

Diplomarbeit

RSV-Rehospitalisierungsrate in den ersten zwölf
Lebensmonaten bei Frühgeborenen
der 33 (+0) bis 34 (+6) Schwangerschaftswoche
im Vergleich zu anderen respiratorischen Infektionen
Eine retrospektive Kohortenstudie an der Kinderklinik Graz

eingereicht von

Magdalena Hubner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz /

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

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

Graz, am 11.10.2018

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 11.10.2018

Magdalena Hubner eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir insbesondere bei der Erstellung dieser Arbeit, aber auch das gesamte Studium über eine große Unterstützung waren.

Allen voran gilt mein Dank vor allem meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch unter dessen kompetenter Anleitung ich diese wissenschaftliche Arbeit verfassen durfte. Mit seiner beständigen Hilfe, seinem Knowhow und seiner motivierenden Art hat er maßgeblich zur Erstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit beigetragen.

Ich möchte mich außerdem bei den Sekretärinnen der Neonatologie bedanken, die durch ihre freundliche und hilfsbereite Art ein sehr angenehmes Arbeitsklima bei der Erhebung der Daten geschaffen haben.

Den größten Dank möchte ich meiner Familie und meinem Freund aussprechen, die mir stets den Rücken gestärkt haben und mir so den nötigen Halt in diesem Studium gaben. Besonders bedanken möchte ich mich hierbei bei meinen Eltern, die mir unermüdlich zur Seite standen. Großer Dank gebührt auch meinen Großeltern, meiner Schwester und meiner Cousine.

Schlussendlich möchte ich mich noch bei meinen lieben FreundInnen bedanken. Durch diese Freundschaften wurden die vielen Stunden in der Bibliothek ertragbarer und so mancher Abend sehr viel amüsanter.

Danke.

Zusammenfassung

Hintergrund

Das Respiratory Syncytial Virus gehört weltweit zu den häufigsten Ursachen von Infektionen der unteren Atemwege. Das Virus kann in bestimmten Risikogruppen eine Hospitalisation notwendig machen, die in manchen Fällen eine intensivmedizinische Betreuung erfordert. Frühgeborene haben aufgrund ihres noch unreifen Immunsystems und ihrer nicht vollständig entwickelten Atemwege ein besonders hohes Risiko an RSV-assoziierten Atemwegsinfekten zu erkranken. Diese Diplomarbeit ermittelt die Rehospitalisierungsrate bei Frühgeborenen der 33 (+0) – 34 (+6) SSW von RSV-Infektionen im Vergleich zu allen anderen Atemwegsinfekten. Zusätzlich werden die Risikofaktoren von respiratorischen Infekten und der Verlauf der Rehospitalisierungen untersucht.

Methodik

Die Daten aller Frühgeborenen der 33 (+0) – 34 (+6) SSW, die im Zeitraum 01.01.2005 - 31.12.2015 an der Univ. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz zur Welt kamen, wurden im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie erfasst und untersucht. Bei diesen Kindern wurde die Rehospitalisierungsrate bei respiratorischen Infekten im ersten Lebensjahr ermittelt. Die Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem openMedocs erhoben und mittels Excel und Minitab analysiert.

Ergebnisse

Die Studienpopulation umfasst 1164 Frühgeborene. 180 (15,5%) Kinder wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes hospitalisiert. Die RSV-Rehospitalisierungsrate beträgt mit 38 Kindern 3,3%. Somit waren 21,1% aller respiratorischen Hospitalisierungen RSV-positiv. Das männliche Geschlecht (p-Wert: 0,035), Geschwister (p-Wert: <0,001), Nikotinabusus in der Schwangerschaft (p-Wert: 0,038) und die Notwendigkeit einer Beatmung nach der Geburt (p-Wert: 0,009) stellen signifikante Risikofaktoren für eine respiratorische Rehospitalisierung dar. An RSV erkrankte Kinder wurden signifikant häufiger in der 34.Schwangerschaftswoche geboren, als Kinder mit einem RSV-negativen Infekt (p-Wert: 0,040). Das Vorhandensein von Geschwistern (p-Wert: 0,028) und die Entlassung nach der Geburt in der RSV-Risikosaison (p-Wert: 0,006) konnten als signifikante Risikofaktoren für

eine RSV-bedingte Hospitalisation identifiziert werden. Frühgeborene mit einem RSV-positiven Atemwegsinfekt waren jünger (Mittelwert, 3,72 vs. 5,37 Monate, p-Wert: 0,005) und benötigten einen längeren Spitalsaufenthalt (Mittelwert: 7,94 vs. 4,99 Tage, p-Wert: < 0,001). Sie wurden häufiger einer Intensiv Care Unit zugewiesen (p-Wert: 0,005) und verweilten dort auch länger (Mittelwert: 1,9 vs. 0,1 Tage, p-Wert: 0,009). RSV-positive Kinder erhielten länger Sauerstoff (Mittelwert: 0,6 vs. 0,04 Tage, p-Wert: < 0,001), wurden häufiger beatmungspflichtig (p-Wert: 0,009) und wurden länger mechanisch beatmet (Mittelwert: 1,13 vs. 0,04 Tage, p-Wert: 0,013). Der LRI-Score war bei RSV-bedingten Infekten signifikant höher (Mittelwert: 3,37 vs. 2,02 Score p-Wert: <0,001).

Schlussfolgerung

Mit 3,3% liegt die in dieser Studie ermittelte RSV-Rehospitalisierungsrate bei Frühgeborenen der 33 (+0) – 34 (+6) Schwangerschaftswoche im Vergleich zu anderen Studien im Rahmen des zu erwartenden Bereiches. Eine Entlassung nach der Geburt in der Risikosaison und Geschwister erwiesen sich als signifikante Risikofaktoren für eine RSV-Rehospitalisierung. Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 34 Schwangerschaftswochen wurden signifikant häufiger wegen eines RSV-positiven Infektes hospitalisiert, als wegen eines Infektes anderer Genese. Der Verlauf einer RSV-Infektion war im Vergleich zu anderen respiratorischen Infekten schwerwiegender.

Schlüsselwörter: RSV-Infektion, moderate bis späte Frühgeborene, Rehospitalisierungsrate, Risikofaktoren

Abstract

Background

The Respiratory Syncytial Virus is one of the most common causes of lower respiratory tract infections worldwide. The virus can make rehospitalization necessary in certain risk groups, which in some cases requires intensive medical care. Premature babies have a particularly high risk of RSV-associated respiratory tract infections due to their immature immune system and their incompletely developed respiratory tract. This thesis determines the rehospitalization rate in premature infants of 33 (+0) - 34 (+6) weeks of gestational age of RSV-infections compared to all other respiratory infections. In addition, the risk factors of respiratory infections and the course of rehospitalization are examined.

Patients and Methods

The data of all premature infants of the 33 (+0) - 34 (+6) weeks of gestational age born in the period 01. 01. 2005 - 31. 12. 2015 at the University Hospital for Gynaecology and Obstetrics in Graz were collected and examined in a retrospective cohort study. In these children, the rehospitalization rate for respiratory infections in the first year of life was determined. The data was collected from the opendMedocs hospital information system and analyzed using Excel and Minitab.

Results

The study population comprises 1164 premature infants. 180 (15. 5%) children were hospitalized due to a respiratory infection. 38 children represent an RSV-rehospitalization rate of 3.3%. Thus, 21.1% of all respiratory hospitalizations were RSV-positive. The male sex (p-value: 0.035), siblings (p-value: <0.001), nicotine abuse in pregnancy (p-value: 0.038) and the need for ventilation after birth (p-value: 0.009) represent significant risk factors for respiratory rehospitalization. Children suffering from RSV were born significantly more frequently in the 34th week of pregnancy than children with an RSV-negative infection (p-value: 0.040). The presence of siblings (p-value: 0.028) and postnatal discharge in the RSV-risk season (p-value: 0.006) could be identified as significant risk factors for RSV-related rehospitalization. Premature babies with an RSV-positive respiratory tract infection were younger (mean value, 3.72 vs. 5.37 months, p-value: 0.005) and needed a longer hospital stay (mean value: 7.94 vs. 4.99 days, p value: < 0.001). They were more frequently

assigned to an intensive care unit (p value: 0.005) and stayed there for a longer amount of time (mean: 1.9 vs. 0.1 days, p value: 0.009). RSV-positive children received oxygen for a longer period (mean: 0.6 vs. 0.04 days, p-value: < 0.001), were more frequently ventilated (p-value: 0.009) and needed longer mechanical ventilation (mean: 1.13 vs. 0.04 days, p-value: 0.013). The LRI-score was significantly higher for RSV-related infections (mean value: 3.34 vs. 2.02 score p-value: <0.001).

Conclusion

At 3.3 %, the RSV rehospitalization rate for premature babies in the 33 (+0) - 34 (+6) week of pregnancy determined in this study is within the expected range compared to other studies. A discharge after birth in the risk season and siblings proved to be significant risk factors. Premature babies with a gestational age of 34 weeks were hospitalized significantly more frequently because of an RSV-positive infection than because of an infection of other origin. The course of RSV-infection was more severe as in other respiratory infections.

Keywords: RSV-infection, moderate to late preterm, risk factors, rehospitalization rate

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1. Respiratory Syncytial Virus.....	3
1.1.1. Das Virus	3
1.1.2. Pathogenese und Pathophysiologie	4
1.1.3. Vorkommen.....	5
1.1.4. Übertragung	6
1.1.5. Risikofaktoren	6
1.1.6. Klinik	9
1.1.7. Komplikationen.....	10
1.1.8. Diagnostik	11
1.1.9. Therapie	12
1.1.10. Prävention.....	14
1.2. Palivizumab	15
1.2.1. Struktur und Wirkung	15
1.2.2. Anwendung und Struktur.....	15
1.2.3. Kontraindikationen und unerwünschte Wirkungen	15
1.2.5. Leitlinien.....	18
1.3. Fragestellungen.....	20
2. Patienten und Methoden	21
2.1. Studiendesign.....	21
2.2. Studienpopulation.....	21
2.3. Datenerfassung	21
2.4. Datenauswertung	22
2.5. Statistische Auswertung	23
3. Ergebnisse-Resultate.....	24
3.1. Basisdaten.....	24
3.2. Rehospitalisierungsrate	25
3.3. Risikofaktoren.....	26
3.3.1. Geschlecht	26
3.3.2. Bronchopulmonale Dysplasie.....	27
3.3.3. Congenital Heart Disease	28
3.3.4. Immunologische Erkrankungen.....	28
3.3.5. Zystische Fibrose	28
3.3.6. Neurologische Erkrankungen	28

3.3.7. Mehrlinge	29
3.3.8. Geschwister	30
3.3.9. Nikotinabusus in der Schwangerschaft	31
3.3.10. Entlassungsdatum nach der Geburt.....	32
3.3.11. Gestationsalter	34
3.3.12. Geburtsgewicht	35
3.3.13. Notwendigkeit einer Beatmung nach der Geburt	36
3.3.14. Kombinationen von Risikofaktoren.....	37
3.4. Prophylaxe mit Palivizumab	38
3.5. Hospitalisierungsdaten	40
3.5.1. Basisdaten	40
3.5.2. Klinische Hauptdiagnosen der hospitalisierten Kinder	41
3.5.3. RSV-positiv	41
3.5.4. RSV im Vergleich zu anderen respiratorischen Infektionen	43
4. Diskussion.....	49
4.1. RSV-Rehospitalisierungsrate im Vergleich zu allen anderen Atemwegsinfekten	49
4.2. RSV-Risikofaktoren	51
4.3. Hospitalisierungsdaten	54
4.3.1. Diagnosen.....	54
4.3.2. Saisonale Verteilung	54
4.4. Limitationen	56
4.5. Conclusio.....	57
5. Literaturverzeichnis	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verteilung der Häufigkeiten von respiratorischen Erregern	1
Abbildung 2 Aufbau des RS-Virus	3
Abbildung 3 Flussdiagramm	24
Abbildung 4 Rehospitalisierungen bezogen auf den Aufnahmemonat	26
Abbildung 5 Geschlecht als Risikofaktor.....	27
Abbildung 6 Geschwister als Risikofaktor.....	31
Abbildung 7 Entlassungsmonat nach der Geburt der gesamten Studienpopulation .	33
Abbildung 8 Entlassungsmonat im Vergleich.....	34
Abbildung 9 Kombination von Risikofaktoren	38
Abbildung 10 Respiratorische Rehospitalisierungen	40
Abbildung 11 Klinische Hauptdiagnosen	41
Abbildung 12 RSV-Fälle pro Jahr	42
Abbildung 13 Saisonale Verteilung im Vergleich	43
Abbildung 14 LRI-Score im Vergleich.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Kriterien für eine Hospitalisation (6).....	10
Tabelle 2 RSV-Risikocore 33 - 35 SSW (68).....	19
Tabelle 3 Basisdaten Studienpopulation	25
Tabelle 4 Geschlecht als Risikofaktor.....	27
Tabelle 5 Congenital heart disease	28
Tabelle 6 Neurologische Erkrankungen.....	29
Tabelle 7 Mehrlinge als Risikofaktor.....	30
Tabelle 8 Geschwister als Risikofaktor	31
Tabelle 9 Nikotinabusus in der Schwangerschaft	32
Tabelle 10 Risikoentlassungen.....	33
Tabelle 11 Gestationsalter.....	35
Tabelle 12 Gegenüberstellung der Verteilung des Geburtsgewichtes	36
Tabelle 13 Notwendigkeit einer Beatmung nach der Geburt	36
Tabelle 14 Dauer der Beatmung nach der Geburt in Tagen.....	37
Tabelle 15 Prophylaxe mit Palivizumab im Arztbrief empfohlen	39
Tabelle 16 Indikation für Prophylaxe mit Palivizumab laut RSV-Risikoscore ≥ 4	39
Tabelle 17 RSV-Risikofaktoren.....	42
Tabelle 18 Chronologisches Alter im Vergleich	44
Tabelle 19 Aufenthaltsdauer im Vergleich	44
Tabelle 20 ICU Zuweisungen im Vergleich.....	45
Tabelle 21 Aufenthaltsdauer auf der ICU im Vergleich.....	45
Tabelle 22 Sauerstoffbedarf	46
Tabelle 23 Beatmungspflichtig.....	46
Tabelle 24 Dauer der Beatmung in Tagen.....	47
Tabelle 25 LRI-Score im Vergleich	47

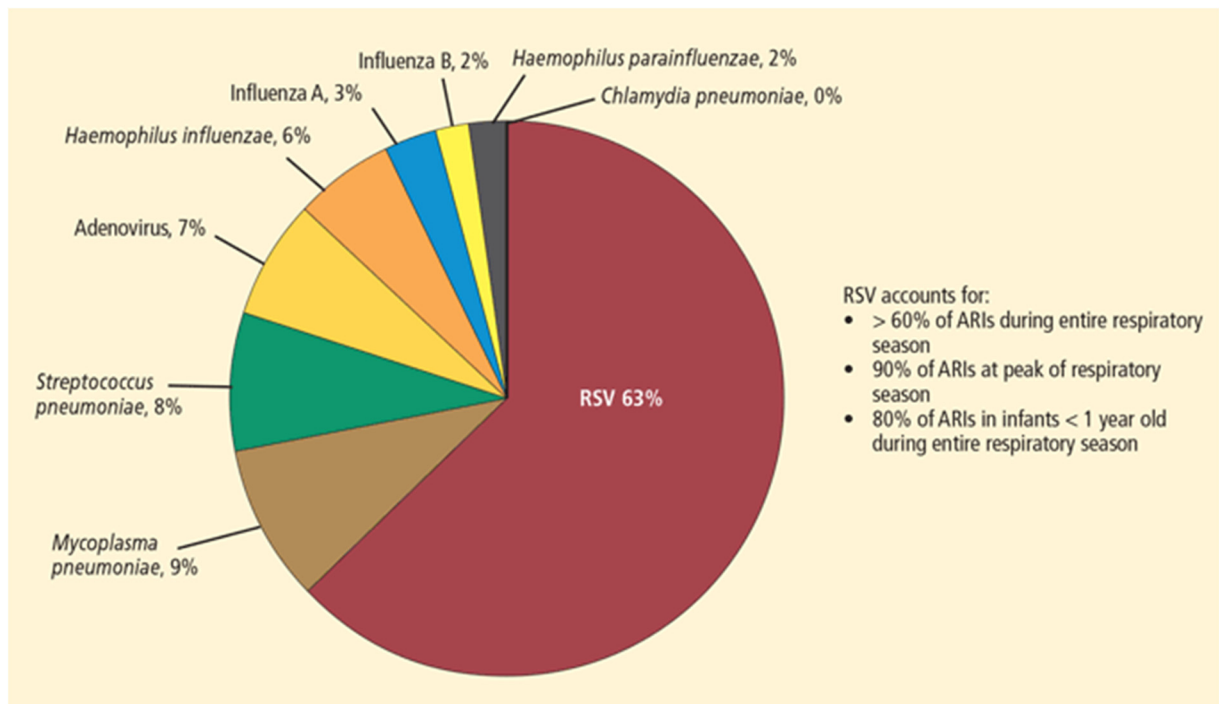
Glossar

- **ARI:** Acute Respiratory Illness
- **BPD:** Bronchopulmonale Dysplasie
- **CAAP:** community acquired alveolar pneumonia
- **CHD:** Angeborener Herzfehler (congenital heart disease)
- **CF:** Zystische Fibrose (cystic fibrosis)
- **CRP:** C-reaktives Protein
- **FG:** Frühgeborene
- **ICU:** Intensivstation (intensive care unit)
- **IVH:** Intraventrikuläre Blutung (Intraventricular hemorrhage)
- **LPT:** late preterm
- **LRI:** Lower Respiratory Infection
- **LRTI:** Lower Respiratory Tract Infection
- **NICU:** Neonatologische Intensivstation (neonatal intensive care unit)
- **ND:** Not determined
- **PICU:** Pädiatrische Intensivstation (pediatric intensive care unit)
- **PVH:** Periventrikuläre Blutung (Periventricular hemorrhage)
- **PVL:** Periventrikuläre Leukomalazie (Periventricular leukomalacia)
- **RF:** Risikofaktor
- **RSV:** Respiratory Syncytial Virus
- **SSW:** Schwangerschaftswoche

1. EINLEITUNG

Das Respiratory Syncytial Virus ist in den ersten zwei Lebensjahren die häufigste Ursache für Infektionen der unteren Atemwege (1). Bei 60-80 % der Kinder, die wegen einer Bronchiolitis hospitalisiert werden, kann das Virus nachgewiesen werden (2). Bei Kindern unter sechs Monaten müssen durchschnittlich 20 von 1000 Kindern wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert werden (3). In Abbildung 1 wird die Häufigkeit der unterschiedlichen Erreger, die zu Atemwegsinfektionen führen, eindrücklich gezeigt.

Abbildung 1 Verteilung der Häufigkeiten von respiratorischen Erregern (4)



In der Studie von Hall CB *et al.* wurden 132 085 Kinder in den ersten 24 Monaten ihres Lebens beobachtet. Es wurden 2539 (1,9 %) Kinder mit Acute Respiratory Illness (ARI) hospitalisiert. Der Anteil an RSV-assoziierten Infekten unter allen respiratorischen Infekten beträgt 26 % (4).

Das Virus äußert sich klinisch bei den meisten Kindern als eine Bronchiolitis, bzw. eine Pneumonie und führt bei 2-3 % der infizierten Kinder zu einer Hospitalisierung (1,5).

Besonders schwerwiegende Ausprägungen kann das Virus bei Frühgeborenen annehmen. Die Lungen und das Immunsystem der Babys sind noch nicht

vollständig ausgereift, weshalb sie sich als besonders vulnerabel für derartige Viruserkrankungen erweisen (6). Bei reif geborenen Babys erreicht der maternale IgG Titer von protektiven Antikörpern im Alter von zwei bis drei Monaten seinen Tiefpunkt, deshalb kommt es in diesem Alter vermehrt zu Hospitalisierungen (7). Bei Säuglingen kann es aus den eben genannten Gründen zur Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung kommen (8). Um solche Komplikationen zu vermeiden, bekommen Frühgeborene bis zur 29 (+0) SSW routinemäßig den monoklonalen Antikörper Palivizumab (9).

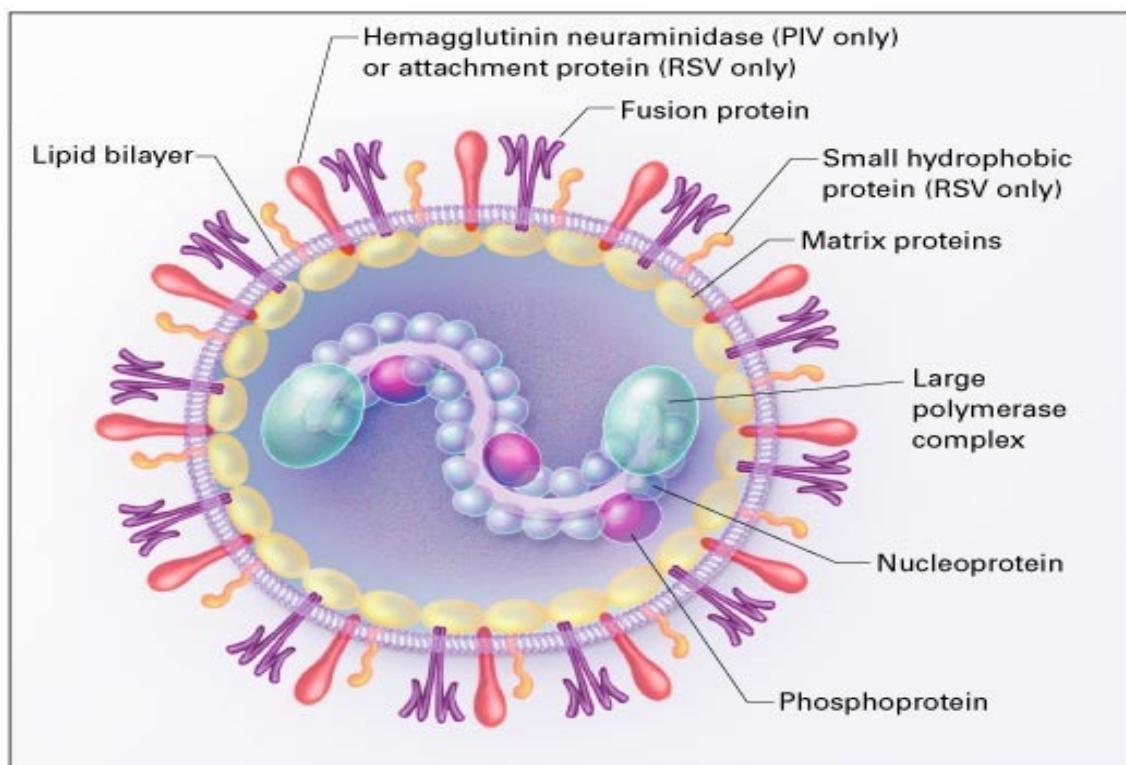
Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Rate an RSV bedingten Rehospitalisierungen im ersten Lebensjahr von Frühgeborenen der 33 (+0) – 34 (+6) Schwangerschaftswoche im Vergleich zu allen anderen respiratorischen Infekten zu erheben. Des Weiteren werden die Risikofaktoren für respiratorische Rehospitalisierungen bei RSV-positiven und RSV-negativen bzw. nicht getesteten Atemwegsinfekten analysiert. Die Hospitalisierungen werden bezüglich ihres Verlaufs und dem Schweregrad untersucht. Im Folgenden wird kurz auf den Aufbau des Virus, die Pathophysiologie, die Übertragung, die Risikofaktoren und die Therapie bzw. mögliche Komplikationen einer Erkrankung eingegangen. Außerdem wird das Immunglobulin „Palivizumab“, das als RSV-Prophylaxe eingesetzt werden kann, flüchtig behandelt.

1.1. Respiratory Syncytial Virus

1.1.1. Das Virus

Das Respiratory Syncytial Virus ist ein Pneumovirus und gehört zur Familie der Paramyxoviridae, die gekennzeichnet ist durch eine einzelsträngige, lineare RNA mit negativer Polarität als Genom (10). Die Einzelstrang-RNA ist umgeben von einem Nucleokapsid bestehend aus elf Proteinketten und umhüllt von einer Lipiddoppelschicht (Abbildung 2) (7). Die Hülle ist besetzt von Glykoproteinen, die wesentlich für das Andocken und Infizieren der Wirtszelle sind (11). Essentiell für die Virulenz sind das Glykoprotein F (F=Fusion) und das Glykoprotein G (G=Glykosyliert) (7). Diese Glykoproteine ermöglichen es dem Virus sich an die Epithelzellen des Wirts zu haften und durch Verschmelzen ihr genetisches Material in die Wirtszelle zu transportieren (7,12). Durch verschiedene Variationen des Glykoproteins G, können die zwei Hauptstämme A und B des Respiratory Syncytial Virus unterschieden werden (10).

Abbildung 2 Aufbau des RS-Virus (10)



1.1.2. Pathogenese und Pathophysiologie

Die Pathogenese des Virus beruht auf einer Kombination aus direkt zytopathologischen Effekten und den entzündlichen Infiltraten der Lunge, die durch die zelluläre Immunreaktion im Rahmen der Viruselimination entstehen (5). Die Höhe der Viruslast und die Art des Stammes stehen dabei in direktem Zusammenhang mit der Infektiosität, der Schwere der Erkrankung und den zytopathologischen Schäden (13).

Hauptmediator für die Pathologie der Erkrankung ist die T-Zellreaktion, wohingegen B-Zellen und humorale Immunreaktionen eine untergeordnete Rolle spielen. Da es dadurch nicht zur Ausbildung von RSV-spezifischen Antikörpern kommt, besteht nur ein partieller Schutz vor Reinfektionen. Bei Säuglingen mit noch unreifem Immunsystem kommt es zu einer starken antiviralen Interferon- γ -Antwort. Es gibt Hinweise für einen RSV-spezifischen Immunmechanismus, bei dem der prototypische NGF (Neurotrophin growth factor), sein Rezeptor (Neurokinin-1-Rezeptor) und der BDNF (brain-derived neurotrophicfactor) während der akuten RSV-Infektion hochreguliert werden (5).

Das Virus kennt mehrere Wege das Immunsystem des Wirts zu umgehen. So können NS1 und NS2 Proteine durch Verhinderung der Rekrutierung von dendritischen Zellen die T-Zell Aktivierung unterbinden. Diese Proteine verhindern auch eine Apoptose der infizierten Wirtszellen, um die virale Replikation in den Wirtszellen zu prolongieren (13).

Hauptangriffspunkt des Virus sind die Typ I Alveolarzellen und die Epithelzellen der oberen Atemwege (13). Histopathologisch kann eine schwer beschädigte Morphologie der Epithelzellen mit schwerer Destruktion der Zilien nachgewiesen werden (2,5). Große, mehrkernige und polyploide Ansammlungen von entarteten Epithelzellen obstruieren das Lumen der Bronchien (2).

Das klinische Bild einer RSV-Bronchiolitis ist bedingt durch die Kombination an nekrotisch verändertem Epithel, einem peribronchialen Infiltrat und einem submucösem Ödem (2). Durch die teilweise Verstopfung der Bronchiolen kommt es zu einer Überblähung der Lunge und zu einem Ventilmechanismus. Eine vollständige Obstruktion der Atemwege führt zu Atelektasen ganzer Lungensegmente. Beides hat zur Folge, dass es zu einem Ventilations-Perfusions-Mismatch kommt und somit zu einer Hypoxämie führt (5).

1.1.3. Vorkommen

Das Virus verursacht bei Menschen aller Altersgruppen eine akute Infektion der Atemwege. Bis zum zweiten Lebensjahr haben die meisten aller Kinder bereits eine Infektion durchgemacht (14).

Das Auftreten von RSV-Infektionen variiert je nach Saison. So kommt es auf der nördlichen Halbkugel vermehrt im Zeitraum von Oktober bis Mai zu Infektionen, wobei der Höhepunkt an Infektionen im Januar/Februar liegt. In der südlichen Hemisphäre treten die Infektionen gehäuft von Mai bis September auf, der Peak liegt hier in den Monaten Mai/Juni. In den tropischen Regionen kann beobachtet werden, dass das Auftreten von RSV-Infektionen an die Regenzeit gebunden ist (3).

Der genaue Grund, warum das Virus immer periodisch auftritt ist noch nicht vollständig geklärt. Sicher ist, dass geografische und klimatische Faktoren das Auftreten des Virus begünstigen (15). Es wird auch vermutet, dass die wetterbedingte Verhaltensänderung der Bevölkerung und die zyklische Anfälligkeit des Immunsystems Gründe für das saisonale Auftreten des Virus sind. Studien haben gezeigt, dass auf eine Saison, die früh eine starke Aktivität von RS-Viren aufweist, eine Saison folgt, die erst später einen Höhepunkt an RSV-Infektionen hat (16).

1.1.4. Übertragung

Das Virus gelangt über das Epithel der oberen Atemwege oder die Konjunktiven in den Körper (17). Die Infektion erfolgt entweder direkt über infektiöse Tröpfchen oder indirekt via kontaminierte Hände oder Gegenstände (11). Die Lebensdauer des Virus ist abhängig von der Beschaffenheit der Oberfläche. So überlebt das Virus auf harten Oberflächen, wie z.B. einer Tischplatte, bis zu sechs Stunden. Auf Taschentüchern und Handflächen hingegen ist es nur 20-30 min überlebensfähig (11).

Personen, die mit dem Virus infiziert wurden, sind für drei bis acht Tage ansteckend (18). Menschen mit einem geschwächten Immunsystem können sogar nach Abklingen der Symptome noch für vier Wochen ansteckend sein (18). Die Inkubation liegt zwischen zwei und acht Tagen (14).

1.1.5. Risikofaktoren

Frühgeburtlichkeit

Frühgeborene Babys haben im Vergleich zu reifgeborenen Babys ein erhöhtes Risiko an RSV zu erkranken. Zu den Gründen gehört unter anderem, dass Frühgeburtlichkeit mit kleinen, unreifen und verletzlichen Atemwegen einhergeht. Aufgrund des noch nicht vollständigen Transfers von maternalen Antikörpern und des noch nicht vollständig ausgereiften Immunsystems kann auch keine ausreichende Immunantwort bei einem viralen Befall stattfinden (6,19). Deshalb müssen Frühgeborene signifikant häufiger als Reifgeborene wegen einer LRTI hospitalisiert werden (20). Eine Studie von Greenberg *et al.* zeigte, dass late-preterm Babys ein 50 % höheres Risiko für eine durch RSV verursachte Community Acquired Alveolar Pneumonia (CAAP) haben, als am Termin geborene Babys (21). Auch die Inzidenz von RSV bei späten Frühgeborenen ist im Vergleich zu Reifgeborenen deutlich höher (12,1 vs. 7,8 per 1000 Personen) (22).

Auch der klinische Verlauf bei einer RSV-Infektion eines frühgeborenen Babys ist schwerwiegender. Es treten gehäuft Apnoen auf, womit ein längerer Krankenhausaufenthalt, der Einsatz von O₂, eine Aufnahme auf die ICU und die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung verbunden ist (23). Die Studie von

Horn *et al.* zeigte, dass moderate bis späte Frühgeborene der 33-35 SSW den höchsten Bedarf an medizinischen Ressourcen haben (24).

Bronchopulmonale Dysplasie

Frühgeborene Kinder, die beatmet werden müssen, haben ein großes Risiko eine bronchopulmonale Dysplasie zu entwickeln. In der Studie von Groothuis *et al.* wurde in einer Gruppe von 30 Kindern unter zwei Jahren, die nach der Geburt Heimsauerstoff erhalten hatten, die Rehospitalisierung untersucht. Bei elf von fünfzehn Kindern, die stationär aufgenommen werden mussten, konnte RSV nachgewiesen werden. Von diesen elf Kindern wurden 36% auf der ICU behandelt und 18% benötigten eine mechanische Beatmung (25). Eine deutsche Studie mit 356 Kinder mit BPD zeigte eine RSV-Hospitalisierungsrate von 12,3% (26).

Congenital Heart Disease (CHD)

In der Studie von Navas wird gezeigt, dass von 1584 Kindern mit RSV-Infektion 260 (16,4%) eine CHD als Grunderkrankung haben. Patienten mit einem congenitalen, hämodynamisch relevanten Herzfehler haben bei einer RSV-Infektion eine erhöhte Morbidität und Mortalität (27). Diese Kinder benötigen für eine längere Zeit Sauerstoff und es ist vermehrt eine mechanische Beatmung notwendig. In der PICNIC Studie wird von einer Mortalitätsrate von 5,3 % berichtet (28).

Immunsuppression

Kinder mit einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche zeigen eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei RSV-Infektionen (29). Knochenmarkstransplantationen, Neutropenie und Lymphozytopenie gelten als großer Risikofaktor dafür eine Infektion der unteren Atemwege zu entwickeln (6). Eine Studie aus Südafrika zeigt, dass Kinder mit HIV ein erhöhtes Risiko für eine viral bedingte LRTI haben (30).

Zystische Fibrose

Bei Kindern mit einer zystischen Fibrose kommt es bei viralen Infektionen oft zu einer pulmonalen Exazerbation und einem Fortschreiten der Erkrankung (31). Deshalb lässt sich bei einer RSV-Infektion neben einer längeren Hospitalisierungsdauer auch eine höhere Rate an Beatmungen und der Bedarf von Heimsauerstoff feststellen (1). Nach einer durchgemachten Infektion haben die

Kinder eine eingeschränkte Lungenfunktion und sind anfälliger für weitere Infektionen des Respirationstraktes (32).

Chronologisches Alter von unter sechs Monaten bei Beginn der RSV-Saison

Das Risiko, an einer RSV-assoziierten LRTI zu erkranken, ist bei Kindern, die zu Beginn der RSV-Saison jünger als sechs Monate sind, höher. Ursachen dafür sind unter anderem das unreife Immunsystem und die engen Atemwege (6). 10-28 % der Kinder, die wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert werden sind jünger als sechs Wochen, 49-70 % unter sechs Monaten, 66-100 % unter einem Jahr (33).

Mehrlingsschwangerschaft

In zwei Studien konnte ein signifikant erhöhtes Risiko, an einer RSV bedingten Infektion der unteren Atemwege zu erkranken, bei Mehrlingen im Vergleich zu Einlingen festgestellt werden (34,35). Spanische Studien kamen allerdings nicht zu diesem Ergebnis (36,37).

Männliches Geschlecht

Es wird davon ausgegangen, dass das männliche Geschlecht im Vergleich zu Mädchen aufgrund ihrer kürzeren und engeren Atemwege ein erhöhtes Risiko hat an einer RSV-Infektion zu erkranken (6). Das Verhältnis von Jungen zu Mädchen beträgt 1,425:1 (33). Dass das männliche Geschlecht einen großen Risikofaktor darstellt, wurde auch in der PICNIC Studie bewiesen (28).

Geschwister

Geschwister und generell eine hohe Anzahl an Personen in einem gemeinsamen Haushalt stellen eine Ursache für vermehrtes Auftreten von RSV-Infektionen dar. Ursächlich dafür ist die vermehrte Virusexposition in beengten Wohnverhältnissen. Vor allem bei kleinen Kindern, deren Geschwister bereits den Kindergarten oder eine Schule besuchen, kommt es zu einem erhöhten Risiko, an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken (6).

Tabakrauchbelastung

Eine spanische Studie zeigt, dass die Anwesenheit von mehr als zwei Rauchern in einem Haushalt zu einem signifikant höheren Risiko führt, aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden (37).

Geringes Geburtsgewicht

Intrauterine Wachstumsrestriktion und das damit verbundene geringe Geburtsgewicht stehen in Verbindung mit einer schweren RSV-Infektion. In Entwicklungsländern erhöht eine intrauterine Wachstumsrestriktion das Risiko, an einer RSV-Infektion zu sterben (33).

Im Folgenden befindet sich eine Auflistung weiterer Risikofaktoren, auf die nicht weiter eingegangen wird, da sie auch in dieser Studie nicht bei der Auswertung der Daten berücksichtigt wurden.

Risikofaktoren für eine schwere RSV-Infektion (6):

- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Down Syndrom
- Niedriger sozioökonomischer Status
- Familiäre Belastung in Form von Asthma und Atopie
- Niedriger Titer an Serum Antikörper in der Nabelschnur
- Leben in der Höhe
- Unterbringung in einer Krabbelstube
- Das Fehlen von Stillen

1.1.6. Klinik

Die Klinik unterscheidet sich nicht wesentlich von den Symptomen anderer Infektionen des Respirationstraktes. Zu den ersten Anzeichen gehören Symptome einer Infektion der oberen Atemwege sowie Husten und eine leicht erhöhte Körpertemperatur (5,38). Bei einem Drittel der Kinder mit diesem Virus tritt eine akute Otitis media auf (39).

20-30 % der Kinder entwickeln eine Infektion der unteren Atemwege in Form einer Tracheobronchitis, einer Bronchiolitis oder Pneumonie (14). Hierbei kann es zu Giemen, Nasenflattern, Tachypnoe und einer Zyanose im Bereich des Mundes oder der Fingernägel kommen (38). Auskultatorisch fallen ein verlängertes Expirium, ein expiratorisches, pfeifendes Atemgeräusch und ein Knisterrasseln auf (17,39).

Bei Babys kann die Infektion subtiler ablaufen. Unruhe, verminderte Aktivität, Schwierigkeiten beim Füttern und der Einsatz der Atemhilfsmuskulatur können

Hinweise für eine RSV-Infektion darstellen (38). 1-3 % der unter einjährigen Kinder müssen aufgrund einer Infektion der unteren Atemwege hospitalisiert werden (14). Bei einer ausgeprägten Bronchiolitis kann es zu schweren Bronchospasmen und in weiterer Folge zu einer Hypoxie und Hyperkapnie kommen (39).

Die Erkrankung dauert meist drei bis zwölf Tage, wobei insbesondere der Husten auch bis zu vier Wochen andauern kann. Reinfektionen mit RSV verlaufen meist deutlich milder (17).

1.1.7. Komplikationen

Im Vergleich zu Influenza ist die Rate an Hospitalisierungen bei RSV signifikant höher. So wurden 8,4 von 1000 Kindern mit RSV stationär aufgenommen, wohingegen nur 1,4 von 1000 Kindern mit Influenza eine stationäre Behandlung benötigten (40). In Tabelle 1 werden die Kriterien für eine Hospitalisierung aufgelistet.

Tabelle 1 Kriterien für eine Hospitalisation (5)

Kriterien für eine Hospitalisation

- Zunehmende Ateminsuffizienz (u.a. Zunahme der Tachypnoe und Einziehungen)
- Ungenügende Sauerstoffsättigung ($\text{SaO}_2 < 90-92\%$), vermehrte Unruhe
- Trinkunfähigkeit
- Beginnende Zeichen einer Dehydratation (verminderte Urinausscheidung, Gewichtsverlust)
- Apnoe
- Zugrunde liegende Erkrankung mit Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität (z.B. CF, BPD, kongenitale Herzfehler)
- Schwierige soziale Umstände, langer Anreiseweg

Eine RSV-Infektion bei Patienten mit chronischen pulmonalen und kardialen Vorerkrankungen oder mit neurologischen Erkrankungen führt oft zu einer Exazerbation der vorbestehenden Erkrankung. Das Risiko, an einer RSV-bedingten Pneumonie zu erkranken, steigt bei den oben genannten vorbestehenden

Erkrankungen (17). Bei Neugeborenen sind häufig Apnoen zu beobachten (14), welche eine mechanische Beatmung notwendig machen (39).

Bei bis zu 75 % der Fälle von akuter Otitis media bei Kindern unter drei Jahren kann RSV alleine oder im Rahmen einer Ko-Infektion mit einem anderen viralen oder bakteriellen Erreger nachgewiesen werden (17).

Eine der Langzeitfolgen kann eine eingeschränkte Lungenfunktion sein (14). Kinder, die eine schwere, krankenhauspflichtige RSV-Infektion durchgemacht haben, leiden oft bis ins Schulalter an rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden (41). Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen einer RSV-Infektion in den ersten Lebensjahren und dem Risiko, später an Asthma zu erkranken (42).

Es wird davon ausgegangen, dass jährlich zwischen 66.000-230.000 Kinder unter fünf Jahren an einer durch diesen Virus verursachten LRTI sterben (43). Es muss jedoch erwähnt werden, dass 90 % der Erkrankungen mit einem fatalen Ausgang in Entwicklungsländern auftreten (43). In entwickelten Ländern liegt die Sterblichkeitsrate hingegen nur bei <0,1 % (28).

1.1.8. Diagnostik

Da anhand der Klinik nicht zwischen den verschiedenen viralen oder bakteriellen Infektionen des Respirationstraktes unterschieden werden kann, werden verschiedene Tests zum Nachweis von RSV angewendet. Zum Nachweis eines viralen Erregers des Respirationstraktes eignet sich Nasopharyngealsekret, das beispielsweise bei einer Spülung der Nasenhöhlen oder einem Abstrich gewonnen werden kann (44).

Die sensitivste klinische Labortestung ist die real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (rRT-PCR). Hier reicht selbst eine geringe Viruslast der Probe zum Nachweis des Virus (17).

Im niedergelassenen Bereich werden oft Schnelltests (rapid antigen detection tests) wegen ihrer einfachen Anwendung und einem schnellen Ergebnis verwendet (45). Die Sensitivität dieses Testes ist aber bei Kindern unter einem Jahr ohne Bronchiolitis und mit bereits lang andauernden Symptomen gering (46).

Da eine Viruskultur ein entsprechendes Labor und Fachpersonal erfordert und zudem auch noch zeitaufwändig ist, wird sie nur mehr selten zur Detektion von RS-Viren eingesetzt (17).

Laborbefunde wie Blutbild und CRP sind uncharakteristisch. Zur Einschätzung des Schweregrades der Infektion sollte aber eine Blutgasanalyse erfolgen (47). Ein Röntgen des Thorax kann typische Zeichen einer RSV-Infektion der unteren Atemwege zeigen, beispielsweise Atelektasen, eine bilaterale Überblähung der Lungen mit Abflachen des Diaphragmas sowie eine erhöhte peribronchiale Gefäßzeichnung (7).

1.1.9. Therapie

Da noch keine kausal wirksame Therapie zur Behandlung einer RSV-Infektion existiert, werden rein die Symptome behandelt. Zusätzlich sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und eine gute Sauerstoffsättigung geachtet werden (48).

Das Freihalten der oberen Atemwege mit vernebelten hypertonen 3%-igen Kochsalzlösungen führt zu einer signifikanten Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes (49).

Je nach Zustand der Patienten kann auch die Gabe von Sauerstoff, eine Atemunterstützung mit CPAP oder eine Intubation notwendig werden (50). Bei Kindern mit einer Sauerstoffsättigung von $< 90\%$ sollte mit einer Sauerstofftherapie begonnen werden (8). Da bei Apnoen noch keine Therapie etabliert wurde, ist eine engmaschige stationäre Überwachung notwendig (13).

Der Gebrauch von inhalativen Bronchodilatoren wird kontrovers diskutiert. Die Verabreichung sollte nur fortgesetzt werden, wenn sich eine objektivierbare Verbesserung des klinischen Zustandes ergibt (51).

Eine placebo-kontrollierte Studie hat gezeigt, dass die antivirale Therapie mit inhalativem Ribavirin keinen signifikanten Effekt auf die Beatmungspflicht, die Dauer der intensiv-medizinischen Therapie oder auf die Entwicklung einer Pneumonie hat (13,49). Deshalb wird Ribavirin nur bei immunsupprimierten Patienten mit einer schweren RSV-Infektion angewendet (52).

Vom Gebrauch von Kortikosteroiden bei Kindern unter zwei Jahren wird abgeraten. Bei älteren Kindern und vor allem bei Kindern mit einem vorbekanntem Asthma kann sich die Gabe von Kortikosteroiden jedoch als Benefit erweisen (8). Generell führt die Verabreichung von inhalativen oder systemischen Kortikosteroiden aber zu keiner Verringerung der Hospitalisierungsrate, beziehungsweise der Dauer des stationären Aufenthaltes (53,54).

Da bakterielle Sekundärinfektionen bei viralen Atemwegsinfektionen sehr selten sind, raten Guidelines vom Routinegebrauch von Antibiotika ab (49).

1.1.10. Prävention

Um schwere Krankheitsverläufe und die Ausbreitung des RS-Virus zu vermeiden ist eine rasche Diagnostik, eine Immunprophylaxe bei Risikopatienten sowie Schutz- und Hygienemaßnahmen für Patienten, Personal und Kontaktpersonen notwendig (17).

Es wird empfohlen Babys bis zum sechsten Lebensmonat ausschließlich zu stillen, um die Morbidität von Atemwegsinfekten zu senken. Den Babys sollte zudem eine rauchfreie Umgebung gewährleistet werden (55).

Um die Ausbreitung des Virus zu minimieren, können folgende Maßnahmen ergriffen werden: regelmäßiges Händewaschen, hygienisches Husten und Niesen sowie das Desinfizieren kontaminierter Gegenstände (56). Um eine nosokomiale Infektion zu vermeiden, sollte das medizinische Personal bei Patientenkontakt Schutzkittel, Einmalhandschuhe und geeigneten Atemschutz tragen (17,57). Hospitalisierte RSV-infizierte Patienten sollten isoliert werden und vor allem den Kontakt zu Patienten mit eingeschränktem Immunsystem meiden (50).

Infizierte Patienten sollten Gemeinschaftseinrichtungen, wie beispielsweise Kindergärten, Schulen oder Krankenhäuser meiden (17).

Der monoklonale Antikörper Palivizumab kann zur Immunisierung von pädiatrischen Risikopatienten verwendet werden. Es ist eine monatliche Verabreichung des Wirkstoffes während der Risikosaison indiziert (58).

1.2. Palivizumab

1.2.1. Struktur und Wirkung

Palivizumab wurde 1998 von der Food and Drug Administration zugelassen, um die Zahl von RSV-positiven LRTI zu reduzieren (9). Der humanisierte monoklonale Antikörper Palivizumab gehört zur IgG1-Subklasse und ist aus humanen (95 %) und murinen (5 %) Antikörpersequenzen zusammengesetzt (59). Seine Wirkung beruht auf der neutralisierenden und fusionsinhibitorischen Aktivität gegenüber den beiden RSV-Untertypen A und B (59). Der Antikörper bindet an das F-Protein und verhindert durch Neutralisierung die Fusion des Virus mit Epithelzellen (50). Der Antikörper wird intramuskulär verabreicht und ist deshalb nicht sofort wirksam, sondern erreicht erst nach zwei Tagen die maximalen Serumkonzentrationen (59).

1.2.2. Anwendung und Struktur

Während der RSV-Risikosaison sollte bei Kindern mit einer entsprechenden Indikation Palivizumab einmal im Monat in der Dosierung 15 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden (60). Es wird dazu geraten maximal fünf Dosen zu verabreichen. Bei Kindern, die während der RSV-Saison geboren wurden, sind sogar weniger notwendig. Die American Academy of Pediatrics empfiehlt die Gabe von Synagis zu unterbrechen, sollte trotz der Impfung eine RSV-Infektion auftreten, da das Risiko einer Reinfektion in derselben Saison äußerst gering ist ($< 0,5\%$) (9). Die Injektion sollte unter aseptischen Bedingungen in die anterolaterale Seite des Oberschenkels appliziert werden (61).

1.2.3. Kontraindikationen und unerwünschte Wirkungen

Die Verabreichung von Palivizumab ist kontraindiziert, wenn gegen den Wirkstoff, andere humanisierte monoklonale Antikörper oder andere Bestandteile der Impfung eine Unverträglichkeit besteht (60).

Der Wirkstoff wird generell gut vertragen, manchmal treten jedoch Schmerzen und eine Schwellung an der Punktionsstelle auf und es kann zu Fieber oder gastrointestinalen Beschwerden kommen (62). Allergische Reaktionen, die in sehr seltenen Fällen zur Anaphylaxie führen können, konnten nach der Verabreichung

von Palivizumab beobachtet werden. Bei Patienten mit einer Thrombozytopenie oder anderen Gerinnungsstörungen sollte der monoklonale Antikörper nur mit Vorsicht angewendet werden. Da Palivizumab das Nachweisverfahren von RSV-Infektionen stören kann, könnte beispielsweise ein Antigen-Nachweis oder eine virale Kultur zu falsch-negativen Ergebnissen führen (60).

1.2.4. Wirksamkeit

In der Impact-Studie wird gezeigt, dass bei Frühgeborenen ≤ 35 SSW die Rate der Hospitalisierungen aufgrund einer RSV-Infektion mit einer Palivizumab Prophylaxe von 10.6 % auf 4.8 % reduziert werden konnten. Unter der Prophylaxe kommt es außerdem zu einer leichten Verringerung der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung im Vergleich zur Placebogruppe. Es konnte jedoch in Bezug auf die Zahl der beatmeten oder verstorbenen Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und Verum-Gruppe festgestellt werden (63).

Eine weitere Studie bestätigte, dass es mit einer Prophylaxe zu kürzeren Krankenhausaufenthalten kam, die Kinder seltener auf die PICU angewiesen waren und weniger lang eine Sauerstofftherapie benötigten (64).

In einer japanischen Studie, deren Studienpopulation sich aus 6302 Frühgeborenen der 29-35 SSW zusammensetzt, wurde die Rehospitalisierungsrate bei Kindern ohne Prophylaxe mit Palivizumab im Vergleich zur Rehospitalisierungsrate mit Prophylaxe untersucht. 4,0 % der Kinder mit Prophylaxe wurden aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert, wohingegen 5,7 % der Kinder ohne Prophylaxe rehospitalisiert wurden ($p < 0,05$) (65).

Eine weitere multinationale, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie hat bei Kindern unter zwei Jahren mit hämodynamisch wirksamen Herzfehlern die Potenz von Palivizumab geprüft. Es zeigte sich, dass durch die Synagis-Prophylaxe eine Reduktion der stationären Aufenthalte von 9,7 % auf 5,3 % ($p=0,003$) stattfindet (66).

Ein Review über die ökonomischen Analysen der RSV-Immunprophylaxe ermöglichte keine eindeutige Aussage über die Kosteneffizienz. Bei Kindern ≤ 32

SSW, die bei einer RSV-Infektion oft eine intensiv-medizinische Betreuung benötigen, ist eine Kosteneffizienz anzunehmen (52). Bei Kindern der 32-35 SSW, die weniger als einem Risikofaktor ausgesetzt waren, konnte keine Kosteneffektivität nachgewiesen werden (67).

1.2.5. Leitlinien

An der klinischen Abteilung für Neonatologie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz wurden folgende Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe mit Palivizumab gegeben (68):

1. Alle Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) bis zu einem Alter von 24 Monaten
2. Alle Kinder mit hämodynamisch signifikantem kongenitalem Herzfehler bis zu einem Alter von 24 Monaten
3. Kongenitale Erkrankungen des neuromuskulären Systems unter dem Bild eines „floppy infant“ Syndroms bis zu einem Alter von 24 Monaten
4. Frühe chronische Erkrankungen des Respirationstraktes bis zu einem Alter von 24 Monaten (z.B. CF, chronische interstitielle Pneumonie, Lungenhypoplasie, Tracheostomie)
5. Kinder mit Immundefekten oder Immunsuppression (z.B. nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, HIV-Infektion)
6. Alle FG \leq 28 SSW bis zu einem Alter von zwölf Monaten über die erste RSV-Saison
7. FG 29(+0) - 32 (+6) SSW bis zu einem Alter von sechs Monaten + Risikofaktoren entsprechend dem RSV-Risiko-Score
8. FG 33 (+0) – 35 (+6) SSW bis zu einem Alter von drei Monaten + Risikofaktoren entsprechend dem RSV-Risiko-Score

Bei Kindern der 33-35 Schwangerschaftswoche wird ab einem Risikoscore von vier Punkten eine Prophylaxe mit Palivizumab empfohlen. Der Score ergibt sich aus den in Tabelle 2 aufgelisteten Risikofaktoren. So werden beispielsweise für Risikofaktoren wie eine Risikoentlassung im Zeitraum von 1.Oktober - 31.März und dem Vorhandensein von Geschwisterkindern jeweils ein Punkt vergeben. Für Tabakrauchbelastung und einen niedrigen sozialen Status werden je 0,5 Punkte berechnet.

Tabelle 2 RSV-Risikocore 33 - 35 SSW (68)

RSV-Risikoscore 33-35 SSW

Chronologisches Alter < 3 Monaten	1
Neurologische Erkrankung	1
Gewicht < 10 Perzentile.	1
Risikoentlassung (1.Okttober-31.März)	1
Geschwister*	1
Mehrling	0,5
Krabbelstube	0,5
Tabakrauchbelastung	0,5
Niedriger Sozialstatus**	0,5

Indikation für Palivizumab ab 4 Punkten

RSV = Respiratory Syncytial Virus,

SSW = Schwangerschaftswoche

*Geschwister im Kindergarten- und Schulalter,

**Niedriger sozioökonomischer Status und enge Wohnverhältnisse

Die American Academy of pediatrics sieht die Gabe von Palivizumab bei mäßig bis späten Frühgeborenen deutlich kritischer. Da Frühgeborene ≤ 29 SSW ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für eine RSV-Rehospitalisierung im Vergleich zu LPTs haben, erhalten nur jene Kinder eine Prophylaxe, die vor der 29 (+0) SSW geboren wurden. Sie beruft sich darauf, dass die in Studien identifizierten Risikofaktoren bei moderaten und späten Frühchen zu uneinheitlichen Ergebnissen führen und deshalb in diesen Fällen keine Prophylaxe notwendig ist. Um eine RSV-Infektion bei diesen Frühgeborenen vorzubeugen werden Maßnahmen wie das Stillen oder das Vermeiden von Tabakrauch empfohlen (69).

1.3. Fragestellungen

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit wurden folgende Fragestellungen untersucht:

Wie hoch ist die Rehospitalisierungsrate bei Frühgeborenen der 33 (+0) – 34 (+6) Schwangerschaftswoche bei RSV-Infektionen im Vergleich zu allen anderen respiratorischen Infektionen?

Welche Risikofaktoren erhöhen das Risiko einer respiratorischen Rehospitalisierung signifikant?

Tritt ein Risikofaktor signifikant häufiger bei RSV-Infektionen auf als bei anderen respiratorischen Erregern?

Bleiben Kinder mit einer RSV-Infektion im Vergleich zu Kindern ohne RSV-Infektion länger stationär und benötigen sie vermehrt eine intensiv-medizinische Behandlung?

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive, single-center Kohortenstudie der Kinderklinik Graz. Als Grundlage für die Datenanalyse dienen die Daten aus dem Patientenverwaltungsprogramm openMedocs. Mittels ICD-10-Codes konnten alle Daten der Frühgeborenen, die in den Jahren 2005-2015 in der 33 (+0) bis 34 (+6) SSW geboren wurden, erfasst werden. Aus dieser Gesamtpopulation wurde die Rehospitalisierungsrate jener Kinder, die innerhalb ihres ersten Lebensjahres aufgrund eines respiratorischen Infektes hospitalisiert werden mussten, berechnet.

2.2. Studienpopulation

Einschlusskriterien

Alle Frühgeborenen, die zwischen 2005 und 2015 in der 33 (+0) und 34 (+6) SSW, am LKH Graz geboren wurden und auf der Neonatologie aufgenommen wurden.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Frühgeborene, die im Rahmen des Erstaufenthaltes verstarben oder eine schwere Fehlbildung hatten. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Kinder, von denen keine weiteren Daten nach der Erstentlassung erhebbbar waren.

Dadurch ergab sich eine Studienpopulation von 1164 Frühgeborenen.

2.3. Datenerfassung

Die Grunddaten der Frühgeborenen, wie zum Beispiel das Geburtsdatum, das Geburtsgewicht, das Geschlecht und der Entlassungsmonat wurden dem Arztbrief nach Erstaufenthalt entnommen.

Hierbei wurden ebenfalls die Risikofaktoren, die ursächlich für eine RSV-Infektion sein können, erfasst. Es wurde erhoben, ob bei dem Kind eine der folgenden Erkrankungen vorlag: signifikante angeborene Herzfehler, eine bronchopulmonale Dysplasie, eine Immundefizienz, eine neurologische Erkrankung oder eine

zystische Fibrose. Weitere Risikofaktoren wie das Geschlecht, die Anzahl der Geschwister, das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft und das Rauchen während der Schwangerschaft wurden ebenfalls erfasst.

Aus dem Arztbrief wurde auch erhoben, ob eine RSV-Prophylaxe empfohlen wurde oder nicht.

Anschließend wurde ermittelt, ob es innerhalb der ersten zwölf Lebensmonate zu einer Rehospitalisierung aufgrund eines respiratorischen Infektes kam. Wenn eine Hospitalisierung in diesem Zeitraum aus den Patientendaten entnommen werden konnte, wurden folgende Parameter berücksichtigt: Chronologisches Alter des Kindes bei Aufnahme, das Monat bei Aufnahme und Entlassung, das Geschlecht des Kindes, der Status des RSV-Nasenabstrich, die Dauer der Hospitalisierung, der Schweregrad der Infektion (nach LRI-Score Grad 1-5), die Dauer des O₂-Bedarfs, ob ein Aufenthalt auf der NICU notwendig war, die Aufenthaltsdauer auf der NICU, ob eine Beatmung notwendig war und die Dauer der Atemunterstützung (CPAP, mechanische Beatmung). Der LRI-Score wird wie folgt berechnet (34):

- 0 = keine respiratorische Infektion
- 1 = upper respiratory tract infection (URTI)
- 2 = milde lower respiratory tract infection (LRTI)
- 3 = moderate LRTI mit Zeichen von respiratorischem Stress (Tachypnoe, Einziehungen)
- 4 = schwere LRTI mit Sauerstoffbedarf
- 5 = schwere LRTI mit Bedarf einer mechanischen Beatmung

2.4. Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel und Minitab. Hauptzielgröße ist die Anzahl der RSV-bedingten Rehospitalisierungen im Vergleich zur Rehospitalisierungsrate bei allen anderen Atemwegsinfekten.

Es wurde auch die Rehospitalisierungsrate bei Säuglingen mit gewissen Risikofaktoren im Vergleich zu Kindern ohne diese Risikofaktoren untersucht. Zu dieser Risikogruppe gehören unter anderem Kinder mit einem angeborenen Herzfehler, einer bronchopulmonalen Dysplasie, einer zystischen Fibrose, einer Immundefizienz und einer neurologischen Erkrankung (IVH 3/4, PVH, PVL,

hämorrhagische Infarzierung, Hydrozephalus). In diesem Zusammenhang wurde auch der stationäre Aufenthalt der weiblichen und männlichen Säuglinge, der Einlinge und Mehrlinge, der Kinder mit und ohne Geschwister einander gegenübergestellt.

Als Nebenzielgrößen wurden die durchschnittliche Dauer der Hospitalisierung, der Schweregrad der Infektion (LRI-Score Grad 1-5), die Dauer des O₂-Bedarfs, die Aufenthaltsdauer auf der PICU, die Dauer der Atemunterstützung (CPAP, mechanische Beatmung), die Geschlechtsverteilung, das chronologische Alter zum Infektionszeitpunkt, das Geburtsgewicht, die Rate an RSV-Infektionen pro Jahr und die saisonale Verteilung der RSV-Rehospitalisierungen ermittelt.

2.5. Statistische Auswertung

Die Daten wurden dem Medocs-System der Universitätsklinik für Kinder – und Jugendheilkunde entnommen und mit Hilfe von Excel systematisch erhoben. Die Auswertung der Basisdaten und die Berechnung von Mittelwert, Varianz, Maximum und Minimum erfolgte ebenfalls mit Excel. Zur Berechnung der Signifikanz wurde Minitab verwendet. Bei kategorischen Daten wurden nach Ermittlung der prozentuellen Verteilung ein Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's Exact Test verwendet. Numerische Daten wurden via t-Test bzw. Mann-Whitney Test miteinander verglichen. Die Normalverteilung wurde mit dem Anderson-Darling-Test untersucht. Eine statistische Signifikanz wurde ab einem Wert von $p < 0,05$ angenommen.

3. ERGEBNISSE-RESULTATE

3.1. Basisdaten

Im Studienzeitraum von 2005 – 2015 wurden 1240 Frühgeborene der Schwangerschaftswoche 33 (+0) - 34 (+6) SSW an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz geboren und stationär aufgenommen. Zwölf Frühgeborene verstarben im Rahmen des Erstaufenthalts und bei 25 Frühgeborenen wurden keine weiteren Kontrollen oder stationären Aufenthalte dokumentiert (Abbildung 3). Bei 39 Kindern wurden so schwerwiegende Fehlbildungen festgestellt, dass sie aus der Studienpopulation ausgeschlossen wurden. Die Studienpopulation enthält somit 1164 Frühgeborene. 180 (15,5 %) von den 1164 Kindern wurden wegen eines respiratorischen Infekts rehospitalisiert.

Abbildung 3 Flussdiagramm

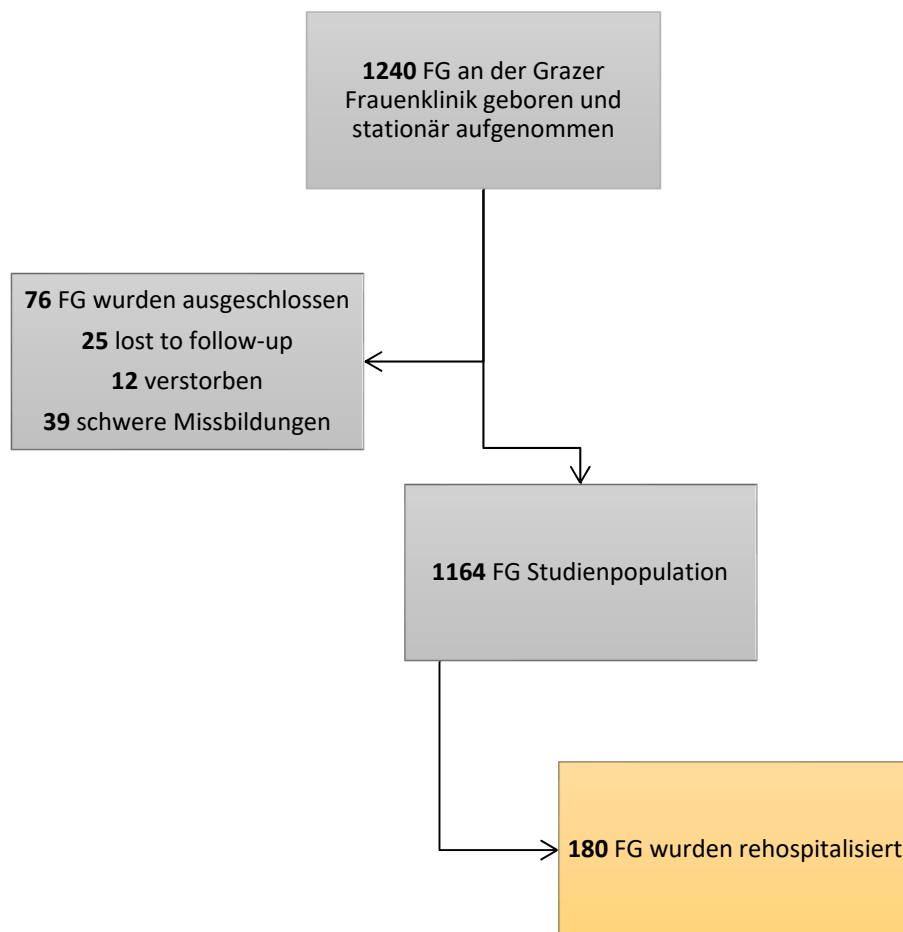


Tabelle 3 zeigt die Basisdaten der Studienpopulation. Diese besteht aus 621 (53,4 %) männlichen und 543 (46,6 %) weiblichen Frühgeborenen. Das mittlere Gestationsalter der Studienpopulation beträgt 33,5 Schwangerschaftswochen ($\pm 0,5$) und das durchschnittliche Gewicht 2093 (± 357) Gramm. 585 Kinder wurden zwischen 1. Oktober und 31. März entlassen und wurden als Risikoentlassungen definiert. Bei 53 Frühgeborenen, das sind 4,6 % der gesamten Studienpopulation, wurde eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab im Arztbrief empfohlen.

Tabelle 3 Basisdaten Studienpopulation

BASISDATEN DER STUDIENPOPULATION

GESAMT	1164
MÄNNLICH	621 (53,4)
WEIBLICH	543 (46,6)
GESTATIONSALTER IN WOCHEN	33.5 ($\pm 0,5$)
GEBURTSGEWICHT IN GRAMM	2093,5 (± 357)
RISIKOENTLASSUNG (OKT-MÄR)	585 (50,3)
RSV-PROPHYLAXE EMPFOHLEN	53 (4,6)
RSV-PROPHYLAXE INDIZIERT	80 (6,9)
BEATMUNG NACH DER GEBURT	398 (34,2)
DAUER DER BEATMUNG IN TAGEN	1,3 ($\pm 3,2$)

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

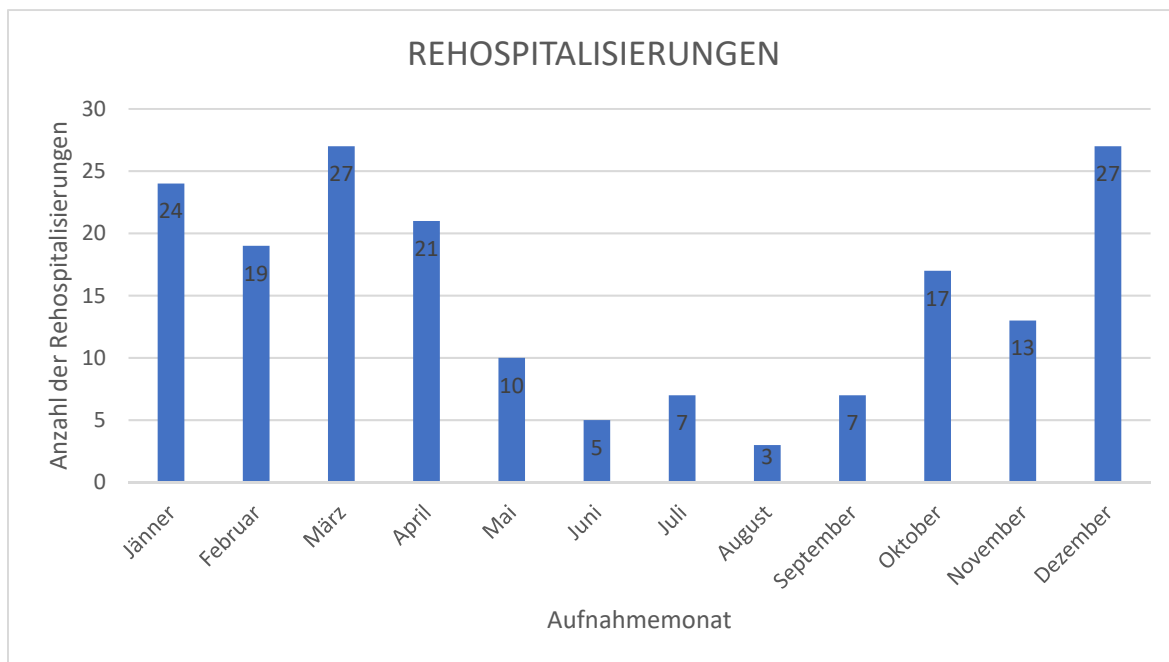
RSV = Respiratory Syncytial Virus

3.2. Rehospitalisierungsrate

Es kam insgesamt zu 180 Hospitalisierungen von 153 verschiedenen Frühgeborenen der 33 (+0) bis 34 (+0) SSW, die im Zeitraum 2005-2015 innerhalb ihres ersten Lebensjahres aufgrund eines respiratorischen Infektes rehospitalisiert werden mussten. Somit wurden 15,5 % der Gesamtpopulation aufgrund eines respiratorischen Infektes rehospitalisiert. Die Rehospitalisierungsrate von RSV-positiven Infekten liegt mit 38 Kindern bei 3,3 %.

Bei der Betrachtung der Verteilung der Rehospitalisierungen bezogen auf den Aufnahmemonat, fällt auf, dass von den 180 stationär aufgenommen Kindern, der Großteil in den Monaten Oktober bis April stationär aufgenommen wurde. Im Dezember kommt es, ebenso wie im März, mit 27 Hospitalisierungen zu den meisten stationären Aufnahmen (Abbildung 4).

Abbildung 4 Rehospitalisierungen bezogen auf den Aufnahmemonat



3.3. Risikofaktoren

3.3.1. Geschlecht

Von den 180 Rehospitalisierungen wurden 111 (61,7 %) Jungen und 69 (38,3 %) Mädchen wegen eines respiratorischen Infekts rehospitalisiert (Tabelle 4). Jungen wurden signifikant häufiger aufgrund eines respiratorischen Infektes hospitalisiert als Mädchen (p-Wert: 0,035).

Insgesamt waren 38 Kinder RSV-positiv, davon wurden 24 Jungen (63,2 %) und 14 (36,8 %) Mädchen positiv auf RSV getestet (Abbildung 5). Bezogen auf die gesamte Studienpopulation stellt das männliche Geschlecht keinen signifikanten Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisierung dar (p-Wert: 0,231). Beim Vergleich der Geschlechterverteilung der RSV-negativen/ND Kinder mit RSV-positiven Kindern zeigt sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert: 0,833).

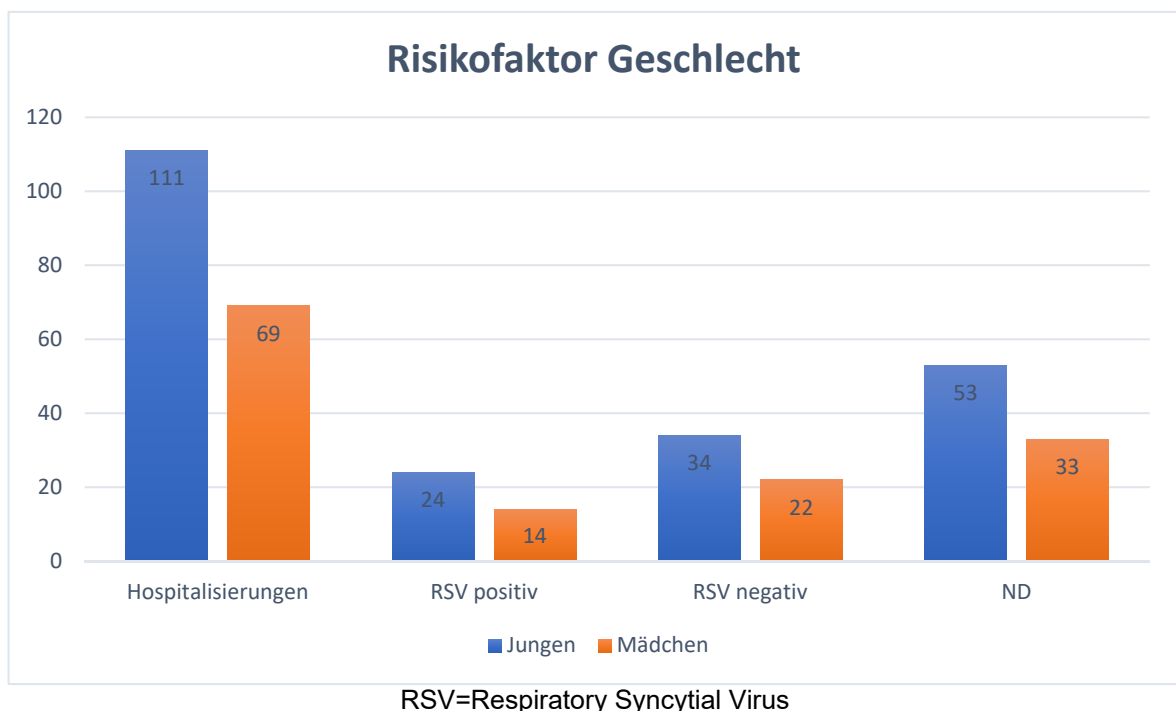
27 Kinder wurden mehrmals rehospitalisiert, davon kamen acht Mädchen (29,6 %) und 19 Jungen (70,4 %) nach einem primären Infekt mindestens ein weiteres Mal ins Krankenhaus.

Tabelle 4 Geschlecht als Risikofaktor

	JUNGEN	MÄDCHEN
GESAMT	621 (53,4)	543 (46,6)
REHOSPITALISIERUNGEN*	111 (61,7)	69 (38,3)
RSV-POSITIV	24 (63,2)	14 (36,8)
RSV-NEGATIV	34 (60,7)	22 (39,3)
NICHT DURCHGEFÜHRT	53 (61,6)	33 (38,4)

Angabe der Daten in n (%)
 RSV = Respiratory Syncytial Virus,
 * wegen einer respiratorischen Infektion

Abbildung 5 Geschlecht als Risikofaktor



3.3.2. Bronchopulmonale Dysplasie

Es wurde nur ein Kind mit bronchopulmonaler Dysplasie wegen eines respiratorischen Infekts rehospitalisiert. Dieses Kind weist zusätzlich einen Herzfehler und neurologische Defizite auf. Das Kind wurde jedoch nicht auf RSV getestet.

3.3.3. Congenital Heart Disease

Wie in Tabelle 5 dargestellt, wurden von den insgesamt 21 Kindern mit CHD drei (14,3 %) Frühgeborene aufgrund eines Atemwegsinfektes stationär aufgenommen. Für diese Kinder besteht kein signifikant erhöhtes Risiko wegen eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert zu werden (p-Wert: 0,895). Auch das Risiko wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden, ist nicht erhöht (p-Wert: 0,758). Das RSV-Risiko ist im Vergleich zu allen anderen Atemwegsinfekten nicht signifikant erhöht (p-Wert: 0,666).

Tabelle 5 Congenital heart disease

	CHD	KEIN CHD
GESAMT	21 (1,8)	1143 (98,2)
REHOSPITALISIERUNGEN*	3 (1,7)	177 (98,3)
RSV-POSITIV	1 (2,6)	37 (97,4)
RSV-NEGATIV	0 (0)	56 (100)
NICHT DURCHGEFÜHRT	2 (2,3)	84 (97,7)

Angabe der Daten in n (%)
RSV = Respiratory Syncytial Virus
CHD = Congenital Heart Disease
* wegen einer respiratorischen Infektion

3.3.4. Immunologische Erkrankungen

Kein Frühgeborenes der Studienpopulation wurde mit einer immunologischen Erkrankung geboren.

3.3.5. Zystische Fibrose

Die Studienpopulation beinhaltet kein Frühgeborenes mit einer zystischen Fibrose.

3.3.6. Neurologische Erkrankungen

Kinder mit einer intra- oder periventriculären Hämorrhagie oder einer periventriculären Leukomalazie werden in der Gruppe der neurologischen Erkrankungen zusammengefasst. In der gesamten Studienpopulation befinden sich

37 (3,2 %) Kinder mit einer neurologischen Erkrankung. Von diesen 37 Kindern wurden zwei (5,4 %) Kinder aufgrund eines respiratorischen Infekts rehospitalisiert. Es besteht kein erhöhtes Risiko für eine respiratorische Rehospitalisierung (p-Wert: 0,986). Das Risiko an RSV zu erkranken ist bezogen auf die Gesamtpopulation nicht signifikant erhöht (p-Wert: 0,839). Auch im Vergleich mit allen anderen respiratorischen Infekten besteht kein signifikanter Unterschied (p-Wert: 0,483). In Tabelle 6 werden die Zahlen bezüglich des Auftretens von neurologischen Erkrankungen aufgelistet.

Tabelle 6 Neurologische Erkrankungen

	NEUROLOGISCHE ERKRANKUNG (I/PVH, PVL)	KEINE NEUROLOGISCHE ERKRANKUNG
GESAMT	37 (3,2)	1127 (96,8)
REHOSPITALISIERUNGEN*	2 (1,4)	141 (98,6)
RSV-POSITIV	1 (2,6)	37 (97,4)
RSV-NEGATIV	0 (0)	56 (100)
NICHT DURCHGEFÜHRT	1 (1,2)	85 (98,8)

Angabe der Daten in n (%)

RSV = Respiratory Syncytial Virus

I/PVH = Intra/Periventriculäre Hämorrhagie, PVL = Periventriculäre Leukomalazie

* wegen einer respiratorischen Infektion

3.3.7. Mehrlinge

Die gesamte Studienpopulation umfasst 409 Mehrlinge (Tabelle 7). Von diesen 409 Mehrlingen wurden 53 (12,9 %) Mehrlinge rehospitalisiert. Mehrlinge zeigten kein signifikant erhöhtes Risiko wegen eines respiratorischen Infektes hospitalisiert zu werden (p-Wert: 0,123). Von den 180 rehospitalisierten Frühgeborenen waren 29,4 % Mehrlinge, von denen fünf (9,4 %) Kinder positiv auf RSV getestet wurden. Das Risiko einer RSV-bedingten Rehospitalisierung ist bei Mehrlingen in Bezug auf die Gesamtpopulation nicht erhöht (p-Wert: 0,999). Auch im Vergleich zu respiratorischen Infekten anderer Genese besteht bei Mehrlingen kein erhöhtes RSV-Risiko (p-Wert: 0,998). Bei 22 Kindern konnte kein RSV nachgewiesen werden und 26 Kindern wurden nicht auf RSV getestet.

Tabelle 7 Mehrlinge als Risikofaktor

	MEHRLING	KEIN MEHRLING
GESAMT	409 (35,1)	755 (64,9)
REHOSPITALISIERUNGEN*	53 (29,4)	127 (70,6)
RSV-POSITIV	5 (13,2)	33 (86,8)
RSV-NEGATIV	22 (39,3)	34 (60,7)
NICHT DURCHGEFÜHRT	26 (30,2)	60 (69,8)

Angabe der Daten in n (%)

RSV = Respiratory Syncytial Virus

* wegen einer respiratorischen Infektion

3.3.8. Geschwister

Wie in der Tabelle 8 gezeigt wird, befinden sich in der Studienpopulation 423 (36.3 %) Kinder mit Geschwistern und 741 (67.7 %) Frühgeborene ohne Geschwister. Von den 423 Kindern mit Geschwistern wurden 95 (22,5 %) rehospitalisiert, dagegen wurden von den 741 Kindern ohne Geschwister nur 85 (11,5 %) Kinder rehospitalisiert. Das Risiko mit Geschwistern an einem Atemwegsinfekt zu erkranken ist signifikant erhöht (p-Wert < 0,001).

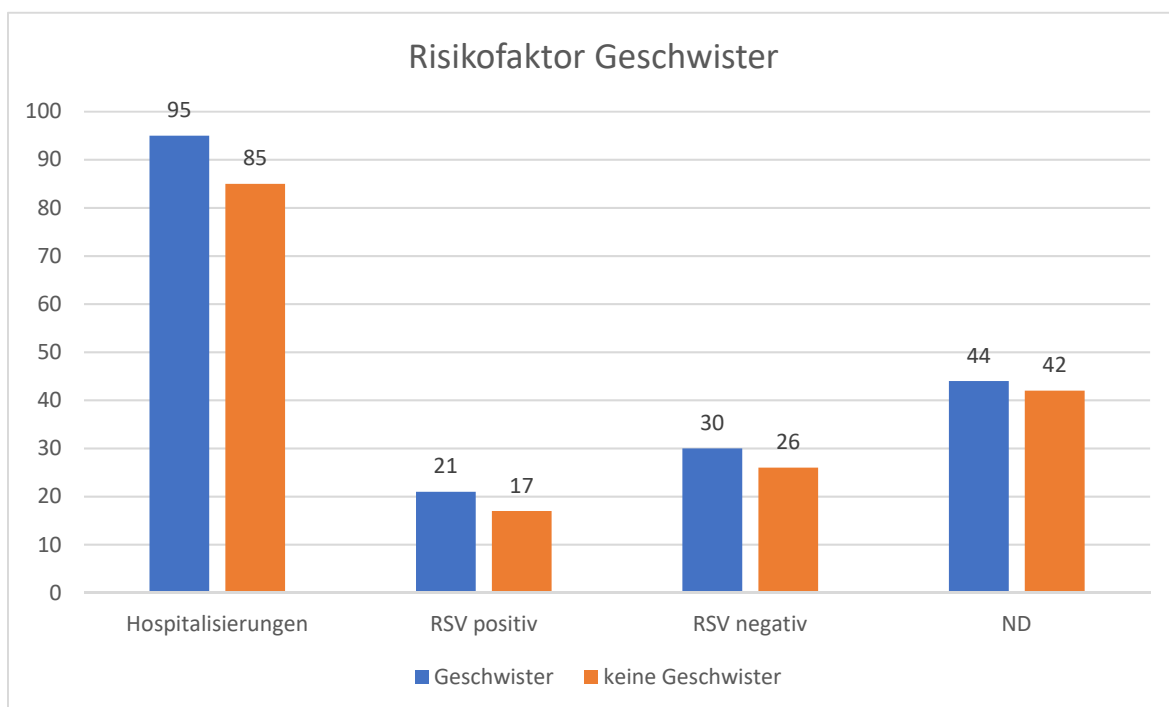
Von den 95 rehospitalisierten Frühgeborenen mit Geschwistern wurden 21 (22,1 %) positiv auf RSV getestet. Das heißt also, dass 55.3 % der RSV-positiven Kinder Geschwister haben und 44.7 % keine Geschwister haben. Bei 30 Kindern wurde kein RSV nachgewiesen und bei 44 Kindern wurde kein Test durchgeführt (Abbildung 6). Es resultiert kein signifikant erhöhtes Risiko an RSV zu erkranken im Vergleich zu allen anderen Atemwegsinfekten (p-Wert: 0,733). In Bezug auf die gesamte Studienpopulation ist das Risiko an RSV zu erkranken mit Geschwistern signifikant erhöht (p-Wert: 0,028).

Tabelle 8 Geschwister als Risikofaktor

	GESCHWISTER*	KEINE GESCHWISTER
GESAMT	423 (36,3)	741 (63,7)
REHOSPITALISIERUNGEN**	95 (52,8)	85 (47,2)
RSV-POSITIV	21 (55,3)	17 (44,7)
RSV-NEGATIV	30 (53,6)	26 (46,4)
NICHT DURCHGEFÜHRT	44 (51,2)	42 (48,8)

Angabe der Daten in n (%)
 RSV = Respiratory Syncytial Virus
 * ältere Geschwister vorhanden
 ** wegen einer respiratorischen Infektion

Abbildung 6 Geschwister als Risikofaktor



3.3.9. Nikotinabusus in der Schwangerschaft

101 (8,7 %) Mütter der gesamten Studienpopulation konsumierten in der Schwangerschaft Nikotin. 26 (25,7 %) Kinder, deren Mütter einen Nikotinabusus in der Schwangerschaft betrieben, wurden wegen eines Atemwegsinfektes hospitalisiert. Der Nikotinkonsum in der Schwangerschaft stellt ein signifikantes Risiko für eine Rehospitalisation aufgrund eines Atemwegsinfektes dar

(p-Wert: 0,038). Das RSV-Risiko ist jedoch nicht signifikant erhöht (p-Wert: 0,862). Bei drei (11,5 %) rehospitalisierten Kindern konnte RSV nachgewiesen werden (Tabelle 9). Es konnte kein signifikant höheres Risiko für eine RSV-Infektion im Vergleich zu anderen respiratorischen Infekten festgestellt werden (p-Wert: 0,129).

Tabelle 9 Nikotinabusus in der Schwangerschaft

	NIKOTINABUSUS	KEIN NIKOTINABUSUS
GESAMT	101 (8,7)	1063 (91,3)
REHOSPITALISIERUNGEN*	26 (14,4)	154 (85,6)
RSV-POSITIV	3 (7,9)	35 (92,1)
RSV-NEGATIV	13 (23,2)	43 (76,8)
NICHT DURCHGEFÜHRT	10 (11,6)	76 (88,4)

Angabe der Daten in n (%)
 RSV = Respiratory Syncytial Virus
 * wegen einer respiratorischen Infektion

3.3.10. Entlassungsdatum nach der Geburt

Kinder, die im Zeitraum 1.Oktober bis 31.März entlassen werden, fallen in den Zeitraum mit einem erhöhten Risiko für eine RSV-Infektion. Betrachtet man, wie in Abbildung 7 dargestellt, die gesamte Studienpopulation, so wurden von den 1164 Kindern 585 (50,3 %) Kinder in diesen Monaten entlassen. 89 (15,2 %) Kinder, deren Entlassungsdatum in den Risikozeitraum für RSV fällt, wurden rehospitalisiert. Es konnte kein signifikantes Risiko für eine Hospitalisierung festgestellt werden (p-Wert: 0,142), das Risiko wegen eines RSV-positiven Atemwegsinfekts hospitalisiert zu werden war jedoch signifikant erhöht (p-Wert: 0,006). Von den 89 rehospitalisierten Risikoentlassungen wurden 25 Frühgeborene (28,1 %) positiv auf RSV getestet (Tabelle 10). Im Vergleich zu den RSV-negativen/ND Atemwegsinfekten stellt eine Risikoentlassung nach der Geburt einen signifikanten Risikofaktor für einen RSV-positiven Atemwegsinfekt dar (p-Wert: 0,011).

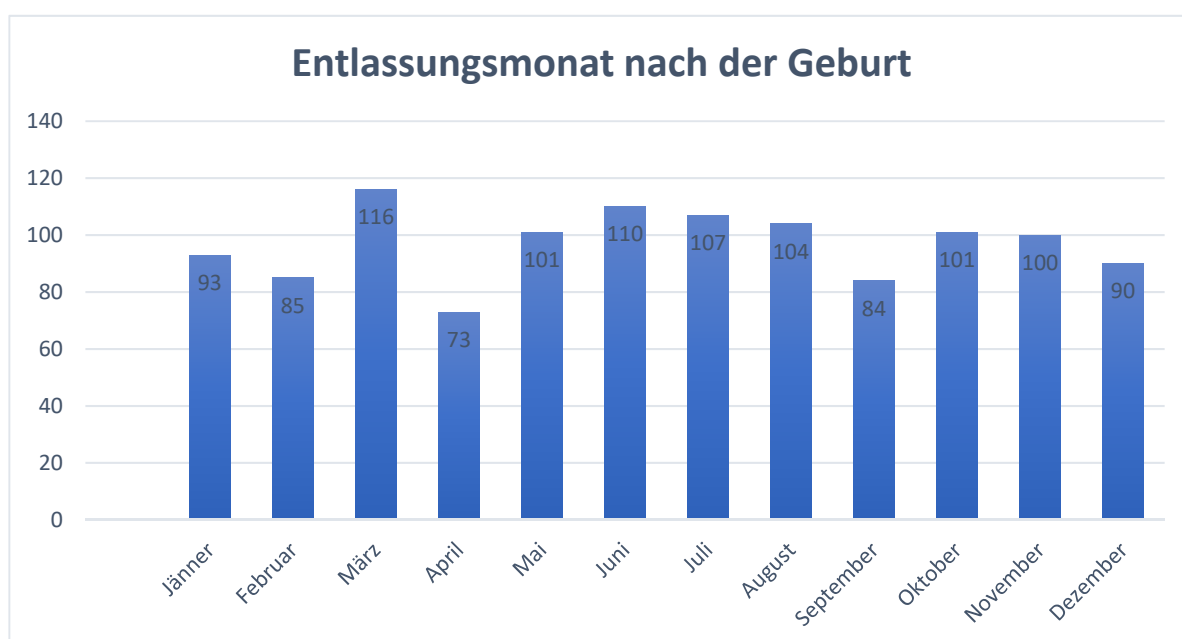
Tabelle 10 Risikoentlassungen

	RISIKOENTLASSUNG*	KEINE RISIKOENTLASSUNG
GESAMT	585 (50,3)	579 (49,7)
REHOSPITALISIERUNGEN**	94 (52,2)	86 (47,8)
RSV-POSITIV	25 (65,8)	13 (34,2)
RSV-NEGATIV	33 (58,9)	23 (41,1)
NICHT DURCHGEFÜHRT	31(36,05)	55(63,95)

*Entlassung zwischen 1. Oktober – 31. März

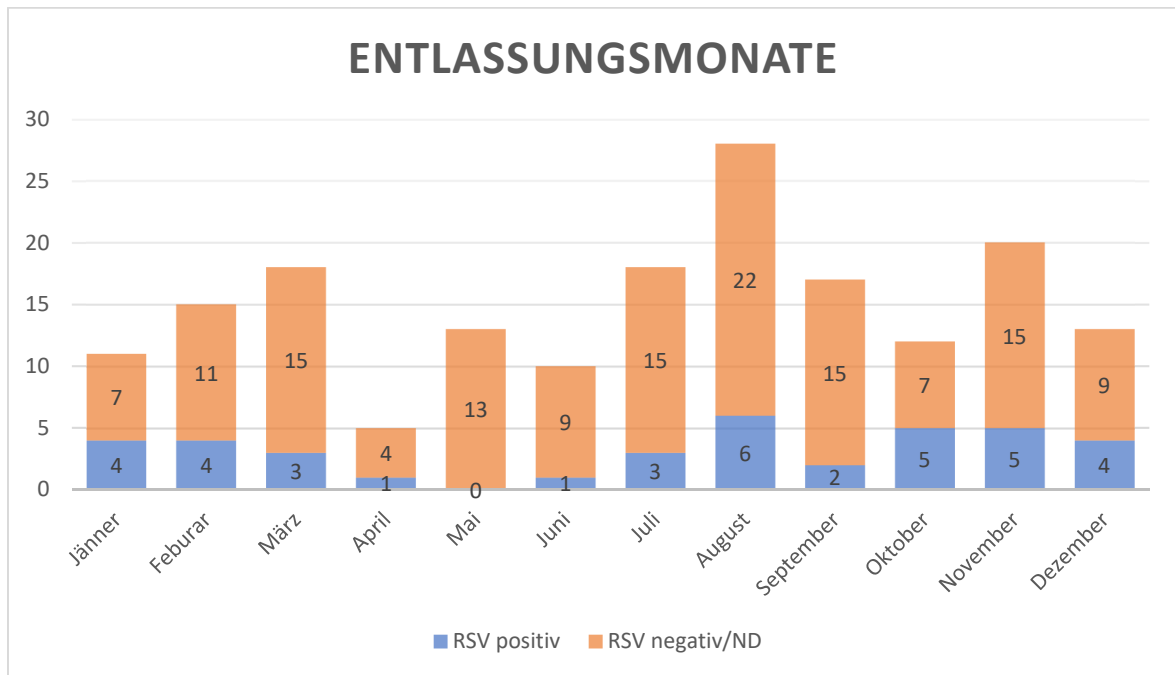
** wegen einer respiratorischen Infektion, Angabe der Daten in n (%), RSV = Respiratory Syncytial Virus

Abbildung 7 Entlassungsmonat nach der Geburt der gesamten Studienpopulation



In Abbildung 8 wird gezeigt, dass von den 180 rehospitalisierten Kinder 94 (52,2 %) Kinder in den Monaten Oktober-März nach der Geburt entlassen wurden. Frühgeborene, die im August entlassen wurden, wurden am häufigsten wegen eines respiratorischen Infektes hospitalisiert. Von den 28 Kindern, die im August entlassen wurden, waren fünf (17,9 %) Kinder RSV-positiv. Prozentuell gesehen kam es nach Risikoentlassungen im Oktober und Jänner mit 36,4 % der hospitalisierten Kinder zu den meisten RSV-assoziierten Hospitalisierungen.

Abbildung 8 Entlassungsmonat im Vergleich



RSV= Respiratory Syncytial Virus

3.3.11. Gestationsalter

Die Studienpopulation setzt sich aus 566 Frühgeborene der 33 SSW und 598 Frühgeborene der 34 SSW zusammen. 88 (15,5 %) Kinder, die in der 33 SSW geboren wurden, wurden rehospitalisiert. Tabelle 11 zeigt, dass 92 (15,4 %) Kinder, die in der 34 SSW geboren wurden, aufgrund eines Atemwegsinfektes hospitalisiert werden mussten. Die rehospitalisierten Kinder unterscheiden sich bezüglich des Gestationsalters nicht von der Gesamtpopulation (p-Wert: 0,940). Von insgesamt 38 RSV-positiven FG wurden 13 (34,2 %) in der 33 SSW und 25 (65,8 %) in der 34 SSW hospitalisiert. Kinder mit einer RSV-positiven LRTI wurden im Vergleich zur gesamten Studienpopulation nicht signifikant häufiger in der 34 SSW geboren (p-Wert: 0,077). Beim Vergleich der RSV-positiven mit den RSV-negativen/ND Atemwegsinfekten findet sich bezüglich des Gestationsalters ein signifikanter Unterschied (p-Wert: 0,040).

Tabelle 11 Gestationsalter

	33 SSW	34 SSW
GESAMT	566 (48,6)	598 (51,4)
REHOSPITALISIERUNGEN*	88 (48,9)	92 (51,1)
RSV-POSITIV	13 (34,2)	25 (65,8)
RSV-NEGATIV	24 (42,9)	32 (57,1)
NICHT DURCHGEFÜHRT	51 (59,3)	35 (40,7)

Angabe der Daten in n (%)
RSV = Respiratory Syncytial Virus
*wegen einer respiratorischen Infektion

3.3.12. Geburtsgewicht

In Tabelle 12 wird die Verteilung des Geburtsgewichtes der gesamten Studienpopulation der Verteilung des Gewichtes jener Kinder gegenübergestellt, die wegen eines Atemwegsinfektes hospitalisiert werden mussten. Fast die Hälfte der Kinder der gesamten Studienpopulation liegen mit ihrem Gewicht im Bereich zwischen 2000-2499g. Diese Verteilung zeigt sich auch bei den wegen eines respiratorischen Infekts hospitalisierten Kindern. Ein niedriges Geburtsgewicht stellt kein signifikantes Risiko für eine respiratorische Hospitalisation dar (p-Wert: 0,161). Auch bei RSV-positiven Rehospitalisierungen zeigt sich im Vergleich zur Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Geburtsgewicht (p-Wert: 0,189).

Betrachtet man die absoluten Zahlen, so wurden mehr RSV-negative Kinder mit geringem Geburtsgewicht stationär aufgenommen, als RSV-positive Kinder. Der prozentuelle Anteil an Kindern mit 1000-1499g Geburtsgewicht ist aber mit 5,3 % bei den RSV-bedingten Hospitalisierungen höher. Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gewichtes bei RSV-positiven Kindern im Vergleich zu RSV-negativen Kindern (p-Wert: 0,439).

Tabelle 12 Gegenüberstellung der Verteilung des Geburtsgewichtes

GEWICHT	GESAMT	RSV - / ND	RSV-POSITIV
1000-1499G	64 (5,5)	6 (4,2)	2 (5,3)
1500-1999G	401 (34,5)	43 (30,3)	9 (23,7)
2000-2499G	572 (49,1)	77 (54,2)	20 (52,6)
2500-2999G	116 (10)	16 (11,3)	7 (18,4)
> 3000G	10 (0,9)	0	0

Angabe der Daten in n (%)
 RSV = Respiratory Syncytial Virus
 ND= not determined
 G = Gramm

3.3.13. Notwendigkeit einer Beatmung nach der Geburt

398 (34,2 %) Frühgeborene der gesamten Studienpopulation benötigten nach der Geburt eine mechanische Beatmung. 81 (45 %) Säuglinge, die wegen eines respiratorischen Infektes hospitalisiert worden waren, wurden nach der Geburt mechanisch beatmet. Die Notwendigkeit einer Beatmung nach der Geburt stellt einen signifikanten Risikofaktor für eine Hospitalisierung dar (p-Wert: 0,009). RSV-positive Kinder wurden jedoch im Vergleich zur Gesamtpopulation nicht signifikant häufiger beatmet (p-Wert: 0,070). Von jenen rehospitalisierten Kindern, die nach der Geburt beatmet wurden, waren 19 RSV-positiv und 62 Kinder waren RSV-negativ, bzw. wurde keine Testung vorgenommen (Tabelle 13). 50 % aller RSV-positiven Infekte wurden nach der Geburt beatmet. RSV tritt bei Kindern, die nach der Geburt beatmet wurden, nicht signifikant häufiger auf als bei Atemwegsinfekte anderer Genese (p-Wert: 0,494).

Tabelle 13 Notwendigkeit einer Beatmung nach der Geburt

	BEATMUNG	KEINE BEATMUNG
GESAMT	398 (34,2)	766 (65,8)
HOSPITALISIERUNGEN*	81 (45)	99 (55)
RSV POSITIV	19 (50)	19 (50)
RSV NEGATIV	17 (30,4)	39 (69,6)
NICHT DURCHGEFÜHRT	45 (52,3)	41 (47,7)

Angabe der Daten in n (%),
 RSV = Respiratory Syncytial Virus
 *wegen einer respiratorischen Infektion

Vergleicht man die mittlere Dauer der Beatmung nach der Geburt miteinander, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der gesamten Studienpopulation und allen respiratorischen Hospitalisierungen (p-Wert: 0,022). In Tabelle 14 werden die Daten vergleichend dargestellt.

Tabelle 14 Dauer der Beatmung nach der Geburt in Tagen

	MITTEL- WERT	MEDIAN	STANDARD- ABW.	MIN- MAX
GESAMT	1,35	0	± 3,16	0-72
REHOSPITALISIERUNGEN*	2,28	0	± 6,02	0-72
RSV-POSITIV	1,97	0,5	± 2,56	0- 11,5
RSV-NEGATIV/ND	2,36	0	± 6,65	0-72

Angabe der Daten in n (%)

RSV = Respiratory Syncytial Virus

ND= not determined

* wegen einer respiratorischen Infektion

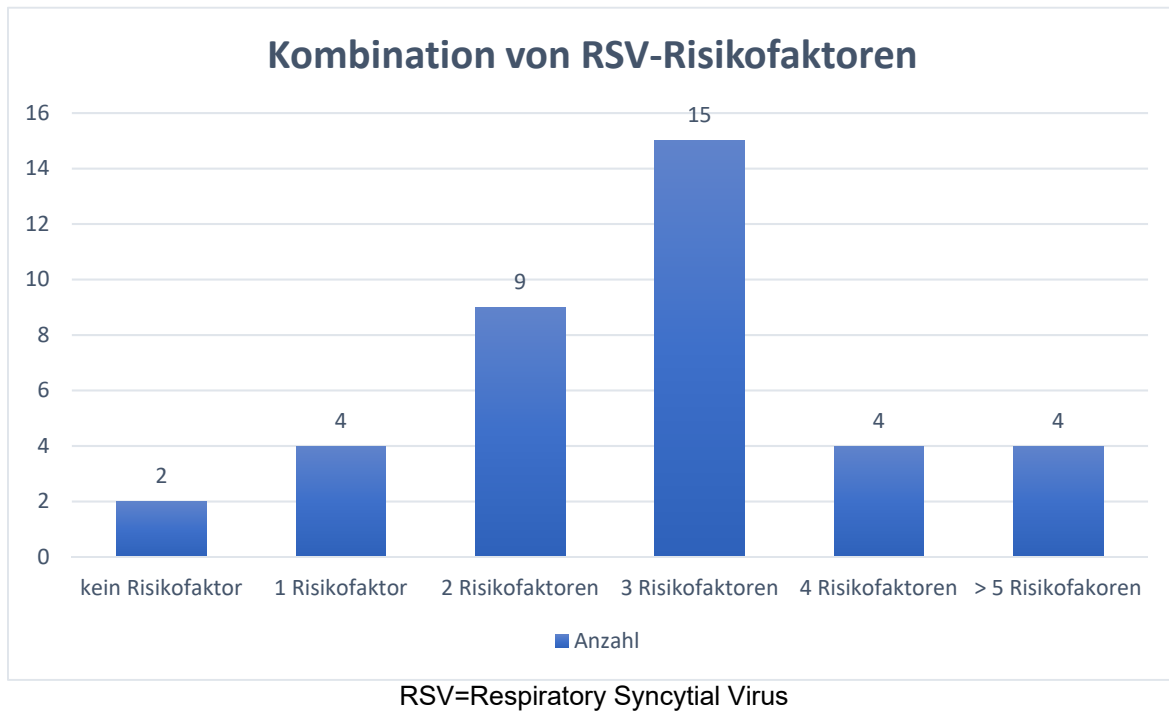
3.3.14. Kombinationen von Risikofaktoren

Abbildung 9 stellt dar, wie viele Risikofaktoren bei den RSV-assoziierten Rehospitalisierungen jeweils erfüllt wurden. Folgende Risikofaktoren wurden hierbei berücksichtigt: chronologisches Alter, neurologische Erkrankung, Gewicht, <10.Perzentile, Risikoentlassung (01.10-31.3), männliches Geschlecht, Geschwister, Mehrlinge und Nikotinabusus in der Schwangerschaft.

Die meisten Kinder wurden mit einer Kombination von drei Risikofaktoren wegen eines RSV-Infektes hospitalisiert. Bei 15 (39,5 %) RSV-positiven Kinder konnten drei Risikofaktoren verifiziert werden. Es wurden zwei FG mit RSV rehospitalisiert, welche keinem einzigen Risikofaktor ausgesetzt waren.

Um zu überprüfen, ob bei RSV-positiven Frühgeborenen signifikant mehr Risikofaktoren auftreten als bei RSV-negativen, wurden zwei Gruppen erstellt. Die eine Gruppe enthält alle Frühgeborenen mit \leq zwei Risikofaktoren und die andere berücksichtigt alle Kinder mit \geq drei Risikofaktoren. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl von Risikofaktoren bei RSV-bedingten Infekten im Vergleich zu allen anderen Atemwegsinfekten (p-Wert: 0,169).

Abbildung 9 Kombination von Risikofaktoren



3.4. Prophylaxe mit Palivizumab

Von den insgesamt 1164 Kindern haben 53 (4,6 %) Kinder bei entsprechender Indikation eine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten (Tabelle 15). Bei 80 (6,9 %) Kindern mit einem RSV-Risikoscore von \geq vier Punkten wäre eine Impfung mit Synagis indiziert gewesen (Tabelle 16). Somit wurden 27 (2,3 %) Kinder trotz eines erhöhten Risikos für RSV nicht geimpft. Der Anteil an Frühgeborenen, die trotz Indikation keine Prophylaxe erhalten haben, ist bei der gesamten Anzahl an Hospitalisierungen im Vergleich zur gesamten Studienpopulation nicht signifikant erhöht (p-Wert:0,559). Dies trifft auch zu, wenn die RSV-positiven Kinder mit der Gesamtpopulation verglichen werden (p-Wert: 0,852).

Von den 180 rehospitalisierten Kindern erhielten acht (4,4 %) Kinder eine Immunprophylaxe. Es wäre jedoch bei insgesamt 15 (8,3 %) Kindern eine Prophylaxe indiziert gewesen. Sieben (3,9 %) Kinder wurden folgerichtig trotz eines RSV-Risikoscore von \geq vier Punkten nicht immunisiert. Vier (57,1 %) von diesen sieben Kindern erkrankten an einem RSV-positiven Atemwegsinfekt. 14,8 % aller Frühgeborenen, die trotz Indikation keine Prophylaxe erhalten haben, wurden somit wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert. Bei jenen Kindern, die trotz Indikation keine Prophylaxe haben, zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Gruppe der

RSV-positiven Kinder verglichen mit den RSV-negativen Kindern (p-Wert:0,2151). Ein Kind erkrankte trotz durchgeführter Synagis Impfung an RSV.

Tabelle 15 Prophylaxe mit Palivizumab im Arztbrief empfohlen

	RSV-PROPHYLAXE	
	RSV-PROPHYLAXE IM AB** EMPFOHLEN	IM AB NICHT EMPFOHLEN
GESAMT	53 (4,6)	1111(95,4)
REHOSPITALISIERUNGEN*	8 (4,4)	172 (95,6)
RSV-POSITIV	1 (2,6)	37 (97,4)
RSV-NEGATIV	3 (5,4)	53 (94,6)
NICHT DURCHGEFÜHRT	4 (4,7)	82 (95,3)

Angabe der Daten in n (%)
 RSV = Respiratory Syncytial Virus
 * wegen einer respiratorischen Infektion
 ** Arztbrief

Tabelle 16 Indikation für Prophylaxe mit Palivizumab laut RSV-Risikoscore ≥ 4

	RSV- PROPHYLAXE INDIZIERT	RSV- PROPHYLAXE NICHT INDIZIERT
	GESAMT	80 (6,9)
REHOSPITALISIERUNGEN*	15 (8,3)	165 (91,7)
RSV-POSITIV	5 (13,2)	33 (86,8)
RSV-NEGATIV	4 (7,1)	52 (92,9)
NICHT DURCHGEFÜHRT	6 (6,9)	80 (93,1)

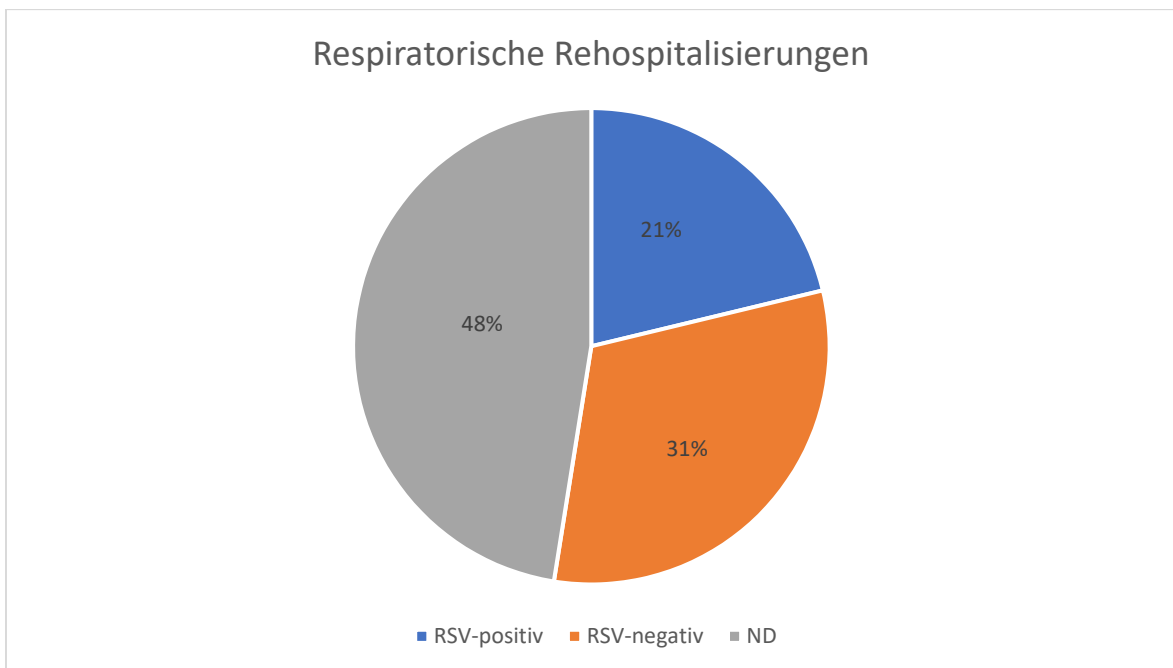
Angabe der Daten in n (%)
 RSV = Respiratory Syncytial Virus
 * wegen einer respiratorischen Infektion
 ** Arztbrief

3.5. Hospitalisierungsdaten

3.5.1. Basisdaten

Es wurden 153 (13,1 %) Kindern von den 1164 Kindern der Studienpopulation im Studienzeitraum wegen eines respiratorischen Infekts zum Teil mehrfach rehospitalisiert, sodass es insgesamt zu 180 Rehospitalisierungen kam. 59 (32,8 %) Kinder wurden mit einem Infekt der oberen Atemwege hospitalisiert. Es wurden 121 (67,2 %) Kinder mit einer Infektion der unteren Atemwege erfasst. Bei 56 Kindern konnte kein RSV nachgewiesen werden. Bei 38 Kindern konnte RSV nachgewiesen werden und bei 86 Kindern wurde kein Test durchgeführt. In Abbildung 10 wird diese Aufteilung dargestellt.

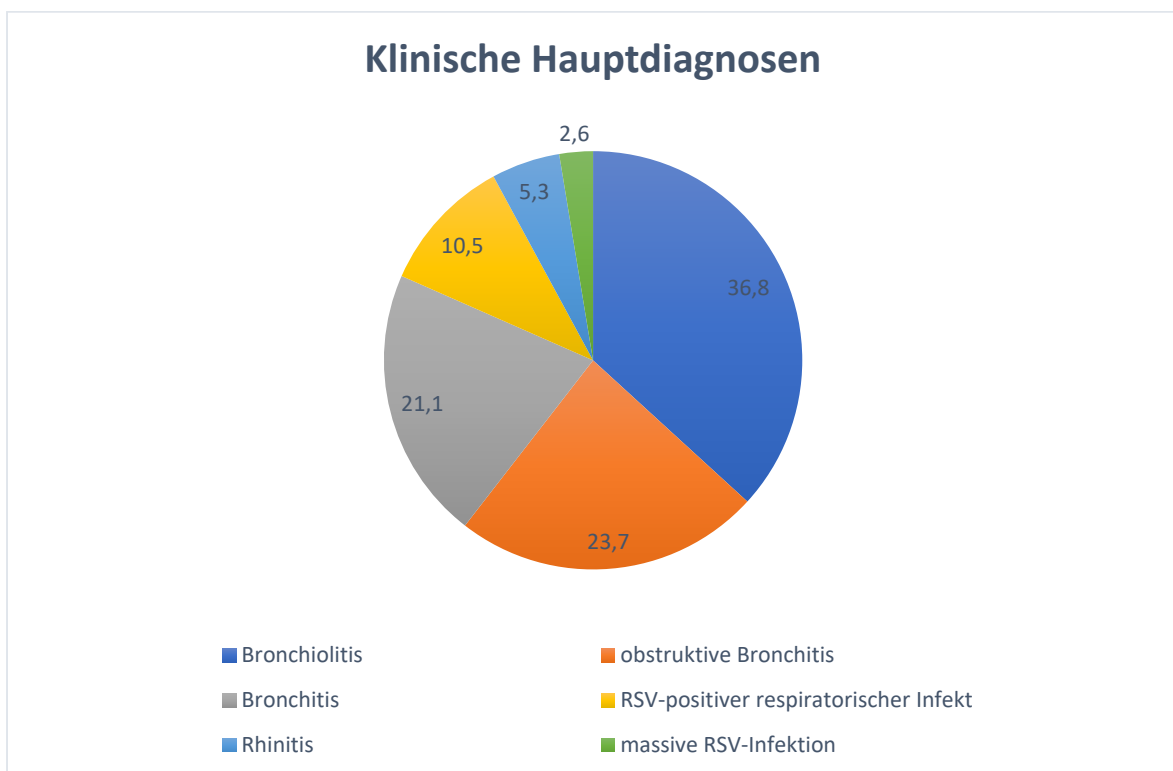
Abbildung 10 Respiratorische Rehospitalisierungen



3.5.2. Klinische Hauptdiagnosen der hospitalisierten Kinder

Die häufigste Hauptdiagnose ist mit 14 (36,8 %) Kindern „Bronchiolitis“, gefolgt von der Diagnose „obstruktive Bronchitis“ mit neun (23,7 %) Kindern. Acht (21,1 %) Kinder wurden mit der Diagnose „Bronchitis“ entlassen. Bei vier (10,5 %) Kinder wurde die Diagnose „RSV-positiver respiratorischer Infekt“ vermerkt, zwei Kinder (5,3 %) erhielten die Diagnose „Rhinitis“ und bei einem (2,6 %) Kind wurde eine „massive RSV-Infektion“ diagnostiziert. In Abbildung 11 wird die Zusammensetzung der Diagnosen veranschaulicht.

Abbildung 11 Klinische Hauptdiagnosen



3.5.3. RSV-positiv

Von den insgesamt 180 Rehospitalisierungen waren 38 (3,3 %) Kinder RSV-positiv, wobei zwei Kinder davon zweimal wegen einer RSV-Infektion rehospitalisiert werden mussten. Die Tabelle 17 soll einen kurzen Überblick über die Verteilung der verschiedenen RSV-Risikofaktoren bei den RSV-positiven Kindern zeigen. Das männliche Geschlecht und die Entlassung im Risikozeitraum (01.10-31.03) treten bei über 60 % der RSV-assozierten Infektionen auf.

Tabelle 17 RSV-Risikofaktoren

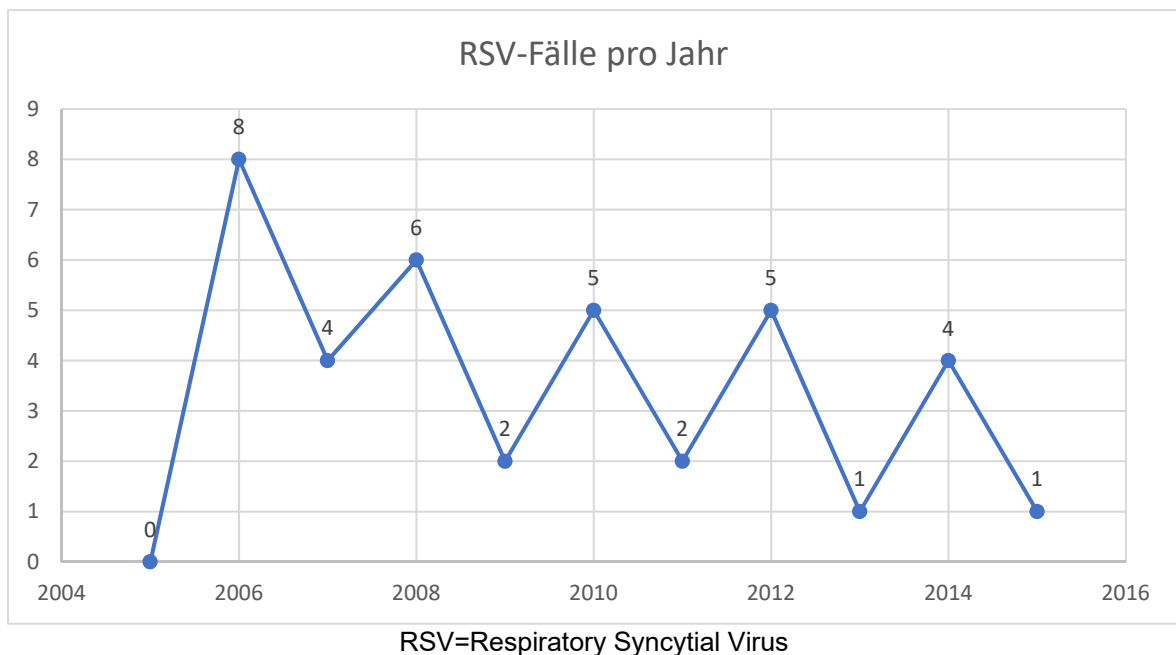
RSV-RISIKOFAKTOREN	RSV-POSITIV
MÄNNLICH	24 (63,2)
WEIBLICH	14 (36,8)
MEHRLING	5 (13,2)
GESCHWISTER	21 (55,3)
NIKOTIN	3 (0,08)
GEWICHT < 10 PERZ.	4 (1,1)
RISIKOENTLASSUNGEN (1.10-31.3)	23 (60,5)
CHD	1 (0,03)
NEUROLOGISCHE ERKRANKUNG	1 (0,03)

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

RSV = Respiratory Syncytial Virus

Die Häufigkeit an RSV-Infektionen ist von Jahr zu Jahr unterschiedlich. In Abbildung 12 wird veranschaulicht, dass einem Jahr mit vermehrtem Auftreten von RSV-Fällen ein Jahr mit weniger RSV-positiven Atemwegsinfekten folgt. Während im Jahr 2005 kein einziges Kind wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert wurde, kam es im darauffolgenden Jahr zu acht Hospitalisierungen aufgrund von RSV.

Abbildung 12 RSV-Fälle pro Jahr

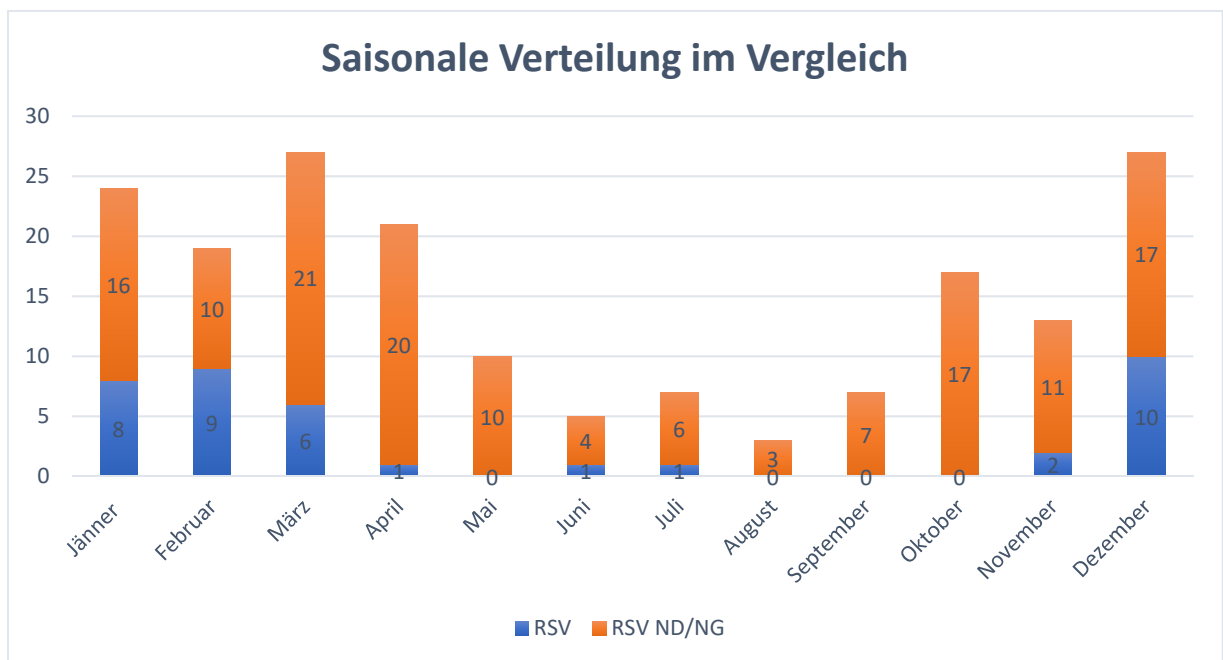


3.5.4. RSV im Vergleich zu anderen respiratorischen Infektionen

Saisonale Verteilung

Bei der Betrachtung der saisonalen Verteilung von RSV-positiven Atemwegsinfekten im Vergleich zu allen anderen respiratorischen Infekten fällt auf, dass das Virus vor allem in den Monaten November-März auftritt (Abbildung 13). 35 (92,1 %) der 38 Kinder wurden somit in der RSV-Risikosaison rehospitalisiert. Der Peak der RSV-Infektionen liegt im Dezember mit zehn Aufnahmen, gefolgt von Februar mit neun Aufnahmen und Jänner mit acht Aufnahmen. Im Mai, August, September und Oktober kommt es hingegen zu keinen RSV-assoziierten Hospitalisierungen. Alle anderen respiratorischen Infekte treten über das ganze Jahr verteilt auf, die Peaks sind jedoch auch an die Wintermonate Dezember, Jänner und März gebunden.

Abbildung 13 Saisonale Verteilung im Vergleich



RSV=Respiratory Syncytial Virus

Chronologisches Alter

In Tabelle 18 wird dargestellt, dass der Mittelwert des chronologischen Alters bei RSV-positiven Kinder bei 3,8 Monaten liegt. Babys, die aufgrund eines Atemwegsinfektes anderer Genese stationär aufgenommen werden mussten, sind im Mittel 5,3 Monate alt. Somit sind Kinder mit einer RSV-assoziierten Atemwegsinfektion im Schnitt um 1,5 Monate jünger (p-Wert: 0,005).

Tabelle 18 Chronologisches Alter im Vergleich

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min-Max
RSV-positiv	3,72	3	+/- 2,98	1-11,5
RSV-negativ/ND	5,37	4,3	+/- 3,44	0,5-12

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

Aufenthaltsdauer

Der Mittelwert der Aufenthaltsdauer bei RSV-positiven Kindern liegt bei 7,9 Tage und ist somit um 2,9 Tage höher, als bei RSV-negativen Kindern, die durchschnittlich fünf Tage im Krankenhaus hospitalisiert wurden (p-Wert: <0,001). In Tabelle 19 werden die Werte vergleichend gegenübergestellt.

Tabelle 19 Aufenthaltsdauer im Vergleich

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min-Max
RSV positiv	7,94	8	3,67	1-17
RSV -/ND	4,99	4	2,75	1-18

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

ICU Zuweisung und Aufenthaltsdauer

Bei acht (21,1%) Kindern mit einer RSV-Infektion bestand die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung. Das entspricht einem Mittelwert von 0,2. Bei Kindern ohne RSV-Infektion wurde hingegen nur ein Kind intensivpflichtig, was einen Mittelwert von 0,01 ergibt (p-Wert: 0,005). In Tabelle 20 wird dies veranschaulicht.

Tabelle 20 ICU Zuweisungen im Vergleich

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min-Max
RSV-positiv	0,2	0	0,4	0-1
RSV-negativ /ND	0,01	0	0,1	0-1

ICU = Intensive Care Unit
 RSV = Respiratory Syncytial Virus
 ND = not determined

ICU-Tage

In Tabelle 21 wird die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung vergleichend gegenübergestellt. Im Mittel verbrachten RSV-Kranke 1,9 Tage auf der Intensive Care Unit. Die maximale Aufenthaltsdauer liegt bei 17 Tagen. Da bei den RSV-negativen Hospitalisierungen nur ein Kind der ICU zugewiesen wurde, beträgt die mittlere Aufenthaltsdauer 0,1 Tage (p-Wert: 0,009).

Tabelle 21 Aufenthaltsdauer auf der ICU im Vergleich

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min-Max
RSV-positiv	1,9	0	4,1	0-17
RSV-negativ /ND	0,1	0	0,923	0-11

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

Bedarf an Sauerstoff in Tagen

19 (50 %) RSV-positive Kinder benötigten Sauerstoff. Die Dauer, in der eine Sauerstoffgabe bei RSV-positiven Atemwegsinfekten notwendig war, liegt im Mittel bei 0,6 Tagen. Der Mittelwert bei RSV-negativen Kindern liegt hingegen bei 0,04 Tagen. Tabelle 22 zeigt, dass RSV-Kranke für maximal vier Tage Sauerstoff benötigten, bei anderen respiratorischen Erregern war eine Sauerstoffgabe für maximal einen Tag notwendig (p-Wert: < 0,001).

Tabelle 22 Sauerstoffbedarf

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min-Max
RSV-positiv	0,6	0,5	0,7	0-4
RSV-negativ/ND	0,04	0	0,2	0-1

RSV = Respiratory Syncytial Virus
ND = not determined

Beatmungspflichtige Hospitalisierungen

Es war bei insgesamt sieben RSV-bedingten Infekten eine Beatmung notwendig. Der Mittelwert von beatmungspflichtigen RSV-Infektionen liegt, wie in Tabelle 23 dargestellt, bei 0,2. Mit 0,01 ist der Mittelwert an beatmungspflichtigen Hospitalisierungen bei RSV-negativen Atemwegsinfektionen deutlich geringer (p-Wert: 0,009).

Tabelle 23 Beatmungspflichtig

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min-Max
RSV-positiv	0,2	0	0,4	0-1
RSV-negativ/ND	0,01	0	0,1	0-1

RSV = Respiratory Syncytial Virus
ND = not determined

Die Dauer, in der eine Beatmung notwendig war, ist bei RSV-Kranken mit einem Mittelwert von 1,13 Tagen höher, als der Mittelwert von 0,04 Tagen bei den RSV-negativen Kindern (p-Wert: 0,013). Babys mit einer RSV-Infektion benötigten für maximal zehn Tage eine Beatmung, RSV-negative Kinder dagegen nur für maximal fünf Tage (Tabelle 24).

Tabelle 24 Dauer der Beatmung in Tagen

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min-Max
RSV-positiv	1,13	0	2,53	0-10
RSV-negativ/ND	0,04	0	0,42	0-5

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

LRI-Score

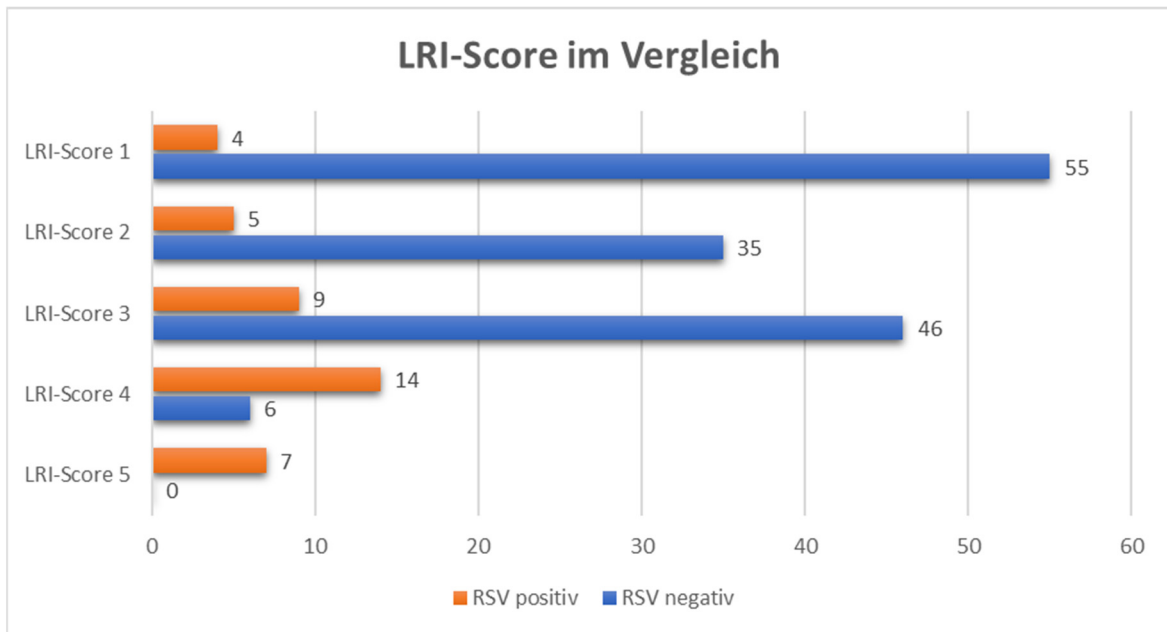
Insgesamt 59 Kinder wurden mit einer Infektion der oberen Atemwege (LRI-Score 1) hospitalisiert. Bei 55 Kindern davon konnte kein RSV nachgewiesen werden, bzw. wurde kein Test durchgeführt. Es wurden also nur vier (10,5 %) Kinder der 38 RSV-positiven Kinder mit einem LRI-Score 1 stationär behandelt. In Tabelle 25 wird der Vergleich der Mittelwerte der LRI-Scores der beiden Gruppen dargestellt. So liegt der Score bei RSV-positiven Kindern im Schnitt bei 3,37 und bei RSV-negativen Kindern bei 2,02 (p-Wert: < 0,001). In Abbildung 14 wird die Verteilung der LRI-Scores bei RSV-positiven und RSV-negativen Infekten dargestellt.

Tabelle 25 LRI-Score im Vergleich

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min-Max
RSV-positiv	3,37	4	1,22	1-5
RSV-negativ/ND	2,02	2	0,94	1-4

Angabe der Daten des LRI Score (1-5)
 RSV = Respiratory Syncytial Virus
 ND = not determined

Abbildung 14 LRI-Score im Vergleich



3.5.5 Zusammenfassung

Im Vergleich von RSV-positiven vs. RSV-negativen bzw. not determined Atemwegsinfekten, zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei allen Parametern. Die RSV-positiven Säuglinge waren zum Zeitpunkt der Rehospitalisierung signifikant jünger, als jene ohne RSV-assoziiertem respiratorischem Infekt. Parameter, die den Verlauf und die Schwere der Hospitalisierung darstellen, erwiesen sich im Vergleich als signifikant unterschiedlich.

4. DISKUSSION

4.1. RSV-Rehospitalisierungsrate im Vergleich zu allen anderen Atemwegsinfekten

Die Rehospitalisierungsrate aller Atemwegsinfekte bei Frühgeborenen der 33 (+0) – 34 (+6) SSW in den ersten zwölf Lebensmonaten beträgt 15,5 %. Es waren 21,1 % aller Rehospitalisierungen RSV-positiv. Die Rate an RSV-positiven Atemwegsinfekten beläuft sich auf 3,3 %. Die kalkulierte RSV-Hospitalisierungsrate berechnet sich wie folgt: Es wird angenommen, dass 70 % der nicht getesteten Kinder mit der Diagnose „Bronchiolitis“ (LRI Score ≥ 3) RSV-positiv sind (70). In dieser Studie beträgt die kalkulierte RSV-Rehospitalisierungsrate 3,9 %.

In der Studie von Horn *et al* wurde von 1995-1996 die RSV-Rehospitalisierungsrate bei Kindern \leq zwölf Monaten untersucht. In der Gruppe der 33-35 SSW betrug die Rehospitalisierungsrate 1,6 % (24).

Eine Grazer Studie analysierte die Daten von Kindern, die im Zeitraum von 1998-1999 in der 29-36 SSW am Grazer Universitätsklinikum geboren wurden. Das Follow-Up erfolgte über zwei RSV-Saisonen. Es zeigte sich bei den rehospitalisierten Frühgeborenen der 33-36 SSW eine RSV-Rate von 2,3 % (4/174) (34).

In der Impact-Studie beträgt RSV-Rehospitalisierungsrate bei Frühgeborenen der 32-35 SSW 9,8 % (63).

Die Studie von Law *et al*. erhob die RSV-Rehospitalisierungsrate bei FG der 33-35 SSW innerhalb ihrer ersten RSV-Saison. Von den 1832 Frühgeborenen wurden 66 (3,6 %) aufgrund einer RSV-Infektion rehospitalisiert (71).

Figueras-Aloy *et al*. beobachteten bei Kindern der 33-35 SSW eine RSV-Rehospitalisierungsrate von 3,7 % (37).

In einer amerikanischen Studie wurde die RSV-Rehospitalisierungsrate von 271 Kindern, die wegen einer LRTI rehospitalisiert wurden, ermittelt. Elf (4,1 %) Kinder, die in der 33-35 SSW geboren wurden, erkrankten an RSV (72).

Eine Studie aus Korea kam zu dem Ergebnis, dass von 1140 Frühgeborenen (≤ 34 SSW) 330 (28,9 %) Kinder innerhalb ihres ersten Lebensjahres mit einer

Atemwegsinfektion hospitalisiert wurden. 96 (8,4 %) der gesamten Studienpopulation waren RSV-positive Infekte. 29,1 % aller respiratorischen Infektionen waren RSV-assoziiert (73) .

Doering *et al.* stellt bei einer Studienpopulation von 1158 Kinder der 29 (+0) - 35 (+6) SSW eine RSV-Rehospitalisierungsrate von 4,2 % in den ersten zwölf Lebensmonaten fest (74).

In dieser Studie liegt die RSV-Rehospitalisierungsrate mit 3,3 % im Vergleich zu den oben angeführten Studien im erwarteten Bereich. Da aber 47,8 % der rehospitalisierten Kinder nicht auf RSV getestet wurden, ist anzunehmen, dass die Anzahl an RSV-positiven Kindern noch höher wäre. In dieser wissenschaftlichen Arbeit war der Anteil an RSV-positiven Infekten an allen respiratorischen Rehospitalisierungen mit 21,1 % minimal geringer, als in anderen Studien.

4.2. RSV-Risikofaktoren

Es gibt mehrere bekannte Risikofaktoren für respiratorische Infekte. In dieser Studie sollte untersucht werden, welche Risikofaktoren signifikante Ursachen für Atemwegsinfekte darstellen. Es wurde auch analysiert, ob bei RSV-positiven Infekten im Vergleich zu allen anderen Atemwegsinfekten ein Risikofaktor signifikant häufiger vorkommt. Dabei wurden folgende Risikofaktoren berücksichtigt: Geschlecht, bronchopulmonale Dysplasie, kongenitale Herzfehler, immunologische Erkrankungen, zystische Fibrose, neurologische Erkrankungen, Mehrlinge, Geschwister, Nikotinabusus in der Schwangerschaft, Risikoentlassungen, Gestationsalter, Geburtsgewicht und die Notwendigkeit einer Beatmung nach der Geburt.

Die Studie ergab, dass das männliche Geschlecht, das Vorhandensein von Geschwistern, Nikotinabusus in der Schwangerschaft und eine Beatmung nach der Geburt signifikante Risikofaktoren für eine respiratorische Rehospitalisierung darstellen. Eine Risikoentlassung im Zeitraum 01.Oktober bis 31.März stellt im Gegensatz zu den RSV-negativen bzw. nicht-getesteten Atemwegsinfekten, bei den RSV-positiven Atemwegsinfekten einen signifikanten Risikofaktor dar.

Da die Anzahl an Kindern mit Vorerkrankungen in der Studienpopulation sehr gering ist, war hier auch kein aussagekräftiges Ergebnis zu erwarten. Auffällig ist, dass signifikant mehr Kinder mit einem Gestationsalter von 34 SSW wegen einer RSV-Infektion rehospitalisiert wurden, als Kinder mit einem Atemwegsinfekt anderer Genese. Es wird davon ausgegangen, dass das Risiko einer RSV-Infektion mit steigendem Gestationsalter abnimmt.

Das männliche Geschlecht wurde schon in zahlreichen Studien als Risikofaktor für respiratorische Infekte identifiziert (71,75,76). Eine Analyse einiger Studien der letzten dreißig Jahre hat gezeigt, dass sich das Verhältnis von Knaben zu Mädchen auf 1,425:1 beläuft (33). In unserer Kohorte beträgt das Verhältnis von Jungen zu Mädchen bei allen respiratorischen Rehospitalisierungen 1,61:1. Bei den RSV-positiven Knaben und Mädchen beläuft sich das Verhältnis auf 1,71:1. Somit stellt das männliche Geschlecht bei allen respiratorischen Infekten einen signifikanten Risikofaktor dar. Beim Vergleich der RSV-positiven Infekten mit den RSV-negativen Infekten zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung.

Nikotinkonsum während der Schwangerschaft erhöht das Risiko für eine respiratorische Rehospitalisierung signifikant (77). In Studien wird jedoch der Risikofaktor „Nikotinabusus in der Schwangerschaft“ für RSV-bedingte Rehospitalisierungen kontrovers diskutiert (78). Die spanische FLIP-2 Studie legt offen, dass Tabakkonsum von Schwangeren einen signifikanten Risikofaktor (p-Wert: 0,0044) für eine RSV-assoziiert Rehospitalisierung darstellt (37). Eine kanadische Studie kommt zu dem Ergebnis, dass es ab einer Anzahl von \geq zwei Rauchern in einem Haushalt zu einem erhöhten Risiko kommt (28). In dieser Studie stellt Tabakkonsum während der Schwangerschaft einen signifikanten Risikofaktor für alle Rehospitalisierungen dar (p-Wert: 0,038). Bei RSV-Infekten konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinabusus in der Schwangerschaft und einer RSV-positiven Rehospitalisierung hergestellt werden.

Mehrere Studien haben bereits eruiert, dass Geschwister im Vorschul- bzw. Schulalter das Risiko eines RSV-positiven Atemwegsinfektes erhöhen (6,37). Doering *et al.* und Liese *et al.* untermauerten mit den Ergebnissen ihrer Studien, dass Frühgeborene mit älteren Geschwistern signifikant häufiger wegen eines RSV-assoziierten Atemwegsinfektes rehospitalisiert werden müssen (74,79). Auch in dieser Studie konnte dieser Zusammenhang bestätigt werden. Das Vorhandensein von Geschwistern erwies sich sowohl bei allen respiratorischen Rehospitalisierungen, als auch nur bei den RSV-positiven Atemwegsinfekten als signifikanter Risikofaktor.

Die RSV-Risikosaison fällt in den Zeitraum von 01.Oktober bis 31.März. Studien haben gezeigt, dass eine Entlassung nach der Geburt, die in diesen Zeitrahmen fällt, zu einer signifikanten Zunahme an RSV-Rehospitalisierungen führt (37,74,79). Auch in unserer Kohorte stellte sich eine Risikoentlassung als signifikanter Risikofaktor für eine RSV-positive Rehospitalisierung heraus.

Da mit steigendem Gestationsalter das Immunsystem ausgereifter und die Atemwege besser entwickelt sind, liegt die Annahme nahe, dass dadurch auch die RSV-Rehospitalisierungsrate sinkt. Dieser Zusammenhang lässt sich auch in der Impact-Studie beobachten (63). In der Studie von Horn *et al.* ist jedoch die Rehospitalisierungsrate bei den Frühgeborenen der \leq 32 SSW etwas geringer, als in der Gruppe mit einem Gestationsalter von 33-35 SSW (24). Auch in der im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten Studie wurden die Kinder mit 34 SSW

signifikant häufiger aufgrund eines RSV-positiven Atemwegsinfektes hospitalisiert, als Kinder mit einem Gestationsalter von 33 SSW.

In dieser Kohorte waren Frühgeborene mit einer RSV-Infektion durchschnittlich jünger, als Kinder ohne RSV-Infektion bzw. nicht getestete Kinder (3,72 vs. 5,37 Monate, p-Wert: 0,005). Die Studie von Resch *et al.* kommt ebenfalls zu diesem Ergebnis (70). Auch in einer spanischen Studie und der Studie von Hall *et al.* wird der Zusammenhang zwischen einem niedrigen chronologischen Alter und einem erhöhten Risiko für eine RSV-Rehospitalisierung hergestellt (36) (4).

In dieser Kohorte wurden Kinder, die wegen eines respiratorischen Infektes rehospitalisiert werden mussten, signifikant häufiger nach der Geburt beatmet (p-Wert-0,009). Diese Kinder benötigten im Vergleich zur Gesamtpopulation auch länger eine mechanische Beatmung. Dieser Zusammenhang wurde in keiner der populären RSV-Studien näher behandelt.

4.3. Hospitalisierungsdaten

4.3.1. Diagnosen

Zu den häufigsten klinischen Hauptdiagnosen zählen in dieser Kohorte mit 36,8 % (14/38) eine Bronchiolitis, mit 23,7 % (9/38) eine obstruktive Bronchitis und mit 21,1 % (8/38) eine Bronchitis. In der Studie von Hall *et al.* ist die Diagnose Bronchiolitis bei den rehospitalisierten unter einjährigen Kindern mit 85 % deutlich häufiger gestellt worden (80). Auch in einer vietnamesischen Studie ist der Anteil der Diagnose Bronchiolitis mit 56,7 % höher. In der eben genannten Studie wurde bei den RSV-positiven Atemwegsinfekten in 42,1 % der Fälle die Diagnose Pneumonie gestellt (81).

4.3.2. Saisonale Verteilung

92,1 % (35/38) aller RSV-bedingten Atemwegsinfekte wurden im RSV-Risikozeitraum von 01.Oktober bis 31.März stationär aufgenommen. Mit zehn Aufnahmen wurden im Dezember die meisten RSV-Infekte verzeichnet, gefolgt von neun Aufnahmen im Februar. Dieses Ergebnis wurde bereits in mehreren Studien beobachtet. In Europa treten RSV-assoziierte Rehospitalisierungen vor allem in den Winter- und Frühlingsmonaten von Oktober bis April auf. Der Peak an Rehospitalisierungen liegt in den Monaten Dezember/Jänner und März vor (39,79,82).

Weiters konnte in dieser Studie dargestellt werden, dass einer Saison mit vielen RSV-Infektionen eine Saison mit weniger RSV-bedingten Erkrankungen folgt. Dieses Phänomen wird auch in einer deutschen Studie beschrieben (16).

4.3.3. Verlauf und Schwere der RSV-Infektionen

Kinder mit einem RSV-positiven Infekt bleiben mit einer medianen Aufenthaltsdauer von acht Tagen doppelt so lange im Krankenhaus, wie Kinder mit einem RSV negativen bzw. nicht getesteten Infekt mit einem Median von vier Tagen.

In einer anderen Grazer Studie wurde die mittlere Aufenthaltsdauer von 11.5 ± 8.0 Tage bei RSV-assoziierten Atemwegsinfekten, der mittleren Aufenthaltsdauer von 7.0 ± 4.8 bei Atemwegsinfekten anderer Genese gegenübergestellt (34). In der

Studie von Horn *et al* beträgt die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer 8,4 Tagen bei Frühgeborenen der 33-35 SSW (24). Der Median von vier Spitalstagen bei Frühgeborenen der Woche 33-34 SSW in der Studie von Helfrich *et al*. fällt deutlich geringer aus (22). Auch in der Studie von Anderson *et al*. wurden bei moderaten bis späten Frühchen die Aufenthaltsdauer bei einer RSV-Infektion evaluiert, mit dem Ergebnis einer mittlere Spitalsaufenthaltsdauer von 5,7 Tagen (83).

Bei 21,1 % (8/38) der Frühgeborenen mit einem RSV-Infekt wurde eine Aufnahme auf die ICU notwendig. Die Anzahl an Verlegungen auf die Intensiv Care Unit variiert bei Frühchen der 33-35 SSW mit einem RSV-positiven Infekt von Studie zu Studie und liegt im Bereich von 15,4-41,4 % (83). In einer kanadischen Studie liegt das Risiko für Frühgeborene ≤ 36 SSW bei einer RSV-Infektion eine intensivmedizinische Betreuung zu benötigen bei 33,6 % (27).

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation war bei den RSV-positiven Infekten signifikant höher als bei den RSV-negativen Infekten ($1,9 \pm 4,1$ vs. $0,1 \pm 0,9$ Tage, p-Wert: 0,009). In einer Studie von Horn *et al*. ist die mittlere ICU-Aufenthaltsdauer bei Frühgeborenen der 33-35 SSW von 7,7 Tage erheblich länger (24).

Der mediane Sauerstoffbedarf in Tagen liegt bei den RSV-positiven Kindern bei 0,5 Tagen. Bei den RSV-negativen bzw. nicht getesteten Kindern liegt der Median bei 0 Tagen. In einem Review werden die Daten mehrerer Studien zusammengefasst und eine mediane Dauer an Sauerstoffsupplementierung von 4,9 Tagen ermittelt (83).

Die Mediane hinsichtlich der Notwendigkeit einer Beatmung und der Dauer der Beatmung unterscheiden sich in den beiden Gruppen nicht. Der Mittelwert bei den beatmungspflichtigen Kindern ($0,2 \pm 0,4$ vs. $0,01 \pm 0,1$, p-Wert: 0,009) und der Mittelwerte der Dauer der Beatmung ($1,13 \pm 2,53$ vs. $0,04 \pm 0,42$ Tage, p-Wert: 0,013) sind jedoch bei den RSV-positiven Kindern signifikant erhöht. In der Studie von Helfrich *et al*. zeigte sich, dass LPT-Babys im Vergleich zu Reifgeborenen ein dreifach erhöhtes Risiko für den Bedarf einer Atemunterstützung haben (22). Eine andere Studie zeigte, dass sich bei den moderaten Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Dauer der Sauerstoffgabe und der Dauer der mechanischen Beatmung ergaben (84).

Der LRI-Score wird angewendet, um die Schwere einer Atemwegsinfektion einzuschätzen. In dieser Studie wurde bei den RSV-positiven Atemwegsinfekten ein mittlerer LRI-Score von $3,37 \pm 1,22$ ermittelt. Bei RSV-negativen, bzw. nicht getesteten respiratorischen Infekten beträgt der mittlere LRI-Score hingegen nur $2,02 \pm 0,94$ und ist damit signifikant geringer (p-Wert: $<0,001$). Die Studie von Resch *et al.* kommt zu dem Ergebnis, dass der LRI-Score bei Frühgeborenen der 33-36 SSW bei RSV-Infektionen $2,05 \pm 0,85$ beträgt.

4.4. Limitationen

Die Daten, die für diese retrospektive Kohortenstudie analysiert wurden, wurden dem Krankenhausinformationssystem openMEDOCS entnommen. Deshalb können eine unvollständige bzw. nicht korrekte Dokumentation von Anamnese, Diagnosen und Therapieempfehlungen nicht ausgeschlossen werden und zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Es wurden auch nur jene Rehospitalisierungen registriert, die wieder auf der Kinder- und Jugendheilkunde des Universitätsklinikums Graz stationär aufgenommen wurden. Sollte also ein Kind zur Behandlung zum Beispiel in ein anderes Bundesland oder zu einem niedergelassenen Kinderarzt gegangen sein, so fließen diese Daten nicht weiter in unsere Berechnungen ein.

Bei der Erhebung der Risikofaktoren können beispielsweise Faktoren wie der niedrige sozioökonomische Status, Tabakrauchbelastung und der Besuch einer Krabbelstube nur schwer ermittelt werden. Da diese Daten nicht berücksichtigt wurden, ist der errechnete RSV-Risikoscore vermutlich oft zu gering kalkuliert.

Eine weitere Schwäche dieser Studie ist, dass nicht nachvollzogen werden kann, ob die empfohlene Prophylaxe mit Palivizumab wirklich durchgeführt wurde. Nach der ersten Gabe von Synagis in der Kinderklinik werden die weiteren Injektionen von niedergelassenen Kinderärzten vorgenommen.

Auffällig war, dass bei 48 % der respiratorischen Rehospitalisierungen keine Testung vorgenommen wurde und so die wahre RSV-Rehospitalisierungsrate vermutlich höher ist.

Da in dieser Studie mit einer relativ kleinen Studienpopulation von 1164 Kindern gearbeitet wird, ist auch mit 38 RSV-positiven Atemwegsinfekten die Anzahl an

Rehospitalisierungen relativ gering. Deshalb ist die Aussagekraft im Vergleich zu einer Studie mit einer größeren Fallzahl weniger hoch.

Schlussendlich können trotz gewissenhafter Arbeit, Fehler bei der Erhebung und Auswertung der Daten nicht ausgeschlossen werden.

4.5. Conclusio

In dieser Studie wurde die RSV-Rehospitalisierungsrate bei Frühgeborenen der 33 (+0) – 34 (+6) Schwangerschaftswoche im Vergleich zu anderen respiratorischen Infekten untersucht. Es zeigte sich, dass die in dieser Studie ermittelte RSV-Rehospitalisierungsrate mit 3,3 % im Vergleich zu anderen Studien im zu erwartenden Bereich liegt. Der Anteil an RSV-positiven Infekten an allen respiratorischen Infekten beträgt 21,1 %.

Signifikante Risikofaktoren für eine respiratorische Infektion waren das Geschlecht, Geschwister, Nikotinabusus in der Schwangerschaft und eine mechanische Beatmung nach der Geburt. Bei den RSV-bedingten Rehospitalisierungen stellten sich Geschwister, ein Gestationsalter von 34 Schwangerschaftswochen und eine Risikoentlassung nach der Geburt als signifikante Risikofaktoren heraus. 92,1 % aller RSV-assoziierten Rehospitalisierungen wurden im RSV-Risikozeitraum verzeichnet. Aktivitätsspitzen zeigten sich in den Monaten Dezember und Februar.

Hinsichtlich des Verlaufs und der Schwere der Rehospitalisierungen unterschieden sich RSV-positive und RSV-negative bzw. nicht getestete Infektionen in allen Parametern. Die RSV-positiven Frühgeborenen waren jünger, wurden länger hospitalisiert und öfter auf die Intensivstation überwiesen. Auf dieser verweilten sie durchschnittlich länger und benötigten öfter und länger eine mechanische Beatmung bzw. eine Unterstützung mit Sauerstoff. Der LRI-Score bei den RSV-positiven Infekten erwies sich als signifikant höher, als bei respiratorischen Infekten anderer Genese.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Manzoni P. High risk for RSV bronchiolitis in late preterms and selected infants affected by rare disorders: a dilemma of specific prevention. *Early Hum Dev.* 2012;34–41.
2. Pickles RJ, DeVincenzo JP. Respiratory syncytial virus (RSV) and its propensity for causing bronchiolitis. *J Pathol.* 2015;235(2):266–76.
3. Barr F, Graham B. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis?search=RSV&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013 Aug;132(2):e341-8.
5. Mutius V, Gappa, Eber, Frey. *Pädiatrische Pneumologie*. 3.Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2014. 541-547 p.
6. Sommer C, Resch B, Simoes E. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract. *Open Microbiol J.* 2011;144–54.
7. Piedimonte G. RSV infections: State of the art. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2015;82(suppl 1):13–8. Available from: <http://www.mdedge.com/ccjm/article/103892/adolescent-medicine/rsv-infections-state-art>
8. Barr F, Graham B. Respiratory syncytial virus infection: Treatment [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2018 Jul 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-treatment/>
9. The American Academy of Pediatrics. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):415–20.

10. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. *N Engl J Med*. 2001;344:1917–28.
11. Hall CB. The Spread of Influenza and Other Respiratory Viruses: Complexities and Conjectures. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2018 Mar 26];45(3):353–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/519433>
12. Was ist das Respiratorische Syncytial-Virus (RS-Virus)? [Internet]. [cited 2018 Mar 26]. Available from: <https://www.lungeninformationsdienst.de/krankheiten/virale-infekte/rs-virus/grundlagen/index.html>
13. Taleb SA, Al Thani AA, Al Ansari K, Yassine HM. Human respiratory syncytial virus: pathogenesis, immune responses, and current vaccine approaches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Jun;
14. Pickering L, Backer C, Kimberlin D, Long S. Red Book - Report of the Committee on Infectious Diseases 2012. 29th ed. 2012. 609-618 p.
15. Stensballe L, Devasundaram J, Simoes E. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2):21–32.
16. Terletskaia-Ladwig E, Enders G, Schalasta G, Enders M. Defining the timing of respiratory syncytial virus (RSV) outbreaks: An epidemiological study. *BMC Infect Dis*. 2005;5.
17. RKI - RKI-Ratgeber - Respiratorische Synzytial-Virus-Infektionen (RSV) [Internet]. [cited 2018 Jun 14]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html;jsessionid=3C1513920CF644FD01699B02D38D1190.2_cid298#doc2394298bodyText5
18. RSV | Transmission and Prevention | Respiratory Syncytial Virus | CDC [Internet]. [cited 2018 Jun 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/rsv/about/transmission.html>
19. Resch B. Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants - an Update on Palivizumab Prophylaxis. *Open Microbiol J*. 2014;8:71–7.

20. Ballou M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res.* 1986 Sep;20(9):899–904.
21. Greenberg D, Dagan R, Shany E, Bar-Ziv J, Givon-Lavi N. Increased risk for respiratory syncytial virus-associated, community-acquired alveolar pneumonia in infants born at 31-36 weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Apr;33(4):381–6.
22. Helfrich AM, Nylund CM, Eberly MD, Eide MB, Stagliano DR. Healthy Late-preterm infants born 33-36+6 weeks gestational age have higher risk for respiratory syncytial virus hospitalization. *Early Hum Dev.* 2015 Sep;91(9):541–6.
23. Meert K, Heidemann S, Abella B, Sarnaik A. Does prematurity alter the course of respiratory syncytial virus infection? *Crit Care Med.* 1990 Dec;18(12):1357–9.
24. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr.* 2003 Nov;143(5 Suppl):133-41.
25. Goothuis J, Gutierrez K, Lauer B. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1988;82:199–203.
26. Simon A, Ammann R, Wilkesmann A. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr.* 2007;166:1273–83.
27. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. J Pediatr.* 1992 Sep;121(3):348–54.
28. Wang E, Law B, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1995;126:212–9.

29. Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndroms. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10:148–53.
30. Madhi S, Schoub B, Simmank K, Blackburn N, Klugman K. Increased burden of respiratory viral associated severe lower respiratory tract infections in children infected with human immunodeficiency virus type -1. *J Pediatr.* 2000;137:78–84.
31. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jul;180(2):146–52.
32. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, Raboudi SH, Treece DG, Taber LH, et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1999 Mar;103(3):619–26.
33. Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr.* 2003 Nov;143(5 Suppl):118-26.
34. Resch B, Pasnocht A, Gusenleitner W, Müller W. Rehospitalisations for respiratory disease and respiratory syncytial virus infection in preterm infants of 29-36 weeks gestational age. *J Infect [Internet].* 2005;50(5):397–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15907547>
35. Simoes EA, King SJ, Lehr M V, Groothuis JR. Preterm twins and triplets. A high-risk group for severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Dis Child.* 1993 Mar;147(3):303–6.
36. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Sep;23(9):815–20.
37. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jimenez J, Fernandez-Colomer B, Guzman-Cabanas J, Echaniz-Urcelay I, et al. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr*

- Infect Dis J. 2008 Sep;27(9):788–93.
38. Sockrider M, Katkin J. What is respiratory syncytial virus (RSV)? *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Feb;191(3):P3-4.
 39. Resch B, Kurath S, Manzoni P. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants. *Open Microbiol J.* 2011;5:135–43.
 40. Bourgeois FT, Valim C, McAdam AJ, Mandl KD. Relative impact of influenza and respiratory syncytial virus in young children. *Pediatrics.* 2009 Dec;124(6):e1072-80.
 41. Griese M, Nicolai T, editors. *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie - Therapie.* Stuttgart: Georg Thiem Verlag; 2013.
 42. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodriguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis.* 2018 Jan;
 43. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to Respiratory Syncytial Virus. Burden and Risk Factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jan;195(1):96–103.
 44. DGPI - Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V., editor. *Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie - Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen.* 2003. 599-603 p.
 45. Eboigbodin KE, Moilanen K, Elf S, Hoser M. Rapid and sensitive real-time assay for the detection of respiratory syncytial virus using RT-SIBA(R). *BMC Infect Dis.* 2017 Feb;17(1):134.
 46. Miernyk K, Bulkow L, DeByle C, Chikoyak L, Hummel KB, Hennessy T, et al. Performance of a rapid antigen test (Binax NOW(R) RSV) for diagnosis of respiratory syncytial virus compared with real-time polymerase chain reaction in a pediatric population. *J Clin Virol.* 2011 Mar;50(3):240–3.
 47. Hoffmann G, Lentze M, Spranger J, Zepp F, editors. *Pädiatrie. 4.Auflage.* Berlin Heidelberg: Springer; 2014. 930-931 p.
 48. Caballero MT, Polack FP, Stein RT. Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment. *J Pediatr (Rio J) [Internet].* 2017

- Nov 1 [cited 2018 Jun 14];93:75–83. Available from: <https://www-1sciencedirect-1com-10013b52k03cf.han.medunigraz.at/science/article/pii/S0021755717306587?via%3Dihub>
49. Iqbal SM. Management of acute viral bronchiolitis in children: Evidence beyond guidelines. *Sudan J Paediatr*. 2012;12(1):40–8.
 50. Eiland LS. Respiratory syncytial virus: diagnosis, treatment and prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2009 Apr;14(2):75–85.
 51. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1774–93.
 52. Reinhardt, Nicolai, Zimmer, editors. *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. 9.Auflage. Berlin-Heidelberg: Springer; 2014. 724-726 p.
 53. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Jun;(6):CD004878.
 54. Ermers MJJ, Rovers MM, van Woensel JB, Kimpen JLL, Bont LJ. The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants after respiratory syncytial virus infection: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2009 Mar;338:b897.
 55. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-e1502. Vol. 136, *Pediatrics*. United States; 2015.782 p.
 56. Hygienetipps - infektionsschutz.de [Internet]. [cited 2018 Jul 14]. Available from: <https://www.infektionsschutz.de/hygienetipps/>
 57. Barr F, Graham B. Respiratory syncytial virus infection: Prevention [Internet]. *UptoDate*. 2018 [cited 2018 Jul 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-prevention/>
 58. Synagis ® - compendium.ch [Internet]. [cited 2018 Jul 15]. Available from:

<https://compendium.ch/mpro/mnr/23750/html/de?Platform=Desktop>

59. Adams O. Stellungnahme zum Einsatz von Palivizumab in der Prophylaxe und Therapie von RSV-Infektionen bei Risikopatienten. [cited 2018 Jun 9]; Available from: http://www.g-f-v.org/sites/default/files/Palivizumab-Stellungnahme-Kom_AVT-GfV-2016-09-01.pdf
60. Gedeon Richter. Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Internet]. Summary of Product Characteristics. 2013 [cited 2018 Jun 17]. p. 1–29. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf
61. LL RSV_Prophylaxe bei Risikokindern Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern AWMF-LL 048-012. 2012 [cited 2018 Jun 9]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-012I_S2k_Prophylaxe_von_schweren_RSV-Erkrankungen_bei_Risikokindern_2012-07-abgelaufen.pdf
62. Pignotti MS, Carmela Leo M, Pugi A, De Masi S, Biermann KP, Galli L, et al. Consensus conference on the appropriateness of palivizumab prophylaxis in respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(10):1088–96.
63. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3 Pt 1):531–7.
64. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013 Apr 30 [cited 2018 Jun 23];(4):CD006602. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633336>
65. Kusuda S, Koizumi T, Sakai T, Fujimura M, Nishida H, Togari H. Results of clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002–2003. *Pediatr Int*. 2006 Aug;48(4):362–8.

66. Feltres TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FHJ, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003 Oct;143(4):532–40.
67. Mahadevia PJ, Masaquel AS, Polak MJ, Weiner LB. Cost utility of palivizumab prophylaxis among pre-term infants in the United States: a national policy perspective. *J Med Econ*. 2012;15(5):987–96.
68. Resch B, Berger A, Bernert G, Eber E, Frischer T, Simma B, et al. Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV- Atemwegserkrankung. *Monatsschrift Kinderheilkd*. 2008;156(4):381–3.
69. The American Academy of Pediatrics. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):e620–38.
70. Resch B, Bramreiter VS, Freidl T, Urlesberger B. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in preterm infants of 29 to 32 weeks gestational age using a risk score tool for palivizumab prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;1057–62.
71. Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DSC, Mitchell I, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Sep;23(9):806–14.
72. Gunville CF, Sontag MK, Stratton KA, Ranade DJ, Abman SH, Mourani PM. Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory illness. *J Pediatr*. 2010 Aug;157(2):209–214.e1.
73. Lee JH, Kim CS, Chang YS, Choi J-H. Respiratory Syncytial Virus Related Readmission in Preterm Infants Less than 34 weeks' Gestation Following Discharge from a Neonatal Intensive Care Unit in Korea. *J Korean Med Sci*. 2015 Oct;30 Suppl 1:104-10.

74. Doering G, Gusenleitner W, Belohradsky BH, Burdach S, Resch B, Liese JG. The risk of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in preterm infants of 29 to 35 weeks' gestational age. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Dec;25(12):1188–90.
75. Gamino-Arroyo AE, Moreno-Espinosa S, Llamosas-Gallardo B, Ortiz-Hernandez AA, Guerrero ML, Galindo-Fraga A, et al. Epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections among children and adults in Mexico. *Influenza Other Respi Viruses*. 2017 Jan;11(1):48–56.
76. Gouyon J-B, Roze J-C, Guillermet-Fromentin C, Glorieux I, Adamon L, Di Maio M, et al. Hospitalizations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm infants at <33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: the CASTOR study. *Epidemiol Infect*. 2013 Apr;141(4):816–26.
77. Lanari M, Vandini S, Adorni F, Prinelli F, Di Santo S, Silvestri M, et al. Prenatal tobacco smoke exposure increases hospitalizations for bronchiolitis in infants. *Respir Res*. 2015 Dec;16:152.
78. Cody Meissner H. The unresolved issue of risk factors for hospitalization of infants with respiratory syncytial virus infection born after 33-35 weeks gestation. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Sep;23(9):821–3.
79. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003 Apr;162(4):230–6.
80. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009 Feb;360(6):588–98.
81. Tuan TA, Thanh TT, Hai N thi T, Tinh LBB, Kim L thi N, Do LAH, et al. Characterization of hospital and community-acquired respiratory syncytial virus in children with severe lower respiratory tract infections in Ho Chi Minh City, Vietnam, 2010. *Influenza Other Respi Viruses*. 2015 May;9(3):110–9.
82. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Coteró A, Domenech E, Figueras-Aloy J, et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study.

IRIS Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Jul;19(7):592–7.

83. Anderson EJ, Carbonell-Estrany X, Blanken M, Lanari M, Sheridan-Pereira M, Rodgers-Gray B, et al. Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease Among 33-35 Weeks' Gestational Age Infants Born During Multiple Respiratory Syncytial Virus Seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Feb;36(2):160–7.
84. Gijtenbeek RGP, Kerstjens JM, Reijneveld SA, Duiverman EJ, Bos AF, Vrijlandt EJLE. RSV infection among children born moderately preterm in a community-based cohort. *Eur J Pediatr*. 2015 Apr;174(4):435–42.