diese Datenanalyse prospektiven Studien hinsichtlich des Evidence Based Medicine Levels unterlegen.

Informationen über erfolgte oder fehlende Empfehlung zu einer Prophylaxe mit Palivizumab wurden ausschließlich dem Krankenhausinformationssystem openMedocs entnommen. Ob die Immunisierung tatsächlich adäquat gegeben wurde, ist aus den Arztbriefen nicht ersichtlich und konnte in der Analyse aus diesem Grund nicht nachvollzogen werden. Durch mangelnde Adherence oder

fehlende Dokumentation der Empfehlung zur Prophylaxe kann die Analyse verfälscht worden sein.

Weiters wurde bei 54% der Frühgeborenen kein RSV-Test durchgeführt, eine RSV-Infektion könnte in dieser Gruppe also unentdeckt geblieben sein. Um die Rate unbestimmter RSV-Infektionen gering zu halten, wurden daher hypothetische RSV-Fälle bestimmt.

Alle Daten dieser retrospektiven Studie beruhen auf der Dokumentation durch behandelnde Ärzte. Von einer ausführlichen Dokumentation auf der Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde des LKH Graz und einer daraus resultierenden Darstellung der realen Situation kann ausgegangen werden. Trotz gewissenhafter und sorgfältiger Datenerhebung und –auswertung, können in dieser Studie Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden.

4.5 Konklusion

In dieser Studie wurden Frühgeborene 35 + 0/7 bis 36 + 6/7 mit RSV-Infektion im Vergleich zu allen anderen respiratorischen Rehospitalisierungen in den ersten zwölf Lebensmonaten untersucht. Mit 2,2 % entspricht die RSV-Rate Ergebnissen renommierter Studien, wenn auch in der Literatur oftmals höhere Werte beschrieben sind.

Aufgrund der geringen Fallzahl an Frühgeborenen mit Palivizumab-Prophylaxe, konnten bezüglich der protektiven Wirkung des monoklonalen Antikörpers keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Die Empfehlung zur Prophylaxe im Arztbrief sollte konsequent erteilt werden, sodass zukünftig alle Frühgeborenen mit relevantem Risiko auch eine Prophylaxe erhalten.

Mit signifikanten Unterschieden konnten als relevante Risikofaktoren das männliche Geschlecht, eine Geburt in der SSW 36, das Zusammenleben mit älteren Geschwistern sowie eine Risikoentlassung (01.10.-31.03.) bestimmt werden.

In der Literatur ist bei abnehmendem Gestationsalter eine zunehmende RSV-Rate beschrieben, in unserer Studie waren Frühgeborene der SSW 36 jedoch häufiger von einem RSV-Infekt betroffen. Eine Immunisierung aller später Frühgeborenen ist aufgrund der großen Anzahl aus ökologischen Gründen leider nicht umsetzbar.

Höhere RSV-Rehospitalisierungsraten wurden auch bei Frühgeborenen mit Trisomie 21, mit einem hämodynamisch relevanten Herzfehler und nach Nikotinexposition während der Schwangerschaft beobachtet.

Das Geburtsgewicht ließ bei unserer Datenanalyse keine Unterschiede erkennen. Im Gegensatz zu Informationen aus der Fachliteratur war in unserer Analyse bei Einlingen eine im Vergleich zu Mehrlingen höhere RSV-Rate aufgefallen. Das Ergebnis lässt sich wohl auf die geringe Zahl an Mehrlingsgeborenen zurückführen.

Die Mehrheit der RSV-Rehospitalisierungen wurde mit einem Häufigkeitsgipfel im Januar während der RSV-Saison verzeichnet.

Frühgeborene mit RSV-Infektion waren jünger und verzeichneten eine längere Aufenthaltsdauer im Spital sowie einen höheren LRI-Score als Frühgeborene mit einer Infektion anderer Genese. Des Weiteren waren RSV-positive Frühgeborene häufiger und länger intensivpflichtig, erhielten vermehrt Sauerstoff und benötigten häufiger eine maschinelle Beatmung.

5 Literaturverzeichnis

1. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(4):556-69.
2. Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
3. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory Syncytial Virus: The Influence of Serotype and Genotype Variability on Clinical Course of Infection. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8).
4. Lee JY, Chang J. Universal vaccine against respiratory syncytial virus A and B subtypes. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175384.
5. Johansson C. Respiratory syncytial virus infection: an innate perspective. *F1000Res.* 2016;5:2898.
6. Kayser FH, Böttger EC, Deplazes P, Haller O, Roers A. *Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2014.
7. Rey-Jurado E, Kalergis AM. Immunological Features of Respiratory Syncytial Virus-Caused Pneumonia-Implications for Vaccine Design. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3).
8. Liu W, Chen D, Tan W, Xu D, Qiu S, Zeng Z, et al. Epidemiology and Clinical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B Detected with Multiplex Real-Time PCR. *PLoS One.* 2016;11(10):e0165108.
9. Galvez NMS, Soto JA, Kalergis AM. New Insights Contributing to the Development of Effective Vaccines and Therapies to Reduce the Pathology Caused by hRSV. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8).

10. Resch B, Kurath S, Manzoni P. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Open Microbiol J.* 2011;5:135-43.
11. Tian DD, Jiang R, Chen XJ, Ye Q. Meteorological factors on the incidence of MP and RSV pneumonia in children. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173409.
12. Resch B. Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants - an Update on Palivizumab Prophylaxis. *Open Microbiol J.* 2014;8:71-7.
13. Bruggmann D, Koster C, Klingelhofer D, Bauer J, Ohlendorf D, Bundschuh M, et al. Respiratory syncytial virus: a systematic scientometric analysis of the global publication output and the gender distribution of publishing authors. *BMJ Open.* 2017;7(7):e013615.
14. Speer CP, Gahr M. *Pädiatrie.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013.
15. Manzoni P, Paes B, Resch B, Carbonell-Estrany X, Bont L. High risk for RSV bronchiolitis in late preterms and selected infants affected by rare disorders: a dilemma of specific prevention. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 2:S34-41.
16. Fauroux B, Simoes EA, Checchia PA, Paes B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, et al. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther.* 2017.
17. Piedimonte G. Respiratory syncytial virus and asthma: speed-dating or long-term relationship? *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(3):344-9.
18. Jans J, Wicht O, Widjaja I, Ahout IM, de Groot R, Guichelaar T, et al. Characteristics of RSV-Specific Maternal Antibodies in Plasma of Hospitalized, Acute RSV Patients under Three Months of Age. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170877.
19. Sommer C, Resch B, Simoes EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J.* 2011;5:144-54.

20. Sitzmann FC. Duale Reihe Pädiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
21. Mandell EW, Abman SH. Fetal Vascular Origins of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2017.
22. Tracy MC, Cornfield DN. The evolution of disease: chronic lung disease of infancy and pulmonary hypertension. *Curr Opin Pediatr*. 2017.
23. 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):e0172512.
24. 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.
25. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003;143(5 Suppl):S118-26.
26. Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DS, Mitchell I, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(9):806-14.
27. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH, et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003;162(4):230-6.
28. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, Group IS. 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*. 2004;23(9):815-20.

29. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jimenez J, Fernandez-Colomer B, Guzman-Cabanias J, Echaniz-Urcelay I, et al. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(9):788-93.
30. Law B, Macdonald N, Langley J, Mitchell I, Stephens D, Wang E, et al. Severe respiratory syncytial virus infection among otherwise healthy prematurely born infants: What are we trying to prevent? *Paediatr Child Health.* 1998;3(6):402-4.
31. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics.* 2007;120(4):e1076-81.
32. Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KF, Rothbarth PH, Ott A, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr.* 1998;157(4):331-5.
33. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet.* 1999;354(9181):847-52.
34. Hammer J, Numa A, Newth CJ. Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23(3):176-83.
35. Schepens B, Saelens X. IgG3 Snitcher of RSV Infections in the Very Young. *EBioMedicine.* 2017;16:10-1.
36. Carande EJ, Pollard AJ, Drysdale SB. Management of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: 2015 Survey of Members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016;2016:9139537.
37. Mesquita FD, Oliveira DB, Crema D, Pinez CM, Colmanetti TC, Thomazelli LM, et al. Rapid antigen detection test for respiratory syncytial virus diagnosis as a diagnostic tool. *J Pediatr (Rio J).* 2016.

38. Eiland LS. Respiratory syncytial virus: diagnosis, treatment and prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2009;14(2):75-85.
39. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccin Immunother.* 2017:1-12.
40. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(6):CD001266.
41. Sakulchit T, Goldman RD. Nebulized epinephrine for young children with bronchiolitis. *Can Fam Physician.* 2016;62(12):991-3.
42. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):CD004878.
43. Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):CD005189.
44. Helmink BJ, Ragsdale CE, Peterson EJ, Merkel KG. Comparison of Intravenous Palivizumab and Standard of Care for Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Mechanically Ventilated Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016;21(2):146-54.
45. Resch B. Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *World J Clin Pediatr.* 2012;1(3):8-12.
46. Reinhardt D. Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV Atemwegserkrankung.
47. Zusammenfassung der österreichischen Empfehlungen zur Synagis-Prophylaxe eingesehen am 20.04.2017. Available from: http://www.paediatrie.at/home/Spezialbereiche/Infektiologie/RSV/Zusammenfassung_der_Synagis_Guidelines_2009.pdf.

48. Sheridan-Pereira M, Murphy J, Sloan J, Crispino G, Leahy A, Corcoran JD, et al. Respiratory Syncytial Virus Preterm (32-36 Completed Weeks of Gestation) Risk Estimation Measure for RSV Hospitalization in Ireland: A Prospective Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(1):19-24.
49. Resch B, Pasnocht A, Gusenleitner W, Muller W. Rehospitalisations for respiratory disease and respiratory syncytial virus infection in preterm infants of 29-36 weeks gestational age. *J Infect*. 2005;50(5):397-403.
50. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther*. 2016;5(3):271-98.
51. Stranak Z, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, Yunis K, Farstad T, et al. Predictors of RSV LRTI Hospitalization in Infants Born at 33 to 35 Weeks Gestational Age: A Large Multinational Study (PONI). *PLoS One*. 2016;11(6):e0157446.
52. Mauskopf J, Margulis AV, Samuel M, Lohr KN. Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Healthy Preterm Infants: Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(7):e229-38.
53. Ji W, Chen ZR, Guo HB, Wang MJ, Yan YD, Zhang XL, et al. [Characteristics and the prevalence of respiratory viruses and the correlation with climatic factors of hospitalized children in Suzhou children's hospital]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2011;45(3):205-10.
54. Simoes EA, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP Study. *Respir Res*. 2008;9:78.
55. Doering G, Gusenleitner W, Belohradsky BH, Burdach S, Resch B, Liese JG. The risk of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in preterm infants of 29 to 35 weeks' gestational age. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(12):1188-90.

56. Olabarrieta I, Gonzalez-Carrasco E, Calvo C, Pozo F, Casas I, Garcia-Garcia ML. Hospital admission due to respiratory viral infections in moderate preterm, late preterm and term infants during their first year of life. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):469-73.
57. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simoes EA, Bont L, Checchia PA, et al. 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*. 2016;5(4):417-52.
58. Resch B, Bramreiter VS, Kurath-Koller S, Freidl T, Urlesberger B. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in preterm infants of 29 to 32 weeks gestational age using a risk score tool for palivizumab prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(6):1057-62.
59. 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*. 2017;57:50-3.
60. Anderson EJ, Carosone-Link P, Yogev R, Yi J, Simoes EAF. Effectiveness of Palivizumab in High-risk Infants and Children: A Propensity Score Weighted Regression Analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(8):699-704.
61. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-98.
62. Reeves RM, Hardelid P, Gilbert R, Warburton F, Ellis J, Pebody RG. Estimating the burden of respiratory syncytial virus (RSV) on respiratory hospital admissions in children less than five years of age in England, 2007-2012. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(2):122-9.
63. Tuan TA, Thanh TT, Hai N, Tinh le BB, Kim le TN, Do LA, et al. Characterization of hospital and community-acquired respiratory syncytial virus in children with severe lower respiratory tract infections in Ho Chi Minh City, Vietnam, 2010. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9(3):110-9.

64. 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.* 1998;157(3):215-20.
65. Vicente D, Montes M, Cilla G, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect.* 2003;131(2):867-72.
66. Garcia CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics.* 2010;126(6):e1453-60.