

Diplomarbeit

**RSV-Hospitalisierungen und respiratorische  
Morbidity bei intensivgepflegten Reifgeborenen  
37 + 0/7 bis 42 + 0 Schwangerschaftswochen im 1.  
Lebensjahr**

eingereicht von

**Selma Özdemir**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

**Klinische Abteilung für Neonatologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch**

### *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 24.05.2018*

*Selma Özdemir eh*

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen und unterstützt haben.

Einen großen Dank möchte ich an meinen Betreuer Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch für die Bereitstellung dieses Themas aussprechen. Seine stetige Unterstützung und freundliche Betreuung haben mir sehr geholfen, diese Arbeit zu schreiben. Ich möchte mich bei ihm bedanken, dass er mir diese Möglichkeit gegeben hat an diesem interessanten Thema schreiben zu dürfen.

Ein besonderer Dank gilt meiner großen Familie, aber besonders meinen Eltern und meinem Bruder, die immer an meiner Seite waren und an mich geglaubt haben; meinen Tanten, insbesondere Tante Emine und Arife, die immer an meiner Seite waren und nie an mir gezweifelt haben; meinen Onkeln, insbesondere meinem Onkel Orhan, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und meinen Großeltern, die sich riesig auf meine Zusage vom Medizinstudium gefreut haben und ungeduldig auf meinen Abschluss warten. Ihre Unterstützung hat mir sehr geholfen, jede Hürde im Leben und im Studium zu überwinden.

Ein weiteres Dankeschön gilt an meinen Freunden und Freundinnen, die mein Leben verschönert haben: meine liebe Sandkasten-Freundin Bianca, die immer an mich geglaubt hat, meine langjährige Freundin Kezban, die mich immer unterstützt hat, meine liebe Freundin Tanja, die immer an meiner Seite war und mich nie alleine gelassen hat, Lena, für unsere schöne gemeinsame Zeit im Studium; Julia, für die tolle Zeit in- und außerhalb von ÖH und Hesham für seine außergewöhnliche Freundschaft und Unterstützung im Leben. Vielen Dank.

Ein separates Dankeschön verdienen Tanja, Lena und Hesham für das extrem ausführliche Korrekturlesen dieser Arbeit. Ihre Anregungen und Verbesserungsvorschläge haben mir sehr geholfen. Dankeschön, dass ihr meine Freunde seid und mich ganz großartig unterstützt habt.

# Zusammenfassung

## Einleitung

Das Respiratory Syncytial Virus (RSV) ist seit langem als einer der wichtigsten Erreger von unteren Atemwegsinfektionen bei jungen Säuglingen bekannt. Ob ehemals intensivgepflegte Reifgeborene eine höhere RSV-Hospitalisierungsrate (RSV-H) als gesunde Säuglinge haben, ist nicht sicher bekannt.

## PatientInnen/Methodik

Diese Arbeit umfasst die retrospektive Analyse von Reifgeborenen (37 + 0/7 bis 42 + 0), die im Zeitraum 2005 bis 2014 geboren und an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz in der Abteilung Neonatologie intensivgepflegt wurden. Respiratorische Infektionen mit Hospitalisierung innerhalb des ersten Lebensjahres wurden erfasst und ausgewertet. Ausschlusskriterien waren hämodynamisch signifikante Herzfehler oder das Ableben im 1. Lebensjahr. Die kalkulierte RSV-H Rate inkludierte 70% der in der RSV-Saison hospitalisierten Kinder mit der Diagnose Bronchiolitis.

## Ergebnisse

Bei 136 von 1005 Reifgeborenen (13,5%) wurden im Studienzeitraum 183 Hospitalisierungen aufgrund einer Atemwegsinfektion nachgewiesen: 13% RSV positiv, 28% RSV negativ und 59% RSV ND (not determined). Die RSV-assoziierte Hospitalisierungsrate betrug 2,29% (23/1005; 23 Kinder hatten 24 RSV-H). Die kalkulierte RSV-H lag bei 3,38% (34/1005). Near term infants (37 + 38 SSW) wiesen im Vergleich zu term infants (39 + 40 SSW) eine höhere RSV-H auf (3,13% vs. 0,98%;  $p = 0.013$ ). Auch post term infants hatten im Vergleich zu term infants eine höhere RSV-H (3,48% vs. 0,98%;  $p = 0.027$ ). Reifgeborene mit Geschwistern erkrankten häufiger an RSV Infektionen als Einzelkinder (3,3% vs. 1,3%;  $p = 0.019$ ). In der RSV Saison wurden die meisten RSV-Fälle verzeichnet (91,7%). 50% der PatientInnen wurden wegen einer RSV-Bronchiolitis hospitalisiert. RSV positive Kinder waren im Durchschnitt jünger (3,58 vs. 5,33 Monate,  $p = 0.013$ ) und hatten einen höheren LRI Score (2,92 vs. 1.99,  $p < 0.001$ ) als Reifgeborene mit anderen Atemwegsinfektionen.

### **Schlussfolgerung**

Im Vergleich zur RSV-H Rate bei gesunden Säuglingen von 1 - 2% zeigte sich ein etwas erhöhtes RSV-H Risiko bei intensivgepflegten Reifgeborenen mit deutlich höheren RSV-H Raten bei „near term“ und „post term“ Kindern gegenüber Termingeborenen. Das jüngere Alter bei RSV-H und der höhere Schweregrad der RSV Infektion im Vergleich zu anderen Atemwegsinfektionen sind durchwegs in epidemiologischen Studien evident.

# **Abstract**

## **Introduction**

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the major pathogens of lower respiratory tract infections in young infants. Whether term newborns with a history of care at the NICU have a higher RSV hospitalization rate (RSV-h) than healthy infants is not well known.

## **Patients/methods**

This is a retrospective analysis of term infants (37 + 0/7 to 42 + 0) who were born between 2005 to 2014 and had a history of intensive care at the Division of Neonatology of the Department of Pediatrics of the Medical University of Graz, Austria. Hospitalizations due to respiratory illness within the first year of life were analysed in detail. Exclusion criteria were hemodynamically significant heart defects or death within the first year of life. The calculated RSV-h included 70% of the children hospitalized during the RSV season with the diagnosis of bronchiolitis.

## **Results**

Of 1005 term infants included 136 (13.5%) exhibited 183 hospitalizations for respiratory tract infections during the study period: 13% were RSV positive, 28% RSV negative and in 59% RSV was not determined (ND). The RSV-associated hospitalization rate was 2.29% (23/1005; 23 children had 24 RSV-h). The calculated RSV-h was 3.38% (34/1005). Near term infants (37 + 38 weeks) had a higher RSV-h compared to term infants (39 +40 weeks) (3.13% vs. 0.98%;  $p = 0.013$ ). Post term infants also had a higher RSV-h than term infants (3,48% vs. 0,98%;  $p = 0.027$ ). Term infants having siblings had a higher RSV-h rate compared to singletons (3.3% vs. 1.3%;  $p = 0.019$ ). Most RSV-cases (91.7%) occurred during RSV season. Fifty percent of the infants had diagnosis of RSV-bronchiolitis. RSV-positive infants were on average younger (3.58 vs. 5.33months,  $p = 0.013$ ) and had a higher LRI score (2.92 vs. 1.99,  $p < 0.001$ ) than term infants with other respiratory infections.

**Conclusion**

Compared to the RSV-h rate in healthy infants of 1 - 2%, there was a slightly increased risk of RSV-h in term neonates with a history of a care at the NICU. RSV-h rates in near term and post term children were significantly higher than in term infants. The younger age at RSV-h and the higher severity of RSV infection compared to other respiratory tract infections are well known.

## Glossar

BPD	Bronchopulmonale Dyplasie
CF	Zystische Fibrose (cystic fibrosis)
CHD	Angeborene Herzerkrankung (congenital heart disease)
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CLD	chronische Lungenerkrankung (chronic lung disease)
CPAP	continues positive airway pressure
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EIA	Enzym-Immunoassay
FG	Frühgeborene
HFOV	Hochfrequenzoszillation (high-frequency oscillation ventilation)
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensivstation (Intensiv Care Unit)
IFT	Immunofluoreszenzverfahren
IgA	Immunglobin A
iNO	Inhalatives Stiffstoffmonoxid
KG	Körpergewicht
LRI-Score	Lower Respiratory Infection-Score
LRTI	Lower respiratory tract infection
ND	Not determined
OR	Odds Ratio
PICU	Pädiatrische Intensivstation (pediatric intensive care unit)
RG	Reifgeborene
RR	Relatives Risiko
RSV	Respiratory Syncytial Virus
RSVH	Respiratory syncytial virus Hospitalisierung
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SSW	Schwangerschaftswochen
URTI	Upper respiratory tract infection

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung</b> .....	<b>ii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>iii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>v</b>
<b>Glossar</b> .....	<b>vii</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xi</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Das RS-Virus .....	1
1.2 Epidemiologie .....	2
1.3 Übertragung .....	3
1.4 Pathogenese.....	4
1.5 Klinik .....	5
1.6 Diagnostik .....	6
1.7 Therapie.....	7
1.8 Risikofaktoren .....	11
<b>2 PatientInnen und Methoden</b> .....	<b>19</b>
2.1 Studiendesign .....	19
2.2 Statistische Auswertung.....	19
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>22</b>
3.1 Basisdaten .....	22
3.2 Risikofaktoren .....	27
3.2.1 Geschlecht .....	27
3.2.2 Chronologisches Alter .....	27

3.2.3	Gestationsalter .....	29
3.2.4	Geburtsgewicht.....	31
3.2.5	Entlassungen während RSV-Saison.....	32
3.2.6	Immundefizienz, Immunsuppression .....	33
3.2.7	Zystische Fibrose .....	34
3.2.8	Neurologische / neuromuskuläre Erkrankungen.....	34
3.2.9	Mehrling.....	35
3.2.10	Geschwister .....	35
3.2.11	Nikotinabusus in der Schwangerschaft.....	37
3.2.12	Crowding: ≥ 5 Personen im Haushalt.....	37
3.2.13	Kombination der Risikofaktoren .....	37
3.2.14	Zusammenfassung .....	39
3.3	Klinischer Verlauf.....	40
3.4	Nebenergebnisse.....	45
3.4.1	Beatmung .....	45
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>47</b>
4.1	RSV-Hospitalisierungsrate.....	47
4.2	Risikofaktoren .....	48
4.3	Das klinische Bild.....	50
4.4	Limitationen.....	53
4.5	Zusammenfassung.....	54
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>55</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des Respiratory Syncytial Virus.....	1
Abbildung 2: Schematische Darstellung der nosokomialen Infektionsübertragung von RS-Virus.....	4
Abbildung 3: Flussdiagramm 2005 – 2014, intensivgepflegte Reifgeborene $\geq$ 37 SSW .....	22
Abbildung 4: Flussdiagramm respiratorischer Erkrankungen 2005 – 2014 .....	24
Abbildung 5: Vergleich der 183 Hospitalisierungen: RSV positiv und RSV negativ/ND .....	25
Abbildung 6: Saisonale Verteilung der RSV positiven und negativen Hospitalisierungen.....	26
Abbildung 7: RSV-Hospitalisierungsraten in den Jahren 2005 – 2015 .....	27
Abbildung 8: chronologisches Alter der RSV-Hospitalisierungen .....	28
Abbildung 9: Das chronologische Alter der RSV-negativen Hospitalisierungen .....	29
Abbildung 10: Anzahl der RSV-Hospitalisierungen nach Gestationsalter.....	31
Abbildung 11: RSV-positive und -negative Hospitalisierungen nach den Entlassungsmonaten.....	33
Abbildung 12: RSV-Hospitalisierungsraten nach Geschwisterzahl.....	36
Abbildung 13: RSV-Hospitalisierungen bei der Kombination von mehreren Risikofaktoren .....	38
Abbildung 14: klinisches Bild von RSV-positiven Hospitalisierungen .....	40
Abbildung 15: Klinisches Bild von RSV negativen Hospitalisierungen .....	41
Abbildung 16: RSV-positive und -negative Hospitalisierungen nach Schweregrad, LRI Score.....	42
Abbildung 17: Verlauf und Schweregrad von RSV-positiven und -negativen Infektionen.....	44

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grundlagen und Taxonomie des Respiratory Syncytial Virus.....	2
Tabelle 2: RSV-Hospitalisierungsraten nach Gestationsalter.....	30
Tabelle 3: RSV-Hospitalisierungsraten nach dem Geburtsgewicht.....	32
Tabelle 4: Geschwisteranzahl im Vergleich zwischen RSV positiv und RSV negativ	36
Tabelle 5: Hospitalisierungsrate von RSV positiven und negativen Infektionen nach den Risikofaktoren .....	39
Tabelle 6: Zusammenfassung der klinischen Daten während der RSV positiven und negativen Hospitalisierung .....	44
Tabelle 7: Art der Beatmung.....	46

# 1 Einleitung

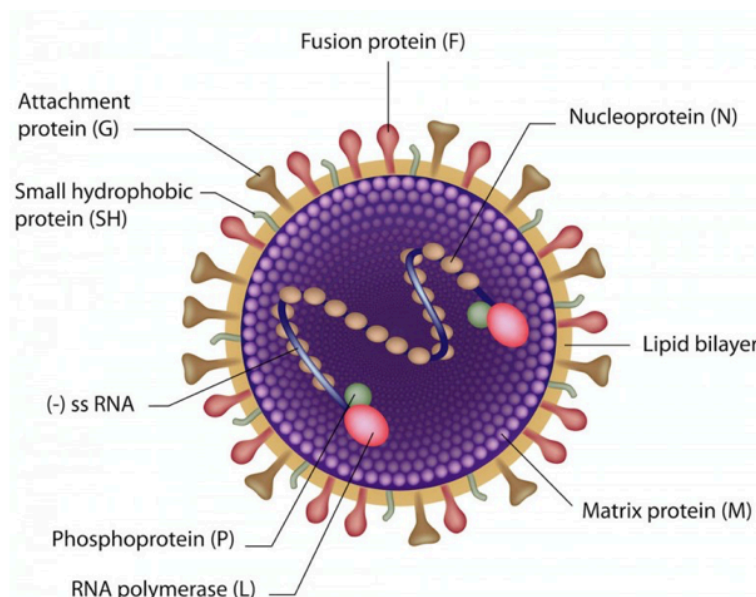
## 1.1 Das RS-Virus

Das Respiratory Syncytial Virus (RSV) gehört zum Genus Pneumovirus der Virusfamilie Paramyxoviridae. RSV ist ein einzelsträngiges (ss) negativ-orientiertes (-), nicht-segmentiertes RNA-Virus. Das helikale Genom besteht aus 15.222 Nukleotiden und ist von einer doppelten Lipidmembran umhüllt. An der Oberfläche sind Glykoproteine eingelagert.<sup>1,2</sup> Das virale Genom besteht aus 10 Genen, aus denen 11 Proteine transkribiert werden können: NS1, NS2, N, P, M, SH, G, F, M2.1, M2.2 und L.<sup>3</sup> Die Proteine F (Fusion), G (Glykoprotein) und SH (small hydrophobic) befinden sich an der viralen Oberfläche der Lipidmembran.<sup>1</sup> Die Aufgabe des G-Proteins ist die Anhaftung des Virus an die Wirtszelle. Das F Protein, ein Vermittlungsprotein, dient zur Fusionierung des Virus mit der Wirtszelle und bildet Synzytien. Die G- und F-Proteine sind Antigene und bilden virusneutralisierende Antikörper. Die genaue Funktion der SH Proteinen ist noch unbekannt.<sup>4</sup>

Die Proteine NS1 und NS2 kommen nur innerhalb der Genome der Pneumoviren vor; sie hemmen die Produktion von Typ-I-Interferon um die Replikation des RS-Virus zu ermöglichen.<sup>1,5</sup>

Aufgrund der Lokalisation im Respirationstrakt und Ausbildung von Synzytien, wurde der Erreger als Respiratory Syncytial Virus bezeichnet.<sup>1</sup>

**Abbildung 1: Aufbau des Respiratory Syncytial Virus**



Quelle: <sup>6</sup>

**Tabelle 1: Grundlagen und Taxonomie des Respiratory Syncytial Virus**

<b>Typ Nukleinsäure:</b>	ssRNA
<b>Genom:</b>	linear, minus (Größe kb: 15)
<b>Hülle, Struktur:</b>	Hülle Ø 150 – 300nm, Nukleokapsid helikal, Ø 12-18nm
<b>Virusfamilie:</b>	Paramyxoviridae
<b>Subfamilie:</b>	Pneumovirinae
<b>Genus:</b>	Pneumovirus
<b>Wichtige Spezies/Besonderheiten:</b>	Humanes Respiratory-Syncytial-Virus (A2, B1, S2)
<b>Genomlänge</b>	15 222 Nukleotiden
<b>Abfolge des Genoms</b>	3'-NS1-NS2-N-P-M-SH-G-F-M2-L-5'

Quelle: <sup>1</sup>

## 1.2 Epidemiologie

Das Respiratory Syncytial Virus wurde erstmals im Jahre 1956 bei Schimpansen, die an einem respiratorischen Infekt (chimpanzee coryza) erkrankt waren, entdeckt. Ein Jahr später gelang es dem Team von *Robert Chanock et. al.*<sup>7,8</sup> das Virus bei Kindern in Baltimore, USA zu isolieren. Alle Kinder waren im Alter von < 4 Jahren und litten an einer Bronchopneumie und Laryngotracheobronchitis.

Ende der 1970er Jahre starben mehr als 50 Kinder bei einer RSV-Epidemie in Neapel.<sup>1</sup> Der Erreger ist bekannt als ein saisonales Virus, das eine Infektion der oberen und unteren Luftwege bei Säuglingen und Kleinkindern verursacht. Betroffen sind 90% der Kinder unter 2 Jahren. Die höchste Infektionsrate wird bei Säuglingen zwischen 6 Wochen und 6 Monaten beobachtet, insbesondere bei Babys unter 3 Monaten.<sup>9,10</sup>

RSV kommt jährlich in der gemäßigten Klimazone meistens in der kalten Jahreszeit, zwischen November und April, vor. In der tropischen Klimazone werden die Infektionen während der Regenzeit beobachtet.<sup>2,9</sup> Jedoch kann der Beginn und das Ende der RSV Saison jedes Jahr variieren. In einer 7-jährigen Studie in Deutschland wurde beobachtet, das auf einen späten Saisonbeginn, Dezember bis Januar, ein früherer Beginn, September bis Oktober, folgen kann.<sup>11</sup> Auch außerhalb der Winterzeit können RSV-Infektionen beobachtet werden.<sup>12</sup>

Das Robert-Koch-Institut berichtet von „*einer weltweiten Inzidenz von 48,5 Fällen und 5,6 schweren Fällen pro 1.000 Kindern im ersten Lebensjahr.*“<sup>2</sup> In einer Studie von *Hall et al.*<sup>13</sup> war die höchste Hospitalisierungsrate bei Säuglingen im Alter von 1 Monat (25,9 pro 1000 Kindern).

Das RS-Virus wird in die Subgruppen A und B unterteilt. Der Unterschied liegt mikrobiologisch im G-Protein vor, das eine Sequenz- und Strukturänderung aufweist. Innerhalb der Bevölkerung zirkulieren verschiedene RSV-Stämme, was dazu führen kann, dass es innerhalb einer Saison zur mehrfachen Infektion kommen kann.<sup>1,2</sup> Subgruppe A kursiert in den meisten Jahren überwiegend.<sup>1,2</sup> Eine bereits durchgemachte Infektion schützt nicht vor einer erneuten Infektion, auch in den folgenden Jahren nicht.<sup>9,14</sup> In der Studie von *Hall et al.*<sup>15</sup> wurde beschrieben, dass auch RSV-IgA Antikörper nicht vor einer RSV Infektion schützen müssen.

### **1.3 Übertragung**

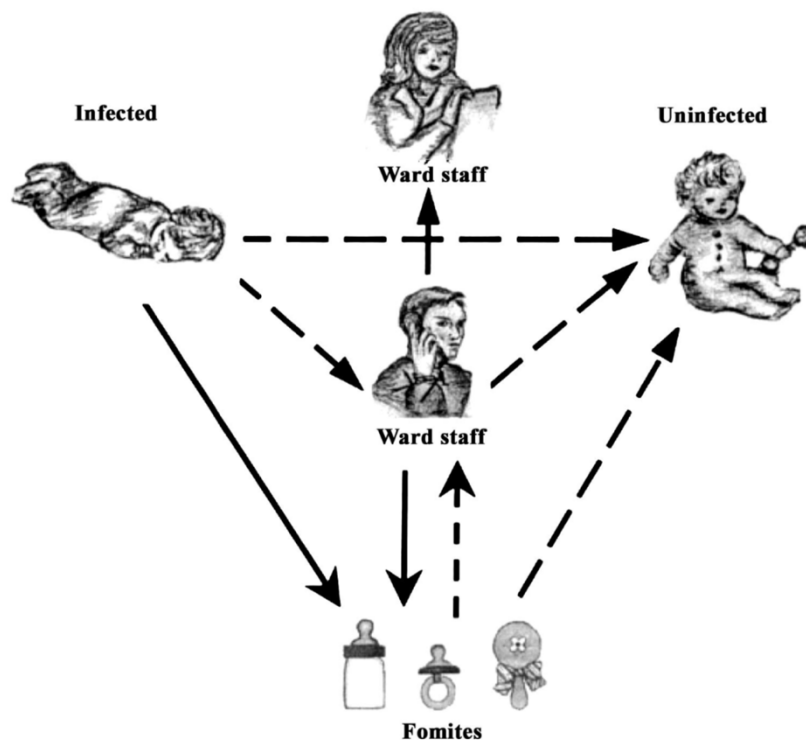
Das RS-Virus wird durch Tröpfchen- und Kontaktinfektion übertragen.<sup>1</sup> Die einfachste Übertragung erfolgt über Nase und Augen; überwiegend durch Niesen, Hand-zu-Augenschleimhaut bzw. Hand-zu-Nasenschleimhaut. Auch über Hand-zu-Hand Kontakt ist eine Infektion möglich.<sup>15-17</sup> Ebenfalls kann die Übertragung über die Mundschleimhaut erfolgen, jedoch ist es seltener.<sup>15</sup>

An weichen Oberflächen kann das RS-Virus bis zu 30 Minuten infektiös sein; Beispiele sind Nasensekret in Taschentücher oder an der Kleidung. Hingegen bei harten Oberflächenmaterialien, wie am Kinderbettgitter oder am Stethoskop kann der Erreger zwischen 6 - 8 h ansteckend sein.<sup>16,17</sup> Die Inkubationszeit nach einem Erstkontakt beträgt 2 - 8 Tage.<sup>1,18</sup> Die PatientInnen sind infektiös, während sie das RS-Virus ausscheiden. Die Ausscheidung des Virus beginnt normalerweise innerhalb des ersten Infektionstages noch bevor sich die ersten Symptome bemerkbar machen. Ein Erwachsener scheidet das Virus während der Infektion innerhalb von 3 - 7 Tagen aus.<sup>19</sup> Bei einer leichten RSV-Infektion sind Säuglinge bis zu 14 Tage ansteckend. Ist der Säugling jünger als 6 Monate alt und hat einen schwereren Infektionsverlauf, kann das Virus bis zu 3 Monate aus dem Körper ausgeschieden werden.<sup>20</sup>

Das Krankenhauspersonal ist der größte Überträger von nosokomialen RSV-Infektionen. Mehr als 50% des Personals sind während der RSV Saison mit dem

Erreger infiziert. Diese Erkenntnis bereitet große Sorgen, denn die Infektion bei Erwachsenen, vor allem bei den klinischen MitarbeiterInnen, wird oft nicht erkannt, da sie überwiegend mild verläuft, oder sich als Erkältung oder grippeähnliche Infektion manifestiert.<sup>21</sup> 15-20% der nosokomialen RSV-Infektionen von den MitarbeiterInnen verlaufen asymptomatisch. Das höchste Risiko an einer symptomatischen RSV-Infektion zu erkranken tragen MedizinstudentInnen und MitarbeiterInnen in einer neuen pädiatrischen Abteilung, da sie wahrscheinlich die Ursache oder die Signifikanz ihrer respiratorischen Erkrankung nicht erkennen können.<sup>19</sup> Die Abbildung zeigt das Modell der Übertragung von nosokomialen RSV-Infektionen.

**Abbildung 2: Schematische Darstellung der nosokomialen Infektionsübertragung von RS-Virus**



Quelle: <sup>19</sup>

## 1.4 Pathogenese

Die RSV-Infektion ist eine reine Infektion der Atemwege. Die Vermehrung des Virus findet zuerst in den Epithelien des oberen Respirationstraktes statt und breitet sich später in das Bronchialsystem aus, wo sich das Virus am effizientesten replizieren kann.<sup>22</sup> Die Viren werden entweder direkt von Zelle-zu-Zelle übertragen oder durch Aspiration der Sekrete des oberen Respirationstraktes.<sup>23,24</sup> Auch über den Blutfluss

oder über die infizierten Entzündungszellen, vor allem die Monozyten, können sich die Viren verbreiten.<sup>25,26</sup>

Während der Replikation kommt es zur Nekrose der Schleimhäute im Bronchialsystem, zur Ödembildung in der Submukosa und zu einer peribronchialen Infiltration.<sup>27,28</sup> Der Schleim, der sekretiert wird, kann aufgrund der Nekrosen nicht abtransportiert werden und verstopft so die Atemwege. Die Ödeme verengen das Lumen der kleinen Atemwege. Wenn Luft im peripheren Bereich der Lunge eingeschlossen ist, ist die Lunge überbläht. Wird diese eingeschlossene Luft von der Lunge absorbiert, entsteht eine Atelektase.<sup>27</sup> Das klassische Bild einer RSV-Infektion ist: Giemen, Überblähungen, Atelektase.<sup>28</sup>

Die Regeneration der Schleimhäute beginnt in der ersten Woche der Infektion, jedoch die der Flimmerhärchen erst einige Wochen später.<sup>27</sup>

## **1.5 Klinik**

Die RSV-Infektion beginnt häufig als eine obere Atemwegsinfektion. Die Kinder haben Schnupfen, nicht produktiven Husten, und manchmal eine Pharyngitis. Auch Fieber kann auftreten, jedoch zeigt dieses nicht den Schweregrad der Infektion an.<sup>1,2</sup>

Nach ein paar Tagen kann die Infektion in eine untere Atemwegsinfektion übergehen und den Allgemeinzustand des Kindes drastisch verschlechtern. Diese Kinder haben oftmals einen reduzierten Allgemeinzustand und verweigern das Essen und Trinken. Auch der Husten wird produktiver und meistens kommt es zur Atemnot. Diese macht sich durch erhöhte Atemfrequenz, juguläre und intercostale Einziehungen und Nasenflügeln bemerkbar. Eine RSV-Infektion kann in den unteren Atemwegen eine Tracheobronchitis, Bronchiolitis und Pneumonie auslösen. Krupp kann sich ebenfalls bei einer RSV-Infektion manifestieren.<sup>1,2</sup>

Die RSV-Bronchiolitis hat das klinische Bild einer expiratorischen Obstruktion. Auskultatorisch können Knistern oder expiratorisches Giemen und Rasselgeräusche wahrgenommen werden. Auch ein verlängertes Expirium ist bemerkbar. Aufgrund der verengten Atemwege können die Kinder einen niedrigen Sauerstoff- und erhöhten Kohlenstoffgehalt im Blut aufweisen und zyanotisch werden.<sup>2</sup> Eine schwere Bronchiolitis kann zu einem akuten Atemwegsversagen führen. In einer Thorax-Röntgenaufnahme sind peribronchiale Verdichtungen, Überblähungen und

segmentale Atelektasen zu sehen. Feinblasige Rasselgeräusche können bei einer RSV-Pneumonie auskultatorisch wahrgenommen werden.<sup>9</sup>

Atemstillstand, auch Apnoe genannt, ist eine akute Komplikation, die bei RSV-infizierten Säuglingen vorkommen kann. Die Häufigkeitsrate liegt zwischen 1,2% und 23,8%. Die meisten Studien zeigen, dass Säuglinge unter 2 – 3 Monaten die höchste Anfälligkeit für Atemstillstände haben.<sup>29</sup> In der Studie von *Willwerth et al.*<sup>30</sup> waren die meisten Apnoe-Fälle bei Säuglingen unter 2 Monaten.<sup>30</sup>

Apnoe ist meistens das erste klinische Symptom einer RSV-Infektion und kann unabhängig von dem Schweregrad der anderen Symptome auftreten.<sup>31</sup>

Auch ein Aufsteigen des RS-Virus von der Nasenschleimhaut ist möglich. Häufig treten Symptome einer Konjunktivitis und einer akuten Otitis media zusammen mit einer RSV-Infektion auf.<sup>1,9</sup>

Erwachsene hingegen haben meistens eine leichte obere Atemwegsinfektion mit geringer Symptomatik. Einen schweren Verlauf und Gefährdung haben alte und/oder immunsupprimierte PatientInnen.<sup>32</sup>

## 1.6 Diagnostik

Die ersten Hinweise für eine RSV-Infektion können das klinische Bild und das Alter des Kindes sein.<sup>2</sup> Ein Erregernachweis ändert die Behandlung von RSV kaum, ist jedoch für den stationären Aufenthalt sehr wichtig.<sup>27</sup> RSV-infizierte Kinder sollten bei stationärem Aufenthalt isoliert werden, um nosokomiale Infektionen zu verhindern.<sup>2,19</sup> Mehrere Kinder mit RSV-Infektion können gemeinsam das Zimmer teilen.<sup>9</sup> Deswegen sollte der Erregernachweis zeitnah erfolgen.<sup>2</sup>

Als Probe werden Nasopharyngealsekret, Nasenrachenspülwasser, -aspiration und -abstriche für den Nachweis hergenommen.<sup>1,2</sup>

Früher war die Viruszucht der Goldstandard in der RSV-Diagnostik. Die Kultur ist sehr zeitaufwändig und benötigt Fachpersonal. Die Ergebnisse sind nach 4 - 7 Tagen sichtbar.<sup>2</sup>

Der Antigennachweis erfolgt mittels Enzym-Immunoassays (EIA), ein Schnelltest, der 20 - 70 Minuten andauert. Der Test hat eine hohe Spezifität von 90 - 95% und Sensitivität von 50 - 90%.<sup>2,27</sup> Laut Robert Koch Institut kann das Alter der Testperson und die Saison das Ergebnis beeinflussen. Bei Säuglingen und Kleinkindern während der RSV-Saison hat das positive Ergebnis eine hohe Aussagekraft.<sup>2</sup>

Auch das Immunfluoreszenzverfahren (IFT) dient zum Nachweis des RSV-Antigens. Dieses Verfahren ist ebenfalls hoch spezifisch und sensitiv (>90%).<sup>2</sup>

RT-PCR (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) ist ein schneller, sehr spezifischer und hoch sensibler Test, der zum Genomnachweis benutzt wird. Außerhalb der RSV-Saison sollte dieser Nachweis bei Verdacht auf eine RSV-Infektion durchgeführt werden.<sup>2</sup>

Bei einer RSV-Infektion werden wenige Antikörper gebildet, deswegen wird der serologische Nachweis für retrospektive Diagnosesicherung und Forschungszwecke verwendet.<sup>1</sup>

Eine Thorax-Röntgen-Aufnahme sollte nicht zur Diagnostik verwendet werden. Jedoch können in einem Röntgenbild typische Veränderungen einer Bronchiolitis erkannt werden: Überblähungen, peribronchiale Verdickungen oder Atelektase.<sup>27</sup>

## 1.7 Therapie

Meistens ist die RSV-Infektion eine selbstlimitierende Erkrankung und wird daher ambulant und nicht medikamentös therapiert. Bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes, vor allem bei akutem Atemnotsyndrom, bei Bedarf an Sauerstoff und bei Verschlechterung des Ess- und Trinkverhaltens, wird in der Regel ein stationärer Aufenthalt zur Überwachung angeordnet.<sup>28</sup> In der Regel beträgt die Aufenthaltsdauer der RSV-infizierten Kinder 3 - 7 Tage.<sup>27</sup>

Die hauptsächliche Therapie von RSV ist *Supportive Care*.<sup>28</sup>

### Supportive Care

Bei schlechtem Trinkverhalten können den Kindern zusätzlich zur oralen Einnahme intravenös Flüssigkeit zugeführt werden. In sehr seltenen Fällen kann bei schlechter Nahrungseinnahme vorübergehend eine Magensonde gelegt werden.<sup>33</sup>

Säuglinge und Kleinkinder werden an ein Pulsoxymeter angeschlossen. Fällt die Sauerstoffsättigung des Kindes auf < 92%, bekommt das Kind warmen befeuchtenden Sauerstoff.<sup>34</sup> Eine verstopfte Nase kann mit Kochsalz-Nasentropfen behandelt werden oder das Sekret aus dem Nasopharyngealraum abgesaugt werden.<sup>28</sup> Bei ausgeprägter Hypoxämie, Atemnotsyndrom oder respiratorischem Versagen können die Kinder eine nicht-invasive Atemunterstützung oder endotracheale Intubation gebrauchen. Unter einer nasalen CPAP-Therapie (continuous positive airway

pressure) sinkt die Mortalität signifikant.<sup>28,35</sup> Alternativ können die Kinder auch eine HFOV (high-frequency oscillation ventilation) oder eine extra-korporale Atemunterstützung (ECMO) benötigen.<sup>28</sup>

Vorteile einer Atemphysiotherapie wurde in Studien nicht nachgewiesen.<sup>36</sup>

### **Bronchodilatoren**

Die inhalative Anwendung von Salbutamol oder Adrenalin bei RSV-infizierten Kindern ist fragwürdig. Die American Academy of Pediatrics (AAP) unterstützt die häufige Anwendung von Bronchodilatoren bei Bronchiolitis nicht.<sup>33</sup>

Die große Cochrane Review von *Gadomski* und *Scribani*<sup>37</sup> beinhaltet 30 Studien mit insgesamt 1.992 Säuglingen mit Bronchiolitis. In 7 Studien wurde eine Verbesserung des klinischen Scores bei 64 % der Säuglingen unter Bronchodilatator-Therapie bemerkt. 27% der Kinder bekamen ein Placebo-Präparat. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Albuterol oder Salbutamol die Sauerstoffsättigung nicht verbessert und die Hospitalisierungsrate nicht reduziert. Die Aufenthaltstage der PatientInnen wurden unter Einnahme von  $\beta$ -Sympathomimetika nicht kürzer und die Genesung der Erkrankung nicht schneller.<sup>37</sup>

Vernebeltes Albuterol (0,1 mg/kg), 2 Anwendungen pro Tag für 30 Minuten, scheint kurzzeitig eine leichte Verbesserung auszulösen.<sup>38</sup>

Jedoch hat die inhalative Anwendung von Bronchodilatoren bei jungen Säuglingen keinen großen Effekt, da die Aufnahme in den peripheren Atemwegen schwach ist.<sup>39</sup> Der Grund könnte darin liegen, dass die Ursache der Obstruktion der kleinen Atemwege eher durch Schleim bedingt ist und nicht durch Bronchospasmen. Außerdem ist die Verabreichung der Inhalation an Säuglingen schwer.<sup>37</sup>

Epinephrin/Adrenalin wird ebenfalls häufig bei Säuglingen mit RSV-Infektion angewendet.<sup>28</sup> Bei Kindern mit ambulanter Epinephrin-Therapie kann die Einweisung ins Krankenhaus reduziert werden, jedoch konnte bei stationärer Behandlung keine Reduzierung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus gesehen werden. Die Conchrane Review kam zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von Adrenalin im Gegensatz zu Salbutamol und Placebo bei ambulanten PatientInnen zu bevorzugen ist. Jedoch gibt es keine suffiziente Evidenz für die Verabreichung bei stationären PatientInnen. Eine Kombinationstherapie mit systemischen Dexamethason (Cortison) könnte bei ambulanten PatientInnen eine Zuweisung ins Krankenhaus reduzieren.<sup>40</sup>

Obwohl es keine richtige Evidenz für die Verwendung von Bronchodilatoren gibt, zeigt die klinische Erfahrung, dass es bei einigen Säuglingen zu einer Verbesserung des klinischen Allgemeinzustandes nach einer Verabreichung von Bronchodilatoren kommt.<sup>37,38</sup> Deswegen empfiehlt die American Academy of Pediatrics die Anwendung von Bronchodilatoren nicht für die Routinetherapie, sondern nur für eine kurze Dauer bei besonderen Umständen. Der Fortführung der Therapie sollte nur dann stattgegeben werden, wenn eine Verbesserung der Symptomatik bemerkt wurde.<sup>33</sup>

Die Verabreichung von Ipratropiumbromid, ein anticholinerges Wirkstoff, sorgt für keine signifikante Verbesserung und wird zur Therapie von RSV-Bronchiolitis nicht empfohlen.<sup>41</sup>

### **Kortikosteroide**

Die American Academy of Pediatrics empfiehlt die Routineverwendung von Kortikosteroiden bei Behandlung von Bronchiolitis ebenfalls nicht.<sup>33</sup> Eine Cochrane Datenbank-Review<sup>42</sup> aus dem Jahre 2013 hat keine signifikante Reduktion der Zuweisung ins Krankenhaus bei Tag 1 und Tag 7 unter Einnahme von Kortikosteroiden festgestellt. Ebenfalls wurde die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus durch die Einnahme von Kortikosteroiden nicht signifikant verkürzt [-0,18 Tage (95% CI 0,35-0,04) p =0,12].

Eine große randomisierte Kontrollstudie<sup>43</sup> untersuchte die Kombinationstherapie mit systemischer Einnahme von Dexamethason und inhalativem Adrenalin. Die Hospitalisierungsrate konnte an Tag 7 signifikant reduziert werden [RR=0,65 (95% CI 0,44 - 0,95) p = 0,02; bei angepasstem Konfidenzintervall p=0,07].<sup>43</sup>

*Fernandes et al.*<sup>42</sup> sind zu dem Ergebnis gekommen, dass die systemische oder inhalative Kortikosteroid-Therapie keinen klinischen Effekt auf die Hospitalisierungsrate und die Aufenthaltsdauer hat.

### **Ribavirin**

1986 wurde das anti-virale Medikament Ribavirin zur inhalativen Therapie von RSV-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern in den USA zugelassen.<sup>44</sup> Das Medikament ist teuer und schwer zu verabreichen. Es wird vermutet, dass Ribavirin teratogen ist. Über die Effekte von Ribavirin sind nur wenige Studien vorhanden.<sup>28</sup> Zu Beginn der Therapie wurden viele Studien mit guten Ergebnissen veröffentlicht. Smith

et al.<sup>45</sup> untersuchten anhand einer Doppelblind-Studie 28 Kinder, die aufgrund einer schweren RSV-Infektion eine mechanische Beatmung benötigten. Unter der Ribavirin-Therapie wurde die Dauer der Beatmung, der zusätzlichen Sauerstoffgabe und des Krankenhausaufenthaltes kürzer.

*King et al.*<sup>46</sup> untersuchten 11 Studien mit Ribavirin und stellten fest, dass 4 Studien davon keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Einsetzen von Ribavirin und Placebo hatten. Aufgrund der unterschiedlichen Effekte von Ribavirin in Studien, ist die Verwendung des antiviralen Medikamentes bei der viralen Bronchiolitis umstritten.<sup>28</sup> Die American Academy of Pediatrics empfiehlt die Verabreichung von Ribavirin nicht für die Standardtherapie, sondern nur unter besonderen Umständen: Bei sehr schweren Infektionsverläufen oder bei Kindern, die aufgrund einer Immundefizienz oder hämodynamisch wirksamen Herzfehlern, eine schwere RSV-Infektion haben können.<sup>33</sup>

### **Antibiotika**

Die Verabreichung von Antibiotika sollte nur bei einem gleichzeitigen Bakterienbefall gestattet werden.<sup>33,47</sup>

### **Palivizumab**

Palivizumab, Handelsname Synagis®, ist ein monoklonaler Antikörper und wird für eine passive Immunisierung gegen RS-Virus eingesetzt. Zum jetzigen Zeitpunkt ist Synagis die einzige wirksame medikamentöse Prophylaxe gegen eine schwere RSV-Infektion.<sup>48</sup> Das Medikament sollte 5-mal in monatlichen Intervallen zu Beginn einer RSV-Saison, also November/Dezember verabreicht werden. Pro Dosisgabe bekommt das Kind 15 mg/kg KG einer intramuskulären Injektion von Palivizumab.<sup>33,49</sup> Synagis ist kostenintensiv, jedoch bei richtiger Gabe an HochrisikopatientInnen kosteneffektiv.<sup>48</sup>

Die folgenden Empfehlungen für eine RSV-Prophylaxe mit Synagis wurden aus AMWF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft e.V.) entnommen:<sup>50</sup>

Säuglinge und Kinder im Alter von  $\leq 24$  Lebensmonaten mit chronischen Lungenerkrankungen (CLD), die mit Bronchodilatoren, zusätzlicher Sauerstoffgabe, Cortison und Diuretika für CLD innerhalb von 6 Monaten therapiert wurden, profitieren

davon. Kinder, die eine schwere chronische Lungenerkrankung aufweisen, könnten auch prophylaktisch in der 2. RSV-Saison einen Vorteil besitzen. Frühgeborene  $\leq 32$  SSW könnten mit der Synagis-Prophylaxe ebenfalls einen Vorteil haben, auch wenn sie nicht unter CLD leiden.

Säuglinge  $\leq 28+6$  SSW ziehen einen Nutzen bei einer prophylaktischen Impfung mit Synagis innerhalb des ersten Lebensjahres.

Bei Kindern, die mit einem Gestationsalter von 29 bis 34+6 SSW geboren wurden, sollte die Verabreichung der Injektion genau bedacht werden, da Synagis-Gaben wie bereits oben erwähnt kostenintensiv sind. Aufgrund dessen wird die Gabe nur bei Kindern empfohlen, die mindestens zwei Risikofaktoren für eine schwere RSV-Infektion besitzen und vor dem RSV-Saisonbeginn ein Alter von  $\leq 6$  Monaten aufweisen. Folgende Risikofaktoren zählen laut AMWF dazu: *„Entlassung aus der neonatologischen Primärversorgung direkt vor oder während der RSV-Saison, Kinderkrippenbesuch oder Geschwister in externer Kinderbetreuung, schwere neurologische Grunderkrankung.“*<sup>50</sup>

Kinder im Alter von  $\leq 24$  Lebensmonaten mit angeborenen hämodynamisch relevanten Herzerkrankungen profitieren ebenfalls von einer RSV-Prophylaxe.

Ebenfalls sollte die Prophylaxe auch für Kinder  $\leq 12$  Monaten mit schwerer Grunderkrankung, wie Trisomie 21, neuromuskuläre Erkrankung in Betracht gezogen werden.

## **1.8 Risikofaktoren**

### **Angeborene Herzerkrankungen**

Säuglinge mit angeborener Herzerkrankung (congenital heart disease = CHD) sind bekannt für ihr erhöhtes Risiko an einer schweren RSV Infektion zu erkranken.

In einer amerikanischen Studie konnte gezeigt werden, dass Säuglinge und Kleinkinder mit angeborener Herzerkrankung einen schwereren Infektionsverlauf mit RSV hatten als gesunde Kinder. Sie hatten eine längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ( $10,7 \pm 15,8$  Tage,  $p < 0,001$ ). 33% der PatientInnen mit angeborener Herzerkrankung wurden auf die PICU verlegt ( $p < 0,001$ ) und 27,7% haben eine mechanische Beatmung benötigt ( $p < 0,001$ ). Die Aufenthaltsdauer in einer PICU war ebenfalls verlängert, im Vergleich zu gesunden Kindern mit  $8,5 \pm 9,2$  Tagen,  $p < 0,05$ .<sup>51</sup>

*Boyce et al.*<sup>52</sup> veröffentlichten 2000 eine Studie über Kinder < 3 Jahren, die in Medicaid hospitalisiert wurden. Kinder bis zum 1. Lebensjahr hatten ein 2,8 mal höheres Risiko wegen RSV hospitalisiert zu werden als gesunde Reifgeborene [2,8 (95% CI 2,3 – 3,3)].

Auch erworbene Herzerkrankungen können die RSV-Infektion beeinflussen. *Kristensen et al.*<sup>53</sup> zeigten, dass das Risiko für eine RSV-Hospitalisierungsrate bei erworbenen Herzerkrankungen doppelt so hoch war wie bei gesunden Kindern,  $p < 0,001$ .

Eine russische Studie verglich die Risikofaktoren zwischen Frühgeborenen und Reifgeborenen, die wegen RSV-Infektion im Krankenhaus aufgenommen wurden. Insgesamt wurden 519 Säuglinge wegen einer unteren Atemwegsinfektion hospitalisiert. 197 Säuglinge waren auf RSV positiv getestet, davon waren 182 Reifgeborene. In dieser Studie hatten insgesamt 8 Kinder eine angeborene Herzerkrankung, 2 davon waren RSV infiziert. Laut den Ergebnissen wurden Kinder mit angeborener Herzerkrankung nicht häufiger wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert,  $p = 0,447$ .<sup>54</sup>

### **Bronchopulmonale Dysplasie**

Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) zählen ebenfalls zur Risikogruppe für eine schwere RSV-Infektion.

In der Studie von *Kristensen et al.*<sup>53</sup> hatten Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie ein 2,58 mal höheres Risiko aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden, als gesunde Kinder ( $p < 0,001$ ).

*Purcell et al.*<sup>51</sup> untersuchten 3308 Kinder im Bezug auf Risikofaktoren, Therapie und klinischen Verlauf. 84 Kinder hatten eine bronchopulmonale Dysplasie. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und die Verlegung auf die PICU waren nicht signifikant häufiger als bei gesunden Kindern. Jedoch wurde bei 77,4% der Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie mit einer antibiotischen Therapie begonnen, die auch bei 75% der Kinder fortgeführt wurde ( $p < 0,05$ ).

In der Studie von *Boyce et al.*<sup>52</sup> hatten Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie bis zum 24. Lebensmonat eine erhöhte RSV-Hospitalisierungsrate. Kinder von 0 - 12 Monaten hatten ein 10,7 mal höheres Risiko wegen einer RSV-Infektion im Krankenhaus therapiert zu werden als gesunde Reifgeborene [10,7 (95% CI 8,4 – 13,6)].

## **Zystische Fibrose**

Zystische Fibrose (CF), auch Mukoviszidose genannt, ist eine autosomal-rezessive Stoffwechselerkrankung und seit langem nicht nur eine Krankheit des Kindesalters. Im Durchschnitt leben zur Zeit 70.000 Menschen weltweit mit zystischer Fibrose<sup>55</sup>, davon sind geschätzte 8.000 PatientInnen in Deutschland betroffen.<sup>56</sup> In Österreich liegt die Inzidenz von Mukoviszidose bei 1:3.500.<sup>57</sup> Das mediane Überlebensalter von CF betroffenen PatientInnen wird auf über 50 Jahre geschätzt.<sup>58</sup>

Zystische Fibrose wurde in einigen Studien als ein signifikanter Risikofaktor für eine RSV-Infektion beschrieben.

*Murray et al.*<sup>59</sup> konnten zeigen, dass die RSV-Hospitalisierungsrate bei Säuglingen unter 1 Jahr 2,5 mal höher war als bei gesunden Reifgeborenen [2,5 (95% CI 1,4 - 4,4)]. Insgesamt wurden 11 von 171 (0,1%) Säuglingen mit zystischer Fibrose wegen einer RSV-Infektion von April 2007 bis März 2008 ins Krankenhaus eingewiesen (64 pro 1000 Säuglinge).

Die dänische Studie von *Kristensen et al.*<sup>53</sup> hatte eine Studienpopulation von 391.983 Kindern, die zwischen 0 – 23 Monate alt waren und zeigte eine höhere Hospitalisierungsrate bei Kindern mit zystischer Fibrose unter 2 Jahren. 13 von 72 (18,1%) CF betroffenen Kinder wurden wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert. Diese PatientInnen hatten eine signifikant höhere RSV-Inzidenzrate als gesunde Kinder [4,32 (95% CI 2,42 - 7,71;  $p < 0.001$ )].

*Metz et al.*<sup>60</sup> untersuchten in einer retrospektiven Studie den Verlauf von 51 PatientInnen, die von zystischer Fibrose betroffen waren. Nur 2 Kinder wurden wegen RSV-Infektionen (3 und 4 mal) hospitalisiert. Insgesamt wurden 7 RSV-assoziierten Hospitalisierungen vermerkt. Die Erste fand im Alter von 8 Jahren statt. Den Autoren zufolge, erkrankten von CF betroffene PatientInnen nicht häufiger an RSV-Infektionen als gesunde Kinder. Jedoch lassen die häufigen Rehospitalisierungen vermuten, dass zystische Fibrose betroffenen PatientInnen eine schlechte Immunität gegenüber dem Virus aufbauen können.<sup>61</sup>

## **Neurologische/neuromuskuläre Erkrankungen**

Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko an einer RSV-Infektion zu erkranken. Der Grund dafür ist, dass der Schleimtransport aus den Atemwegen durch abgeschwächte Muskeln nicht effektiv abgehustet werden kann. Zudem steigt bei zusätzlichem gastroösophagealen Reflux oder Schluckstörung, die

Aspirationsgefahr erheblich an.<sup>62</sup> Viele Studien konnten nachweisen, dass die Morbidität und Mortalität bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen bei RSV-Infektion erhöht wurde.<sup>63</sup>

Purcell et al.<sup>51</sup> konnten in ihrer Studie zeigen, dass Säuglinge und Kleinkinder mit neurologischen Erkrankungen eine signifikant längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus hatten als gesunde Kinder ( $5,4 \pm 3,3$  vs.  $2,9 \pm 2,2$  Tage;  $p < 0,05$ ), häufiger auf die Intensivstation verlegt wurden (23,7% vs. 3,2%;  $p < 0,001$ ) und vermehrt eine mechanische Beatmung (18,4% vs. 1,5%;  $p < 0,001$ ) benötigten, im Gegensatz zu gesunden Kindern.<sup>51</sup>

In einer dänischen Studie hatten Säuglinge und Kinder mit Zerebralparese ( $p < 0,001$ ), Enzephalozele ( $p=0,005$ ), Spina bifida und anderen Fehlbildungen des Rückenmarkes ( $p=0,002$ ) signifikant höhere RSV-Hospitalisierungsraten als gesunde Kinder. Auch Kinder mit Muskeldystrophie wurden häufiger im Krankenhaus wegen einer RSV-Infektion aufgenommen als Gesunde ( $p=0,003$ ).<sup>53</sup>

### **Immundefizienz, Immunsuppression**

Therapien, die beabsichtigt immunologische Prozesse schwächen, wie Stammzellen-, Knochenmarks-, Organtransplantation oder auch gezielte Medikamentengruppen wie Cortison, beherbergen das Risiko, im Falle einer RSV-Infektion, den Verlauf zu verschlimmern. Ebenfalls sind Kinder mit angeborener Immundefizienz eine hohe Risikogruppe.<sup>64</sup>

Die RS-Virusausscheidung ist bei Kindern mit einer angeborenen oder erworbenen Immundefizienz verlängert. Ebenfalls haben diese Kinder eine erhöhte Mortalität und Morbidität in Bezug auf die RSV-Infektion.<sup>62</sup>

In der großen dänischen Studie von *Kristensen et al.*<sup>53</sup> hatten insgesamt 122 Kinder eine angeborene Immundefizienz, wobei 22 von diesen PatientInnen aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert wurden. Die Inzidenzrate war 3,8 mal höher als bei gesunden Kindern (95% CI 2,49 - 5,80;  $p < 0,001$ ).

Ebenfalls haben HIV-infizierte Kinder ein höheres Risiko an einer schweren RSV-Infektion zu erkranken.

In einer Studie wurden HIV-positive und -negative Kinder mit RSV-Infektionen verglichen. 49 von 802 (6%) Kinder waren an HIV infiziert. Kinder mit einem positiven HIV-Status hatten eine 3 – 5 mal höhere RSV-assoziierte Hospitalisierungsrate als HIV-negative Kinder. Säuglinge unter 6 Monaten mit HIV hatten die höchste Rate.

Innerhalb der Studie starben insgesamt 7 Kinder an einer akuten unteren RSV-Atemwegsinfektion. 4 (57%) von diesen Kindern waren HIV positiv und unter 6 Monate alt. Die Autoren schlussfolgerten, dass HIV-infizierte Kinder eine höhere Hospitalisierungsrate und einen schlechteren Outcome als HIV-negative Kinder haben.<sup>65</sup>

### **Geringes Alter**

Junges Alter zur Beginn der RSV-Saison wird sowohl als Risikofaktor für eine Atemwegsinfektion als auch für eine Hospitalisierung gesehen. Das unreife Immunsystem und die engen Atemwege sind einer der wichtigen Ursachefaktoren.<sup>63</sup> *Svensson et al.*<sup>66</sup> untersuchte die Hospitalisierungsrate von 1764 Kindern unter 5 Jahren und zeigte, dass der größte Teil der RSV-Hospitalisierungen bei Säuglingen stattfand, die unter 1 Jahr alt waren. 79,5% dieser Säuglinge waren Reifgeborene. Das mediane Alter von RSV-infizierten Kindern lag bei 2 Monaten.

Auch *Hall et al.*<sup>13</sup> zeigte, dass das Alter einen signifikanten Unterschied bei einer RSV-Infektion machte,  $p < 0.001$ . In ihrer Studie untersuchten sie die Hospitalisierungsrate von Kindern  $< 24$  Monaten. Insgesamt wurden 559 von 2149 (26%) Kleinkinder und Säuglinge wegen einer RSV-Infektion eingewiesen. Die höchste Hospitalisierungsrate lag bei 1 Monat alten Säuglingen (25,9 pro 1000 Kindern). Die nächsthöchste Rate lag bei Säuglingen mit  $\leq 2$  Monaten (17,9 pro 1000 Kindern). Insgesamt waren von 559 RSV-infizierten Kindern, 44%  $\leq 2$  Monaten und 64%  $< 6$  Monaten.

Ebenfalls in einer anderen Studie konnten *Hall et al.*<sup>67</sup> beweisen, dass ein junges Alter unabhängig von Früh- oder Reifgeborenen ein erhöhtes Risiko für eine RSV-Infektion ist,  $p < 0.0001$ .

In einer spanischen Studie von 2014 wurden die Hospitalisierungsrate und Risikofaktoren zwischen Frühgeborenen und Reifgeborenen im 1. Lebensfaktor untersucht. RSV-hospitalisierte Reifgeborene waren im Durchschnitt  $2,8 \pm 2,7$  Monate alt.<sup>68</sup>

### **Geschlecht**

Das männliche Geschlecht ist als Risikofaktor für eine untere RSV-Atemwegsinfektion bekannt. Die Ursache dafür ist eher anatomiebedingt. Männliche Kinder haben kürzere und engere Atemwege als Mädchen und bekommen dadurch häufiger Obstruktionen im Bronchialsystem.<sup>69</sup>

Die Literaturanalyse von den letzten Jahrzehnten von *Simoes et al.*<sup>69</sup> ergab ein relatives Risiko vom männlichem zu weiblichem Geschlecht von 1.425:1 (95% CI: 1,40 - 1,45).

In einer deutschen Studie war die Wahrscheinlichkeit, dass männliche Kinder häufiger an RSV erkranken, ebenfalls höher, RR=1.58:1.<sup>70</sup>

*Haerskjold et al.*<sup>71</sup> stellten bei Reifgeborenen fest, dass Jungs 26% häufiger als Mädchen wegen RSV hospitalisiert wurden (95% CI 1,21 - 1,31; p < 0,001).

In Neuseeland untersuchten *Grimwood et al.*<sup>72</sup> 230 Säuglinge, die wegen Bronchiolitis im Wellington Krankenhaus hospitalisiert wurden. 82 von 141 (58,2%) RSV-infizierten Säuglingen waren männliche Kinder. Diese wurden mit allen anderen Säuglingen, die im Krankenhaus geboren wurden, verglichen und ein relatives Risiko von 1,30 (98% CI 0,93 - 1,82) berechnet. 18 von 82 männlichen Säuglinge hatten eine schwere RSV-Infektion. Jedoch konnte das männliche Geschlecht als Risikofaktor für eine schwere RSV-Infektion nicht verifiziert werden [OR = 0,74 (98% CI 0,34 - 1,63)].<sup>72</sup>

Dagegen konnten *Hall et al.*<sup>67</sup> keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und RSV-Infektion mit p = 0,54 feststellen. Insgesamt waren 245 von 556 RSV-infizierten Kindern männlich.

Eine prospektive Studie in Niederlanden versuchte den Verlauf von RSV-Infektionen bei gesunden Reifgeborenen zu vorhersagen. 42 von 298 (14%) Reifgeborenen erkrankten innerhalb ihres ersten Lebensjahres an dem RS-Virus. 20 (48%) Reifgeborene waren männlich. Mit einer Odds Ratio von 0,78 war der Zusammenhang nicht signifikant. (95% CI 0,40-1,5; p=0,45).<sup>73</sup>

## **Geschwister**

Ein weiterer Risikofaktor für eine RSV-Infektion ist ältere Geschwister zu haben.

In der Studie von *Hall et al.*<sup>13</sup> wurden die RSV-Hospitalisierungen von Kindern zwischen 0 – 23 Monaten untersucht. Insgesamt hatten 76% der RSV-positiven Kinder ein oder mehr Geschwister. 57% der Säuglinge unter einem Jahr, die wegen RSV hospitalisiert wurden, hatten einen Bruder/eine Schwester unter 5 Jahren. 20% der RSV-positiven Säuglinge unter einem Jahr lebten zusammen mit einem Kind zwischen 5 – 18 Jahren.<sup>13</sup>

Bei einer weiteren Studie von *Hall et al.*<sup>67</sup> wiesen Geschwister unter 5 Jahren für signifikant höhere RSV-Hospitalisierungsraten mit p < 0,001 auf.

In einer dänischen Studie von *Haerskjold et al.*<sup>71</sup> wurde die Studienpopulation in verschiedene Gestationswochen eingeteilt. Reifgeborene, zwischen 37 – 41 Schwangerschaftswochen, hatten ein 2,41 mal höheres Risiko an einer RSV-Infektion zu erkranken, wenn sie zusammen mit zwei weiteren Kindern lebten, [HR = 2,41 (95% CI 2,04 – 2,25)]. Bei  $\geq 3$  Geschwister stieg das Risiko auf HR = 2,44 (95% CI 2,30 - 2,59). Ältere Geschwister beeinflussten die RSV-Infektionsrate bei Reifgeborenen signifikant mit  $p < 0,001$ . Auch das Besuchen einer Kindertagesbetreuung erhöhte das Risiko um 74% an einer RSV-Infektion zu erkranken bei  $p < 0,001$ .<sup>71</sup>

*Houben et al.*<sup>73</sup> untersuchten in ihrer Studie den Risikofaktor Geschwister/Kindertagesbetreuung. 41 von 42 (98%) RSV-infizierte Kinder hatten Geschwister bzw. besuchten eine Kindertagesbetreuung. Bei der univariaten Analyse war das Ergebnis signifikant mit einer Odds Ratio von 8,05 (95% CI 1,1 - 60,1;  $p=0,02$ ), aber beim multivariaten Verfahren nicht, OR = 5,80 (95% CI 0,76 - 44,4;  $p=0,09$ ).<sup>73</sup>

*Nielsen et al.*<sup>74</sup> konnten keinen signifikanten Einfluss von älteren oder jüngeren Geschwistern auf RSV-Hospitalisierungsrate erkennen.

### **Geboren /Entlassungen in der RSV-Saison**

Der Entlassungsmonat wird als ein wichtiger Einflussfaktor auf eine RSV-Infektion betrachtet. In einer Studie in Neuseeland wurden mehr als die Hälfte der RSV-Hospitalisierungen in der RSV-Saison geboren und hatten 1,62 mal höheres Risiko aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden (95% CI 1,15 - 2,29) als Kinder, die außerhalb der RSV-Saison geboren wurden.<sup>72</sup>

In einer prospektiven Studie von *Houben et al.*<sup>73</sup> wurden 298 gesunde Reifgeborene untersucht. Die meisten RSV-Hospitalisierungen mit 67% waren bei Kindern, die außerhalb der RSV-Saison geboren wurden. Bei dem multivariaten Verfahren war dieses Ergebnis signifikant mit  $p = 0,03$ .

### **Nikotinkonsum in der Schwangerschaft / mütterliches Rauchen**

In einer dänischen Studie wurde gezeigt, dass das maternale Rauchen während der Schwangerschaft bei Reifgeborenen das Risiko an einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden um 48% stieg,  $p < 0,001$ .<sup>71</sup>

*Grimwood et al.*<sup>72</sup> stellte fest, dass Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben, ein 2,98 mal höheres Risiko hatten wegen RSV hospitalisiert zu

werden bei  $p \leq 0,05$ . Jedoch zeigte eine multivariate Analyse kein signifikantes Ergebnis.<sup>72</sup>

In der großen amerikanischen Studie von *Hall et al.*<sup>67</sup> konnte kein signifikanter Einfluss von Tabakkonsum im Haushalt ( $p = 0,43$ ) oder maternalem Rauchen ( $p = 0,21$ ) auf die RSV-Infektion festgestellt werden.

Auch die Studie von *Houben et al.*<sup>73</sup> sah kein erhöhtes Risiko bei Kindern, deren Mütter rauchten, an RSV zu erkranken.

In einer türkischen Studie hatten insgesamt 82,2% der Kinder mit RSV-Bronchiolitis mindestens einen Elternteil, der geraucht hatte. Sowohl Kinder, deren beide Eltern geraucht haben als auch Kinder, die durch maternales Rauchen exponiert wurden, hatten ein erhöhtes Risiko an RSV zu erkranken. Beide Ergebnisse waren signifikant,  $p < 0,05$ .<sup>75</sup>

## **Stillen**

In Industrieländern wird Stillen als protektive Maßnahme gegen eine untere Atemwegsinfektion und Bronchiolitis betrachtet. Kinder, die nicht oder wenig gestillt werden, werden als Risikogruppe für eine RSV Infektion angesehen.<sup>76,77</sup>

In der Studie von *Hall et al.*<sup>67</sup> wurden mehr als die Hälfte (64%) der RSV hospitalisierten Kinder von ihren Müttern nicht oder weniger als 1 Monat gestillt,  $p < 0,001$ . Ebenfalls wurde  $\geq 7$  Monate Stillen als großer Einflussfaktor für RSV Infektionen vermerkt,  $p < 0,001$ .

In einer niederländischen Studie wurden die protektiven Faktoren vom Stillen gezeigt. Säuglinge, die bis zum 4. Lebensmonat vollgestillt wurden, und danach nur noch teils, hatten ein erniedrigtes Risiko, eine obere und untere Atemwegsinfektion bis zum 6. Lebensmonat zu bekommen [OR=0,65 (95% CI 0,51 – 0,83;  $p < 0,01$ ) und OR=0,50 (95% CI 0,32 – 0,79;  $p < 0,01$ )]. Ebenfalls wurde das Risiko, an einer oberen Atemwegen bis zum 6. Lebensmonat [OR=0,37 (95% CI 0,18 – 0,74;  $p < 0,01$ )] und an unteren Atemwegen bis zum 12. Lebensmonat zu erkranken durch Vollstillen bis zum 6. Lebensmonat erniedrigt [OR=0,54 (95% CI 0,18 – 1,58;  $p < 0,01$ )].<sup>78</sup>

## 2 PatientInnen und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Die Studienpopulation umfasst alle intensiv gepflegten Kinder an der Abteilung für Neonatologie mit einem Gestationsalter von 37 + 0/7 bis 42 + 0 Schwangerschaftswochen (SSW), die in dem Zeitraum von 01.01.2005 bis 31.12.2014 geboren wurden. Das Ziel dieser Studie ist die RSV-Hospitalisierungsrate im ersten Lebensjahr bei ehemals intensivgepflegten Reifgeborenen festzustellen.

Für diese Studie wurde das positive Votum der Ethikkommission eingeholt (EK-Nummer: 29 - 055 ex 16/17).

#### Einschlusskriterien:

Alle Reifgeborenen mit dem Gestationsalter von 37 + 0/7 bis 42 + 0 Schwangerschaftswochen wurden eingeschlossen, die im Zeitraum von 2005 bis 2014 geboren und in der Abteilung für Neonatologie intensivmedizinisch betreut wurden.

#### Ausschlusskriterien:

Als Ausschlusskriterium wurde das Versterben des Kindes im Rahmen des Erstaufenthaltes und im ersten Lebensjahr definiert. Häodynamisch signifikante Herzfehler wurden ebenfalls aus der Datenanalyse ausgeschlossen.

### 2.2 Statistische Auswertung

Die Daten der PatientInnen wurden aus der lokalen Datenbank der klinischen Abteilung für Neonatologie aus dem openMEDOCS von KAGES erhoben und in einer Datenbank gesammelt. Ausgewertet wurden der Schweregrad und die Hospitalisierungsdauer der RSV-Infektion im ersten Lebensjahr. Diese erhobenen Daten aus der PatientInnendokumentation inkludieren Arztbriefe, die bei Entlassungen von PatientInnen an die Familienangehörigen übergeben wurden, Aufnahmezustand, Dekurse und Labordaten.

Als Grunddaten für die Erstaufnahme auf der Intensivstation wurden das Geschlecht, das Gestationsalter, das Gestationsgewicht, der Entlassungsmonat, die Art und Dauer der Atemunterstützung und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes erhoben. Außerdem wurden gewisse Risikofaktoren, die eine RSV-Infektion begünstigen können, wie immunologische und neurologische Grunderkrankungen, zystische Fibrose, Mehrling, Geschwister und Geschwisteranzahl, Nikotinkonsum in der Schwangerschaft und Informationen über Crowding  $\geq 5$  Personen im Haushalt miterhoben.

Bei einer Wiederaufnahme von Reifgeborenen aufgrund einer respiratorischen Atemwegserkrankung (mit oder ohne RSV-Infektion) im ersten Lebensjahr, wurden folgende Daten dokumentiert:

Das chronologische Alter zum Zeitpunkt der Infektion, die Geschlechtsverteilung, die Aufenthaltsdauer in Tagen, die Aufenthaltsdauer auf der pädiatrischen Intensivstation PICU, die Dauer des O<sub>2</sub>-Bedarfs, die Dauer der Atemunterstützung (CPAP, mechanische Beatmung) sowie der Aufnahme- und Entlassungsmonat um die saisonale Verteilung der RSV-Hospitalisierungen darstellen zu können. Außerdem wurde der Schweregrad der Atemwegsinfektion entsprechend dem modifizierten LRI-Score von 1 bis 5 Punkten mithilfe der Arztbriefe und Dekursen erhoben. Dieser Score ist eine rein klinische Beurteilung.

Klinischer Schweregrad der Atemwegsinfektion: LRI-Score

0 = kein Luftwegsinfekt

1 = oberer Luftwegsinfekt

2 = unterer Luftwegsinfekt ohne Atemnotsymptomatik

3 = unterer Luftwegsinfekt mit Atemnotsymptomatik

4 = unterer Luftwegsinfekt mit Sauerstoffbedarf

5 = unterer Luftwegsinfekt mit Notwendigkeit einer Beatmung (inkl. CPAP), festgehalten wird der schlechteste Zustand des Kindes.

Zudem wurden auch die Risikofaktoren wie Geschwister, Mehrling, Alter unter 3 Monaten vor Beginn der RSV-Saison, Entlassung während der RSV-Saison, passive Tabakrauchbelastung bzw. Nikotin in der Schwangerschaft, Crowding  $\geq 5$  Personen im Haushalt, sowie Rehospitalisierung wegen anderer respiratorischer Infekte erhoben und ausgewertet. Anhand der erhobenen Daten und deren statistischer Auswertung

wurde die Hospitalisierungsrate von RSV-erkrankten Reifgeborenen berechnet. Außerdem wurde ein Vergleich der RSV-Hospitalisierungsrate zwischen near-term Kinder, 37 und 38 SSW, und term-Kindern, 39 und 40 SSW, berechnet.

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe von Excel (Microsoft Office, Excel 2016) und SPSS (IBM SPSS Statistics 23).

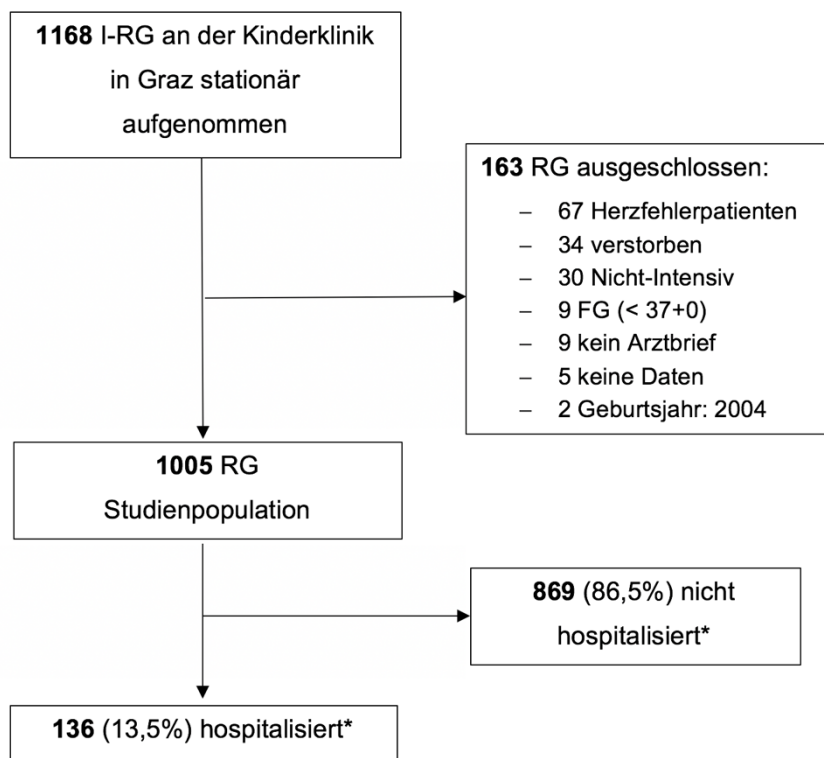
Bei der deskriptiven Statistik wurden Modalwerte, Mittelwerte, Standardabweichungen, Median und Range ermittelt. Mittels T-Test bzw. Mann-Whitney-Test wurden die numerischen Daten berechnet. Für diskrete Variablen wurde Chi-Quadrat-Test bzw. Fischer's Exact angewendet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Basisdaten

Im Studienzeitraum 2005 – 2014 wurden 1168 Reifgeborene mit dem Gestationsalter von 37 + 0/7 bis 42 + 0 SSW an der Universitätsklinik Graz für Kinder und Jugendheilkunde in der Abteilung Neonatologie intensiv betreut. Insgesamt wurden 163 Kinder von der Studie ausgeschlossen. Davon hatten 67 Reifgeborene einen Herzfehler und 34 Reifgeborene verstarben innerhalb ihres 1. Lebensjahres. 30 Reifgeborene wurden bei ihrem Erstaufenthalt nicht auf einer Intensivstation behandelt und bei 14 Reifgeborenen wurden die Dokumente zum stationären Aufenthalt nicht gefunden. 9 Kinder von der Studienpopulation waren Frühgeborene und 2 wurden im Jahr 2004 geboren. Die endgültige Studienpopulation enthält 1005 intensivgepflegte Reifgeborene. 136 von 1005 Reifgeborenen (13,5%) wurden aufgrund eines respiratorischen Infektes innerhalb des ersten Lebensjahres hospitalisiert. In *Abbildung 3* werden diese Informationen in einem Flussdiagramm dargestellt.

**Abbildung 3: Flussdiagramm 2005 – 2014, intensivgepflegte Reifgeborene  $\geq$  37 SSW**



\* Hospitalisierung wegen respiratorischer Erkrankung

Diese 136 Reifgeborene hatten insgesamt 183 Hospitalisierungen aufgrund eines respiratorischen Infektes. Die Hospitalisierungen wurden in RSV positive (+) und RSV negative (-) unterteilt.

24 von 183 Hospitalisierungen waren aufgrund einer positiven RSV-Infektion. Ein Reifgeborenes, welches Ende Februar geboren wurde, erkrankte in derselben Saison an RSV im Alter von 1 Monat im April und ein zweites Mal in der darauffolgenden RSV-Saison im Januar, im Alter von 10 Monaten.

Insgesamt hatten 23 von 1005 (2,29%) Reifgeborenen RSV-assoziierte Hospitalisierungen.

2 von 869 Reifgeborenen, die innerhalb ihres 1. Lebensjahres nicht wegen einer respiratorischen Infektion ins Krankenhaus eingewiesen wurden, hatten eine nosokomiale RSV-Infektion während ihres Erstaufenthaltes in der Klinik. Diese beiden Kinder wurden nicht in die Studie eingeschlossen, da diese Aufenthalte keine RSV-assoziierte Hospitalisierungen waren.

Die Krankenhausaufenthalte wurden in Upper respiratory tract infection (URTI) und Lower respiratory tract infection (LRTI) unterteilt.

Der größte Teil (91,7%) der RSV-assoziierten Hospitalisierungen erfolgten aufgrund einer unteren Atemwegsinfektion. Nur 2 (8,3%) Klinikaufenthalte waren wegen einer oberen Atemwegsinfektion.

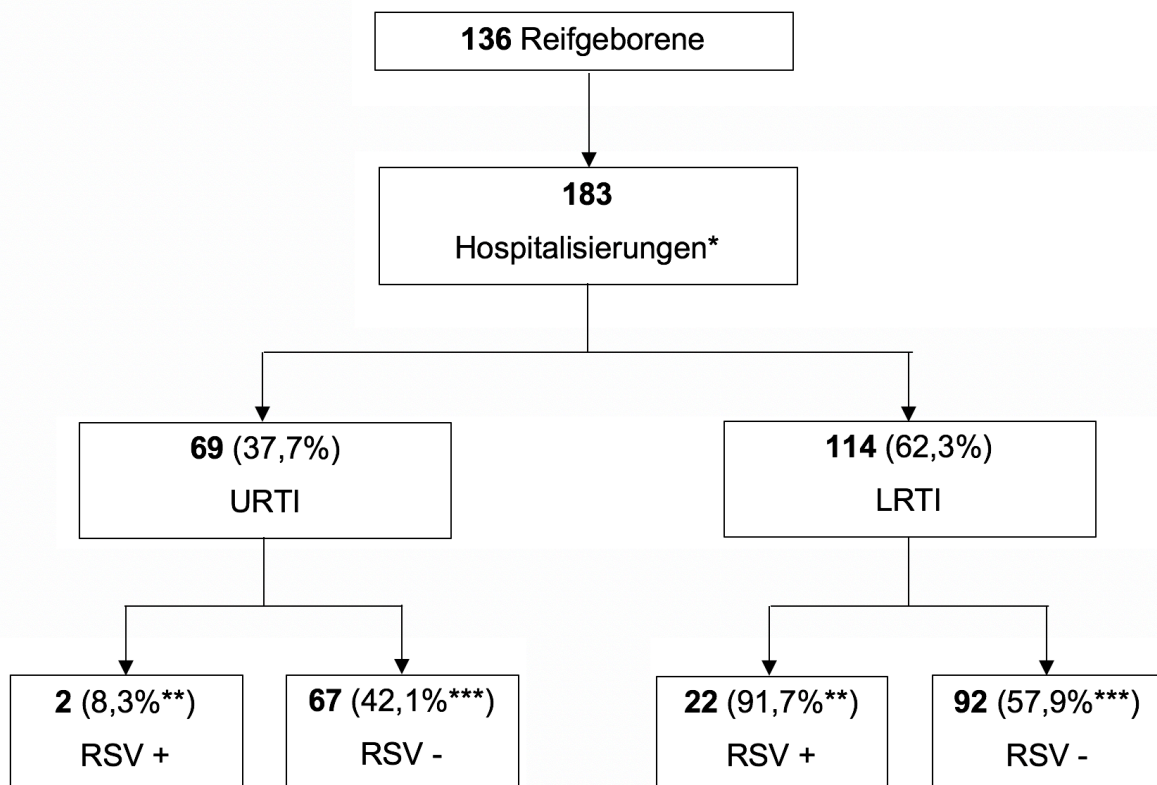
159 von 183 (86,89%) Klinikaufhalten waren aufgrund eines anderen Atemwegsinfektes. 7 von 159 Hospitalisierungen waren von Kindern, die auch wegen einer positiven RSV-Infektion im Krankenhaus behandelt wurden. 6 von diesen 7 Hospitalisierungen fanden erst nach einer RSV-Infektion in den darauffolgenden Monaten statt und waren außerhalb der RSV-Saison. Insgesamt wurden bei 113 Reifgeborenen RSV-negative Hospitalisierungen verzeichnet.

Der Schweregrad der Atemwegsinfektion war bei RSV-negativen Hospitalisierungen nicht ganz einseitig wie bei den RSV positiven. Sowohl die unteren als auch die oberen Atemwegsinfektionen waren ein Grund für die Behandlung in der Klinik. Etwas mehr als die Hälfte (57,9%) der Hospitalisierungen waren aufgrund einer unteren Atemwegsinfektion.

Es wird vermutet, dass 70% der respiratorischen Infektionen in der RSV-Hochsaison, also zwischen dem 1. November bis zum 30. April, bei Kindern  $\leq$  6 Monaten mit einem

klinischen Schweregrad der Atemwegsinfektion LRI-Wert  $\geq 3$  eine RSV Infektion sein könnten. 11 von 113 Reifgeborenen, die aufgrund einer anderen respiratorischen Infektion hospitalisiert wurden, fallen unter diese Kategorie. Gesamt lässt sich eine kalkulierte RSV-Hospitalisierungsrate von **3,38%** errechnen (nachgewiesen bei 23 RG und kalkuliert bei 11 RG =  $34/1005 = 3,38\%$ ).

**Abbildung 4: Flussdiagramm respiratorischer Erkrankungen 2005 – 2014**



\*wegen respiratorischer Infekte

URTI = Upper respiratory tract infection

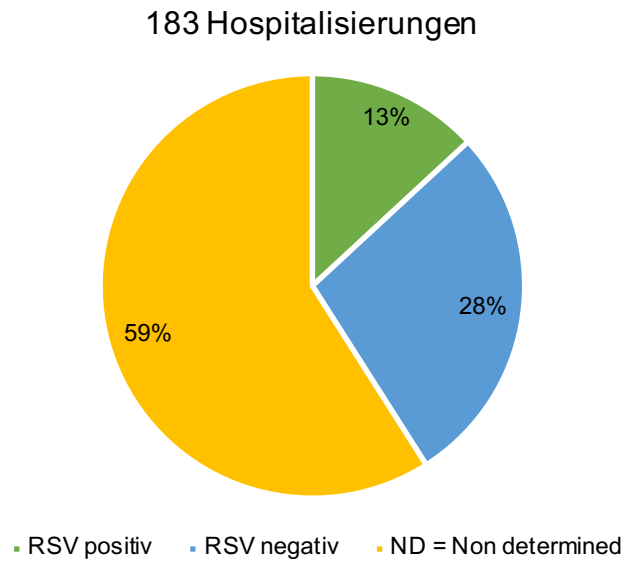
LRTI = Lower respiratory tract infection

\*\*Prozentanteil an gesamt RSV + Fällen: 2/24 (8,3%) und 22/24 (91,7%)

\*\*\* Prozentanteil an gesamt RSV – Fällen: 67/159 (42,1%) und 92/159 (57,9%)

In einem Kreisdiagramm *Abbildung 3* werden die 183 Krankenhausaufenthalte in 24 (13%) positive und 159 (87%) RSV-negative Hospitalisierungen eingeteilt. Bei mehr als der Hälfte der Hospitalisierungen, die aufgrund eines anderen respiratorischen Infektes eingewiesen wurden, wurde auf einen RSV-Schnelltest verzichtet, ND = non determined = nicht bewiesen (59%). Nur bei 51 (28%) Hospitalisierungen war der Test negativ.

**Abbildung 5: Vergleich der 183 Hospitalisierungen: RSV positiv und RSV negativ/ND**



RSV = Respiratory Syncytial Virus

Wie in den vorherigen Abschnitten erwähnt, ist die Wahrscheinlichkeit an einer RSV-Infektion zu erkranken zwischen dem 1. November bis zum 30. April, also in der RSV-Saison, am höchsten. Von 24 RSV-assoziierten Hospitalisierungen waren 22 Infektionen genau in diesen definierten Monaten vertreten. Außerhalb der Saison wurden nur im Mai 2 (8%) RSV-Fälle verzeichnet. Im Januar und Dezember hatte die Studienpopulation die meisten RSV-Infektionen mit jeweils 5 (20,8%) Hospitalisierungen. Zu Beginn der RSV-Saison im November war nur 1 Hospitalisierung RSV bedingt.

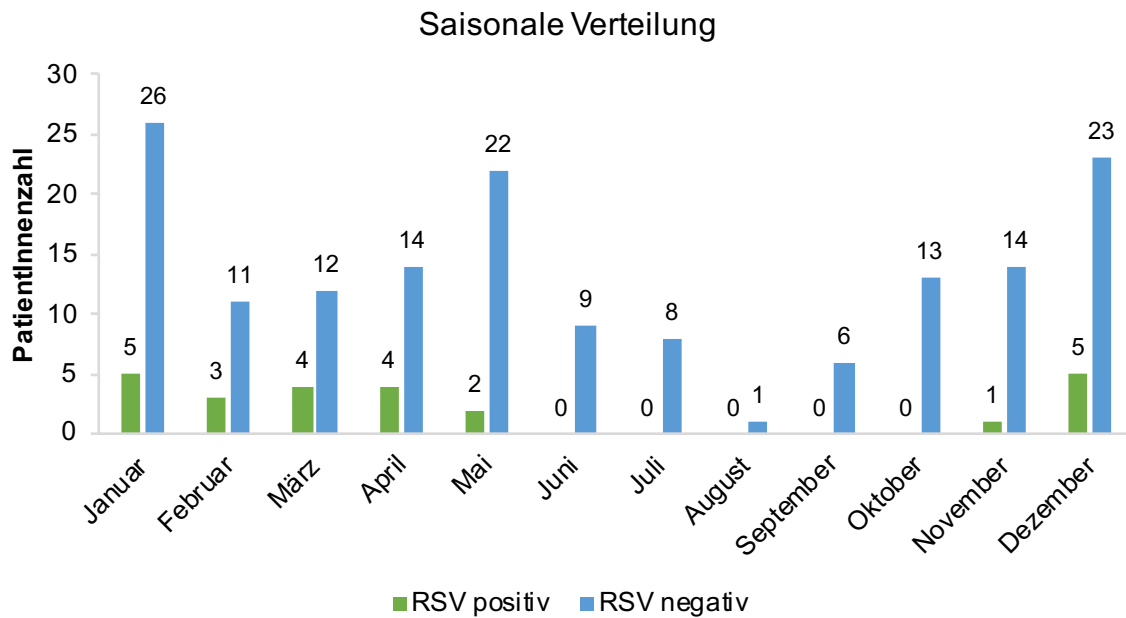
Die saisonale Verteilung der RSV-negativen Hospitalisierungen waren über das ganze Jahr verteilt. Auffallend war, dass 100 von 159 (63%) Hospitalisierungen in der RSV-Saison stattfanden. 65 von diesen 100 Hospitalisierungen wurden nicht auf RSV getestet (non determined), obwohl die Krankenhausaufnahmen in den typischen Risikomonaten für RSV-Infektion waren.

Mehr als die Hälfte ( $65/108 = 60\%$ ) der RSV non determined Hospitalisierungen fanden in der RSV-Saison statt.

Die höchsten Hospitalisierungsraten fanden im Januar (16%), Dezember (14%) und Mai (13%) statt. In den Sommermonaten waren die Infektionsraten deutlich niedriger, in August gab es nur eine Hospitalisierung.

In *Abbildung 6* wird die saisonale Verteilung der RSV positiven und negativen Hospitalisierungen dargestellt.

**Abbildung 6: Saisonale Verteilung der RSV positiven und negativen Hospitalisierungen**



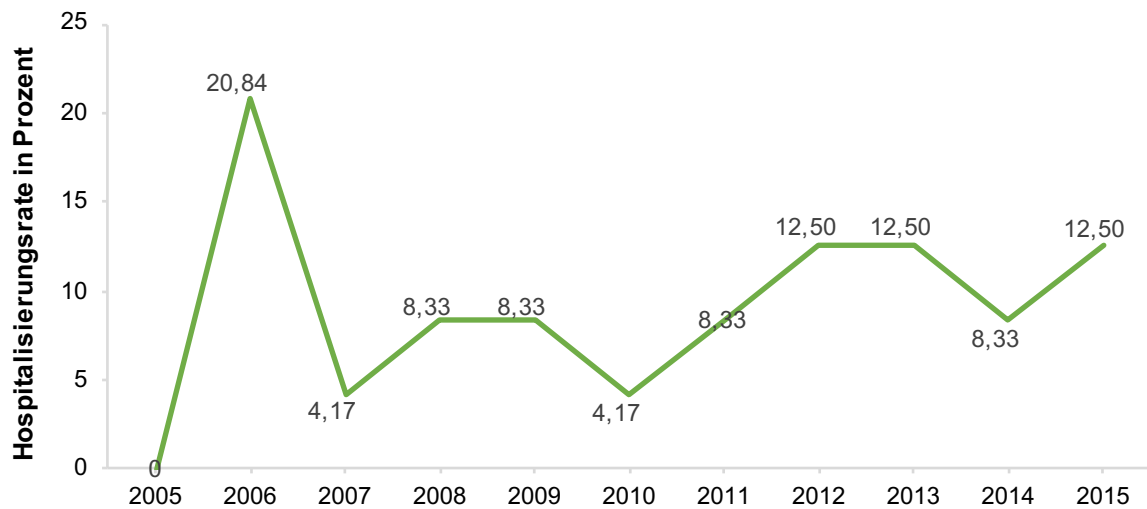
RSV = Respiratory syncytial virus; ND = not determined

Daten in Anzahl der Hospitalisierungen

Wird die RSV Hospitalisierungsraten nach Jahren betrachtet, war die höchste RSV-Rate mit 20,84% im Jahr 2006. Jeweils 1/8 (12,5 %) der Hospitalisierungen fanden in 2012, 2013 und 2015 statt. 8,33% der RSV-Hospitalisierungen fanden jeweils in 2008, 2009, 2011 und 2014 statt. In 2007 und 2014 wurde jeweils nur 1 (4,17%) RSV-assoziierte Hospitalisierung verzeichnet.

Die Informationen werden in *Abbildung 7* zusammengefasst.

Abbildung 7: RSV-Hospitalisierungsraten in den Jahren 2005 – 2015



RSV = Respiratory Syncytial Virus; Angaben der Daten in %

## 3.2 Risikofaktoren

### 3.2.1 Geschlecht

In der Studienpopulation von 1005 Reifgeborenen waren 592 (59%) männlich und 413 (41%) weiblich.

23 Reifgeborene wurden aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert. Davon waren 13 (57%) Jungen und 10 (43%) Mädchen. Auch in der Geschlechtsverteilung bei den RSV-negativen Hospitalisierungen waren 72 von 113 (64%) männliche und 41 (36%) weibliche Reifgeborene.

58 von 113 (51%) Reifgeborenen, die während der RSV-Saison aufgenommen wurden, wurden nicht auf RSV getestet. 34 von diesen 58 (59%) Kinder waren Jungen und 24 (41%) Mädchen.

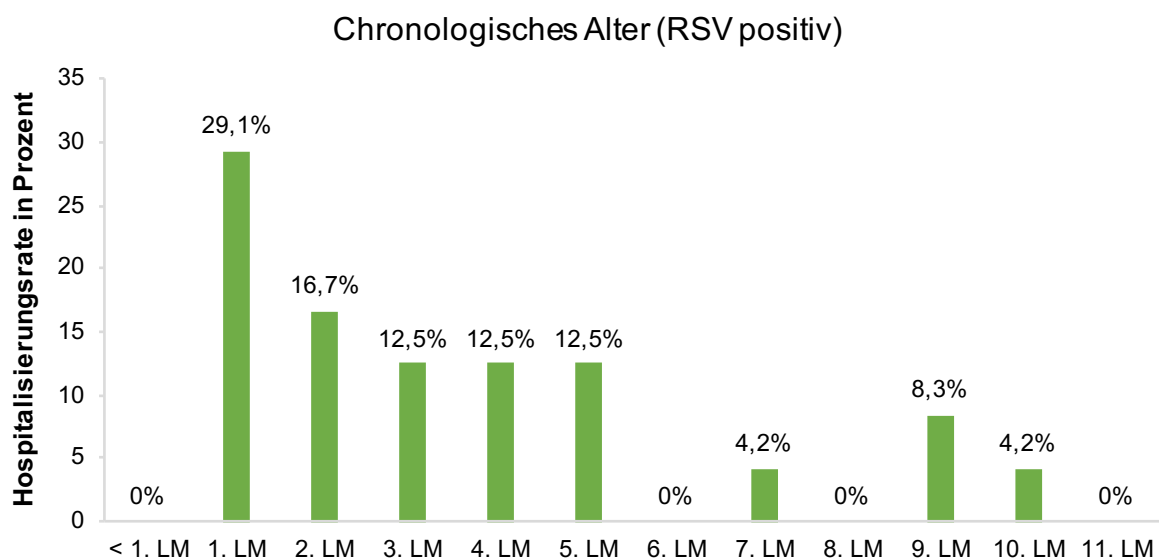
Der Einfluss vom Geschlecht auf die RSV-Hospitalisierung konnte hier nicht nachgewiesen werden,  $p = 0,516$ .

### 3.2.2 Chronologisches Alter

Das mittlere Alter der gesamten 183 Hospitalisierungen war 5,10 ( $\pm 3,23$ ) Monate. Mehr als die Hälfte der Hospitalisierungen waren bei Kindern  $\leq 6$  Monaten (67,2%). Die höchste Hospitalisierungsrate hatten Kinder im 1. Lebensmonat (13,1%). Kinder im 3. Lebensmonat (12%) wurden häufiger als Kinder im 2. Lebensmonat (10,9%) wegen eines respiratorischen Infektes mit oder ohne RSV-Infektion hospitalisiert.

23 RSV-positive Kinder wurden insgesamt 24 mal hospitalisiert. Das mittlere Alter der RSV-infizierten Reifgeborenen lag bei 3,58 ( $\pm$  2,76) Monaten. Bei 20 von 24 Hospitalisierungen (83,3%) waren die PatientInnen  $\leq$  6 Monate alt, als sie am RS-Virus erkrankten und in der Klinik aufgenommen wurden. Auch hier war die höchste Hospitalisierungsrate bei Kindern im 1. Lebensmonat mit 29,1%. Die nächsthöchste Rate lag bei Kindern mit einem Alter von 2 Monaten (16,7%). Reifgeborene im 3., 4. und 5. Lebensmonat wurden gleich häufig wegen RSV-Infektion hospitalisiert (jeweils 12,5%).

**Abbildung 8: chronologisches Alter der RSV-Hospitalisierungen**



RSV = Respiratory Syncytial Virus

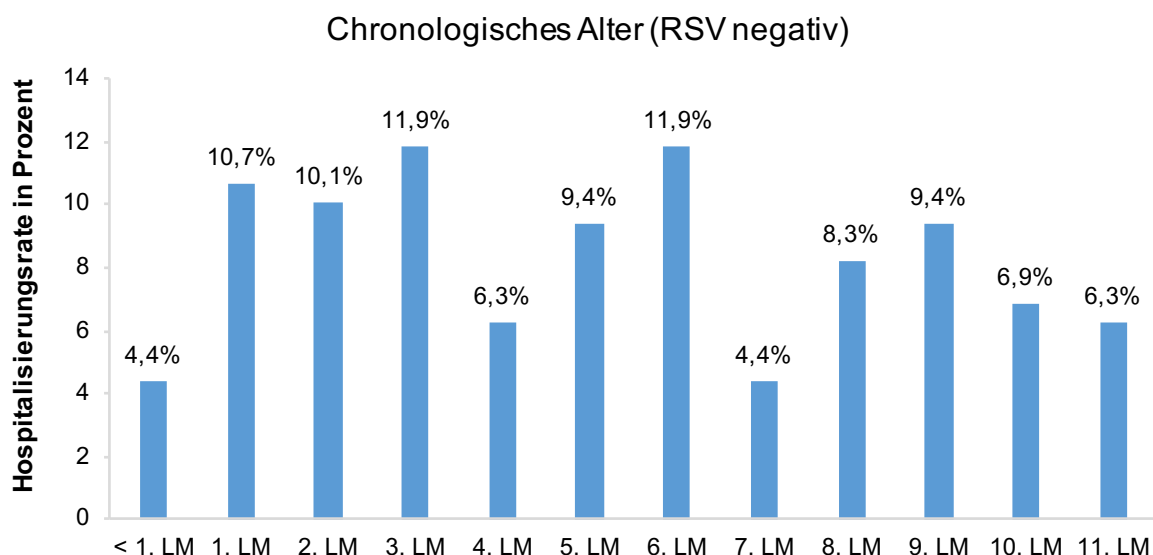
LM = Lebensmonat

Das mittlere Alter von 159 Hospitalisierungen aufgrund eines anderen Atemwegsinfektes lag bei 5,33 ( $\pm$  3,24) Monaten. Mehr als die Hälfte der Hospitalisierungen waren bei Kindern  $\leq$  6 Monaten (67,2%). Die höchste Hospitalisierungsrate mit 11,9% lag bei Reifgeborenen sowohl im 3. als auch im 6. Lebensmonat. Auch in dieser Gruppe waren Kinder im 1. Lebensmonat (10,7%) und im 2. Lebensmonat (10,1%) für respiratorische Hospitalisierungen häufiger anfällig. Im Gegensatz zur RSV-positiven Kindern, erfolgten die Hospitalsierungen wegen einer anderen respiratorischen Infektion bei Reifgeborenen < 1. Lebensmonats.

Wie bereits in den oberen Abschnitten erwähnt, wurden 100 von 159 Hospitalisierungen nicht auf das RS-Virus getestet. 65 von diesen non determined Hospitalisierungen waren in der RSV-Saison. Bei 37 Hospitalisierungen waren die PatientInnen im Alter von  $\leq 6$  Monaten.

Es ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den RSV-positiven und -negativen Kindern im chronologischen Alter ( $p = 0,013$ ). Im Durchschnitt erkrankten Reifgeborene im jüngeren Alter eher an RSV als an anderen respiratorischen Infektionen.

**Abbildung 9: Das chronologische Alter der RSV-negativen Hospitalisierungen**



RSV = Respiratory Syncytial Virus

LM = Lebensmonat

### 3.2.3 Gestationsalter

Das Gestationsalter wurde bei den Reifgeborenen zwischen *near term*, *term* und *post term infants* unterschieden. Near term infants wurden als 37 + 38 Schwangerschaftswochen (SSW) zusammengefasst, term infants als 39 + 40 SSW und post term infants als 41 + 42 SSW definiert. In der gesamten Studienpopulation hatten nur 4 von 1005 Reifgeborenen ein Gestationsalter von 42 SSW.

Insgesamt gab es in der Studienpopulation 479 (48%) near term infants, 410 (41%) term infants und 115 (11%) post term infants.

Die 23 Reifgeborenen, die aufgrund eines RSV-Infektes in der Klinik aufgenommen wurden, hatten ein durchschnittliches Gestationsalter von 38,57 ( $\pm 1,47$ ) SSW.

Die Mehrheit der RSV-infizierten Kinder waren near term infants. 15 von 479 (3,13%) near term infants hatten eine RSV-assoziierte Hospitalisierung. 9 von diesen 15 Reifgeborenen waren Kinder mit dem Gestationsalter von 38 SSW und 6 Reifgeborene kamen mit 37 SSW zur Welt.

4 RSV-positive Kinder waren term infants (0,98%): 3 Reifgeborene mit 40 SSW und 1 Reifgeborenes mit 39 SSW.

Die restlichen 4 RSV-positiven Kinder hatten ein Gestationsalter von 41 SSW. Kein Kind mit dem Gestationsalter von 42 SSW hatte eine RSV-positive Infektion.

Die höchste RSV-Hospitalisierungsrate hatten post term infants mit 3,5%. Gefolgt wurde diese Rate von near term infants mit 3,1 % und von term infants mit 1%.

Unter Betrachtung der einzelnen Schwangerschaftswochen hatten Kinder mit 41 SSW die höchste Hospitalisierungsrate mit 3,6%. Reifgeborene mit 38 SSW hatten die zweithöchste Rate mit 3,4%. Auch für die Kinder im Gestationsalter von 37 SSW war die Rate für eine Klinikaufnahme wegen einer RSV-Infektion hoch (2,8%). Die Einweisung in die Klinik aufgrund einer RSV-Infektion bei Kindern mit 39 und 40 SSW erfolgte weniger häufig (0,5% und 1,4%). Near term infants wurden signifikant häufiger wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert als term infants ( $p = 0,013$ ). Auch post term infants wurden häufiger als term infants in der Klinik aufgenommen ( $p = 0,027$ ).

In *Tabelle 2* und *Abbildung 10* werden die Informationen wiedergegeben.

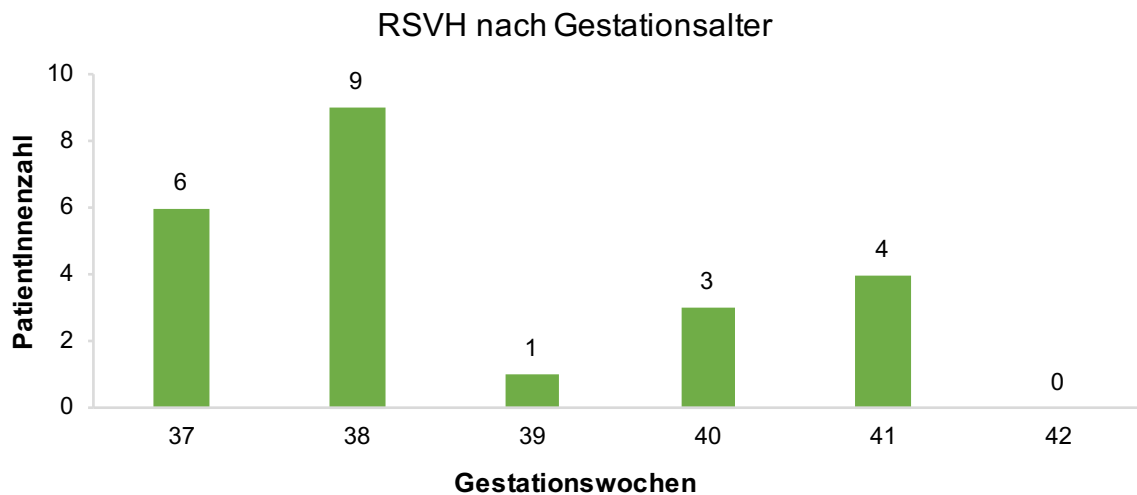
**Tabelle 2: RSV-Hospitalisierungsraten nach Gestationsalter**

	SSW	Gesamt	RSVH positiv	P-Wert
Near term infants (479 RG)	37	215	6 (2,8%)	0,013*
	38	264	9 (3,4%)	
Term infants (410 RG)	39	190	1 (0,5%)	
	40	220	3 (1,4%)	
Post term infants (115 RG)	41	111	4 (3,6%)	0,027**
	42	4	0 (0)	

Angaben der Daten in n (%);

RSV = Respiratory Syncytial Virus, \*37+38 vs. 39+40 SSW; \*\*39+40 vs. 41+42 SSW

**Abbildung 10: Anzahl der RSV-Hospitalisierungen nach Gestationsalter**



RSVH = Respiratory Syncytial Virus Hospitalisierung

### 3.2.4 Geburtsgewicht

Die 23 Reifgeborenen, die aufgrund einer RSV-Infektion in der Klinik hospitalisiert wurden, hatten im Durchschnitt ein Geburtsgewicht von 3249 Gramm ( $\pm 481,68$ ).

Kein Kind unter 2499 Gramm wurde wegen einer RSV-Infektion im Krankenhaus aufgenommen.

8 von 23 (34,8%) RSV-infizierten Reifgeborenen hatten ein Geburtsgewicht zwischen 2500 – 2999 Gramm. 6 Reifgeborene mit RSV kamen mit einem Gewicht von 3000 – 3499 Gramm zur Welt. 7 von 23 Reifgeborenen hatten ein Geburtsgewicht zwischen 3500 – 3999 Gramm. Nur 2 Kinder mit einem positiven RSV-Infekt wogen bei der Geburt zwischen 4000 – 4499 Gramm. Kein Kind mit einem Geburtsgewicht > 4500 Gramm erkrankte an dem RS-Virus.

Die höchste RSV-assoziierte Hospitalisierungsrate mit 3,6% hatten Kinder mit einem leicht reduzierten Normalgewicht von 2500 – 2999 Gramm. Gefolgt wurde diese Rate von Kindern zwischen 3500 – 3999 Gramm (3,0%) und zwischen 4000 – 4499 Gramm (2,7%).

Einen signifikanten Einfluss von Geburtsgewicht auf RSV-Hospitalisierung zwischen der Gewichtsgruppe mit 2500 – 3499 Gramm und der Gruppe mit 3500 – 4499 Gramm konnte nicht festgestellt werden ( $p = 0,285$ ). Die niedrigste Hospitalisierungsrate hatten Kinder mit einem Geburtsgewicht von 3000 – 3499 Gramm (1,6%).

**Tabelle 3: RSV-Hospitalisierungsraten nach dem Geburtsgewicht**

Gewicht [G = Gramm]	Gesamte Studienpopulation	RSVH positiv	p-Wert
< 2499 G	67	0 (0%)	
2500 – 2999 G	225	8 (3,6%)	
3000 – 3499 G	382	6 (1,6%)	0,285*
3500 – 3999 G	233	7 (3,0%)	
4000 – 4499 G	74	2 (2,7%)	
≥ 4500 G	22	0 (0)	

Angaben der Daten in Anzahl n (%)

RSVN = Respiratory syncytial virus Hospitalisierung; \*2500 – 3499 G vs. 3500 – 4499 G

### 3.2.5 Entlassungen während RSV-Saison

Entlassungen in der RSV-Saison wurden als ein Risikofaktor für eine spätere schwere RSV-Infektion definiert. Fast die Hälfte der Studienpopulation (48%) wurden während der RSV-Saison entlassen.

Die 23 Reifgeborenen, die wegen einer RSV-Infektion im Krankenhaus hospitalisiert wurden, wurden im Durchschnitt im Juni ( $6,04 \pm 3,36$  Monat) entlassen.

14 von diesen 23 (61%) Reifgeborenen wurden bei ihrer Ersthospitalisierung zwischen dem 1. November – 30. April entlassen. Die höchste Hospitalisierungsrate (17,4%) war bei Kindern, die im August entlassen wurden. Im Januar (13%), Februar (13%) und März (13%) wurden jeweils 3 Kinder, also insgesamt 9 Kinder, nach Hause entlassen. Im Oktober (8,7%), November (8,7%) und Dezember (8,7%) wurden jeweils 2 Kinder entlassen. Sowohl im April als auch im Mai wurde nur 1 Kind entlassen, das später eine RSV-Infektion hatte. Im Juni und September entlassene Reifgeborene hatten keine RSV-Infektion in ihrem ersten Lebensjahr.

Reifgeborene, die aufgrund einer anderen Atemwegserkrankung hospitalisiert wurden, sind durch das ganze Jahr in allen Entlassungsmonaten gut vertreten. Kinder mit einer RSV-negativen Hospitalisierung wurden durchschnittlich im Juli ( $7,05 \pm 3,28$  Monat) entlassen. 47 von 113 (42%) Reifgeborenen hatten eine Risikoentlassung während der RSV-Saison.

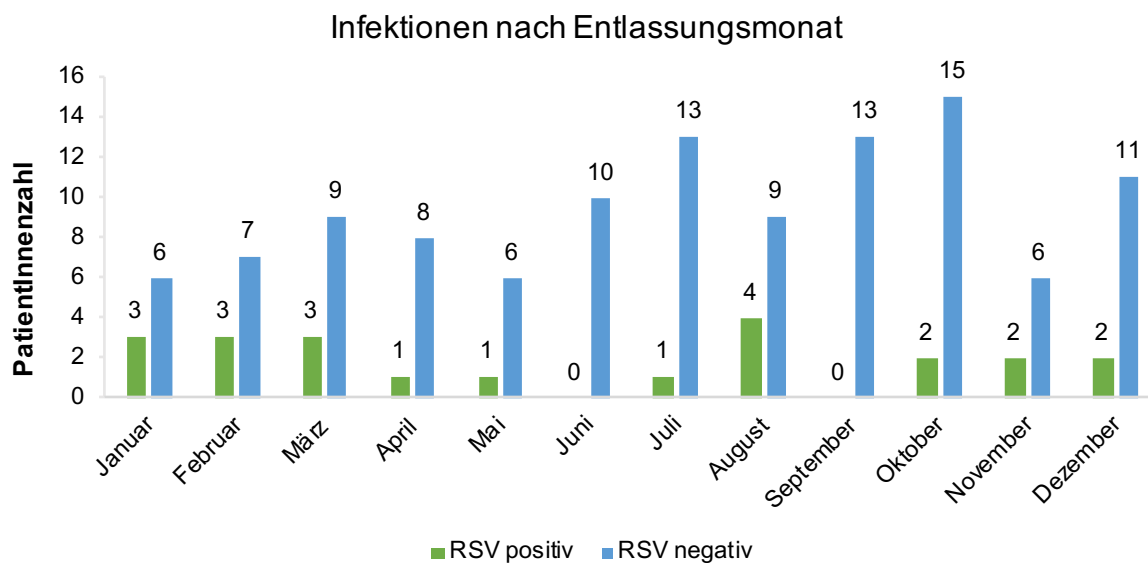
11 von diesen 47 (9,7%) Kindern wurden im Dezember entlassen. Im März 9 (8%), im April 8 (7,1%) und im Februar 7 (6,2%) entlassene Reifgeborene wurden später wegen eines respiratorischen Infektes hospitalisiert. Auch im Januar (5,3%) und November (5,3%) wurden jeweils 6 Kinder entlassen.

Die höchste Hospitalisierungsrate bildete jedoch der Entlassungsmonat Oktober mit 15 (13,3%) Kindern, die später aufgrund einer anderen respiratorischen Infektion im Krankenhaus aufgenommen wurden. Sowohl im Juli (11,5%) als auch im September (11,5%) wurden jeweils 13 Reifgeborene nach Hause entlassen.

Die Entlassung in den Risikomonaten von November bis April hatten keinen signifikanten Einfluss auf eine RSV-Hospitalisierung ( $p = 0,09$ ).

Diese Informationen werden in *Abbildung 11* zusammengefasst.

**Abbildung 11: RSV-positive und -negative Hospitalisierungen nach den Entlassungsmonaten**



RSV = Respiratory Syncytial Virus

### 3.2.6 Immundefizienz, Immunsuppression

Ein Reifgeborenes der Studienpopulation hatte eine immunologische Erkrankung (kongenitale akute myeloische Leukämie) und wurde weder aufgrund einer RSV-Infektion noch wegen eines anderen respiratorischen Infektes hospitalisiert.

### **3.2.7 Zystische Fibrose**

Ein Reifgeborenes in der Studienpopulation hatte eine zystische Fibrose. Das Kind war männlich und wurde mit einem Gestationsalter von 38 SSW und einem Geburtsgewicht < 3000 Gramm geboren. Er wurde im Juni entlassen und in Januar im Alter von 8 Monaten wegen eines respiratorischen Infektes hospitalisiert. Der Schweregrad seiner Infektion war LRI Score 2, also eine untere Atemwegsinfektion ohne Atemnotsymptomatik. Insgesamt hatte der Patient eine Aufenthaltsdauer von 12 Tagen für seine respiratorische Infektion. In seinen Dokumenten konnte kein Hinweis auf einen diagnostischen Ausschluss einer RSV-Infektion gefunden werden. Bei seiner Entlassung bekam der Patient eine Synagis-Injektion prophylaktisch gegen eine RSV-Infektion verabreicht.

### **3.2.8 Neurologische / neuromuskuläre Erkrankungen**

In der gesamten Studienpopulation von 1005 Reifgeborenen hatten nur 63 Kinder (6%) neurologische/neuromuskuläre Erkrankungen. Zu diesen Erkrankungen zählen unter anderem Infarkte, Blutungen, Krampfanfälle, Fehlbildungen des Gehirns und floppy infants.

Von 23 Reifgeborenen mit einer RSV-assoziierten Hospitalisierung hatte nur 1 (4%) Reifgeborenes eine neurologische/neuromuskuläre Erkrankung. Das Kind war weiblich und wurde mit 40 SSW und einem Geburtsgewicht zwischen 3500 – 3999 Gramm geboren. Sie wurde im August entlassen und später im Alter von 4 Monaten im Dezember wegen einer unteren RSV-Atemwegsinfektion ohne Atemnotsymptomatik aufgenommen. Der Aufenthalt im Krankenhaus dauerte nur 4 Tage. Die Patientin hatte 2 ältere Geschwister.

5 von 113 (4%) Reifgeborenen hatten eine neurologische/neuromuskuläre Erkrankung und wurden aufgrund einer anderen respiratorischen Infektion hospitalisiert. Die Kinder waren 2 Mädchen und 3 Jungen. Das durchschnittliche Gestationsalter war 38,4 ( $\pm$  1,34) SSW und das Geburtsgewicht 3254 ( $\pm$  793,56) Gramm. Im Durchschnitt wurden die Kinder im Juli entlassen. 2 von 5 Kindern hatten eine schwere Atemwegsinfektion mit LRI Score 4 und benötigten für 5 Tage zusätzlich Sauerstoff. Eines dieser Kinder wurde im November entlassen und im Alter von 4 Monaten in April

wegen eines respiratorischen Infektes im Krankenhaus aufgenommen. Der RSV-Schnelltest verlief negativ. Im Durchschnitt blieben diese 5 Kinder 6,8 ( $\pm$  3,96) Tage wegen des Infektes im Krankenhaus.

### **3.2.9 Mehrling**

In der gesamten Studienpopulation waren 14 (1,4%) Mehrlinge und 991 (98%) Einlinge vorhanden. Die 23 RSV-infizierten Kinder waren alle Einlinge. 2 (1,8%) Reifgeborene, die wegen einer anderen respiratorischen Atemwegsinfektion hospitalisiert wurden, waren Mehrlingskinder. In dieser Studie hatten Mehrlinge kein erhöhtes Risiko an einer RSV-Infektion oder an einer anderen respiratorischen Atemwegsinfektion zu erkranken.

### **3.2.10 Geschwister**

Insgesamt hatten in der Studienpopulation 484 (48%) Reifgeborene ältere Geschwister und 521 (52%) Reifgeborene waren Einzelkinder.

16 von 23 (70%) RSV-infizierten Reifgeborenen hatten Geschwister. 9 (39,4%) Reifgeborene hatten einen älteren Geschwisterteil. 4 (17,4%) Kinder hatten 2 Geschwister und 3 (13%) Kinder lebten zusammen mit 3 älteren Geschwister. Ein signifikanter Einfluss von Geschwistern auf eine RSV-Infektion konnte nachgewiesen werden ( $p = 0,019$ ).

65 von 113 (58%) Reifgeborenen mit einer negativen RSV-Hospitalisierung hatten ebenfalls Geschwister. 40 von diesen 65 Kindern hatten einen älteren Geschwisterteil. 14 Reifgeborene hatten 2 Geschwister und 9 Kinder hatten 3 Geschwister. Bei 2 Reifgeborenen wurde keine Geschwisteranzahl angegeben. Auch hier wurde ein signifikanter Einfluss von Geschwistern auf einen respiratorischen Infekt nachgewiesen ( $p = 0,017$ ).

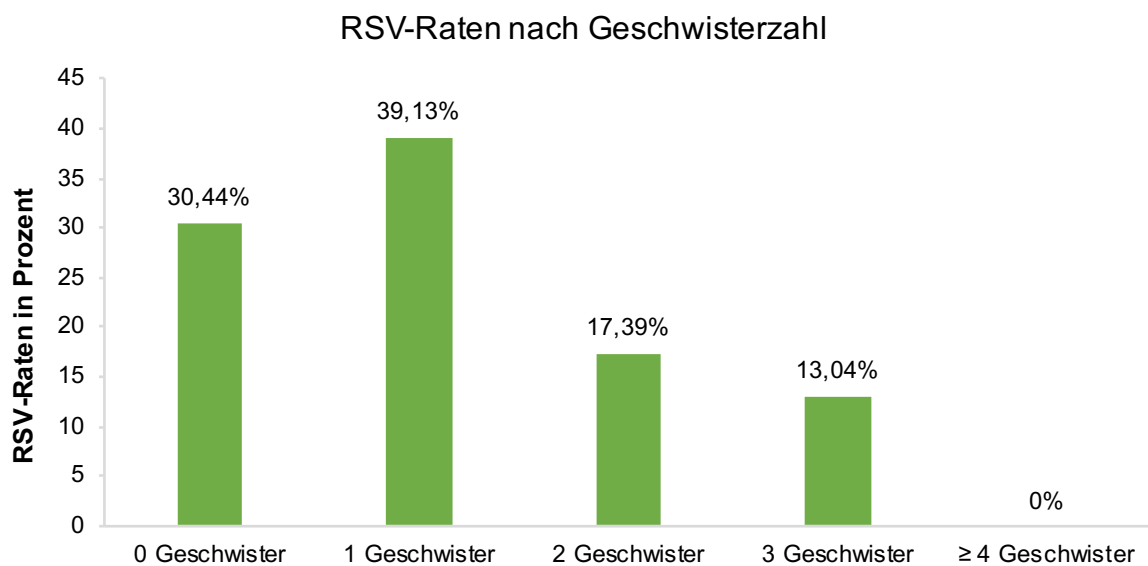
In *Tabelle 4* und *Abbildung 12* werden die Informationen zusammengefasst.

**Tabelle 4: Geschwisteranzahl im Vergleich zwischen RSV positiv und RSV negativ**

	RSV positiv	RSV negativ
0 Geschwister	7 (30,44%)	48 (42,48%)
1 Geschwister	9 (39,13%)	40 (35,4%)
2 Geschwister	4 (17,39%)	14 (12,39%)
3 Geschwister	3 (13,04%)	9 (7,96%)
≥ 4 Geschwister	0 (0%)	0 (0%)
Unbekannte Anzahl	0 (0%)	2 (1,77%)

RSV = Respiratory syncytial virus

**Abbildung 12: RSV-Hospitalisierungsraten nach Geschwisterzahl**



Angaben der Daten in %

RSV = Respiratory Syncytial Virus

### **3.2.11 Nikotinabusus in der Schwangerschaft**

Insgesamt fand bei 76 (7,6%) Reifgeborenen der Studienpopulation Nikotinkonsum während der Schwangerschaft statt.

2 von 23 (8,7%) Reifgeborenen, die dem Nikotinabusus unterlegen waren, hatten eine RSV – assoziierte Hospitalisierung.

11 von 113 (9,7%) Reifgeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht hatten, wurden wegen einer anderen Atemwegsinfektion stationär aufgenommen.

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und einer RSV-Infektion ( $p = 0,877$ ).

### **3.2.12 Crowding: $\geq 5$ Personen im Haushalt**

165 von 1005 (16%) Reifgeborenen stammten aus einem  $\geq 5$  Personen-Haushalt. Von diesen Reifgeborenen hatten 7 (30%) eine RSV-Infektion und 23 (20%) eine andere respiratorische Infektion. Ein signifikanter Einfluss von Crowding und RSV-Infektion konnte nicht festgestellt werden ( $p = 0,288$ ).

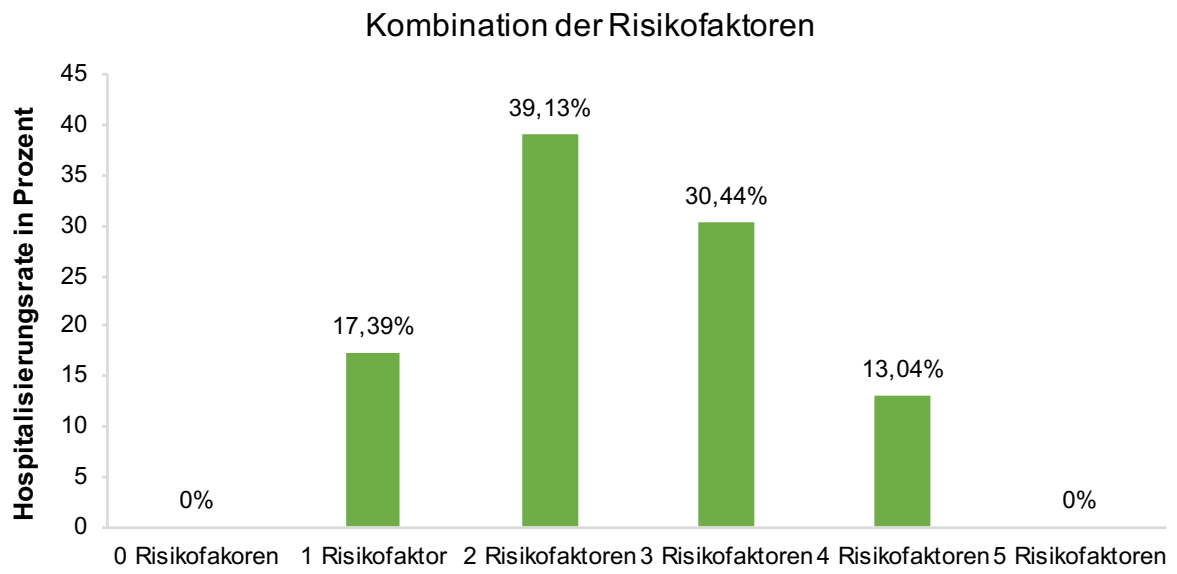
### **3.2.13 Kombination der Risikofaktoren**

Viele Kinder hatten nicht nur einen, sondern mehrere Risikofaktoren. In diesem Abschnitt werden die RSV-Hospitalisationsraten nach Anzahl der Risikofaktoren schematisch dargestellt. Folgende Risikofaktoren wurden in Betracht gezogen:

Das männliche Geschlecht, Entlassungen zwischen 1. November – 30. April, Immunologische und neurologische Erkrankungen, zystische Fibrose, Mehrlinge, ältere Geschwister,  $\geq 5$  Personen im Haushalt und Nikotinabusus in der Schwangerschaft.

Bei allen RSV-assozierten Hospitalisierungen hatten die Reifgeborenen mindestens einen Risikofaktor. Die höchste RSV Rate mit 39,1% lag bei Reifgeborenen mit 2 Risikofaktoren. 30,4% der RSV-Hospitalisierungen hatten 3 Risikofaktoren. 4 (17,4%) Reifgeborene hatten nur einen Risikofaktor. Die niedrigste Hospitalisierungsrate hatten 3 (13%) Kinder mit 4 Risikofaktoren. Mehr als 4 Risikofaktoren hatte keins der RSV-infizierten Kinder.

Abbildung 13: RSV-Hospitalisierungen bei der Kombination von mehreren Risikofaktoren



RSV = Respiratory Syncytial Virus

### 3.2.14 Zusammenfassung

In der *Tabelle 5* werden die Risikofaktoren in einer Übersicht zusammengefasst.

**Tabelle 5: Hospitalisierungsrate von RSV positiven und negativen Infektionen nach den Risikofaktoren**

	Studienpopulation (n=1005)	RSV positiv (n=23)	RSV negativ (n=113)	p-Wert
<b>Geschlecht</b>				0,516
männlich	592 (59)	13 (57)	72 (64)	
weiblich	413 (41)	10 (43)	41 (36)	
<b>Risikoentlassung</b>	482 (48)	14 (61)	47 (42)	0,09
<b>Immundefizienz</b>	1 (0,1)	0	0	>0,05
<b>CF</b>	1 (0,1)	0	1 (0,9)	>0,05
<b>Neurol. Erkrankung</b>	63 (6)	1 (4)	5 (4)	>0,05
<b>Mehrling</b>	14 (1,4)	0	2 (1,8)	>0,05
<b>Geschwister</b>	484 (48)	16 (70)	65 (58)	0,019 (zwischen Gesamt und RSV pos) 0,017 (zwischen Gesamt und RSV neg)
<b>Nikotinabusus in der SS</b>	76 (7,6)	2 (8,7)	11 (9,7)	0,877
<b>≥ 5 Personen im Haushalt</b>	165 (16)	7 (30)	23 (20)	0,288

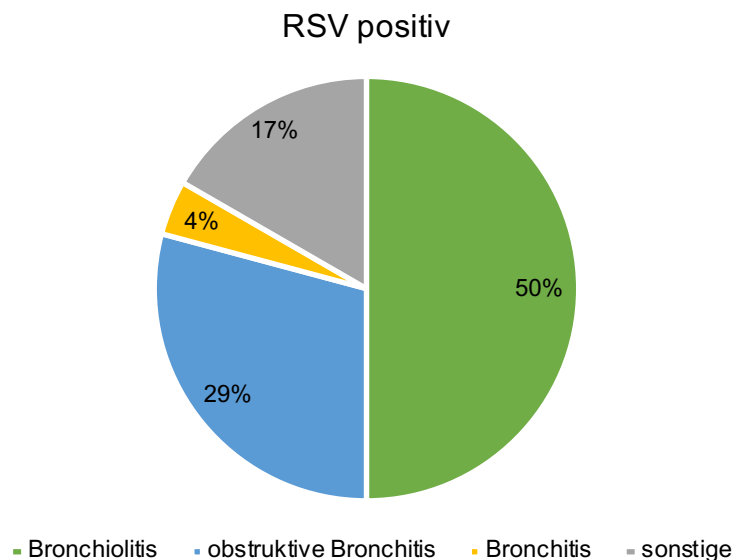
RSV = Respiratory Syncytial Virus  
Daten in Anzahl n (%)

### 3.3 Klinischer Verlauf

Das klinische Bild des RS-Virus unterschied sich sehr von den anderen respiratorischen Infektionen.

In dieser Studie wurde ersichtlich, dass das RS-Virus bei Kindern am häufigsten eine Bronchiolitis auslöste. Genau bei der Hälfte der RSV-positiven Hospitalisierungen wurde eine Bronchiolitis diagnostiziert. 29% der Reifgeborenen hatten eine obstruktive Bronchitis. Bei 17% der RSV-infizierten Kindern wurde in den Arztdokumentationen die Diagnose nicht näher als *respiratorischen Infekt durch RSV* beschrieben und fallen deswegen unter die Kategorie Sonstige. 4% der Reifgeborenen hatten eine Bronchitis.

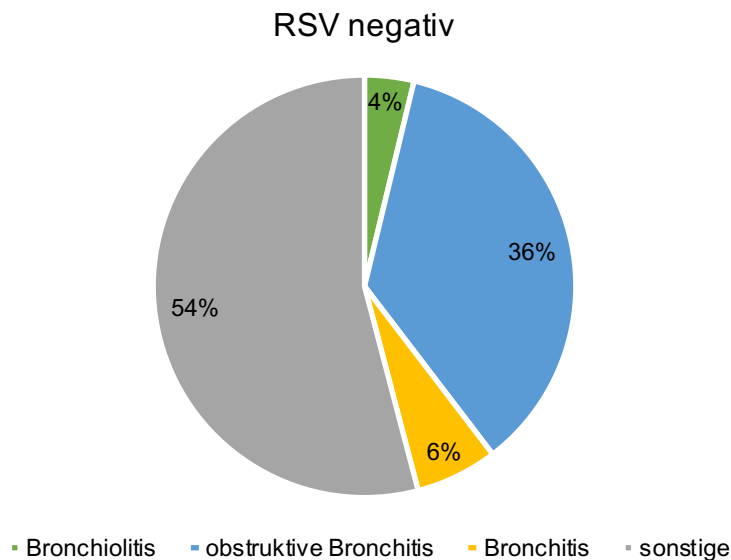
Abbildung 14: klinisches Bild von RSV-positiven Hospitalisierungen



RSV = Respiratory Syncytial Virus

Dagegen sah das klinische Bild von RSV-negativen Reifgeborenen ganz anders aus. Das RS-Virus scheint hauptsächlich eine Bronchiolitis bei den Kindern zu verursachen, bei den RSV-negativen Kindern waren nur 4% der Hospitalisierungen aufgrund einer Bronchiolitis. Auch hier hatten sehr wenige Kinder eine Bronchitis (6%). Ein Drittel der respiratorischen Infektionen (36%) waren eine obstruktive Bronchiolitis. Mehr als die Hälfte der Reifgeborenen mit einer RSV-negativen Infektion wurden unter anderem wegen einer Rhinitis, Pharyngitis und Pneumonie hospitalisiert, die unter die Kategorie Sonstige mit 54% fallen.

**Abbildung 15: Klinisches Bild von RSV negativen Hospitalisierungen**



RSV = Respiratory Syncytial Virus

Der Schweregrad der Infektionen verlief bei den RSV-positiven und -negativen Hospitalisierungen unterschiedlich. Diese wurde, wie bereits erwähnt, anhand des LRI Score bestimmt. Bei allen 183 respiratorischen Hospitalisierungen war der LRI Score von 1 bis 5 vertreten.

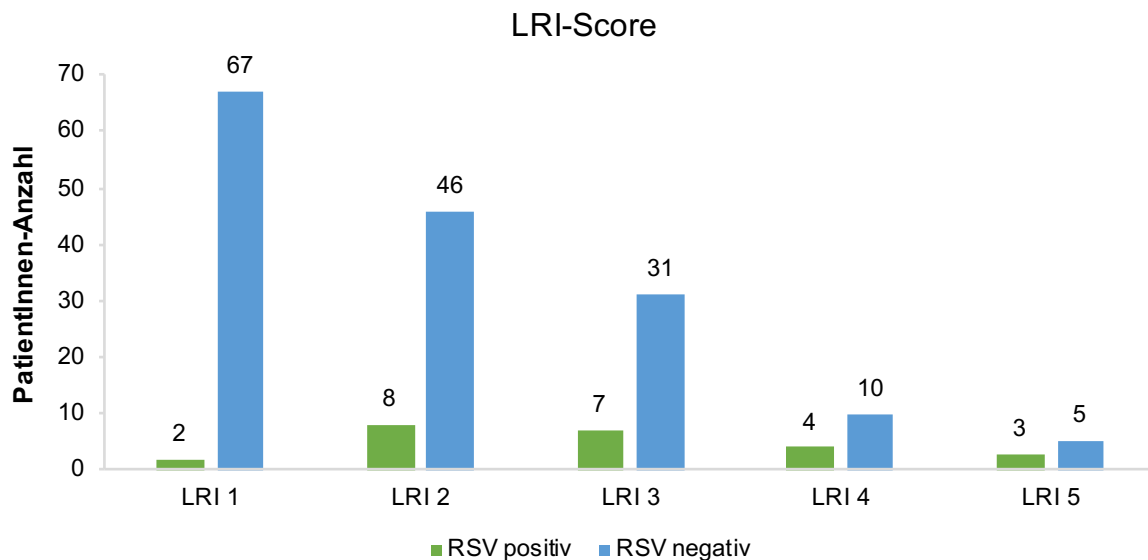
Die RSV-assoziierten Hospitalisierungen hatten im Durchschnitt einen höheren LRI-Score mit 2,92 ( $\pm 1,18$ ). 8 von 24 (33,3%) Hospitalisierungen hatten einen Schweregrad von 2, also eine untere Luftwegsinfektion ohne Atemnotsymptomatik. Bei 7 (29,2%) RSV-Infektionen zeigten die Kinder eine Atemnotsymptomatik (LRI-Score 3). Eine Sauerstoffunterstützung erfolgte bei 4 (16,7%) RSV Hospitalisierungen und 3 (12,5%) RSV-Infektionen hatten einen LRI-Score von 5 und benötigten eine Atemunterstützung. Nur 2 (8,3%) Klinikaufnahmen erfolgten wegen einer oberen Atemwegsinfektion (LRI-Score 1).

Bei den RSV-negativen Hospitalisierungen sah der Schweregrad der Infektionen ganz anders aus. Der mittlere LRI-Score der RSV-negativen Hospitalisierungen war niedriger mit 1,99 ( $\pm 1,08$ ). In der Studie konnte eine stetige Abnahme vom LRI-Score 1 bis zum LRI-Score 5 gesehen werden. Am häufigsten erfolgten 67 (42,14%) von 159 Hospitalisierungen aufgrund einer oberen Atemwegsinfektion. Bei 46 (28,93%) Infektionen zeigten die Reifgeborenen keine Atemnotsymptome (LRI-Score 2). LRI-Score 3 hatten 31 (19,5%) RSV-negative Hospitalisierungen. Sauerstoffbedarf erfolgte

bei 10 (6,29%) Klinikaufnahmen und bei 5 (3,14%) Infektionen wurden die Kinder an eine Beatmungsmaschine angeschlossen.

Reifgeborene mit einer positiven RSV-Infektion hatten einen klinisch schwereren Verlauf als die Reifgeborenen mit einer negativen RSV-Infektion ( $p < 0,001$ ).

**Abbildung 16: RSV-positive und -negative Hospitalisierungen nach Schweregrad, LRI Score**



RSV = Respiratory syncytial virus

LRI-Score = Lower respiratory infection Score = klinischer Schweregrad der Atemwegsinfektion

Im Durchschnitt dauerte der Aufenthalt bei Reifgeborenen mit einer RSV positiven Infektion 7,35 ( $\pm 3,18$ ; 3 – 15) Tage. Die Reifgeborenen mit anderen Atemwegsinfektionen hatten einen kürzeren Aufenthalt im Krankenhaus mit 6,22 ( $\pm 5,76$ ; 1 – 45) Tagen. Die Aufenthaltsdauer war bei RSV-positiven Kindern nicht signifikant länger als bei RSV-negativen Kindern,  $p = 0,394$ .

3 von 24 (12,5%) RSV Hospitalisierungen wurden auf die ICU verlegt. Die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug 6,67 ( $\pm 3,06$ ; 4 – 10) Tage.

Diese 3 Kinder benötigten in der ICU eine Atemunterstützung. Sie wurden im Durchschnitt für 4,0 ( $\pm 3,46$ ; 2 – 8) Tage beatmet.

10 von 159 (6,3%) Hospitalisierungen anderer Atemwegsinfektionen wurden in der ICU behandelt. Im Durchschnitt dauerte die ICU-Aufenthaltsdauer bei RSV-negativen Reifgeborenen länger mit 12,5 ( $\pm 12,35$ ; 3 – 45) Tagen.

5 von 10 Kindern, die in eine ICU verlegt wurden, wurden mit einer Atemhilfe während ihres ICU Aufenthaltes unterstützt. Sie wurden im Schnitt länger für 15,8 ( $\pm 17,08$ ; 2 – 45) Tage beatmet.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der ICU-Zuweisung ( $p = 0,270$ ) und der Dauer eines ICU-Aufenthaltes ( $p = 0,447$ ) bei RSV-positiven und -negativen Infektionen nachgewiesen werden, jedoch ist ein deutlicher Trend zu erkennen. Ebenfalls ließ sich kein signifikanter Unterschied für die Dauer der Beatmung ( $p = 0,295$ ) feststellen. Jedoch konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Bedarf an Atemhilfe und einer RSV-Infektion nachgewiesen werden ( $p = 0,037$ ).

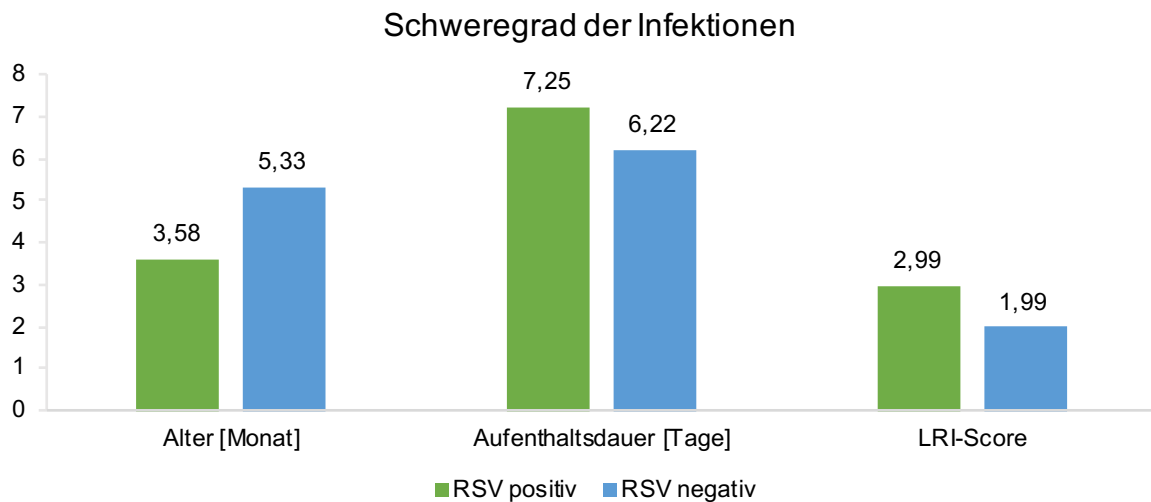
6 von 24 (25%) RSV-Hospitalisierungen erhielten Sauerstoffzufuhr. Im Durchschnitt lag der Sauerstoffbedarf bei 4,17 ( $\pm 1,72$ ; 2 – 7) Tagen.

13 von 159 (8,2%) RSV negativen Hospitalisierungen benötigten Sauerstoffunterstützung. Der Bedarf an Sauerstoff lag im Schnitt bei 10,23 ( $\pm 12,42$ ; 4 – 45) Tagen. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,257$ ).

## Zusammenfassung

In Abbildung 14 wird der Verlauf und der Schweregrad der Infektionen mit und ohne RSV-Beteiligung dargestellt. Im Durchschnitt waren die RSV-PatientInnen jünger (3,58 Monate alt), hatten eine längere Aufenthaltsdauer (7,25 Tage) und eine schwerere Atemwegsinfektion (LRI-Score 2,99).

Abbildung 17: Verlauf und Schweregrad von RSV-positiven und -negativen Infektionen



RSV = Respiratory syncytial virus;  
Angaben der Daten in Mittelwert

Tabelle 6: Zusammenfassung der klinischen Daten während der RSV positiven und negativen Hospitalisierung

	RSV positiv	RSV negativ	p-Wert
<b>Aufenthaltsdauer</b>	7,25 ± 3,18 (7,5; 3-15)	6,22 ± 5,76 (5; 1- 45)	0,394
<b>ICU-Zuweisung</b>			0,270
<b>ICU-Tage</b>	6,67 ± 3,06 (6; 4-10)	12,5 ± (12,35; 3-45)	0,447
<b>Beatmungsbedarf</b>			0,037
<b>Beatmungstage</b>	4 ± 3,46 (2; 2-8)	15,8 ± 17,08 (7; 4-45)	0,295
<b>O<sub>2</sub>-Tage</b>	4,17± 1,72 (4; 2-7)	10,23 ±12,42 (5; 4-45)	0,257
<b>LRI-Score</b>	2,99 ±1,18 (3; 1-5)	1,99 ±1,08 (2; 1-5)	< 0,001

RSV = Respiratory syncytial virus

Angaben der Daten in Mittelwert ± SD (Median, Range)

## 3.4 Nebenergebnisse

### 3.4.1 Beatmung

Als Atemunterstützung wurden 4 Arten unterschieden: CPAP (continuous positive airway pressure), HFO (Hochfrequenzoszillation), iNO (inhalatives Stickstoffmonoxid) und ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung).

Bei der Beatmungsform von CPAP atmet der/die PatientIn spontan und wird mit einem dauerhaften Überdruck (PEEP) unterstützt. HFO ist eine hochfrequente Ventilationsform, bei der ein hoher Fluss an Sauerstoff gegeben wird, um den alveolären Distentionsdruck kontinuierlich hoch zu halten. ECMO ist eine Form von extrakorporalem Organersatz, bei der die Atemfunktion teilweise oder vollständig übernommen wird.<sup>79</sup>

312 von 1005 (31%) Reifgeborenen wurden bei der Erstaufnahme beatmet.

9 von 312 (2,88%) Kindern wurden später wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert. Von diesen 9 Reifgeborenen bekamen 4 Kinder eine CPAP-Unterstützung während ihres Erstaufenthaltes.

41 von 312 (13,1%) Reifgeborenen wurden später innerhalb ihres ersten Lebensjahres wegen einer anderen respiratorischen Infektion in der Klinik aufgenommen. Sie benötigten eine Atemunterstützung oder eine Kombination aus verschiedenen Unterstützungen.

26 von 41 (61%) Beatmungen waren eine CPAP-Unterstützung. 6 von 41 (15%) Reifgeborene inhalierten Stickstoffmonoxid. 3 Kinder wurden mit einem hohen Fluss an Sauerstoff beatmet und 2 Reifgeborene benötigten eine extrakorporale Membranoxygenierung. 2 von 41 Reifgeborenen hatten alle 4 Atemunterstützungen in Kombination bekommen: CPAP, HFO, iNO, ECMO. 1 Reifgeborenes wurde mit CPAP, HFO und iNO beatmet. 2 Reifgeborene bekamen zu ihrer CPAP-Beatmung inhalatives Stickstoffmonoxid. Bei einem Reifgeborenen wurde nur iNO zur Beatmung vermerkt.

**Tabelle 7: Art der Beatmung**

	Studienpopulation (n=1005)	RSV positiv (n=23)	RSV negativ (n=113)
<b>Beatmung</b>	312	9	41
<b>CPAP</b>	147 (47%)	4 (44%)	26 (61%)
<b>HFO</b>	7 (2%)	0 (0%)	3 (7%)
<b>iNO</b>	29 (9%)	0 (0%)	6 (15%)
<b>ECMO</b>	5 (2%)	0 (0%)	2 (5%)

Angaben der Daten in n (%)

RSV = Respiratory Syncytial Virus

## 4 Diskussion

### 4.1 RSV-Hospitalisierungsrate

Die Hospitalisierungsrate für eine RSV-Infektion beträgt bei gesunden Säuglingen 1 – 2%.<sup>80,81</sup> In unserer Studie war die ermittelte RSV-Hospitalisierungsrate 2,29% und die kalkulierte RSV-Hospitalisierungsrate 3,38%. Sie liegt etwas höher, als die Werte von anderen Studien. In einer türkischen Studie mit 250 Säuglingen war die RSV-Hospitalisierungsrate 1,24%. Davon waren 171 (68,4%) Reifgeborene.<sup>80</sup> Bei *Kusuda et al.*<sup>81</sup> betrug die Hospitalisierungsrate von reifgeborenen Kindern 1,82%.

In einer spanischen prospektiven Studie lag die RSV-Hospitalisierungsrate deutlich höher als in unserer Studie. Von 1858 Reifgeborenen hatten 129 Kinder eine RSV-assoziierte Krankenhausaufenthalt. Die Hospitalisierungsrate für Reifgeborene lag bei 6,9%.<sup>68</sup> Diese hohe Hospitalisierungsrate kann daran liegen, dass die Studie von *Olabarrieta et al.*<sup>68</sup> eine prospektive Studie war und unsere eine reine retrospektive Kohortenstudie. Derzeit gibt es sehr wenige RSV-Studien über Reifgeborene. Jedoch kann gesehen werden, dass ehemals intensivgepflegte Reifgeborene ein etwas höheres Risiko haben, wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden, als gesunde Säuglinge.

Die Reifgeborenen in unserer Studie wurden, wie bereits in den oberen Abschnitten erwähnt, in near term, term und post term Kinder unterteilt und miteinander verglichen. Die höchste Hospitalisierungsrate hatten post term Kinder mit 3,48%.

Near term infants, also 37 + 38 SSW, hatten eine Hospitalisierungsrate von 3,13%. Diese Rate sank bei term infants auf 0,98% und stieg wieder bei post term infants auf 3,48%. In dieser Studie wurden 4 Reifgeborene mit einem Gestationsalter von 41 SSW geboren. Kein Reifgeborenes mit einem Alter von 42 SSW hatte eine RSV-Infektion. In der Literatur wird die Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor für eine RSV-Infektion betrachtet. Jedoch kann in unserer Studie gesehen werden, dass near term und post term infants ebenfalls ein höheres Risiko haben als term infants und gesunde Säuglinge, wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden. Die Hospitalisierungsrate von term infants in unserer Studie entspricht der Risikorate von gesunden Säuglingen.

In der Studie von *Kusuda et al.*<sup>81</sup> konnte bei den Reifgeborenen von der 37 SSW bis zur 40 SSW eine stetige Zunahme der RSV-Hospitalisierung gesehen werden. Die

Anzahl der Hospitalisierungen für 40 und 41 SSW waren gleich. Die Hospitalisierungsrate für 42 SSW war unterhalb der Rate für 37 SSW.

## 4.2 Risikofaktoren

In der Literatur werden viele Risikofaktoren für eine schwere RSV-Infektion beschrieben. Das Ziel dieser Studie war es festzustellen, ob diese Faktoren bei ehemals intensivgepflegten Reifgeborenen das Risiko einer RSV-Hospitalisierung im ersten Lebensjahr erhöhen. Folgende Risikofaktoren wurden unter Betracht gezogen: Das Geschlecht, das Gestationsalter, das Gestationsgewicht, der Entlassungsmonat von der Ersthospitalisierung, Immundefizienz, neurologische/neuromuskuläre Grunderkrankung, zystische Fibrose, Mehrling, Geschwister, das Nikotinkonsum in der Schwangerschaft und Information über Crowding  $\geq 5$  Personen im Haushalt.

Insgesamt wurden 24 RSV-Hospitalisierungen bei den ehemals intensivgepflegten Reifgeborenen verzeichnet. Diese Daten wurden mit anderen respiratorischen Hospitalisierungen (mit RSV-negativem Test oder nicht) verglichen.

Das männliche Geschlecht wird in einigen Studien als ein Risikofaktor für eine schwere RSV-Infektion betrachtet. *Simoës et al.*<sup>69</sup> stellten ein relatives Risiko vom Jungen zu Mädchen von 1,425:1 fest. Auch in der Studie von *Weigl et al.*<sup>70</sup> war die Inzidenzrate von Jungen relativ ähnlich und lag bei 1,58:1.

Diese Zahlen ähneln unseren Ergebnissen sehr. In unserer gesamten Studienpopulation waren 59% Jungen und 41% Mädchen (1,44:1). Von den 23 RSV-infizierten Reifgeborenen waren 57% Jungs und hatten eine ähnliche Risikorate vom Jungen zu Mädchen von 1,32:1. Ebenfalls war das männliche Geschlecht bei der gesamten respiratorischen Hospitalisierung (RSV positive, negative, non determined Hospitalisierungen eingeschlossen) mit 63% tendenziell deutlich häufiger betroffen. Die Inzidenzrate lag bei 1,70:1. Jedoch konnte in unserer Kohorte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Geschlechtern und der RSV-Infektion gefunden werden ( $p = 0,516$ ). Dieses Ergebnis kann auch von anderen Studien bestätigt werden.<sup>13,54,67,73,82</sup> *Hall et al.*<sup>67</sup> konnten in ihrer retrospektiven Studie keinen signifikanten Zusammenhang finden ( $p = 0,54$ ). *Houben et al.*<sup>73</sup> untersuchten prospektiv 298 gesunde Reifgeborene und konnten ebenfalls kein erhöhtes Risiko für das männliche Geschlecht finden ( $p = 0,45$ ).

Das Alter vor RSV-Saisonbeginn wird ebenfalls als ein wichtiger Einflussfaktor für eine schwere RSV-Infektion gesehen. Die höchsten Hospitalisierungsraten werden generell im Alter von 6 Wochen bis 6 Monaten beobachtet.<sup>9,13,66–68</sup> In unserer Studie waren bei 83,3% der RSV-Hospitalisierungen die PatientInnen  $\leq$  6 Monate alt. Die höchsten Hospitalisierungsraten waren bei Kindern im 1. Lebensmonat (29,1%) und im 2. Lebensmonat (16,7%) zu beobachten. In unserer Studie konnte, wie in anderen Literaturen beschrieben, das Alter als Risikofaktor für eine RSV-Hospitalisierung bei ehemals intensivgepflegten Reifgeborenen bestätigt werden ( $p = 0,003$ ).

Auch in der Studie von *Hall et al.*<sup>67</sup> war die höchste Hospitalisierungsrate bei Kindern im 1. Lebensmonat. Sie konnten nachweisen, dass das jüngere Alter unabhängig von Früh- oder Reifgeborenen ein Risikofaktor für eine schwere RSV-Infektion war ( $p < 0,001$ ).<sup>67</sup>

Das Geburtsgewicht hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf eine RSV-Infektion. In vielen Studien wird vor allem ein niedriges Geburtsgewicht  $< 2500$  Gramm als ein begünstigter Faktor für eine RSV-Infektion beschrieben.<sup>71,82,83</sup> Auch ein erhöhtes Geburtsgewicht kann eine RSV-Infektion begünstigen. In der Studie von *Houben et al.* konnte bei Reifgeborenen mit einem Geburtsgewicht  $> 4000$  Gramm ein erhöhtes Risiko für eine RSV-Infektion nachgewiesen werden ( $p = 0,01$ ).<sup>73</sup>

In unserer Studie hatte das Geburtsgewicht keinen signifikanten Einfluss auf eine RSV-Hospitalisierung. Keines der RSV-positiven Kinder hatte ein niedriges Geburtsgewicht  $< 2500$  Gramm. Nur 2 von 23 RSV-verifizierten Kindern hatten ein Gewicht  $> 4000$  Gramm.

In vielen Studien werden Geschwister als ein bekannter Risikofaktor für eine RSV-Infektion gesehen.<sup>13,63,67,69,71,73</sup> Vor allem Geschwister, die Kindergärten besuchen, sind dem Respiratory Syncytial Virus durch Kontakt mit anderen Kindern und gemeinsamen Spielzeugen exponiert. Diese Geschwister sind wichtige Überträger des RS-Virus.<sup>63,67</sup> Auch Säuglinge und Kinder, die Kindertagesbetreuung mit anderen Kindern ihrer Altersgruppe besuchen, haben ein signifikant erhöhtes Risiko an einer schweren RSV-Infektion zu erkranken.<sup>67,71,73</sup>

In unserer Kohorte hatten 70% der RSV-infizierten Reifgeborenen Geschwister, die signifikant für die Entwicklung einer RSV-Infektion bei den ehemals intensivgepflegten Reifgeborenen beeinflusst haben ( $p = 0,019$ ). Leider wurde das Alter der Geschwister bei der Datenerhebung nicht beachtet. Bei einer weiteren Studie könnte dieser Punkt genauer betrachtet werden, um herauszustellen, bis zu welchem Alter des

Geschwisterkindes der Einfluss auf eine RSV-Infektion bestehen bleibt. In der großen Studie von *Hall et al.*<sup>67</sup> konnte bei Geschwistern im Alter von 5 – 18 Jahren kein signifikanter Einfluss mehr auf eine RSV-Infektion gefunden werden.

Ebenfalls ist Crowding ein wichtiger begünstigter Faktor für eine RSV-Infektion. In unserer Studie wurden  $\geq 5$  Personen im Haushalt als Crowding bezeichnet. Einen signifikanten Einfluss von Crowding auf eine RSV-Infektion konnte jedoch in unserer Studie nicht nachgewiesen werden.

Eine Entlassung während einer RSV-Saison wird als Risikofaktor beschrieben. In unserer Studie wurden 61% der Reifgeborenen, die später eine RSV-Infektion hatten, in den Risikomonaten entlassen. Mehr als die Hälfte der Kinder, die wegen eines anderen Atemwegsinfektes hospitalisiert wurden, wurden außerhalb der RSV-Saison entlassen. Einen signifikanten Einfluss vom Entlassungsmonat in der RSV-Saison auf eine RSV-Hospitalisierung konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden.

In unserer Studie waren alle Reifgeborene mit einer nachgewiesenen RSV-Infektion Einlinge. Ob Mehrlinge bei ehemals intensivgepflegten Reifgeborenen ein Risikofaktor sind, kann unter diesen Umständen nicht ausgeschlossen werden, da in der gesamten Studienpopulation von 1005 Kindern nur 14 Mehrlinge waren.

Andere bekannte Risikofaktoren wie Immundefizienz,<sup>53,62,64</sup> zystische Fibrose,<sup>53,59</sup> neurologische/neuromuskuläre Grunderkrankungen,<sup>51,53,63</sup> die in vielen Studien als ein großer Einflussfaktor für eine schwere RSV-Infektion betrachtet und nachgewiesen wurden, wurden hier in dieser Studie als Solcher nicht bestätigt. Der Grund dafür ist, dass in der gesamten Studienpopulation von 1005 Reifgeborenen nur ein Kind eine angeborene Immundefizienz und eines eine zystische Fibrose hatte. Beide Kinder wurden im Laufe ihres ersten Lebensjahres nicht wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert. Von 6% der Studienpopulation, die eine neuromuskuläre/neurologische Grunderkrankung hatte, hatte nur ein Kind eine RSV-Infektion. Aufgrund der geringen Fallzahl an Reifgeborenen mit immunologischen und neurologischen Grunderkrankungen und Mukoviszidose, die an RSV-Infektion erkrankt waren, konnten diese Faktoren nicht als Risikofaktor ausgeschlossen werden.

### **4.3 Das klinische Bild**

In Literatur und in Studien wird beschrieben, dass das Respiratory Syncytial Virus bei Säuglingen und Kleinkindern eine Bronchiolitis und Pneumonie verursacht.<sup>1,2,67,68,82,84</sup>

In der Studie von *Rietveld et al.*<sup>82</sup> hatten 93% der RSV-infizierten Kinder eine Bronchiolitis und Pneumonie. *Hall et al.*<sup>67</sup> konnten zeigen, dass insgesamt 85% der hospitalisierten Kinder < 12 Lebensmonaten eine Bronchiolitis hatten. Davon waren 55% RSV-assoziierte Hospitalisierungen. In einer russischen Studie kam heraus, dass Reifgeborene signifikant häufiger mit einer RSV-Bronchiolitis und Frühgeborene eher mit einer RSV-Pneumonie diagnostiziert wurden.<sup>84</sup> Diese Daten stimmen mit unseren Ergebnissen überein. In unserer Studie war genau die Hälfte der RSV-Hospitalisierungen durch eine Bronchiolitis bedingt und 29% durch eine obstruktive Bronchitis. Die Diagnose Pneumonie wurde bei keiner der RSV-Hospitalisierungen gestellt.

Bei Kindern, die wegen einer anderen respiratorischen Ursache hospitalisiert wurden, wurde am häufigsten eine Rhinitis, Pharyngitis oder Pneumonie diagnostiziert. 36% der Hospitalisierungen waren wegen einer obstruktiven Bronchitis und 4% wurden wegen einer Bronchiolitis hospitalisiert. Es ist deutlich zu sehen, dass das klinische Merkmal einer RSV-Infektion eine Bronchiolitis ist, wogegen Kinder mit einer anderen respiratorischen Atemwegsinfektion ein gemischtes klinisches Bild zeigen.

Das RS-Virus kommt in den gemäßigten Zonen zwischen 01. November und 30. April vor.<sup>2,9</sup> Auch in unserer Studie war die saisonale Verteilung der meisten RSV-Hospitalisierungen (91,7%) wie erwartet in den RSV-Risikomonaten. *Weigl et al.*<sup>11</sup> konnten in ihrer 7-jährigen Studie beobachten, wie der Beginn der RSV-Saison zwischen Dezember und Februar und das Ende zwischen März und Juli variieren kann. Vor allem wurde bemerkt, dass nach einem späten Saisonbeginn, im darauffolgenden Jahr ein früherer Beginn folgen kann. In unserer Studie waren 2 RSV-assoziierten Hospitalisierungen im Mai (2006 und 2012). Es könnte durchaus sein, dass die RSV-Saison in 2006 und in 2012 spät geendet hatte und aufgrund dessen diese 2 Hospitalisierungen im Mai stattfanden.

In unserer Studie war die Aufenthaltsdauer der RSV-assoziierten Reifgeborenen im Durchschnitt länger mit 7,25 Tagen als bei jenen Kindern mit einem anderen respiratorischen Infekt (6,22 Tagen). Dieses ähnliche Ergebnis konnte auch in einer Studie von *Van de Steen et al.*<sup>84</sup> gefunden werden. In dieser Studie wurden Reifgeborene und Frühgeborene mit einer RSV-Infektion aus Mittel- und Südeuropa verglichen. Die Reifgeborenen hatten, ähnlich wie in unserer Studie, eine mittlere Aufenthaltsdauer von 8 Tagen. 43% dieser Reifgeborenen wurden für 4 – 7 Tage im Krankenhaus wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert. *Resch et al.*<sup>85</sup> untersuchten

281 Kinder im Alter von < 2 Jahren, die wegen eines respiratorischen Infektes aufgenommen wurden. 58 Kinder waren mit RSV infiziert. Die Aufenthaltsdauer von RSV-verifizierten Kinder lag durchschnittlich bei 8,9 Tagen im Gegensatz zu RSV-negativen Hospitalisierungen mit 5,3 Tagen ( $p < 0,001$ ). Gleich wie in unserer Studie hatten RSV-infizierte Kinder einen längeren Klinikaufenthalt.

In anderen Studien hatten Reifgeborene eine kürzere Aufenthaltsdauer als unsere Kohorte. In einer spanischen Studie hielten die Reifgeborenen sich durchschnittlich für 4,8 Tage im Krankenhaus auf.<sup>68</sup> In der Studie von *Murray et al.*<sup>59</sup> wurden die Reifgeborenen wegen einer RSV-Infektion im Durchschnitt nur für einen Tag (0-3 Tage) hospitalisiert. Diese beiden Studien zeigten eine deutlich kürzere Aufenthaltsdauer als die RSV-positiven und -negativen Hospitalisierungen in unserer Studie. Jedoch konnte in unserer Kohorte kein signifikanter Zusammenhang zwischen RSV-positiven und -negativen Hospitalisierungen mit einem längeren Aufenthalt nachgewiesen werden.

In unserer Studie wurden 3 RSV-positive Hospitalisierungen auf die ICU verlegt (12,5%) und hatten eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 6,67 Tagen. Im Vergleich mit den RSV-negativen Hospitalisierungen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der ICU-Aufenthaltsdauer bei RSV-positiven und -negativen Kindern ( $p = 0,447$ ).

Unsere Erkenntnis stimmte somit mit einem Ergebnis in einer Studie aus Russland überein. Die Reifgeborenen hatten eine ICU-Aufenthaltsdauer von 7 Tagen.<sup>84</sup>

Die 3 RSV-infizierten Kinder wurden in der ICU im Durchschnitt für 4 Tage beatmet. 5 von 10 RSV-negativen Kindern, die auf die ICU verlegt wurden, benötigten eine mechanische Atemhilfe für 15,8 Tage. Für den Bedarf an Atemhilfe konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, jedoch nicht für die Beatmungsdauer.

Der Schweregrad einer RSV-Infektion ist schwer zu beurteilen. In vielen Studien wird dieser Grad meist als eine Interpretation von Aufenthaltsdauer, Beatmungsdauer und ICU-Aufenthaltsdauer angegeben. In unserer Studie wurde der Schweregrad mit dem LRI-Score beurteilt. Die RSV-positiven Kinder hatten einen klinisch schwereren Verlauf mit einem durchschnittlichen LRI-Score von 2,99 als die Kinder mit einer anderen respiratorischen Atemwegsinfektion (LRI-Score von 1,99) ( $p < 0,001$ ). Auch in der Studie von *Resch et al.*<sup>85</sup> hatten die RSV-infizierten Kinder einen LRI-Score von 2,9 im Vergleich zu RSV-negativen Kindern mit LRI-Score 1,8.

## 4.4 Limitationen

Unsere Studie ist eine retrospektive Studie. Keine der PatientInnen wurde von uns persönlich untersucht. Alle Daten wurden aus der lokalen Datenbank der Abteilung Neonatologie mithilfe von Arztbriefen, Aufnahmezustand, Dekursen und Labordaten erhoben. Es wird davon ausgegangen, dass die erhobenen Daten von den jeweiligen behandelnden ÄrztInnen gewissenhaft und vollständig dokumentiert wurden. Bei unvollständigen klinischen Informationen wie Aufnahmezustand, klinischem Verlauf oder Behandlung des Kindes kann die Korrektheit der Ergebnisse nicht gewährleistet werden. Fehlende Dokumentationen könnten die erhobenen Daten und Ergebnisse verfälschen.

Ein weiterer Schwachpunkt unserer Studie lag darin, dass bei 159 Hospitalisierungen aufgrund einer respiratorischen Infektion nur 51 Hospitalisierungen (28%) einen negativen laborchemischen RSV-Befund aufwiesen. 108 Hospitalisierungen wurden nicht auf das RS-Virus getestet, davon waren 65 Hospitalisierungen in der RSV-Saison. Um genau dieses Problem zu beheben, wurden 70% der Hospitalisierungen in der RSV-Saison im Alter von  $\leq 6$  Monaten mit einem LRI Score von  $\geq 3$  in Form einer kalkulierten Hospitalisierungsrate mitberechnet. Jedoch können auch einzelne RSV-Infektionen außerhalb der Winterzeit beobachtet werden<sup>12</sup> und somit auch in unserer Studie nicht ausgeschlossen werden.

Die nächste Schwäche dieser Studie ist, den Schweregrad der RSV-Infektion zu beurteilen. Der LRI-Score ist eine rein klinische Beurteilung und war nicht in den Arztbriefen als solcher dokumentiert. Anhand des beschriebenen klinischen Status wurde dieser Score bestimmt. Durch fehlende Dokumentationen kann diese Beurteilung nicht gänzlich richtig sein und somit die Ergebnisse verfälschen.

Da unsere Studie retrospektiv war, können keine Fehler gänzlich ausgeschlossen werden. Jedoch wurden die Daten sehr gewissenhaft und sorgfältig erhoben, um Fehler zu minimieren.

## 4.5 Zusammenfassung

Unsere retrospektive Studie untersuchte die RSV-Hospitalisierungsrate bei ehemals intensivgepflegten Reifgeborenen im ersten Lebensalter. Verglichen mit gesunden Säuglingen hatten die Reifgeborenen in unserer Kohorte ein etwas höheres Risiko, an wegen einer RSV-Infektion mit 2,29% hospitalisiert zu werden. Die Reife des Neugeborenen ist ein wichtiger Einflussfaktor. Near term und post term hatten im Vergleich zu term infants ein deutlich höheres Risiko, an aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden.

Wie erwartet, wurden fast alle RSV-Aufnahmen in den Wintermonaten verzeichnet. Reifgeborene mit einem oder mehreren Geschwistern hatten im Vergleich zu Einzelkindern ein deutlich höheres Risiko an einer RSV-Infektion zu erkranken.

Jungen wurden häufiger wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert, jedoch konnte das männliche Geschlecht nicht als Risikofaktor verifiziert werden.

Ebenfalls konnten zystische Fibrose, immunologische, neurologische/neuromuskuläre Grunderkrankungen, Mehrlinge und Nikotinkonsum in der Schwangerschaft als Risikofaktoren nicht ausgeschlossen werden. Entlassungen in der RSV-Saison scheinen eine RSV-Infektion nicht zu begünstigen.

Die RSV-infizierten Reifgeborenen waren jünger, hatten einen längeren Aufenthalt in der Klinik und einen schweren klinischen Verlauf als Kinder mit einem anderen Atemwegsinfekt.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Doerr HW, Gerlich WH. *Medizinische Virologie: Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie viraler Erkrankungen*. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2010.
2. RKI - RKI-Ratgeber für Ärzte - Respiratorische Synzytial-Virus-Infektionen (RSV),  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_RSV.html;jsessionid=9144A4CFBB5401431403385E4CFA347D.1\\_cid298#doc2394298bodyText3](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html;jsessionid=9144A4CFBB5401431403385E4CFA347D.1_cid298#doc2394298bodyText3) (accessed 27 January 2018).
3. Collins P, Melero J. Progress in understanding and controlling respiratory syncytial virus: still crazy after all these years. *Virus Res* 2011; 162: 80–99.
4. Darai G, Handermann M, Sonntag H, et al. *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen*. 4. Auflage. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2012.
5. Bossert B, Conzelmann K-K. Respiratory syncytial virus (RSV) nonstructural (NS) proteins as host range determinants: a chimeric bovine RSV with NS genes from human RSV is attenuated in interferon-competent bovine cells. *J Virol* 2002; 76: 4287–93.
6. Synagis® Injection for Infants - Pediatric Pulmonologists,  
<http://pedilung.com/pediatric-lung-diseases-disorders/synagis-injection-infants/> (accessed 11 March 2018).
7. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg* 1957; 66: 281–90.
8. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (cca) II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg* 1957; M: 291–300.
9. Simoes EAF. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354: 847.
10. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140: 543–6.
11. Weigl JAI, Puppe W, Schmitt HJ. Seasonality of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period. *Infection* 2002; 30: 186–192.
12. Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al. Latitudinal Variations in Seasonal Activity of Influenza and Respiratory Syncytial Virus (RSV): A Global

- Comparative Review. *PLoS One* 2013; 8: 3–4.
13. Hall CB, Geoffrey A. Respiratory Syncytial Virus – Associated Hospitalizations Among Children Less Than 24 Months of Age. *Pediatrics* 2013; 132: e341-8.
  14. Cane PA. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol* 2001; 11: 103–16.
  15. Hall CB, Douglas RG, Schnabel KC, et al. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun* 1981; 33: 779–783.
  16. Hall CB, Douglas RG, Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980; 141: 98–102.
  17. Hall CB, Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981; 99: 100–103.
  18. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 2012.
  19. Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the “ Cold War ” has not ended. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 590–596.
  20. Hall CB, Douglas Jr. RG, Geiman JM. Respiratory syncytial virus infections in infants: quantitation and duration of shedding. *J Pediatr* 1976; 89: 11–15.
  21. Hall CB, Geiman JM, Douglas Jr. RG, et al. Control of nosocomial respiratory syncytial viral infections. *Pediatrics* 1978; 62: 728–732.
  22. Othumpangat S, Gibson LF, Samsell L, et al. NGF is an essential survival factor for bronchial epithelial cells during respiratory syncytial virus infection. *PLoS One*; 4. Epub ahead of print 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0006444.
  23. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, et al. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol* 2007; 20: 108–119.
  24. Hoffman SJ, Laham FR, Polack FP. Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: The lungs, the virus and the immune response. *Microbes Infect* 2004; 6: 767–772.
  25. Krilov LR, Hendry RM, Godfrey E, et al. Respiratory virus infection of peripheral blood monocytes: correlation with ageing of cells and interferon production in vitro. *J Gen Virol* 1987; 68 ( Pt 6): 1749–1753.
  26. Domurat F, Roberts Jr. NJ, Walsh EE, et al. Respiratory syncytial virus infection of human mononuclear leukocytes in vitro and in vivo. *J Infect Dis* 1985; 152: 895–902.
  27. Eiland LS. Respiratory syncytial virus: diagnosis, treatment and prevention. *J*

- Pediatr Pharmacol Ther* 2009; 14: 75–85.
28. Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: Past, present, and future. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 324–347.
  29. Ralston S, Hill V. Incidence of Apnea in Infants Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: A Systematic Review. *J Pediatr* 2009; 155: 728–733.
  30. Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying Hospitalized Infants Who Have Bronchiolitis and Are at High Risk for Apnea. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 441–447.
  31. Bruhn FW, Mokrohisky ST, McIntosh K. Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. *J Pediatr* 1977; 90: 382–6.
  32. Jepsen MT, Trebbien R, Emborg HD, et al. Incidence and seasonality of respiratory syncytial virus hospitalisations in young children in Denmark, 2010 to 2015. *Eurosurveillance* 2018; 23: 1–8.
  33. Brown DL, Frank JE. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774–1793.
  34. Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1994; 71: 463–469.
  35. Downes JJ, Wood DW, Striker TW, et al. Acute respiratory failure in infants with bronchiolitis. *Anesthesiology* 1968; 29: 426–434.
  36. Perrotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Libr* 2016; CD004873.
  37. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD001266.
  38. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, et al. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991; 118: 807–811.
  39. Amirav I, Balanov I, Gorenberg M, et al. Beta-agonist aerosol distribution in respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *J Nucl Med* 2002; 43: 487–91.
  40. Hartling L, Bialy L, Vandermeer B, et al. Epinephrine for bronchiolitis ( Review ) Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane database Syst Rev* 2011; 6–8.
  41. Goh A, Chay OM, Foo AL, et al. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Med J* 1997; 38: 326–8.
  42. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral

- bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD004878.
43. Plint AC, Johnson DW, Patel H, et al. Epinephrine and Dexamethasone in Children with Bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2079–2089.
  44. Simões EAF, Bont L, Manzoni P, et al. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Infect Dis Ther* 2018; 7: 87–120.
  45. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, et al. A Controlled Trial of Aerosolized Ribavirin in Infants Receiving Mechanical Ventilation for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection. *N Engl J Med* 1991; 325: 24–29.
  46. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, et al. Pharmacologic Treatment of Bronchiolitis in Infants and Children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 127–137.
  47. Farley R, Gkp S, Eriksson L, et al. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age ( Review ). Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD005189.pub4.
  48. Resch B. Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankung. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2009; 157: 272–272.
  49. CHMP. ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000257/WC500056908.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf) (accessed 22 April 2018).
  50. Virus RS. Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern. 2012; 19.
  51. Purcell K, Fergie J. Driscoll Children’s Hospital Respiratory Syncytial Virus Database: Risk Factors, Treatment and Hospital Course in 3308 Infants and Young Children, 1991 to 2002. *Pediatric Infectious Disease Journal*. Epub ahead of print 2004. DOI: 10.1097/01.inf.0000126273.27123.33.
  52. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137: 865–870.
  53. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, et al. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory

- syncytial virus hospitalization: A population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 810–817.
54. Gooch KL, Notario GF, Schulz G, et al. Comparison of risk factors between preterm and term infants hospitalized for severe respiratory syncytial virus in the Russian Federation. *Int J Womens Health* 2011; 3: 133–138.
  55. About Cystic Fibrosis | CF Foundation, <https://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/> (accessed 12 April 2018).
  56. Mukoviszidose e.V. - Bundesverband Cystische Fibrose, <https://www.muko.info/> (accessed 12 April 2018).
  57. Leitfaden für Elter E, Szépfalusi CF-Zentrum Leitung U-PZ, Renner OS. Kinder mit Cystischer Fibrose und ihre Betreuung, [www.meduniwien.ac.at/kinderklinik](http://www.meduniwien.ac.at/kinderklinik) (accessed 12 April 2018).
  58. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J* 2007; 29: 522–526.
  59. Murray J, Bottle A, Sharland M, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: A population-based birth cohort study. *PLoS One*; 9. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0089186.
  60. Metz J, Eber E, Resch B. Respiratory Syncytial Virus Infection-associated Hospitalization Rates in Infants and Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 545–548.
  61. van Ewijk BE, van der Zalm MM, Wolfs TFW, et al. Viral respiratory infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 31–36.
  62. Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. *Paediatric Respiratory Reviews* 2009; 10: 148–153.
  63. Sommer C, Resch B, Simoes EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J* 2011; 5: 144–154.
  64. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, et al. Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Children with Chronic Diseases. *Infect Dis Ther* 2017; 6: 383–411.
  65. Moyes J, Cohen C, Pretorius M, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infection hospitalizations among HIV-infected and HIV-uninfected South African children, 2010-2011. *J Infect Dis*.

Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1093/infdis/jit479.

66. Svensson C, Berg K, Sigurs N, et al. Incidence, risk factors and hospital burden in children under five years of age hospitalised with respiratory syncytial virus infections. *Acta Paediatr* 2015; 104: 922–926.
67. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N Engl J Med* 2009; 360: 588–598.
68. Olabarrieta I, Gonzalez-Carrasco E, Calvo C, et al. 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: 469–473.
69. Simoes E a F. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 2003; 143: S118–S126.
70. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Incidence of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 452–459.
71. Haerskjold A, Kristensen K, Kamper-Jørgensen M, et al. Risk Factors for Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 35: 1.
72. Grimwood K, Cohet C, Rich FJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis hospital admission in New Zealand. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 1333–1341.
73. Houben ML, Bont L, Wilbrink B, et al. Clinical Prediction Rule for RSV Bronchiolitis in Healthy Newborns: Prognostic Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2011; 127: 35–41.
74. Nielsen HE, Siersma V, Andersen S, et al. Respiratory syncytial virus infection - Risk factors for hospital admission: A case-control study. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2003; 92: 1314–1321.
75. Gürkan F, Kiral A, Dağlı E, et al. The effect of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 465–8.
76. Bulkow LR, Singleton RJ, Karron R a, et al. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection among Alaska native children. *Pediatrics* 2002; 109: 210–6.
77. Bachrach VRG, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the Risk of Hospitalization for Respiratory Disease in Infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 237.

78. Duijts L, Jaddoe VW V., Hofman A, et al. Prolonged and Exclusive Breastfeeding Reduces the Risk of Infectious Diseases in Infancy. *Pediatrics*. Epub ahead of print 2010. DOI: 10.1542/peds.2008-3256.
79. am Esch JS, Bause H, Kochs E, et al. (eds). *Anästhesie Duale Reihe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. Epub ahead of print 2011. DOI: 10.1055/b-001-2158.
80. Alan S, Erdeve O, Cakir U, et al. Outcome of the Respiratory Syncytial Virus related acute lower respiratory tract infection among hospitalized newborns : a prospective multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 7058: 1–8.
81. Kusuda S, Takahashi N, Saitoh T, et al. Survey of pediatric ward hospitalization due to respiratory syncytial virus infection after the introduction of palivizumab to high-risk infants in Japan. *Pediatr Int* 2011; 53: 368–373.
82. Rietveld E, Vergouwe Y, Steyerberg EW, et al. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children: development of a clinical prediction rule. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 201–207.
83. Cilla G, Sarasua A, Montes M, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 506–513.
84. Van de Steen O, Miri F, Gunjaca M, et al. The Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease Among Children Younger than 1 Year in Central and Eastern Europe. *Infect Dis Ther* 2016; 5: 125–137.
85. Resch B, Gusenleitner W, Müller W. The impact of respiratory syncytial virus infection: A prospective study in hospitalized infants younger than 2 years. *Infection* 2002; 30: 193–197.