

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Schwerpunkt Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose
Leiter: Prof. Dr. S. Zielen

**Retrospektive Analyse der RSV Bronchiolitis bei
hospitalisierten Kindern im ersten Lebensjahr**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Laura Schader

aus Groß-Umstadt

Frankfurt am Main, 2021

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Schwerpunkt Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose
Leiter: Prof. Dr. S. Zielen

**Retrospektive Analyse der RSV Bronchiolitis bei
hospitalisierten Kindern im ersten Lebensjahr**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Laura Schader

aus Groß-Umstadt

Frankfurt am Main, 2021

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Stefan Zielen
Korreferent/in:	Prof. Dr Holger Rabenau
Tag der mündlichen Prüfung:	05.07.2022

1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis.....	5
2.	Einleitung	6
3.	Zielsetzung.....	15
4.	Patienten und Methodik.....	16
4.1.	Patientencharakteristika und Fallzahlen.....	16
4.2.	Analyse.....	17
4.3.	Laboruntersuchungen.....	18
4.3.1.	RSV-Nachweis.....	18
4.3.2.	Sauerstoffsättigung	18
4.3.3.	CRP.....	18
4.3.4.	Eosinophile	19
4.4.	Statistik.....	19
5.	Ergebnisse	20
5.1.	Fallzahlen.....	20
5.2.	Vergleich der Patienten mit und ohne Bronchiolitis.....	25
5.3.	Vergleich der Schwere der Erkrankung mit den CRP-Werten.....	25
5.4.	Analyse der Antibiotika Therapie	26
5.4.1.	Antibiotika Therapie und Liegezeit	26
5.4.2.	Antibiotika Therapie und CRP	27
5.5.	Analyse der Eosinophilen in Bezug zur Wiedervorstellung	30
6.	Diskussion.....	32
7.	Zusammenfassung.....	42
8.	Abstract.....	44
9.	Abkürzungsverzeichnis	46
10.	Literaturverzeichnis	47
11.	Danksagung.....	58
12.	Anhang.....	59
12.1.	Ethikvotum	59
12.2.	Publikation.....	60
12.3.	Excel-Tabellen.....	64
12.3.1.	Excel-Tabelle FG	64
12.3.2.	Excel-Tabelle RG mit Bronchiolitis	66
12.3.3.	Excel-Tabelle RG ohne Bronchiolitis	70
13.	Schriftliche Erklärung	77

2. Einleitung

Das Respiratorische Syncytial-Virus, RSV, ist weltweit einer der wichtigsten und häufigsten Erreger für eine schwere Atemwegserkrankung bei Säuglingen und Kleinkindern.¹ Zu den Risikogruppen einer RSV-Infektion zählen unreife Frühgeborene (FG), Säuglinge, Patienten mit schweren Lungenerkrankungen (z. B. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)), schweren kardialen- oder neurologischen Erkrankungen, chromosomalen Aberrationen und Immundefekten. Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen zeigen eine vermehrte Rate an Intensivpflichtigkeit mit erhöhtem Risiko für eine endotracheale Intubation.² Des Weiteren werden allgemeine Risikofaktoren definiert, zu denen Mehrlingsgeburten, männliches Geschlecht, Krippebesuche, Geschwisterkinder im Kleinkindalter, Raucher im Haushalt, niedriger sozialer Status der Eltern, Unterernährung, positive Familienanamnese für Atopie oder Asthma, Aufwachsen in Höhenlagen, Alter unter sechs Monaten und niedrige RSV-Antikörper im Nabelschnurblut zählen.¹⁻⁵

Der Grund dafür, dass FG häufig an schwereren Verläufen leiden, liegt am kleineren Lungenvolumen, der geringeren Gasaustauschfläche, sowie der kleineren Atemwege. Ebenso ist die Immunität bei Patienten im jüngeren Gestationsalter herabgesetzt, wodurch die Virusabwehr eingeschränkt ist. Eine dänische Studie untersuchte 421.943 Kinder auf Risikofaktoren für eine RSV-Infektion, mit dem Ergebnis, dass die Inzidenz bei Kindern, die zwischen der 23.–32. SSW geboren wurden, mit 50,8 % vs 14,1 % bei Kindern mit Geburtsalter zwischen der 37.–41. SSW erhöht ist. Somit stellt sich ein niedriges Gestationsalter als Risikofaktor dar.⁶

Die Erkrankungen und Hospitalisierungen treten saisonal gehäuft mit regionalen Unterschieden auf.⁷ In Deutschland treten die meisten Infektionen von Dezember bis April auf, wobei der genaue Zeitraum sich jährlich verschieben kann.⁸ 90 % der Erkrankungen erscheinen als Primärinfektion in den ersten zwei Lebensjahren. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um Infektionen der oberen Atemwege. Bei Erwachsenen und älteren Kindern zeigen sich im Rahmen der Infektion Erkältungssymptome, die selbstständig wieder abklingen.

Die Infektion kann sich zuerst als Schnupfen, Husten und ggf. Pharyngitis und Otitis media äußern, greift jedoch in den Risikogruppen schneller auf den unteren Respirationstrakt über.

Das RS-Virus ist der Haupterreger einer Bronchiolitis, welcher durch Dyspnoe und Ventilationsversagen für ca. drei Millionen Hospitalisationen und ca. 64–66 Millionen Todesfälle jährlich weltweit verantwortlich ist.^{9,10} Gefürchtete Komplikationen sind eine Pneumonie und Atemversagen, sowie eine bronchiale Hyperreagibilität als Langzeitkomplikation. In selten Fällen kann besonders in speziellen Patientengruppen, wie z. B. bei Lungentransplantierten, eine Bronchiolitis obliterans auftreten.¹¹ Bei Kleinkindern kann es im Sinne einer akuten Komplikation zu Apnoe-Phasen kommen. Ein 2009 veröffentlichtes Review zeigte, dass die Apnoeraten zwischen 1,2 % bis 23,8 % liegen, wobei die Inzidenz bei Kindern, die jünger als drei Monate alt sind, erhöht ist.¹² Reinfektionen treten häufig als schwere Verläufe auf, wohingegen sekundäre bakterielle Infektionen selten vorkommen.

Das humanpathogene RS-Virus gehört zu der Gruppe der Paramyxoviridae und wird unterteilt in Gruppe A- und Gruppe B-Viren, wobei die Gruppe A-Viren überwiegen. Die Übertragung findet als Tröpfcheninfektion statt, mit einer mittleren Inkubationszeit von vier bis sechs Tagen (Spannweite zwei bis acht Tage). Erstmalig wurde das RS-Virus 1956 aus einem Schimpansen isoliert.¹² Es besitzt eine doppelschichtige Lipidhülle, welche es ihm ermöglicht, mit dem zilientragenden Lungenepithel zu verschmelzen. Dabei binden Glykoproteinrezeptoren des Virus an Rezeptoren des Epithels und die RNA wird in die Wirtszelle geschleust. Das Genom codiert für zehn Proteine, hierunter sind die wichtigsten das Glykoprotein G für die Adhäsion des Virus und das Protein F als Fusionsprotein, welches zur Ausbildung von Synzytien führt.¹³ Es folgt eine immunologische Reaktion: zytotoxische T-Zellen werden aktiviert, die Epithelzellen werden zerstört und nekrotisch, was eine Dysfunktion der Zilien und damit Störung der Sekretbildung bedingt. Durch migrierte Immunzellen und Zelldetritus kommt es zu einer Obstruktion der Bronchiolen und der damit einhergehenden Symptomatik.⁹

Das angeborene (unspezifische) Immunsystem rekrutiert nach Infektion über einen Zytokin-release Effektorzellen und Phagozyten. Zusätzlich wird dieser

Ablauf durch das Protein F unterstützt, welches über CD14 („CD“ von Cluster of differentiation) und Toll-like Rezeptor 4 (TLR4) das angeborene Immunsystem aktiviert.¹⁴ Als weiteren Verteidigungsmechanismus konnte eine Erhöhung der Surfactant Proteine A, B und D im Bronchialsekret von infizierten Patienten ausgemacht werden.¹³

Ganz verstanden ist die Immunreaktion noch nicht, jedoch vermutet man, dass das Virus vorrangig die superfiziellen Zilien-tragenden Zellen der oberen Atemwege und das Epithel der kleinen Bronchiolen, sowie die Typ I Pneumozyten befällt.¹⁵

Die wichtigste physikalische Barriere stellt das Oberflächenepithel dar. Gleichzeitig fungiert es über Rezeptoren, wie z. B. Pattern Recognition Receptors (PRR) und TLRs, als Sensor des angeborenen Immunsystems. Es gilt als Produktionsort von bis zu 20 proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren.¹⁴ In Studien konnte dargestellt werden, dass die reine Interaktion viraler Proteine mit den Oberflächenrezeptoren des Epithels Signalkaskaden auslöst, so dass Entzündungsmediatoren ausgeschüttet werden.¹⁶⁻¹⁸ Über diese autokrinen Signalkaskaden führen die freigesetzten Zytokine zu unterschiedlichen Zeiten zur Freisetzung weiterer proinflammatorischer Substanzen wie Interleukin 6 (IL-6) und CXCL8 aus der Familie der CXC-Chemokine.¹⁴ Folglich werden Zytokine und Chemokine sowohl primär auf Grund des Kontakts des RSV mit dem Oberflächenepithel der Atemwege ausgeschüttet, als auch sekundär durch Entzündungsmediatoren. Durch Chemokine werden Immunzellen aus der Peripherie in die Lunge rekrutiert, in der sie über zahlreiche Zell-spezifische Mechanismen gegen die RSV-Infektion wirken.

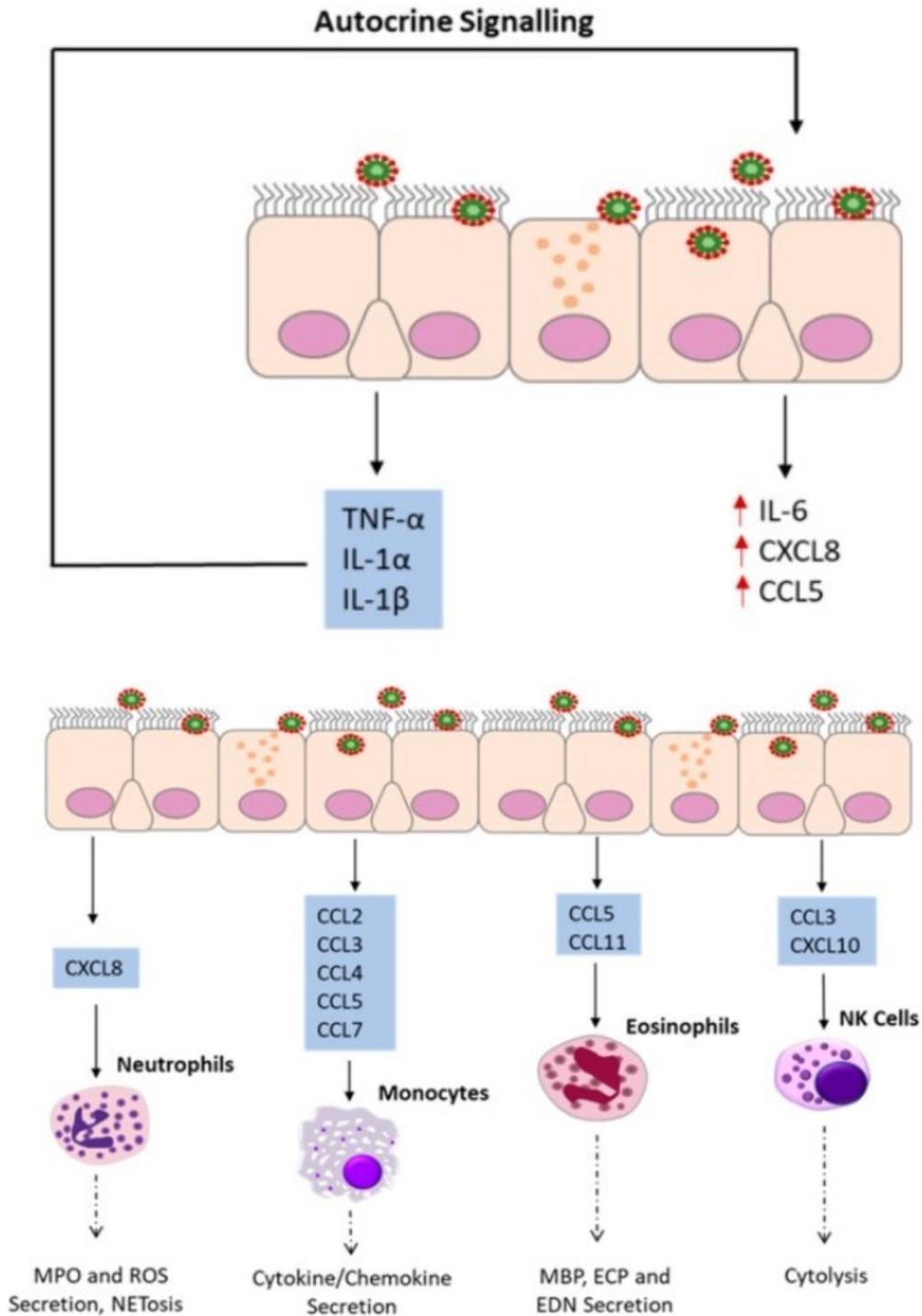


Abb. 1 aus „Airway Epithelial Derived Zytokines and Chemokines and Their Role in the Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection“¹⁴

Es ist aus ethischen Gründen schwer vertretbar, Studien zur Untersuchung der Entzündungsreaktion durchzuführen. Aus diesem Grund gibt es keine Aussagen über den Ablauf der normalen Immunantwort bei selbstlimitierenden und leichten Verläufen einer RSV-Infektion. Jedoch gibt es Hypothesen aus in-vitro-Studien die zeigen, dass bestimmte proinflammatorische Zytokine nach der Infektion des bronchialen Epithels freigesetzt werden. Vier Stunden post infectionem steigt der IL-8 Titer in der Akut-Phase, nach 24 Stunden akkumuliert es. Nach 96 Stunden werden vermehrt IL-6 und Granulozyten- sowie Makrophagenstimulierende Faktoren freigesetzt.¹⁹

Neutrophile Granulozyten sind die dominierenden Zellen des unspezifischen Immunsystems gegen das RS-Virus und wurden vermehrt in der bronchoalveolären Lavage (BAL) infizierter Patienten gefunden.^{20,21} Sie werden vorrangig aktiviert durch IL-8, welches ebenfalls zur Aktivierung von Makrophagen führt. Diese setzen Zytokine wie IL-1 β , Tumornekrosefaktor α (TNF- α), IL-6, IL-8, IL-10 und IL-12 frei. Die vaskuläre Permeabilität der Zellen steigt, es werden weitere Lymphozyten, Neutrophile Granulozyten, NK-Zellen und Eosinophile Granulozyten rekrutiert und aktiviert.^{22,23} Nach Aktivierung der Neutrophilen Granulozyten führen diese über Degranulation zur Freisetzung von proinflammatorischen Substanzen und einem sogenannten „oxidativem Burst“.²⁴ Vermutlich kann man ihnen sowohl positive als auch negative Effekte während der Infektion zuschreiben. Sie beschleunigen die mukoziliäre Clearance, führen jedoch auch zu einem Zellschaden.¹⁴

Die Rolle der Eosinophilen Granulozyten ist immer noch Inhalt einiger Studien. Forscher sind sich unsicher, ob Eosinophile Granulozyten antiviral wirksam sind oder sogar negative Auswirkungen auf die Infektion haben könnten. Womöglich schütten sie bei Kontakt mit RSV neurotoxische und antiviral wirksame Proteine wie eosinophiles Protein (ECP), eosinophiles derived Neurotoxin (EDN) oder major basic Protein (MBP) aus und führen damit zur Apoptose infizierter Zellen.²⁵⁻²⁷ Erhöhte Eosinophilenwerte sind assoziiert mit Asthma und Wheeze.^{28,29}

Studien gehen davon aus, dass die Unterschiede der einzelnen Patienten in der (genetischen) Immunantwort das Outcome bestimmen können.¹⁵ Eine altersabhängige Zytokinausschüttung führt zu einer dysregulierten T-Helferzell-Typ-2- (TH2) und TH17-Antwort.

Säuglinge und Kleinkinder besitzen eine geringere Anzahl an antiviralen Zytokinen wie Interferonen und Toll-like-Rezeptoren. Ebenfalls ist die IL-12-Produktion abgeschwächt und die T-Zell-Aktivierung geringer. Im Gegensatz dazu erkennt man eine erhöhte Produktion an IL-6 und IL-23. Diese Defizite bei Säuglingen und Kleinkindern führen zu einer Verschiebung des Gleichgewichts Richtung TH2-Zellen und TH17-Zellen und weg von protektiven TH1-Zellen und cytotoxischen T-Lymphozyten (CTL).

20 % der schweren RSV-Infektionen sind durch genetische Veränderungen erklärbar.³⁰ Hierbei spielen Veränderungen in IL-8, IL-4 und im TH2-Zytokin-Locus eine Rolle.^{15,31-33}

Ebenso besitzen Säuglinge wenig bis hin zu gar kein B-Zell-Gedächtnis und somit eine verminderte Antikörperproduktion. All diese Faktoren führen dazu, dass diese Patientengruppe eine schlechte Immunantwort zeigt und somit sich häufig nach einer RSV Infektion keine bleibende Immunität entwickelt. Wie bei jeder viralen Infektion reagiert zusätzlich das adaptierte Immunsystem, sowohl humeral als auch zell-vermittelt. Wenige Tage nach der Infektion ist erstmalig Immunglobulin M (IgM) für ca. ein bis zwei Wochen im Blut detektierbar.¹³ In der zweiten Woche beginnt die Produktion von IgG, welches nach ungefähr vier Wochen einen Peak erreicht und nach wenigen Monaten nicht mehr nachweisbar ist. In vielen Studien erkennt man protektive Effekte von neutralisierenden Antikörpern der Mütter, die auf die Kinder übertragen werden.¹³ 87 % der Kinder im Alter von 18 Monaten haben Antikörper gegen RSV gebildet.¹³

Die Rolle von IgE ist noch nicht abschließend geklärt. Eine IgE-Erhöhung korreliert möglicherweise positiv mit der Schwere der akuten Bronchiolitis sowie mit dem Hypoxiegrad.^{34,35} Andere Studien erkennen keinen klaren Zusammenhang zwischen einer RSV-Infektion und der Erhöhung von IgE.³⁶

Durch die beschriebene Immunantwort kommt es zu einer Verschlechterung der Schleim-Clearance und die zilienträgenden Zellen verlieren an Funktion, was zur bekannten Symptomatik mit bronchialer Hyperreagibilität führt. Eine schwere RSV-Bronchiolitis, die zu einer Hospitalisierung geführt hat, ist nicht selten der Beginn einer Asthmatiker- oder Allergikerkarriere.³⁷

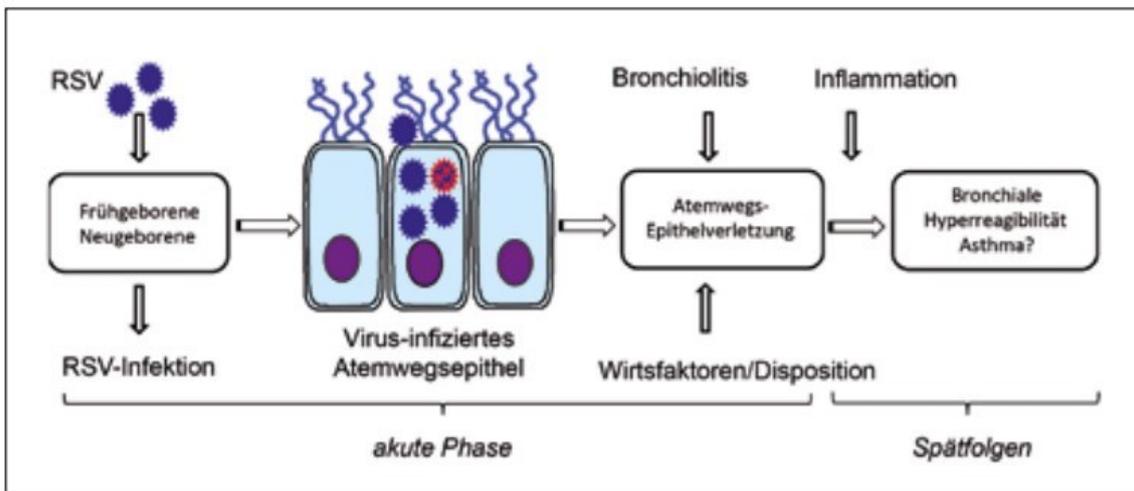


Abb. 2: Pathophysiologie der RSV-Infektion⁴⁹

Studien zeigen, dass die Prävalenz von Asthma und Allergien im Alter von 18 Jahren nach einer schweren RSV-Infektion in den ersten vier Lebensmonaten mit Hospitalisierung im Gegensatz zur Kontrollgruppe deutlich erhöht ist.

Sigurs et al. veröffentlichten 1995 und 2010 prospektive Kohortenstudien, die zeigten, dass eine schwere RSV-Infektion im Kindesalter das Risiko erhöht später IgE-Antikörper und Asthma oder chronische obstruktive Bronchiolitiden zu entwickeln. Dabei steigt die Prävalenz von Asthma und wiederkehrendem Giemen von 9 % auf 39 %, während 17 % vs. 43 % eine Allergie entwickelten.³⁸

In mehreren weiteren Studien erhöhte eine schwere RSV-Infektion das Risiko für Asthma um 23–43 % (je nach Studie) vs. 1–9 % in der Kontrollgruppe.³⁹⁻⁴¹ Auch fanden sich vermehrt allergische Sensibilisierungen und chronisch obstruktive Bronchiolitiden. Insgesamt sei das Risiko an Asthma zu erkranken durch eine RSV-Infektion stärker erhöht als durch eine positive Familienanamnese für Asthma bronchiale oder Atopien. Jedoch führt eine positive Familienanamnese zu schwereren Verläufen und einem längeren Krankenhausaufenthalt.^{28,29} Dennoch ist der ätiologische Zusammenhang zwischen Asthma und einer RSV-Infektion noch Gegenstand vieler spannender Diskussionen.

Stensballe et al. untersuchten in einer Zwillingsstudie die bidirektionale Verbindung beider Erkrankungen.⁴² Hierbei erhöhte eine RSV-Infektion das Asthmarisiko kurzzeitig für zwei Monate auf ein sechs- bis achtfaches Niveau auf Grund der bronchialen Hyperreagibilität. Gleichzeitig bestand durch eine

vorbekannte Asthmaerkrankung ein höheres Risiko für eine RSV-Infektion auf lange Zeit.

Eine weitere dänische Studie analysierte alle zwischen 1994 und 2000 geborenen Zwillinge und kam zu dem Ergebnis, dass RSV als Indikator für eine Asthma-Prädisposition zu sehen ist.⁴³ Die Assoziation zwischen RSV und Asthma lässt noch einige Fragen offen. Ob RSV als Risikofaktor oder bei bestehender Prädisposition als Trigger für das Asthma bronchiale fungiert, ist nicht abschließend geklärt.

Die RS-Virusinfektion ist in der Regel selbstlimitierend und kann ambulant symptomatisch behandelt werden. Tritt jedoch eine Komplikation auf oder besteht ein Sauerstoffbedarf, kann eine Hospitalisation notwendig werden. Neben der Sauerstofftherapie können Bronchodilatoren wie Salbutamol, Epinephrin oder Kortikosteroide und Physiotherapie als symptomatische Therapie zum Einsatz kommen. Allerdings hat nur die Sauerstofftherapie bei der RSV Bronchiolitis eine hinreichende Evidenz.^{44,45} Alle symptomatischen Therapien waren in doppelblinden Therapiestudien wirkungslos.⁴⁵ Eine antibiotische Therapie sollte nur bei einer bakteriellen Infektion angewandt werden.

Eine prospektive multicenter Studie untersuchte von 1999 bis 2005 1568 Patienten und stellte fest, dass FG und vor allem solche, die auf Grund einer chronic lung disease (CLD) in den letzten sechs Monaten in Behandlung waren, ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der RSV-Infektion haben und somit besonders von einer Prophylaxe profitieren.⁴⁶

Für die pädiatrischen Risikogruppen gibt es eine Empfehlung zur passiven Immunisierung mit Palivizumab (Erstzulassung 1998 in den United States of America), einem humanisierten monoklonalem IgG1-Antikörper gegen das F-Protein. Darunter fallen vor allem FG < 28. SSW im ersten Lebensjahr und bei hämodynamisch relevanten Herzfehlern oder bei behandlungsbedürftiger BPD ebenfalls im zweiten Lebensjahr.^{2,47}

Es gibt nur wenige Studien zu RSV-Infektionen in Deutschland. Die Studie „Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German paediatric hospital from 1988 to 1999“ von Berner et al. in 2001 veröffentlicht, zeigte eine deutliche Relevanz der RSV-Infektionen bei hospitalisierten Säuglingen und Kleinkindern in Deutschland.⁸ Die Studie von

Berner wurde in einer Zeit durchgeführt, als die RSV Prophylaxe mit Palivizumab noch nicht zugelassen war.

In Heidelberg führte eine Studiengruppe retrospektiv Genanalysen der RSV-Infektionen aus der Saison Oktober 2012 bis April 2013 durch. Hier dominierte mit 82,1 % das RSV-A, wovon eine große Mehrzahl dem Genotyp ON1 angehörten.⁴⁸

Seit der RSV-Prophylaxe mit Palivizumab hat sich möglicherweise die epidemiologische Situation der schweren RSV-Infektion in Deutschland verändert. Dies veranlasste uns zu einer Analyse der schweren RSV Infektionen, die in der Frankfurter Universitätsklinik in den letzten zehn Jahren stationär behandelt wurden, also 20 Jahre nach der oben genannten Untersuchung von Berner.⁸

3. Zielsetzung

Ziel der Analyse war es, herauszufinden wie sich die Relevanz der RSV-Infektionen im Vergleich zur Studie „Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German paediatric hospital from 1988 to 1999“ verändert hat.⁸

Das primäre Interesse galt sowohl dem Vergleich der Fallzahlen als auch der Mortalität bzw. Schwere der Erkrankung bezogen auf das Alter der Patienten.

Als primären Parameter verglichen wir die Liegezeit der Patienten mit und ohne Bronchiolitis sowohl bei FG als auch bei Reifgeborenen (RG), die nach der 37. SSW geboren wurden. Ebenso erfolgte ein Vergleich der Patienten, die intensivpflichtig waren, mit denen, die keinen Aufenthalt auf der Intensivstation im Rahmen der Infektion benötigten.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

- Sind die Häufigkeit und die Schwere der Erkrankung abhängig vom Lebensalter oder Gewicht der Patienten?

Sekundäre Parameter:

- Vergleich der Patienten mit und ohne Bronchiolitis
- Haben schwerer betroffene Patienten ein höheres C-reaktives Protein (CRP)?
- Haben ehemalige FG eine längere Liegezeit als RG?

Folgende Zusatzanalysen konnten aus der Untersuchung abgeleitet werden:

- Kritische Auseinandersetzung mit der antibiotischen Therapie: Wurden die Antibiotika nur bei Patienten mit erhöhten CRP-Werten eingesetzt?
- Hat sich die Liegezeit durch eine Antibiotika-Gabe verkürzt?
- Gibt es eine vermehrte Anzahl an Wiedervorstellungen im Universitätsklinikum bei erhöhten Eosinophilen-Werten?

4. Patienten und Methodik

Es erfolgte eine retrospektive „single-center“ Analyse der hospitalisierten Patienten an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums in Frankfurt am Main im Zeitraum von 2007 bis 2017. Die Auswertung erfolgte anhand der elektronischen Krankenakten. Die Datenerfassung erfolgte aus dem Patientenverwaltungsprogramm ORBIS, in welchem sowohl die pflegerische als auch die ärztliche Dokumentation stattfindet. Für die Datenanalyse der Intensivpatienten mussten schriftliche Krankenakten hinzugezogen werden. Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission (Nr. 19-210) des Universitätsklinikums Frankfurt am Main genehmigt (siehe Anhang).

4.1. Patientencharakteristika und Fallzahlen

Erfasst wurden alle an unserer Klinik stationär aufgenommen Patienten von 2007 bis 2017 mit positivem RSV-Nachweis mit den ICD Diagnosen J12.1: Viruspneumonie, andersorts nicht klassifiziert; J20.5: akute Bronchitis; J21.0: akute Bronchiolitis.

Diese Patienten wurden wiederum in RG (≥ 37 . SSW) und FG (< 37 . SSW) unterteilt. Es fanden sich 800 Patienten mit einer RSV-Infektion, von denen im ersten Schritt die Analyse auf 564 Patienten, die in den ersten 12 Lebensmonaten erkrankten, eingeschränkt wurde.

Im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit erfolgte „eine detaillierte Analyse bei allen RSV-Infektionen in den ersten vier Lebensmonaten, da bekannterweise in diesem Zeitraum die Krankheitslast am größten ist. Es handelt sich um 341 Kinder mit RSV-Infektion, von diesen stand bei 289 (84,7 %) eine elektronische Krankenakte zur Verfügung.“⁴⁹

Folgende Parameter wurden in Exceltabellen überführt:

- Alter in Monaten
- Gewicht [kg]
- Klinische Diagnose [n/%]*
 - RSV-Infektion
 - Bronchiolitis O₂-Sättigung < 95 %

- Bronchiolitis O₂-Sättigung < 93 %
- Bronchiolitis mit Intensivstationsaufenthalt
- Stationäre Liegezeit in Tagen [n]
- Sauerstoffbedarf initial
- Sauerstoffbedarf im Verlauf
- CO₂ [mmHg]
- Eosinophile [n/Gesamtleukozytenzahl]
- CRP [mg/dl]
- Antibiose [ja/nein]
- Röntgenbild [ja/nein]

*Die Einteilung erfolgte entsprechend den WHO Kriterien.⁵⁰

4.2. Analyse

Es erfolgte eine Einteilung der Patienten anhand des Schweregrades der RSV-Infektion entsprechend den WHO-Kriterien:⁵⁰

Grad 1 (leicht): Husten und Atemstörung ohne Sauerstoffentsättigung

Grad 2 (moderat): Infektion der tiefen Atemwege mit einer Sauerstoffsättigung < 95 %

Grad 3 (schwer): Infektion der tiefen Atemwege mit einer Sauerstoffsättigung < 93 %

25 Patienten wurden im Rahmen ihrer RSV-Infektion auf die Intensivstation aufgenommen. Diese Patienten wurden in der vorliegenden Arbeit zu den schweren Krankheitsverläufen gemäß der WHO-Kriterien gezählt.⁵⁰ Verglichen wurden die Daten anhand folgender Parameter: Alter, Größe und Gewicht, Liegezeit, Sauerstoffbedarf und Laborwerte.

Bei den RG nahmen wir eine detaillierte Analyse der antibiotischen Therapie, des CRPs, der Eosinophilen und der Liegezeit vor, wofür wir diese in zwei Gruppen aufteilten:

RG ohne Bronchiolitis (entsprechend WHO Grad 1)

RG mit Bronchiolitis (entsprechend WHO-Grad 2 und 3)

4.3. Laboruntersuchungen

Bei den RSV-positiven Patienten erfolgte bei Aufnahme eine Laboruntersuchung, in den meisten Fällen bestehend aus Blutbild, klinischer Chemie und Blutgasanalyse.

4.3.1. RSV-Nachweis

Eine Indikation für einen Erregernachweis besteht, je nach klinischem Erscheinungsbild, insbesondere in den Wintermonaten bei Säuglingen und Kleinkindern, sowie bei immunsupprimierten Patienten. Als Material für den Nachweis eignet sich Sekret aus dem Nasen- und Pharynxbereich sowie Abstriche aus diesem Gebiet.⁵¹

Da die Sekretentnahme bei Säuglingen und Kleinkindern schwierig durchzuführen ist, wurde hier der Nasen-Rachenabstrich gewählt. Bei den vorliegenden Fällen erfolgte der RSV-Nachweis mit Hilfe von immunchromatographischen Antigenschnelltests. Diese Schnelltests basieren auf einem Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) und gehören zu den enzymatischen Immunadsorptionsverfahren (EIA).^{52,53} Die höchste Aussagekraft erreicht der Virusnachweis in den RSV-spezifischen Monaten von November bis März und bei Säuglingen und Kleinkindern.^{52,53}

4.3.2. Sauerstoffsättigung

Die Messung der Sauerstoffsättigung erfolgte mit der Pulsoxymetrie.

Die Pulsoxymetrie beruht auf einer optischen Messtechnik, mit der man oxygeniertes Hämoglobin von desoxygeniertem unterscheiden kann.⁵⁴ Um den Schweregrad der Patienten an Hand der WHO-Kriterien einzuteilen, haben wir uns nach der Sauerstoffsättigung gerichtet, welche mit Hilfe der Pulsoxymetrie gemessen wurde.

4.3.3. CRP

Das C-reaktive Protein wird aus dem Serum bestimmt. Es gehört zur Gruppe der Akute-Phase-Proteine und ist ein Entzündungsmarker. Sechs bis acht Stunden nach einer Infektion kann der Wert das bis zu 1000-fache des Referenzwertes

annehmen. Ebenso sinkt er nach Abklingen der Entzündung wieder ab. Das CRP ist ein unspezifischer Wert, der hinweisgebend auf eine akute Entzündung ist, jedoch nicht auf die Ursache dieser schließen lässt. Durch seine kurze Halbwertszeit von ca. 19 Stunden, eignet sich das CRP auch als Verlaufsparemeter.⁵⁵

Der Referenzbereich des CRPs ist laborabhängig und lag in unseren Fällen bei $< 5 \text{ mg/l}$ bzw. $< 0,5 \text{ mg/dl}$. Ein CRP $> 20 \text{ mg/l}$ bzw. $> 2,0 \text{ mg/dl}$ spricht für eine bakterielle Infektion.⁵⁶

4.3.4. Eosinophile

Die Eosinophilen gehören der Gruppe der Leukozyten an und sind ein Teil der zellulären Immunantwort. Sie enthalten Granula, die bei Aktivierung der Zellen, durch z. B. IgE, lysosomale hydrolytische Enzyme und Peroxidase freisetzen. Bestimmt wird der Eosinophilen-Wert aus dem Blutbild. Eine Eosinophilie kann viele Ursachen haben, u. a. die Rekonvaleszenz einer Erkrankung, allergische Reaktionen, Asthma bronchiale u. v. m. Die Absolutzahl der Eosinophilen liegt im Normbereich bei $50\text{--}250/\mu\text{l}$.⁵⁷ In unserer Datenanalyse wurde ein Eosinophilenwert $> 300/\mu\text{l}$ als signifikant erhöht bewertet.

4.4. Statistik

Die deskriptive Statistik umfasst, wenn nicht anders angegeben, den Median und die Spannweite (Range) oder bei Normalverteilung Mittelwert und Standardabweichung. Die Daten wurden mit den Programmen „BiAS. for Windows“ und „GraphPad Prism 5“ ausgewertet und dargestellt. Hypothesentests wurden als Exakter Test nach Fisher durchgeführt und eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

5. Ergebnisse

5.1. Fallzahlen

In den Jahren von 2007 bis 2017 wurden 800 Kinder mit einer RSV-Infektion an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums in Frankfurt am Main stationär aufgenommen. Das Risiko einer Hospitalisation durch eine RSV-Infektion korrelierte in dem Patientenkollektiv dieser Promotionsarbeit eindeutig mit dem Lebensalter. 564 Kinder erkrankten in den ersten 12 Lebensmonaten. Hierunter wiesen das höchste Risiko Kinder in den ersten vier Lebensmonaten auf, von denen in unserer Klinik 341 (60,4 %) Patienten mit einer RSV-Infektion stationär aufgenommen werden mussten. Von diesen 341 Kindern war bei 289 (84,7 %) eine elektronische Krankenakte zur Analyse der Daten vorhanden.

Ein Flow-Chart der Patienten mit RSV Infektion zeigt Abb. 3:

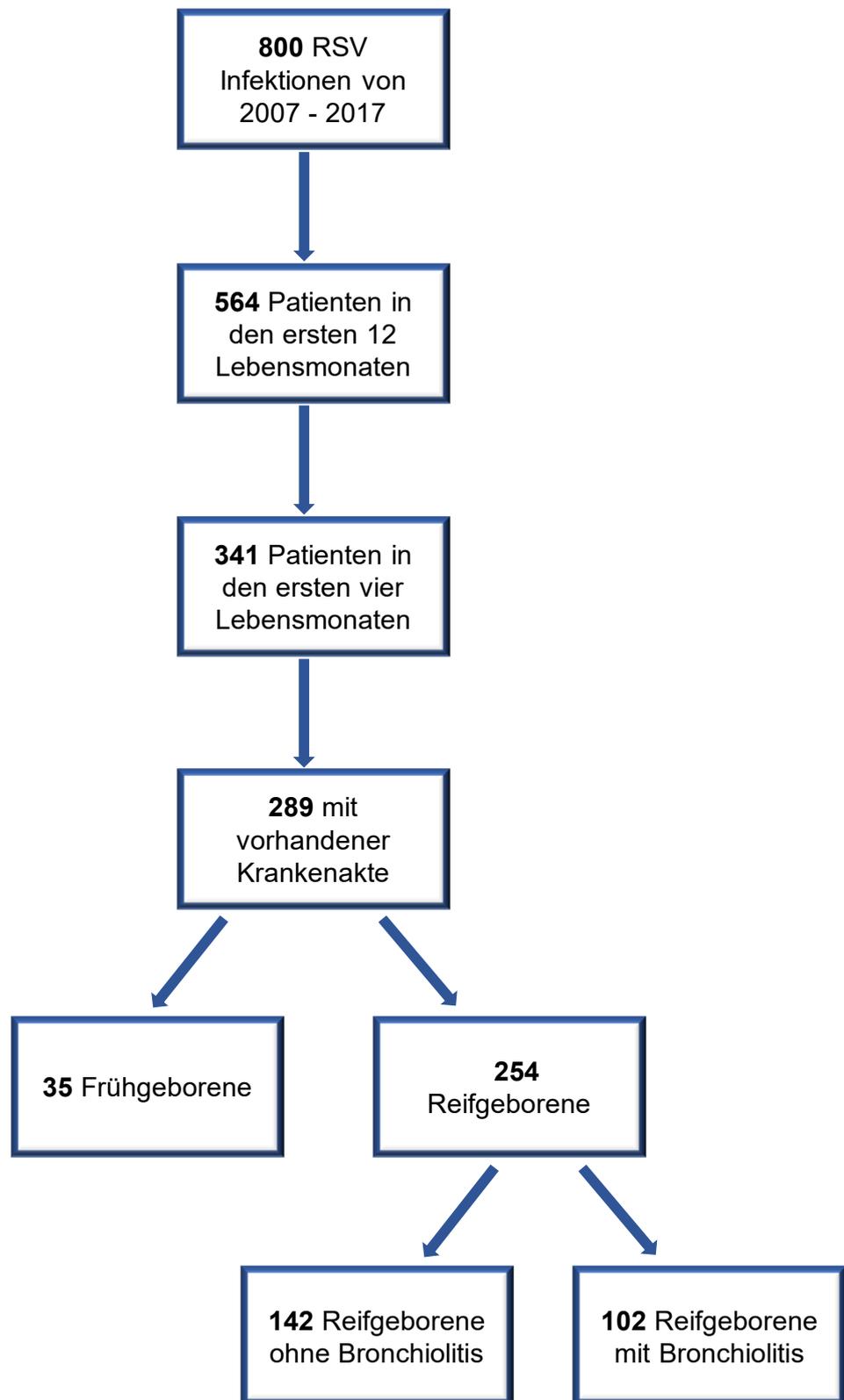


Abb. 3: Flow-Chart der Patienten mit RSV-Infektion

Wie erwartet befanden sich die Mehrheit der Patienten (n = 564, 70,5 %) in den ersten 12 Lebensmonaten (Abb. 4).

Klassischerweise traten 86,3 % der Aufnahmen auf Grund von RSV-Infektionen von Dezember bis März auf (Abb. 5).

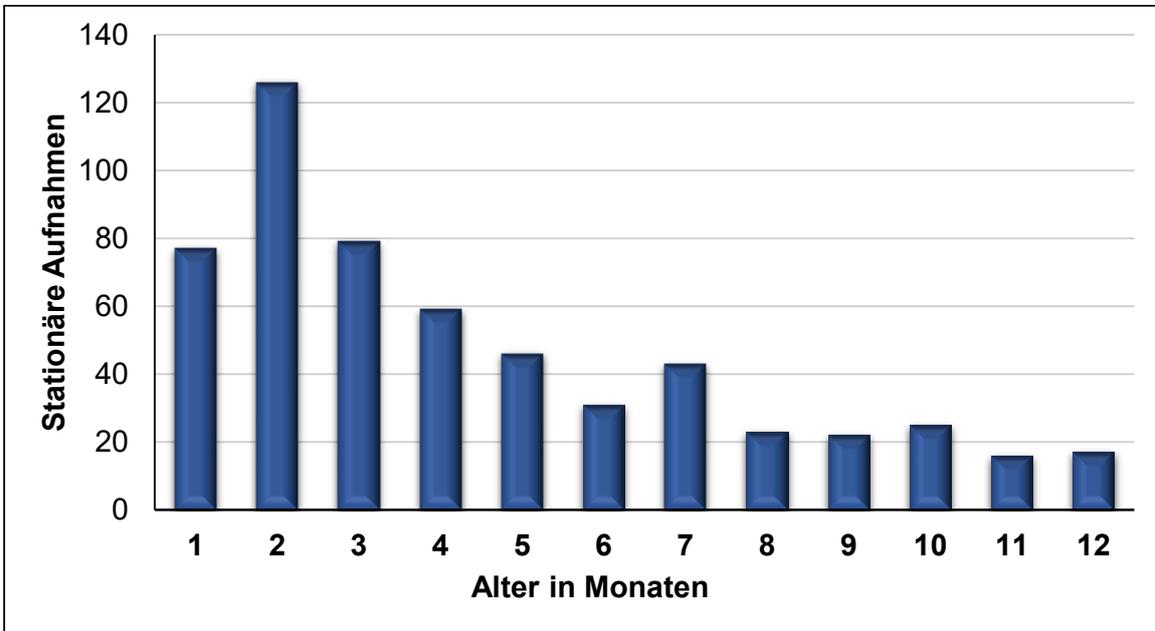


Abb. 4: Verteilung der RSV-Infektionen nach Monaten im ersten Lebensjahr⁴⁹

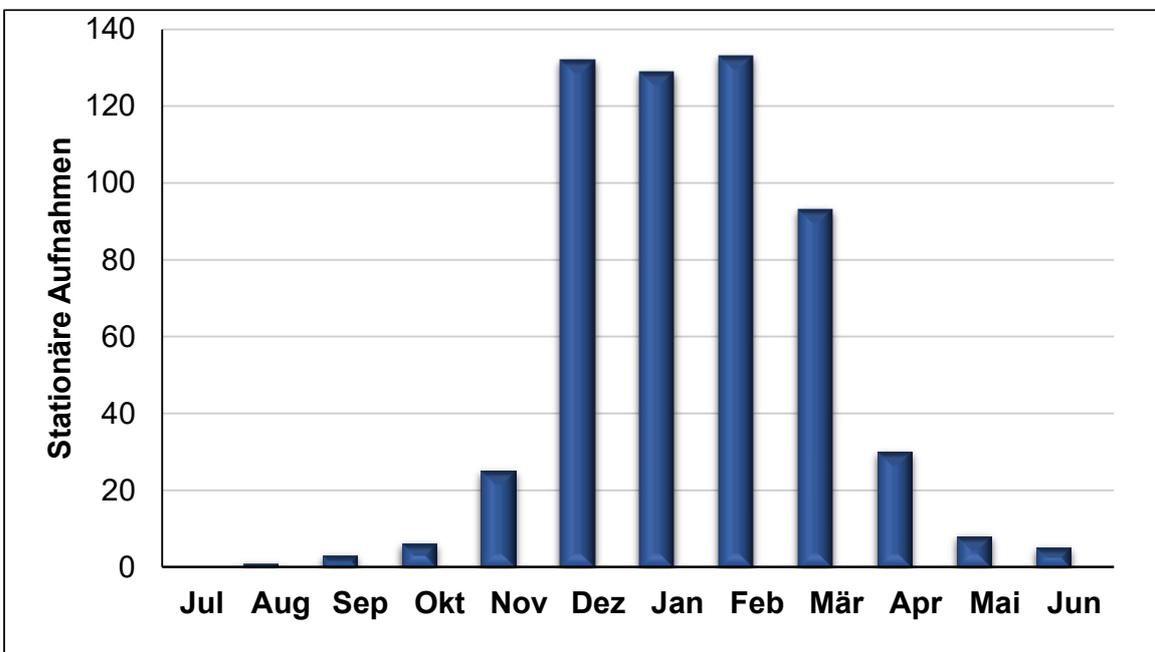


Abb. 5: Jahreszeitliche Verteilung der RSV-Infektionen⁴⁹

Von den 289 Patienten handelte es sich bei 254 (87,9 %) um ehemalige RG, während 35 (12,1 %) Kinder ehemals FG waren. Tabelle 1 stellt die genauen Charakteristika dieses Patientenkollektivs dar. „Innerhalb der FG zeigte sich folgende Verteilung nach Schwangerschaftswochen im Gesamtkollektiv von 289 analysierten Patienten:

- < 28. SSW (extremely preterm): n = 4 Patienten (1,38 %)
- < 32. SSW (very preterm): n = 8 Patienten (2,76 %)
- 32 + 1 bis 36 + 6 (late preterm): n = 23 Patienten (7,95 %)

Wie erwartet unterschied sich das Gewicht der FG von den Neugeborenen (NG) signifikant (Tabelle 1) (FG: Median 3,43 kg vs. RG: Median 5 kg).⁴⁹ 44,1 % der RG vs. 88,6 % der FG hatten definiert nach den WHO-Kriterien eine Bronchiolitis.⁵⁰

Auch die Schwere der Erkrankung zeigte eine Korrelation mit dem Geburtsalter der Patienten. Insgesamt mussten 25 Patienten auf der Intensivstation behandelt werden, wovon 15 (60 %) ehemals FG und 10 (40 %) RG waren. Dementsprechend zeigte sich bei den FG eine längere Liegezeit als bei den RG (FG: Median = 8, Spannweite = 2–251 Tage vs. RG: Median = 5, Spannweite = 1–25 Tage). Auf der Intensivstation mussten 53,3 % der FG länger als 10 Tage liegen vs. 20 % der RG.

Von den 254 RG betrug die Dauer des stationären Aufenthaltes bei 61,4 % der Kinder \leq 5 Tage und bei 8,7 % der Patienten $>$ 8 Tage vs. 25,7 % \leq 5 Tage und 42,9 % $>$ 8 Tage im Kollektiv der FG.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika von 289 Kindern mit RSV Infektion in den ersten vier Lebensmonaten

Parameter	Reife NG n = 254	FG n = 35
Alter in Monaten	1,42 (0–3)	1,17 (0–3)
Gewicht [kg]	5 (2,8–8)	3,43 (1,7–5,7)
Klinische Diagnose [n/%]		
• RSV-Infektion	142 (55,9)	4 (11,4)
• Bronchiolitis O ₂ < 95 %	34 (13,4)	5 (14,3)
• Bronchiolitis O ₂ < 93 %	68 (26,8)	11 (31,4)
• Bronchiolitis mit Intensivstation	10 (3,9)	15 (42,9)
Stationäre Liegezeit, Tage [n]	5 (1–25)	8 (2–251)
Sauerstoffbedarf initial [n/%]	111 (43,7)	29 (82,8)
Sauerstoffbedarf im Verlauf [n/%]	135 (53,1)	31 (88,5)
Antibiose erhalten [n/%]	94 (37)	22 (62,8)
CRP [n/%]		
• Negativ (≤ 0,05 mg/dl)	65 (25,6)	5 (14,3)
• ≤ 1,99 mg/dl	144 (56,7)	25 (71,4)
• > 2 mg/dl	37 (14,6)	5 (14,3)
• Ohne Angabe	8 (3,1)	0

Dargestellt ist der Median und die Spannweite

5.2. Vergleich der Patienten mit und ohne Bronchiolitis

Von den 254 RG mussten 10 (3,9 %) Kinder auf die Intensivstation und wurden somit dem Schweregrad 3 der WHO-Klassifikation zugeteilt, während 102 (40,2 %) Patienten eine Bronchiolitis (Grad 2 der WHO-Klassifikation) aufwiesen und 142 (55,9 %) Patienten keine Bronchiolitis (Grad 1 der WHO-Klassifikation), also eine RSV-Infektion mit Sättigungswerten > 95 %, hatten.⁵⁰

In der vorliegenden Analyse erkennt man, dass die Patienten, die schwerer erkrankt waren auch eine längere Liegezeit aufwiesen.

Der Median der Liegezeit der Patienten mit Bronchiolitis lag bei 5 Tagen (Spannweite 1–15 Tage), wobei 51 % ≤ 5 Tage stationär aufgenommen waren und 11,8 % der Bronchiolitis-Patienten länger als 8 Tage im Krankenhaus behandelt wurden.

In der Patientengruppe ohne Bronchiolitis lag der Median der Liegezeit bei 4 Tagen (Spannweite 1–15 Tage), 71,1 % der Kinder verbrachten ≤ 5 Tage im Krankenhaus und 5,6 % mussten länger als 8 Tage stationär liegen.

5.3. Vergleich der Schwere der Erkrankung mit den CRP-Werten

Sowohl die RG als auch die FG zeigten in den meisten Fällen CRP-Werte im mittleren Bereich. Es lässt sich sagen, dass die Patienten mit einem höheren Schweregrad der RSV-Infektion und die FG prozentual mehr Kinder mit einem erhöhten Entzündungswert zeigten als die RG mit dem Schweregrad 1 nach der WHO-Klassifikation.⁵⁰

In der Gruppe der RG ohne Zeichen einer Bronchiolitis ($n = 142$) wiesen 42 Patienten (29,6 %) ein negatives CRP ($< 0,05$ mg/dl) auf. In diesem Kollektiv hatten die Mehrzahl der Kinder (52,8 %) ein CRP welches im Bereich zwischen 0,05 mg/dl und 0,99 mg/dl lag. 8,4 % der Patienten hatten im Rahmen des stationären Aufenthaltes ein CRP > 2 mg/dl.

Im Vergleich dazu zeigten 21,6 % der Patienten mit Bronchiolitis einen negativen Entzündungswert auf und 25 Kinder (24,5 %) hatten Werte, die größer als 2 mg/dl waren.

Bei den FG fanden sich in 57,1 % der Fälle leicht erhöhte CRP-Werte zwischen 0,05 mg/dl und 0,99 mg/dl, wohingegen jeweils 5 Patienten (14,3 %) negative und erhöhte Werte > 2 mg/dl nachwiesen.

5.4. Analyse der Antibiotika Therapie

22 der 35 (62,9 %) FG wurden mit einer antibiotischen Therapie im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes behandelt. Im Vergleich dazu bekamen 94 der 254 RG (37 %) eine Antibiose. In diesem Patientenkollektiv unterteilten wir die Kinder erneut in Patienten mit Bronchiolitis und in Patienten die laut WHO-Kriterien keine Bronchiolitis aufwiesen.⁵⁰ Wie zu erwarten erhielten mehr Patienten mit Bronchiolitis (49 Patienten = 48 %) eine antibiotische Behandlung als Kinder ohne Bronchiolitis (41 Patienten = 28,9 %). Allerdings war es aus den Akten nicht ersichtlich, warum die Patienten mit Antibiotika behandelt wurden. Dies zeigt auch die Analyse der CRP-Werte siehe Abschnitt 5.4.2.

5.4.1. Antibiotika Therapie und Liegezeit

In der Gruppe der Patienten mit Bronchiolitis (n = 102) entschied man sich bei 49 Patienten für eine antibiotische Behandlung, während die restlichen 53 Kinder ohne Antibiose auskamen. Die Liegezeit der Patienten mit antibiotischer Therapie lag im Median bei 7 Tagen (Spannweite 3–15 Tage) und 30,6 % der Patienten mussten ≤ 5 Tage stationär sein.

Im Vergleich dazu betrug der Median der Liegezeit der Kinder, die keine Antibiose bekommen hatten 5 Tage (Spannweite 1–13 Tage) und 69,8 % der Patienten konnten nach ≤ 5 Tagen das Krankenhaus verlassen.

Wie zu vermuten bekam die Mehrzahl, genau genommen 101 der 142 Patienten mit RSV-Infektion ohne Bronchiolitis, keine antibiotische Therapie und der Median der Liegezeit belief sich auf 4 Tage (Spannweite 1–10 Tage). Daraus ergibt sich, dass in dieser Gruppe 41 Kinder mit Antibiotika behandelt wurden und eine mediane Liegezeit von 5 Tagen (Spannweite 1–15 Tage) beobachtet werden konnte.

5.4.2. Antibiotika Therapie und CRP

Begutachtet man die RG Patienten mit Bronchiolitis, die eine antibiotische Therapie bekommen haben (n = 49), so erkennt man, dass 10,2 % der Kinder behandelt wurden, obwohl das CRP negativ, d. h. < 0,05 mg/dl, war. 49 % der Patienten aus dieser Gruppe mit antibiotischer Therapie wiesen einen erhöhten CRP von > 2 mg/dl vor. Im Vergleich dazu bekamen 32,1 % der Patienten mit negativem CRP keine Antibiotika. Der Hauptteil der Patienten (66 %) ohne antibiotische Behandlung zeigte Entzündungswerte zwischen 0,05 mg/dl und 1,99 mg/dl. In der vorliegenden Analyse konnte nicht nachgewiesen werden, dass Patienten mit niedrigem CRP von einer antibiotischen Therapie in Bezug auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes profitierten.

Die Patienten unter den RG mit Bronchiolitis mit einem niedrigen CRP (< 1,99 mg/dl), die eine Antibiose erhalten hatten, lagen im Median 6 Tage (Spannweite 3–11 Tage) vs. 5 Tage (Spannweite 1–13 Tage) bei den Kindern mit niedrigem CRP und ohne antibiotische Behandlung. Auch bei den eingesetzten Antibiotika konnten keine signifikanten Unterschiede in der Liegezeit im Gegensatz zu den Patienten ohne antibiotische Therapie festgestellt werden: Cefuroxim: Median 6 Tage (Spannweite 3–15 Tage), Azithromycin Median 7 Tage (Spannweite 4–9 Tage) und die Kombination Cefuroxim plus Azithromycin 8 Tage (Spannweite 2–10 Tage) (siehe Tabelle 2).

Unter den Patienten ohne Bronchiolitis bekamen 13 Patienten (31,7 %) trotz negativem CRP eine Antibiose und nur 24,4 % der Kinder, die eine Antibiose erhalten hatten, wiesen einen CRP höher als 2 mg/dl auf. Im Gegensatz dazu finden sich bei den Patienten, die keine Antibiotika eingenommen hatten, nur bei 2 % ein erhöhtes CRP. Die Mehrheit der Patienten (68,3 %) wies Werte im Bereich zwischen 0,05 mg/dl bis 0,99 mg/dl auf, was die Entscheidung gegen eine antibiotische Therapie erklärt. Ein signifikant erhöhtes CRP > 2 mg/dl führte in 91,9 % zu einer antibiotischen Therapie (Tabelle 3). Unter den RG mit RSV-Infektion Grad 1 nach WHO bekamen 21,8 % mit einem niedrigem CRP < 1,99 mg/dl eine antibiotische Therapie und wiesen hierunter eine mediane Liegezeit

von 5 Tagen (Spannweite 1-15 Tage).⁵⁰ Die mediane Liegezeit der Patienten mit niedrigen CRP ohne Antibiose (69 %) betrug 4 Tage (Spannweite 1–10 Tage).

Tabelle 2: Analyse der verschiedenen Antibiotika unter den RG mit antibiotischer Therapie (n = 90)

Parameter	Cefuroxim	Azithromycin	Cefuroxim + Azithromycin	Andere
Anzahl der Patienten [n/%]	45 (50)	9 (10)	6 (6,7)	30 (33,3)
Liegezeit in Tagen [n/%]				
≤ 5	27 (60)	5 (55,5)	2 (33,3)	6 (20)
≥ 6	17 (37,7)	4 (44,4)	3 (50)	19 (63,3)
> 10	1 (2,2)	0	1 (16,7)	5 (16,6)
Median	5	5	8	7
Spannweite	1–15	3–9	2–10	3–11

Tabelle 3: Wertigkeit des CRP für die Entscheidung einer antibiotischen Therapie

CRP [mg/dl]	Alle [n]	Antibiose erhalten [n/%]	Keine Antibiose erhalten [n/%]
Negativ (< 0,05)	64	18 (28,1)	46 (71,9)
≤ 1,99	142	38 (26,8)	104 (73,2)
> 2	37	34 (91,9)	3 (8,1)

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass sowohl bei den Patienten mit Bronchiolitis als auch bei den Kindern ohne Bronchiolitis die mediane Liegezeit bei den mit Antibiotika therapierten Kindern länger war als bei den Patienten ohne antibiotische Therapie (Tabelle 4).

Insgesamt haben 18 von 244 RG (7,4 %) ohne Intensivaufenthalt mit negativem CRP eine Antibiose erhalten. Diese hatten im Median einen stationären Aufenthalt von 5 Tagen (Spannweite 2–11 Tage) in unserer Klinik vs. 4 Tage (Spannweite 1–13 Tage) bei den Patienten ohne Antibiose und negativem CRP (Tabelle 4).

Die 38 RG (15,6 %), die bei mäßig erhöhten Entzündungswerten zwischen 0,05 mg/dl und 1,99 mg/dl eine antibiotische Therapie bekommen hatten, lagen im Median 2 Tage länger (6 vs. 4 Tage) als die Patienten mit mäßig erhöhtem CRP ohne Antibiotikagabe (n = 104).

Tabelle 4: Analyse der Liegezeit im Zusammenhang mit der antibiotischen Therapie bei 244 RG ohne Intensivaufenthalt

Liegezeit in Tagen [n/%]	Antibiose erhalten n = 90	Keine Antibiose erhalten n = 154
≤ 5	40 (44,4)	113 (73,4)
≥ 6	44 (48,9)	40 (26)
> 10	6 (6,7)	1 (0,6)

5.5. Analyse der Eosinophilen in Bezug zur Wiedervorstellung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass einige Patienten erhöhte Werte an Eosinophilen im Blutbild hatten. Insgesamt wiesen von allen 244 Patienten 47 (19,3 %) erhöhte Werte (Eosinophile $> 300/\mu\text{l}$) auf, während in 75 % (183 Patienten) der Fälle der Wert kleiner ausfiel (Tabelle 5). Genauer betrachtet hatten unter den RG ohne Bronchiolitis 29 Patienten (20,4 %) erhöhte Eosinophilenwerte und 105 Patienten (73,9 %) wiesen kleinere Werte auf. In dieser Gruppe erfolgte bei 8 Patienten keine Eosinophilen-Bestimmung.

Unter den RG mit Bronchiolitis hatten 18 Patienten (17 %) erhöhte Eosinophilen im Blutbild, während bei 78 (76,4 %) Patienten der Wert $< 300/\mu\text{l}$ lag. Hier gab es bei 6 Patienten keine Blutwerte. Dies zeigt, dass in unserer Analyse der Schweregrad der RSV-Infektion keinen Einfluss auf die Häufigkeit einer Eosinophilie hatte. Die Liegezeit unterschied sich innerhalb der unterschiedlichen Gruppen weder im Median (5 Tage) noch in der Spannweite (1–15 Tage).

Im nächsten Schritt prüften wir die Frage, ob der Nachweis einer Eosinophilie mit einem erhöhten Risiko der Re-Hospitalisierung einhergeht. Eine TH2-dominierte Immunantwort mit vermehrter Eosinophilie wurde im Zusammenhang mit RSV-Infektionen beschrieben.¹⁴ Möglicherweise gilt das aber nur für Kinder mit RSV-Infektion und hohem Asthmarisiko.⁵⁸

Von den 47 Patienten mit erhöhten Eosinophilen gab es insgesamt 35 Wiedervorstellungen (74,4 %) an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Uniklinik Frankfurt, wovon 39,6 % der Vorstellungen ambulant erfolgten und 33,3 % mit einer stationären Aufnahme einhergingen. Von den 183 Patienten mit negativen Eosinophilen liegen insgesamt 109 Wiedervorstellungen (59,6 %) vor, davon kamen 41,7 % der Kinder ambulant und 18,1% stationär (Tabelle 5). In der statistischen Überprüfung stellte sich der Unterschied der stationären Wiedervorstellungen (33,3 % vs. 18,1 %) mit einem p-Wert von 0,0260 als statistisch relevant dar.

Tabelle 5: Analyse der Eosinophilenwerte

Parameter	Eos < 300 n = 183		Eos > 300 n = 47	
	ambulant	stationär	ambulant	stationär
Wiedervorstellungen				
Patienten insgesamt [n/%]	76 (41,5)	33 (18)	19 (40,4)	16 (34)
WV in Tagen [n]				
1	44	25	9	13
2	21	7	3	1
3	5	1	2	0
4	3	0	1	0
5	0	0	2	0
6	2	0	0	0
7	0	0	1	1
8	0	0	1	0
10	0	0	0	1
13	1	0	0	0
Unbekannt	0	0	0	0
Median	1	1	2	1
Spannweite	1–13	1–3	1–8	1–10

6. Diskussion

Eine Infektion mit dem RSV ist eine häufige Erkrankung, vor allem in den ersten vier Lebensmonaten. In der vorliegenden Untersuchung lag das Alter der meisten Kinder unter einem Jahr, $n = 564$ (70,5 %), wovon 60,4 % ($n = 341$) der Fälle Kinder im Alter von null bis vier Monaten betrafen. Klassischerweise traten in der vorliegenden Arbeit 86,3 % der Aufnahmen auf Grund von RSV-Infektionen bei Kindern in den ersten 12 Lebensmonaten von Dezember bis März auf (Abb.5). Diese Saisonalität der RS-Viren entspricht dem in Lehrbüchern und anderen Studien angegebenen Zeitraum von Dezember bis April für virale Infektionen auf der nördlichen Hemisphäre.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine vergleichbare Studie aus Dänemark bei der von 2010 bis 2015 77 % der RSV-Infektionen in einem Alter von weniger als 12 Monaten auftraten und 60 % davon von null bis sechs Monaten.⁵⁹ Ein Review der amerikanischen Studien Hall et al. (2013), Helfrich et al. (2015) und Anderson et al. (2017) zeigte, dass mehr als 50 % der RSV-Infektionen in den ersten drei Lebensmonaten auftraten.⁶⁰⁻⁶⁴

In unserer Untersuchung war der Anteil der FG mit 35 Patienten (12,1 %) deutlich geringer als in einer vergleichbaren Freiburger Studie von Berner et al., in der von Januar 1988 bis Dezember 1999 28 % vom Gesamtkollektiv aller Patienten mit RSV-Infektionen FG waren.⁸ In der Freiburger Studie waren 5,5 % der Patienten extreme FG (< 28. SSW), 14,7 % wurden zwischen der 28. und 36 + 6 SSW geboren und 7,7 % sind späte FG (32. bis 36 + 6 SSW). Im Gegensatz dazu finden sich in unserer Analyse folgende Aufteilung:

- Extreme FG: 1,38 %
- FG zwischen 28. und 36 + 6 SSW: 2,76 %
- Späte FG: 7,95 %

Die niedrigere Anzahl an FG insgesamt und die unterschiedliche Aufteilung in dieser Patientenpopulation kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen ist die Kompetenz der niedergelassenen Pädiater in den letzten 20 Jahren gestiegen. Dies hat zur Folge, dass vermehrt Kinder mit milden bis mittelschweren RSV-Infektionen ambulant betreut werden und es somit zu

sinkenden Anzahlen an Einweisungen kommt. „Andererseits gibt es im Rhein-Main-Gebiet noch drei weitere Kinderkliniken, sodass ein gewisser Bias der Zuweisungen nicht auszuschließen ist.“⁴⁹

Ebenso wird, anders als zu Zeiten der Freiburger Studie, die 1998 in den USA und in Deutschland eingeführte Prophylaxe mit Palivizumab meist leitliniengerecht von den Kinderärzten und den Kliniken im Rhein-Main-Gebiet durchgeführt.^{2,8,47} Hierbei erfolgt die Prophylaxe in Deutschland vor allem bei FG mit hohem Risiko oder mit mittlerem Risiko und einem zusätzlichen Risikofaktor (Tabelle 6).

Tabelle 6: RSV-Prophylaxe nach Risikoabschätzung bei FG 29.–32. SSW und FG 33.–35. SSW mit mittlerem Risiko²

Alter von \leq sechs Monate zum Beginn der RSV Saison

Mit mindestens zwei weiteren Risikofaktoren:

- ✓ Risikoentlassung während der RSV-Saison
- ✓ Kinderkrippenbesuch/Ältere Geschwister im Kindergarten
- ✓ Schwere neurologische Grunderkrankung
- ✓ Gewicht < 1500 g
- ✓ Rauchexposition

Laut Leitlinie kann bei Vorliegen eines mittleren Risikos für eine Hospitalisierung eine RSV-Prophylaxe auch bei späten FG erfolgen, wenn zumindest zwei weitere Risikofaktoren vorliegen.²

Multiple Studien zeigen eine deutliche Reduktion der Hospitalisierung von Risikokindern. In der Impact Studie, einer doppelblinden multicenter Studie aus den USA, Kanada und UK von 1996 bis 1997, wird angegeben, dass die Palivizumab Prophylaxe zu 78 % weniger Hospitalisierungen bei FG ohne BPD geführt hat.⁴⁷ Eine weitere Studie aus den USA zeigte einen Rückgang von 48 % der Hospitalisierungen auf Grund von einer RSV-Infektion bei Kindern mit CLD.⁶⁵ Ebenso gibt es Studien die diesen protektiven Effekt von Palivizumab bei Kindern mit konnatalen Herzerkrankungen nachweisen.⁶⁶ Eine doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte multicenter Studie, veröffentlicht im New England Journal of Medicine (NEJM), untersuchte im Zeitraum von April 2008 bis

Dezember 2010 die Effektivität der Prophylaxe hinsichtlich der Anzahl der Tage mit asthmaähnlichen Symptomen im ersten Lebensjahr bei FG zwischen der 33. und 35. SSW und erreichte eine relative Reduktion von 61 %.⁶⁷ Durch den monoklonalen Antikörper konnte eine Verringerung der RSV-assoziierten Hospitalisationen (0,9 % vs. 5,1 % Placebo) erreicht werden. Dieser Effekt hielt auch nach der Palivizumabgabe außerhalb der Saison an.

Schlussfolgernd kann die in unserer Analyse vorliegende geringere Anzahl an RSV-Infektionen bei FG, besonders bei FG < 28. SSW mit einer erfolgreichen Palivizumab Prophylaxe zusammenhängen. Dafür spricht auch, dass der Anteil der späten FG, sprich derer die vermutlich keine Prophylaxe erhalten haben, in der vorliegenden Untersuchung ähnlich zu dem Anteil der Freiburger Studie ist (7,7 % vs. 7,95 %).⁸

Wu et al. gehen davon aus, dass das Geburtsdatum in Bezug auf die RSV-Saison eine Rolle spielt und Kinder, die im Zeitraum der Saison geboren sind, ein größeres Risiko haben asthmaähnliche Symptome zu entwickeln.⁶⁸ Aus diesem Grund untersuchte die Studie aus dem NEJM ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem medianen Geburtsdatum der Kinder und dem Zusammenhang mit der RSV-Saison. Das mediane Geburtsdatum war der 22. August, so dass die Kinder der Studie sich zum Zeitpunkt der RSV-Saison in einem vulnerablen Alter von kleiner als sechs Monaten befanden.

Seit über 50 Jahren wird an dem Verständnis der Immunpathologie von RSV und der Entwicklung von Impfstoffen geforscht. Schon seit Beginn dieser Arbeiten gab es Versuche mit Impfstoffen, die gescheitert sind. Aktuell befinden sich über 40 Impfstoffe und Antikörper in präklinischer oder klinischer Entwicklungsphasen, laut WHO sind diese in frühestens fünf bis zehn Jahren erst verfügbar.⁶⁹ Weitere Arbeitsgruppen konzentrieren sich auf die Entwicklung einer pränatalen maternalen Immunisationstherapie, die jedoch aus ethischen Gründen schwierig in Studien überprüft werden kann. Überdies ist eine Immuntherapie höchstwahrscheinlich sehr nebenwirkungsreich und aus ethischen Gründen ist die Studienlage für eine Immunisation bei schwangeren Müttern als auch bei Kindern schwierig. Aus diesen Gründen bleibt Palivizumab vermutlich noch für die nächsten Jahre das Mittel der Wahl zur RSV-Prophylaxe bei Risikokindern.

Der heutige Goldstandard für den Nachweis einer RSV-Infektion ist die Polymerase chain reaction (PCR), mit der sich spezifisch und schnell eine Viruslast nachweisen lässt.^{52,70} Zu Beginn der vorliegenden Studie war die PCR noch nicht verfügbar, sondern nur der Antigennachweis im Schnelltest. Dieser Test wurde aus Kosten- und Zeitgründen auch im Verlauf der Studie verwendet. Die Sensitivität und Spezifität dieser Schnellteste ist zwar niedriger als die PCR, aber mit einer Sensitivität und Spezifität von 80 % und 97 %, ausreichend für die klinische Routine.⁵³ Die höchste Aussagekraft erreicht der Virusnachweis in den RSV-spezifischen Monaten von November bis März und bei Säuglingen und Kleinkindern.^{52,53}

„Die Morbidität der RSV-Infektion von FG und NG umfasst nicht nur die akute Erkrankung. Seit mehreren Jahrzehnten ist die Assoziation zwischen der frühen RSV-Bronchiolitis und einem späteren Asthma bekannt.“^{37,38,49} Es existieren mehrere Hypothesen, weshalb eine frühe RSV-Infektion zu einem Asthma bronchiale führen kann. Eine Hypothese postuliert, dass das bronchiale System nach einem „first hit“ durch die RSV-Infektion anfälliger ist und somit die Funktion der Atemwege bei Schulkindern und Erwachsenen reduziert ist.⁴⁰ Des Weiteren wird vor allem bei FG durch neuronale Inflammationsreaktionen eine noch nicht vollständig entwickelte Lunge angegriffen, die weniger Mechanismen zur Bekämpfung des Infektes zur Verfügung hat, so dass der „first hit“ bei FG mehr Schaden anrichtet als bei einer reifen Lunge.⁷¹ Vermutlich ist die Anzahl der Patienten mit obstruktiven bronchialen Erkrankungen nach einer RSV-Infektion noch höher als bekannt, da in den meisten Studien nur Patienten mit einem diagnostizierten Asthma bronchiale eingeschlossen wurden. Denn es besteht eine erhebliche diagnostische Unsicherheit bei Kindern, welche jünger als fünf Jahre sind, bei denen das Giemen meist mit einer Infektion der unteren Atemwege in Verbindung gebracht wird und häufig vorübergehend ist.^{1,2} Dies führt dazu, dass die Lebensqualität bei kleinen Kindern mit pfeifender Atmung und bronchialer Obstruktion häufig erheblich eingeschränkt ist, da die Diagnose Asthma oft spät gestellt wird und eine adäquate Therapie oft spät eingeleitet wird.⁷² „Es gibt aber zunehmend Hinweise, dass die Assoziation zwischen einer frühen RSV-Infektion und Asthma kausal ist, obwohl neue Untersuchungen davon ausgehen, dass RSV eher ein Trigger für ein späteres Asthma bei

atopischer Disposition darstellt.^{49,73,74} Somit spielt die familiäre Anamnese für eine Atopie oder ein Asthma bronchiale ebenso eine Rolle wie demographische Aspekte und Umweltfaktoren. In unserer retrospektiven Untersuchung konnte keine Aussage getroffen werden, ob bei unseren Patienten eine positive Familiengeschichte in Bezug auf Asthma bronchiale oder einer Atopie besteht. Leider waren die elektronischen Akten bezüglich der Familienanamnese unvollständig.

Viele Studien betrachten die RSV-Infektion im jungen Kindesalter als einen starken Risikofaktor zu Entwicklung eines Asthmas, allergischer Sensibilisierung und wiederkehrenden Episoden von chronisch obstruktiven Bronchiolitiden.^{41,75} Dieser Zusammenhang besteht nur bei Patienten, die eine schwere RSV-Infektion mit Hospitalisation erlebt haben. Bei milden Verlaufsformen konnte dies nicht nachgewiesen werden.³⁷ Die Studie von Sigurs N. et al. ermittelte eine RSV-Infektion als einen größeren Risikofaktor für ein späteres Asthma als eine positive Familienanamnese für Atopie oder Asthma, männliches Geschlecht und Umwelteinflüsse. Von 21 Patienten mit positiver Familienanamnese und RSV-Infektion erkrankten 8 Patienten später an Asthma, während die Patienten mit Asthma oder Atopie in der Familiengeschichte, aber ohne frühere RSV Infektion im Follow-up gesund waren.⁴¹ Dies steht in guter Übereinstimmung mit Tierstudien. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die Sensibilität für inhalative Antigene nach einer RSV-Infektion gesteigert ist.⁷⁶⁻⁷⁸ Dies könnte auf eine Erhöhung des IL-4-Titers während der Infektion zurückgeführt werden, da IL-4 ebenfalls bei der Pathophysiologie der Allergie eine tragende Funktion besitzt.⁷⁹ Vermutlich ist dies nicht allein die kausale Assoziation und weitaus komplexere Mechanismen kommen zusätzlich in Frage. Möglich wäre ebenfalls eine Kombination aus Prädisposition und Trigger. RSV beeinflusst vermutlich verschiedene Mechanismen, die an der Entstehung von Asthma bronchiale und Allergien beteiligt sind. Weitere prospektive randomisiert-kontrollierte Studien, die eine Therapie gegen das RSV beinhalten, sind nötig, um diese Frage abschließend zu beantworten.

Eine Erhöhung der Eosinophilen im Blut kann einen Teil der Pathophysiologie des Asthma bronchiales darstellen.²⁵⁻²⁷ Daher führten wir eine Analyse über den Zusammenhang zwischen Wiedervorstellungen aller in der vorliegenden Promotionsarbeit untersuchten ehemaligen RG mit RSV-Infektion und der

Eosinophilenzahl im Blut durch. Insgesamt hatten 19,3 % der Patienten erhöhte Eosinophilenwerte und von den 47 Patienten mit erhöhten Eosinophilen gab es insgesamt 35 Wiedervorstellungen (74,4 %) an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Uniklinik Frankfurt. Dies war ein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne Eosinophilie.

Allerdings ist ein gewisser Bias unserer Untersuchung nicht auszuschließen, da ein Großteil der Patienten nicht auf Grund von Asthma oder anderen Lungenerkrankungen wiedervorstellig wurden und ebenso davon ausgegangen werden muss, dass zusätzlich auch andere Kliniken in der Umgebung oder der niedergelassene Pädiater solche Erkrankungen behandelt haben.

Stensballe et al. untersuchten in einer Zwillingsstudie die bidirektionale Verbindung von einer RSV-Infektion und dem Asthma bronchiale.⁴² Hierbei erhöht eine RSV-Infektion das Asthmarisiko kurzzeitig für zwei Monate auf ein sechs- bis achtfaches Niveau auf Grund einer bronchialen Hyperreagibilität. Gleichzeitig besteht durch eine vorbekannte Asthmaerkrankung ein höheres Risiko für eine RSV-Infektion auf lange Zeit. Da Asthmapatienten schon von Grund auf eine erhöhte Anzahl an aktivierter Eosinophiler haben, erhöht dies das Risiko an einer schweren Verlaufsform der RSV-Infektion zu erkranken.⁸⁰

„Tatsächlich korrelieren hohe RSV-spezifische IgE-Serumspiegel bei Säuglingen mit Bronchiolitis mit einer erhöhten Schwere der Erkrankung und einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen und sind mit der Entwicklung von rezidivierendem Giemen und Asthma im Kindesalter verbunden. Interessanterweise werden Patienten mit RSV-Bronchiolitis viel häufiger ins Krankenhaus eingeliefert und haben einen längeren Krankenhausaufenthalt, wenn in der Familienanamnese eine Atopie vorliegt.“¹⁴ Einer RSV-Infektion im Kindesalter liegt unter anderem pathophysiologisch eine vermehrte TH2-Antwort zu Grunde. Dies führt zu einer vermehrten Produktion von IL-4 und IL-13, welche wiederum B-Lymphozyten zu einem IgE-Klassenwechsel stimulieren. Auch beim nicht-allergischem Asthma kommt es durch eine vermehrte IL-5 Produktion zur Rekrutierung von Eosinophilen Granulozyten und den bekannten Symptomen einer bronchialer Hyperreagibilität.^{81,82}

„Darüber hinaus findet sich ein signifikanter Effekt von Palivizumab auf diese Spätfolgen einer RSV-Bronchiolitis. In mehreren, gut kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studien zur Prävention der RSV-Bronchiolitis bei

FG ergeben sich Hinweise, dass Palivizumab vor wiederkehrenden obstruktiven Episoden und langfristig vor der Entwicklung eines frühkindlichen Asthmas schützen könnte.^{49,67,83}

Neben ihrer Rolle bei einer Asthma-Exazerbation haben Eosinophile Granulozyten über einen Zytokin-release auch antivirale, protektive Eigenschaften. Die antivirale Funktion lässt sich in mehreren Studien zeigen, in dem z. B. eine Senkung der Serum-Eosinophilen bei Patienten durch IL-5-Antikörper zu einem erhöhten Virustiter führten.^{80,84,85} Ebenfalls wurde eine Erhöhung der Degranulationsprodukte von Eosinophilen Granulozyten bei Patienten während einer RSV-Infektion ermittelt, was ein Hinweis auf eine bedeutende Funktion bei der antiviralen Immunabwehr darstellt.

Eine antibiotische Therapie bei einer Infektion mit dem RS-Virus ist nur indiziert bei bakterieller Koinfektion. Um eine bakterielle Pneumonie von einer viralen zu unterscheiden, ist vor allem ein adäquates Monitoring der Patienten von Bedeutung, so dass eine klinische Verschlechterung der Patienten erkannt wird. Zusätzlich können Laborwerte und eine Bildgebung Hinweise auf die Ätiologie der Pneumonie geben. Eine Erhöhung des CRPs ist assoziiert mit bakteriellen Entzündungen sowie nichtentzündlichen Infektionen.⁸⁶⁻⁸⁹ Die PERCH-Studie ermittelte eine positive Korrelation einer CRP-Erhöhung mit einer bestätigten bakteriellen Pneumonie sowie eine negative Korrelation von CRP und RSV-Pneumonie.⁹⁰ 17 % der RSV-Patienten wiesen ein CRP > 40 mg/l (> 4 mg/dl) auf vs. 77 % der bakteriellen Pneumonien. Ein niedriges CRP lässt keine ätiologische Aussage zu, bei einem CRP > 2 mg/dl ist eine bakterielle Beteiligung sehr wahrscheinlich. Weltweit gilt die Grenze von 2 mg/dl als ein guter Hinweis auf eine bakterielle Infektion. „Wir schließen daraus, dass das CRP ein empfindlicher und schnell reagierender Index bei bakteriämischen Infektionen ist. Da jedoch auch andere Faktoren als die Septikämie das CRP erhöhen, halten wir einen negativen CRP-Wert für am aussagekräftigsten. Wenn zwei Bestimmungen im Abstand von mehreren Stunden < 20 mg/l sind, ist es sehr unwahrscheinlich, dass der Patient eine invasive bakterielle Infektion hat.“⁵⁶ In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass 88 % der Patienten mit einer bestätigten viralen Infektion und einem CRP > 4 mg/dl zusätzlich einen bakteriellen Infekt hatten.⁸⁸

In unserer Analyse hatten 37 (15,2 %) der RG ohne Intensivaufenthalt ein CRP > 2 mg/dl, von denen 91,9 % antibiotisch behandelt wurden, nur 3 (8,1 %) Patienten erhielten keine Antibiose. Dies zeigt, dass ein erhöhtes CRP von den behandelten Ärzten als bedeutender Hinweis auf eine bakterielle Koinfektion eingeschätzt wurde. Nicht alle unserer Patienten haben weitere Untersuchungen, wie z. B. Blutwerte wie IL-6 oder Procalcitonin, mikrobiologische Untersuchungen oder eine Bildgebung, hinsichtlich einer zusätzlichen bakteriellen Infektion, bekommen, sodass wir nicht sicher sagen können, ob alle Patienten mit einem erhöhten CRP eine bakterielle Beteiligung aufwiesen. In diesem Fall wäre eine antibiotische Therapie als therapeutisch sinnvoll zu werten. Interessanterweise wurden 18 Patienten trotz einem negativen CRP (< 0,05 mg/dl) und 38 Patienten trotz einem mäßig erhöhtem CRP zwischen 0,05 mg/dl und ≤ 1,99 mg/dl mit einer antibiotischen Therapie behandelt. Die Gründe hierfür können vielfältig sein, jedoch lassen sich retrospektiv schwer Aussagen über den klinischen Zustand der Patienten oder vorhandene klinische Zeichen einer bakteriellen Koinfektion treffen. Dennoch muss der Einsatz von Antibiotika bei negativen oder niedrigen CRP Werten kritisch betrachtet werden.

In unserer Analyse konnte die Liegezeit der Patienten durch die Therapie mit Antibiotika nicht verkürzt werden (Median der Liegezeit bei den mit Antibiotika therapierten Patienten trotz niedrigem CRP 5 Tage vs. 4 Tage bei den Patienten mit niedrigem CRP ohne Antibiose). Entsprechend ist die Cochrane Analyse von 2014 eindeutig. Die Metaanalyse von sieben Studien mit 824 Patienten zeigte keinen Vorteil einer Antibiotikatherapie bei einer Bronchiolitis, obwohl möglicherweise eine Untergruppe von Patienten von Antibiotika profitieren könnte.⁹¹ Verglichen wurden die Kontroll- mit der Experimentalgruppe in Bezug auf Länge des Krankenhausaufenthaltes, Sauerstoffbedarf, weitere Komplikationen u. v. m.⁹²⁻⁹⁸ Drei der Studien konzentrierten sich auf die Azithromycingabe vs. Placebo und konnten auch bei dem Makrolid-Antibiotika keinen Effekt auf die oben beschriebenen Parameter zeigen.⁹⁵⁻⁹⁷

In diesen Zusammenhang ist die Copenhagener Studie, bei der Asthma-ähnliche Episoden bei ein- bis drei-jährigen Kindern durch die Gabe von Azithromycin verkürzt werden konnten, erwähnenswert.⁹⁹ Die randomisierte placebokontrollierte Studie stellte eine Reduktion der Episoden von 63,3 % fest, wobei eine frühe Gabe deutlich effektiver war als zu einem späten Zeitpunkt.

Die Autoren vermuten eine immunmodulatorische Wirkung der Antibiose. Mehrere Untersuchungen konnten zeigen, dass Azithromycin eine anti-entzündliche Wirkung besitzt und besonders in den kleinen Atemwegen kumuliert.^{100,101} Bei RSV-infizierten Mäusen konnte ein Rückgang der Entzündungsreaktion inklusive einer Verringerung der Zytokinwerte dargestellt werden.¹⁰⁰ Einige Autoren sagen Azithromycin zusätzlich eine antivirale Wirkung nach.¹⁰² Makrolide wirken verstärkt bei neutrophiler Entzündungsreaktion, die bekannterweise auch bei RSV-Infektionen dominiert.^{20,21,103,104} Mehrere randomisiert-kontrollierten Studien zeigten nach Makrolidgabe einen Rückgang von IL-6 und IL-8, die chemotaktisch auf die neutrophilen Granulozyten wirken.^{105,106}

Diesen möglichen positiven Effekt haben wir bei unseren Patienten mit RSV-Bronchiolitis geprüft. Die Liegezeit unserer Patienten, die mit Azithromycin behandelt wurden betrug im Median 7 Tage, bei Cefuroxim 6 Tage und jene Patienten, die beide Antibiotika erhielten, lagen im Median 8 Tage stationär, so dass ein protektiver Effekt bei kleinen Kindern unterhalb von vier Monaten nicht nachweisbar war. Zu beachten ist auch, dass die Liegezeit sicherlich noch von zusätzlichen Faktoren, wie z. B. dem Gewicht oder dem Alter der Patienten, dem Schweregrad der Erkrankung und vielen weiteren Faktoren, abhängig ist.

Natürlich muss der Nutzen einer antibiotischen Therapie das Risiko etwaiger Nebenwirkung übersteigen, um in Zukunft den Einsatz von Antibiotika wie Azithromycin bei schweren RSV-Infektionen zu erwägen. Diese Therapie ist bei niedrigen CRP-Werten und damit einhergehend bei niedriger Wahrscheinlichkeit für eine bakterielle Koinfektion als kritisch zu betrachten. Auch darf man die vermehrt auftretenden Resistenzen gegenüber Makrolidantibiotika und weiteren Antibiotika Untergruppen nicht unterschätzen.¹⁰⁷

Die vorliegende retrospektive Arbeit hat mehre prinzipielle Schwächen:

1. Die vorliegende Promotionsarbeit war angewiesen auf korrekte und vollständige Daten aus dem elektronischen Krankenaktensystem ORBIS, da dies als Quelle für unsere Analysen diente. Für die vorliegende Analyse wurden 289 komplette elektronische Akten, Blutbilder, CRP Werte und Blutgase ausgewertet.

2. Bei Patienten, die auf der Intensivstation lagen, wurden die Akten leider teilweise auf Papierform geführt, so dass die Analyse wesentlich schwieriger war.
3. Die Frage, wie viele FG eine Palivizumab-Prohylaxe erhielten wurde in den elektronischen Akten nicht erfasst und bleibt spekulativ.
4. Auch kann die Frage der Sinnhaftigkeit einer Antibiotika Therapie kann retrospektiv nicht geklärt werden. Diese Fragestellung kann sicher nur prospektiv geprüft werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Krankheitslast der RSV-Bronchiolitis heutzutage immer noch erstaunlich hoch ist. Hierbei ergibt sich eine bedeutende Relevanz der verfügbaren Therapien und vor allem der Immunprophylaxe bei Hochrisikopatienten in den spezifischen RSV-Monaten von November bis April.

7. Zusammenfassung

Einleitung: RSV ist der häufigste Erreger einer Bronchiolitis bei Säuglingen und Kleinkindern. Besonders oft betroffen sind Säuglinge in den ersten vier Lebensmonaten. RSV-Infektionen führen saisonal gehäuft weltweit zu zahlreichen Hospitalisierungen. Dennoch gibt es in Deutschland keine aktuellen Daten über die Krankheitslast.

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Analyse der elektronischen Krankenakten an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt am Main. Erfasst wurden alle von 2007 bis 2017 stationär aufgenommenen Patienten mit positivem RSV-Nachweis. Die Daten wurden aus dem elektronischen Patientenverwaltungsprogramm ORBIS in Exceltabellen übertragen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden in den letzten zehn Jahren 800 Kinder mit RSV-Infektion stationär aufgenommen. Die Mehrzahl der Kinder befand sich in den ersten 12 Lebensmonaten, $n = 564$ (70,5 %) und der Hauptteil bestand aus Patienten in den ersten vier Lebensmonaten, $n = 341$ (60,4 %). In diesem Patientenkollektiv stand bei 289 Kindern eine elektronische Krankenakte zur Datenauswertung zur Verfügung. Von den 289 Patienten handelte es sich bei 35 (12,1 %) um FG und 25 Patienten mussten intensivmedizinisch betreut werden. Von den intensivmedizinisch betreuten Kindern waren 15 Patienten (60 %) FG. Klassischerweise unterschied sich das Gewicht der FG von dem der RG (Frühgeborene: Median 3,43 kg vs Reifgeborene: 5 kg). Unter den FG zeigte sich folgende Verteilung nach Schwangerschaftswochen bei insgesamt 289 analysierten Patienten:

< 28. SSW (extremely preterm): $n = 4$ (1,38 %) der Patienten; < 32. SSW (very preterm): $n = 8$ (2,76 %) der Patienten und 32 + 1 bis 36 + 6 SSW (late preterms): $n = 23$ (7,95 %) der Patienten. Die geringe Anzahl an RSV-Infektionen bei FG < 28. SSW hängt vermutlich mit einer erfolgreichen Palivizumab Prophylaxe zusammen. Dafür spricht auch, dass sich der Anteil der späten FG (late

preterms), die keine Prophylaxe erhielten, in unserer Untersuchung ähnlich wie in frühere Studien darstellte.

Von den 254 RG mussten 10 (3,9 %) Kinder auf Intensivstation (Schwergrad 3 der WHO-Klassifikation), während 102 (40,2 %) Patienten eine Bronchiolitis (Grad 2 der WHO-Klassifikation) aufwiesen und 142 (55,9 %) Patienten hatten eine RSV-Infektion mit Sättigungswerten > 95 %.

Schlussfolgerung: Die Krankheitslast der RSV-Bronchiolitis in Deutschland ist sehr hoch, vor allem in den ersten vier Lebensmonaten. Typischerweise ging die RSV-Saison von Dezember bis März, sodass eine Immunprophylaxe bei Risikokindern in dieser Zeit verabreicht werden sollte.

8. Abstract

Introduction: RSV is the most common cause of bronchiolitis in infants and young children. Infants are most often affected in the first four months of life. Seasonally, RSV infections lead to numerous hospitalizations worldwide. Nevertheless, there are no current data on the burden of illness in Germany.

Methods: This was a retrospective analysis of the electronic medical records at the Department for Children and Adolescents, University Hospital Frankfurt. All hospitalized patients from 2007 to 2017 with a positive RSV antigen test were recorded. The data were transferred from the electronic patient management program ORBIS in Excel tables.

Results: A total of 800 children with RSV infection have been hospitalized in the past ten years. The majority of the children were recorded in the first 12 months of life, $n = 564$ (70.5 %) and of these patients $n = 341$ (60.4 %) in the first four months of life. In this patient group, an electronic medical record was available for data analysis in 289 children. Of the 289 patients, 35 (12.1 %) were premature infants and 25 patients needed intensive care. Of the children receiving intensive care, 15 patients (60 %) were premature. Classically, the weight of the premature infants differed from that of the mature-born infants (FG: median 3,43 kg vs RG median 5 kg). Within the preterms, the following distribution was shown by weeks of gestation: < 28 the week of gestation (extremely preterm): $n = 4$ (1.38 %) of the patients; < 32 weeks of gestation (very preterm): $n = 8$ (2.76 %) of the patients and 32 + 1 to 36 + 6 weeks gestation (late preterms): $n = 23$ (7.95 %) of the patients. The low number of RSV infections in extremely preterm babies < 28 weeks of gestation is most likely due to immunization with palivizumab according to current guidelines. This is also supported by the fact that the proportion of late preterms who received no prophylaxis in our study was similar to that of previous studies.

Of the 254 term babies, 10 (3.9 %) children needed intensive care (grade 3 of the WHO classification), while 102 (40.2 %) patients had bronchiolitis (grade 2 of the

WHO classification) and 142 (55.9 %) patients had an RSV infection with saturation values > 95 %.

Conclusion: The burden of disease of RSV bronchiolitis in Germany is very high, especially in the first four months of life. Typically, the RSV season lasted from December to March, so immunoprophylaxis should be given to high-risk children during this time.

9. Abkürzungsverzeichnis

BAL	bronchoalveoläre Lavage	dl	Deziliter
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie	g	Gramm
CLD	Chronic Lung Disease [engl.]	kg	Kilogramm
CRP	C-reaktives Protein	l	Liter
CTL	Cytotoxische T-Lymphozyten	mg	Milligramm
CXCL	CXC-Chemokine	ml	Milliliter
ECP	Eosinophiles Kationisches Protein	µl	Mikroliter
EDN	Eosinophil-derived Neurotoxin [engl.]	n	Anzahl
FG	Frühgeburt/Frühgeborenes Kind		
Ig	Immunglobulin		
IL	Interleukin		
MBP	Major Basic Protein [engl.]		
NEJM	New England Journal of Medicine [engl.]		
NG	Neugeburt/Neugeborenes Kind		
NK-	natürliche Killerzellen		
Zellen			
PRR	Pattern recognition receptor [engl.]		
RG	Reifgeburt/Reifgeborenes Kind		
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus		
SSW	Schwangerschaftswochen		
TH-	T-Helferzellen		
Zellen			
TLR	Toll like Rezeptor		
TNF-α	Tumornekrosefaktor α		
UK	United Kingdom		
USA	United States of America [engl.]		
WHO	World Health Organization [engl.] (Weltgesundheitsorganisation)		
WV	Wiedervorstellungen		

10. Literaturverzeichnis

1. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588-598. doi:10.1056/NEJMoa0804877.
2. Liese J, Forster J. AWMF-Leitlinie: *Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern.* 2012: AWMF-LL 048-012. Updated 2017/2018. Accessed October 07, 2019.
3. Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *The Journal of pediatrics.* 2003;143(5):118-126. doi:10.1067/S0022-3476(03)00511-0.
4. Straňák Z, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, Yunis K, Farstad T, et al. Predictors of RSV LRTI Hospitalization in Infants Born at 33 to 35 Weeks Gestational Age: A Large Multinational Study (PONI). *PLoS ONE.* 2016;11:e0157446. doi:10.1371/journal.pone.0157446. (Citation
5. Sommer C, Resch B, Simões EAF. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J.* 2011;5:144-154. doi:10.2174/1874285801105010144.
6. Haerskjold A, Kristensen K, Kamper-Jørgensen M, Andersen A-M, Ravn H, Stensballe L. Risk Factors for Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-Based Cohort Study of Danish Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;35. doi:10.1097/INF.0000000000000924.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory syncytial virus activity—United States, July 2011-January 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(8):141-144.
8. 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;160(9):541-547. doi:10.1007/s004310100801.
9. Lambert L, Sagfors AM, Openshaw PJ, Culley FJ. Immunity to RSV in Early-Life. *Front Immunol.* 2014;5:466. doi:10.3389/fimmu.2014.00466.
10. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic

- review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545-1555. doi:10.1016/S0140-6736(10)60206-1.
11. Gottlieb J, Zamora MR, Hodges T, et al. ALN-RSV01 for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome after respiratory syncytial virus infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(2):213-221. doi:10.1016/j.healun.2015.08.012.
 12. Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(5):728-733. doi:10.1016/j.jpeds.2009.04.063.
 13. McNamara PS, Smyth RL. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. *British Medical Bulletin*. 2002;61:13-28. doi:10.1093/bmb/61.1.13.
 14. Glaser L, Coulter PJ, Shields M, Touzelet O, Power UF, Broadbent L. Airway Epithelial Derived Zytokines and Chemokines and Their Role in the Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pathogens*. 2019;8(3). doi:10.3390/pathogens8030106.
 15. Hoebee B, Rietveld E, Bont L, et al. Association of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis with interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha polymorphisms. *J Infect Dis*. 2003;187(1):2-11. doi:10.1086/345859.
 16. Oshansky CM, Barber JP, Crabtree J, Tripp RA. Respiratory syncytial virus F and G proteins induce interleukin 1alpha, CC, and CXC chemokine responses by normal human bronchoepithelial cells. *J Infect Dis*. 2010;201(8):1201-1207. doi:10.1086/651431.
 17. Arnold R, Humbert B, Werchau H, Gallati H, König W. Interleukin-8, interleukin-6, and soluble tumour necrosis factor receptor type I release from a human pulmonary epithelial cell line (A549) exposed to respiratory syncytial virus. *Immunology*. 1994;82(1):126-133.
 18. Mellow TE, Murphy PC, Carson JL, Noah TL, Zhang L, Pickles RJ. The effect of respiratory syncytial virus on chemokine release by differentiated airway epithelium. *Exp Lung Res*. 2004;30(1):43-57. doi:10.1080/01902140490252812.
 19. Noah TL, Becker S. Respiratory syncytial virus-induced Zytokine production by a human bronchial epithelial cell line. *Am J Physiol*. 1993;265(5 Pt 1):L472-8. doi:10.1152/ajplung.1993.265.5.L472.

20. Kerrin A, Fitch P, Errington C, et al. Differential lower airway dendritic cell patterns may reveal distinct endotypes of RSV bronchiolitis. *Thorax*. 2017;72(7):620-627. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207358.
21. McNamara PS, Ritson P, Selby A, Hart CA, Smyth RL. Bronchoalveolar lavage cellularity in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2003;88(10):922-926. doi:10.1136/adc.88.10.922.
22. Wang SZ, Forsyth KD. The interaction of neutrophils with respiratory epithelial cells in viral infection. *Respirology*. 2000;5(1):1-10. doi:10.1046/j.1440-1843.2000.00219.x.
23. Domachowske JB, Rosenberg HF. Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(2):298-309.
24. Bataki EL, Evans GS, Everard ML. Respiratory syncytial virus and neutrophil activation. *Clin Exp Immunol*. 2005;140(3):470-477. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02780.x.
25. Domachowske JB, Dyer KD, Bonville CA, Rosenberg HF. Recombinant human eosinophil-derived neurotoxin/RNase 2 functions as an effective antiviral agent against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1998;177(6):1458-1464. doi:10.1086/515322.
26. Domachowske JB, Dyer KD, Adams AG, Leto TL, Rosenberg HF. Eosinophil cationic protein/RNase 3 is another RNase A-family ribonuclease with direct antiviral activity. *Nucleic Acids Res*. 1998;26(14):3358-3363. doi:10.1093/nar/26.14.3358.
27. Domachowske JB, Bonville CA, Dyer KD, Rosenberg HF. Evolution of antiviral activity in the ribonuclease A gene superfamily: evidence for a specific interaction between eosinophil-derived neurotoxin (EDN/RNase 2) and respiratory syncytial virus. *Nucleic Acids Res*. 1998;26(23):5327-5332. doi:10.1093/nar/26.23.5327.
28. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, Groot R de, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr*. 2000;89(6):654-660. doi:10.1080/080352500750043945.
29. Trefny P, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatr*

- Pulmonol.* 2000;30(4):302-306. doi:10.1002/1099-0496(200010)30:4<302:aid-ppul5>3.0.co;2-r.
30. Thomsen SF, Stensballe LG, Skytthe A, Kyvik KO, Backer V, Bisgaard H. Increased concordance of severe respiratory syncytial virus infection in identical twins. *Pediatrics.* 2008;121(3):493-496. doi:10.1542/peds.2007-1889.
 31. Forton JT, Rowlands K, Rockett K, et al. Genetic association study for RSV bronchiolitis in infancy at the 5q31 Zytokine cluster. *Thorax.* 2009;64(4):345-352. doi:10.1136/thx.2008.102111.
 32. Qin L, Feng J, Hu C, Li Y, Niu R. Th17/Treg imbalance mediated by IL-8 in RSV-infected bronchial epithelial cells. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016;41(4):337-344. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2016.04.001.
 33. Miyairi I, DeVincenzo JP. Human genetic factors and respiratory syncytial virus disease severity. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(4):686-703. doi:10.1128/CMR.00017-08.
 34. Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(1):19-27. doi:10.1002/ppul.1950150104.
 35. Ye Q, Shao W-X, Shang S-Q, Pan Y-X, Shen H-Q, Chen X-J. Epidemiological characteristics and immune status of children with Respiratory Syncytial Virus. *J Med Virol.* 2015;87(2):323-329. doi:10.1002/jmv.24047.
 36. Toms GL, Quinn R, Robinson JW. Undetectable IgE responses after respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child.* 1996;74(2):126-130. doi:10.1136/adc.74.2.126.
 37. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354:541–510.
 38. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010;65(12):1045-1052. doi:10.1136/thx.2009.121582.
 39. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics.* 1995;95(4):500-505.

40. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):137-141. doi:10.1164/rccm.200406-730OC.
41. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1501-1507. doi:10.1164/ajrccm.161.5.9906076.
42. Stensballe LG, Simonsen JB, Thomsen SF, et al. The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):131-137.e1. doi:10.1016/j.jaci.2008.10.042.
43. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(12):1091-1097. doi:10.1164/rccm.200809-1471OC.
44. Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD004873. doi:10.1002/14651858.CD004873.pub5.
45. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician.* 2017;95(2):94-99.
46. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr.* 2007;166(12):1273-1283. doi:10.1007/s00431-007-0426-y.
47. 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;102(3):531-537. doi:10.1542/peds.102.3.531.
48. Tabatabai J, Prifert C, Pfeil J, Grulich-Henn J, Schnitzler P. Novel respiratory syncytial virus (RSV) genotype ON1 predominates in Germany during winter season 2012-13. *PLoS ONE.* 2014;9(10):e109191. doi:10.1371/journal.pone.0109191.
49. Schader L, Zielen S, Althoubathi K, Dressler M, Rochwalsky U, Schulze J. RSV-Bronchiolitis bei hospitalisierten Kindern im ersten Lebensjahr. *Kinder- und*

- Jugendarzt.* Updated 2018:31-34. [http://www.kinder-undjugendarzt.de/download/49.\(67.\)Jahrgang2018/KJA_2-2018_Web.pdf](http://www.kinder-undjugendarzt.de/download/49.(67.)Jahrgang2018/KJA_2-2018_Web.pdf).
50. Karron RA, Zar HJ. Determining the outcomes of interventions to prevent respiratory syncytial virus disease in children: what to measure? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(1):65-74. doi:10.1016/S2213-2600(17)30303-X.
 51. Berner R, Bialek R, Forster J, et al. *DGPI Handbuch*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
 52. Robert-Koch-Institut. RKI Website. <http://rki.de>. Accessed October 07, 2019.
 53. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2015;53(12):3738-3749. doi:10.1128/JCM.01816-15.
 54. Hauke J, Lampl L, Helm M. Pulsoxymetrie. In Scholz J, eds. *Notfallmedizin*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
 55. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest*. 2003;111(12):1805-1812. doi:10.1172/JCI200318921
 56. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *The Journal of Pediatrics*. 1988;113(4):641-646. doi:10.1016/s0022-3476(88)80372-x.
 57. Valent P, Klion AD, Horny H-P, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):607-612.e9. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.019.
 58. Kerkhof M, Tran TN, van den Berge M, et al. Association between blood eosinophil count and risk of readmission for patients with asthma: Historical cohort study. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0201143. doi:10.1371/journal.pone.0201143.
 59. Jepsen MT, Trebbien R, Emborg HD, et al. Incidence and seasonality of respiratory syncytial virus hospitalisations in young children in Denmark, 2010 to 2015. *Euro Surveill*. 2018;23(3). doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.3.17-00163.

60. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013;132(2):e341-8. doi:10.1542/peds.2013-0303.
61. Helfrich AM, Nylund CM, Eberly MD, Eide MB, Stagliano DR. Healthy Late-preterm infants born 33-36+6 weeks gestational age have higher risk for respiratory syncytial virus hospitalization. *Early Hum Dev*. 2015;91(9):541-546. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.06.009.
62. Anderson EJ, Krilov LR, DeVincenzo JP, et al. SENTINEL1: An Observational Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Infants Born at 29 to 35 Weeks' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis. *Am J Perinatol*. 2017;34(1):51-61. doi:10.1055/s-0036-1584147.
63. Mauskopf J, Margulis A, Samuel M, Lohr KN. Respiratory syncytial virus hospitalizations in healthy preterm infants: systematic review. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:e229–e238. doi: 10.1097/INF.0000000000001163
64. Parikh RC, McLaurin KK, Margulis AV, et al. Chronologic Age at Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Among Preterm and Term Infants in the United States. *Infect Dis Ther*. 2017;6(4):477-486. doi:10.1007/s40121-017-0167-9.
65. Groothuis JR, Fryzek JP, Makari D, Steffey D, Martone WJ. Respiratory syncytial virus hospitalization trends in infants with chronic lung disease of infancy, 1998–2008. *Clin Epidemiol*. 2011; 3:245–250. doi:10.2147/CLEP.S17189.
66. Doucette A, Jiang X, Fryzek J, Coalson J, McLaurin K, Ambrose CS. Trends in Respiratory Syncytial Virus and bronchiolitis hospitalization rates in high-risk infants in a United States nationally representative database, 1997-2012. *PLoS One*. 2016; 6;11(4):e0152208. doi:10.1371/journal.pone.0152208.
67. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(19):1791-1799. doi:10.1056/NEJMoa1211917.
68. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(11):1123-1129. doi:10.1164/rccm.200804-579OC.
69. World Health Organization. Research needs for the battle against respiratory viruses (BRaVe). Background document

2013. http://www.who.int/influenza/patient_care/clinical/BRaVe_Research_Agenda_2013. Accessed 13 Nov 2017
70. Moesker FM, van Kampen JJA, Aron G, et al. Diagnostic performance of influenza viruses and RSV rapid antigen detection tests in children in tertiary care. *J Clin Virol*. 2016;79:12-17. doi:10.1016/j.jcv.2016.03.022.
 71. Long CE, McBride JT, Hall CB. Sequelae of respiratory syncytial virus infections. A role for intervention studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1678-80; discussion 1680-1. doi:10.1164/ajrccm/151.5_Pt_1.1678.
 72. Bergmann K-C, Petermann F. Compliance bei Asthma. In: Petro W, ed. *Pneumologische Prävention und Rehabilitation*. Vol. 51. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2000:752-756.
 73. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, et al. The burden and long-term respiratory morbidity associated with respiratory syncytial virus infection in early childhood. *Infect Dis Ther*. 2017; 6(2):173-197. doi:10.1007/s40121-017-0151-4.
 74. Chawes BLK, Pooririsak P, Johnston SL, Bisgaard H. Neonatal bronchial hyperresponsiveness precedes acute severe viral bronchiolitis in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):354-61.e3. doi:10.1016/j.jaci.2012.04.045.
 75. Welliver RC. RSV and chronic asthma. *Lancet*. 1995;346(8978):789-790. doi:10.1016/s0140-6736(95)91615-6.
 76. Openshaw PJ. Potential mechanisms causing delayed effects of respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 2):S10-3. doi:10.1164/ajrccm.163.supplement_1.2011111.
 77. Freihorst J, Piedra PA, Okamoto Y, Ogra PL. Effect of respiratory syncytial virus infection on the uptake of and immune response to other inhaled antigens. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1988;188(2):191-197. doi:10.3181/00379727-188-42727.
 78. O'Donnell DR, Openshaw PJ. Anaphylactic sensitization to aeroantigen during respiratory virus infection. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(12):1501-1508. doi:10.1046/j.1365-2222.1998.00438.x.
 79. Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Metcalfe C, Sigurs N, Openshaw PJM. Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J*. 2002;20(2):376-382. doi:10.1183/09031936.02.00249902

80. Sabogal Piñeros YS, Bal SM, Dijkhuis A, et al. Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. *Allergy*. 2019;74(10):1898-1909. doi:10.1111/all.13802.
81. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5 Suppl 1:S2-6. doi:10.1002/alr.21609.
82. Okunishi K, Wang H, Suzukawa M, et al. Exophilin-5 regulates allergic airway inflammation by controlling IL-33-mediated Th2 responses. *J Clin Invest*. 2020. doi:10.1172/JCI127839.
83. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EAF. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics*. 2013; 132:811–810
84. Percopo CM, Dyer KD, Ochkur SI, et al. Activated mouse eosinophils protect against lethal respiratory virus infection. *Blood*. 2014;123(5):743-752. doi:10.1182/blood-2013-05-502443.
85. Drake MG, Bivins-Smith ER, Proskocil BJ, et al. Human and Mouse Eosinophils Have Antiviral Activity against Parainfluenza Virus. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;55(3):387-394. doi:10.1165/rcmb.2015-0405OC.
86. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-1812. doi:10.1172/JCI18921.
87. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-454. doi:10.1056/NEJM199902113400607.
88. Korppi M, Kröger L. C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection in children. *Scand J Infect Dis*. 1993;25(2):207-213. doi:10.3109/00365549309008486.
89. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*. 2002;57(5):438-441. doi:10.1136/thorax.57.5.438.
90. Higdon MM, Le T, O'Brien KL, et al. Association of C-Reactive Protein With Bacterial and Respiratory Syncytial Virus-Associated Pneumonia Among Children Aged <5 Years in the PERCH Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(suppl_3):S378-S386. doi:10.1093/cid/cix150.

91. Farley R, Spurling GKP, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD005189. doi:10.1002/14651858.CD005189.pub4.
92. Field CM, Connolly JH, Murtagh G, Slattery CM, Turkington EE. Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis--a double-blind trial. *Br Med J.* 1966;1(5479):83-85. doi:10.1136/bmj.1.5479.83.
93. Kabir ARML, Mollah AH, Anwar KS, Rahman AKMF, Amin R, Rahman ME. Management of bronchiolitis without antibiotics: a multicentre randomized control trial in Bangladesh. *Acta Paediatr.* 2009;98(10):1593-1599. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01389.x.
94. Mazumder MJU, Hossain MM, Kabir ALM. Management of Bronchiolitis with or without Antibiotics - A Randomized Control Trial. *J. Bangladesh Coll. Phys.* 2010;27(2):63-69. doi:10.3329/jbcps.v27i2.4248.
95. Kneyber MCJ, van Woensel JBM, Uijtendaal E, Uiterwaal CSPM, Kimpen JLL. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease: a randomized equivalence trial. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(2):142-149. doi:10.1002/ppul.20748.
96. McCallum GB, Morris PS, Chatfield MD, et al. A single dose of azithromycin does not improve clinical outcomes of children hospitalised with bronchiolitis: a randomised, placebo-controlled trial. *PLoS ONE.* 2013;8(9):e74316. doi:10.1371/journal.pone.0074316.
97. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *The Journal of Pediatrics.* 2012;161(6):1104-1108. doi:10.1016/j.jpeds.2012.05.053.
98. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2007;29(1):91-97. doi:10.1183/09031936.00029206.
99. Stockholm J, Chawes BL, Vissing NH, et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1–3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2016;4(1):19-26. doi:10.1016/S2213-2600(15)00500-7.

100. Mosquera RA, Jesus-Rojas W de, Stark JM, et al. Role of prophylactic azithromycin to reduce airway inflammation and mortality in a RSV mouse infection model. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(5):567-574. doi:10.1002/ppul.23956.
101. Fonseca-Aten M, Okada PJ, Bowlware KL, et al. Effect of clarithromycin on Zytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(4):457-463. doi:10.1016/S1081-1206(10)60935-0.
102. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 2010;36(3):646-654. doi:10.1183/09031936.00095809.
103. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013;68(4):322-329. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202698.
104. Brusselle GG, Joos G. Is there a role for macrolides in severe asthma? *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(1):95-102. doi:10.1097/MCP.000000000000017.
105. Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1171-8.e1. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.001.
106. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, et al. Erythromycin suppresses interleukin 6 expression by human bronchial epithelial cells: a potential mechanism of its anti-inflammatory action. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;210(3):781-786. doi:10.1006/bbrc.1995.1727.
107. Spreading US Macrolide Resistance. *JAMA.* 2015;314(12):1218. doi:10.1001/jama.2015.11206.

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt Herrn Professor Dr. Stefan Zielen für die Überlassung des Themas, die unzähligen und hilfreichen Anregungen und vor allem für das Interesse und die Motivation, die er in diese Arbeit gesteckt hat. Ich konnte von der hervorragenden Betreuung und der enormen Unterstützung sehr profitieren. Für das einzigartige Engagement und die Möglichkeit der Zusammenarbeit möchte ich mich vielmals bedanken.

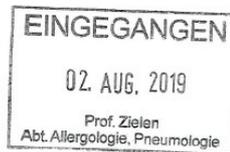
Außerdem möchte ich mich bei PD Dr. Ralf Schubert bedanken, der mich mit Empfehlungen und Hilfestellungen bei den statistischen Auswertungen unterstützt hat.

Des Weiteren gilt mein Dank allen Mitarbeitern der Kinderklinik, die meine Arbeit durch ihre Gedanken und Ratschläge beeinflusst haben.

Für die mühsame Durchsicht danke ich meinen Eltern, die mir bei allen Fragen mit Rat und Tat zu Seite standen.

12. Anhang

12.1. Ethikvotum



Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Goethe Universität
Universitätsklinikum - Theodor-Stern-Kai 7 - 60596 Frankfurt am Main

IM HAUSE

Herr Prof. Dr. Stefan Zielen
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I

Ethik-Kommission

Vorsitz:
Prof. Dr. Sebastian Harder

Geschäftsführung:
Dr. Johannes Hätscher

Bearbeitung des Vorgangs:
Harder

Mittwoch, 31. Juli 2019

Geschäfts-Nr.: 19-210 (Bitte stets angeben!)

Titel: Retrospektive Analyse der RSV Bronchiolitis bei hospitalisierten Kindern im ersten Lebensjahr.

VOTUM

Sehr geehrter Herr Professor Zielen,

vielen Dank für die Zusendung der Studienunterlagen, eingegangen am 16.05.2019.

Es bestehen **keine berufsrechtlichen und berufsethischen Bedenken**. Die Ethik-Kommission erteilt eine **zustimmende Bewertung**.

Seit dem 25.05.2018 gilt die europäische Datenschutzgrundverordnung (DSGVO). Bei der Einsichtnahme der Unterlagen muss darüber hinaus insbesondere § 12 Hessisches Krankenhausgesetz in Verbindung mit § 24 Hessisches Datenschutzgesetz beachtet werden. Wir weisen darauf hin, dass der Studienleiter für die Einhaltung der Datenschutzanforderungen verantwortlich ist. Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethik-Kommission grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Eine Information über den Abschluss der Studie wird erbeten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Sebastian Harder
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Vorgelegte Unterlagen:
- Prüfplan Version 1 vom 17.04.2019

Geschäftsstelle

Sekretariat:
Ruth Schmidt
Tel.: 069 / 6301-3758
Fax: 069 / 6301-83434
E-Mail: ethikkommission@kgu.de

Mitarbeiter/innen:
Durchwahl
Dorothea Bittner Tel.: 3889
Angela Heuser Tel.: 4552
Dr. Marnie Kopp Tel.: 3884
Myriam Ruggeri Tel.: 7239
Fax: 83434
E-Mail: ethikkommission@kgu.de

<http://ethik-kommission.klinik.uni-frankfurt.de>

Lieferadresse:
Ethik-Kommission des
Fachbereichs Medizin
Universitätsklinikum der
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
Haus 1, 2. OG, Zi. 207
60596 Frankfurt am Main

Öffnungszeiten f. Anlieferungen
Montag bis Donnerstag:
09:00 bis 15:30 Uhr
Freitag:
09:00 bis 12:30 Uhr

19-210aV.docx

U 2a

Aus Wissen wird Gesundheit.

RSV-Bronchiolitis bei hospitalisierten Kindern im ersten Lebensjahr



Laura Schader¹

Khlood Althoubathi¹

Melanie Dressler¹

Johannes Schulze¹

Jörg Brand¹

Ulrich Rochwalsky²

Stefan Zielen¹

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Cystische Fibrose, Intensivmedizin¹ und Neonatologie², Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Einleitung

Das Respiratory Syncytial Virus (RSV) ist eine der Hauptursachen für Erkrankungen der unteren Atemwege bei Säuglingen und Kleinkindern (1). Schätzungen gehen davon aus, dass RSV weltweit für etwa 33 Millionen Erkrankungen der unteren Atemwege, drei Millionen Krankenhausaufenthalte und bis zu 199.000 Todesfälle bei Kindern verantwortlich ist. Die meisten Todesfälle ereignen sich allerdings in Ländern mit begrenzten Ressourcen und einem schlechten Gesundheitssystem.

RSV infiziert 90 % der Kinder in den ersten zwei Lebensjahren. Die Mehrheit

der Kinder erkrankt an einem banalen Infekt der oberen Atemwege. Zur klinischen Einweisung kommt es vor allem dann, wenn sich eine Infektion der tiefen Atemwege mit zunehmender Ventilationsstörung und Dyspnoe, eine Bronchiolitis, entwickelt. Eine RSV-Bronchiolitis tritt typischerweise meist als Primärinfektionen im den ersten zwölf Lebensmonaten auf. Selten entwickelt sich eine Lungenentzündung oder ein Atemversagen in Deutschland. Morbidität und Mortalität sind signifikant höher bei Risikopatienten, insbesondere sehr unreifen Frühgeborenen und Patienten mit vorbestehenden schweren kardialen, pulmonalen und neurologischen Erkrankungen (2, 3). Es gibt eine klare saisonale Variation der RSV-Inzidenz. In den USA findet die RSV-Saison im Allgemeinen zwischen November und März statt, wobei saisonaler Beginn und Dauer der Saison eine erhebliche regionale und lokale Variabilität aufweisen (4). In Deutschland treten die meisten RSV Erkrankungen und Hospitalisierungen zwischen Dezember und April auf (5).

RSV wird von Mensch zu Mensch über Tröpfcheninfektion übertragen, die Inkubationszeit nach Inokulation mit RSV liegt zwischen zwei und acht Tagen, mit einer mittleren Inkubation von vier bis sechs Tagen, abhängig von Wirtsfaktoren wie dem Alter des Patienten, und ob es sich um eine Primärinfektion mit RSV handelt. RSV breitet sich über die nasopharyngeale Mukosa rasch innerhalb der Atemwege aus, wo es besonders die respiratorischen Epithelzellen besiedelt. Dort binden die RSV-Glykoproteine an zelluläre Rezeptoren, um mit Wirtszellmembranen zu fusionieren, und das Nukleokapsid wird in die Wirtszelle eingeführt, um mit der intrazellulären Replikation zu beginnen. Es erfolgt immunologisch eine zytotoxische T-Zellaktivierung, und die Kombination von viraler Zytotoxizität und zytotoxischer Reaktion des Wirts verursacht eine Nekrose der respiratorischen Epithelzellen (6). Dies führt in der Folge zur Zell- und DNA Akkumulation mit Obstruktion der kleinen Atemwege.

Einleitung: Respiratory Syncytial Virus (RSV) ist der häufigste Erreger schwerer Atemwegserkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern. Große epidemiologische Studien haben eine eindeutige Beziehung zwischen einer RSV-Infektion und einer gesteigerten bronchialen Hyperreagibilität und Asthma in der Kindheit nachgewiesen. Dennoch gibt es keine aktuelle Untersuchung über die Krankheitslast an deutschen Kliniken.

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Analyse der stationären Krankenakten der Universitätsklinik Frankfurt von 2007-2017. Erfasst wurden alle stationären Fälle mit dem Nachweis einer RSV Infektion im Schnelltest.

Ergebnisse: In den letzten zehn Jahren wurden 800 RSV-Infektionen an der Universitätsklinik Frankfurt nachgewiesen. Die überwiegende Mehrheit der Fälle trat bei Kindern unter einem Jahr auf, n=564. (70,5 %) und innerhalb dieser Gruppe traten 341 (60,4 %) der Fälle bei Kindern im Alter von null bis vier Monaten auf. Von diesen 341 Kindern war bei 289 (84,7 %) eine elektronische Akte zur Auswertung verfügbar. 35 von 289 (12,1 %) Kinder waren Frühgeborene (FG) und 25 (8,6 %) der Kinder mussten intensivmedizinisch behandelt werden. Von den intensiv-medizinisch behandelten Kindern waren 15 (60 %) von 25 Patienten ehemalige FG. Wie erwartet unterschied sich das Gewicht der FG von den reifgeborenen Kindern signifikant (FG: Median 3,43 kg, Spannweite 1,74 – 5,7 kg vs. Reifgeborene: Median 5,0 kg; Spannweite 2,8 – 8 kg).

Schlussfolgerung: Unsere Untersuchungen zeigen, dass die Krankheitslast der RSV-Bronchiolitis in Deutschland erstaunlich hoch ist. Typischerweise lag die RSV-Saison zwischen November und April und eine Immunprophylaxe für Hochrisiko-Säuglinge sollte entsprechend dieser Jahreszeit verabreicht werden.

Andere nachgelagerte Immunreaktionen beinhalten eine ciliäre Dysfunktion mit beeinträchtigter Schleim-Clearance, eine neuronale Inflammation mit zunehmender bronchialer Hyperreagibilität (siehe Abb. 1). Im englischen Sprachgebrauch hat sich der Begriff „reactive airways“ etabliert, da nach einer schweren RSV Bronchiolitis häufig eine Asthmakarriere beginnt.

Die ätiologische Verbindung zwischen RSV-Infektion und der Entwicklung von Asthma wurde lange diskutiert. Es gibt deutliche Hinweise, dass bei Kindern, die in der frühen Kindheit eine schwere RSV-Infektion hatten, ein erhöhtes Risiko für rezidivierende obstruktive Bronchitiden und Asthma besteht (7, 8, 9), doch bleibt die Frage, ob RSV ein wahrer Risikofaktor oder eher ein Marker für Prädispo-

sition für ein Asthma bei anfälligen Personen ist, offen. Neue Untersuchungen gehen davon aus, dass die RSV-Infektion eher ein Trigger einer schon vorher bestehenden Prädisposition zum Asthma ist (10).

Mittlerweile ist die passive Immunisierung der Hochrisikokinder mit Palivizumab mit chronischer Lungenerkrankung wie Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), extremen Frühgeborenen < 28 SSW, und schweren angeboren Herzfehlern gut etabliert (11, 12). Entsprechend ist davon auszugehen, dass sich hierdurch die Krankheitslast der RSV-Bronchiolitis verändert hat. Tatsächlich konnten mehrere Studien nachweisen, dass die Hospitalisierungsraten der RSV-Bronchiolitis in den USA unter Prophylaxe stark rückläufig sind (13, 14). Es ist allerdings unklar, wie sich die epidemiologische Situation in Deutschland verändert hat. Dies veranlasste uns zu einer retrospektiven Analyse der stationären Krankenakten der Universitätsklinik Frankfurt von 2007-2017.

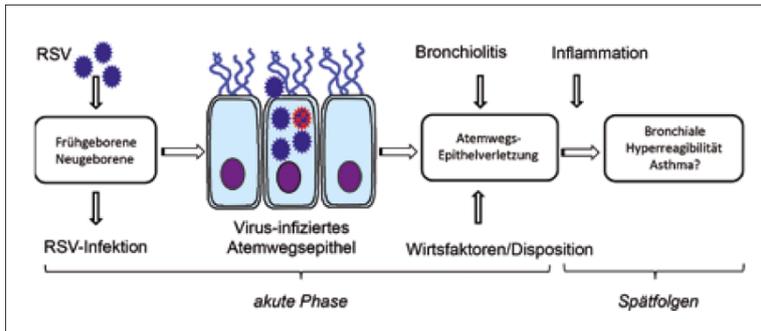


Abb. 1: Pathophysiologie der RSV-Infektion

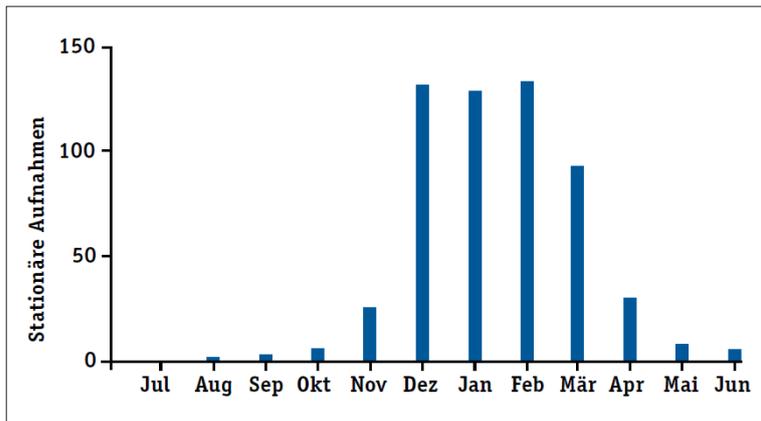


Abb. 2: Jahreszeitliche Verteilung der RSV-Infektionen

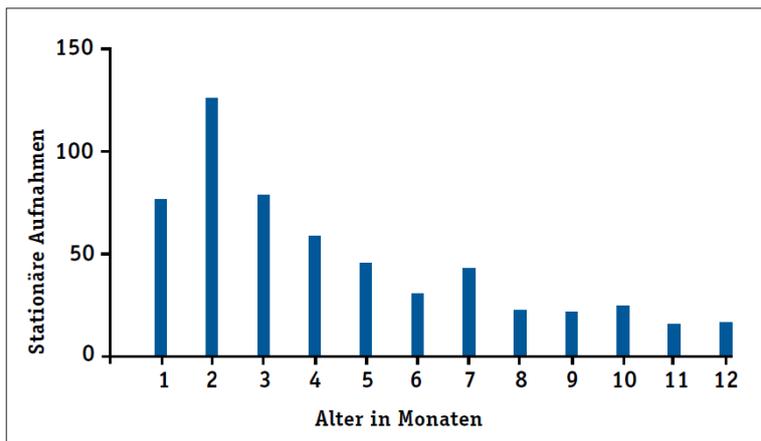


Abb. 3: Verteilung der RSV-Infektionen nach Monaten im ersten Lebensjahr

Methodik

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der stationären elektronischen Krankenakten der Universitätsklinik Frankfurt von 2007-2017. Erfasst wurden alle stationären Fälle mit den ICD Diagnosen J12.1; J20.5; J21.0 und Nachweis einer RSV-Infektion. Der RSV-Nachweis erfolgte mit einem Antigentest. Eine detaillierte Analyse erfolgte bei allen RSV-Infektionen in den ersten vier Lebensmonaten, da bekannterweise in diesem Zeitraum die Krankheitslast am größten ist. Es handelte sich um 341 Kinder mit RSV-Infektion, von diesen stand bei 289 (84,7%) eine elektronische Akte zur Auswertung zur Verfügung.

Eine Klassifizierung der Schwere der RSV-Erkrankungen erfolgte entsprechend den WHO-Kriterien (15):

Grad 1 (leicht) Husten und Atemstörung ohne O2-Entsättigung,

Grad 2 (moderat)

Infektion der tiefen Atemwege mit einer O2-Sättigung < 95%

Grad 3 (schwer)

Infektion der tiefen Atemwege mit einer O2-Sättigung < 93%

Zusätzlich interessierte uns die Anzahl der Kinder, die eine intensivmedizinische Behandlung benötigten.

Resultate

In den letzten zehn Jahren wurden 800 RSV-Infektionen an der Universitätsklinik Frankfurt nachgewiesen. Die RSV-Infektionen traten überwiegend zwischen November und April der jeweiligen Jahre auf (Abb. 2).

Typischerweise waren überwiegend Kinder unter einem Jahr betroffen (n=564, 70,5%). Das Risiko mit einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden, war eindeutig mit dem Lebensalter in Monaten korreliert (Abb. 3). Innerhalb der Infektionen im ersten Lebensjahr, war das Risiko in der Altersgruppe null bis vier Monaten am Höchsten. In diesem Alter waren bei 341 (60,4%) Kindern eine RSV-Infektion nachweisbar. Von diesen 341 Kindern war bei 289 (84,7%) eine elektronische Akte zur Auswertung verfügbar. Es handelte sich um 254 (87,8%) reife Neugeborene (NG) und 35 (12,1%) Frühgeborene (FG). Die genauen Charakteristika dieser Kinder zeigt Tabelle 1. Innerhalb der 35 FG zeigte sich folgende Verteilung nach Schwangerschaftswochen (SSW) im Gesamtkollektiv von 289 analysierten Patienten:

< 28 SSW	n=4	(1,38%)
> 28 - < 32 SSW	n=8	(2,76%)
> 32 - < 37 SSW	n=23	(7,95%)

Wie erwartet, unterschied sich das Gewicht der FG von NG signifikant (Tabelle 1). Ehemalige FG waren deutlich schwerer krank als reife NG. Zu einer Bronchiolitis bei NG kam es in 44,1% der Fälle vs. 88,5% der FG und ein initialer Sauerstoffbedarf bestand bei 43,7% der NG vs. 82,5% der FG. Signifikant mehr FG als NG mussten auf der Intensivstation behandelt werden. Entsprechend war die stationäre Liegezeit bei FG deutlich länger (NG: Median 5 Spannweite 1-25 Tage vs. FG: Median 8 Spannweite 2-251 Tage).

Diskussion

Unsere Untersuchung zeigt, dass RSV-Infektionen insbesondere bei Säuglingen in den ersten vier Lebensmonaten und Kleinkindern häufig zu einer stationären Behandlung führen. Die meisten RSV-Fälle wurden zwischen November und April nachgewiesen. Dies entspricht der schon früher nachgewiesenen jahreszeitlichen Häufung in den Monaten Dezember-April der RSV-Infektion in Deutschland (5).

Der aktuelle Goldstandard für den Nachweis einer RSV-Infektion ist die Real-Time Reverse Transkriptase PCR (RT-PCR) (16). Leider wurde diese sehr sensitive RT-PCR in der vorliegenden Untersuchung nicht durchgeführt, sodass davon auszugehen ist, dass die Anzahl der tatsächlichen RSV-Infektionen eher höher lag. In vorliegenden Untersuchungen wurde der RSV-Schnelltest, ein Antigennachweis, verwendet, da diese Assays einfacher und kostengünstiger durchzuführen sind und weniger zeitaufwendig sind. Die Sensitivität und Spezifität der Antigen-Teste ist für den klinischen Alltag ausreichend hoch. In einer kürzlich erschienen Publikation wurde eine Sensitivität von 79% [CI: 73-85] und Spezifität von 98% [CI: 96-99] ermittelt, wohingegen eine ältere deutsche Untersuchung eine Spezifität von 89,9% und eine Sensitivität von 66,2% für alle getesteten Proben nachwies (16,17).

Es ist gut bekannt, dass vor allem sehr unreife FG, FG mit BPD und reife NG mit chronischen Herz- und Lungenkrankheiten in den ersten vier Lebensmonaten und einer Geburt während der

ersten Hälfte der RSV-Saison signifikante Risikofaktoren für eine schwere RSV-Bronchiolitis darstellen (18). Entsprechend haben wir unsere retrospektive Analyse auf die ersten vier Lebensmonate konzentriert. In diesem Lebensalter wurde bei 341 Kindern eine RSV-Infektion nachgewiesen und bei 289 von 341 (84,7%) stand eine elektronische Akte zur Verfügung, um die Frage möglicher Risikofaktoren zu untersuchen. Von diesen Kindern waren nur 35 (12,1%) ehemalige FG. Hiervon entfielen auf extreme FG (< 28 SSW) 1,38%, FG der Gruppe 28 SSW < 32 SSW 2,76% und auf späte FG (32 SSW < 37 SSW) 7,95% der Kinder. Diese Zahlen sind somit deutlich niedriger als die einer vergleichbaren Untersuchung in Freiburg aus den Jahren Januar 1988 bis Dezember 1997 (5). Im Freiburger Kollektiv waren 28% der Kinder FG und die Zahl der extremen FG (< 28 SSW) lag bei 5,5%, der Gruppe 28 SSW < 32 SSW bei 14,7% und die der späten FG (32 SSW < 37 SSW) bei 7,7%.

Es stellt sich die Frage, warum bei unserer Untersuchung wesentlich weniger FG betroffen waren. Hierfür gibt es meh-

Tab. 1: Klinische Charakteristika von 289 Kindern mit RSV-Infektion in den ersten vier Lebensmonaten

Parameter	Reife NG n= 254 (86,4%)	FG n=35 (12,1%)
Alter (Monaten)	1,42 (0-3)	1,17 (0-3)
Gewicht (kg)	5,0 (2,8-8)	3,43 (1,74-5,7)
Klinische Diagnose (n/%)		
• RSV-Infektion ¹	142 (55,9)	4 (11,4)
• Bronchiolitis O2- <95% ²	34 (13,4)	5 (14,2)
• Bronchiolitis O2- <93% ²	68 (26,8)	11 (31,4)
• Bronchiolitis mit Intensivstation ³	10 (3,9)	15 (42,9)
Sauerstoffbedarf Initial (n/%)	111 (43,7)	29 (82,5)
Sauerstoffbedarf im Verlauf (n/%)	135 (53,1)	31 (88,5)
Stationäre Liegezeit, Tage (n)	5 (1-25)	8 (2-251)

Dargestellt ist der Median und die Spannweite.

Eine Klassifizierung der Schwere der RSV-Erkrankungen erfolgte entsprechend den WHO-Kriterien: Grad 1 (leicht) Husten und Atemstörung ohne O2-Entsättigung¹, Grad 2 (moderat) Infektion der tiefen Atemwege mit einer O2-Sättigung < 95%² Grad 3 (schwer) Infektion der tiefen Atemwege mit einer O2-Sättigung < 93%³

Tab. 2: RSV-Prophylaxe nach Risikoabschätzung bei FG 29-32 SSW und FG 33-35 SSW mit mittlerem Risiko (12)

Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison
Mit mindestens zwei weiteren Risikofaktoren:
• Risikoentlassung während der RSV-Saison,
• Kinderkrippenbesuch/Ältere Geschwister im Kindergarten
• Schwere neurologische Grunderkrankung
• Gewicht < 1500 g
• Rauchexposition

Laut Leitlinie kann bei Vorliegen eines mittleren Risikos für eine Hospitalisierung eine RSV-Prophylaxe auch bei späten FG erfolgen, wenn zumindest 2 weitere Risikofaktoren vorliegen (12)

rere mögliche Erklärungen. Es ist davon auszugehen, dass die Kompetenz der niedergelassenen Pädiater weiter gestiegen ist und Einweisungen in die Kliniken restriktiver erfolgen als in den 90er-Jahren. Ein mögliches Indiz für diese Annahme ist die Schwere der RSV-Infektion im Frankfurter Kollektiv. Eine Bronchiolitis entsprechend den WHO-Kriterien hatten 44,1 % aller reifen NG und 88,5 % aller FG und 53,1 % der reifen NG und 88,5 % der FG benötigen im Verlauf eine Sauerstoff-Therapie. Zusätzlich mussten 25 Kinder (8,6 %) auf Intensivstation behandelt werden.

Andererseits gibt es im Rhein-Main-Gebiet drei weitere Kinderkliniken, sodass ein gewisser Bias unserer Daten nicht auszuschließen ist. Gegen eine ungleiche Verteilung der FG in den Kliniken spricht aber die gleiche Anzahl an späten FG im Freiburger und unserem Kollektiv (jeweils 7,7 % und 7,95 %). Aus diesem Grund gehen wir davon aus, dass der Rückgang der stationären Fälle bei FG < 32 SSW und vor allem bei den extremen FG < 28 SSW vermutlich auf eine bessere Prophylaxe der Risikokinder mit Palavizumab zurückzuführen ist. Tatsächlich fand sich im Vergleich mit den Freiburger Daten ein signifikanter Rückgang sowohl der extremen FG < 28 SSW von 5,9 % auf 1,28 % als auch der in der Gruppe der < 32 SSW von 14,7 % auf 2,76 %. (5). Da unsere Untersuchung nicht prospektiv erfolgte, kann keine sichere Aussage über die Effektstärke von Palavizumab getroffen werden. Aufgrund der hohen Krankheitslast auch bei reifen NG wäre eine RSV-Schutzimpfung sicher kostengünstiger und wünschenswert. Mit einer Zulassung einer effek-

tiven RSV-Impfung ist nicht vor dem Jahr 2025 zu rechnen.

Die Zulassung von Palivizumab zur RSV-Prophylaxe von extremen FG und anderen Risikokindern besteht mittlerweile über 20 Jahre. Nach anfänglicher Skepsis wird die Prophylaxe entsprechend der aktuellen Leitlinie in den Frankfurter Kliniken gut umgesetzt. Dies gilt auch für FG mit mittlerem Risiko, die entsprechend der Leitlinie bei zusätzlichen Risikofaktoren (Tabelle 2) eine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten können (12). Unsere Daten stimmen gut mit epidemiologischen Untersuchungen aus den USA überein. Mehrere Untersuchungen konnten nachweisen, dass die RSV-Hospitalisierungsraten bei extremen FG und Säuglingen mit Begleiterkrankungen, die ein hohes RSV-Risiko aufweisen, signifikant zurückgehen. Eine frühere Studie verwendete repräsentative USA Krankenhaus-Daten, um Trends bei RSV-Hospitalisierung bei FG mit chronischer Lungenerkrankung (CLD) zu untersuchen und fand zwischen 1998 und 2008 eine Verringerung der RSV-Hospitalisierung um 48 % (13). Andere Untersuchungen mit einer robusteren Datenbank, zusätzlichen Vergleichsgruppen und längerer Follow-up, bestätigten diese Ergebnisse. Nicht nur bei FG mit chronischer Lungenerkrankung (CLD), sondern auch bei Kindern mit schwerer konnataler Herzkrankheit fand sich ein signifikanter Rückgang der RSV-Bronchiolitis (14).

Die Morbidität der RSV-Infektion von FG und NG umfasst nicht nur die akute Erkrankung. Seit mehreren Jahrzehnten ist die Assoziation zwischen der frühen RSV-Bronchiolitis und einem späteren Asthma bekannt (7, 8). Es gibt zuneh-

mend Hinweise, dass diese Assoziation kausal ist, obwohl neue Untersuchungen davon ausgehen, dass RSV eher ein Trigger für ein späteres Asthma bei atopischer Disposition darstellt (9, 10). Interessanterweise findet sich ein signifikanter Effekt von Palivizumab auf diese Spätfolgen einer RSV-Bronchiolitis. In mehreren, gut kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studien zur Prävention der RSV-Bronchiolitis bei FG ergeben sich Hinweise, dass Palivizumab vor wiederkehrenden obstruktiven Episoden und langfristig vor der Entwicklung eines frühkindlichen Asthmas schützen könnte (19, 20).

Zusammengefasst zeigt unsere Untersuchung, dass die Krankheitslast der RSV-Bronchiolitis in Deutschland weiterhin hoch ist, aber die RSV-Prophylaxe bei extremen FG wirksam ist. Typischerweise lag die RSV-Saison zwischen November und April und eine Immunprophylaxe für Hochrisiko-Säuglinge sollte entsprechend dieser Jahreszeit verabreicht werden.

Literatur bei den Verfassern

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Stefan Zielen
Klinik für Kinder und Jugendmedizin
Allergologie, Pneumologie
und Mukoviszidose
Universitätsklinikum
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel.: 069-6301-83063
E-Mail: Stefan.Zielen@kgu.de

Interessenkonflikt:

Die vorliegende Auswertung der Daten und Publikation wurde von der Firma Abbvie finanziell unterstützt. Abbvie hatte allerdings keinen Einfluss auf den Inhalt der vorliegenden Publikation. Die Autoren erklären weiter folgende Interessenkonflikte:
Stefan Zielen erhielt Honorare für Vorträge und Beratungen von folgenden Unternehmen: AbbVie, IMS-Health, Stallergen, bene-Arzneimittel GmbH, Vifor Pharma Deutschland GmbH, Lofarma, Novartis AG, GlaxoSmithKline GmbH, ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Allergy Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Allergopharma GmbH und Biotest GmbH.

Red.: Huppertz

12.3. Excel-Tabellen

12.3.1. Excel-Tabelle FG

Patient	Geburtstermin [SSW]	Alter [Monate]	Liegezeit	Sättigung	ambulante WV
1	35	1	7	89	0
2	24	1	8	75	4
3	36	0	7	94	1
4	31	0	3	100	0
5	33	2	8		3
6	25	0	251		
7	33	0	25	82	1
8	34	1	9	82	0
9	35	1	10	88	0
10	32	1	14	54	2
11	30	2	9	90	0
12	34	1	7	99	0
13	32	1	4	90	1
14	35	1	9		
15	31	0	72		
16	36	1	8		
17	36	0	8	93	1
18	36	0	11	95	1
19	33	1	5	92	1
20	36	0	8		
21	31	3	8	96	0
22	31	2	2	93	0
23	33	1	11	92	0
24	26	3	9		
25	31	1	3		
26	24	3	8	85	0
27	30	2	12	91	0
28	34	1	4		
29	33	3	3	93	0
30	35	0	39		0
31	34	1	12	54	1
32	34	2	3	98	1
33	31	1	9	94	0
34	32	1	7		
35	34	3	2	100	0

Patient	stationäre WV	Eos [/nl]	CRP [mg/dl]	Antibiose
1	0	0,12	0,73	1
2	1	0,02	0,33	1
3	0	0,01	9,35	1
4	0		0,13	0
5	1	0	10,15	1
6	1	1,31	0,45	1
7	3	0,11	0,13	1
8	0	0,14	0,06	1
9	0	0,03	1,4	1
10	0	0,38	0,06	1
11	0	0,26	6,67	1
12	0	0,3	0,55	0
13	0	0,04	0,06	1
14	0	0,78	4,66	1
15	0	0,1	0,04	1
16	0	12,96	0,02	1
17	0	0	8,78	1
18	0	0	1,95	1
19	0	0,12	1,33	0
20	0	0,03	1,82	1
21	0	0,13	0,03	0
22	0	0,03	0,04	0
23	0	0,02	0,14	1
24	0	0,32	0,21	1
25	0	0,06	0,01	0
26	1	0,04	0,12	0
27	0		0,07	0
28	0	0,1	1,2	0
29	1	0,09	0,1	0
30	0	0,53	0,08	1
31	0	0,29	0,22	0
32	1	0,15	0,99	0
33	0		0,11	1
34	0	4,2	0,33	1
35	0	0,31	0,74	0

12.3.2. Excel-Tabelle RG mit Bronchiolitis

Patient	Geburtsstermin [SSW]	Alter [Monate]	Liegezeit	Sättigung
1	38	3	5	93
2	39	0	7	93
3	38	1	7	92
4	38	0	7	91
5	38	2	6	91
6	38	3	1	94
7	38	2	4	91
8	38	0	8	91
9	38	1	6	92
10	38	3	3	89
11	38	1	6	91
12	38	2	6	92
13	38	2	3	93
14	37	1	7	93
15	38	1	6	92
16	38	1	5	93
17	38	1	6	87
18	39	2	3	83
19	38	2	3	93
20	38	2	6	89
21	38	3	5	93
22	38	1	8	93
23	38	1	5	90
24	38	0	6	86
25	38	0	5	93
26	38	0	9	89
27	38	2	3	93
28	38	0	7	86
29	38	0	15	82
30	38	1	6	89
31	38	0	13	93
32	38	1	5	94
33	38	1	3	94
34	38	0	3	94
35	38	3	5	94
36	38	1	4	94
37	38	2	3	94
38	38	2	5	90
39	37	2	2	90
40	38	0	6	84
41	38	3	11	92
42	38	3	5	91
43	39	1	7	78
44		0	11	94
45	38	0	9	86
46		2	6	89
47	38	2	4	93
48		0	9	91
49	40	1	7	94
50		0	9	87
51	38	2	4	93
52	38	3	2	94

Patient	ambulante WV	stationäre WV	Eos [/nl]	CRP [mg/dl]	Antibiose
1	1	0	0,08	1,62	1
2	0	0	0,15	4,4	1
3	0	0	0,46	0,05	0
4	0	0	0,01	4,33	1
5	0	0	0	0,17	0
6	0	0	0,14	0,26	0
7	1	1	0,05	1,6	0
8	0	0	1,06	2,99	1
9	0	0	0,02	2,19	1
10	2	0	0	1,12	1
11	1	0	0,1	0,36	1
12	2	1	0,05	1,06	0
13	0	0	0,05	1,54	1
14	0	0	0,38	0,31	1
15	0	0	0,4	0,41	1
16	1	1	0,51	0,34	0
17	0	0	0,33	0,16	1
18	0	1	0,14	4,73	1
19	0	0	0,05	1,54	1
20	1	0	0,11	1,57	1
21	2	0	0,04	1,05	0
22	2	0	0,14	0,88	1
23	0	0	0,02	0,02	0
24	0	0	0,19	0,58	1
25	1	0	0,07	0,59	0
26	1	0	0,03	3,17	1
27	0	0	0,03	0,05	0
28	0	0	0,09	3,37	1
29	1	0	0,09	2,86	1
30	0	0	0,11	0,83	1
31	0	0	0,31	0,02	0
32	0	0	0,65	2,52	1
33	0	0	0,11	0,05	0
34	1	0	0,07	0,7	0
35	1	1	0,04	0,01	0
36	0	0	0,13	0,05	1
37	1	0	0,01	0,93	0
38	0	1	0,29	0,04	0
39	2	0	0	0,76	0
40	0	0	0,17	0,05	0
41	1	0	0	1,4	1
42	1	2	0,15	0,18	0
43	0	0	0,08	2,32	0
44	3	1	0,05	2,5	1
45	1	0	0,11	1,22	1
46	0	0	0,06	0,06	0
47	0	0	0,07	1,13	0
48	0	0	0,16	1,24	1
49	6	2	0,01	3,28	1
50	0	0	0,39	0,58	0
51	0	0	0,02	2,88	1
52	2	3	0,06	0,35	0

Patient	Geburtsstermin [SSW]	Alter [Monate]	Liegezeit	Sättigung
53	38	2	11	92
54	39	3	7	93
55	38	1	5	88
56	38	2	8	94
57	39	1	9	90
58	38	1	4	92
59	39	0	7	88
60	38	1	2	92
61	38	0	4	90
62	38	0	8	92
63	38	1	3	94
64	38	2	5	61
65	38	2	4	94
66	39	0	1	90
67	38	2	7	92
68	39	1	3	94
69	38	1	2	93
70	38	0	5	90
71	38	1	5	93
72	38	0	5	89
73	37	0	8	85
74	38	1	7	93
75	38	2	4	91
76	38	3	3	89
77	38	2	4	91
78	38	3	4	93
79	38	1	3	91
80	38	2	3	89
81	38	1	5	88
82	38	1	6	91
83	38	0	5	80
84	38	1	6	87
85	38	1	8	85
86	39	3	9	88
87	38	0	6	88
88	38	1	6	92
89	38	1	7	92
90	38	3	6	92
91	38	1	5	88
92	38	2	4	93
93	38	1	5	84
94	38	1	7	93
95	38	0	3	90
96	39	0	8	90
97	38	2	10	90
98	38	0	8	92
99	38	1	5	92
100	38	1	8	78
101	38	2	5	92
102	38	1	5	91

Patient	ambulante WV	stationäre WV	Eos [/nl]	CRP [mg/dl]	Antibiose
53	0	0	0,01	8,51	1
54	1	0	0,01	6,48	1
55	0	0	0,25	1,18	1
56	2	1	0,04	0,94	1
57	2	0	0,05	0,03	1
58	0	1	0,36	0,05	0
59	1	0	0,22	0,23	0
60	0	0	0,05	0,07	0
61	2	0	0,41	0,05	0
62	1	0	0,49	7,68	1
63	2	0	0,09	0,23	0
64	0	0	0,18	0,06	0
65	1	0	0,21	0,76	0
66	0	0		0,02	0
67	1	1	0,47	0,06	0
68	0	0	0,13	1,32	0
69	0	0	0,03	0,98	0
70	0	0	0,02	2,87	1
71	1	1	0,16	0,58	0
72	0	0	0,3	0,01	0
73	0	0	0,02	2,82	1
74	0	0	0,45	3,31	1
75	0	0	0,07	0,01	0
76	0	0	0,07	0,06	0
77	0	1	0,08	0,05	0
78	0	0		0,02	0
79	0	0	0,32	0,02	0
80	1	0		1,49	0
81	0	0	0,09	0,66	0
82	3	1	0,01	0,05	0
83	0	0	0,26	0,43	1
84	0	0		0,11	0
85	0	0		0,09	1
86	5	7	0,57	0,03	1
87	0	0		0,26	0
88	0	0	0,68	0,03	1
89	0	0	0,05	5,25	1
90	1	0	0,01	3,48	1
91	0	0	0,14	2,43	1
92	0	0	0,28	0,11	0
93	0	0	0,01	3,36	1
94	2	0	0,14	0,15	0
95	0	0	0,44	0,48	0
96	3	0	0,3	0,06	0
97	0	0	0,05	2,33	1
98	2	0	0,16	0,05	1
99	0	0	0,09	0,75	0
100	0	0	0,01	0,42	0
101	0	0	0,25	3,07	1
102	1,32	1,32	1,32	1,32	1

12.3.3. Excel-Tabelle RG ohne Bronchiolitis

Patient	Geburtsstermin [SSW]	Alter [Monate]	Liegezeit	Sättigung
1	38	1	5	98
2	38	2	3	96
3	38	1	7	95
4	38	3	3	95
5	39	1	3	95
6	39	2	6	97
7	38	1	1	97
8	37	0	8	98
9	39	0	2	98
10	38	1	1	97
11	38	3	5	98
12	38	3	2	95
13	39	2	2	97
14	38	0	5	100
15	38	2	3	98
16	38	0	5	99
17	38	2	7	100
18	38	3	4	96
19	38	0	8	96
20	38	3	3	99
21	38	3	2	98
22	38	1	7	95
23	38	1	10	97
24	38	3	3	95
25	38	3	4	99
26	38	0	7	95
27	38	1	7	98
28	38	1	2	98
29	38	2	2	96
30	38	2	4	97
31	38	2	2	95
32	38	0	5	97
33	38	0	4	97
34	38	1	8	96
35	37	0	7	98
36	38	0	7	97
37	39	0	5	95
38	38	2	6	96
39	38	2	2	99
40	38	3	4	96
41	38	3	2	95
42	38	0	4	97
43	38	1	2	98

Patient	ambulante WV	stationäre WV	Eos [/nl]	CRP [mg/dl]	Antibiose
1	0	1	0,41	0,03	1
2	3	1	0,02	0,61	0
3	0	0		0,05	0
4	1	0	0	0,4	0
5	0	0	0,06	0,48	0
6	1	0	0,22	0,07	0
7	0	0	0,13	0,05	0
8	0	0		0,28	1
9	1	1	0,48	0,16	0
10	0	0	0,31	0,09	0
11	2	2	0,04	0,05	0
12	0	0	0	0,76	0
13	0	0	0,24	0,05	0
14	1	0	4,2	0,02	0
15	0	0	0,01	0,08	0
16	1	0	0,75	0,02	1
17	0	0	0,09	0,4	0
18	0	0	0,17	0,07	0
19	4	0	0,01	4,16	1
20	3	0	0,47	0,03	1
21	0	0	0,15	0,07	0
22	0	0	0,19	0,02	0
23	0	0	0,13	0,98	1
24	1	0	0,18	0,02	0
25	0	0	0	2,53	1
26	2	10	0,77	0,14	0
27	0	0	0,17	0,02	0
28	0	0	0,23	0,05	0
29	0	0	0,26	0,02	0
30	0	1	0,24	5,42	1
31	0	0	0,66	0,1	0
32	0	0		0,75	0
33	0	0	0,18	0,09	0
34	1	0	0,36	0,12	0
35	0	0	0,1	0,41	1
36	1	1	0,16	0,05	0
37	0	0	0,49	0,03	0
38	0	0	0	2,5	0
39	3	0		0,05	0
40	1	1	0,01	0,31	0
41	0	0	0,04	0,03	0
42	0	0	0,26	0,8	0
43	3	0	0,5	0,38	1

Patient	Geburtstermin [SSW]	Alter [Monate]	Liegezeit	Sättigung
44	38	3	2	98
45	38	3	1	96
46	38	3	4	97
47	38	1	3	95
48	38	3	3	97
49	38	1	2	97
50	39	0	7	96
51	38	1	9	98
52	39	2	2	95
53	38	1	6	97
54	38	0	8	95
55	38	2	7	95
56	38	3	4	95
57	38	2	1	100
58	38	2	5	95
59	38	0	2	98
60	38	1	3	96
61	38	1	6	98
62	38	2	3	97
63	38	2	4	97
64	38	0	4	96
65	38	3	2	99
66	38	1	2	97
67	38	3	2	96
68	38	0	4	96
69	38	2	9	96
70	38	3	6	96
71	38	1	4	97
72	38	3	6	98
73	38	3	3	95
74	38	3	7	96
75	38	1	8	95
76	38	2	5	95
77	38	3	6	96
78	40	0	15	98
79	38	2	8	95
80	38	1	2	97
81	38	3	4	98
82	38	3	1	97
83	38	1	5	97
84	40	1	2	96
85	38	3	3	96
86	40	0	7	100
87	38	2	2	96

Patient	ambulante WV	stationäre WV	Eos [/nl]	CRP [mg/dl]	Antibiose
44	0	0	0,02	0,73	0
45	1	0	0,16	0,79	0
46	0	0	0,06	1,61	0
47	0	1	0,49	0,46	1
48	0	0	0,24	0,05	0
49	0	0	0,09	0,27	0
50	2	0	0,06	0,42	0
51	1	2	0,3	0,16	0
52	1	0	0,18	1,01	0
53	1	1	0,42	0,05	0
54	0	1	0,01	0,3	1
55	1	0	0,08	2,45	1
56	2	0	0,01	0,03	1
57	0	0	0,07	0,17	0
58	1	0	0,11	0,1	0
59	0	0	0,22	0,14	0
60	0	0	0,2	0,01	0
61	0	0	0,39	0,06	0
62	1	1	0,13	0,36	0
63	3	0	0,21	0,42	0
64	5	1	1,2	0,49	0
65	0	0	0,14	0,36	0
66	0	0	0,7	0,08	0
67	0	0	0,03	0,71	0
68	0	0	0,22	0,01	0
69	1	1	0,19	0,38	0
70	0	0	0,02	5,19	1
71	1	0	0,22	0,04	0
72	8	1	0,62	0,01	1
73	1	1		0,53	0
74	0	0	0,05	2,98	1
75	0	0	0,1	0,05	1
76	13	0	0,08	0,05	1
77	0	0	0,03	0,02	0
78	0	2	0,42	0,06	1
79	1	1	0,02	0,77	0
80	1	0	0,14	0,46	0
81	0	1	0,02	0,06	0
82	0	0	0,02	0,14	0
83	2	0	0,17	0,02	0
84	0	1	0,08	0,68	0
85	0	0	0,01	0,2	0
86	0	0	0,76	0,02	1
87	4	0	0,21	0,01	0

Patient	Geburtsstermin [SSW]	Alter [Monate]	Liegezeit	Sättigung
88	38	0	5	96
89	38	3	6	97
90	38	1	3	95
91	37	1	3	97
92	38	0	7	96
93	38	2	5	95
94	38	2	5	96
95	40	3	3	97
96	38	3	8	95
97	38	3	5	98
98	38	0	4	95
99	38	1	6	97
100	38	2	1	97
101	39	3	6	99
102	38	1	5	97
103	38	1	1	97
104	38	1	3	96
105	38	1	4	97
106	38	1	4	99
107	39	1	3	100
108	38	2	2	95
109	38	1	6	100
110	38	1	1	99
111	38	1	2	99
112	40	2	5	99
113	38	1	4	96
114	38	2	3	100
115	38	1	5	95
116	38	1	4	97
117	38	3	5	97
118	38	1	4	95
119	38	3	2	97
120	39	1	4	95
121	38	3	4	99
122	38	3	5	95
123	38	3	3	96
124	38	1	2	99
125	38	1	11	98
126	38	1	3	98
127	38	1	3	96
128	38	2	3	96
129	39	1	2	95
130	38	1	4	98
131	38	3	2	95

Patient	ambulante WV	stationäre WV	Eos [/nl]	CRP [mg/dl]	Antibiose
88	0	0	0,18	0,84	0
89	0	0	0,06	0,01	0
90	0	0	0,09	0,11	0
91	0	1	0,31	0,05	0
92	0	0	0,28	0,7	0
93	0	0	0,25	0,3	1
94	1	1	0,01	1,78	1
95	0	0	0,4	0,74	0
96	2	0	0,01	1,01	0
97	0	0	0,01	2,06	1
98	1	0	0,3	0,1	0
99	0	0	0,22	0,41	0
100	0	0	0,41	0,03	0
101	1	1	0,02	0,35	0
102	0	0	0,12	0,35	0
103	2	1	0,4	0,03	0
104	0	0	0,44	0,09	0
105	0	0	0,28	0,05	1
106	2	0			0
107	0	0	0,14	0,02	0
108	0	0	0,08	1,37	0
109	0	0	0,28	0,42	0
110	0	2	0,13	0,17	1
111	1	0	0,08	0,05	1
112	1	0	0,01	0,73	0
113	0	0	0,14	0,09	0
114	2	0	0,11	0,05	1
115	0	0	0,17	0,09	0
116	7	0	0,7	1,01	0
117	0	0		4,41	1
118	0	0	0,13	0,76	0
119	2	1	0,08	1,23	1
120	2	1		0,49	0
121	2	0	0,06	1,33	1
122	1	0	0	12,06	1
123	1	0	0,09	2,55	0
124	0	0	0,12	0,37	0
125	1	1	0,3	0,05	1
126	4	1	0,36	0,01	0
127	2	0	0,08	0,05	1
128	6	2	0,11	0,17	0
129	0	0	0,49	0,63	0
130	2	1	0,07	1,47	1
131	0	0	0,08	0,07	0

Patient	Geburtsstermin [SSW]	Alter [Monate]	Liegezeit	Sättigung
132	38	1	3	99
133	38	0	9	100
134	38	1	8	95
135	40	1	10	95
136	38	2	2	97
137	38	2	3	100
138	37	2	10	98
139	37	2	6	96
140	38	2	3	99
141	38	2	3	100
142	39	2	6	100

Patient	ambulante WV	stationäre WV	Eos [/nl]	CRP [mg/dl]	Antibiose
132	0	0	0,13	0,62	1
133	1	0	0,86	1,74	1
134	1	0	0,07	1,87	1
135	0	1	0,46	3,43	1
136	4	2	0,16	0,25	0
137	1	0	0,02	0,26	1
138	0	0	0,29	0,39	0
139	0	0	0,15	0,05	0
140	0	0	0,01	0,73	0
141	1	0	0,02	0,26	1
142	0	0	0,12	0,18	0

13. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Retrospektive Analyse der RSV Bronchiolitis bei hospitalisierten Kindern im ersten Lebensjahr

in der Klinik für Kinder und Jugendmedizin unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Stefan Zielen ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht: Schader L, Zielen S, Althoubathi K, Dressler M, Rochwalsky U, Schulze J, RSV-Bronchiolitis bei hospitalisierten Kindern im ersten Lebensjahr, Kinder- und Jugendarzt, Seite 31-3, 2018.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)