

Diplomarbeit

**Bedeutung des Einflusses der Palivizumab-Prophylaxe
auf die RSV-Hospitalisierungsrate bei Hochrisikokindern
– Retrospektive epidemiologische Kohortenstudie mit
Vergleich zweier Studienzeiträume
(1994-2000 vs. 2009-2015)**

eingereicht von
Claudia Puchas

zur Erlangung des akademischen Grades
**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.med.univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Medizinische Universität Graz**

unter der Anleitung von
Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch

Graz, 13.07.2019

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 13.07.2019

Claudia Puchas eh.

DANKSAGUNGEN

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei all jenen Menschen bedanken, die mich während meiner gesamten Studienzeit und insbesondere bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unermüdlich unterstützt haben.

Großer Dank gilt dabei meinem Betreuer, Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch. Er stand mir während der Erstellung dieser Arbeit stets freundlich, hilfsbereit und mit unendlicher Geduld zur Seite und war mir eine große Hilfe.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlichst bei meinen langjährigen Freundinnen und Freunden, die mich in den letzten Jahren begleitet haben.

Ein besonderes Dankeschön möchte ich meiner Familie aussprechen. Sie hat mir in den schwierigsten Phasen des Lebens Kraft gegeben. Dafür bin ich unendlich dankbar. Meine beiden Geschwister, Philip und Eva, ertragen meine Launen überraschenderweise nach wie vor und sind eine riesige Bereicherung in meinem Leben. Der größte Dank gilt allerdings meinen Eltern, ohne die ich nicht so weit gekommen wäre. Sie haben mich während meines gesamten Lebens bedingungslos und unermüdlich unterstützt und sie haben nie das Vertrauen in mich verloren. Ich danke Euch, Mama und Papa, von ganzem Herzen für alles, was ihr mir ermöglicht habt.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Freund, Marcel, bedanken. Er gibt mir unglaublich viel Rückhalt und verschönert mir jeden Tag. Ich danke Dir für deine Geduld und für deine Bemühungen, während der Erstellung dieser Arbeit stets für ausreichend Süßigkeiten- und Kaffeenachschub zu sorgen.

INHALTSVERZEICHNIS

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	ii
DANKSAGUNGEN	iii
INHALTSVERZEICHNIS.....	iv
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	viii
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	xi
TABELLENVERZEICHNIS	xii
ZUSAMMENFASSUNG	xiv
ABSTRACT	xvi
PUBLIKATIONEN.....	xvii
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Das Respiratory Syncytial Virus	2
1.1.1 Geschichte	2
1.1.2 Klassifikation	3
1.1.3 Molekulare Struktur und Funktion	3
1.1.4 RSV-Subgruppen.....	4
1.2 RSV-Infektionen.....	6
1.2.1 Epidemiologie.....	6
1.2.1.1 Saisonalität und geographische Verteilung	6
1.2.1.2 Infektionswege.....	8
1.2.1.3 Prävalenz, Inzidenz und Mortalität.....	9
1.2.2 Pathogenese und Immunologie.....	11
1.2.3 Klinische Manifestation	14
1.2.4 Komplikationen.....	15
1.2.5 Ko-Infektionen	16
1.2.6 Diagnostik.....	17
1.2.7 Therapie	18
1.3 Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf.....	19

1.3.1	Frühgeburtlichkeit	20
1.3.2	Bronchopulmonale Dysplasie	20
1.3.3	Angeborene Herzfehler.....	21
1.3.4	Immunologische Erkrankungen.....	22
1.3.5	Neuromuskuläre Erkrankungen.....	22
1.3.6	Zystische Fibrose.....	23
1.3.7	Andere zugrundeliegende Erkrankungen	24
1.3.8	Demographische und umweltbedingte Risikofaktoren	25
1.3.8.1	Geringes Alter.....	25
1.3.8.2	Geburt während der RSV-Saison	25
1.3.8.3	Männliches Geschlecht	26
1.3.8.4	Mehrlingsschwangerschaft.....	26
1.3.8.5	Geschwister und Wohnverhältnisse	27
1.3.8.6	Andere Faktoren.....	27
1.4	RSV-Prophylaxe	28
1.4.1	Palivizumab.....	30
1.4.1.1	Struktur und Wirkungsweise	30
1.4.1.2	Indikationen	30
1.4.1.3	Applikation	32
1.4.1.4	Wirksamkeit	32
1.4.1.5	Unerwünschte Wirkungen	34
1.4.1.6	Kosteneffektivität	34
1.5	Leitlinien zur Anwendung von Palivizumab.....	34
1.5.1	Internationale Leitlinien.....	35
1.5.1.1	Empfehlungen der American Academy of Pediatrics (AAP)	35
1.5.1.2	Italienische Empfehlungen.....	36
1.5.1.3	Deutsche Empfehlungen.....	36
1.5.2	Österreichische Empfehlungen	37
1.6	Fragestellung	40
2	MATERIAL UND METHODEN	41
2.1	Studiendesign und Rekrutierung der Studienpopulation	41
2.2	Datenerhebung und Zielgrößen.....	42
2.3	Statistische Auswertung	45

3	ERGEBNISSE	46
3.1	Studienpopulation	46
3.2	Vergleich der RSV-Hospitalisierungsraten bei Hochrisikokindern aus den Studienzeiträumen 1994-2000 und 2009-2015.....	47
3.3	Demographische Daten der Studienpopulation	48
3.4	Saisonale Verteilung der RSV-Hospitalisierungen	50
3.5	Krankheitsverlauf und Schweregrad der Erkrankung bei Kindern mit RSV-Hospitalisierungen	51
3.6	Alter bei Hospitalisierung.....	51
3.7	Nachweismethode	52
3.8	Klinische Entlassungsdiagnosen	53
3.9	Virale Ko-Infektionen.....	54
3.9.1	Häufigkeit von viralen, respiratorischen Ko-Infektionen bei Kindern mit RSV-Hospitalisierungen.....	54
3.9.2	Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von Kindern mit und ohne virale Ko-Infektionen	55
3.9.3	Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von Kindern mit und ohne virale Ko-Infektionen im Alter von unter 5 Jahren.....	57
3.10	Vergleich verschiedener Subgruppen.....	58
3.10.1	Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von Kindern mit und ohne Risikoerkrankungen	58
3.10.2	Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von Frühgeborenen und Kindern ohne Risikoerkrankungen	60
3.10.3	Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von Kindern mit HS-CHD und Kindern ohne Risikoerkrankungen	62
3.10.4	Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von Kindern im Alter von <24 Monaten und Kindern im Alter von ≥24 Monaten	64
3.11	Todesfälle	67
3.12	RSV-Reinfektionen mit Hospitalisierung	68

4	DISKUSSION	69
4.1	RSV-Hospitalisierungen im Zeitraum 2009-2015	69
4.2	Einfluss der Palivizumab-Prophylaxe auf die RSV- Hospitalisierungsrate bei Hochrisikokindern	69
4.3	Demographische Risikofaktoren.....	73
4.4	Hospitalisierungsdaten	76
4.4.1	Saisonale Verteilung der RSV-Hospitalisierungen	76
4.4.2	Alter bei Hospitalisierung	76
4.4.3	Krankheitsverlauf und Schweregrad der Erkrankung	77
4.4.4	Entlassungsdiagnosen.....	81
4.5	Einfluss von Risikoerkrankungen auf den RSV-bedingten Krankheitsverlauf und den Schweregrad der Erkrankung	81
4.6	Virale Ko-Infektionen und deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf	83
4.7	Todesfälle	85
4.8	RSV-Reinfektionen mit Hospitalisierung	86
4.9	Limitationen	87
4.10	Zusammenfassung	88
5	LITERATURVERZEICHNIS	90

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

µm	Mikrometer
AAP	American Academy of Pediatrics
AK	Antikörper
ALRI	acute lower respiratory infection
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BRSV	bovines Respiratory Syncytial Virus
bzw.	beziehungsweise
CCA	Chimpanzee Coryza Agent
CD4 ⁺	cluster of differentiation 4
CD8 ⁺	cluster of differentiation 8
CDH	angeborene Zwerchfellhernie (congenital diaphragmatic hernia)
CF	Zystische Fibrose (cystic fibrosis)
CHD	angeborener Herzfehler (congenital heart disease)
CI	Konfidenzintervall
CPAP	continuous positive airway pressure
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EIA	Enzym-Immunoassay
EIA-AG	Antigennachweis mittels Enzym-Immunoassay
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FG	Frühgeborene
GA	Gestationsalter (gestational age)
hBoV	humanes Bocavirus
HIE	hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HMPV	humanes Metapneumovirus
hRSV	humanes Respiratory Syncytial Virus

HS-CHD	hämodynamisch signifikanter angeborener Herzfehler (hemodynamically significant congenital heart disease)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th revision
ICU	Intensivstation (intensive care unit)
IFN- γ	Interferon- γ
IFT	Immunfluoreszenzverfahren
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IRR	Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio)
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
kg	Kilogramm
KIS	Krankenhausinformationssystem
LRI-Score	lower respiratory illness/infection score
mg	Milligramm
MPV	murines Pneumonie Virus
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
nm	Nanometer
ns	nicht signifikant
ÖGKJ	Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerasekettenreaktion
PICU	Pädiatrische Intensivstation (pediatric intensive care unit)
PRR	pattern recognition receptor
PVH	Periventrikuläre Hämorrhagie
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RCT	randomisiert kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RNA	Ribonukleinsäure
RNP	Ribonukleoproteinkomplex
RS	Respiratory Syncytial
RSV	Respiratory Syncytial Virus

RSV-IGIV	Respiratory Syncytial Virus-Immunglobulin intravenös
RT-PCR	reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion
SSW	Schwangerschaftswochen
TH-Zellen	T-Helfer Zellen
TLR	Toll-ähnlicher Rezeptor (toll-like receptor)
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
T _{reg} -Zellen	regulatorische T-Zellen
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
ZNS	Zentrales Nervensystem

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Ermittlung der Studienpopulation und Ausschlusskriterien.....	46
Abbildung 2: Anteile an Kindern mit mindestens einer Risikoerkrankung und ohne Risikoerkrankungen bei 745 RSV-Hospitalisierungen im Studienzeitraum 2009-2015.....	48
Abbildung 3: Gestationsalter der 114 Frühgeborenen mit RSV-Hospitalisierungen im Studienzeitraum 2009-2015.....	49
Abbildung 4: Entlassungsmonat nach der Geburt. n=743.....	49
Abbildung 5: Saisonale Verteilung der 745 RSV-Hospitalisierungen im Studienzeitraum 2009-2015.....	50
Abbildung 6: Häufigkeit verschiedener Altersgruppen bei 745 RSV-Hospitalisierungen im Studienzeitraum 2009-2015.....	52
Abbildung 7: Häufigkeit der verwendeten Methoden zum Nachweis einer RSV-Infektion.....	53
Abbildung 8: Häufigkeit der erhobenen klinischen Entlassungsdiagnosen bei 745 RSV-Hospitalisierungen im Studienzeitraum 2009-2015.....	54
Abbildung 9: Nachgewiesene Keime bei 37 Kindern mit RSV-Hospitalisierungen und viralen, respiratorischen Ko-Infektionen.....	55

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: RSV-Risiko-Score für Frühgeborene mit einem GA von 29+0 - 32+6 SSW.....	39
Tabelle 2: RSV-Risiko-Score für Frühgeborene mit einem GA von 33+0 – 35+6 SSW.....	39
Tabelle 3: Vergleich der RSV-Hospitalisierungsraten bei Hochrisikokindern aus den Studienzeiträumen 1994-2000 und 2009-2015.....	47
Tabelle 4: Demographische Daten der Studienpopulation im Zeitraum 2009-2015.....	48
Tabelle 5: Klinische Charakteristika der 745 Kinder mit RSV-Hospitalisierungen im Studienzeitraum 2009-2015.....	51
Tabelle 6: Vergleich der Anteile an Kindern mit Risikoerkrankungen bei 708 RSV- positiven Kindern ohne und 37 RSV-positiven Kindern mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen im Studienzeitraum 2009-2015.....	55
Tabelle 7: Vergleich der demographischen Daten von 708 RSV-positiven Kindern ohne und 37 RSV-positiven Kindern mit viralen, respiratorischen Ko- Infektionen im Studienzeitraum 2009-2015.....	56
Tabelle 8: Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 708 Kindern ohne und 37 Kindern mit viralen, respiratorischen Ko- Infektionen im Studienzeitraum 2009-2015.....	57
Tabelle 9: Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 700 Kindern ohne und 33 Kindern mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen im Alter von <5 Jahren im Studienzeitraum 2009-2015.....	58
Tabelle 10: Vergleich der demographischen Daten von 600 RSV-positiven Kindern ohne Risikoerkrankungen und 145 RSV-positiven Kindern mit mindestens einer Risikoerkrankung im Studienzeitraum 2009-2015.....	59

Tabelle 11: Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 600 Kindern ohne Risikoerkrankungen und 145 Kindern mit mindestens einer Risikoerkrankung im Studienzeitraum 2009-2015.....	60
Tabelle 12: Vergleich der demographischen Daten von 600 RSV-positiven Kindern ohne Risikoerkrankungen und 114 RSV-positiven Frühgeborenen (GA \leq 36 SSW) im Studienzeitraum 2009-2015.....	61
Tabelle 13: Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 600 Kindern ohne Risikoerkrankungen und 114 Frühgeborenen (GA \leq 36 SSW) im Studienzeitraum 2009-2015.....	62
Tabelle 14: Vergleich der demographischen Daten von 600 RSV-positiven Kindern ohne Risikoerkrankungen und 22 RSV-positiven Kindern mit HS-CHD im Studienzeitraum 2009-2015.....	63
Tabelle 15: Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 600 Kindern ohne Risikoerkrankungen und 22 Kindern mit HS-CHD im Studienzeitraum 2009-2015.....	64
Tabelle 16: Vergleich der demographischen Daten von 714 RSV-positiven Kindern im Alter von <24 Monaten und 31 RSV-positiven Kindern im Alter von \geq 24 Monaten im Studienzeitraum 2009-2015.....	65
Tabelle 17: Vergleich der Anteile an Kindern mit Risikoerkrankungen bei 714 RSV-positiven Kindern im Alter von <24 Monaten und 31 RSV-positiven Kindern im Alter von \geq 24 Monaten im Studienzeitraum 2009-2015.....	66
Tabelle 18: Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 714 RSV-positiven Kindern im Alter von <24 Monaten und 31 RSV-positiven Kinder im Alter von \geq 24 Monaten im Studienzeitraum 2009-2015.....	67

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Das Respiratory Syncytial Virus (RSV) wird weltweit als die häufigste Ursache unterer Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern angesehen. Insbesondere bei Frühgeborenen mit oder ohne bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) und bei Kindern mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern (HS-CHD) besteht bekanntermaßen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Krankheitsverläufe im Rahmen von RSV-Infektionen. Bislang steht kein aktiver Impfstoff gegen das Virus zur Verfügung. Die derzeit einzige Möglichkeit zur Prophylaxe von schweren RSV-Infektionen bei Hochrisikokindern ist daher die passive Immunisierung mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab. Das Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, inwiefern Palivizumab die RSV-Hospitalisierungsrate bei Hochrisikokindern beeinflusst.

Methoden: In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten aller Kinder, die von 2009 bis 2015 aufgrund einer respiratorischen Infektion mit positivem RSV-Nachweis an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz oder an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz hospitalisiert wurden, erfasst und ausgewertet. Es wurde der Anteil an Hochrisikokindern (Frühgeborene mit oder ohne BPD und Kinder mit HS-CHD) im aktuellen Studienzeitraum ermittelt und mit bereits vorhandenen Daten aus dem Studienzeitraum 1994-2000 (keine RSV-Prophylaxe) verglichen.

Ergebnisse: 745 Kinder wurden in die Studienpopulation eingeschlossen. Der Vergleich der RSV-Hospitalisierungen aus den Studienzeiträumen 1994-2000 und 2009-2015 zeigte, dass der Anteil an Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≤ 32 SSW von 5,28% (16/303) auf 4,83% (36/745) und derjenige an Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≤ 28 SSW von 1,65% (5/303) auf 1,21% (9/745) gesunken ist. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 8,5% ($p=0,831$) für Frühgeborene ≤ 32 SSW und 26,7% ($p=0,286$) für Frühgeborene ≤ 28 SSW. Hinsichtlich der RSV-Hospitalisierungsrate von Kindern mit HS-CHD zeigte sich eine Reduktion von 5,94% (18/303) im Studienzeitraum 1994-2000 auf 2,95% (22/745) im Studienzeitraum 2009-2015. Für Kinder mit HS-CHD betrug die relative Risikoreduktion somit 50,3% ($p=0,011$).

Schlussfolgerung: Durch die Einführung der Palivizumab-Prophylaxe konnte keine signifikante Reduktion der RSV-Hospitalisierungsrate bei Frühgeborenen, unabhängig vom Gestationsalter, erreicht werden. Im Gegensatz dazu führte die Anwendung von Palivizumab bei Kindern mit HS-CHD zu einer signifikanten Reduktion der RSV-Hospitalisierungsrate.

ABSTRACT

Background: Globally respiratory syncytial virus (RSV) is being regarded as the most common cause of lower respiratory tract infections in infants and young children. Especially infants born prematurely with and without bronchopulmonary dysplasia (BPD) and children with hemodynamically significant congenital heart disease (HS-CHD) are known to be at higher risk for severe courses of disease following RSV infections. To date, no vaccine against the virus is available. Therefore, the currently only option for the prophylaxis of severe RSV infections in high-risk children is the passive immunization with the humanized monoclonal antibody Palivizumab. The aim of this study was to investigate the influence of Palivizumab on the RSV-hospitalization rate in high-risk infants.

Methods: In this retrospective cohort study the data of all children hospitalized at the Department of Pediatrics or the Department of Pediatric Surgery of the University Hospital in Graz due to a respiratory infection with proven RSV infection between 2009 and 2015 were collected and analyzed. The rates of high-risk children (preterm infants with or without BPD and infants with HS-CHD) were evaluated and compared to existing data from the study period 1994-2000 (no RSV-prophylaxis).

Results: 745 children were included in the study population. The comparison of RSV-hospitalizations between the study periods 1994-2000 and 2009-2015 showed that the rates of preterm infants decreased from 5.28% (16/303) to 4.83% (36/745) in preterm infants born ≤ 32 weeks of gestational age (GA) and from 1.65% (5/303) to 1.21% (9/745) in preterm infants born ≤ 28 weeks of GA. The relative risk reduction for preterm infants born ≤ 32 and ≤ 28 weeks of GA was 8.5% ($p=0,831$) and 26.7% ($p=0,286$), respectively. Regarding the hospitalization rate of children with HS-CHD we observed a decline from 5.94% (18/303) in the study period 1994-2000 to 2.95% (22/745) in the study period 2009-2015. Thus, the relative risk reduction for children with HS-CHD was 50.3% ($p=0,011$).

Conclusion: The introduction of the Palivizumab prophylaxis did not lead to a significant reduction of the RSV-hospitalization rate in preterm infants, independent of gestational age. In contrast, the use of Palivizumab did result in a significantly lowered RSV-hospitalization rate in children with HS-CHD.

PUBLIKATIONEN

Ein Teil der vorliegenden Arbeit und der darin dargestellten Daten wurde bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

- Resch B, Puchas C, Urlesberger B. Respiratory syncytial virus-associated hospitalization rates in high-risk populations: an observational comparative cohort analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Dec;37(12):2413–4. doi: 10.1007/s10096-018-3388-2. Epub 2018 Sep 24.
- Resch B, Wörner C, Özdemir S, Hubner M, Puchas C, Urlesberger B. Respiratory Syncytial Virus Associated Hospitalizations in Infants of 33 to 42 Weeks' Gestation: Does Gestational Age Matter? *Klin Pädiatrie*. 2019 Mar 18. doi: 10.1055/a-0868-0004. [Epub ahead of print]

1 EINLEITUNG

Das Respiratory Syncytial Virus (RSV) ist ein weltweit vorkommendes Virus (1), das sowohl Infektionen der oberen als auch der unteren Atemwege verursachen kann (2) und jährlich zu saisonalen Epidemien führt. (3,4) RSV-Infektionen können in jedem Lebensalter auftreten, stellen aber besonders bei Kindern eine große Belastung dar. (5) 60%-70% aller Kinder haben im Alter von einem Jahr bereits eine RSV-Infektion durchgemacht, im Alter von 2 Jahren trifft dies auf nahezu alle Kinder zu. (6) Reinfektionen können lebenslang auftreten, allerdings ist der Krankheitsverlauf bei der Erstinfektion am schwersten. (7) Dabei können bei Kindern sowohl milde, obere Atemwegsinfektionen als auch schwere, untere Atemwegsinfektionen, wie etwa Bronchiolitiden und Pneumonien, auftreten. (8) RSV-Infektionen sind bei Säuglingen und Kleinkindern weltweit die häufigste Ursache von akuten, unteren Atemwegsinfektionen (acute lower respiratory infections – ALRI). (6,9,10) Es wird geschätzt, dass weltweit jährlich etwa 33,1 Millionen Kinder im Alter von unter 5 Jahren an einer RSV-bedingten ALRI erkranken, wovon 3,2 Millionen hospitalisiert werden müssen und 59.600 im Rahmen des stationären Aufenthaltes versterben. (10) Dabei haben vor allem Frühgeborene mit oder ohne bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und Kinder mit angeborenen, hämodynamisch relevanten Herzfehlern (HS-CHD) ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf mit Hospitalisierungen im Rahmen von RSV-Infektionen. (11,12) Derzeit steht kein aktiver Impfstoff zur Verfügung (1), sodass die passive Immunisierung mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab die einzige Möglichkeit zur Prophylaxe von schweren RSV-Infektionen bei Hochrisikokindern (inklusive Frühgeborenen und Kindern mit HS-CHD) darstellt. (7,12)

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, welchen Einfluss die Palivizumab-Prophylaxe auf die Hospitalisierungsrate bei diesen Hochrisikokindern hat bzw. ob durch die Einführung dieser Prophylaxe eine Reduktion des Anteils an Hochrisikokindern erreicht werden konnte.

In der folgenden Einleitung wird auf einige grundlegende Informationen zum Respiratory Syncytial Virus und Infektionen mit demselben, sowie zu Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von RSV-Infektionen mit der Notwendigkeit einer

Hospitalisierung und zur RSV-Prophylaxe mit Palivizumab inklusive der aktuellen internationalen und österreichischen Empfehlung für dessen Einsatz eingegangen.

1.1 Das Respiratory Syncytial Virus

1.1.1 Geschichte

Bereits vor über 150 Jahren wurden schwere Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern beschrieben, deren klinische Erscheinungsbilder denen von RSV-Infektionen ähnelten. 1941 wurde das saisonale Auftreten der Erkrankungen erstmals in der Literatur beschrieben und ein Virus als ätiologisches Agens vermutet. (13) Nachdem die erstmalige Isolation des ursprünglich als „Chimpanzee Coryza Agent“ (CCA) bezeichneten Virus Mitte der 1950er Jahre aus dem Nasensekret von Schimpansen, die Zeichen einer Infektion der oberen Atemwege aufwiesen, gelang (7,14), konnte es kurze Zeit später auch bei zwei Kindern, die an einer Pneumonie bzw. einer Bronchiolitis erkrankt waren, isoliert werden. (14) Die Umbenennung von CCA in Respiratory Syncytial Virus erfolgte schließlich aufgrund der beobachteten Eigenschaft des Virus, in Zellkulturen Synzytien mit mehrkernigen Riesenzellen zu bilden. (14) Bereits in den 1960er Jahren erkannte man, dass dieser Keim für die weltweit auftretenden Epidemien von Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern ursächlich verantwortlich war. Ein in dieser Zeit entwickelter Impfstoff, der durch Formalin abgetötete RS-Viren enthielt und im Jahr 1966 bei Kindern angewandt wurde, führte zu häufigeren Hospitalisierungen (80% der geimpften Kinder und 5% in der Placebo-Gruppe mussten aufgrund von schweren, unteren Atemwegsinfektionen hospitalisiert werden) und zwei der geimpften Kinder verstarben. (13) Erhebliche Sicherheitsbedenken in Bezug auf die Entwicklung weiterer Impfstoffe waren die Folge dieser Ereignisse (14) und obwohl seit den 1970er Jahren an der Epidemiologie und molekularen Biologie von RSV geforscht wird (13), steht bis heute kein Impfstoff zur Verfügung. (1,7) Nachdem in den 1980er Jahren erfolgversprechende Testergebnisse mit Ribavirin als Therapie der RSV-Infektionen erzielt werden konnten, wurde dessen Effektivität in den 1990er Jahren angezweifelt und es wird heutzutage nur noch in besonderen Fällen (bei Notwendigkeit einer Beatmung oder bei immungeschwächten PatientInnen) empfohlen. (13) Eine andere kausale Therapie gibt es bis heute nicht. (1,7)

1.1.2 Klassifikation

Seit 2016 werden humane RS-Viren (HRSV), neben dem bovinen RSV (BRSV) und dem murinen Pneumonie Virus (MPV), der Gattung der Orthopneumoviren (zuvor als Gattung Pneumovirus bezeichnet) zugeteilt. Diese bildet, gemeinsam mit der Gattung der Metapneumoviren (zu der das humane Metapneumovirus – HMPV zählt), die Familie der Pneumoviridae (zuvor als Subfamilie Pneumovirinae der Familie der Paramyxoviridae klassifiziert), die zur Ordnung der Mononegavirales gehört. (15) Diese Ordnung umfasst derzeit 8 Familien, zu denen neben den bereits beschriebenen Pneumoviridae (mit dem dazugehörigen RSV) und Paramyxoviridae (hierzu zählen etwa das Masernvirus, das Mumpsvirus und humane Parainfluenzaviren) unter anderem auch die Familie der Filoviridae (mit dem ihr zugeteilten Ebolavirus) gehört. (16)

1.1.3 Molekulare Struktur und Funktion

Beim RS-Virus handelt es sich um ein von einer Lipiddoppelschicht mit eingelagerten Glykoproteinen umhülltes Virus (17), das in unterschiedlichen Formen und Größen vorkommen kann. (18) Dabei können kugelförmige (100-350nm Durchmesser) von fadenförmigen (Länge von bis zu 10µm und Durchmesser von 60-200nm) Viruspartikeln unterschieden werden. (18) Das Genom des RS-Virus liegt in Form eines einzelnen, nichtsegmentierten RNA-Strangs negativer Polarität vor (1,14,19–21) und besteht aus etwa 15.000 Nukleotiden. (19,20) Es beinhaltet 10 Gene, die jeweils in eine mRNA transkribiert werden. (19,22) Mit Ausnahme der M2-mRNA, die den Code für 2 verschiedene Proteine enthält (18,22,23), codiert jede der anderen mRNAs jeweils ein Protein. (18,22) Dies führt zu einer Gesamtzahl von 11 Proteinen, die durch das RSV-Genom codiert werden. (14,18,23–27) Das Nukleoprotein (N) bildet in Verbindung mit der viralen RNA das helikale Nukleokapsid (28–30), das auch als Ribonukleoproteinkomplex (RNP) bezeichnet wird. (30,31) Es ist gemeinsam mit den Proteinen P (Phosphoprotein), L (large polymerase complex) und M2-1 (transcription processivity factor) für die Transkription und Replikation der viralen RNA verantwortlich. (19) Dem M2-2-Protein wird eine regulierende Funktion in Bezug auf die RNA-Transkription zugeschrieben. (18,20,25) Das unterhalb der

Virushülle gelegene Matrix-Protein (M) (19,22) ist ein wichtiges Strukturprotein (32), das die Virushülle mit dem RNP verbindet und die Fähigkeit besitzt, die virale Replikation zu hemmen. (33,34) Aufgrund dieser Eigenschaften ist es für die Zusammensetzung des Virions von zentraler Bedeutung. (19,34) Zudem beeinflusst es die Morphologie der Viruspartikel (35) und es wird vermutet, dass die Infektiosität des Virus von der Unversehrtheit der M-Proteinschicht abhängig ist. (32) Die beiden nicht-strukturellen Proteine NS1 und NS2 kommen nur in infizierten Zellen vor. (36) Neben ihrer Fähigkeit, sowohl der Produktion als auch den Signalwegen von Interferonen entgegen zu wirken und damit die Immunreaktion zu beeinflussen, haben sie auch Auswirkungen auf die virale Replikation und können die Apoptose hemmen. (18,19) Die restlichen 3 Proteine sind die in die Virushülle eingelagerten Oberflächenglykoproteine G (attachment glycoprotein), F (fusion) und SH (small hydrophobic). (19) Die genaue Funktion des SH-Proteins ist noch nicht vollständig geklärt, allerdings wird vermutet, dass es in Form eines Ionenkanals sowohl die Replikation von RSV als auch die Immunreaktion beeinflusst. (37) Die Proteine G und F sind im Anfangsstadium der Infektion von besonderer Bedeutung. (38) Während das Protein G die Adhäsion des Virus an Zellen vermittelt, ist das Protein F für die Fusion der zellulären und viralen Membranen zuständig (17,19,27,39), wodurch das Virus in die Wirtszelle gelangt. (39) Auch für die Bildung von Synzytien, die durch die Verschmelzung der Membranen von infizierten Zellen mit jenen von benachbarten Zellen entstehen und so die Ausbreitung des Virus von Zelle zu Zelle ermöglichen, ist das F-Protein verantwortlich. (17) Die Infektiosität und Pathogenität von RSV ist daher maßgeblich von diesen beiden Glykoproteinen abhängig. (39) Es werden sowohl gegen das G- als auch gegen das F-Protein neutralisierende Antikörper gebildet (37–39), wobei diese als wichtigste Faktoren zum Schutz vor RSV-Infektionen angesehen werden. (27) Auch die derzeit einzige verfügbare Substanz zur Prophylaxe von RSV-Infektionen (Palivizumab) ist ein gegen das F-Protein gerichteter, monoklonaler Antikörper. (7,40)

1.1.4 RSV-Subgruppen

Das RS-Virus wird in die zwei großen Subgruppen A und B unterteilt. (19,23,41–44) Nachdem diese Einteilung ursprünglich aufgrund zweier unterschiedlicher

Reaktionsmuster, die bei RS-Viren durch den Einsatz von verschiedenen monoklonalen Antikörpern hervorgerufen wurden, erfolgte (43), konnten später auch genetische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. (25) Zudem wurden innerhalb der Subgruppen A und B genetische Variationen festgestellt, sodass beiden Gruppen jeweils mehrere Genotypen zugeordnet werden können. (25) Ausschlaggebend für diese Unterschiede ist dabei das Oberflächenglykoprotein G (13), dessen zugrundeliegendes Gen sowohl innerhalb als auch zwischen den Subgruppen die größte Variabilität aufweist. (44) Dies führt bei Infektionen zur Produktion von für die jeweilige Subgruppe spezifischen, gegen das Protein G gerichteten Antikörpern. (39) Im Gegensatz dazu weichen die genetischen Codierungen des F-Proteins von RSV A und B nur geringfügig voneinander ab (25) und es kommt zwischen beiden Gruppen zu Kreuzreaktionen der gegen dieses Protein gerichteten Antikörper. (39) Es wird vermutet, dass das Auftreten von Reinfektionen mit dem Vorhandensein dieser genetischen Unterschiede in Verbindung steht. (19,45,46)

Während einer RSV-Saison können die beiden Subgruppen A und B gleichzeitig zirkulieren (46,47), wobei je nach Klima und Region eine der beiden überwiegt. (48) Die relative Prävalenz der Gruppen ändert sich dabei von Jahr zu Jahr, insgesamt ist eine Dominanz von RSV A allerdings häufiger. (25) Als mögliche Erklärung hierfür gilt die im Vergleich zu den Genotypen innerhalb der Subgruppe B bestehende größere genetische Variabilität der Genotypen innerhalb der Subgruppe A. (19) Ebenso können im Rahmen einer Epidemie mehrere Genotypen vorkommen, von denen einzelne, in Abhängigkeit von der geographischen Lokalisation unterschiedliche, eine Dominanz aufweisen. (39) Dabei kommt es jährlich zu einem Wechsel des jeweils vorherrschenden Genotyps (21,46), wobei die hierfür verantwortlichen Ursachen noch nicht vollständig geklärt sind. (19) Die durch einen spezifischen, während einer Epidemie dominanten Genotyp hervorgerufene Immunität innerhalb einer Bevölkerung könnte dabei in Form eines Herdenschutzes dazu führen, dass dieser in den darauffolgenden Jahren weniger verbreitet wird. (19,25)

In Bezug auf einen etwaigen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung bei RSV-Infektionen und den unterschiedlichen RSV-Subgruppen und Genotypen erweist sich die Studienlage als widersprüchlich. (39) Während seitens

einiger Autoren von schwereren Krankheitsverläufen bei Infektionen mit RSV A berichtet wird (49–53), zeigen andere im Gegensatz dazu schwerwiegendere Erkrankungen im Rahmen von RSV B-Infektionen. (54) In weiteren Studien konnte wiederum kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung bei Infektionen mit RSV A und B erhoben werden. (55–57) In einer Studie von Liu et al. wird vermutet, dass den beiden Subgruppen jeweils spezifische klinische Erscheinungsbilder zugeordnet werden können, da sie gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Erbrechen, Appetitlosigkeit), Schnupfen und Dyspnoe signifikant häufiger bei RSV A-Infektionen beobachteten, während grippeähnliche Symptome (wie etwa Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Ausschlag) signifikant häufiger bei Infektionen mit RSV B auftraten. (48)

1.2 RSV-Infektionen

1.2.1 Epidemiologie

1.2.1.1 Saisonalität und geographische Verteilung

Das Respiratory Syncytial Virus verursacht Infektionen der oberen und unteren Atemwege (2) und ist weltweit für saisonal auftretende Epidemien verantwortlich. (3) Dabei variieren der Zeitpunkt und die Dauer dieser Ausbrüche in Abhängigkeit von der geographischen Lokalisation. (9,58) In gemäßigten Klimazonen treten RSV-Epidemien in den Wintermonaten auf (17), wobei die Saison in der nördlichen Hemisphäre zwischen September und Dezember beginnt und zwischen Februar und Mai endet, während in der südlichen Hemisphäre der Anfang zwischen März und Juni und das Ende zwischen August und Oktober zu beobachten ist. (9) Auf der Nordhalbkugel ist dabei üblicherweise ein Häufigkeitsgipfel an RSV-Infektionen in den Monaten Jänner und Februar zu verzeichnen. (7,59,60)

In einer Studie von Broberg et al., in der RSV-Epidemien in 15 europäischen Ländern untersucht wurden, erstreckte sich die durchschnittliche RSV-Saison von Anfang Dezember bis Anfang April mit einem Häufigkeitsgipfel Anfang Februar und einer medianen Dauer von 16-18 Wochen. (3) Dabei wurden große Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern beobachtet und es konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Breitengrad und der Dauer der Saison sowie

dem Zeitpunkt des Häufigkeitsgipfels besteht, wobei die RSV-Saisonen in nördlicheren Regionen signifikant länger dauerten und einen signifikant späteren Häufigkeitsgipfel aufwiesen als jene in südlich gelegenen Ländern. (3) In verschiedenen Studien aus mehreren europäischen Ländern, unter anderem aus Norwegen, Schweden, Deutschland, Kroatien und der Schweiz, konnten zweijährliche Zyklen der RSV-Epidemien beobachtet werden, in denen sich jährlich große Ausbrüche mit einem frühen Häufigkeitsgipfel in den Wintermonaten und kleinere Ausbrüche mit einem späteren Häufigkeitsgipfel in den Frühlingsmonaten abwechselten. (61–67)

In den Jahren 1990-2000 zeigte sich in den USA ein im Vergleich zu den bereits beschriebenen RSV-Epidemien in Europa (3) sehr ähnliches saisonales Muster, wobei die RSV-Saison im Median Ende Dezember begann, Anfang Februar den Häufigkeitsgipfel erreichte, 15 Wochen dauerte und Ende März aufhörte. (68) In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Rose et al., in der die RSV-Saisonalität in den USA in den Jahren 2014-2017 untersucht wurde, erstreckte sich die RSV-Saison im Median von Mitte Oktober bis Anfang Mai und erwies sich mit einer medianen Dauer von 31 Wochen somit als deutlich länger. Allerdings ließ sich auch in diesem Zeitraum der Häufigkeitsgipfel Anfang Februar beobachten. Als Erklärung für die deutlich längere Dauer der RSV-Saison in den Jahren 2014-2017 wird die im Rahmen dieser Studie angewandte, neue statistische Methode beschrieben, die neue Kriterien zur Definition von Beginn und Ende einer Saison beinhaltet und bei der nur RSV-Nachweise mittels PCR (Polymerasekettenreaktion) berücksichtigt wurden. (69)

In tropischen Klimazonen treten RSV-Infektionen gehäuft in der von niedrigeren Temperaturen begleiteten Regenzeit auf. (70,71) Im Vergleich zu Regionen mit gemäßigttem Klima zeigt sich hier allerdings eine größere Variabilität betreffend den Zeitpunkt des Häufigkeitsgipfels. In einigen subtropischen Gebieten konnten zudem halbjährlich auftretende RSV-Aktivitätsspitzen beobachtet werden. (58)

Eine einzelne Ursache für die beobachteten saisonalen Muster konnte bisher noch nicht identifiziert werden. (3) Die in der kalten Jahreszeit gehäuft auftretenden RSV-Hospitalisierungen könnten dabei durch eine höhere Übertragungsrate aufgrund von größeren Menschenansammlungen in Innenräumen bei niedrigen

Temperaturen erklärbar sein. (59) Tian et al. führen zudem die vermehrte Verbreitung von RSV bei niedrigen Temperaturen auf die hohe Kälteresistenz des Erregers, die zusätzliche Supprimierung des unreifen Immunsystems von Säuglingen und Kleinkindern im Winter und die mit einer herabgesetzten Virus-Clearance einhergehenden, verminderten Zilienbewegung, die durch bei niedrigen Temperaturen auftretenden Kapillarkontraktionen und daraus resultierenden Spasmen und Ischämien in den kindlichen Atemwegen bedingt ist, zurück. (72)

1.2.1.2 Infektionswege

Das Respiratory Syncytial Virus wird als hoch ansteckender Keim angesehen (22), dessen Übertragung bei engem Kontakt mit bereits infizierten Personen oder durch direkten Kontakt mit auf Oberflächen befindlichem, infektiösem Sekret erfolgt. (13) Dabei wird die Verbreitung des Keims sowohl durch Tröpfchen, als auch durch Autoinokulation nach Kontakt mit kontaminierten Gegenständen und Händen ermöglicht. (73) Dahingegen scheinen kleine Aerosolpartikel bei der Übertragung des Virus keine große Rolle zu spielen. (13,74) Die Inokulation des Keims erfolgt in erster Linie über die Nase und die Augen. (74) Während das Virus auf den Händen eine Überlebensdauer von über einer halben Stunde aufweist, beträgt diese Zeit auf einem Stethoskop etwa 6 Stunden und auf nichtporösen Oberflächen sogar 12 Stunden. (75) Eine Ansteckungsgefahr besteht bei infizierten Personen über die gesamte Zeit, in der eine Virusausscheidung stattfindet, wobei diese häufig bereits vor dem Auftreten erster Symptome innerhalb eines Tages nach der Infektion beginnt. Sie dauert bei Erwachsenen etwa 3-7 Tage und bei Kleinkindern mit leichten Infektionen in der Regel bis zu 2 Wochen. Kinder im Alter von unter 6 Monaten, die eine schwere Infektion erleiden, können das Virus für 3 Wochen, Personen mit geschwächtem Immunsystem sogar über mehrere Monate ausscheiden. (13)

Die Übertragung des Virus unter Kontrolle zu bringen erweist sich in Anbetracht der Tatsache, dass kein Impfstoff gegen RSV und keine kausale Therapie der Infektion zur Verfügung steht, von höchster Bedeutung. (76) So kann etwa die Rate an nosokomialen RSV-Infektionen durch unterschiedliche Maßnahmen, wie frühzeitige Erkennung und Isolierung RSV-positiver Kinder, Durchführung von Händehygiene

und Anwendung von Schutzbekleidung im Sinne des Tragens von Masken, Schürzen, Brillen und Handschuhen, gesenkt werden. (77) Die wichtigste Maßnahme dürfte dabei gutes Händewaschen darstellen. (78)

In einer Studie von Fonceca et al. konnte RSV zudem in menschlichem Nabelschnurblut nachgewiesen werden. Die StudienautorInnen vermuten daher, dass auch eine transplazentare Übertragung des Virus auf das ungeborene Kind möglich ist. (79)

1.2.1.3 Prävalenz, Inzidenz und Mortalität

Das Respiratory Syncytial Virus kann in jedem Lebensalter Infektionen verursachen, wobei diese insbesondere bei Kindern eine enorme Belastung darstellen. (5) Es wird als eine der bedeutendsten Ursachen akuter Atemwegsinfektionen im Säuglings- und Kleinkindesalter angesehen (19) und ist bei Kindern im Alter von <5 Jahren für etwa 20% aller Atemwegsinfektionen verantwortlich. (7) Im Alter von 2 Jahren haben beinahe alle Kinder bereits eine RSV-Infektion durchgemacht, mehr als die Hälfte aller Kinder (60-70%) schon im Alter von einem Jahr. (6) Der Krankheitsverlauf erweist sich bei der Erstinfektion mit RSV am schwersten (7), wobei hierbei etwa 15-50% der betroffenen Kinder eine Beteiligung der unteren Atemwege aufweisen. (23) 1-3% aller gesunden Reifgeborenen und bis zu 10% der Hochrisikokinder, zu denen Kinder mit HS-CHD, Frühgeborene mit oder ohne BPD, Kinder mit Down-Syndrom sowie Kinder mit immunologischen oder neuromuskulären Erkrankungen zählen, bedürfen im Rahmen ihrer ersten RSV-Infektion einer Hospitalisierung aufgrund einer unteren Atemwegsinfektion. (7,80) Dabei kann mit abnehmendem Alter eine Zunahme der Hospitalisierungsrate beobachtet werden (7), wobei das höchste Risiko einer RSV-bedingten Spitalsaufnahme bei Säuglingen im Alter von 2-6 Monaten liegt (23) und am häufigsten im Alter von 2-3 Monaten erfolgt. (22,81) Das Virus stellt bei Säuglingen und Kleinkindern weltweit die häufigste Ursache von akuten, unteren Atemwegsinfektionen dar (acute lower respiratory infections – ALRI) (6,9,10) und ist für etwa 28% aller Fälle von ALRI in dieser Altersgruppe verantwortlich. (10) Bis zu 30% der Hospitalisierungen aufgrund von Tracheobronchitiden, bis zu 40% jener aufgrund von Pneumonien und etwa 70% derer aufgrund von Bronchiolitiden sind

auf das RS-Virus zurückzuführen. (82) Schätzungen zufolge erkrankten im Jahr 2015 weltweit etwa 33,1 Millionen Kinder im Alter von unter 5 Jahren an einer RSV-bedingten ALRI, von denen 3,2 Millionen hospitalisiert werden mussten und etwa 59.600 (48.000-74.500) daraufhin im Krankenhaus verstarben. 45% der Hospitalisierungen und 46% der Todesfälle wurden dabei bei Kindern im Alter von unter 6 Monaten beobachtet. Die jährliche Inzidenz von RSV-bedingten Hospitalisierungen in industrialisierten Ländern pro 1.000 Kindern wurde auf 27,1 bei einem Alter von <6 Monaten, 9,8 bei einem Alter von 6-11 Monaten und 1,6 bei einem Alter von 12-59 Monaten geschätzt. (10) Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie von Stein et al. gezeigt, die bezüglich RSV-Hospitalisierungen eine weltweite, jährliche Inzidenz pro 1.000 Kindern von 20,01 bei einem Alter von <6 Monaten und von 4,37 bei einem Alter von <5 Jahren schätzten. Zudem konnten sie zeigen, dass die diesbezügliche, jährliche Inzidenz bei Frühgeborenen im Alter von <1 Jahr (63,85/1.000) deutlich höher ist als jene für Reifgeborene im gleichen Alter (19,19/1.000). (8)

Im Jahr 2010 verstarben insgesamt etwa 253.500 Menschen weltweit aufgrund einer RSV-Infektion. (83) Dabei war das Virus für 6,7% aller Todesfälle in der Postneonatalperiode (Alter 28-364 Tage) verantwortlich (83), womit es nach Malaria den zweithäufigsten Erreger als Todesursache in dieser Altersgruppe darstellt. (83,84) Weltweit sind 13-22% aller ALRI-bedingten Todesfälle bei Kindern im Alter von unter 5 Jahren im Jahr 2015 auf das RS-Virus zurückzuführen (10), wobei 99% der Todesfälle im Rahmen von Hospitalisierungen aufgrund von RSV-Infektionen in dieser Altersgruppe in Entwicklungsländern beobachtet wurden. (85) Dies ist in erster Linie auf die nicht ideale medizinische Versorgung mit mangelndem Zugang zu intensivmedizinischer Betreuung und mechanischer Beatmung zurückzuführen. (82) Etwa 2,2% (in den Altersgruppen 0-5 und 12-59 Monate) bzw. 2,4% (in der Altersgruppe 6-11 Monate) der im Jahr 2015 aufgrund einer RSV-ALRI hospitalisierten Kinder in Entwicklungsländern verstarben im Rahmen des stationären Aufenthaltes. (10) In industrialisierten Ländern ist die RSV-bedingte Mortalität vor allem bei Reifgeborenen gering und wird auf etwa 1,8 bis 3,1/100.000 Neugeborenen geschätzt. (82) Vor allem Kinder mit schwerwiegenden Komorbiditäten (CHD, BPD, Frühgeborene) sind dabei von Todesfällen betroffen. (82) Insgesamt verlaufen <0,5% der Fälle in westlichen Ländern letal (11), bei

Kindern mit zugrundeliegenden Erkrankungen kann dieser Anteil allerdings deutlich höher sein. (71) Letale Verläufe werden im Mittel bei Frühgeborenen in 1,2%, bei Kindern mit BPD in 4,1% und bei Kindern mit CHD in 5,2% der Fälle beobachtet. (86)

Das RS-Virus spielt auch bei Erwachsenen eine wichtige Rolle. (87) Dabei erkranken gesunde Erwachsene in erster Linie an Infektionen der oberen Atemwege (75), vor allem ältere Menschen sowie jene mit kardiopulmonalen Grunderkrankungen und Immunkomprimierte können allerdings von schweren Krankheitsverläufen betroffen sein. (88) In den USA sind jährlich knapp 10.000 Todesfälle bei ≥ 65 -Jährigen auf RSV zurückzuführen. (89)

1.2.2 Pathogenese und Immunologie

Sowohl die Nasenschleimhäute als auch die Konjunktiven fungieren als Eintrittspforten für das RS-Virus (1), das die zilientragenden Epithelzellen des Respirationstraktes infiziert. (13,90) Dabei erfolgt die Virusreplikation im Anfangsstadium im Epithel des Nasopharynx. (14,17) Hierzu erfolgt in einem ersten Schritt die Adhäsion des Virus an eine Wirtszelle (13), wobei für diesen Vorgang das Protein G verantwortlich ist. (17) Das Protein F vermittelt die Fusion der viralen und zellulären Membranen (17,39), sodass die virale RNA und für die Replikation zuständige Enzyme in die Zelle gelangen. (13) Durch die Entstehung einer Vielzahl neuer Viren innerhalb dieser Wirtszelle wird diese schließlich zerstört. (13) Im Anschluss an diese anfängliche Replikation im oberen Respirationstrakt kann sich das Virus ausbreiten und zu einer Infektion der unteren Atemwege führen. (7) Die durch das Protein F vermittelte Verschmelzung der Membranen von infizierten Zellen mit jenen von benachbarten Zellen führt zur Bildung von Synzytien (17), die Formationen aus großen, multinukleären Zellen darstellen. (13) Hierdurch wird die Ausbreitung des Virus von Zelle zu Zelle ermöglicht (17) und der Kontakt mit den im Nasensekret befindlichen Antikörpern kann vermieden werden. (13) Die Verbreitung des Virus in die unteren Atemwege kann zudem durch die Aspiration von Sekreten aus den oberen Atemwegen erfolgen. (14) Weiters könnte eine hämatogene Ausbreitung von RSV in andere Organe möglich sein. (91) Rohwedder et al. konnten mittels RT-PCR (reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion) RSV-

RNA im Blut von Neugeborenen und Säuglingen nachweisen. (92) Auch im Liquor wurde RSV bereits nachgewiesen. (93)

Die durch eine RSV-Infektion hervorgerufene Immunreaktion ist einerseits für die virale Clearance notwendig, spielt aber auch bei der Entstehung der Erkrankung eine entscheidende Rolle und trägt zur Schwere der Erkrankung bei. (37) Dabei werden durch die Infektion sowohl humorale als auch zelluläre Immunmechanismen aktiviert. (14) In der Anfangsphase erweist sich die Reaktion des angeborenen Immunsystems, die in Folge der Infektion verschiedener Zellen (neben ziliotragenden Epithelzellen können auch dendritische Zellen und Alveolarmakrophagen infiziert werden) eingeleitet wird, von großer Bedeutung. (37) Sie wird durch die Erkennung verschiedener viraler Proteine und der viralen RNA durch pattern recognition receptors (PRRs) aktiviert (94), zu denen unter anderem die Toll-ähnlichen Rezeptoren (toll-like receptors – TLR) zählen. (37) Eine Reihe von Chemokinen und proinflammatorischen Zytokinen (unter anderem TNF- α und verschiedene Interleukine) werden produziert, die die Rekrutierung und Aktivierung verschiedener Zellen des angeborenen Immunsystems ermöglichen. (37) Hierzu gehören dendritische Zellen, natürliche Killerzellen (NK-Zellen), Monozyten, Makrophagen und neutrophile Granulozyten (37), wobei letztere >80% der sich im Lumen der unteren Atemwege befindlichen Entzündungszellen ausmachen und somit den größten Anteil der Entzündungszellen, die in den Lungen von an RSV-Bronchiolitiden erkrankten Kindern gefunden werden, ausmachen. (6) Dabei verursachen NK-Zellen und neutrophile, polymorphkernige Granulozyten in den ersten Tagen der Infektion die Zerstörung infizierter Epithelzellen. (94) Zudem werden Typ-I-Interferone produziert (37), die durch eine Hochregulation apoptosefördernder Faktoren und die Hemmung der Proteinsynthese eine antivirale Wirkung aufweisen. (94)

Die ausgeschütteten Zytokine bewirken eine vermehrte Sekretproduktion und führen zu einer erhöhten Permeabilität der Kapillaren, die den Austritt von Plasmaproteinen in das Interstitium, die kleinen Atemwege und die Alveolen ermöglicht, wodurch es zu einer generalisierten, interstitiellen Schwellung kommt. (13,17) Zudem wird die Funktion von Surfactant gehemmt (13,17), was sowohl die Obstruktion und das Kollabieren der kleinen Atemwege als auch eine erhöhte Viskosität und verminderte Clearance von Schleim zur Folge haben dürfte. (95) Die

kleinen Atemwege werden schließlich aufgrund der vermehrten Sekretproduktion in Zusammenhang mit einer ineffektiven Funktion des Surfactant und der verminderten mukoziliären Clearance mit Zelldetritus und Sekret verlegt (13,17) und aufgrund der Ausschüttung von stark bronchokonstriktorisch wirkenden Leukotrienen zusätzlich verengt. (13) Hierdurch werden die im Rahmen von RSV-bedingten, unteren Atemwegsinfektionen typischerweise auftretenden Phänomene (erhöhter Atemwegswiderstand, pfeifende Atemgeräusche und „air trapping“) verursacht. (13)

Für die virale Clearance und den Schutz vor neuerlichen RSV-Infektionen erweist sich die erworbene Immunantwort, die nach der angeborenen Immunreaktion eingeleitet wird, von größter Bedeutung. (37) Dabei werden diese Funktionen durch ein Gleichgewicht von zellulären (zytotoxische T-Zellen) und humoralen (neutralisierende Antikörper) Abwehrmechanismen vermittelt (59), wobei die Antikörper für die Resistenz gegen Infektionen zuständig sind (22) und eine Verzögerung der Ausbreitung der Infektion in die unteren Atemwege sowie eine Reduktion der Anzahl infizierter Zellen ermöglichen, während für die virale Clearance und die Beendigung der Infektion T-Zellen eine entscheidende Rolle spielen. (81)

Für die Entwicklung der erworbenen Immunantwort sind dendritische Zellen von höchster Bedeutung. (37,96) Sie stimulieren sowohl CD4 als auch CD8 T-Zellen (94), wobei zytotoxische CD8⁺ T-Zellen für die virale Clearance zuständig sind. (91) Im lymphatischen Gewebe, in das die dendritischen Zellen einwandern, präsentieren sie CD4⁺ Helfer-T-Zellen (TH-Zellen) virale Antigene, woraufhin bei diesen eine Differenzierung zu TH1- oder TH2-Zellen erfolgt. (94) Während die durch IL-12-sezernierende dendritische Zellen angetriebene, TH1-dominante Immunreaktion zur Eliminierung infizierter Zellen führt, indem durch die Produktion von IFN- γ eine Aktivierung von NK-Zellen und zytotoxischen CD8⁺ T-Zellen erfolgt, erweist sich die mit der Produktion von IL-4, IL-5 und IL-13 einhergehende, TH2-dominante Immunreaktion als weniger effizient und ist mit schwereren Krankheitsverläufen verbunden. (94) Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen schwerwiegend verlaufenden, RSV-bedingten Bronchiolitiden und einer hohen, als Indikator für eine TH2-gewichtete Immunreaktion zu wertenden, IL4/IFN- γ – Ratio. (97) Zudem sind TH17-Zellen, die IL-17 produzieren, und regulatorische T-Zellen

(T_{reg}-Zellen) Teil der Immunreaktion. (94) Letztere leisten einen entscheidenden Beitrag zur Einschränkung der Entzündungsreaktion (37), ihre Wirkungen können allerdings durch TH17-Zellen ausgeglichen werden. (94) Die Pathogenese von RSV-Infektionen könnte durch ein Ungleichgewicht zwischen T_{reg}-Zellen und TH17-Zellen beeinflusst werden. (94)

Die von dendritischen Zellen in lymphatischem Gewebe durchgeführte Präsentation von Antigenen bewirkt zusätzlich die Produktion von Immunglobulinen (Ig) durch B-Zellen. (94) Dabei werden RSV-spezifische IgM-, IgA- und IgG-Antikörper produziert. Sowohl in den Sekreten der Atemwege als auch im Serum können diese schließlich nachgewiesen werden. (13) Zudem kommt es zur Produktion von IgE (97), wobei diese Antikörper bei RSV-Bronchiolitiden häufig im nasopharyngealen Sekret nachgewiesen werden können. (23) Bei RSV-bedingten Infektionen der oberen Atemwege oder anderen Formen der unteren Atemwegsinfektion ist dies hingegen nur selten der Fall. (23) Für den Schutz vor neuerlichen RSV-Infektionen sind sowohl IgA-Antikörper in den Schleimhäuten als auch IgG-Antikörper im Serum von großer Bedeutung. (37) Allerdings sind RSV-Infektionen im Säuglingsalter trotz des Vorhandenseins mütterlicher Antikörper möglich. (25)

1.2.3 Klinische Manifestation

Symptome einer RSV-Infektion treten nach einer Inkubationszeit von 2-8 Tagen auf. (77) Bezüglich des Schweregrades der klinischen Manifestationen sind bei Kindern unterschiedliche Ausprägungen zu beobachten (14), wobei das Spektrum von milden, oberen Atemwegsinfektionen bis hin zu schweren, unteren Atemwegsinfektionen mit der Notwendigkeit einer Hospitalisierung reicht. (8) Selten sind auch Todesfälle zu beobachten. (98) Die mit Rhinitis, Husten und gelegentlich auch mildem Fieber einhergehenden oberen Atemwegsinfektionen sind die häufigsten Manifestationen von RSV-Infektionen. (70) Bei bis zu 30% der Kinder besteht zudem eine akute Otitis media, seltener kann auch ein Krupp erhoben werden. (7)

Im Kindesalter stellen Bronchiolitiden und Pneumonien die häufigsten Manifestationen einer RSV-Infektion dar, wobei bereits wenige Tage vor dem Auftreten einer Erkrankung der unteren Atemwege Symptome einer oberen

Atemwegsinfektion beobachtet werden können. (70) Infektionen der unteren Atemwege präsentieren sich dabei typischerweise durch Fütterungsschwierigkeiten, Dyspnoe und Einziehungen (70) und bei etwa der Hälfte der Säuglinge zeigt sich zudem Erbrechen. (13) Auskultatorisch können im Rahmen einer Bronchiolitis ein verlängertes Expirium, Rasselgeräusche sowie pfeifende Atemgeräusche gefunden werden. Aufgrund des sogenannten „air trappings“ kommt es zudem zu einer radiologisch nachweisbaren Hyperinflation. Dieses Phänomen verursacht außerdem die Entwicklung einer Tachypnoe und ist dafür verantwortlich, dass die Leber und die Milz tastbar werden. (70) Die Absorption der eingeschlossenen Luft hat schließlich die Entstehung von Atelektasen zur Folge. (75) Im Rahmen von Pneumonien können radiologisch Konsolidierungsareale nachgewiesen werden und auskultatorisch sind feinblasige Rasselgeräusche feststellbar. (70) Eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Krankheitsbildern ist allerdings sowohl klinisch als auch radiologisch schwierig. (23)

Nachdem etwa am 5. Tag der Höhepunkt der Erkrankung erreicht wird, kann nach 7-10 Tagen eine Besserung der Symptome beobachtet werden, wobei Husten noch für weitere 4 Wochen bestehen bleiben kann. (75) Infolge einer RSV-Infektion besteht keine dauerhafte oder vollständige Immunität (17) und Reinfektionen sind lebenslang möglich. (7,17,23,87,99) Im Erwachsenenalter und bei älteren Kindern führen diese in erster Linie zu Erkrankungen der oberen Atemwege oder zu asymptomatischen Verläufen, allerdings können auch hier Infektionen der unteren Atemwege auftreten. (23)

1.2.4 Komplikationen

Schwerwiegend verlaufende Bronchiolitiden können mit gravierenden Bronchospasmen, einer Retention von Kohlenstoffdioxid, sowie einer mäßiggradigen bis schweren Hypoxie einhergehen und es kann zu einem akuten, respiratorischen Versagen kommen. (70) Eine intensivmedizinische Betreuung und mechanische Beatmung können notwendig sein. (6) Dabei bedürfen 2-12% der aufgrund von RSV-Infektionen hospitalisierten Kinder einer Zuweisung an die Intensivstation. (11)

Im Rahmen von RSV-Infektionen kann es zudem zum Auftreten von Apnoen kommen. (14) Diese sind häufig sogar das erste Symptom der Erkrankung (14) und werden vor allem bei jenen Kindern beobachtet, die unter 2 Monate alt sind und radiologisch nachweisbare Atelektasen aufweisen. (70) Angaben bezüglich der Inzidenz von Apnoen bei Kindern mit RSV-Hospitalisierungen reichen von 1,2% bis 23,8%, wobei Frühgeborene im Vergleich zu Reifgeborenen deutlich häufiger betroffen sind. (100)

Bei Kindern mit RSV-Infektionen können außerdem extrapulmonale Manifestationen auftreten. (101) Diese präsentieren sich unter anderem als Hyponatriämie, als kardiovaskuläre Komplikation (etwa in Form einer ventrikulären Tachykardie oder Myokarditis), als Hepatitis, oder als neurologische Komplikation (beispielsweise in Form von zentralen Apnoen, Krampfanfällen, einem Status epilepticus, einer Enzephalopathie oder einer Enzephalitis). (91) So konnte zum Beispiel in einer Studie von Ng et al. bei 1,8% der aufgrund von RSV-Bronchiolitiden hospitalisierten Kinder eine Enzephalopathie im Sinne eines Krampfgeschehens festgestellt werden. (102)

Zudem werden in den ersten drei Lebensjahren durchgemachte RSV-Infektionen mit einer respiratorischen Langzeitmorbidität in Verbindung gebracht, die mit einer verminderten Lungenfunktion, dem rezidivierenden Auftreten von Giemen, der Entwicklung eines Asthma und möglicherweise auch mit einer allergischen Sensibilisierung einhergehen und bis ins frühe Erwachsenenalter fortbestehen kann. (103)

1.2.5 Ko-Infektionen

Ko-Infektionen mit anderen viralen, respiratorischen Erregern (etwa dem humanen Bocavirus (hBoV), dem Rhinovirus, dem HMPV oder Influenzaviren) treten bei Kindern mit RSV-Infektionen häufig auf. (11) Calvo et al. untersuchten beispielsweise Kinder im Alter von <14 Jahren, die aufgrund einer Atemwegsinfektion hospitalisiert werden mussten und fanden bei 35% der Kinder mit RSV-Infektionen zusätzlich eine virale Ko-Infektion. (104) In einer Studie von Mazur et al. konnte eine solche sogar bei 42,7% der aufgrund von akuten Atemwegsinfektionen hospitalisierten, RSV-positiven Kinder im Alter von <5 Jahren

nachgewiesen werden. (105) Auch Brand et al. dokumentierten bei einem ähnlich hohen Anteil (41%) der aufgrund von Bronchiolitiden hospitalisierten Kinder mit RSV-Infektionen im Alter von <2 Jahren das Vorhandensein einer viralen Ko-Infektion. (106) Dabei waren in allen der drei genannten Studien jeweils Ko-Infektionen mit dem Rhinovirus am häufigsten. (104–106) In Bezug auf die Frage, ob virale Ko-Infektionen mit schwerwiegenderen Krankheitsverläufen der RSV-Infektionen einhergehen, erweist sich die Studienlage als widersprüchlich, da in manchen Studien kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Ko-Infektionen und dem Schweregrad der Erkrankung beschrieben wird, während andere wiederum sowohl von milderen als auch von schwereren Krankheitsverläufen in Zusammenhang mit viralen Ko-Infektionen berichten. (105) Hinsichtlich des Auftretens bakterieller Ko-Infektionen wird zumeist eine Häufigkeit von <11% beschrieben, diesbezüglich finden sich allerdings sehr unterschiedliche Angaben. (107)

1.2.6 Diagnostik

Hinweise auf eine RSV-Infektion stellen das Alter des Kindes und das klinische Erscheinungsbild dar. (108) Eine Unterscheidung zwischen RSV-bedingten und nicht-RSV-bedingten Atemwegsinfektionen ist anhand der Symptomatik allerdings in der Regel nicht möglich. (109) Der Nachweis des Erregers in respiratorischen Sekreten ist daher für die Diagnose einer RSV-Infektion erforderlich. (110) Probenmaterial für den Virusnachweis kann durch einen nasopharyngealen Abstrich, eine Nasenspülung oder durch nasopharyngeale Aspiration gewonnen werden, wobei die beiden letztgenannten Methoden eine höhere Sensitivität aufweisen. (109) Für den direkten Erregernachweis stehen dabei unterschiedliche Methoden zur Verfügung. (108)

Lange galt die Isolation des Virus auf Gewebekulturen als Goldstandard. (109) Die Kultivierung von Viren bedarf allerdings eines hohen personellen und zeitlichen Aufwandes, sodass sie zur Diagnose von RSV-Infektionen im klinischen Alltag von anderen Methoden, wie den Genom- und Antigennachweisen, abgelöst wurde. Der Antigennachweis kann mittels Immunfluoreszenzverfahren (IFT) und immunchromatographischer Schnelltests, darunter vor allem Enzym-

Immunoassays (EIA), erfolgen. Das Ergebnis der Schnelltests liegt bereits nach 20-75 Minuten vor. EIA-Testverfahren weisen dabei eine Spezifität von 75-100% und eine Sensitivität von 50-90% auf. Die Polymerasekettenreaktion (PCR) ermöglicht den Nachweis des viralen Genoms und ist ein hoch sensitives, sehr spezifisches und schnelles Verfahren. (108) Mittlerweile gilt der Nachweis mittels RT-PCR als Goldstandard. (88) In der Forschung und zur retrospektiven Diagnosesicherung kommen auch noch serologische Antikörpernachweise zum Einsatz (108), zur akuten Diagnostik einer RSV-bedingten Erkrankung sind diese allerdings nicht geeignet. (109)

1.2.7 Therapie

Bis heute steht keine wirksame kausale Therapie für RSV-bedingte Infektionen zur Verfügung. (1,108) Von grundlegender Bedeutung bei der Behandlung der Erkrankung sind daher supportive Maßnahmen. In den meisten Fällen ist eine ambulante Versorgung ausreichend, da die Erkrankung selbstlimitierend verläuft. (14) Eine stationäre Behandlung, die in der Regel 3-7 Tage dauert, ist bei Kindern mit Fütterungsproblemen, Anzeichen einer Dehydrierung, auftretenden Apnoen sowie bei Entwicklung einer Atemnot oder eines Sauerstoffbedarfs indiziert. Die orale oder intravenöse Rehydratation ist eine Möglichkeit der symptomatischen Therapie. Weiters kann eine verstopfte Nase durch die Verabreichung Kochsalzhaltiger Nasentropfen und das Absaugen von Sekreten aus dem Nasopharynx wieder freigelegt werden. (75) Zudem muss eine ausreichende Nahrungszufuhr sichergestellt werden. (14) In seltenen Fällen ist dies nur durch eine nasogastrale Sonde möglich. Auch eine Sauerstoffgabe kann notwendig sein. (75) Diese sollte bei einem Abfall der Sauerstoffsättigung unter 92% erfolgen. (7) Eine nicht-invasive Atemunterstützung, etwa durch CPAP (continuous positive airway pressure), oder eine endotracheale Intubation können bei Fortbestehen des Sauerstoffmangels und der Atemnot sowie bei einem respiratorischen Versagen notwendig sein. (14) Auch eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) kann zur Anwendung kommen. Zumeist wird diese als lebensrettende Maßnahme bei Frühgeborenen mit BPD eingesetzt. (7)

Bronchodilatoren werden häufig zur Behandlung akuter Bronchiolitiden eingesetzt. Unter anderem kommen dabei β -Adrenozeptoragonisten und vernebeltes Epinephrin zur Anwendung. (23) Eine inhalative, bronchodilatatorische Therapie kann in manchen Fällen zur Verbesserung einer Atemnot führen. Der Krankheitsverlauf kann hierdurch allerdings nicht beeinflusst werden. (108) Der Einsatz von Albuterol oder Salbutamol sowie die Verabreichung von Epinephrin zur Behandlung von Bronchiolitiden werden von der American Academy of Pediatrics (AAP) nicht empfohlen. (111) Kortikosteroide werden aufgrund ihrer entzündungshemmenden Wirkung zur Therapie von RSV-Infektionen eingesetzt. (4) Ein klinischer Nutzen konnte allerdings weder bei der inhalativen noch bei der systemischen Verabreichung dieser Substanzen nachgewiesen werden. (7) Eine systemische Kortikosteroidtherapie bei Bronchiolitiden wird auch von der AAP nicht empfohlen. (111) Kinder mit RSV-Infektionen werden zudem häufig antibiotisch therapiert. (23) Bakterielle Ko-Infektionen kommen allerdings nur selten vor (23) und der Krankheitsverlauf der RSV-Infektion wird durch die Verabreichung einer Antibiose nicht beeinflusst. (108) Antibiotika sollten daher ausschließlich bei tatsächlich vorhandenen bakteriellen Ko-Infektionen eingesetzt werden. (108) Die derzeit einzige Möglichkeit einer antiviralen Therapie von RSV-Infektionen besteht in der inhalativen Verabreichung von Ribavirin. (108) Die Ribavirin-Therapie ist allerdings mit hohen Kosten, einer schwierigen Handhabung sowie mit möglichen unerwünschten Wirkungen verbunden und zeigt nur geringfügige Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf. (84) Die routinemäßige Anwendung wird nicht empfohlen. (7) In bestimmten Situationen, etwa bei schwerwiegenden Verläufen und zugrundeliegenden Risikofaktoren, kann sie jedoch zum Einsatz kommen, wenn ein positiver RSV-Nachweis vorliegt. (1)

1.3 Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf

Etliche Faktoren werden mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf sowie für eine Hospitalisierung im Rahmen von RSV-Infektionen in Verbindung gebracht. (11,12) Auf einige dieser Risikofaktoren wird im Folgenden detailliert eingegangen.

1.3.1 Frühgeburtlichkeit

Frühgeburtlichkeit (GA <37 SSW) geht mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegend verlaufende RSV-Infektionen einher. Hiervon sind auch jene Frühgeborenen betroffen, die ansonsten gesund sind (also keine zugrundeliegende Erkrankung wie BPD oder CHD aufweisen). Im Vergleich zu Reifgeborenen sind RSV-bedingte Hospitalisierungsraten bei Frühgeborenen etwa um das 3-fache erhöht, wobei bei Frühgeborenen mit den niedrigsten Gestationsaltern die höchsten Hospitalisierungsraten zu beobachten sind. Zudem ist die Hospitalisierungsdauer bei Frühgeborenen mit RSV-Infektionen länger und es besteht bei ihnen ein erhöhtes Risiko für eine Zuweisung an die Intensivstation. (112) Eine Ursache für dieses erhöhte Hospitalisierungsrisiko ist in den anatomischen Gegebenheiten zu finden. Sowohl die Atemwege als auch die Lungenvolumina und die Lungenoberfläche sind bei Frühgeborenen kleiner. Gleichzeitig sind die Wände der Luftwege dicker. (113) Eine weitere Erklärung ist durch das unreife Immunsystem der Frühgeborenen gegeben. (114) Aufgrund einer verminderten zellulären Immunantwort ist die virale Clearance beeinträchtigt. Zudem erfolgt ein lediglich inkompletter diaplazentarer Transfer von mütterlichen Antikörpern, sodass Frühgeborene nur geringe Antikörper-Titer aufweisen. (113)

1.3.2 Bronchopulmonale Dysplasie

Auch das Vorliegen einer BPD ist ein Risikofaktor für schwerwiegend verlaufende RSV-Infektionen. (80) Bei der BPD handelt es sich um eine chronische Erkrankung der Atemwege (115), die durch eine Sauerstofftoxizität und Traumata infolge einer hohen Volumenbelastung bei der mechanischen Beatmung verursacht wird. (116) Auch prä- und postnatale Infektionen spielen bei ihrer Entstehung eine Rolle. Ein besonders hohes Risiko eine BPD zu entwickeln besteht bei Frühgeborenen, die beatmet wurden. Insbesondere gilt dies für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von <1.000 Gramm. (116) Die BPD wird definiert als ein nach der Geburt mindestens für 28 Tage bestehender Sauerstoffbedarf. (115,117) Die Erkrankung geht mit einer eingeschränkten Lungenfunktion und einem gestörten Aufbau der Atemwege einher. Zudem führt sie zur Entstehung eines proinflammatorischen Milieus. Diese Auswirkungen der BPD sind die Ursache des

erhöhten Risikos für RSV-bedingte Erkrankungen. (118) In einer Zusammenschau von 8 Studien mit insgesamt 2721 Kindern wurden Hospitalisierungen aufgrund von RSV-Infektionen bei durchschnittlich 19,8% der Frühgeborenen mit BPD beschrieben. (113) Die RSV-Hospitalisierungsrate von Kindern mit BPD ist dabei höher als jene von Reifgeborenen und als jene von Kindern mit anderen Risikofaktoren. Sie haben zudem längere Krankenhausaufenthalte, bedürfen häufiger einer Zuweisung an die Intensivstation und benötigen häufiger und länger eine mechanische Beatmung. (118)

1.3.3 Angeborene Herzfehler

Ein erhöhtes Risiko an einer schweren RSV-bedingten Infektion zu erkranken besteht zudem bei Kindern mit CHD (116) und insbesondere bei jenen mit HS-CHD. (119) Als wichtigste Erkrankungen werden hierbei zyanotische Vitien, pulmonale Hypertension, Erkrankungen mit Links-Rechts-Shunts, Kardiomyopathien und komplexe Herzfehler beschrieben. (120) Im Vergleich zu Kindern ohne CHD erfolgt bei Kindern mit HS-CHD häufiger eine Zuweisung an die Intensivstation (2-5-fach erhöhtes Risiko) und sie bedürfen häufiger einer mechanischen Beatmung (3-fach erhöhtes Risiko). Außerdem wird von einer längeren Hospitalisierungsdauer bei Kindern mit HS-CHD (8-11 Tage) als bei jenen ohne CHD (4-5 Tage) berichtet. (114) Bis zu 53% der Kinder mit CHD müssen im Rahmen der RSV-bedingten Hospitalisierung intensivmedizinisch betreut werden. (119) In den ersten 11 Lebensmonaten besteht bei Kindern mit CHD ein höheres Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung als im Alter von 12-23 Monaten. Dennoch konnte gezeigt werden, dass RSV-Infektionen bei Kindern mit bestimmten Formen einer CHD auch im zweiten Lebensjahr noch mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden sind. Im Vergleich zu Kindern ohne CHD zeigten sie etwa ein höheres Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung mit einer im Mittel längeren Hospitalisierungsdauer und einem bedeutenden Risiko für eine mechanische Beatmung. In Bezug auf die RSV-bedingte Mortalität konnten konkret 5 Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht werden. Diese umfassen die Aortenstenose, Anomalien des Aortenbogens, die Transposition der großen Gefäße, die Heterotaxie sowie die Ebstein Anomalie. (121)

1.3.4 Immunologische Erkrankungen

Weiters besteht ein hohes Risiko für schwerwiegende Verläufe im Rahmen von RSV-Infektionen bei immunsupprimierten Kindern. Hierzu zählen neben jenen Kindern, die eine Stammzell-, Knochenmarks- oder Organtransplantation erhalten haben auch jene mit laufender Chemotherapie aufgrund von Krebserkrankungen und jene mit angeborenen oder erworbenen (HIV) Immundefizienzsyndromen sowie Kinder, die mit Kortikosteroiden therapiert werden. Die mittlere RSV-bedingte Hospitalisierungsdauer bei immunsupprimierten Kindern liegt bei 6-10 Tagen. Eine Zuweisung an die Intensivstation erfolgt bei bis zu 29% der Kinder, eine mechanische Beatmung ist bei bis zu 21% notwendig. (122) Unter anderem gelten ein Alter von <2 Jahren, eine Therapie mit Kortikosteroiden und eine vorliegende Lymphopenie als Risikofaktoren für schwere Verläufe der RSV-Infektionen bei Kindern mit Immunsuppression. (123)

1.3.5 Neuromuskuläre Erkrankungen

Auch neuromuskuläre Erkrankungen stellen einen Risikofaktor für schwere RSV-bedingte Erkrankungen dar. Dabei gibt es für dieses erhöhte Risiko mehrere Gründe. Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen leiden häufig an Schluckstörungen oder gastroösophagealem Reflux. Hierdurch besteht eine erhöhte Aspirationsgefahr. Zudem können sie aufgrund einer Schwäche der Atemmuskulatur nur ineffizient husten, sodass sie Schwierigkeiten haben, Sekrete aus den Atemwegen zu entfernen. RSV-Infektionen bei Kindern mit neuromuskulären Grunderkrankungen gehen sowohl mit einer erhöhten Morbidität als auch mit einer erhöhten Mortalität einher. (116) In einer prospektiven Studie von Wilkesmann et al. wurden 1568 RSV-bedingte Hospitalisierungen untersucht. Bei 73 Kindern (4,7%) wurde eine klinisch relevante neuromuskuläre Erkrankung (Cerebralparese, zentrales Hypoventilationssyndrom, Hydrozephalus, neuromuskuläre Erkrankung im engeren Sinne, ZNS-Tumor, Epilepsie, periphere Nervenläsion, genetischer Defekt oder schwerer Entwicklungsrückstand) dokumentiert. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass das Vorliegen einer neuromuskulären Erkrankung bei RSV-bedingten Hospitalisierungen einen unabhängigen Risikofaktor sowohl für die Notwendigkeit einer Zuweisung an die

Intensivstation als auch für den Bedarf einer mechanischen Beatmung darstellt. (124)

1.3.6 Zystische Fibrose

Ein weiterer Risikofaktor für schwerwiegende RSV-bedingte Krankheitsverläufe ist die zystische Fibrose (CF). (122) Die CF (auch als Mukoviszidose bezeichnet) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die sich auf unterschiedliche Organsysteme auswirkt. Unter anderem geht sie mit einer verminderten mukoziliären Clearance-Funktion in den Atemwegen einher, wodurch es zu rezidivierenden viralen und bakteriellen Infektionen kommt. Aufgrund der Persistenz der darauffolgenden Entzündungsreaktion werden das Lungengewebe und die Atemwege geschädigt. Zunehmend gehen die Alveolen und das Bronchialepithel zugrunde. Dies führt zu einer respiratorischen Insuffizienz, die mit einer chronischen Hyperkapnie und Hypoxie einhergeht. (125) Bei Kindern mit CF wird sowohl von einer längeren Hospitalisierungsdauer als auch von einer höheren Beatmungsraten im Rahmen von RSV-Infektionen berichtet. (82) Außerdem kann nach RSV-bedingten unteren Atemwegsinfektionen bei diesen Kindern eine anhaltende Hypoxie und eine über mehrere Monate fortbestehende Verschlechterung der Lungenfunktion auftreten. (113) In einer Studie von Kristensen et al. konnte bei Kindern mit CF zudem ein stark erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund einer RSV-Infektion gefunden werden. Dabei wurden alle zwischen Jänner 1997 und Juni 2003 in Dänemark geborenen Kinder hinsichtlich einer RSV-Hospitalisierung und verschiedener Risikofaktoren untersucht. Die Studienpopulation umfasste 391.983 Kinder im Alter von 0-23 Monaten. Von den hierunter befindlichen 72 Kindern mit zystischer Fibrose mussten 13 (18,1%) aufgrund einer RSV-Infektion stationär aufgenommen werden. Die Inzidenzrate für RSV-bedingte Hospitalisierungen war bei Kindern mit CF signifikant höher als bei jenen ohne diese Erkrankung (IRR 4,32; 95% CI 2,42-7,71; $p < 0,001$). Eine signifikant längere Hospitalisierungsdauer konnte bei Kindern mit CF in dieser Studie allerdings nicht festgestellt werden. (126)

1.3.7 Andere zugrundeliegende Erkrankungen

Einige weitere zugrundeliegende Erkrankungen stellen einen Risikofaktor für schwerwiegende Krankheitsverläufe und Hospitalisierungen im Rahmen von RSV-Infektionen dar. (23)

Ein erhöhtes Risiko an einer schweren RSV-Infektion zu erkranken besteht beispielsweise bei Kindern mit Down-Syndrom. (122) Die erhöhte Infektanfälligkeit in dieser Gruppe ist dabei auf die mit der Erkrankung einhergehenden Pathologien der Atemwege und die unterschiedlich ausgeprägten Formen einer Immunschwäche zurückzuführen. (116) Bei etwa 45% der Kinder mit Down-Syndrom findet sich zudem eine CHD. (123) Auch unabhängig von einer etwaig vorhandenen CHD stellt die Erkrankung allerdings einen Risikofaktor für eine stationäre Aufnahme im Rahmen einer RSV-Infektion dar. (113) In einer Studie von Bloemers et al. konnte etwa eine RSV-Hospitalisierungsrate von insgesamt 9,9% bei Kindern mit Down-Syndrom im Alter von unter 2 Jahren erhoben werden. Die diesbezügliche Inzidenz bei Kindern mit Down-Syndrom ohne CHD lag bei 7,6%, diejenige von Kindern mit Down-Syndrom und HS-CHD bei 11,9%. Diese Unterschiede erwiesen sich jedoch nicht als statistisch signifikant. Die RSV-Hospitalisierungsrate in der Kontrollgruppe von gesunden Kindern betrug lediglich 0,7%. (127)

Das Risiko für eine stationäre Aufnahme im Rahmen einer RSV-Infektion ist auch bei Kindern mit anderen chromosomalen Abnormitäten, interstitiellen Lungenerkrankungen, angeborenen metabolischen Störungen und Erkrankungen der Leber erhöht. (23) Kristensen et al. fanden ein erhöhtes RSV-bedingtes Hospitalisierungsrisiko zudem bei Kindern mit Lippen- und Gaumenspalten, abdominellen Malformationen und Fehlbildungen der Atemwege, des Ösophagus und der Harnwege. (126)

Auch bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie (CDH) wird von einer hohen Morbidität in Zusammenhang mit RSV-Infektionen berichtet. Bezüglich RSV-bedingter Hospitalisierungen bei diesen Kindern stehen allerdings nur wenige Daten zur Verfügung. In einer retrospektiven Studie von Resch et al. wird eine RSV-Hospitalisierungsrate von 6,9% (verifizierte RSV-Infektionen) bzw. 20,7%

(verifizierte und hypothetische RSV-Infektionen) bei Kindern mit CDH in den ersten zwei Lebensjahren beschrieben. (128)

1.3.8 Demographische und umweltbedingte Risikofaktoren

Neben den in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Erkrankungen konnten auch unterschiedliche demographische und umweltbedingte Faktoren identifiziert werden, die mit einem signifikanten Risiko für schwere untere Atemwegsinfektionen durch RSV einhergehen. (129)

1.3.8.1 Geringes Alter

Ein chronologisches Alter von <6 Monaten stellt einen Risikofaktor für schwerwiegende RSV-bedingte Krankheitsverläufe dar. (129) So besteht etwa bei Kindern, die zu Beginn der RSV-Saison ein geringes Alter aufweisen, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Erkrankung der unteren Atemwege und für eine Hospitalisierung im Rahmen der RSV-Infektion. Als Ursachen hierfür sind unter anderem die engen Atemwege, das noch unreife Immunsystem und die Tendenz zu einer TH2-gewichteten Immunreaktion zu nennen. (116) Etwa 10-28% der aufgrund von RSV-Infektionen hospitalisierten Kinder weisen ein Alter von <6 Wochen auf. Weitere 49-70% sind jünger als 6 Monate und 66-100% sind jünger als ein Jahr. (129) In einer prospektiven Studie aus den USA, in der insgesamt 5.067 Kinder mit akuten Atemwegsinfektionen im Alter von <5 Jahren untersucht wurden (darunter 919 mit RSV-Infektionen), konnten als einzige unabhängige Risikofaktoren für eine Hospitalisierung im Rahmen einer RSV-Infektion eine Frühgeburtlichkeit und ein Alter von <2 Jahren (insbesondere ein Alter von <6 Monaten) erhoben werden. (130) Auch in einer spanischen, prospektiven Fall-Kontrollstudie (FLIP-Studie) konnte ein chronologisches Alter von ≤10 Wochen zu Beginn der RSV-Saison als unabhängiger Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisierung bei Frühgeborenen mit einem GA von 33-35 SSW identifiziert werden. (131)

1.3.8.2 Geburt während der RSV-Saison

Auch Kinder, die während der ersten Hälfte der RSV-Saison geboren werden, weisen ein erhöhtes Risiko für eine Beteiligung der unteren Atemwege und eine

Hospitalisierung aufgrund von RSV-Infektionen auf. (129) In der kanadischen, prospektiven PICNIC-Studie konnte eine Geburt in den Monaten November, Dezember oder Jänner als unabhängiger Risikofaktor für eine RSV-bedingte stationäre Aufnahme bei Frühgeborenen mit einem GA von 33-35 SSW ermittelt werden. (132) Zum einen lässt sich diese Risikokonstellation dadurch erklären, dass die Expositionsdauer gegenüber dem Virus in einem sehr jungen Lebensalter bei Kindern, die während der ersten Hälfte der RSV-Saison geboren werden, verlängert ist. Zudem weisen diese Kinder lediglich niedrige Titer an maternalen Antikörpern auf, da auch die Mütter in der betreffenden Saison noch nicht mit dem Virus in Kontakt gekommen sind. (129)

1.3.8.3 Männliches Geschlecht

Ein weiterer bekannter Risikofaktor für schwerwiegend verlaufende RSV-bedingte untere Atemwegsinfektionen ist das männliche Geschlecht. (116) In einer Literaturanalyse von Simoes konnte für Buben im Vergleich zu Mädchen ein relatives Risiko von 1,425:1 (95% CI: 1,40-1,45) ermittelt werden. (129) Es wird angenommen, dass die Ursache dafür in den anatomischen Gegebenheiten zu finden ist. So weisen Buben engere und kürzere Atemwege auf und neigen im Rahmen einer RSV-Infektion eher dazu, eine bronchiale Obstruktion zu entwickeln. (116)

1.3.8.4 Mehrlingsschwangerschaft

In einer retrospektiven Studie von Resch et al., in der Frühgeborene mit einem GA von 29-36 SSW ohne BPD hinsichtlich stationärer Aufnahmen aufgrund von Atemwegsinfektionen untersucht wurden, konnte eine Mehrlingsschwangerschaft als Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisierung identifiziert werden (55 vs. 15%; $p=0,013$; OR 5,5; CI 95%: 1,439-21,028). (133) Ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende RSV-bedingte Krankheitsverläufe bei Kindern aus Mehrlingsschwangerschaften (Zwillinge und Drillinge) konnte auch in einer Studie aus Denver gefunden werden. Dabei wiesen diese Mehrlinge im Vergleich zu Einlingen auch eine erhöhte RSV-Hospitalisierungsrate auf. (116)

1.3.8.5 Geschwister und Wohnverhältnisse

Als weitere bedeutende Risikofaktoren für schwere Krankheitsverläufe und Hospitalisierungen im Rahmen von RSV-Infektionen gelten enge Wohnverhältnisse und das Vorhandensein von Geschwistern. Dies ist auf die bei diesen Kindern erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Virusexposition und einem damit einhergehenden höheren Infektionsrisiko zurückzuführen. (116) In der kanadischen PICNIC-Studie konnte erhoben werden, dass ein Haushalt, in dem >5 Personen leben, einen unabhängigen Risikofaktor für RSV-bedingte Hospitalisierungen darstellt (OR 1,79; CI 95%: 1,02-3,16; p=0,044). (132) In einer anderen Studie wird ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Personen, die sich ein Schlafzimmer teilen, und RSV-bedingten unteren Atemwegsinfektionen beschrieben. (129) Das Vorhandensein von mindestens einem Geschwisterkind im Schulalter konnte in der spanischen FLIP-Studie als unabhängiger Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisierung erhoben werden (OR 2,85; 95% CI: 1,88-4,33). (131) Auch in der nachfolgend durchgeführten, prospektiven FLIP-2 Studie, in der Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 32-35 SSW untersucht wurden, erwies sich das Vorhandensein von Geschwistern im Schulalter oder der Besuch einer Kindertagesstätte als unabhängiger Risikofaktor (OR 2,04; 95% CI: 1,53-2,74). (134) In der kanadischen PICNIC-Studie konnte das Vorhandensein von Geschwistern im Vorschulalter als signifikanter und unabhängiger Risikofaktor für RSV-bedingte Hospitalisierungen identifiziert werden (OR 2,76; 95% CI: 1,51-5,03; p=0,001). (132)

1.3.8.6 Andere Faktoren

In einem systematischen Review von Shi et al. werden unter anderem ein niedriges Geburtsgewicht (<2,5 kg), mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, eine positive Familienanamnese bezüglich Asthma oder Atopien sowie fehlendes Stillen als signifikante Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege beschrieben. (135) Auch in der FLIP-2-Studie konnte gezeigt werden, dass maternales Rauchen während der Schwangerschaft einen unabhängigen Risikofaktor für RSV-bedingte Hospitalisierungen darstellt (OR 1,61; 95% CI: 1,16-2,25; p=0,0044). (134) In der PICNIC-Studie wurde zudem erhoben, dass das Risiko für eine stationäre Aufnahme bei jenen Kindern signifikant erhöht ist, die mit

2 oder mehr Rauchern im selben Haushalt leben (OR 1,87; 95% CI 1,07-3,26; p=0,027). (132) Dies konnte in der FLIP-Studie allerdings nicht nachgewiesen werden. (131)

Simoes beschreibt weiters den Besuch einer Kindertagesstätte als signifikanten Risikofaktor für schwerwiegende RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege. (129) Als weiterer Risikofaktor für eine Infektion mit dem RS-Virus wird in manchen Studien ein niedriger sozioökonomischer Status beschrieben. Diesbezüglich stehen allerdings nur sehr wenige Daten zur Verfügung. (116)

In einer Studie aus Dänemark von Haerskjold et al. wurde eine Kohorte von 421.942 Kindern (GA 23-45 SSW) hinsichtlich unterschiedlicher Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisierung in den ersten 2 Lebensjahren untersucht. Dabei wurden die Kinder anhand ihres Gestationsalters in 5 verschiedene Gruppen unterteilt. Unter anderem konnten die Autoren feststellen, dass eine vorangegangene Asthma-bedingte stationäre Aufnahme unabhängig vom Gestationsalter mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung einhergeht. (136)

1.4 RSV-Prophylaxe

Die Prävention von RSV-Infektionen ist insbesondere angesichts der Tatsache, dass keine effektiven therapeutischen Mittel zur Verfügung stehen, von großer Bedeutung. Das Einhalten strikter Hygienemaßnahmen zählt dabei zu den wichtigsten präventiven Methoden. (82) So kann die Ausbreitung der Infektion etwa durch regelmäßiges Händewaschen, die Reinigung von kontaminierten Objekten (beispielsweise Spielzeug) und hygienisches Niesen und Husten maßgeblich eingeschränkt werden. (108) Insbesondere bei Hochrisikokindern sollte zudem eine Tabakrauchexposition und der Besuch von Kindertagesstätten während der RSV-Saison vermieden werden. (14)

Im stationären Umfeld sollten Personen mit nachgewiesener RSV-Infektion isoliert werden, solange eine Ansteckungsgefahr besteht. Dabei kann auch eine Kohortierung mehrerer Betroffener erfolgen. Zudem ist für das Krankenhauspersonal die Anwendung von Schutzbekleidung (Atemschutz,

Einmalhandschuhe, Schutzkittel) bei Kontakt mit RSV-Infizierten zu empfehlen. (108)

Bereits in den 1960er Jahren wurde der erste Versuch einer Impfung mit durch Formalin inaktivierten RS-Viren durchgeführt. Der Impfstoff verursachte allerdings schwerwiegende Krankheitsverläufe nach natürlicher RSV-Infektion und führte sogar zu zwei Todesfällen unter den geimpften Kindern. (23) Bis heute wirken sich diese dramatischen Ereignisse auf die Erforschung weiterer Impfstoffe aus. (12) Die Entwicklung eines geeigneten Impfstoffs wird dabei durch diverse Faktoren erschwert, die sich unter anderem aus der Notwendigkeit einer Immunisierung in einem sehr jungen Alter ergeben. Hierzu zählen etwa das Vorhandensein mütterlicher Antikörper, die Unreife des Immunsystems bei Säuglingen und der Umstand, dass Impfstoffe vorab an älteren Personen getestet werden müssen. (23) Auch das Fehlen eines geeigneten Tiermodells, mit dem eine menschliche RSV-Infektion vollständig nachgestellt werden könnte, und die Tatsache, dass das Virus rezidivierende Infektionen verursachen kann stellen Hürden in der Impfstoffentwicklung dar. (7)

Die erste Substanz, die von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 1996 für die Prävention von RSV-Infektionen bei Frühgeborenen (<36 SSW) und Kindern mit BPD im Alter von unter 2 Jahren zugelassen wurde, war ein RSV-hyperimmunes Globulin (RSV-IGIV). Dabei handelt es sich um ein polyklonales, humanes Antikörperpräparat zur intravenösen Anwendung. (12) Durch die monatliche, parenterale Verabreichung von RSV-IGIV während der RSV-Saison konnte zwar die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate effektiv gesenkt werden, bei Kindern mit zyanotischen, angeborenen Herzfehlern wurden allerdings gehäuft unerwünschte Ereignisse beobachtet, weswegen der Einsatz bei diesen Kindern von der AAP nicht empfohlen wurde. (7) Auch die zeitaufwändigen und teuren monatlichen Infusionen waren ein Nachteil von RSV-IGIV. Zudem bestand dabei die Möglichkeit einer Ansteckung mit über das Blut übertragbaren Erregern. (137) Im Jahr 2003 wurde RSV-IGIV vom Markt genommen. (12)

Momentan wird eine Vielzahl weiterer Impfstoffe und monoklonaler Antikörper in unterschiedlichen Phasen von klinischen Studien getestet. (138) Bisher steht allerdings kein aktiver Impfstoff zur Verfügung. (1,108)

Eine passive Immunisierung mit dem humanisierten, monoklonalen Antikörper Palivizumab kann bei bestimmten Hochrisikokindern erfolgen. (82)

1.4.1 Palivizumab

Palivizumab (Synagis®) ist das derzeit einzige für die Prophylaxe von schwerwiegenden RSV-Infektionen bei Hochrisikokindern zugelassene Medikament. (7,12) Es wirkt durch die Vermittlung einer passiven Immunität gegen das Virus. (12)

1.4.1.1 Struktur und Wirkungsweise

Palivizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1/ κ -Antikörper (139), der aus zwei leichten und zwei schweren Ketten besteht. (123) Die Aminosäuresequenzen des Antikörpers stammen zu 5% von der Maus ab. Die übrigen 95% sind menschlichen Ursprungs. (123) Der Antikörper bindet an das Glykoprotein F des RS-Virus. (113) Hierdurch wird einerseits die Fusion der zellulären und viralen Membranen und damit das Eindringen des Virus in die Wirtszelle verhindert, andererseits wird die Ausbreitung des Virus von Zelle zu Zelle und damit die Bildung von Synzytien unterbunden. (17) Neben der fusionsinhibitorischen Aktivität weist der Antikörper auch eine neutralisierende Aktivität auf. (123) Palivizumab wirkt dabei gegen beide Subgruppen des Virus (RSV A und B), bei denen das Glykoprotein F zu 95 % ident ist. (7) In erster Linie beruht die Wirkung des Antikörpers auf der Verhinderung der Ausbreitung der Infektion auf die unteren Atemwege. Aufgrund von Ergebnissen aus Tierstudien wird zudem vermutet, dass durch die Anwendung von Palivizumab auch die nach RSV-Infektionen auftretenden respiratorischen Langzeitkomplikationen (etwa rezidivierendes Giemen) verhindert werden könnten. (14) Auch in klinischen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Palivizumab-Prophylaxe die Häufigkeit des Auftretens von rezidivierendem Giemen reduziert. (12)

1.4.1.2 Indikationen

In den USA erfolgte die Zulassung von Palivizumab für die Prophylaxe von RSV-Infektionen bei Kindern aus Hochrisikogruppen im Jahr 1998 durch die FDA. 1999

wurde der Wirkstoff schließlich auch in Europa zugelassen. (7) Grundsätzlich ist Palivizumab für die Anwendung bei folgenden Indikationen zugelassen (140):

- Frühgeborene ≤ 35 SSW im Alter von < 6 Monaten zu Beginn der RSV-Saison
- Kinder mit BPD im Alter von < 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate aufgrund der Erkrankung therapiert werden mussten
- Kinder mit HS-CHD im Alter von < 2 Jahren

Zunehmend gibt es außerdem eine Debatte darüber, die Indikationen für den Einsatz der Palivizumab-Prophylaxe auch auf andere Risikopopulationen (beispielsweise Kinder mit CF, Down Syndrom, neuromuskulären Erkrankungen, Immundefizienzsyndromen und CDH) auszuweiten. Bei Kindern mit diesen zugrundeliegenden Erkrankungen gehen RSV-Infektionen bekanntermaßen mit einer hohen Morbidität einher. (113,128) Die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien (randomized controlled trials, RCT) zur Anwendung der Palivizumab-Prophylaxe bei Kindern mit derartigen chronischen Grunderkrankungen gestaltet sich allerdings schwierig. (141) Ein Grund hierfür ist die niedrige Inzidenz dieser Erkrankungen und die daraus resultierende geringe Fallzahl für etwaige Studien. (82) Bei der Befragung einer Gruppe von spanischen pädiatrischen Pulmonologen nach einer modifizierten Delphi-Technik in zwei Durchgängen konnten sich die Experten trotz der limitierten Datenlage darauf einigen, dass die sogenannte „off-label“-Anwendung von Palivizumab bei einigen Kindern, die eine schwerwiegende Beteiligung der Atemwege aufgrund von unterschiedlichen Grunderkrankungen (unter anderem etwa Kinder mit CF, neuromuskulären Erkrankungen und Immundefizienzsyndromen) aufweisen, sinnvoll ist. (142)

Die RSV-Prophylaxe mit Palivizumab ist allerdings sehr kostspielig. Von nationalen Gremien werden die Indikationen für die Anwendung des Wirkstoffs daher teilweise eingeschränkt. (113) Einige unterschiedliche nationale Empfehlungen zum Einsatz von Palivizumab werden in Kapitel 1.5 beschrieben.

Für die Therapie von RSV-bedingten Infektionen ist Palivizumab nicht geeignet. (7)

1.4.1.3 Applikation

Die Verabreichung von Palivizumab erfolgt in monatlichen Abständen während der RSV-Saison durch intramuskuläre Injektionen. Die Dosis beträgt dabei jeweils 15mg/kg-Körpergewicht. Insgesamt können bis zu 5 Injektionen verabreicht werden. (7)

Ein vollständiger Schutz vor RSV-Infektionen ist durch die Palivizumab-Prophylaxe nicht gegeben. (7) In einer prospektiven Studie von Parnes et al. konnte gezeigt werden, dass 46% der RSV-bedingten Hospitalisierungen von Kindern, die innerhalb 35-tägiger Intervalle Palivizumab erhalten hatten, nach der ersten Injektion auftraten. Weitere 29% der stationären Aufnahmen erfolgten nach der zweiten Injektion. Eine mögliche Erklärung für diese Häufung RSV-bedingter Hospitalisierungen in den ersten beiden Verabreichungsintervallen könnte die zu diesem Zeitpunkt noch zu geringe Serumkonzentration von Palivizumab sein. (143)

Für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Serumkonzentration ist die Einhaltung der monatlichen Injektionen unbedingt erforderlich. (144) In der zuvor genannten Studie von Parnes et al. war die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate bei jenen Kindern, die Injektionen versäumt oder nur verspätet erhalten hatten, deutlich höher als bei jenen, die das Verabreichungsschema eingehalten hatten (4,4% vs. 2,4%; $p=0,02$). (143) In einer multizentrischen Studie aus Österreich wurden Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29-32 SSW hinsichtlich der Anwendung von Palivizumab und Hospitalisierungen aufgrund von RSV-Infektionen untersucht. Über die zwei beobachteten RSV-Saisonen (2001-2003) erhielten 238 Kinder Palivizumab. Bei 148 (62%) wurde die Prophylaxe allerdings nur inadäquat oder unvollständig durchgeführt. Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Kinder, die eine lediglich inadäquate Prophylaxe erhalten, eine höhere RSV-Hospitalisierungsrate aufweisen als Kinder, bei denen die Injektionen adäquat verabreicht werden (8,1% vs. 3,3%; $p=0,07$). (145)

1.4.1.4 Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Palivizumab bei Frühgeborenen und Kindern mit BPD konnte in der im Jahr 1998 veröffentlichten multizentrischen, multinationalen Phase III IMPact-RSV-Studie nachgewiesen werden. (146) Es handelte sich dabei um eine randomisierte, doppelblinde,

placebokontrollierte Studie, bei der 1502 Kinder mit Frühgeburtlichkeit (mit einem GA von ≤ 35 SSW und einem Alter von ≤ 6 Monaten) oder BPD (mit einer Therapiebedürftigkeit innerhalb der letzten 6 Monate und einem Alter von ≤ 24 Monaten) an 139 Zentren in Kanada, den USA und dem Vereinigten Königreich rekrutiert wurden. Den Kindern wurden während der RSV-Saison 1996/1997 in monatlichen Abständen (alle 30 Tage) 5 intramuskuläre Injektionen mit Palivizumab (15 mg/kg; n=1002) oder einem Placebo (n=500) verabreicht. Insgesamt konnte die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate durch Palivizumab um 55% reduziert werden (10,6% in der Placebogruppe vs. 4,8% in der Palivizumab-Gruppe; $p < 0,001$). Bei Kindern mit BPD bewirkte Palivizumab eine 39%-ige Reduktion der stationären Aufnahmen aufgrund von RSV-Infektionen (12,8% vs. 7,9%; $p = 0,038$). Bei Frühgeborenen ohne BPD zeigte sich diesbezüglich eine Reduktion von 78% (8,1% vs. 1,8%; $p < 0,001$). Die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate konnte durch Palivizumab bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von < 32 SSW um 47 % ($p = 0,003$) und bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 32-35 SSW um 80% ($p = 0,002$) reduziert werden. Im Vergleich zur Placebogruppe wurde bei den Kindern aus der Palivizumabgruppe zudem eine signifikant kürzere RSV-bedingte Hospitalisierungsdauer beobachtet (62,6 vs. 36,4 Tage pro 100 Kinder; $p < 0,001$). Auch die Anzahl der Tage mit einem LRI-Score von ≥ 3 (47,4 vs. 29,6 Tage/100 Kinder; $p < 0,001$) sowie die Dauer des Sauerstoffbedarfs (50,6 vs. 30,3 Tage/100 Kinder; $p < 0,001$) und die ICU-Zuweisungsrate (3% vs. 1,3%; $p = 0,026$) konnten durch Palivizumab reduziert werden. (146)

In einer im Jahr 2003 veröffentlichten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie von Feltes et al. konnte die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Palivizumab auch bei Kindern mit HS-CHD nachgewiesen werden. (147) Im Rahmen der Studie wurden an 76 Zentren in den USA, Kanada und mehreren europäischen Ländern über 4 RSV-Saisonen (1998-2002) 1287 Kinder mit HS-CHD im Alter von ≤ 24 Monaten rekrutiert. In monatlichen Abständen (alle 30 Tage) wurden den Kindern 5 intramuskuläre Injektionen mit entweder Palivizumab (15 mg/kg; n=639) oder einem Placebo (n=648) verabreicht. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte sich in der Palivizumabgruppe eine relative Reduktion der RSV-bedingten Hospitalisierungsrate von 45% (9,7% vs. 5,3%; $p = 0,003$). Zudem konnte die RSV-bedingte Hospitalisierungsdauer durch

Palivizumab um 56% reduziert werden (129,0 vs. 57,4 Tage/100 Kinder; $p=0,003$). Die Dauer des Sauerstoffbedarfs wurde durch die Prophylaxe um 73% gesenkt (101,5 vs. 27,9 Tage/100 Kinder; $p=0,014$). (147)

1.4.1.5 Unerwünschte Wirkungen

Die Anwendung von Palivizumab bei Kindern aus Hochrisikogruppen hat sich als sicher erwiesen. Das Medikament wird gut vertragen. (7) In der IMPact-RSV-Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und der Palivizumabgruppe hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen gefunden werden. (146) Auch in der Studie von Feltes et al. wurden diesbezüglich ähnliche Inzidenzen in beiden Gruppen dokumentiert. (147) In beiden Studien wurden keine mit Palivizumab in Zusammenhang stehenden Todesfälle beobachtet. (146,147) Von der European Medicines Agency (EMA) werden das Auftreten von Fieber und Ausschlag als sehr häufige Nebenwirkungen (bei 1-10 von 100 Fällen beobachtet) beschrieben. (148) Selten (bei <1 von 100.000 Fällen) werden anaphylaktische Reaktionen dokumentiert. (7)

1.4.1.6 Kosteneffektivität

Der Einsatz von Palivizumab zur Prophylaxe von RSV-Infektionen ist mit hohen Kosten verbunden. Hinsichtlich der Kosteneffektivität ergaben verschiedene Studien, in denen Kosten-Nutzen-Analysen zur Anwendung von Palivizumab durchgeführt wurden, unterschiedlichste Ergebnisse. (7) In einer Studie aus Österreich, bei der epidemiologische Langzeitdaten (1579 Kinder mit RSV-bedingtem stationärem Aufenthalt über 16 RSV-Saisonen) zur Analyse herangezogen wurden, konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Palivizumab zur Prophylaxe von RSV-Infektionen bei Kindern aus unterschiedlichen Hochrisikogruppen (Frühgeborene ≤ 36 SSW, Frühgeborene von 33-35 SSW, Frühgeborene < 33 SSW, Kinder mit BPD und Kinder mit CHD) kosteneffektiv ist. (149)

1.5 Leitlinien zur Anwendung von Palivizumab

Im internationalen Vergleich zeigen sich große Unterschiede hinsichtlich der Empfehlungen zur Anwendung von Palivizumab. (7) Im Folgenden werden einige

internationale Leitlinien sowie die österreichischen Empfehlungen zum Einsatz der Prophylaxe beschrieben.

1.5.1 Internationale Leitlinien

1.5.1.1 Empfehlungen der American Academy of Pediatrics (AAP)

Bereits im Jahr der Zulassung (1998) wurde von der American Academy of Pediatrics (AAP) eine erste Leitlinie veröffentlicht, der zufolge Palivizumab bei Kindern mit BPD (im Alter von < 2 Jahren und mit einer Therapiebedürftigkeit der Erkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der RSV-Saison) und bei Frühgeborenen ≤ 32 SSW angewandt werden soll. Für Frühgeborene ≤ 28 SSW wurde der Einsatz der Prophylaxe bis zu einem Alter von 12 Monaten, für Frühgeborene von 29-32 SSW bis zu einem Alter von 6 Monaten empfohlen. Frühgeborene von 32-35 SSW sollten dieser Leitlinie zufolge nur dann eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten, wenn zusätzliche Risikofaktoren (etwa neurologische Erkrankungen, Besuch einer Kindertagesstätte, Vorhandensein von Geschwistern oder Tabakrauchexposition) vorhanden sind. (150)

Die Empfehlungen der AAP wurden in den darauffolgenden Jahren mehrmals aktualisiert. (123) Zuletzt wurde eine überarbeitete Version der Leitlinie im Jahr 2014 veröffentlicht. (151)

Eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab sollen laut diesen Empfehlungen Frühgeborene <29 SSW im Alter von <12 Monaten, Kinder mit BPD (Frühgeborene <32 SSW mit einem Sauerstoffbedarf über mindestens 28 Tage nach der Geburt) im ersten Lebensjahr und Kinder mit HS-CHD im ersten Lebensjahr erhalten. (151) Bei immunsupprimierten Kindern (im Alter von <24 Monaten) sowie bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen oder Fehlbildungen der Atemwege (im Alter von <12 Monaten) kann die Anwendung von Palivizumab erwogen werden. Der Einsatz der Prophylaxe bei Frühgeborenen ≥ 29 SSW (ohne andere zugrundeliegende Erkrankungen) sowie bei Kindern mit Down-Syndrom oder CF wird von der AAP nicht empfohlen. Zudem soll Palivizumab im zweiten Lebensjahr nicht angewandt werden. Die einzige Ausnahme hierbei sind Kinder mit BPD, die in den der zweiten RSV-Saison vorangegangenen 6 Monaten einer Therapie ihrer zugrundeliegenden Erkrankung bedurften. (151)

1.5.1.2 Italienische Empfehlungen

Im Jahr 2016 wurden Empfehlungen zur Anwendung von Palivizumab veröffentlicht, die im Rahmen einer italienischen, multidisziplinären Konsensuskonferenz erarbeitet wurden. (140) Demnach sollen Frühgeborene <29 SSW (im Alter von <12 Monaten), Kinder mit BPD (im Alter von <12 Monaten) und Kinder mit HS-CHD (im Alter von <24 Monaten) die Palivizumab-Prophylaxe erhalten. Bei Kindern mit BPD kann eine Immunisierung auch im zweiten Lebensjahr erfolgen, wenn innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der RSV-Saison eine Therapiebedürftigkeit bestanden hat. Die Anwendung der Prophylaxe bei Frühgeborenen ≥ 29 SSW (ohne andere zugrundeliegende Erkrankungen) und bei Kindern mit Down-Syndrom (ohne Komorbiditäten wie etwa kardialen Erkrankungen) wird nicht empfohlen. Auch für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen, Immundefizienzsyndromen, CF oder Fehlbildungen der Atemwege wird keine Empfehlung für den Einsatz von Palivizumab ausgesprochen. Laut der Konsensuskonferenz sollte die Entscheidung über eine etwaige Anwendung der Prophylaxe bei Kindern mit derartigen, seltenen Erkrankungen nach individueller Abwägung durch einen Spezialisten getroffen werden. (140)

1.5.1.3 Deutsche Empfehlungen

Die Erstellung der von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) publizierten „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“, die federführend von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) herausgegeben wird, erfolgte durch die Zusammenarbeit mehrerer Fachgesellschaften (unter anderem der DGPI, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie). (152) Die RSV-Prophylaxe mit Palivizumab sollen dieser Leitlinie zufolge Kinder mit HS-CHD im Alter von <6 Monaten und Frühgeborene mit einer mittelschweren oder schweren BPD im Alter von <24 Monaten (mit Bedarf einer Sauerstofftherapie oder einer Beatmung aufgrund der Erkrankung innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der RSV-Saison) erhalten. Zudem sollte die Prophylaxe bei Kindern mit neurologischen

oder syndromalen Grunderkrankungen durchgeführt werden, sofern weitere Risikofaktoren (Frühgeburtlichkeit, Herzfehler, chronische Lungenerkrankung oder schwerer Immundefekt) vorliegen. Bei Frühgeborenen $\leq 28+6$ SSW (im Alter von ≤ 6 Monaten) sowie bei Kindern mit HS-CHD im Alter von 6-12 Monaten kann die Palivizumab-Prophylaxe verabreicht werden. Zudem kann eine Immunisierung mit Palivizumab laut der Leitlinie auch bei schwer immunsupprimierten Kindern in Erwägung gezogen werden. Hinsichtlich der Anwendung der Prophylaxe bei Frühgeborenen von 29+0 bis 34+6 SSW, bei denen zumindest 2 zusätzliche Risikofaktoren vorliegen (schwere zugrundeliegende neurologische Erkrankung; Besuch einer Kinderkrippe bzw. Vorhandensein von Geschwistern, die eine externe Kinderbetreuung aufsuchen; kurz vor oder während der RSV-Saison erfolgte Entlassung aus der stationären Pflege) und die ein Alter von ≤ 6 Monaten aufweisen, wird in der Leitlinie darauf verwiesen, dass der Einsatz von Palivizumab in dieser Gruppe laut der Zulassung des Medikaments zwar möglich ist. Eine eindeutige Empfehlung für oder gegen die Anwendung bei diesen Kindern wird allerdings nicht abgegeben. Für Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren und für Kinder, die an einer CF oder einer chronisch interstitiellen Lungenerkrankung leiden sowie für Kinder, die eine Lungentransplantation durchgemacht haben wird Palivizumab nicht empfohlen. (152)

1.5.2 Österreichische Empfehlungen

Die österreichischen Empfehlungen zur Anwendung von Palivizumab beruhen auf einer Reihe von Konsensusempfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ). (144,153–156) Demnach soll die Indikation für den Einsatz der Prophylaxe im Krankenhaus gestellt werden und die monatlichen intramuskulären Injektionen sollen von einem Kinderfacharzt verabreicht werden. Das zeitliche Intervall zwischen den ersten beiden Injektionen sollte maximal 25 Tage betragen. Die nachfolgenden Injektionen können in 30-tägigen Abständen verabreicht werden. Die erste Dosis erhalten die Kinder zumeist Anfang November. Ein früherer Beginn der Prophylaxe (Erstverabreichung im Oktober) wird dann empfohlen, wenn die vorangegangene RSV-Saison spät begonnen hatte. (156)

Die Anwendung der Palivizumab-Prophylaxe wird in Österreich für folgende Kinder empfohlen (156):

- Frühgeborene mit BPD bis zum 24. Lebensmonat, sofern in den 6 Monaten vor Beginn der RSV-Saison ein Therapiebedarf bestanden hat
- Frühgeborene mit einem Gestationsalter von $\leq 28+6$ SSW bis zum 12. Lebensmonat
- Kinder mit HS-CHD bis zum 24. Lebensmonat
- Kinder, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation durchgemacht haben, an einem angeborenen Immundefekt leiden oder bei denen eine ausgeprägte Immunsuppression besteht bis zum 24. Lebensmonat
- Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen oder einem „floppy infant“-Syndrom (hierzu zählen unter anderem spinale Muskelatrophien, kongenitale Muskeldystrophien, Neuropathien, myotone Dystrophien, metabolische und kongenitale Myopathien und kongenitale Myasthenie-Syndrome) bis zum 24. Lebensmonat
- Kinder mit Erkrankungen der Atemwege (CF, chronisch interstitielle Lungenerkrankung, primäre ziliäre Dysplasie, Langzeittracheostomie und schwere Fehlbildungen wie etwa eine Zwerchfellhernie mit Broncho- und Tracheomalazie sowie Lungenhypoplasie) bis zum 24. Lebensmonat
- Frühgeborene mit einem Gestationsalter von $29+0$ bis $32+6$ SSW mit einem RSV-Risiko-Score von ≥ 4 Punkten (Tabelle 1) bis zum 6. Lebensmonat
- Frühgeborene mit einem Gestationsalter von $33+0$ bis $35+6$ SSW mit einem RSV-Risiko-Score von ≥ 4 Punkten (Tabelle 2) bis zum 3. Lebensmonat

Von der Arbeitsgruppe für Kinderkardiologie der ÖGKJ wird Palivizumab für Kinder mit folgenden hämodynamisch signifikanten kardialen Erkrankungen bis zum 24. Lebensmonat empfohlen: zyanotische Vitien, Links-rechts-Shunt (mit relevantem Shuntvolumen), chronische Dekompensation bei dilatativer Kardiomyopathie und schwerer Myokarditis, pulmonale Hypertonie und bei geplanter Durchführung einer korrektiven Herzoperation während der RSV-Saison. (144)

Tabelle 1: RSV-Risiko-Score für Frühgeborene mit einem GA von 29+0 - 32+6 SSW

Risikofaktor	Punkte
Chronologisches Alter <6 Monate	2
Neurologische Erkrankung (zerebrale Infarkte, Hydrocephalus, PVL, IVH 3/PVH)	1
Gewicht <1500 Gramm	1
Entlassung während der RSV-Saison (zwischen 1.Oktober und 31.März)	1
Geschwister im Kindergarten- oder Schulalter	1
Mehrling	0,5
Besuch einer Krabbelstube	0,5
Tabakrauchbelastung	0,5
Enge Wohnverhältnisse und niedriger sozioökonomischer Status	0,5
Summe

Indikation zur Anwendung von Palivizumab ab einer Summe von 4 Punkten; GA: Gestationsalter; PVL: Periventrikuläre Leukomalazie; IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie; PVH: periventrikuläre Hämorrhagie
Modifiziert nach (156)

Tabelle 2: RSV-Risiko-Score für Frühgeborene mit einem GA von 33+0 - 35+6 SSW

Risikofaktor	Punkte
Chronologisches Alter <3 Monate	1
Neurologische Erkrankung (zerebrale Infarkte, Hydrocephalus, PVL, IVH 3/PVH)	1
Gewicht <10. Perzentile	1
Entlassung während der RSV-Saison (zwischen 1.Oktober und 31.März)	1
Geschwister im Kindergarten- oder Schulalter	1
Mehrling	0,5
Besuch einer Krabbelstube	0,5
Tabakrauchbelastung	0,5
Enge Wohnverhältnisse und niedriger sozioökonomischer Status	0,5
Summe

Indikation zur Anwendung von Palivizumab ab einer Summe von 4 Punkten; GA: Gestationsalter; PVL: Periventrikuläre Leukomalazie; IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie; PVH: periventrikuläre Hämorrhagie
Modifiziert nach (156)

1.6 Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, anhand der Analyse der an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde sowie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz im Zeitraum 2009-2015 hospitalisierten Kinder mit RSV-Infektionen den Anteil an Hochrisikokindern (Frühgeborene mit oder ohne bronchopulmonaler Dysplasie - BPD und Kinder mit angeborenem, hämodynamisch relevantem Herzfehler- HS-CHD), sowie die Schwere der Erkrankung und den Krankheitsverlauf zu ermitteln. Durch den Vergleich der erhobenen Daten mit bereits vorhandenen Daten aus dem Studienzeitraum 1994-2000 (4,60) (keine RSV-Prophylaxe) soll der Einfluss der RSV-Prophylaxe mit Palivizumab auf die Hospitalisierungsrate bei diesen Hochrisikokindern gezeigt werden.

Unsere Hypothese lautete, dass im Zeitraum 2009-2015 der Anteil an RSV-bedingten Hospitalisierungen von Frühgeborenen ≤ 32 bzw. ≤ 28 SSW und der Kinder mit HS-CHD deutlich unter der Rate aus den Jahren 1994-2000 (4,60) (historische Kohorten) liegt.

Zudem soll im Rahmen der vorliegenden Studie evaluiert werden, ob die RSV-Infektionen bei Kindern mit zugrundeliegenden Risikoerkrankungen (Frühgeburtlichkeit, BPD, HS-CHD, neurologische Erkrankungen, immunologische Erkrankungen, CF) schwerwiegender verlaufen als bei Kindern ohne derartige Risikoerkrankungen. Des Weiteren soll untersucht werden, inwiefern virale, respiratorische Ko-Infektionen den Krankheitsverlauf und den Schweregrad der Erkrankung bei Kindern mit RSV-bedingten Hospitalisierungen beeinflussen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign und Rekrutierung der Studienpopulation

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, bei der alle Kinder, die von 1.1.2009 bis 31.12.2015 aufgrund einer respiratorischen Infektion mit positivem RSV-Nachweis an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz oder an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz hospitalisiert wurden, erhoben und untersucht wurden.

Die Durchführung der Studie wurde nach der Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nummer 28-393 ex 15/16) begonnen. Dabei wurden alle relevanten Fälle anhand einer Suche nach ICD-10-Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) im zentralen PatientInnenregister der Universitätsklinik Graz identifiziert. Die hierbei verwendeten ICD-10-Codes waren J12.1, J20.5, J21.0 und B97.4.

Anschließend wurden alle durch diese Suche ermittelten, möglicherweise relevanten Fälle mithilfe der elektronischen Datenbank der PatientInnendokumentation (Medocs) der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde bzw. der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz hinsichtlich ihrer Eignung für die Studie untersucht. Hierzu wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Einschlusskriterien:

- Stationäre Aufnahme an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz oder an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz von 1.1.2009 bis 31.12.2015 aufgrund einer Atemwegsinfektion mit nachgewiesener RSV-Infektion (auch RSV-Ko-Infektion)

Ausschlusskriterien:

- Kein sicherer RSV-Nachweis (negativer RSV-Nachweis oder kein RSV-Test durchgeführt)
- Nosokomiale RSV-Infektionen
- Hospitalisierung bereits im Dezember 2008
- Hospitalisierung anderer Ursache

Schließlich wurden die Daten aller in die Studie eingeschlossenen Kinder zur Auswertung herangezogen.

2.2 Datenerhebung und Zielgrößen

Die für die vorliegende Studie benötigten Daten wurden retrospektiv aus der elektronischen Datenbank der PatientInnendokumentation (KIS, Medocs) der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde bzw. der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz erhoben. Die Dokumente, aus denen die relevanten Informationen bezogen wurden, umfassten Aufnahmezustand, Dekurse, Fieberkurven, Arztbriefe, Labordaten und weitere Aufzeichnungen.

Es wurde erhoben und dokumentiert, ob es sich um Hochrisikokinder (Frühgeborene mit oder ohne BPD, Kinder mit HS-CHD) handelte. Weiters wurde ermittelt, ob eine andere Risikoerkrankung im Sinne einer neurologischen Erkrankung (Hirnblutung, periventrikuläre Leukomalazie - PVL, Asphyxie mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie - HIE, Infarkte, neuromuskuläre Erkrankungen), immunologischen Erkrankung oder zystischen Fibrose (CF) vorlag.

Als demographische Daten wurden das Geschlecht, das Gestationsalter in Wochen (gewertet wurden vollendete Schwangerschaftswochen, wobei bei unbekanntem Gestationsalter angenommen wurde, dass es sich um Reifgeborene mit 40 SSW handelte), das Geburtsgewicht in Gramm, der Geburtsmonat bzw. der Entlassungsmonat nach der Geburt (bei fehlender Dokumentation über einen perinatalen stationären Aufenthalt - z.B. Reifgeborene ohne perinatale Komplikationen - wurde der Geburtsmonat als Entlassungsmonat definiert), Mehrlingsgeburt, Vorhandensein von Geschwistern und die Anzahl Geschwister

erhoben, sowie ob >3 Personen im Haushalt lebten. Weiters wurde dokumentiert, ob in den vorhandenen Dokumenten eine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe mit Palivizumab für den betroffenen Zeitraum vermerkt war.

Die relevanten Daten bezüglich der klinischen Charakteristika umfassten das chronologische Alter bei der stationären Aufnahme (in Monaten), den Monat der stationären Aufnahme, die Hospitalisierungsdauer in Tagen, den Sauerstoffbedarf inklusive der Dauer in Tagen, die Zuweisung an die Intensivstation inklusive der Dauer des Intensivaufenthaltes in Tagen, die Notwendigkeit einer Atemunterstützung (CPAP oder mechanische Beatmung) inklusive der Dauer in Tagen, die Therapie mit Bronchodilatoren (β -Mimetika), Kortikosteroiden oder Antibiotika im Rahmen der Erkrankung, sowie etwaige RSV-bedingte Todesfälle.

Der Schweregrad der Erkrankung wurde mittels LRI-Score (lower respiratory illness/infection score) beurteilt. Dieser gliedert sich in die Grade 0-5, die wie folgt definiert sind (4):

- 0 keine Atemwegsinfektion
- 1 obere Atemwegsinfektion
- 2 milde untere Atemwegsinfektion
- 3 moderate untere Atemwegsinfektion mit Atemnotsymptomatik (Tachypnoe, Einziehungen) ohne Sauerstoffbedarf
- 4 schwere untere Atemwegsinfektion mit Sauerstoffbedarf
- 5 untere Atemwegsinfektion mit Notwendigkeit einer Beatmung (mechanische Beatmung oder CPAP)

Hierbei wurde jeweils der schlechteste Zustand des Kindes im Laufe des stationären Aufenthaltes gewertet.

Zudem wurden klinische Entlassungsdiagnosen erhoben. Als Grundlage hierfür dienten die in den Arztbriefen angegebenen Diagnosen. Diese wurden anschließend in Zusammenschau mit dem LRI-Score beurteilt und teilweise adaptiert. So wurde etwa bei Kindern mit unspezifischen Diagnosen (beispielsweise „RSV-Infektion“ oder „Respiratorischer Infekt“) oder bei Kindern mit Diagnosen, die mit dem LRI-Score nicht vereinbar waren (beispielsweise „Bronchiolitis“ bei einem LRI-Score von 1 oder „Rhinitis“ bei einem LRI-Score von ≥ 2) in den meisten Fällen (mit Ausnahme eines Kindes, das einen LRI-Score von 1 hatte und die

Entlassungsdiagnose „Laryngitis“ erhielt sowie zweier Kinder, die als Entlassungsdiagnose eine „Rhinitis“ erhielten, bei denen allerdings kein LRI-Score erhebbar war) folgendermaßen vorgegangen: Bei Kindern mit einem LRI-Score von 1 wurde eine „Rhinitis“, bei Kindern mit einem LRI-Score von ≥ 2 und einem Alter von < 6 Monaten wurde eine „Bronchiolitis“ und bei Kindern mit einem LRI-Score von ≥ 2 und einem Alter von ≥ 6 Monaten wurde eine „Bronchitis“ als Entlassungsdiagnose dokumentiert. Des Weiteren wurde bei Kindern im Alter von < 6 Monaten mit den Diagnosen „Bronchitis“ oder „obstruktive Bronchitis“ im Arztbrief stattdessen eine „Bronchiolitis“ als Entlassungsdiagnose dokumentiert.

Weiters wurde die Methode erhoben, mit der der Nachweis der RSV-Infektion durchgeführt wurde (Antigen-Nachweis mittels Enzymimmunoassay, Antikörpernachweis und Komplementbindungsreaktion, RNA-Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion oder externer Nachweis ohne genauere Klassifikation der Nachweismethode). Zusätzlich wurde dokumentiert, ob eine virale, respiratorische Ko-Infektion nachgewiesen werden konnte und wenn dies der Fall war, welches Virus nachgewiesen wurde. Weiters wurde ermittelt, ob es im Laufe des Studienzeitraums 2009-2015 zu Rehospitalisierungen aufgrund von RSV-Infektionen gekommen war.

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie bestand darin zu untersuchen, welchen Einfluss die Palivizumab-Prophylaxe auf die RSV-Hospitalisierungsrate von Hochrisikokindern (Frühgeborene mit oder ohne BPD und Kinder mit HS-CHD) hat. Hierzu wurden die im aktuellen Studienzeitraum (2009-2015) erhobenen Anteile an diesen Hochrisikokindern mit bereits vorhanden Daten aus dem Studienzeitraum 1994-2000 (keine RSV-Prophylaxe) verglichen. Unsere Hypothese lautete, dass sich die Anteile an Frühgeborenen (≤ 32 SSW bzw. ≤ 28 SSW) und Kindern mit HS-CHD im Zeitraum 2009-2015 gegenüber der Rate aus den Jahren 1994-2000 deutlich verringert hat.

Zudem wurde im Rahmen der vorliegenden Studie analysiert, welchen Einfluss zugrundeliegende Risikoerkrankungen (Frühgeburtlichkeit, BPD, HS-CHD, neurologische Erkrankungen, immunologische Erkrankungen, CF) auf den Krankheitsverlauf und den Schweregrad der Erkrankung bei Kindern mit RSV-bedingten Hospitalisierungen haben. Hierzu wurden verschiedene Subgruppen der

Studienpopulation (Kinder mit zumindest einer der definierten Risikoerkrankungen, Frühgeborene mit oder ohne BPD und Kinder mit HS-CHD) hinsichtlich der in diesem Kapitel beschriebenen demographischen und klinischen Charakteristika untersucht und jeweils mit den entsprechenden Daten der Subgruppe der Kinder ohne zugrundeliegende Risikoerkrankungen verglichen.

Um zu evaluieren, inwiefern sich das chronologische Alter auf den RSV-bedingten Krankheitsverlauf auswirkt, wurden auch die RSV-Hospitalisierungen der Kinder im Alter von <24 Monaten und der Kinder im Alter von ≥ 24 Monaten miteinander verglichen.

Ferner wurde im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht, ob virale, respiratorische Ko-Infektionen den Krankheitsverlauf und den Schweregrad der Erkrankung bei Kindern mit RSV-bedingten Hospitalisierungen beeinflussen. Hierzu wurden die demographischen und klinischen Charakteristika der Kinder mit und ohne viralen, respiratorischen Ko-Infektionen miteinander verglichen.

2.3 Statistische Auswertung

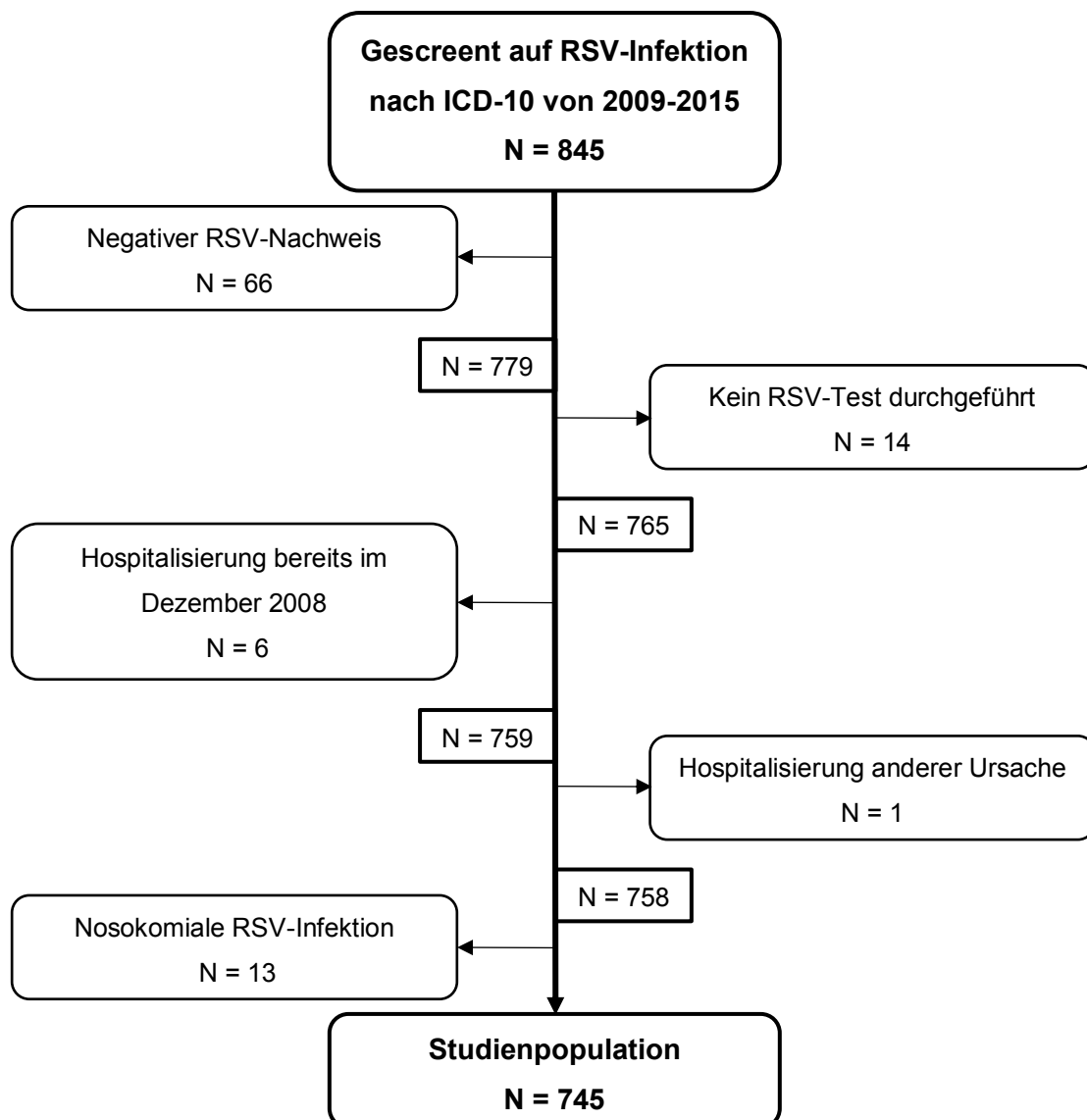
Die Datenerfassung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel 2016 (Microsoft Office, Microsoft Corporation, Redmond, USA, 2016). Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit Microsoft Excel (Microsoft Office, Microsoft Corporation, Redmond, USA, 2016) und SPSS (IBM SPSS Statistics 23) durchgeführt. Für kategoriale Daten wurden die prozentuellen Verteilungen bestimmt. Für numerische Daten wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung und Minimum-Maximum berechnet. Statistische Analysen wurden mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Fishers exaktem Test sowie mittels t-Test durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte von $<0,05$ gewertet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von 2009-2015 wurden 845 Kinder mit einer RSV-Hospitalisierung identifiziert. Davon wurden 100 aus folgenden Gründen ausgeschlossen: negativer RSV-Test (n=66), kein RSV-Test durchgeführt (n=14), nosokomiale RSV-Infektion (n=13), Hospitalisierung bereits im Dezember 2008 (n=6), Hospitalisierung anderer Ursache (n=1). Es wurden schließlich 745 Kinder in die Studienpopulation eingeschlossen. Der Weg zur Ermittlung der Studienpopulation und die Ausschlusskriterien werden in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Ermittlung der Studienpopulation und Ausschlusskriterien



3.2 Vergleich der RSV-Hospitalisierungsraten bei Hochrisikokindern aus den Studienzeiträumen 1994-2000 und 2009-2015

Von den 745 Kindern, die von 2009-2015 aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert wurden, waren 114 (15,3%) Frühgeborene mit einem GA ≤ 36 SSW, wovon 36 (4,83%) ein GA ≤ 32 und 9 (1,21%) ein GA ≤ 28 SSW aufwiesen. Ein HS-CHD wurde bei 22 (2,95%) Kindern gefunden. Im Vergleichszeitraum 1994-2000 gab es 303 RSV Hospitalisierungen, wobei darunter 30 (9,9%) Frühgeborene mit einem GA ≤ 36 , 16 (5,28%) mit einem GA ≤ 32 und 5 (1,65%) mit einem GA ≤ 28 SSW waren, sowie 18 Kinder mit einem HS-CHD (5,94%). (4,60) Der Vergleich der Ergebnisse aus den beiden Studienzeiträumen zeigt, dass der Anteil an Frühgeborenen ≤ 36 SSW insgesamt gestiegen ist (von 9,9% auf 15,3%), der Anteil an Frühgeborenen mit niedrigerem GA aber gesunken ist (von 5,28% auf 4,83% bei FG ≤ 32 SSW und von 1,65% auf 1,21% bei FG ≤ 28 SSW). (4,60) Die relative Risikoreduktion für Frühgeborene ≤ 32 SSW lag bei 8,5% ($p=0,831$), diejenige für Frühgeborene ≤ 28 SSW bei 26,7% ($p=0,286$). Hinsichtlich HS-CHD ergab sich eine Verringerung des Anteils von 5,94% auf 2,95% mit einer relativen Risikoreduktion von 50,3% ($p=0,011$). (4,60) Tabelle 3 zeigt die Zusammenfassung dieser Ergebnisse.

Tabelle 3: Vergleich der RSV-Hospitalisierungsraten bei Hochrisikokindern aus den Studienzeiträumen 1994-2000 und 2009-2015

	Studienzeitraum 1994-2000 (n= 303) (4,60)	Studienzeitraum 2009-2015 (n= 745)	Relative Risiko- reduktion (%)	p-Wert
Frühgeborene ≤ 36 SSW	30 (9,9%)	114 (15,3%)	-	-
Frühgeborene ≤ 32 SSW	16 (5,28%)	36 (4,83%)	8,5%	ns
Frühgeborene ≤ 28 SSW	5 (1,65%)	9 (1,21%)	26,7%	ns
HS-CHD	18 (5,94%)	22 (2,95%)	50,3%	0,011

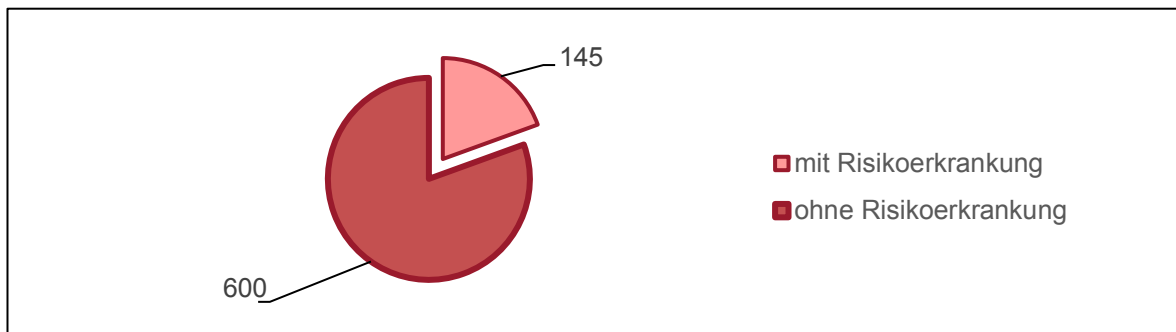
Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Prozent angegeben.

RSV: Respiratory syncytial virus; GA: Gestationsalter; SSW: Schwangerschaftswochen; HS-CHD: hämodynamisch signifikanter angeborener Herzfehler; ns: nicht signifikant

3.3 Demographische Daten der Studienpopulation

Zusätzlich zu den bereits im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Hochrisikokindern wurde der Anteil an Kindern mit anderen Risikoerkrankungen erhoben. Dabei wurden 2 Fälle (0,27%) von BPD, 4 (0,54%) immunologische Erkrankungen, 26 (3,49%) neurologische Erkrankungen und 2 (0,27%) Fälle von CF dokumentiert. Insgesamt wiesen 145 (19,5%) der 745 Kinder zumindest eine der erhobenen Risikoerkrankungen (FG \leq 36 SSW, HS-CHD, BPD, neurologische Erkrankung, immunologische Erkrankung, CF) auf (Abbildung 2).

Abbildung 2: Anteile an Kindern mit mindestens einer Risikoerkrankung und ohne Risikoerkrankungen bei 745 RSV-Hospitalisierungen im Studienzeitraum 2009-2015



Eine Übersicht über die weiteren erhobenen Daten bezüglich demographischer Faktoren der Studienpopulation wird in Tabelle 4 dargestellt.

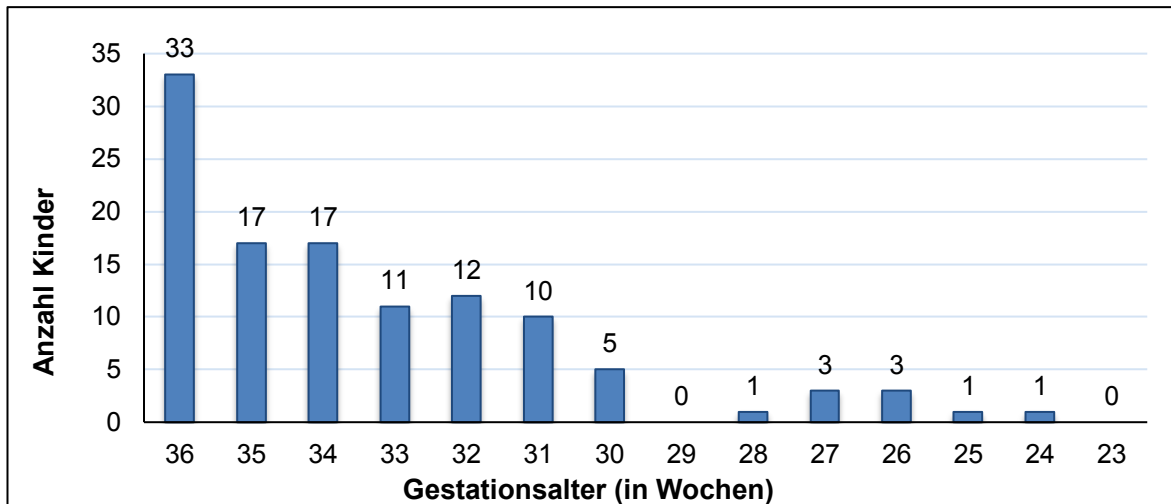
Tabelle 4: Demographische Daten der Studienpopulation im Zeitraum 2009-2015

Geschlecht (männlich : weiblich)	406 (54) : 339 (46)
Gestationsalter (in Wochen)	38,5 \pm 2,6; 40 (24 – 42)
Geburtsgewicht (in Gramm, n= 531)	3089 \pm 693; 3220 (600 – 4680)
Mehrling	45 (6)
Geschwister (n=526)	420 (80)
Anzahl Geschwister (n=449)	1,2 \pm 1; 1 (0-6)
>3 Personen im Haushalt (n=229)	174 (76)
RSV-Prophylaxe empfohlen	19 (2,6)

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Mittelwert \pm Standardabweichung; Median (Minimum-Maximum) angegeben. RSV: Respiratory syncytial virus. Wenn nicht anders angeführt gilt n=745.

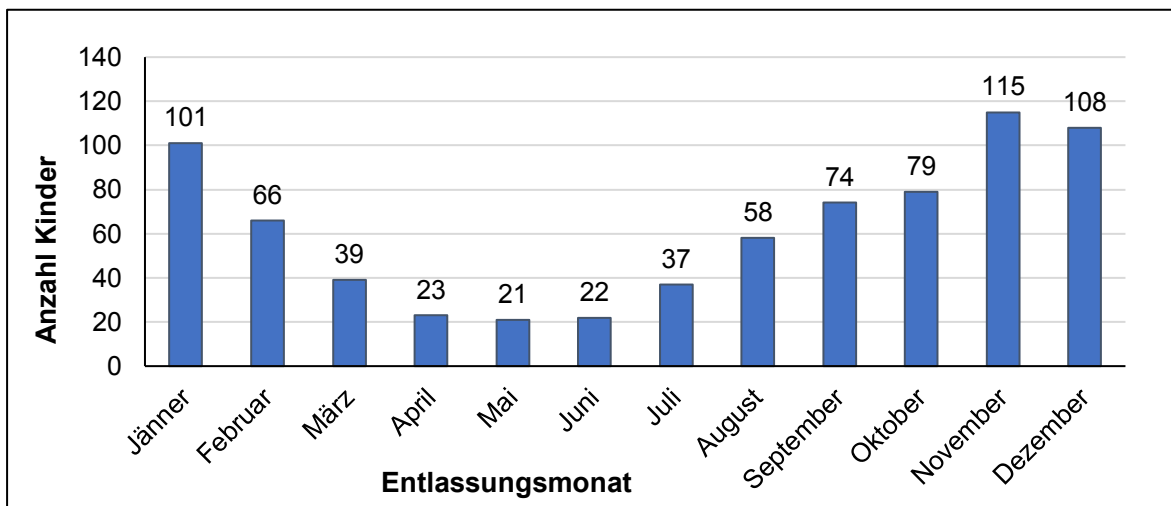
Die Verteilung der Gestationsalter der 114 Frühgeborenen wird in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Gestationsalter der 114 Frühgeborenen mit RSV-Hospitalisierungen im Studienzeitraum 2009-2015



Weiters wurde der Entlassungsmonat nach der Geburt erhoben. Hierbei lässt sich eine Häufung in den Herbst- und Wintermonaten erkennen. 508 Kinder (68%) wurden in den Monaten Oktober bis März aus der postnatalen Pflege entlassen, wobei die häufigsten Entlassungsmonate die Monate November, Dezember und Jänner waren (324 Kinder, 44%). (Abbildung 4)

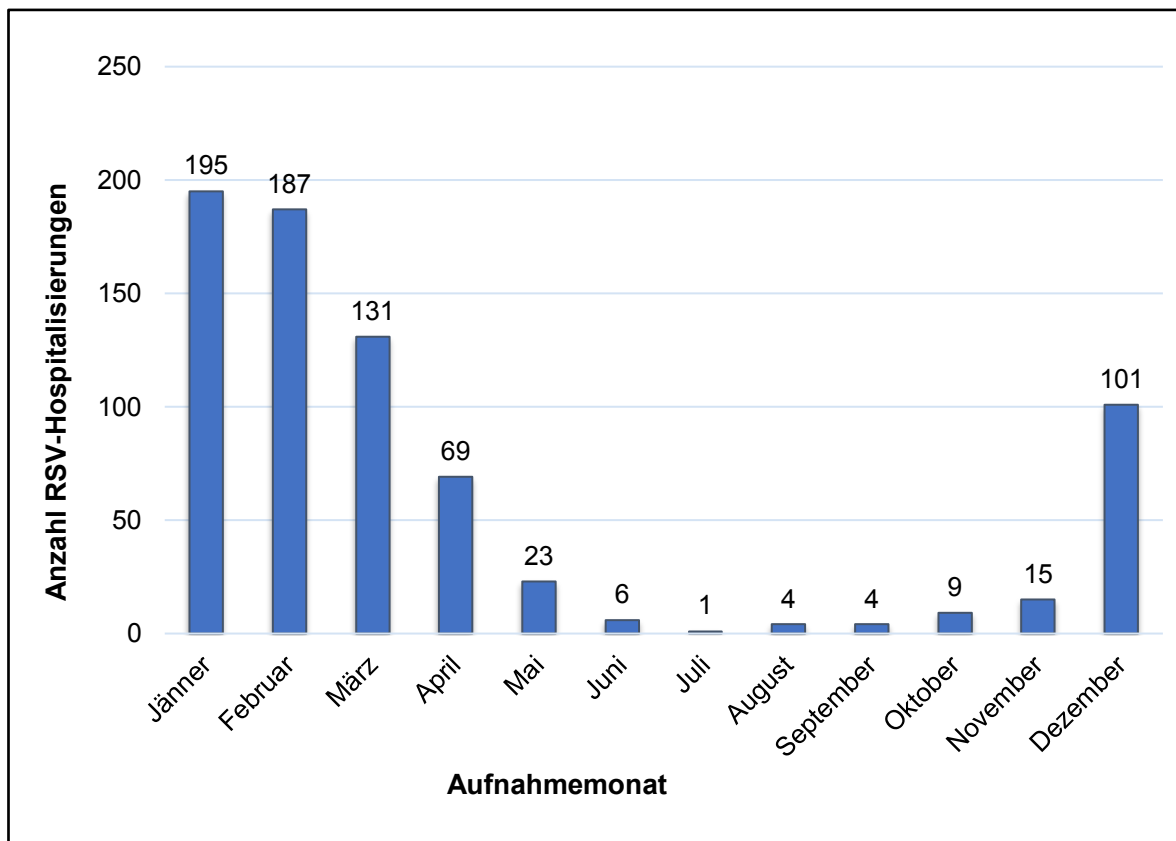
Abbildung 4: Entlassungsmonat nach der Geburt. n=743



3.4 Saisonale Verteilung der RSV-Hospitalisierungen

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde dokumentiert, in welchem Kalendermonat die stationäre Aufnahme aufgrund einer Atemwegsinfektion durch RSV erfolgte. Es zeigte sich eine Häufung der RSV-Hospitalisierungen von Dezember bis April, wobei in diesen Monaten 92% der Fälle (683 Hospitalisierungen) auftraten. Am häufigsten erfolgten RSV-bedingte Hospitalisierungen im Jänner und Februar (195 bzw. 187 Fälle), sodass mehr als die Hälfte aller Fälle (382 Hospitalisierungen, 51%) in diesen beiden Monaten zu verzeichnen waren. 698 Kinder (93,7%) wurden in der typischen RSV-Saison (November – April) hospitalisiert, lediglich 47 (6,3%) RSV-bedingte stationäre Aufnahmen waren in den Monaten Mai – Oktober zu verzeichnen. (Abbildung 5)

Abbildung 5: Saisonale Verteilung der 745 RSV-Hospitalisierungen im Studienzeitraum 2009-2015



3.5 Krankheitsverlauf und Schweregrad der Erkrankung bei Kindern mit RSV-Hospitalisierungen

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die RSV-Hospitalisierungen hinsichtlich der Schwere der Erkrankung und des Krankheitsverlaufes untersucht. Eine Übersicht über die erhobenen Daten bezüglich dieser klinischen Charakteristika zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Klinische Charakteristika der 745 Kinder mit RSV-Hospitalisierungen im Studienzeitraum 2009-2015

Alter bei Aufnahme (in Monaten)	6,7 ± 17; 2,96 (0,14–240,57)
LRI-Score (n=743)	3,3 ± 1,1; 3 (1–5)
Dauer der Hospitalisierung (in Tagen)	7,8 ± 5,4; 7 (2–100)
Sauerstoffbedarf	353 (47)
Dauer des Sauerstoffbedarfs (in Tagen, n=353)	5,3 ± 5,3; 4 (1–85)
PICU-Zuweisung	120 (16)
Dauer des PICU-Aufenthaltes (in Tagen, n=120)	7,6 ± 7,1; 6 (1–64)
Beatmung	70 (9,4)
Beatmungsdauer (in Tagen, n=70)	7,3 ± 6,7; 6 (1–54)
Antibiotische Therapie	159 (21)
Bronchodilatatorische Therapie	464 (62)
Kortikosteroid-Therapie	268 (36)
Tod durch RSV-Infektion	2 (0,27)

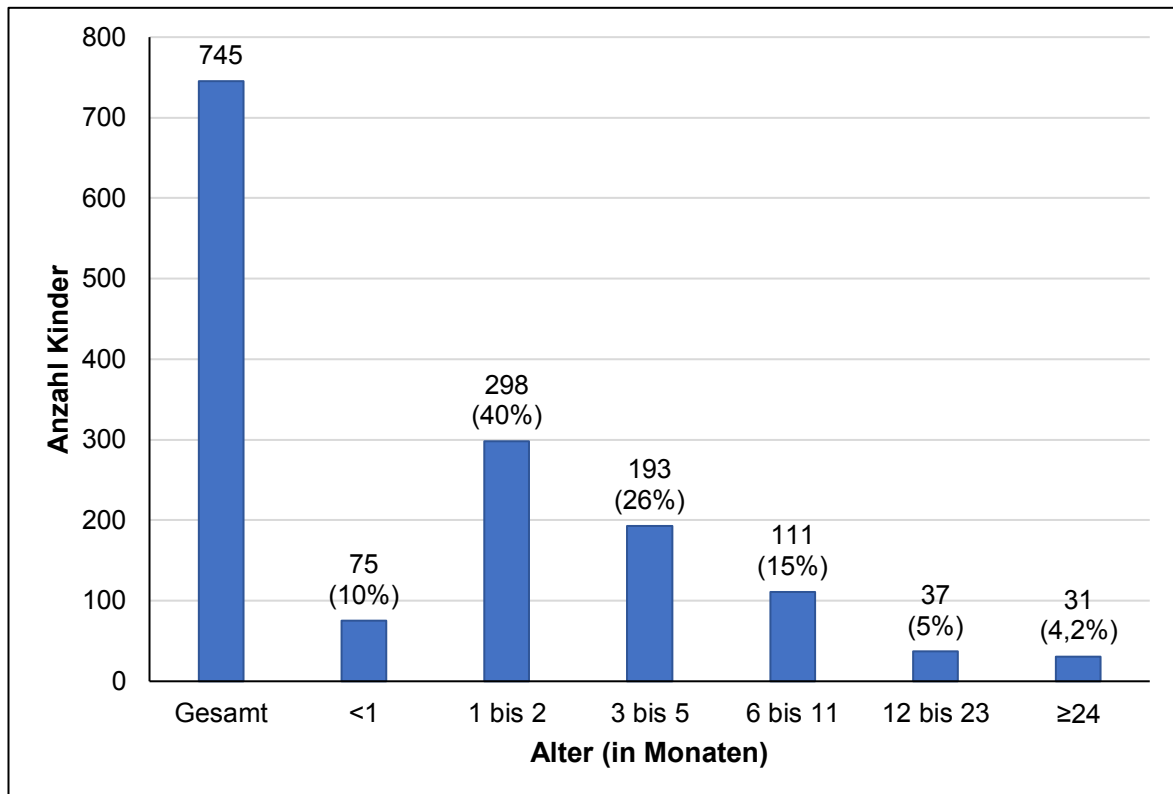
Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Minimum - Maximum) angegeben. RSV: respiratory syncytial virus; LRI-Score: lower respiratory illness/infection score (0-5); PICU: Pediatric intensive care unit.

3.6 Alter bei Hospitalisierung

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme lag bei 6,7 Monaten (Tabelle 5). Dabei waren von den 745 untersuchten Kindern 714 (96%) <24 Monate, 677 (91%) <12 Monate, 566 (76%) <6 Monate, 373 (50%) <3 Monate und 75 (10%) <1 Monat alt. Lediglich 40 Kinder (5,4%) wiesen ein Alter von ≥19 Monaten auf. Eine Übersicht der Häufigkeit von RSV-Hospitalisierungen in verschiedenen

Altersgruppen wird in Abbildung 6 dargestellt, wobei deutlich wird, dass Kinder im Alter von 1 bis 2 Monaten den größten Anteil ausmachten.

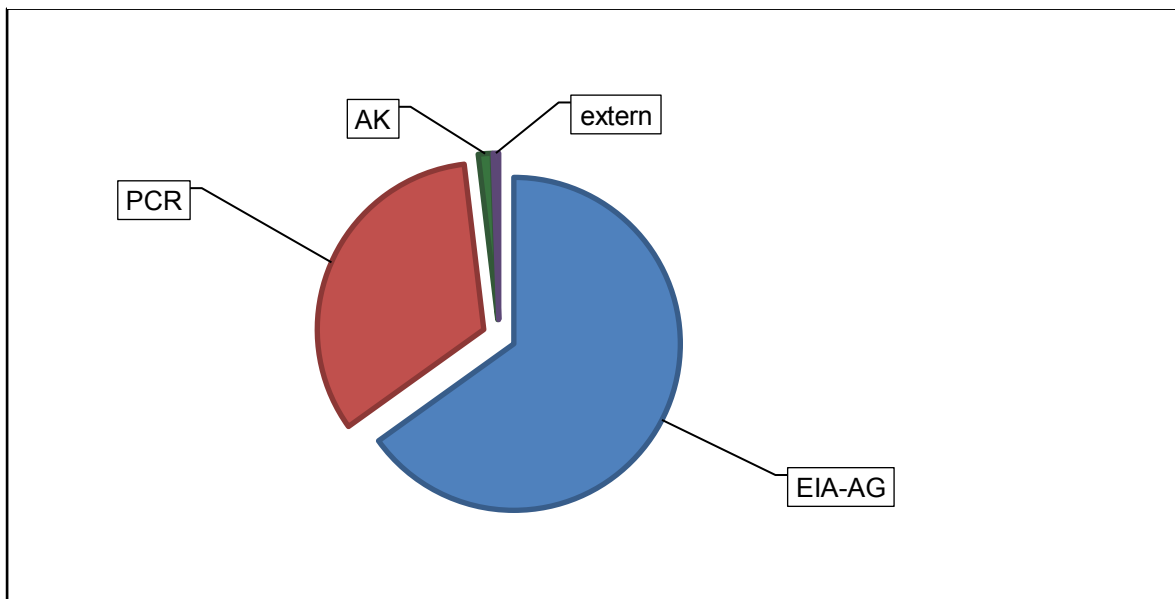
Abbildung 6: Häufigkeit verschiedener Altersgruppen bei 745 RSV-Hospitalisierungen im Studienzeitraum 2009-2015



3.7 Nachweismethode

Die Grundlage für den Einschluss in die Studienpopulation stellte ein positiver RSV-Nachweis dar. Dieser erfolgte bei 485 Kindern (65%) durch den Nachweis von RSV-Antigenen in nasopharyngealen Abstrichen mittels Enzymimmunoassay (EIA-AG) und bei 246 Kindern (33%) durch den RSV-RNA-Nachweis in nasopharyngealen Abstrichen mittels Polymerasekettenreaktion (PCR). Weiters wurden 10 RSV-Infektionen (1,3%) serologisch anhand von vorhandenen RSV-Antikörpern (AK) und der Komplementbindungsreaktion verifiziert und bei 4 Kindern (0,54%) lag ein extern durchgeführter, positiver RSV-Nachweis ohne nähere Klassifizierung der Nachweismethode vor. (Abbildung 7)

Abbildung 7: Häufigkeit der verwendeten Methoden zum Nachweis einer RSV-Infektion

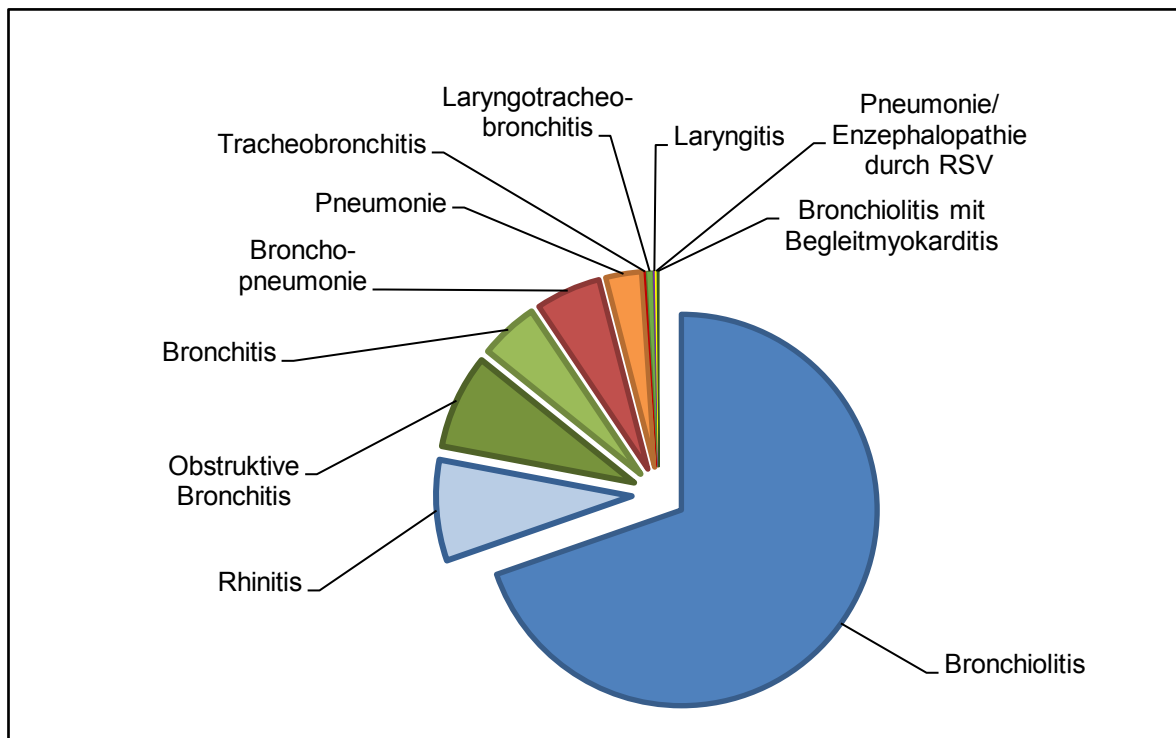


EIA-AG: Antigennachweis mittels Enzymimmunoassay; PCR: Polymerasekettenreaktion; AK: serologischer Antikörpernachweis mit Komplementbindungsreaktion; extern: extern durchgeführter Nachweis ohne nähere Klassifizierung der Nachweismethode

3.8 Klinische Entlassungsdiagnosen

Die klinischen Entlassungsdiagnosen waren Bronchioilitis bei 519 (70%), Rhinitis bei 62 (8,3%), obstruktive Bronchitis bei 58 (7,8%) und Bronchitis bei 36 (4,8%) Kindern. Bei 40 (5,4%) wurde eine Bronchopneumonie und bei 22 (3%) eine Pneumonie diagnostiziert. Weiters wurde in 4 Fällen (0,54%) eine Laryngotracheobronchitis und in je einem Fall eine Tracheobronchitis (0,13%), Laryngitis (0,13%), Pneumonie mit Enzephalopathie durch RSV (0,13%) sowie Bronchiolitis mit Begleitmyokarditis (0,13%) als Entlassungsdiagnose erhoben. (Abbildung 8)

Abbildung 8: Häufigkeit der erhobenen klinischen Entlassungsdiagnosen bei 745 RSV-Hospitalisierungen im Studienzeitraum 2009-2015

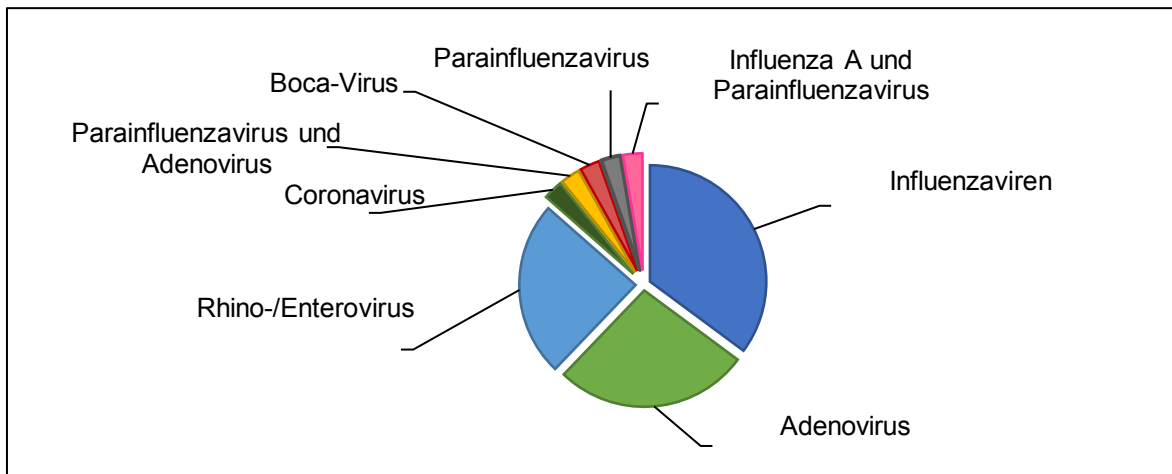


3.9 Virale Ko-Infektionen

3.9.1 Häufigkeit von viralen, respiratorischen Ko-Infektionen bei Kindern mit RSV-Hospitalisierungen

Bei 37 Kindern (5%) konnten virale, respiratorische Ko-Infektionen erhoben werden. Dabei handelte es sich am häufigsten um Infektionen mit Influzaviren (in 13 Fällen; 35%; ohne genauere Charakterisierung des Subtyps), Adenoviren (in 10 Fällen; 27%) oder Rhino-/Enteroviren (in 9 Fällen; 24%). Weiters wurde bei je einem Kind (je 2,7%) eine Ko-Infektion mit dem Coronavirus, dem Boca-Virus und dem Parainfluzavirus, sowie in je einem Fall (je 2,7%) kombinierte Ko-Infektionen mit Influzenza A und Parainfluzenza sowie Parainfluzenza und Adenovirus nachgewiesen (Abbildung 9).

Abbildung 9: Nachgewiesene Keime bei 37 Kindern mit RSV-Hospitalisierungen und viralen, respiratorischen Ko-Infektionen



3.9.2 Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von Kindern mit und ohne viralen Ko-Infektionen

Beim Vergleich der 708 Kinder ohne und der 37 Kinder mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen hinsichtlich des Vorhandenseins von zugrundeliegenden Risikoerkrankungen zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf den Anteil an Kindern mit BPD ($p=0,002$), HS-CHD ($p=0,029$) und neurologischen Erkrankungen ($p<0,001$). (Tabelle 6)

Tabelle 6: Vergleich der Anteile an Kindern mit Risikoerkrankungen bei 708 RSV-positiven Kindern ohne und 37 RSV-positiven Kindern mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen im Studienzeitraum 2009-2015

	Ohne Ko-Infektion	Mit Ko-Infektion	p-Wert
Frühgeborene (GA ≤ 36 SSW)	105 (15)	9 (24)	ns
BPD	1 (0,14)	1 (2,7)	0,002
HS-CHD	19 (2,7)	3 (8,1)	0,029
Immunologische Erkrankungen	4 (0,56)	0	ns
Neurologische Erkrankungen	21 (3)	5 (14)	<0,001
CF	2 (0,28)	0	ns

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) angegeben. RSV: respiratory syncytial virus; GA: Gestationsalter; SSW: Schwangerschaftswochen; BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; HS-CHD: hämodynamisch signifikanter angeborener Herzfehler; CF: Zystische Fibrose; ns: nicht signifikant.

In Tabelle 7 wird der Vergleich der demographischen Daten der Kinder mit und ohne viralen, respiratorischen Ko-Infektionen dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hierbei lediglich hinsichtlich des Vorhandenseins von Geschwistern ($p=0,029$).

Tabelle 7: Vergleich der demographischen Daten von 708 RSV-positiven Kindern ohne und 37 RSV-positiven Kindern mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen im Studienzeitraum 2009-2015

	Ohne Ko-Infektion	Mit Ko-Infektion	p-Wert
Geschlecht (männlich : weiblich)	386 (55): 322 (45)	20 (54):17 (46)	ns
Gestationsalter (Wochen)	38,6 (25-42)	38,2 (24-41)	ns
Geburtsgewicht ¹ (Gramm)	3086 (600-4680)	3144 (620-4220)	ns
Mehrling	42 (5,9)	3 (8,1)	ns
Geschwister ²	392 (79)	28 (93)	0,029
Anzahl Geschwister ³	1,2 (0-6)	1,4 (0-3)	ns
>3 Personen im Haushalt ⁴	167 (76)	7 (88)	ns
Prophylaxe empfohlen	18 (2,5)	1 (2,7)	ns

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Mittelwert (Minimum - Maximum) angegeben.

RSV: respiratory syncytial virus; ns: nicht signifikant

¹ Kinder ohne Ko-Infektion n=507; Kinder mit Ko-Infektion n=24

² Kinder ohne Ko-Infektion n=496; Kinder mit Ko-Infektion n=30

³ Kinder ohne Ko-Infektion n=426; Kinder mit Ko-Infektion n=23

⁴ Kinder ohne Ko-Infektion n=221; Kinder mit Ko-Infektion n=8

Tabelle 8 zeigt den Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von Kindern mit und ohne viralen, respiratorischen Ko-Infektionen. Signifikante Unterschiede fanden sich hierbei bezüglich des Alters bei Aufnahme ($p=<0,001$), des LRI-Scores ($p=0,049$), der Häufigkeit des Sauerstoffbedarfs ($p=0,014$), der Häufigkeit der Notwendigkeit einer Beatmung ($p=0,021$), der Häufigkeit einer Therapie mit Kortikosteroiden ($p=0,003$) sowie der RSV-bedingten Todesfälle ($p=<0,001$).

Tabelle 8: Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 708 Kindern ohne und 37 Kindern mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen im Studienzeitraum 2009-2015

	Ohne Ko-Infektion	Mit Ko-Infektion	p-Wert
Alter bei Aufnahme (Monate)	5,9 (0,14-175,11)	22,3 (0,43-240,57)	<0,001
LRI-Score ¹	3,3 (1-5)	3,6 (1-5)	0,049
Dauer der Hospitalisierung (Tage)	7,7 (2-100)	9,1 (2-51)	ns
Sauerstoffbedarf	329 (46)	24 (65)	0,014
Dauer des Sauerstoffbedarfs (Tage) ²	5,2 (1-85)	5,9 (1-34)	ns
PICU-Zuweisung	111 (16)	9 (24)	ns
Dauer des PICU-Aufenthaltes (Tage) ³	7,5 (1-64)	9,7 (3-27)	ns
Beatmung	63 (8,9)	7 (19)	0,021
Beatmungsdauer (Tage) ⁴	7,2 (1-54)	8 (3-18)	ns
Antibiotische Therapie	148 (21)	11 (30)	ns
Bronchodilatatorische Therapie	438 (62)	26 (70)	ns
Therapie mit Kortikosteroiden	247 (35)	21 (57)	0,003
Tod durch RSV-Infektion	0	2 (5,4)	<0,001

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Mittelwert (Minimum - Maximum) angegeben.

RSV: respiratory syncytial virus; LRI-Score: lower respiratory illness/infection score (0-5); PICU: Pediatric intensive care unit; ns: nicht signifikant

¹ Kinder ohne Ko-Infektion n=706

² Kinder ohne Ko-Infektion n=329; Kinder mit Ko-Infektion n=24

³ Kinder ohne Ko-Infektion n=111; Kinder mit Ko-Infektion n=9

⁴ Kinder ohne Ko-Infektion n=63; Kinder mit Ko-Infektion n=7

3.9.3 Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von Kindern mit und ohne viralen Ko-Infektionen im Alter von unter 5 Jahren

Um zu evaluieren, ob die in Tabelle 8 dargestellten signifikanten Unterschiede auch bei jüngeren Kindern nachweisbar sind, wurde eine zusätzliche Auswertung der erhobenen Daten unter Ausschluss der Kinder im Alter von ≥ 5 Jahren durchgeführt. Somit war es möglich, die klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 700 Kindern ohne und 33 Kindern mit viralen respiratorischen Ko-Infektionen im Alter von < 5 Jahren miteinander zu vergleichen. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf das Alter bei Aufnahme ($p=0,02$), die Hospitalisierungsdauer ($p=0,024$), die Häufigkeit des Sauerstoffbedarfs ($p=0,012$),

die Häufigkeit der Notwendigkeit einer Beatmung ($p=0,033$) und die Häufigkeit einer Therapie mit Kortikosteroiden ($p=0,024$). (Tabelle 9)

Tabelle 9: Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 700 Kindern ohne und 33 Kindern mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen im Alter von <5 Jahren im Studienzeitraum 2009-2015

	Ohne Ko-Infektion	Mit Ko-Infektion	p-Wert
Alter bei Aufnahme (Monate)	4,7 (0,14-47,43)	6,9 (0,43-40,79)	0,02
LRI-Score ¹	3,3 (1-5)	3,6 (1-5)	ns
Dauer der Hospitalisierung (Tage)	7,6 (2-100)	9,5 (2-51)	0,024
Sauerstoffbedarf	326 (47%)	22 (67%)	0,012
Dauer des Sauerstoffbedarfs (Tage) ²	5,1 (1-85)	6 (1-34)	ns
PICU-Zuweisung	108 (15%)	7 (21%)	ns
Dauer des PICU-Aufenthaltes (Tage) ³	7,5 (1-64)	11,3 (4-27)	ns
Beatmung	61 (8,7%)	6 (18%)	0,033
Beatmungsdauer (Tage) ⁴	7,2 (1-54)	8,8 (3-18)	ns
Antibiotische Therapie	140 (20%)	8 (24%)	ns
Bronchodilatatorische Therapie	434 (62%)	22 (67%)	ns
Therapie mit Kortikosteroiden	243 (35%)	17 (52%)	0,024
Tod durch RSV-Infektion	0	0	-

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Mittelwert (Minimum - Maximum) angegeben.

RSV: respiratory syncytial virus; LRI-Score: lower respiratory illness/infection score (0-5); PICU: Pediatric intensive care unit; ns: nicht signifikant

¹ Kinder ohne Ko-Infektion n=698

² Kinder ohne Ko-Infektion n=326; Kinder mit Ko-Infektion n=22

³ Kinder ohne Ko-Infektion n=108; Kinder mit Ko-Infektion n=7

⁴ Kinder ohne Ko-Infektion n=61; Kinder mit Ko-Infektion n=6

3.10 Vergleich verschiedener Subgruppen

3.10.1 Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von Kindern mit und ohne Risikoerkrankungen

In die Gruppe „mit Risikoerkrankung“ wurden alle Kinder aufgenommen, die zumindest eine der erhobenen Risikoerkrankungen (FG, BPD, HS-CHD, CF, immunologische oder neurologische Erkrankung) aufwiesen. Der Vergleich der

demographischen Daten von Kindern mit und ohne Risikoerkrankungen wird in Tabelle 10 dargestellt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Gestationsalters ($p < 0,001$), des Geburtsgewichts ($p < 0,001$), des Anteils an Mehrlingsgeburten ($p < 0,001$) und der Empfehlung zur RSV-Prophylaxe ($p < 0,001$).

Tabelle 10: Vergleich der demographischen Daten von 600 RSV-positiven Kindern ohne Risikoerkrankungen und 145 RSV-positiven Kindern mit mindestens einer Risikoerkrankung im Studienzeitraum 2009-2015

	Ohne Risikoerkrankung	Mit Risikoerkrankung	p-Wert
Geschlecht (männlich : weiblich)	325 (54%):275 (46%)	81 (56%) : 64 (44%)	ns
Gestationsalter (Wochen)	39,5 (37-42)	34,6 (24-40)	<0,001
Geburtsgewicht ¹ (Gramm)	3353 (1690-4680)	2305 (600-4220)	<0,001
Mehrling	7 (1,17%)	38 (26%)	<0,001
Geschwister ²	328 (81%)	92 (75%)	ns
Anzahl Geschwister ³	1,2 (0-6)	1,3 (0-5)	ns
>3 Personen im Haushalt ⁴	143 (76%)	31 (74%)	ns
RSV-Prophylaxe empfohlen	0	19 (13%)	<0,001

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Mittelwert (Minimum - Maximum) angegeben.

RSV: respiratory syncytial virus; ns: nicht signifikant

¹ Kinder ohne Risikoerkrankung n=397; Kinder mit Risikoerkrankung n=134

² Kinder ohne Risikoerkrankung n=404; Kinder mit Risikoerkrankung n=122

³ Kinder ohne Risikoerkrankung n=343; Kinder mit Risikoerkrankung n=106

⁴ Kinder ohne Risikoerkrankung n=187; Kinder mit Risikoerkrankung n=42

Tabelle 11 zeigt die Gegenüberstellung der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von Kindern ohne und mit mindestens einer Risikoerkrankung. Signifikante Unterschiede konnten dabei bezüglich des Alters bei Aufnahme ($p < 0,001$), des LRI-Scores ($p < 0,001$), der Dauer der Hospitalisierung ($p < 0,001$), der Häufigkeit des Sauerstoffbedarfs inklusive der Dauer ($p = 0,001$ bzw. $p < 0,001$), der Häufigkeit der PICU-Zuweisung inklusive der Dauer des PICU-Aufenthaltes ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,001$), der Häufigkeit der Notwendigkeit einer Beatmung inklusive der Beatmungsdauer ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,042$), der Häufigkeit einer

antibiotischen Therapie ($p=0,001$), sowie der RSV-bedingten Todesfälle ($p=0,002$) erhoben werden.

Tabelle 11: Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 600 Kindern ohne Risikoerkrankungen und 145 Kindern mit mindestens einer Risikoerkrankung im Studienzeitraum 2009-2015

	Ohne Risiko- erkrankung	Mit Risiko- erkrankung	p-Wert
Alter bei Aufnahme (Monate)	4,9 (0,14-96,79)	14 (0,57-240,57)	<0,001
LRI-Score ¹	3,2 (1-5)	3,6 (1-5)	<0,001
Dauer der Hospitalisierung (Tage)	7,1 (2-26)	11 (2-100)	<0,001
Sauerstoffbedarf	267 (45)	86 (59)	0,001
Dauer des Sauerstoffbedarfs (Tage) ²	4,4 (1-14)	7,8 (1-85)	<0,001
PICU-Zuweisung	69 (12)	51 (35)	<0,001
Dauer des PICU-Aufenthaltes (Tage) ³	5,9 (1-23)	10 (1-64)	0,001
Beatmung	33 (5,5)	37 (26)	<0,001
Beatmungsdauer (Tage) ⁴	5,8 (1-13)	8,6 (2-54)	0,042
Antibiotische Therapie	114 (19)	45 (31)	0,001
Bronchodilatatorische Therapie	369 (62)	95 (66)	ns
Therapie mit Kortikosteroiden	208 (35)	60 (41)	ns
Tod durch RSV-Infektion	0	2 (1,4)	0,002

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Mittelwert (Minimum - Maximum) angegeben.

RSV: respiratory syncytial virus; LRI-Score: Lower respiratory illness/infection score (0-5); PICU: pediatric intensive care unit; ns: nicht signifikant.

¹ Kinder ohne Risikoerkrankung n=598

² Kinder ohne Risikoerkrankung n=267; Kinder mit Risikoerkrankung n=86

³ Kinder ohne Risikoerkrankung n=69; Kinder mit Risikoerkrankung n=51

⁴ Kinder ohne Risikoerkrankung n=33; Kinder mit Risikoerkrankung n=37

3.10.2 Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von Frühgeborenen und Kindern ohne Risikoerkrankungen

In der Gruppe der 114 Frühgeborenen ($GA \leq 36$ SSW) fanden sich 2 Kinder (1,8%) mit BPD, 5 (4,4%) mit HS-CHD, 1 (0,9%) mit einer immunologischen Erkrankung und 11 (9,6%) mit einer neurologischen Erkrankung. Eine CF wurde bei keinem dieser Kinder dokumentiert. Durch die Gegenüberstellung der demographischen

Daten der 600 Kinder ohne Risikoerkrankungen und der 114 Frühgeborenen wird ersichtlich, dass es in der Gruppe der Frühgeborenen signifikant häufiger Mehrlingsgeburten ($p < 0,001$) und Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe ($p < 0,001$) gab. Zudem war das Geburtsgewicht bei den Frühgeborenen signifikant niedriger als bei den Kindern ohne Risikoerkrankungen ($p < 0,001$). (Tabelle 12)

Tabelle 12: Vergleich der demographischen Daten von 600 RSV-positiven Kindern ohne Risikoerkrankungen und 114 RSV-positiven Frühgeborenen (GA \leq 36 SSW) im Studienzeitraum 2009-2015

	Kinder ohne Risikoerkrankungen	Frühgeborene	p-Wert
Geschlecht (männlich : weiblich)	325 (54%) : 275 (46%)	65 (57%) : 49 (43%)	ns
Gestationsalter (Wochen)	39,5 (37-42)	33,4 (24-36)	-
Geburtsgewicht ¹ (Gramm)	3353 (1690-4680)	2093 (600-3450)	<0,001
Mehrling	7 (1,2%)	37 (32%)	<0,001
Geschwister ²	328 (81%)	76 (76%)	ns
Anzahl Geschwister ³	1,2 (0-6)	1,3 (0-5)	ns
>3 Personen im Haushalt ⁴	143 (76%)	25 (74%)	ns
RSV-Prophylaxe empfohlen	0	13 (11%)	<0,001

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Mittelwert (Minimum - Maximum) angegeben.

RSV: respiratory syncytial virus; GA: Gestationsalter; SSW: Schwangerschaftswochen; ns: nicht signifikant

¹ Kinder ohne Risikoerkrankungen n=397; Frühgeborene n=106

² Kinder ohne Risikoerkrankungen n=404; Frühgeborene n=100

³ Kinder ohne Risikoerkrankungen n=343; Frühgeborene n=87

⁴ Kinder ohne Risikoerkrankungen n=187; Frühgeborene n=34

Der Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von 600 Kindern ohne Risikoerkrankungen und 114 Frühgeborenen hinsichtlich klinischer Charakteristika wird in Tabelle 13 dargestellt. Signifikante Unterschiede wurden hierbei in Bezug auf das Alter bei Aufnahme ($p = 0,002$), den LRI-Score ($p < 0,001$), die Dauer der Hospitalisierung ($p < 0,001$), die Häufigkeit und Dauer des Sauerstoffbedarfs ($p = 0,001$ bzw. $p < 0,001$), die Häufigkeit der PICU-Zuweisung und die Dauer des PICU-Aufenthaltes ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,003$), die Häufigkeit der Notwendigkeit einer Beatmung und die Beatmungsdauer ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,066$), sowie die Häufigkeit

einer Therapie mit Kortikosteroiden (p=0,045) und die RSV-bedingten Todesfälle (p=0,011) festgestellt.

Tabelle 13: Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 600 Kindern ohne Risikoerkrankungen und 114 Frühgeborenen (GA ≤36 SSW) im Studienzeitraum 2009-2015

	Kinder ohne Risikoerkrankungen	Frühgeborene	p-Wert
Alter bei Aufnahme (Monate)	4,9 (0,14-96,79)	8,5 (0,57-240,57)	0,002
LRI-Score ¹	3,2 (1-5)	3,7 (1-5)	<0,001
Dauer der Hospitalisierung (Tage)	7,1 (2-26)	9,3 (2-51)	<0,001
Sauerstoffbedarf	267 (45)	68 (60)	0,001
Dauer des Sauerstoffbedarfs (Tage) ²	4,4 (1-14)	6,6 (1-34)	<0,001
PICU-Zuweisung	69 (12)	37 (32)	<0,001
Dauer des PICU-Aufenthaltes (Tage) ³	5,9 (1-23)	8,5 (1-27)	0,003
Beatmung	33 (5,5)	28 (25)	<0,001
Beatmungsdauer (Tage) ⁴	5,8 (1-13)	7,2 (3-18)	ns
Antibiotische Therapie	114 (19)	28 (25)	ns
Bronchodilatatorische Therapie	369 (62)	78 (68)	ns
Therapie mit Kortikosteroiden	208 (35)	49 (43)	0,045
Tod durch RSV-Infektion	0	1 (0,88)	0,011

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Mittelwert (Minimum - Maximum) angegeben.

RSV: respiratory syncytial virus; GA: Gestationsalter; SSW: Schwangerschaftswochen; LRI Score: lower respiratory illness/infection score (0-5); PICU: Pediatric intensive care unit; ns: nicht signifikant

¹ Kinder ohne Risikoerkrankungen n=598

² Kinder ohne Risikoerkrankungen n=267; Frühgeborene n=68

³ Kinder ohne Risikoerkrankungen n=69; Frühgeborene n=37

⁴ Kinder ohne Risikoerkrankungen n=33; Frühgeborene n=28

3.10.3 Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von Kindern mit HS-CHD und Kindern ohne Risikoerkrankungen

Von den 22 Kindern mit HS-CHD waren 5 (23%) Frühgeborene, 2 (9,1%) Kinder mit einer BPD, 1 (4,5%) mit einer immunologischen Erkrankung und 7 (32%) mit einer neurologischen Erkrankung. Eine CF wurde bei keinem dieser Kinder erhoben. Der Vergleich der demographischen Daten von 22 Kindern mit HS-CHD und 600

Kindern ohne Risikoerkrankungen zeigte ein signifikant niedrigeres Gestationsalter ($p < 0,001$) und Geburtsgewicht ($p < 0,001$), sowie eine signifikant häufigere Empfehlung zur RSV-Prophylaxe ($p < 0,001$) in der Gruppe der Kinder mit HS-CHD. (Tabelle 14)

Tabelle 14: Vergleich der demographischen Daten von 600 RSV-positiven Kindern ohne Risikoerkrankungen und 22 RSV-positiven Kindern mit HS-CHD im Studienzeitraum 2009-2015

	Kinder ohne Risikoerkrankungen	Mit HS-CHD	p-Wert
Geschlecht (männlich : weiblich)	325 (54%) : 275 (46%)	9 (41%) : 13 (59%)	ns
Gestationsalter (Wochen)	39,5 (37-42)	37 (24-40)	<0,001
Geburtsgewicht ¹ (Gramm)	3353 (1690-4680)	2697 (600-4220)	<0,001
Mehrling	7 (1,2%)	1 (4,5%)	ns
Geschwister ²	328 (81%)	12 (75%)	ns
Anzahl Geschwister ³	1,2 (0-6)	1,5 (0-3)	ns
>3 Personen im Haushalt ⁴	143 (76%)	5 (71%)	ns
RSV-Prophylaxe empfohlen	0	8 (36%)	<0,001

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Mittelwert (Minimum - Maximum) angegeben.

RSV: respiratory syncytial virus; HS-CHD: hämodynamisch signifikanter angeborener Herzfehler; ns: nicht signifikant

¹ Kinder ohne Risikoerkrankungen n=397; Kinder mit HS-CHD n=21

² Kinder ohne Risikoerkrankungen n=404; Kinder mit HS-CHD n=16

³ Kinder ohne Risikoerkrankungen n=343; Kinder mit HS-CHD n=13

⁴ Kinder ohne Risikoerkrankungen n=187; Kinder mit HS-CHD n=7

Der Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 22 Kindern mit HS-CHD und 600 Kindern ohne Risikoerkrankungen wird in Tabelle 15 dargestellt. Signifikante Unterschiede zeigten sich hinsichtlich des Alters bei Aufnahme ($p < 0,001$), des LRI-Scores ($p = 0,003$), der Dauer der Hospitalisierung ($p < 0,001$), der Häufigkeit und Dauer des Sauerstoffbedarfs ($p = 0,038$ bzw. $p < 0,001$), der Häufigkeit der PICU-Zuweisung und der Dauer des PICU-Aufenthaltes (für beide Parameter $p < 0,001$), der Häufigkeit der Notwendigkeit einer Beatmung und der Beatmungsdauer ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,005$), sowie der Häufigkeit einer antibiotischen Therapie ($p = 0,001$).

Tabelle 15: Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 600 Kindern ohne Risikoerkrankungen und 22 Kindern mit HS-CHD im Studienzeitraum 2009-2015

	Kinder ohne Risikoerkrankungen	Mit HS-CHD	p-Wert
Alter bei Aufnahme (Monate)	4,9 (0,14-96,79)	17 (1,14-104,43)	<0,001
LRI-Score ¹	3,2 (1-5)	3,8 (1-5)	0,003
Dauer der Hospitalisierung (Tage)	7,1 (2-26)	16 (4-100)	<0,001
Sauerstoffbedarf	267 (45)	14 (64)	0,038
Dauer des Sauerstoffbedarfs (Tage) ²	4,4 (1-14)	13 (1-85)	<0,001
PICU-Zuweisung	69 (12)	12 (55)	<0,001
Dauer des PICU-Aufenthaltes (Tage) ³	5,9 (1-23)	15 (3-64)	<0,001
Beatmung	33 (5,5)	8 (36)	<0,001
Beatmungsdauer (Tage) ⁴	5,8 (1-13)	14 (3-54)	0,005
Antibiotische Therapie	114 (19)	10 (45)	0,001
Bronchodilatatorische Therapie	369 (62)	12 (55)	ns
Kortikosteroid-Therapie	208 (35)	7 (32)	ns
Tod durch RSV-Infektion	0	0	-

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Mittelwert (Minimum - Maximum) angegeben.

RSV: respiratory syncytial virus; HS-CHD: hämodynamisch signifikanter angeborener Herzfehler; LRI-Score: lower respiratory illness/infection score (0-5); PICU: Pediatric intensive care unit; ns: nicht signifikant

¹ Kinder ohne Risikoerkrankungen n=598

² Kinder ohne Risikoerkrankungen n=267; Kinder mit HS-CHD n=14

³ Kinder ohne Risikoerkrankungen n=69; Kinder mit HS-CHD n=12

⁴ Kinder ohne Risikoerkrankungen n=33; Kinder mit HS-CHD n=8

3.10.4 Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von Kindern im Alter von <24 Monaten und Kindern im Alter von ≥24 Monaten

In Tabelle 16 wird der Vergleich der demographischen Daten der 714 Kinder im Alter von <24 Monaten und der 31 Kinder im Alter von ≥24 Monaten dargestellt. Es zeigte sich bei den Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten ein signifikant niedrigeres Gestationsalter (p=0,02) und Geburtsgewicht (p=0,006) als in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 16: Vergleich der demographischen Daten von 714 RSV-positiven Kindern im Alter von <24 Monaten und 31 RSV-positiven Kindern im Alter von ≥24 Monaten im Studienzeitraum 2009-2015

	Alter <24 Monate	Alter ≥ 24 Monate	p-Wert
Geschlecht (männlich : weiblich)	387 (54%) : 327 (46%)	19 (61%) : 12 (39%)	ns
Gestationsalter (Wochen)	38,6 (25-42)	37,6 (24-41)	0,02
Geburtsgewicht ¹ (Gramm)	3105 (600-4680)	2722 (620-3820)	0,006
Mehrling	42 (5,9%)	3 (9,7%)	ns
Geschwister ²	401 (79%)	19 (90%)	ns
Anzahl Geschwister ³	1,2 (0-6)	1,3 (0-3)	ns
>3 Personen im Haushalt ⁴	161 (75%)	13 (93%)	ns
RSV-Prophylaxe empfohlen	19 (2,7%)	0	ns

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Mittelwert (Minimum - Maximum) angegeben.

RSV: respiratory syncytial virus; ns: nicht signifikant

¹ Kinder im Alter von <24 Monaten n=509; Kinder im Alter von ≥24 Monaten n=22

² Kinder im Alter von <24 Monaten n=505; Kinder im Alter von ≥24 Monaten n=21

³ Kinder im Alter von <24 Monaten n=430; Kinder im Alter von ≥24 Monaten n=19

⁴ Kinder im Alter von <24 Monaten n=215; Kinder im Alter von ≥24 Monaten n=14

Der Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich des Vorhandenseins von Risikoerkrankungen wird in Tabelle 17 dargestellt. Dabei war der Anteil an Frühgeborenen (p=0,049), der Anteil an Kindern mit BPD (p=0,001), HS-CHD (p=<0,001), immunologischen (p=<0,001) und neurologischen (p=0,002) Erkrankungen, sowie der Anteil an Kindern mit CF (p=<0,001) unter den Kindern im Alter von ≥24 Monaten signifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 17: Vergleich der Anteile an Kindern mit Risikoerkrankungen bei 714 RSV-positiven Kindern im Alter von <24 Monaten und 31 RSV-positiven Kindern im Alter von ≥24 Monaten im Studienzeitraum 2009-2015

	Alter <24 Monate	Alter ≥24 Monate	p-Wert
Frügeborene (GA ≤36 SSW)	106 (15%)	8 (26%)	0,049
BPD	1 (0,14%)	1 (3,2%)	0,001
HS-CHD	18 (2,5%)	4 (13%)	<0,001
Immunologische Erkrankungen	1 (0,14%)	3 (9,7%)	<0,001
Neurologische Erkrankungen	22 (3,1%)	4 (13%)	0,002
CF	0	2 (6,5%)	<0,001

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) angegeben.

RSV: respiratory syncytial virus; GA: Gestationsalter; SSW: Schwangerschaftswochen; BPD:

Bronchopulmonale Dysplasie; HS-CHD: hämodynamisch signifikanter angeborener Herzfehler; CF: Zystische Fibrose.

In Tabelle 18 wird der Vergleich der RSV-Hospitalisierungen von Kindern im Alter von <24 Monaten und den Kindern im Alter von ≥24 Monaten in Bezug auf klinische Charakteristika dargestellt. Es zeigte sich hierbei, dass die Kinder im Alter von ≥24 Monaten signifikant länger hospitalisiert waren ($p<0,001$), länger mit Sauerstoff therapiert wurden ($p=0,002$), häufiger an die PICU zugewiesen ($p=0,023$) und beatmet ($p=0,026$) wurden, sowie häufiger antibiotisch ($p<0,001$) und mit Kortikosteroiden ($p<0,001$) therapiert wurden. Zudem kam es in dieser Gruppe zu signifikant mehr Todesfällen ($p<0,001$) als in der Gruppe der Kinder im Alter von <24 Monaten.

Tabelle 18: Vergleich der klinischen Charakteristika der RSV-Hospitalisierungen von 714 RSV-positiven Kindern im Alter von <24 Monaten und 31 RSV-positiven Kindern im Alter von ≥24 Monaten im Studienzeitraum 2009-2015

	<24 Monate	≥24 Monate	p-Wert
Alter bei Aufnahme (Monate)	4,1 (0,14-23,79)	66 (24,96-240,57)	-
LRI-Score ¹	3,3 (1-5)	3,4 (1-5)	ns
Dauer der Hospitalisierung (Tage)	7,6 (2-100)	11 (2-51)	<0,001
Sauerstoffbedarf	338 (47)	15 (48)	ns
Dauer des Sauerstoffbedarfs (Tage) ²	5,1 (1-85)	9,1 (1-34)	0,002
PICU-Zuweisung	111 (16%)	9 (29)	0,023
Dauer des PICU-Aufenthaltes (Tage) ³	7,5 (1-64)	9,3 (1-27)	ns
Beatmung	64 (9)	6 (19)	0,026
Beatmungsdauer (Tage) ⁴	7,2 (1-54)	7,8 (3-18)	ns
Antibiotische Therapie	135 (19)	24 (77)	<0,001
Bronchodilatatorische Therapie	441 (62)	23 (74)	ns
Kortikosteroid-Therapie	247 (35)	21 (68)	<0,001
Tod durch RSV-Infektion	0	2 (6,5)	<0,001

Die Werte sind als Anzahl (prozentueller Anteil) oder Mittelwert (Minimum - Maximum) angegeben. RSV: respiratory syncytial virus; HS-CHD: hämodynamisch signifikanter, angeborener Herzfehler; LRI-Score: lower respiratory illness/infection score (0-5); PICU: Pediatric intensive care unit

¹ Kinder im Alter von <24 Monaten n=712

² Kinder im Alter von <24 Monaten n=338; Kinder im Alter von ≥24 Monaten n=15

³ Kinder im Alter von <24 Monaten n=111; Kinder im Alter von ≥24 Monaten n=9

⁴ Kinder im Alter von <24 Monaten n=64; Kinder im Alter von ≥24 Monaten n=6

3.11 Todesfälle

Im Studienzeitraum 2009-2015 wurden 2 Todesfälle (0,27% der gesamten Studienpopulation) bei Kindern mit RSV-Hospitalisierungen dokumentiert. In beiden Fällen handelte es sich um Kinder mit zugrundeliegenden Risikoerkrankungen (ein ehemaliges Frühgeborenes und ein Reifgeborenes mit jeweils neurologischen Erkrankungen) ohne dokumentierte Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe. Das mittlere Alter bei Aufnahme lag bei 211 Monaten (181,14 bzw. 240,57 Monate). Die Hospitalisierungen erfolgten dabei in den Monaten Dezember und März. Bei beiden Kindern konnten zusätzlich zu den RSV-Infektionen Ko-Infektionen mit Influenzaviren nachgewiesen werden.

3.12 RSV-Reinfektionen mit Hospitalisierung

Es kam bei 14 Kindern (1,9%) im Laufe des Studienzeitraums 2009-2015 zu Rehospitalisierungen aufgrund von neuerlichen RSV-Infektionen. Dabei handelte es sich in 13 Fällen um eine einmalige Reinfektion mit Hospitalisierung und in einem Fall um zwei Reinfektionen mit Hospitalisierung. Von den Kindern, die zumindest einmal rehospitalisiert wurden, wiesen 10 (71%) zumindest eine Risikoerkrankung auf. Dabei waren 6 (43%) FG mit einem GA \leq 36 SSW, 2 (14%) Kinder litten an einem HS-CHD, 5 (36%) an einer neurologischen Erkrankung und 1 (7,1%) an einer CF. Fälle von BPD oder immunologischen Erkrankungen fanden sich unter den rehospitalisierten Kindern nicht. Das mittlere Alter bei der ersten RSV-Reinfektion mit Hospitalisierung lag bei 37 Monaten (Median 20 Monate), der LRI Score war im Mittel 3,3 und die durchschnittliche Dauer der Hospitalisierung betrug 11 Tage.

4 DISKUSSION

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin zu untersuchen, inwiefern der Einsatz der Palivizumab-Prophylaxe die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate bei Hochrisikokindern beeinflusst. Hierzu wurden alle RSV-Hospitalisierungen an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz sowie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz in den Jahren 2009-2015 erhoben und es wurde der Anteil an Hochrisikokindern (Frühgeborene mit und ohne BPD, Kinder mit HS-CHD) ermittelt. Die RSV-Hospitalisierungsraten aus dem aktuellen Studienzeitraum (Anwendung von Palivizumab) wurden mit bereits vorhandenen Daten aus dem Studienzeitraum 1994-2000 (4,60) (keine Anwendung von Palivizumab) verglichen. Unsere Hypothese lautete, dass der Anteil an Hochrisikokindern im Studienzeitraum 2009-2015 deutlich unter jenem aus dem Studienzeitraum 1994-2000 (4,60) liegt.

4.1 RSV-Hospitalisierungen im Zeitraum 2009-2015

Im untersuchten Studienzeitraum 2009-2015 wurden 745 Kinder aufgrund von RSV-Infektionen an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz oder an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz hospitalisiert. Im ebenso 7 aufeinanderfolgende Jahre umfassenden Vergleichszeitraum 1994-2000 wurden lediglich 303 RSV-bedingte Hospitalisierungen an der Grazer Kinderklinik dokumentiert. (4,60) Dieser deutliche Anstieg an Hospitalisierungen aufgrund von RSV-Infektionen ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass in der aktuellen Periode vermehrt RSV-Tests durchgeführt wurden.

4.2 Einfluss der Palivizumab-Prophylaxe auf die RSV-Hospitalisierungsrate bei Hochrisikokindern

Bei 15,3% (114/745) der im Studienzeitraum 2009-2015 aufgrund von RSV-Infektionen hospitalisierten Kinder handelte es sich um Frühgeborene mit einem Gestationsalter von ≤ 36 SSW. Im Vergleich zum Studienzeitraum 1994-2000, in dem 9,9% der Kinder mit RSV-Hospitalisierungen Frühgeborene ≤ 36 SSW waren

(4,60), zeigte sich demnach ein deutlicher Anstieg des Anteils an Kindern aus dieser Hochrisikogruppe. Auch in Studien aus Norwegen (7,6% FG <37 SSW) (157), Italien (9,6% FG <36 SSW) (158), den USA (10% FG <37 SSW) (159) und Spanien (10,1% FG <37 SSW) (160) werden deutlich niedrigere Anteile an Frühgeborenen unter den aufgrund von RSV-Infektionen hospitalisierten Kindern beschrieben. Im Gegensatz dazu ist der in unserer Studie gefundene Frühgeborenen-Anteil von 15,3% gut mit den Ergebnissen aus den von Pisesky et al. in Kanada (15% FG <37 SSW) (161) und von Hall et al. in den USA (16,1% FG <37 SSW) (130) durchgeführten Studien vergleichbar. In einer Studie aus Deutschland waren sogar 25,9% der aufgrund von RSV-Infektionen hospitalisierten Kinder Frühgeborene mit einem GA <37 SSW. (162)

Durch den Vergleich der RSV-Hospitalisierungen aus den Studienzeiträumen 1994-2000 und 2009-2015 hinsichtlich des Vorhandenseins von Frühgeborenen mit niedrigerem Gestationsalter konnte gezeigt werden, dass der Anteil an Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≤ 32 SSW von 5,28% (16/303) auf 4,83% (36/745) und derjenige von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≤ 28 SSW von 1,65% (5/303) auf 1,21% (9/745) gesunken ist. (4,60) Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 8,5% ($p=0,831$) für Frühgeborene ≤ 32 SSW und von 26,7% ($p=0,286$) für Frühgeborene ≤ 28 SSW. Somit konnte gezeigt werden, dass durch die Einführung der RSV-Prophylaxe mit Palivizumab keine signifikante Reduktion der RSV-Hospitalisierungsrate bei Frühgeborenen, unabhängig vom Gestationsalter, erreicht wurde. Hinsichtlich der RSV-Hospitalisierungsrate von Kindern mit HS-CHD konnte eine Reduktion des Anteils von 5,94% (18/303) im Studienzeitraum 1994-2000 (4,60) auf 2,95% (22/745) im Studienzeitraum 2009-2015 erhoben werden. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 50,3% ($p=0,011$). Es zeigte sich demnach in dieser Hochrisikogruppe eine signifikante Reduktion der RSV-Hospitalisierungsrate durch die Einführung der RSV-Prophylaxe mit Palivizumab.

In der randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten IMPact-RSV-Studie konnte die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate durch die Anwendung von Palivizumab bei Kindern mit einer Frühgeburtlichkeit ≤ 35 SSW oder einer BPD um 55% ($p=<0,001$) und bei Frühgeborenen <32 SSW um 47% ($p=0,003$) reduziert werden. (146) Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt

werden. Hinsichtlich des Einflusses von Palivizumab auf die RSV-Hospitalisierungsrate bei Kindern mit HS-CHD ähneln unsere Ergebnisse jenen aus der randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie von Feltes et al., in der für diese Hochrisikokinder durch die Anwendung der Prophylaxe eine relative Reduktion der RSV-Hospitalisierungsrate von 45% ($p=0,003$) erreicht werden konnte. (147) Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns bleibt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus der vorliegenden mit jenen der beiden genannten Studien (146,147) allerdings eingeschränkt. Dennoch drängt sich angesichts unserer Ergebnisse die Frage auf, weshalb wir im Gegensatz zur signifikant reduzierten RSV-Hospitalisierungsrate bei Kindern mit HS-CHD bei Frühgeborenen ungeachtet des Gestationsalters keine signifikante Reduktion der RSV-bedingten Hospitalisierungsrate erheben konnten. Über etwaige Ursachen für diese Beobachtungen können allerdings lediglich Vermutungen angestellt werden. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die RSV-Prophylaxe mit Palivizumab bei Kindern mit HS-CHD konsequenter empfohlen wird als bei Frühgeborenen. Eine andere Ursache könnte darin liegen, dass es bei Frühgeborenen im Vergleich zu Kindern mit HS-CHD eher Compliance-Probleme bei der Durchführung der Prophylaxe, etwa bei der Einhaltung der monatlichen Verabreichungsintervalle, gibt. In einer Studie von Parnes et al. konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die RSV-Hospitalisierungsrate bei Kindern, die Injektionen versäumt oder nur verspätet erhalten hatten, deutlich höher war als bei jenen Kindern, die die Intervalle eingehalten hatten (4,4% vs. 2,4%; $p=0,02$). (143) Eine weitere Erklärung könnte sein, dass Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≤ 28 SSW trotz der Anwendung der Palivizumab-Prophylaxe sehr anfällig für RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege bleiben. Zudem wird bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29-32 SSW in Österreich ein RSV-Risiko-Score angewandt, um zu evaluieren, welche Kinder aus dieser Population das höchste Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung haben und somit eine Prophylaxe erhalten sollen. (154,156) In einer Studie von Resch et al. konnte allerdings gezeigt werden, dass lediglich 33% der anhand dieses RSV-Risiko-Scores beurteilten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29-32 SSW die Palivizumab-Prophylaxe erhalten. (163) Dies könnte zu wenig sein, um insgesamt eine Reduktion der RSV-Hospitalisierungen zu bewirken. In der zuvor genannten Studie von Resch et al. konnte erhoben werden, dass jene Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29-32 SSW, bei denen

anhand des RSV-Risikoscores die Anwendung von Palivizumab empfohlen wurde, eine niedrigere RSV-Hospitalisierungsrate aufwiesen als diejenigen, die keine Prophylaxe erhalten hatten (3,1% vs. 5,9%; $p=0,042$). (163) In unserer Studie konnte allerdings gezeigt werden, dass die Anwendung der Palivizumab-Prophylaxe nach den aktuellen Empfehlungen der ÖGKJ mit dem RSV-Risikoscore für Frühgeborene von 29-32 SSW (156) insgesamt nicht zu einer signifikanten Reduktion der RSV-Hospitalisierungsrate bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter <32 SSW geführt hat. Es stellt sich demnach die Frage, ob die Empfehlungen zum Einsatz von Palivizumab unter Umständen geändert werden sollten. Eine Möglichkeit wäre, die Empfehlungen zur Anwendung der Palivizumab-Prophylaxe auf alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29-32 SSW auszudehnen. Die andere Option besteht darin, die Prophylaxe für diese Populationsgruppe gar nicht mehr zu empfehlen, wie es bereits von der AAP gemacht wird. (151)

Insgesamt lag der Anteil an Kindern mit zumindest einer der erhobenen zugrundeliegenden Erkrankungen (Frühgeburtlichkeit ≤ 36 SSW, HS-CHD, BPD, neurologische Erkrankung, immunologische Erkrankung, CF) in unserer Studienpopulation bei 19,5%. In internationalen Studien finden sich diesbezüglich sehr unterschiedliche Angaben (10% - 34%), wobei dies möglicherweise auf die verschiedenen Definitionen der Studienpopulationen und der zugrundeliegenden Erkrankungen zurückzuführen sein könnte. (130,157,159,161,164) In einem kürzlich veröffentlichten Review von Bont et al. wird beschrieben, dass in der Regel >70% der Kinder, die aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert werden müssen, keine zugrundeliegenden Erkrankungen aufweisen. (11) Dies konnte in unserer Studie bestätigt werden, da bei 80,5% der Kinder keine der definierten zugrundeliegenden Erkrankungen erhoben werden konnte.

Eine Empfehlung zur Anwendung von Palivizumab wurde bei 19 (2,6%) der 745 Kinder mit RSV-Hospitalisierungen im Studienzeitraum 2009-2015 dokumentiert. Alle 19 Kinder wiesen zumindest eine der erhobenen Risikoerkrankungen auf und waren zum Zeitpunkt der RSV-bedingten stationären Aufnahme <24 Monate alt. Ob diese Kinder die RSV-Prophylaxe mit Palivizumab tatsächlich erhalten haben, konnte im Rahmen unserer Studie allerdings nicht nachvollzogen werden. Ebenso kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei manchen Kindern trotz fehlender

Dokumentation einer Empfehlung die Palivizumab-Prophylaxe durchgeführt wurde. Es wurde im Rahmen der vorliegenden Studie lediglich erhoben, ob in den uns zur Datenerhebung zur Verfügung stehenden Dokumenten (in erster Linie den Arztbriefen) der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz oder der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz eine Empfehlung zum Einsatz von Palivizumab ausgesprochen wurde. Die Verabreichung der monatlichen Injektionen obliegt danach allerdings den niedergelassenen KinderfachärztInnen (156), auf deren Dokumentation wir keinen Zugriff hatten. Es bleibt daher unklar, ob die RSV-bedingten Hospitalisierungen bei den Kindern mit einer Empfehlung für die Anwendung von Palivizumab in unserer Studienpopulation auf die Unwirksamkeit der Prophylaxe bei adäquater Anwendung oder auf die inadäquate bzw. gänzlich fehlende Durchführung der Injektionen zurückzuführen ist. Unsere Zahlen sind dabei gut mit den Ergebnissen einer Studie von Hall et al. aus den USA vergleichbar, in der 3,4% der aufgrund von RSV-Infektionen hospitalisierten Kinder im Alter von <24 Monaten die Palivizumab-Prophylaxe erhalten hatten. (159) Auch in einer Studie aus Deutschland, in der prospektiv 1.568 RSV-Hospitalisierungen untersucht wurden, konnte bei 45 Frühgeborenen (2,9% der gesamten Studienpopulation) zumindest eine Palivizumab-Injektion dokumentiert werden. Bei 47% dieser Kinder wurde die erste Injektion allerdings erst im Rahmen des stationären Aufenthalts verabreicht, bei 18% lag die letzte Palivizumab-Injektion vor der RSV-bedingten stationären Aufnahme länger als 30 Tage zurück und bei weiteren 18% wurde vor der RSV-Hospitalisierung nur eine Palivizumab-Dosis verabreicht. Die Studienautoren definierten schließlich lediglich 8 Kinder (0,5% der gesamten Studienpopulation) definitiv als Palivizumab-Versager, da diese vor der RSV-bedingten Hospitalisierung zumindest 2 Injektionen mit Palivizumab erhalten hatten. (162)

4.3 Demographische Risikofaktoren

Einige demographische Faktoren werden in der Literatur als unabhängige Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisierung beschrieben. (11) Unter anderem gilt dabei das männliche Geschlecht als Risikofaktor für schwerwiegend verlaufende RSV-Infektionen. (116,129) Eine Literaturanalyse von Simoes zeigte,

dass das relative Risiko für Buben im Vergleich zu Mädchen bei 1,425:1 liegt. (129) In internationalen Studien wird häufig ein Überwiegen des männlichen Geschlechts bei Kindern mit RSV-bedingten Hospitalisierungen beschrieben. Die Angaben über den Anteil an Buben reichen dabei von 56% bis 63%. (157,160–162,165) Diese Zahlen stimmen gut mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Studie überein. In unserer Studienpopulation lag der Anteil an Buben bei 54%.

Auch die Geburt während der ersten Hälfte der RSV-Saison wird als signifikanter Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf im Rahmen von RSV-Infektionen angesehen. (129) So konnte etwa in der kanadischen PICNIC-Studie, in der Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 33-35 SSW prospektiv untersucht wurden, eine Geburt in den Monaten November, Dezember oder Jänner als unabhängiger Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisierung erhoben werden. (132) Weiters konnte in einer Studie von Doering et al. gezeigt werden, dass eine Entlassung aus der postnatalen stationären Betreuung in den Monaten Oktober bis Dezember einen unabhängigen Risikofaktor für eine Hospitalisierung aufgrund einer RSV-Infektion bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29-35 SSW darstellt. (166) Auch in unserer Studie zeigte sich eine deutliche Häufung der RSV-bedingten Hospitalisierungen bei jenen Kindern, die in den Herbst- und Wintermonaten, also während der RSV-Saison (156), aus der postnatalen stationären Pflege entlassen wurden. Bei der überwiegenden Mehrheit der Kinder (68%) erfolgte die Entlassung in den Monaten Oktober bis März. Die häufigsten Entlassungsmonate waren dabei die Monate November, Dezember und Jänner (44% der Kinder). Unsere Beobachtungen stehen somit im Einklang mit den Ergebnissen der beiden zuvor genannten Studien. (132,166)

Weiters wird das Vorhandensein von älteren Geschwistern als unabhängiger Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisierung beschrieben. (11) Auch dieser Parameter wurde im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht. Informationen darüber, ob Geschwister vorhanden sind oder nicht, waren bei 526 Kindern aus der Studienpopulation verfügbar. 420 (80%) dieser Kinder hatten zumindest ein Geschwisterkind. Aufgrund der Tatsache, dass Daten bezüglich des Vorhandenseins von Geschwistern nicht bei allen Kindern aus der Studienpopulation erhoben werden konnten, ist die Interpretation unserer Ergebnisse nur eingeschränkt möglich. Dennoch ist der in unserer Studie

gefundenen Anteil von 80% gut mit den Ergebnissen zweier großer, prospektiver Studien aus den USA vergleichbar, in denen jeweils 76% der aufgrund von RSV-Infektionen hospitalisierten Kinder zumindest mit einem weiteren Kind im Alter von bis zu 18 Jahren in einem Haushalt zusammen lebten. (130,159)

Auch enge Wohnverhältnisse werden als Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisierung angesehen. (116) In der kanadischen PICNIC-Studie konnte etwa gezeigt werden, dass ein Haushalt mit >5 Personen bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 33-35 SSW einen unabhängigen Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisierung darstellt. (132) Ebenso konnte in einem systematischen Review von Shi et al. das sogenannte „Crowding“, das in dieser Studie als Vorhandensein von >7 Personen im Haushalt definiert wurde, als signifikanter Risikofaktor für RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von <5 Jahren identifiziert werden. (135) Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde erhoben, ob die Kinder in Haushalten mit >3 Personen lebten. Diesbezügliche Informationen lagen allerdings bei lediglich 229 Kindern aus der Studienpopulation vor. Bei 174 (76%) dieser Kinder wurde eine Wohnsituation mit >3 Personen im Haushalt dokumentiert. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses bleibt allerdings stark eingeschränkt, da bei der Mehrheit der Kinder keine Daten bezüglich der Wohnverhältnisse verfügbar waren.

In einer österreichischen Studie konnte weiters eine Mehrlingsschwangerschaft als Risikofaktor für RSV-bedingte Hospitalisierungen bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29-36 SSW identifiziert werden. (133) In der vorliegenden Studie waren 6% der aufgrund von RSV-Infektionen hospitalisierten Kinder Mehrlinge. Vergleichbar hohe Anteile wurden in Studien aus Schweden (4,3% Zwillinge) (63) und Spanien (4,5% Mehrlinge) (167) gefunden. In diesen beiden Studien zeigte sich für Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften allerdings kein signifikant erhöhtes Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung. (63,167)

4.4 Hospitalisierungsdaten

4.4.1 Saisonale Verteilung der RSV-Hospitalisierungen

Hinsichtlich der saisonalen Verteilung der RSV-bedingten Hospitalisierungen im Zeitraum 2009-2015 zeigte sich eine deutliche Häufung in den Wintermonaten. 94% der stationären Aufnahmen aufgrund von RSV-Infektionen erfolgten dabei in den Monaten November bis April. Die häufigsten Fallzahlen fanden sich im Jänner (26%) und Februar (25%). Unsere Ergebnisse decken sich demnach mit den Angaben in der Literatur, wonach die meisten RSV-Infektionen in Mitteleuropa im als RSV-Saison bezeichneten Zeitraum von November bis April auftreten und zumeist im Jänner und Februar den Häufigkeitsgipfel erreichen. (108) Ein deutlicher Anstieg der RSV-bedingten stationären Aufnahmen war in unserer Studie ab Dezember zu verzeichnen, ab April sank die Anzahl der RSV-Hospitalisierungen wieder. Somit entsprechen unsere Zahlen den Ergebnissen einer Studie von Broberg et al., in der gezeigt werden konnte, dass sich die durchschnittliche RSV-Saison in den 15 untersuchten europäischen Ländern von Anfang Dezember bis Anfang April erstreckt und einen Häufigkeitsgipfel Anfang Februar aufweist. (3)

4.4.2 Alter bei Hospitalisierung

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass vor allem Kinder im ersten Lebensjahr von RSV-bedingten Hospitalisierungen betroffen sind. Die überwiegende Mehrheit (91%) der im Zeitraum 2009-2015 aufgrund von RSV-Infektionen hospitalisierten Kinder wiesen ein Alter von <12 Monaten auf. 76% der Kinder waren <6 Monate alt und bei 50% handelte es sich um Kinder im Alter von <3 Monaten. Unsere Ergebnisse stimmen gut mit den Angaben in der Literatur überein, wonach 75-90% der Kinder mit RSV-Hospitalisierungen ≤ 12 Monate und 44-83% ≤ 6 Monate alt sind. (11) Auch in einer Studie von Hall et al. aus den USA, in der RSV-bedingte Hospitalisierungen bei Kindern im Alter von <24 Monaten untersucht wurden, zeigte sich eine unseren Ergebnissen sehr ähnliche Altersverteilung, wobei 83% der Kinder <12 Monate, 64% <6 Monate und 44% <3 Monate alt waren. (159) Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung verschiedener Altersgruppen zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass Kinder im Alter von 1 bis

2 Monaten mit 40% den größten Anteil unserer Studienpopulation ausmachten. Auch dieses Ergebnis ist gut mit den Daten aus der zuvor genannten Studie von Hall et al. vergleichbar, in der gezeigt werden konnte, dass Kinder im Alter von 1 Monat, gefolgt von jenen im Alter von 2 Monaten, die höchsten altersspezifischen RSV-bedingten Hospitalisierungsraten aufwiesen. Insgesamt waren dabei 33% der aufgrund von RSV-Infektionen hospitalisierten Kinder 1 bis 2 Monate alt. (159) Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme lag in unserer Studienpopulation bei 6,7 Monaten und das mediane Alter betrug 2,96 Monate. Ein ähnliches medianes Alter bei Kindern mit RSV-bedingten Hospitalisierungen wird auch in Studien aus Spanien (2 Monate) (160), Schweden (2,7 Monate) (63), Italien (3,5 Monate) (168) und der Schweiz (3,8 Monate) (67) beschrieben. In einer Studie aus Norwegen zeigte sich hingegen ein etwas höheres medianes Alter von 6 Monaten. (157)

4.4.3 Krankheitsverlauf und Schweregrad der Erkrankung

Um den Krankheitsverlauf und den Schweregrad der Erkrankung bei Kindern mit Hospitalisierungen aufgrund von RSV-Infektionen zu charakterisieren, wurden unterschiedliche klinische Parameter erhoben. Unter anderem wurde die Dauer des RSV-bedingten stationären Aufenthaltes dokumentiert. Dabei zeigte sich in unserer Studienpopulation eine durchschnittliche Hospitalisierungsdauer von 7,8 Tagen. Im Median betrug die Dauer des stationären Aufenthaltes 7 Tage. Ähnliche Ergebnisse fanden sich diesbezüglich auch in Studien aus Deutschland (mittlere RSV-bedingte Hospitalisierungsdauer 7 Tage) (169) und Spanien (mediane RSV-bedingte Hospitalisierungsdauer 6 Tage) (160). Deutlich kürzere Spitalsaufenthaltsdauern werden allerdings in Studien aus Kanada, Schweden und Norwegen beschrieben, in denen die mediane Dauer der Hospitalisierungen aufgrund von RSV-Infektionen bei 3 bis 4 Tagen lag. (157,161,164) Bereits in einer Studie von Behrendt et al. zeigten sich im internationalen Vergleich große Unterschiede hinsichtlich der Spitalsaufenthaltsdauer. (170) Während die RSV-bedingten Hospitalisierungen in kontinentaleuropäischen Ländern (Deutschland, Belgien, Frankreich, Italien, Niederlande) im Median 8 bis 9 Tage dauerten, betrug die mediane Hospitalisierungsdauer in den USA, Australien, Finnland und dem Vereinigten

Königreich lediglich 4 Tage. (170) Diese deutlichen Unterschiede lassen darauf schließen, dass es international keine einheitlichen Kriterien gibt, inwieweit Kinder mit RSV-Infektionen genesen sein müssen, um in die häusliche Pflege entlassen werden zu können. (170)

Zur Beurteilung des Schweregrades der RSV-bedingten Erkrankung wurde im Rahmen der vorliegenden Studie der LRI Score (lower respiratory illness/infection score) herangezogen. Bei 2 Kindern aus der Studienpopulation konnte dieser nicht erhoben werden, da keine Informationen bezüglich des klinischen Status verfügbar waren. Bei den restlichen 743 Kindern lag der LRI Score durchschnittlich bei 3,3 und im Median bei 3. Damit zeigte sich in unserer Studie ein etwas schwererer Krankheitsverlauf als in der Studie von Resch et al., in der bei 58 Kindern, die im Zeitraum von November 1999 bis Oktober 2000 aufgrund von RSV-Infektionen an der Grazer Kinderklinik hospitalisiert wurden, ein mittlerer LRI Score von 2,9 erhoben werden konnte. (4)

Bei 47% der Kinder aus unserer Studienpopulation bestand im Rahmen des RSV-bedingten stationären Aufenthaltes ein Sauerstoffbedarf. Im Mittel betrug die Dauer des Sauerstoffbedarfs bei diesen Kindern 5,3 Tage. Ähnliche Angaben bezüglich des Anteils an Kindern, die im Verlauf der RSV-bedingten Hospitalisierung mit Sauerstofftherapie behandelt werden mussten, finden sich mit 43% bzw. 54% in Studien aus Israel und Deutschland. (171,172) Deutlich höhere Zahlen zeigten sich diesbezüglich hingegen in Studien aus den USA (61%) (173), Spanien (67%) (160) und Italien (68%) (174).

120 Kinder (16% der Studienpopulation) bedurften im Rahmen des RSV-bedingten stationären Aufenthaltes einer Zuweisung an die pädiatrische Intensivstation (PICU). Die mittlere PICU-Aufenthaltsdauer dieser Kinder lag bei 7,6 Tagen. Die in der vorliegenden Studie dokumentierte PICU-Zuweisungsrate deckt sich dabei mit den Ergebnissen einer Studie aus Kanada, in der ebenso 16% der untersuchten Kinder mit Hospitalisierungen aufgrund von RSV-bedingten unteren Atemwegsinfektionen an die Intensivstation zugewiesen wurden. (175) In der prospektiven Studie von Resch et al., in der alle Kinder im Alter von <2 Jahren untersucht wurden, die zwischen November 1999 und Oktober 2000 aufgrund einer RSV-Infektion an der Kinderklinik Graz hospitalisiert wurden, zeigte sich hingegen

eine deutlich niedrigere ICU-Zuweisungsrate von 3,4%. (4) Auch in einem kürzlich veröffentlichten Review von Bont et al. werden im Vergleich zu dem in unserer Studie erhobenen Anteil von 16% deutlich niedrigere Zahlen beschrieben. Demnach erfolgt im Mittel bei 2-12% der aufgrund von RSV-Infektionen hospitalisierten Kinder eine Zuweisung an die Intensivstation. (11)

Bei 9,4% der Kinder aus unserer Studienpopulation bestand die Notwendigkeit einer Atemunterstützung im Sinne einer CPAP-Therapie oder einer invasiven mechanischen Beatmung. Die mittlere Beatmungsdauer bei diesen Kindern betrug 7,2 Tage. In der retrospektiven Studie von Resch et al., in der die RSV-Hospitalisierungen an der Grazer Kinderklinik im Zeitraum von 1994-1998 untersucht wurden, lag der Anteil an Kindern, die im Rahmen des RSV-bedingten stationären Aufenthaltes einer Atemunterstützung bedurften, bei 7,3% und war somit etwas geringer als jener in der vorliegenden Studie. (60) Noch deutlich niedrigere Angaben hinsichtlich des Anteils an Kindern, die im Verlauf der RSV-bedingten Hospitalisierung eine nicht-invasive oder invasive Beatmung benötigten, finden sich hingegen in Studien aus Schweden (2,6%) (164), Deutschland (3,3%) (176) und Spanien (3,7%) (160).

RSV-Infektionen werden symptomatisch behandelt und eine effektive kausale Therapie steht derzeit nicht zur Verfügung. (108) Häufig werden dabei Bronchodilatoren zur Behandlung akuter Bronchiolitiden angewandt. (23) Deren inhalative Verabreichung kann zwar bei manchen Kindern mit einer im Rahmen der RSV-Infektion aufgetretenen Atemnot eine Verbesserung bewirken. Insgesamt kann der Krankheitsverlauf mit dieser therapeutischen Maßnahme allerdings nicht beeinflusst werden. (108) Auch für die inhalative oder systemische Verabreichung von Kortikosteroiden konnte kein klinischer Nutzen nachgewiesen werden. (7,23) In unserer Studienpopulation wurden bei 62% der Kinder im Rahmen des RSV-bedingten stationären Aufenthaltes Bronchodilatoren verabreicht und 36% der Kinder wurden mit Kortikosteroiden therapiert. In der Studie von Resch et al., in der alle im Zeitraum von November 1999 bis Oktober 2000 aufgrund von RSV-Infektionen an der Grazer Kinderklinik hospitalisierten Kinder im Alter von <24 Monaten untersucht wurden, finden sich diesbezüglich sehr ähnliche Zahlen. 60% der Kinder hatten eine bronchodilatatorische Therapie erhalten und 38% wurden mit Kortikosteroiden behandelt. (4) Damit konnte in der vorliegenden Studie gezeigt

werden, dass sowohl Kortikosteroide als auch Bronchodilatoren, trotz des für beide Substanzen fehlenden eindeutigen Nachweises ihrer Wirksamkeit bei akuten Bronchiolitiden (23), nach wie vor häufig bei der Behandlung von Kindern mit RSV-bedingten Hospitalisierungen eingesetzt werden.

Auch Antibiotika werden bei Kindern mit Hospitalisierungen aufgrund von RSV-Infektionen häufig verabreicht. (23) Der RSV-bedingte Krankheitsverlauf wird durch eine antibiotische Therapie allerdings nicht verändert. Deshalb sollte eine Antibiose ausschließlich bei vorhandenen bakteriellen Ko-Infektionen durchgeführt werden. (108) In unserer Studienpopulation wurde bei 21% der Kinder eine antibiotische Therapie verabreicht. Damit decken sich unsere Zahlen auch diesbezüglich mit den Ergebnissen der zuvor genannten Studie von Resch et al., in der eine Antibiose ebenso bei 21% der Kinder dokumentiert wurde. (4) Ob allerdings bei allen Kindern aus unserer Studienpopulation, die im Verlauf der RSV-bedingten Hospitalisierung Antibiotika erhielten, auch tatsächlich bakterielle Ko-Infektionen vorlagen, kann nicht beurteilt werden, da diesbezüglich im Rahmen der vorliegenden Studie keine Daten erhoben wurden.

Die Beurteilung der Schwere des RSV-bedingten Krankheitsverlaufes durch den Vergleich unterschiedlicher Studien hinsichtlich der in diesem Kapitel beschriebenen klinischen Charakteristika ist nur eingeschränkt möglich. In der Studie von Behrendt et al. konnte etwa gezeigt werden, dass die Häufigkeit einzelner Behandlungsmethoden (unter anderem die Zuweisung an eine Intensivstation oder die mechanische Beatmung) bei RSV-Hospitalisierungen sowohl auf internationaler als auch auf nationaler Ebene von Krankenhaus zu Krankenhaus sehr unterschiedlich ist und dass die Anwendung der unterschiedlichen Therapien unabhängig von der klinischen Präsentation des Kindes vom einzelnen Krankenhaus abhängt. (170) Dennoch kann der in der vorliegenden Studie dokumentierte Krankheitsverlauf bei Kindern mit RSV-bedingten Hospitalisierungen insbesondere in Anbetracht des hohen LRI-Scores von durchschnittlich 3,3, der hohen PICU-Zuweisungsrate von 16% und des mit 9,4% hohen Anteils an Kindern, die eine Atemunterstützung benötigten, insgesamt als recht schwerwiegend eingestuft werden. Zudem verstarben zwei der Kinder aus unserer Studienpopulation im Verlauf der aufgrund einer respiratorischen Infektion

erfolgten Hospitalisierung mit positivem RSV-Nachweis. Auf diese beiden Todesfälle wird detailliert in Kapitel 4.7 eingegangen.

4.4.4 Entlassungsdiagnosen

Bei 70% der Kinder aus unserer Studienpopulation wurde eine Bronchiolitis als Entlassungsdiagnose dokumentiert. Dies war somit die mit Abstand am häufigsten gestellte Diagnose bei Kindern mit RSV-bedingten Hospitalisierungen. Sehr ähnliche Zahlen finden sich in einer Studie von Resch et al., in der bei 71% der im Zeitraum von 1994-1998 aufgrund von RSV-Infektionen an der Grazer Kinderklinik hospitalisierten Kinder eine Bronchiolitis diagnostiziert wurde. (60) Auch in einer prospektiven Studie von Hall et al. aus den USA konnte bei 70% der Kinder mit RSV-bedingten Hospitalisierungen im Alter von <5 Jahren eine Bronchiolitis als Entlassungsdiagnose erhoben werden. (130)

In der Literatur wird zudem beschrieben, dass RSV-Infektionen mit extrapulmonalen Manifestationen einhergehen können, wobei unter anderem kardiovaskuläre und neurologische Komplikationen beschrieben werden. (91,101) Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde bei einem Kind die Diagnose einer Pneumonie mit RSV-bedingter Enzephalopathie und bei einem weiteren Kind die Diagnose einer Bronchiolitis mit Begleitmyokarditis dokumentiert.

4.5 Einfluss von Risikoerkrankungen auf den RSV-bedingten Krankheitsverlauf und den Schweregrad der Erkrankung

Durch den Vergleich verschiedener Subgruppen unserer Studienpopulation hinsichtlich klinischer Charakteristika konnte im Rahmen der vorliegenden Studie ermittelt werden, welchen Einfluss zugrundeliegende Erkrankungen auf den Krankheitsverlauf und den Schweregrad der Erkrankung bei Kindern mit RSV-bedingten Hospitalisierungen haben. So zeigte sich etwa in der Gruppe der Kinder mit zumindest einer der definierten Risikoerkrankungen (Frühgeburtlichkeit ≤ 36 SSW, BPD, HS-CHD, neurologische Erkrankungen, immunologische

Erkrankungen, CF) im Vergleich zu der Gruppe der Kinder ohne Risikoerkrankungen ein deutlich schwererer Krankheitsverlauf im Sinne einer längeren Hospitalisierungsdauer (MW: 10,6 vs. 7,1 Tage; $p < 0,001$), eines höheren LRI-Scores (MW: 3,6 vs. 3,2; $p < 0,001$), eines häufigeren (59% vs. 44,5%; $p = 0,001$) und länger dauernden (MW: 7,8 vs. 4,4 Tage; $p < 0,001$) Sauerstoffbedarfs, einer höheren PICU-Zuweisungsrate (35% vs. 11,5%; $p < 0,001$) und längeren PICU-Aufenthaltsdauer (MW: 10 vs. 5,9 Tage; $p = 0,001$) sowie einer häufigeren Beatmungsnotwendigkeit (25,5% vs. 5,5%; $p < 0,001$) und längeren Beatmungsdauer (MW: 8,6 vs. 5,8 Tage; $p = 0,042$). Zudem wurden die Kinder mit zumindest einer Risikoerkrankung signifikant häufiger antibiotisch therapiert (31% vs. 19%; $p = 0,001$). Des Weiteren betrafen beide im Rahmen der vorliegenden Studie dokumentierten Todesfälle Kinder mit schwerwiegenden zugrundeliegenden Erkrankungen. Auf diese wird in Kapitel 4.7 detailliert eingegangen. Zusätzlich wurden einzelne Hochrisikogruppen hinsichtlich des RSV-bedingten Krankheitsverlaufs untersucht. Dabei zeigte sich sowohl in der Gruppe der Frühgeborenen ≤ 36 SSW als auch in der Gruppe der Kinder mit HS-CHD ein deutlich schwererer Krankheitsverlauf als bei Kindern ohne zugrundeliegende Erkrankungen. Unsere Ergebnisse stimmen damit gut mit den bisherigen Erkenntnissen aus der Literatur überein, wonach das Risiko für schwerwiegende RSV-bedingte Krankheitsverläufe bei Frühgeborenen mit oder ohne BPD, bei Kindern mit CHD, sowie bei Kindern mit anderen zugrundeliegenden Erkrankungen (unter anderem bei immunsupprimierten Kindern und bei Kindern mit neurologischen Erkrankungen) erhöht ist. (112,118,119,122)

Zudem waren die Kinder mit zumindest einer zugrundeliegenden Erkrankung zum Zeitpunkt der RSV-bedingten stationären Aufnahme signifikant älter als Kinder ohne zugrundeliegende Erkrankungen (MW 14 vs. 4,9 Monate; $p < 0,001$). Passend zu dieser Beobachtung fanden sich im Vergleich zur Gruppe der Kinder im Alter von < 24 Monaten unter den Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten signifikant mehr Frühgeborene ($p = 0,049$) sowie Kinder mit BPD ($p = 0,001$), HS-CHD ($p < 0,001$), immunologischen Erkrankungen ($p < 0,001$), neurologischen Erkrankungen ($p = 0,002$) und CF ($p < 0,001$). Dies könnte auch eine Erklärung dafür sein, dass die Kinder im Alter von ≥ 24 Monaten eine längere Hospitalisierungsdauer ($p < 0,001$), einen längeren Sauerstoffbedarf ($p = 0,002$), eine höhere PICU-Zuweisungsrate

($p=0,023$) sowie eine häufigere Beatmungsnotwendigkeit ($p=0,026$) als Kinder im Alter von <24 Monaten aufwiesen. Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass RSV-Infektionen insbesondere bei Kindern mit zugrundeliegenden Erkrankungen auch über das zweite Lebensjahr hinaus mit schwerwiegenden Krankheitsverläufen einhergehen können.

4.6 Virale Ko-Infektionen und deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf

Bei 5% der Kinder aus unserer Studienpopulation wurden virale, respiratorische Ko-Infektionen nachgewiesen. Im Vergleich dazu werden in internationalen, prospektiven Studien mit 35-43% doch deutlich höhere virale Ko-Infektionsraten bei Kindern mit RSV-bedingten Hospitalisierungen beschrieben. (104–106) Die Tatsache, dass der Anteil an Kindern mit viralen Ko-Infektionen in unserer Studienpopulation derart niedrig ist, dürfte auf das retrospektive Design der vorliegenden Studie zurückzuführen sein, wodurch die Datenerhebung ausschließlich anhand der vorhandenen Befunde erfolgen konnte. Nachdem nicht alle Kinder im Rahmen des RSV-bedingten stationären Aufenthaltes auf das Vorliegen viraler, respiratorischer Ko-Infektionen untersucht wurden, ist es durchaus möglich, dass die tatsächliche Ko-Infektionsrate auch in unserer Studienpopulation deutlich höher ist.

Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger bei den Kindern mit viralen Ko-Infektionen waren in unserer Studie mit 35% Influenza-Viren, gefolgt von Adenoviren (27%) und Rhino-/Enteroviren (24%). Auch diesbezüglich weichen unsere Ergebnisse von jenen aus internationalen, prospektiven Studien ab. Diese dokumentierten am häufigsten Ko-Infektionen mit dem Rhinovirus, Ko-Infektionen mit Influenzaviren kamen hingegen deutlich seltener vor. (104,105)

Die Frage, inwiefern Ko-Infektionen den Krankheitsverlauf und den Schweregrad der Erkrankung bei Kindern mit RSV-Infektionen beeinflussen, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden, da sich die Studienlage diesbezüglich als widersprüchlich erweist. (11) In unserer Studie zeigte sich bei den Kindern mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen im Vergleich zu den Kindern ohne derartige

Ko-Infektionen ein höherer LRI-Score (MW 3,6 vs. 3,3; $p=0,049$), ein häufigerer Sauerstoffbedarf (65% vs. 46%; $p=0,014$), sowie eine häufigere Beatmungsnotwendigkeit (19% vs. 8,9%; $p=0,021$). Auch eine Therapie mit Kortikosteroiden wurde bei Kindern mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen signifikant häufiger eingesetzt (57% vs. 35%; $p=0,003$). Zudem betrafen beide im Rahmen der vorliegenden Studie dokumentierten Todesfälle Kinder mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen. Es fand sich dementsprechend auch diesbezüglich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p<0,001$). Des Weiteren waren die Kinder mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen zum Zeitpunkt der RSV-bedingten stationären Aufnahme signifikant älter als Kinder ohne Ko-Infektionen (MW 22,3 vs. 5,9 Monate; $p<0,001$). Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen einer prospektiven Studie von Mazur et al., in der gezeigt werden konnte, dass virale Ko-Infektionen bei älteren Kindern (≥ 6 Monate) signifikant häufiger auftreten als bei Kindern im Alter von <6 Monaten ($p<0,001$). (105) Als mögliche Ursachen hierfür werden die sinkenden Spiegel an mütterlichen Antikörpern mit einer daraus resultierenden erhöhten Infektanfälligkeit und die vermehrte Virusexposition bei älteren Kindern sowie die Verhinderung zusätzlicher viraler Infektionen durch die verstärkte Immunreaktion im Rahmen der RSV-Erstinfektion genannt. (105)

Um zu untersuchen, ob virale Ko-Infektionen auch bei jüngeren Kindern den RSV-bedingten Krankheitsverlauf beeinflussen, wurde im Rahmen der vorliegenden Studie eine zusätzliche Auswertung der erhobenen Daten für Kinder im Alter von <5 Jahren durchgeführt. In dieser Altersgruppe zeigte sich bei den Kindern mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen im Vergleich zu Kindern ohne derartige Ko-Infektionen eine längere Hospitalisierungsdauer (MW 9,5 vs. 7,6 Tage; $p=0,024$), ein häufigerer Sauerstoffbedarf (67% vs. 47%; $p=0,012$), sowie eine häufigere Beatmungsnotwendigkeit (18% vs. 8,7%; $p=0,033$). Zudem fand sich auch in dieser Altersgruppe bei Kindern mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen ein signifikant höheres Alter zum Zeitpunkt der RSV-bedingten Hospitalisierung (MW 6,9 vs. 4,7 Monate; $p=0,02$) sowie ein häufigerer Einsatz von Kortikosteroiden (52% vs. 35%; $p=0,024$).

Die in diesem Kapitel beschriebenen Ergebnisse, darunter insbesondere der bei Kindern mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen angedeutete schwerere

Krankheitsverlauf, müssen allerdings mit äußerster Vorsicht interpretiert werden. Aufgrund des retrospektiven Designs der vorliegenden Studie konnten ausschließlich vorhandene Befunde zur Datenerhebung herangezogen werden. Es wurden allerdings nicht alle Kinder der Studienpopulation auf das Vorliegen viraler, respiratorischer Ko-Infektionen getestet. Die Entscheidung, welche Kinder hinsichtlich viraler Ko-Infektionen untersucht wurden und auf welche Erreger getestet wurde, oblag dabei den behandelnden ÄrztInnen. Es ist daher möglich, dass vor allem Kinder mit schwerwiegenden Krankheitsverläufen auf das Vorliegen viraler Ko-Infektionen untersucht wurden. Dies könnte unsere Ergebnisse beeinflusst haben. Angesichts der aufgrund der genannten Limitationen eingeschränkten Aussagekraft unserer Ergebnisse und der Tatsache, dass sich auch in der Literatur teilweise widersprüchliche Daten hinsichtlich eines möglichen Einflusses von Ko-Infektionen auf den Krankheitsverlauf bei Kindern mit RSV-Infektionen finden (11), wird es in Zukunft der Durchführung weiterer, wenn möglich prospektiver Studien bedürfen, um zu klären, welche Auswirkungen virale Ko-Infektionen auf den Schweregrad RSV-bedingter Erkrankungen haben.

4.7 Todesfälle

Zwei Kinder aus unserer Studienpopulation (0,27%) verstarben im Verlauf der aufgrund einer respiratorischen Infektion mit positivem RSV-Nachweis erfolgten Hospitalisierung. Damit zeigte sich in unserer Studie, ähnlich den in Studien aus anderen europäischen Ländern dokumentierten Mortalitätsraten von 0,13% bis 0,33% bei Kindern mit RSV-bedingten Hospitalisierungen (63,157,160), eine geringe Letalität in Zusammenhang mit RSV-Infektionen. Beide im Rahmen der vorliegenden Studie dokumentierten Todesfälle betrafen dabei Kinder mit schwerwiegenden zugrundeliegenden Erkrankungen. Eines der Kinder war ein ehemaliges Frühgeborenes mit einer neurologischen Erkrankung, das zweite Kind war ein Reifgeborenes mit einer neurologischen Erkrankung. Damit stehen unsere Beobachtungen in Einklang mit den Ergebnissen einer Studie von Thorburn, in der gezeigt werden konnte, dass alle im Rahmen von RSV-Infektionen verstorbenen Kinder zugrundeliegende Erkrankungen aufwiesen. (177) Auch in weiteren

internationalen Studien wurden RSV-bedingte Todesfälle mehrheitlich bei Kindern mit zugrundeliegenden Erkrankungen dokumentiert. (178,179)

Insbesondere auffällig bei der Analyse der im Rahmen der vorliegenden Studie dokumentierten Todesfälle ist das mit 181 und 241 Monaten hohe Alter der beiden im Verlauf der RSV-Hospitalisierung verstorbenen Kinder. In einer Studie aus Kanada, in der retrospektiv alle in den Jahren 2003-2013 an 11 pädiatrischen Zentren dokumentierten, mit RSV-Infektionen in Zusammenhang stehenden Todesfälle bei Kindern im Alter von bis zu 18 Jahren untersucht wurden, zeigte sich, dass ein Großteil der verstorbenen Kinder (65,8%) ein Alter von ≤ 2 Jahren aufwies. (178) Dieses Ergebnis konnte im Rahmen der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Zudem konnte in der zuvor genannten kanadischen Studie gezeigt werden, dass 36,7% der dokumentierten Todesfälle Kinder mit nosokomialen RSV-Infektionen betrafen. (178) Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Kinder mit nosokomialen RSV-Infektionen hingegen aus der Studienpopulation ausgeschlossen. Es kann somit nicht beurteilt werden, ob es auch bei diesen Kindern zu RSV-bedingten Todesfällen gekommen ist.

Ob die Tatsache, dass in unserer Studie keine RSV-bedingten Todesfälle bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von ≤ 2 Jahren beobachtet wurden, auf die Anwendung der Palivizumab-Prophylaxe bei Hochrisikokindern in dieser Altersgruppe zurückzuführen ist, bleibt allerdings unklar. Im Vergleichszeitraum 1994-2000 wurde jedenfalls kein einziger Todesfall bei Kindern mit RSV-bedingten Hospitalisierungen an der Grazer Kinderklinik dokumentiert. (4,60)

Bei beiden verstorbenen Kindern aus unserer Studienpopulation konnten zusätzlich zu den RSV-Infektionen auch Ko-Infektionen mit Influenzaviren nachgewiesen werden. Diese Tatsache könnte maßgeblich zum letalen Verlauf bei diesen beiden Kindern mit RSV-Infektionen beigetragen haben.

4.8 RSV-Reinfektionen mit Hospitalisierung

14 Kinder aus unserer Studienpopulation (1,9%) mussten im Laufe des Studienzeitraums 2009-2015 aufgrund neuerlicher RSV-Infektionen rehospitalisiert werden. Aus der Literatur ist bekannt, dass RSV-Infektionen nicht zu einer

dauerhaften Immunität gegenüber dem Virus führen und dass rezidivierende Infektionen lebenslang auftreten können. (7) In unserer Studie zeigte sich, dass der Großteil (71%) der Kinder, die im Rahmen von RSV-Reinfektionen erneut hospitalisiert werden mussten, zumindest eine der erhobenen Risikoerkrankungen aufwiesen. Dies deutet darauf hin, dass RSV-Reinfektionen vor allem bei Kindern mit zugrundeliegenden Erkrankungen zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen mit der Notwendigkeit einer Hospitalisierung führen können.

4.9 Limitationen

Limitationen ergeben sich in erster Linie aufgrund des retrospektiven Designs der vorliegenden Studie. Es konnte nicht nachvollzogen werden, ob die RSV-Prophylaxe bei allen Kindern, die diese gemäß den Empfehlung der ÖGKJ (156) in den Jahren 2009-2015 erhalten hätten sollen, auch tatsächlich durchgeführt wurde. Zudem wurde die Palivizumab-Prophylaxe in der letzten RSV-Saison des Vergleichszeitraums (1999/2000) bei Frühgeborenen ≤ 28 SSW sowie bei Kindern mit BPD bereits eingesetzt. (4) Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass dies unsere Ergebnisse maßgeblich beeinflusst hat, da es sich dabei nur um einen kleinen Teil des gesamten Vergleichszeitraums (1994-2000) handelt. Die Identifikation der für die Studie relevanten Fälle erfolgte anhand einer Suche nach codierten ICD-10-Diagnosen. Es besteht daher die Möglichkeit, dass Kinder, die RSV-positiv gewesen wären, aber keine der definierten ICD-10-Codes zugeteilt bekamen, nicht in unserer Studienpopulation erfasst wurden. Zudem könnten manche Kinder, die tatsächlich eine RSV-Infektion gehabt hätten, bei denen allerdings kein RSV-Test durchgeführt wurde, unserer Studienpopulation entgangen sein. Die Datenerhebung erfolgte ausschließlich anhand der in der elektronischen Datenbank der PatientInnendokumentation verfügbaren Dokumente. Wir waren somit auf die sorgfältige und korrekte Dokumentation der Daten durch das betreuende medizinische Personal angewiesen. Einige Parameter konnten allerdings aufgrund der fehlenden Dokumentation in den uns zur Verfügung stehenden Unterlagen nur unvollständig erhoben werden. Insbesondere Informationen hinsichtlich demographischer Daten, etwa dem Geburtsgewicht, dem Vorhandensein und der Anzahl von Geschwistern sowie der Wohnsituation, waren lediglich lückenhaft

vorhanden. Bei der Auswertung dieser Daten wurden schließlich lediglich jene Kinder herangezogen, bei denen die Dokumentation nachvollziehbar war. Hierdurch ergaben sich je nach untersuchtem Parameter unterschiedliche Fallzahlen. Dies bedingt wiederum eine eingeschränkte Aussagekraft der hinsichtlich dieser Parameter gefundenen Ergebnisse. Auch das Gestationsalter wurde bei manchen Kindern nicht dokumentiert. Bei diesen wurde im Rahmen der Datenerhebung allerdings angenommen, dass es sich um Reifgeborene mit einem Gestationsalter von 40 SSW handelte. Des Weiteren sind die in der vorliegenden Studie gezeigten Ergebnisse hinsichtlich der Kinder mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen nur bedingt aussagekräftig. Die Entscheidung, welche Kinder auf das Vorliegen einer viralen Ko-Infektion getestet wurden, oblag den behandelnden ÄrztInnen. Nachdem nicht alle Kinder dahingehend untersucht wurden, könnte die virale Ko-Infektionsrate in unserer Studie falsch niedrig sein. Zudem ist es möglich, dass vor allem Kinder mit schwerwiegenden Krankheitsverläufen auf das Vorliegen viraler Ko-Infektionen untersucht wurden. Dies könnte die Ergebnisse des Vergleichs der Kinder mit und ohne Ko-Infektionen hinsichtlich der Schwere der Erkrankung verfälscht haben. Insgesamt sollten die Ergebnisse der Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Subgruppen mit einer gewissen Vorsicht interpretiert werden, da die Gruppengrößen teilweise sehr unterschiedlich waren. Obwohl die Erhebung, die Dokumentation und die Auswertung der Daten mit größter Sorgfalt und sehr gewissenhaft erfolgte, können Fehler nicht zur Gänze ausgeschlossen werden.

4.10 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde untersucht, welchen Einfluss die Anwendung der Palivizumab-Prophylaxe auf die RSV-Hospitalisierungsrate bei Hochrisikokindern (Frühgeborene mit oder ohne BPD und Kinder mit HS-CHD) hat. Entgegen unserer Hypothese zeigte sich, dass durch die Einführung der Palivizumab-Prophylaxe weder bei Frühgeborenen ≤ 32 SSW noch bei jenen ≤ 28 SSW eine signifikante Reduktion der RSV-bedingten Hospitalisierungsrate erreicht werden konnte. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Kindern mit HS-CHD eine signifikante Reduktion der RSV-Hospitalisierungsrate durch die Einführung der RSV-Prophylaxe mit Palivizumab. Angesichts unserer Ergebnisse kann vermutet

werden, dass der Einsatz der Palivizumab-Prophylaxe gemäß den aktuell gültigen Empfehlungen der ÖGKJ (156), insbesondere mit dem darin enthaltenen RSV-Risiko-Score für Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29-32 SSW, insgesamt nicht zu einer signifikanten Reduktion der RSV-Hospitalisierungsrate bei Frühgeborenen ≤ 32 SSW führt. Es stellt sich daher die Frage, ob die Empfehlungen für die Anwendung von Palivizumab möglicherweise geändert werden sollten. Entweder könnte die Empfehlung zur Anwendung der RSV-Prophylaxe auf alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29-32 SSW ausgedehnt werden, oder der Einsatz von Palivizumab könnte in dieser Populationsgruppe gar nicht mehr empfohlen werden. Des Weiteren konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass Kinder mit zumindest einer der erhobenen zugrundeliegenden Erkrankungen (Frühgeburtlichkeit ≤ 36 SSW, BPD, HS-CHD, neurologische Erkrankungen, immunologische Erkrankungen, CF) einen deutlich schwereren Krankheitsverlauf im Rahmen der RSV-bedingten Hospitalisierung aufwiesen als Kinder ohne zugrundeliegende Erkrankungen. Dies äußerte sich in Form einer längeren Hospitalisierungsdauer, eines höheren LRI-Scores, eines häufigeren und länger dauernden Sauerstoffbedarfs, einer höheren PICU-Zuweisungsrate und einer längeren PICU-Aufenthaltsdauer sowie einer häufigeren Beatmungsnotwendigkeit und einer längeren Beatmungsdauer bei den Kindern mit zugrundeliegenden Erkrankungen. Zudem betrafen beide im Rahmen der vorliegenden Studie dokumentierten Todesfälle Kinder mit schwerwiegenden zugrundeliegenden Erkrankungen. Auch bei der isolierten Auswertung der RSV-Hospitalisierungen von Frühgeborenen ≤ 36 SSW und der Kinder mit HS-CHD zeigte sich für diese Hochrisikokinder jeweils ein deutlich schwerer Krankheitsverlauf als bei Kindern ohne zugrundeliegende Erkrankungen. Auch bei den Kindern mit viralen, respiratorischen Ko-Infektionen fanden sich Hinweise darauf, dass diese im Vergleich zu den Kindern ohne derartige Ko-Infektionen einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf im Rahmen der RSV-bedingten Hospitalisierung durchmachten. Dieses Ergebnis muss allerdings mit äußerster Vorsicht interpretiert werden, da nicht alle Kinder aus unserer Studienpopulation auf das Vorliegen viraler Ko-Infektionen untersucht wurden. Um eindeutig beurteilen zu können, inwiefern virale, respiratorische Ko-Infektionen den RSV-bedingten Krankheitsverlauf beeinflussen, wird es in Zukunft der Durchführung weiterer, wenn möglich prospektiver Studien bedürfen.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2016.
2. Díez-Domingo J, Pérez-Yarza EG, Melero JA, Sánchez-Luna M, Aguilar MD, Blasco AJ, et al. Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect Dis*. 2014 Oct 30;14(1):544.
3. Broberg EK, Waris M, Johansen K, Snacken R, Penttinen P, European Influenza Surveillance Network. Seasonality and geographical spread of respiratory syncytial virus epidemics in 15 European countries, 2010 to 2016. *Euro Surveill*. 2018 Feb;23(5).
4. Resch B, Gusenleitner W, Müller W. The impact of respiratory syncytial virus infection: a prospective study in hospitalized infants younger than 2 years. *Infection*. 2002 Aug;30(4):193–7.
5. Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and Socioeconomic Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *J Infect Dis*. 2017 Jan 1;215(1):17–23.
6. Simoes EAF, DeVincenzo JP, Boeckh M, Bont L, Crowe JE, Griffiths P, et al. Challenges and Opportunities in Developing Respiratory Syncytial Virus Therapeutics. *J Infect Dis*. 2015 Mar 15;211(suppl 1):S1–20.
7. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Sep 2;13(9):2138–49.
8. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Apr;52(4):556–69.
9. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis*. 2018 Apr 11;217(9):1356–64.
10. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017 Sep 2;390(10098):946–58.
11. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther*. 2016 Sep;5(3):271–98.

12. Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, et al. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Infect Dis Ther*. 2018 Mar;7(1):87–120.
13. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care*. 2003 Mar;48(3):209–31; discussion 231-3.
14. Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: Past, present, and future. *Pediatr Pulmonol*. 2011 Apr;46(4):324–47.
15. Afonso CL, Amarasinghe GK, Bányai K, Bào Y, Basler CF, Bavari S, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. *Arch Virol*. 2016 Aug;161(8):2351–60.
16. Amarasinghe GK, Aréchiga Ceballos NG, Banyard AC, Basler CF, Bavari S, Bennett AJ, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2018. *Arch Virol*. 2018 Aug;163(8):2283–94.
17. Chidgey SM, Broadley KJ. Respiratory syncytial virus infections: characteristics and treatment. *J Pharm Pharmacol*. 2005 Nov;57(11):1371–81.
18. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:3–38.
19. Pangesti KNA, Abd El Ghany M, Walsh MG, Kesson AM, Hill-Cawthorne GA. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol*. 2018 Mar;28(2):e1968.
20. Domachowske JB, Rosenberg HF. Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Apr;12(2):298–309.
21. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*. 2001 Jun 21;344(25):1917–28.
22. Collins PL, Melero JA. Progress in understanding and controlling respiratory syncytial virus: still crazy after all these years. *Virus Res*. 2011 Dec;162(1–2):80–99.
23. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory Syncytial Virus—A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Dec;45(3):331–79.
24. Ren L, Xiao Q, Zhou L, Xia Q, Liu E. Molecular characterization of human respiratory syncytial virus subtype B: A novel genotype of subtype B circulating in China. *J Med Virol*. 2015 Jan;87(1):1–9.
25. Cane PA. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol*. 2001 Mar;11(2):103–16.
26. Graham BS, Modjarrad K, McLellan JS. Novel antigens for RSV vaccines. *Curr Opin Immunol*. 2015 Aug;35:30–8.

27. Melero JA, Mas V, McLellan JS. Structural, antigenic and immunogenic features of respiratory syncytial virus glycoproteins relevant for vaccine development. *Vaccine*. 2017;35(3):461–8.
28. Bakker SE, Duquerroy S, Galloux M, Loney C, Conner E, Eléouët J-F, et al. The respiratory syncytial virus nucleoprotein-RNA complex forms a left-handed helical nucleocapsid. *J Gen Virol*. 2013 Aug;94(Pt 8):1734–8.
29. Oliveira AP, Simabuco FM, Tamura RE, Guerrero MC, Ribeiro PGG, Libermann TA, et al. Human respiratory syncytial virus N, P and M protein interactions in HEK-293T cells. *Virus Res*. 2013 Oct;177(1):108–12.
30. MacLellan K, Loney C, Yeo RP, Bhella D. The 24-angstrom structure of respiratory syncytial virus nucleocapsid protein-RNA decameric rings. *J Virol*. 2007 Sep;81(17):9519–24.
31. Tawar RG, Duquerroy S, Vonnrhein C, Varela PF, Damier-Piolle L, Castagné N, et al. Crystal structure of a nucleocapsid-like nucleoprotein-RNA complex of respiratory syncytial virus. *Science*. 2009 Nov 27;326(5957):1279–83.
32. Förster A, Maertens GN, Farrell PJ, Bajorek M. Dimerization of matrix protein is required for budding of respiratory syncytial virus. *J Virol*. 2015 Apr;89(8):4624–35.
33. Meshram CD, Baviskar PS, Ognibene CM, Oomens AGP. The Respiratory Syncytial Virus Phosphoprotein, Matrix Protein, and Fusion Protein Carboxy-Terminal Domain Drive Efficient Filamentous Virus-Like Particle Formation. *J Virol*. 2016 Dec 1;90(23):10612–28.
34. Mitra R, Baviskar P, Duncan-Decocq RR, Patel D, Oomens AGP. The human respiratory syncytial virus matrix protein is required for maturation of viral filaments. *J Virol*. 2012 Apr;86(8):4432–43.
35. Kiss G, Holl JM, Williams GM, Alonas E, Vanover D, Lifland AW, et al. Structural analysis of respiratory syncytial virus reveals the position of M2-1 between the matrix protein and the ribonucleoprotein complex. *J Virol*. 2014 Jul;88(13):7602–17.
36. Yang P, Zheng J, Wang S, Liu P, Xie M, Zhao D. Respiratory syncytial virus nonstructural proteins 1 and 2 are crucial pathogenic factors that modulate interferon signaling and Treg cell distribution in mice. *Virology*. 2015 Nov;485:223–32.
37. Schmidt ME, Varga SM. Modulation of the host immune response by respiratory syncytial virus proteins. *J Microbiol*. 2017 Mar;55(3):161–71.
38. McLellan JS, Ray WC, Peeples ME. Structure and function of respiratory syncytial virus surface glycoproteins. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:83–104.
39. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory Syncytial Virus: The Influence of Serotype and Genotype Variability on Clinical Course of Infection. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 6;18(8):1717.

40. Canedo-Marroquín G, Acevedo-Acevedo O, Rey-Jurado E, Saavedra JM, Lay MK, Bueno SM, et al. Modulation of Host Immunity by Human Respiratory Syncytial Virus Virulence Factors: A Synergic Inhibition of Both Innate and Adaptive Immunity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:367.
41. Choi EH, Lee HJ. Genetic Diversity and Molecular Epidemiology of the G Protein of Subgroups A and B of Respiratory Syncytial Viruses Isolated over 9 Consecutive Epidemics in Korea. *J Infect Dis.* 2000 May;181(5):1547–56.
42. Tian D, Battles MB, Moin SM, Chen M, Modjarrad K, Kumar A, et al. Structural basis of respiratory syncytial virus subtype-dependent neutralization by an antibody targeting the fusion glycoprotein. *Nat Commun.* 2017 Nov 30;8(1):1877.
43. Mufson MA, Örvell C, Rafnar B, Norrby E. Two Distinct Subtypes of Human Respiratory Syncytial Virus. *J Gen Virol.* 1985 Oct;66(10):2111–24.
44. Peret TCT, Hall CB, Schnabel KC, Golub JA, Anderson LJ. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol.* 1998 Sep;79(9):2221–9.
45. Sullender WM. Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. *Clin Microbiol Rev.* 2000 Jan;13(1):1–15.
46. Peret TCT, Hall CB, Hammond GW, Piedra PA, Storch GA, Sullender WM, et al. Circulation Patterns of Group A and B Human Respiratory Syncytial Virus Genotypes in 5 Communities in North America. *J Infect Dis.* 2000 Jun;181(6):1891–6.
47. Rodriguez-Fernandez R, Tapia LI, Yang C-F, Torres JP, Chavez-Bueno S, Garcia C, et al. Respiratory Syncytial Virus Genotypes, Host Immune Profiles, and Disease Severity in Young Children Hospitalized With Bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2018 Jan 1;217(1):24–34.
48. Liu W, Chen D, Tan W, Xu D, Qiu S, Zeng Z, et al. Epidemiology and Clinical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B Detected with Multiplex Real-Time PCR. *PLoS One.* 2016 Oct 20;11(10):e0165108.
49. Papadopoulos NG, Gourgiotis D, Javadyan A, Bossios A, Kallergi K, Psarras S, et al. Does respiratory syncytial virus subtype influences the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants? *Respir Med.* 2004 Sep;98(9):879–82.
50. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of Respiratory Syncytial Virus Infection Is Related to Virus Strain. *J Infect Dis.* 1997 Apr;175(4):814–20.
51. Jafri HS, Wu X, Makari D, Henrickson KJ. Distribution of Respiratory Syncytial Virus Subtypes A and B Among Infants Presenting to the Emergency Department With Lower Respiratory Tract Infection or Apnea. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Apr;32(4):335–40.

52. Laham FR, Mansbach JM, Piedra PA, Hasegawa K, Sullivan AF, Espinola JA, et al. Clinical Profiles of Respiratory Syncytial Virus Subtypes A AND B Among Children Hospitalized with Bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Aug;36(8):808–10.
53. Tran DN, Pham TMH, Ha MT, Tran TTL, Dang TKH, Yoshida L-M, et al. Molecular Epidemiology and Disease Severity of Human Respiratory Syncytial Virus in Vietnam. *PLoS One.* 2013 Jan 22;8(1):e45436.
54. Hornsleth A, Klug B, Nir M, Johansen J, Hansen KS, Christensen LS, et al. Severity of respiratory syncytial virus disease related to type and genotype of virus and to cytokine values in nasopharyngeal secretions. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Dec;17(12):1114–21.
55. Fodha I, Vabret A, Ghedira L, Seboui H, Chouchane S, Dewar J, et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: Association between viral load, virus subgroup, and disease severity. *J Med Virol.* 2007 Dec;79(12):1951–8.
56. Chi H, Liu H-F, Weng L-C, Wang N-Y, Chiu N-C, Lai M-J, et al. Molecular Epidemiology and Phylodynamics of the Human Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein in Northern Taiwan. *PLoS One.* 2013 May 29;8(5):e64012.
57. Esposito S, Piralla A, Zampiero A, Bianchini S, Di Pietro G, Scala A, et al. Characteristics and Their Clinical Relevance of Respiratory Syncytial Virus Types and Genotypes Circulating in Northern Italy in Five Consecutive Winter Seasons. *PLoS One.* 2015 Jun 5;10(6):e0129369.
58. Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, Tamerius J, Simonsen L, Miller MA, et al. Latitudinal Variations in Seasonal Activity of Influenza and Respiratory Syncytial Virus (RSV): A Global Comparative Review. *PLoS One.* 2013 Feb 14;8(2):e54445.
59. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan;30(1):277–319.
60. Resch B, Gusenleitner W, Mandl C, Müller W. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Southern Austria. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Jun;19(6):587–8.
61. Anestad G. Surveillance of respiratory viral infections by rapid immunofluorescence diagnosis, with emphasis on virus interference. *Epidemiol Infect.* 1987 Oct;99(2):523–31.
62. Reyes M, Eriksson M, Bennet R, Hedlund K-O, Ehrnst A. Regular pattern of respiratory syncytial virus and rotavirus infections and relation to weather in Stockholm, 1984-1993. *Clin Microbiol Infect.* 1997 Dec;3(6):640–6.
63. Eriksson M, Bennet R, Rotzén-Östlund M, von Sydow M, Wirtgart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr.* 2002;91(5):593–8.

64. 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(1):20.
65. Weigl JAI, Puppe W, Schmitt H-J. Seasonality of Respiratory Syncytial Virus-Positive Hospitalizations in Children in Kiel, Germany, over a 7-Year Period. *Infection.* 2002 Aug;30(4):186–92.
66. Mlinaric-Galinovic G, Welliver RC, Vilibic-Cavlek T, Ljubin-Sternak S, Drazenovic V, Galinovic I, et al. The biennial cycle of respiratory syncytial virus outbreaks in Croatia. *Virol J.* 2008 Jan 28;5(1):18.
67. Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Frey U, Aebi C. Two-Year Periodicity of Respiratory Syncytial Virus Epidemics in Switzerland. *Infection.* 2003 Mar;31(2):75–80.
68. Mullins JA, Lamonte AC, Bresee JS, Anderson LJ. Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Oct;22(10):857–62.
69. Rose EB, Wheatley A, Langley G, Gerber S, Haynes A. Respiratory Syncytial Virus Seasonality - United States, 2014-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Jan 19;67(2):71–6.
70. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet.* 1999 Sep 4;354(9181):847–52.
71. Resch B. Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *World J Clin Pediatr.* 2012 Oct 8;1(3):8–12.
72. Tian D-D, Jiang R, Chen X-J, Ye Q. Meteorological factors on the incidence of MP and RSV pneumonia in children. *PLoS One.* 2017 Mar 10;12(3):e0173409.
73. Hall CB, Douglas RG, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun.* 1981 Sep;33(3):779–83.
74. Hall CB. Respiratory syncytial virus: its transmission in the hospital environment. *Yale J Biol Med.* 1982;55(3–4):219–23.
75. Eiland LS. Respiratory syncytial virus: diagnosis, treatment and prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2009 Apr;14(2):75–85.
76. French CE, McKenzie BC, Coope C, Rajanaidu S, Paranthaman K, Pebody R, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review. *Influenza Other Respi Viruses.* 2016 Jul;10(4):268–90.
77. Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016 Apr;3(2):63–71.
78. Hall CB. Nosocomial Respiratory Syncytial Virus Infections: The ‘Cold War’ Has Not Ended. *Clin Infect Dis.* 2000 Aug;31(2):590–6.

79. Fonceca AM, Chopra A, Levy A, Noakes PS, Poh MW-P, Bear NL, et al. Infective respiratory syncytial virus is present in human cord blood samples and most prevalent during winter months. *PLoS One*. 2017 Apr 24;12(4):e0173738.
80. Bont L, Baraldi E, Fauroux B, Greenough A, Heikkinen T, Manzoni P, et al. RSV—Still More Questions Than Answers. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Nov;33(11):1177–9.
81. Graham BS. Vaccine development for respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol*. 2017;23:107–12.
82. Manzoni P, Paes B, Resch B, Carbonell-Estrany X, Bont L. High risk for RSV bronchiolitis in late preterms and selected infants affected by rare disorders: a dilemma of specific prevention. *Early Hum Dev*. 2012 May;88 Suppl 2:S34–41.
83. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.
84. Carande EJ, Pollard AJ, Drysdale SB. Management of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: 2015 Survey of Members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2016;2016:9139537.
85. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, Madhi SA, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Heal*. 2017 Oct 1;5(10):e984–91.
86. Resch B, Kurath-Koller S, Hahn J, Raith W, Köstenberger M, Gamillscheg A. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations over three consecutive seasons in children with congenital heart disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Jul;35(7):1165–9.
87. Falsey AR. Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 25;28(2):171–81.
88. Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection: An Illness for All Ages. *Clin Chest Med*. 2017 Mar;38(1):29–36.
89. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):179–86.
90. Meng J, Stobart CC, Hotard AL, Moore ML. An Overview of Respiratory Syncytial Virus. *PLoS Pathog*. 2014 Apr 24;10(4):e1004016.
91. Bohmwald K, Espinoza JA, Rey-Jurado E, Gómez RS, González PA, Bueno SM, et al. Human Respiratory Syncytial Virus: Infection and Pathology. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 3;37(04):522–37.

92. Rohwedder A, Keminer O, Forster J, Schneider K, Schneider E, Werchau H. Detection of respiratory syncytial virus RNA in blood of neonates by polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 1998 Apr;54(4):320–7.
93. Zlateva KT, Van Ranst M. Detection of subgroup B respiratory syncytial virus in the cerebrospinal fluid of a patient with respiratory syncytial virus pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Nov;23(11):1065–6.
94. Rossi GA, Colin AA. Respiratory syncytial virus-Host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Jun;28(4):320–31.
95. Hartmann F, Fiori HH, Ramos Garcia PC, Piva J, Fiori RM. Surfactant deficiency in infants with severe acute viral bronchiolitis. *J Pediatr*. 2014 Jun;164(6):1432–5.
96. Gomez RS, Guisle-Marsollier I, Bohmwald K, Bueno SM, Kalergis AM. Respiratory Syncytial Virus: Pathology, therapeutic drugs and prophylaxis. *Immunol Lett*. 2014 Nov;162(1):237–47.
97. Russell CD, Unger SA, Walton M, Schwarze J. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Apr;30(2):481–502.
98. Simoes EA, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Feb;22(2 Suppl):S13-8; discussion S18-20.
99. Lambert L, Sagfors AM, Openshaw PJM, Culley FJ. Immunity to RSV in Early-Life. *Front Immunol*. 2014 Sep 29;5:466.
100. Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *J Pediatr*. 2009 Nov;155(5):728–33.
101. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection – a systematic review. *Crit Care*. 2006 Jul 19;10(4):R107.
102. Ng Y, Cox C, Atkins J, Butler IJ. Encephalopathy Associated With Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *J Child Neurol*. 2001 Feb;16(2):105–8.
103. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, Paes B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, et al. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther*. 2017 Jun;6(2):173–97.
104. Calvo C, García-García ML, Pozo F, Paula G, Molinero M, Calderón A, et al. Respiratory Syncytial Virus Coinfections With Rhinovirus and Human Bocavirus in Hospitalized Children. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(42):e1788.

105. Mazur NI, Bont L, Cohen AL, Cohen C, von Gottberg A, Groome MJ, et al. Severity of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection With Viral Coinfection in HIV-Uninfected Children. *Clin Infect Dis*. 2017 Feb 15;64(4):443–50.
106. Brand HK, de Groot R, Galama JMD, Brouwer ML, Teuwen K, Hermans PWM, et al. Infection with multiple viruses is not associated with increased disease severity in children with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Apr;47(4):393–400.
107. van Houten CB, Naaktgeboren C, Buiteman BJM, van der Lee M, Klein A, Srugo I, et al. Antibiotic Overuse in Children with Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Nov;37(11):1077–81.
108. RKI - RKI-Ratgeber - Respiratorische Synzytial-Virus-Infektionen (RSV) [Internet]. [cited 2018 Nov 1]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html
109. Popow-Kraupp T, Aberle JH. Diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *Open Microbiol J*. 2011;5:128–34.
110. Henrickson KJ, Hall CB. Diagnostic Assays for Respiratory Syncytial Virus Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Nov;26(11 Suppl):S36–40.
111. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014 Nov 1;134(5):e1474-502.
112. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simões EAF, Bont L, Checchia PA, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Preterm Infants Without Chronic Lung Disease or Congenital Heart Disease. *Infect Dis Ther*. 2016 Dec;5(4):417–52.
113. Resch B. Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants - an Update on Palivizumab Prophylaxis. *Open Microbiol J*. 2014;8:71–7.
114. Langley GF, Anderson LJ. Epidemiology and Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections Among Infants and Young Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jun;30(6):510–7.
115. Baraldi E, Carraro S, Filippone M. Bronchopulmonary dysplasia: Definitions and long-term respiratory outcome. *Early Hum Dev*. 2009 Oct;85(10 Suppl):S1–3.
116. Sommer C, Resch B, Simões EAF. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011;5:144–54.
117. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun;163(7):1723–9.

118. Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Bont L, Checchia PA, Simões EAF, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Chronic Lung Disease. *Infect Dis Ther.* 2016 Dec;5(4):453–71.
119. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simões EAF, Fauroux B, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. *Infect Dis Ther.* 2017 Mar;6(1):37–56.
120. Ozyurt A, Narin N, Baykan A, Argun M, Pamukcu O, Zararsiz G, et al. Efficacy of palivizumab prophylaxis among infants with congenital heart disease: A case control study. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Oct;50(10):1025–32.
121. Friedman D, Fryzek J, Jiang X, Bloomfield A, Ambrose CS, Wong PC. Respiratory syncytial virus hospitalization risk in the second year of life by specific congenital heart disease diagnoses. *PLoS One.* 2017;12(3):e0172512.
122. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Children with Chronic Diseases. *Infect Dis Ther.* 2017 Sep;6(3):383–411.
123. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014 Aug 1;134(2):e620-38.
124. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Müller A, Seidenberg J, et al. Hospitalized Children With Respiratory Syncytial Virus Infection and Neuromuscular Impairment Face an Increased Risk of a Complicated Course. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Jun;26(6):485–91.
125. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC. *Duale Reihe Pädiatrie.* 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
126. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simoes EAF, Stensballe LG. Chronic Diseases, Chromosomal Abnormalities, and Congenital Malformations as Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Hospitalization: A Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2012 Mar;54(6):810–7.
127. Bloemers BLP, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RBJ, Broers CJM, van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics.* 2007 Oct 1;120(4):e1076-81.
128. Resch B, Liziczai K, Reiterer F, Freidl T, Haim M, Urlesberger B. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in children with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Neonatol.* 2018 Apr;59(2):184–8.

129. Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003 Nov;143(5 Suppl):S118-26.
130. 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 5;360(6):588–98.
131. 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.
132. 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.
133. 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*. 2005 Jun;50(5):397–403.
134. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas 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.
135. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015 Dec;5(2):020416.
136. Haerskjold A, Kristensen K, Kamper-Jørgensen M, Andersen A-MN, Ravn H, Stensballe LG. Risk Factors for Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-based Cohort Study of Danish Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Jan;35(1):61–5.
137. Resch B, Kurath S, Manzoni P. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Open Microbiol J*. 2011;5:135–43.
138. Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, Melero JA, Langedijk AC, Horsley N, et al. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. *Lancet Infect Dis*. 2018 Oct;18(10):e295–311.
139. Huang K, Wu H. Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection: From Vaccine to Antibody. *Microbiol Spectr*. 2014 Aug;2(4):AID-0014-2014.

140. 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 Oct;51(10):1088–96.
141. Mitchell I, Wong SK, Paes B, Ruff M, Bjornson C, Li A, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis in cystic fibrosis: the Canadian registry of palivizumab data (2005–2016). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Jul;37(7):1345–52.
142. Gaboli M, de la Cruz ÒA, de Agüero MI, Moreno-Galdó A, Pérez G, Sánchez-Solís de Querol M. Use of palivizumab in infants and young children with severe respiratory disease: A delphi study. *Pediatr Pulmonol*. 2014 May 1;49(5):490–502.
143. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, Nicholes P, Chawla V, Kelly T, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000–2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Jun;35(6):484–9.
144. Pinter M, Geiger R. Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe bei Kindern mit angeborenem Herzfehler. *Monatsschrift Kinderheilkd*. 2005 Sep;153(9):878–80.
145. Resch B, Gusenleitner W, Müller WD, Haas J. Observational study of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations and use of palivizumab in premature infants aged 29–32 weeks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Feb;25(2):120–2.
146. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*. 1998 Sep 1;102(3):531–7.
147. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, 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.
148. Synagis | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2019 Jan 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synagis>
149. Resch B, Sommer C, Nuijten MJC, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V, et al. Cost-effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Children, Based on Long-term Epidemiologic Data From Austria. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jan;31(1):e1–8.
150. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics*. 1998 Nov;102(5):1211–6.

151. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014 Aug 1;134(2):415–20.
152. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. AWMF-LL 048-012 S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ Aktualisierung 2017/2018 [Internet]. [cited 2019 Feb 1]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren_RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf
153. Zaknun D, Resch B, Jürgenssen O, Sterniste W, Kaufersch, W Schweintzger G, Trawöger R, et al. Prävention der Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infektion bei Frühgeborenen mit Palivizumab (Synagis®). *Monatsschrift Kinderheilkd*. 2001;149(2):176–8.
154. Resch B, Urlsberger B, Müller WD, Berger A. Empfehlungen zur Respiratory Syncytial Virus-Prophylaxe bei Frühgeborenen mit Palivizumab (Synagis®) – Update 2003. *Monatsschrift Kinderheilkd*. 2004;152(2):223–4.
155. Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ). Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankung. *Monatsschrift Kinderheilkd*. 2008 Apr;156(4):381–3.
156. Resch B. Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)-Prophylaxe. *Pädiatrie & Pädologie*. 2009;44(2):38–9.
157. Fjaerli H-O, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993–2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatr*. 2004 Dec 17;4(1):25.
158. Lanari M, Giovannini M, Giuffré L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, et al. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Jun 1;33(6):458–65.
159. 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 1;132(2):e341–8.
160. Hervás D, Reina J, Yañez A, Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Aug 13;31(8):1975–81.

161. Pisesky A, Benchimol EI, Wong CA, Hui C, Crowe M, Belair M-A, et al. Incidence of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection amongst Children in Ontario, Canada: A Population-Based Study Using Validated Health Administrative Data. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150416.
162. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-Hübinger AM, Schildgen O, Weimann E, et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr*. 2007 Dec;166(12):1273–83.
163. Resch B, Bramreiter VS, Kurath-Koller S, Freidl T, Urlsberger 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 Jun;36(6):1057–62.
164. Svensson C, Berg K, Sigurs N, Trollfors B. Incidence, risk factors and hospital burden in children under five years of age hospitalised with respiratory syncytial virus infections. *Acta Paediatr*. 2015 Sep 1;104(9):922–6.
165. Jepsen MT, Trebbien R, Emborg HD, Krause TG, Schønning K, Voldstedlund M, et al. Incidence and seasonality of respiratory syncytial virus hospitalisations in young children in Denmark, 2010 to 2015. *Euro Surveill*. 2018 Jan;23(3).
166. 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 1;25(12):1188–90.
167. Cilla G, Sarasua A, Montes M, Arostegui N, Vicente D, Pérez-Yarza E, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. *Epidemiol Infect*. 2006 Jun;134(3):506–13.
168. Rossi GA, Medici MC, Arcangeletti MC, Lanari M, Merolla R, Paparatti UDL, et al. Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. *Eur J Pediatr*. 2007 Dec;166(12):1267–72.
169. Forster J, Ihorst G, Rieger CHL, Stephan V, Frank H-D, Gurth H, et al. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr*. 2004 Dec;163(12):709–16.
170. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr*. 1998;157(3):215–20.
171. Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Saleh N, et al. Comparison of Human Metapneumovirus, Respiratory Syncytial Virus and Influenza A Virus Lower Respiratory Tract Infections in Hospitalized Young Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Apr;25(4):320–4.

172. Berner R, Schwoerer F, Schumacher RF, Meder M, Forster J. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German paediatric hospital from 1988 to 1999. *Eur J Pediatr*. 2001 Sep;160(9):541–7.
173. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics*. 2004 Jun 1;113(6):1758–64.
174. Asner SA, Petrich A, Hamid JS, Mertz D, Richardson SE, Smieja M. Clinical severity of rhinovirus/enterovirus compared to other respiratory viruses in children. *Influenza Other Respi Viruses*. 2014 Jul 1;8(4):436–42.
175. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995 Feb;126(2):212–9.
176. Weigl JA, Puppe W, Rockahr S, Schmitt HJ. Burden of Disease in Hospitalized RSV-positive Children in Germany. *Klin Pädiatrie*. 2002 Nov;214(6):334–42.
177. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 2009 Feb 1;94(2):99–103.
178. Tam J, Papenburg J, Fanella S, Asner S, Barton M, Bergeron C, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study of Respiratory Syncytial Virus-associated Deaths in Pediatric Patients in Canada, 2003–2013. *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 1;68(1):113–9.
179. Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, Sheng X. Respiratory syncytial virus-associated mortality in hospitalized infants and young children. *Pediatrics*. 2015 Jan 1;135(1):e24-31.