

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. C. P. Speer, FRCPE**

**Epidemiologie und Klinik respiratorischer Viruserkrankungen  
bei Kindern der Universitätskinderklinik Würzburg in den Jahren  
2012 bis 2014**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Miriam Härlein**

**aus Roth-Eckersmühlen**

**Würzburg, Dezember 2018**

**Referent:** Prof. Dr. med. Johannes G. Liese, MSc

**Korreferent/in:**

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Mitbetreuung:** PD Dr. rer. nat. habil. Andrea Streng

**Tag der mündlichen Prüfung:**

**Die Promovendin ist Ärztin**

**Für meine Eltern Uta und Willi**

# INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Akute Respiratorische Erkrankungen (ARE) im Kindesalter.....	1
1.1.1	Definition.....	1
1.1.2	Aktueller Wissensstand und Umgang mit Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter.....	6
1.1.3	Epidemiologie der Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter .....	9
1.2	Ätiologie der Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter .....	10
1.2.1	Bedeutung Viraler Akuter Respiratorischer Erkrankungen im Kindesalter .....	10
1.2.1.1	Überblick über die häufigsten respiratorischen Viren im Kindesalter.....	10
1.2.1.2	Bedeutung Akuter Respiratorischer Erkrankungen durch virale Koinfektionen im Kindesalter.....	26
1.2.2	Die Rolle bakterieller Ko- und Superinfektionen für Virale Akute Respiratorische Erkrankungen im Kindesalter .....	27
1.3	Bedeutung der Labordiagnostik bei Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter .....	28
2	STUDIENZIELE.....	31
2.1	Hauptziel: Epidemiologische und klinische Charakterisierung Viraler Akuter Respiratorischer Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern .....	31
2.2	Nebenziele .....	31
2.2.1	Differenzierungsmerkmale viraler Ko- und Monoinfektionen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	31
2.2.2	Unterschiede zwischen Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit und ohne Virusnachweis.....	31
2.2.3	Klinisches Scoring von Kindern mit Akuten Respiratorischen Erkrankungen .....	31
2.2.4	Untersuchung prädisponierender Faktoren bei Kindern mit Akuten Respiratorischen Erkrankungen .....	32
2.2.5	Einfluss der Virusdiagnostik auf die pharmakologische Therapie und den Antibiotikagebrauch bei Kindern mit Akuten Respiratorischen Erkrankungen .....	32
3	MATERIAL UND METHODIK.....	33
3.1	Studienpopulation und Studiensetting .....	33

3.2	Falldefinition .....	33
3.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	33
3.2.2	Fallmeldung.....	34
3.2.3	Definition der Akuten Respiratorischen Erkrankung (ARE).....	34
3.2.4	Einteilung in Upper Respiratory Tract Infection (URTI) und Lower Respiratory Tract Infection (LRTI) .....	36
3.2.5	Nicht mit Akuten Respiratorischen Erkrankungen assoziierte Diagnosen .....	37
3.3	Labordiagnostik .....	37
3.3.1	Virologische Diagnostik.....	37
3.3.2	Bakterielle Diagnostik.....	38
3.4	Klinische Scoring-Verfahren Akuter Respiratorischer Erkrankungen im Kindesalter.....	39
3.4.1	Modifizierter Bronchiolitis-Score nach Ankermann.....	39
3.4.2	Modifizierter Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) im Kindesalter .....	41
3.5	Datenerfassung.....	43
3.6	Datenauswertung und Statistik.....	44
3.7	Literaturreview .....	44
3.8	Ethische Belange, Datenschutz .....	45
4	ERGEBNISSE.....	46
4.1	Aufnahmezeitpunkte, Altersstruktur und Vorerkrankungen hospitalisierter Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung .....	46
4.1.1	Verteilung der hospitalisierten Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung nach Studienjahr und Quartal.....	46
4.1.2	Mehrfachaufnahmen und Verlegungen von Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	48
4.1.3	Alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der hospitalisierten Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung .....	49
4.1.4	Klinische Charakteristika, Vorerkrankungen, Therapie und Komplikationen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	50
4.1.5	Häufigkeit zusätzlicher Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	53
4.2	Klinisches Bild hospitalisierter Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung .....	54
4.2.1	Vergleich der klinischen Präsentation bei Upper Respiratory Tract Infection und Lower Respiratory Tract Infection.....	54

4.3	Nachweisrate und Verteilung respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	57
4.3.1	Nachweisrate respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	57
4.3.2	Saisonale Verteilung respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	58
4.3.3	Häufigkeit viraler Mono- und Koinfektionen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	61
4.3.4	Nachweis nicht viraler respiratorischer Erreger bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	62
4.3.5	Vergleich der Virusverteilung zwischen den zwei Studienjahren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	64
4.4	Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Monoinfektion .....	68
4.4.1	Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Rhinovirus.....	69
4.4.2	Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Respiratory Syncytical Virus.....	69
4.4.3	Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Influenzavirus.....	70
4.4.4	Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Parainfluenzavirus.....	70
4.4.5	Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Adenovirus.....	71
4.4.6	Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Metapneumovirus.....	72
4.4.7	Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Coronavirus.....	72
4.4.8	Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Bocavirus.....	73

4.4.9	Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Enterovirus .....	73
4.4.10	Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Rhino-/Enterovirus.....	74
4.4.11	Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Parechovirus .....	74
4.5	Vergleichende Untersuchungen zur Viruslast anhand von Ct-Werten bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung .....	74
4.6	Vergleich von Altersverteilung und klinischen Parametern der hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung durch verschiedene respiratorische Viren.....	76
4.7	Vergleich der klinischen Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit viraler Monoinfektion oder viraler Doppel- oder Mehrfachinfektion.....	81
4.7.1	Unterschiede zwischen hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Mono- oder Koinfektionen .....	81
4.7.2	Vergleich der klinischen Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit Nachweis von 2 oder mehr als 2 Viren .....	83
4.7.3	Klinische Unterschiede bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit viraler Mono- und Koinfektion für ausgewählte respiratorische Viren.....	84
4.7.3.1	Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Rhinovirus .....	85
4.7.3.2	Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Respiratory Syncytical Virus .....	86
4.7.3.3	Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Adenovirus.....	87
4.7.3.4	Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Parainfluenzavirus .....	87
4.7.3.5	Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Bocavirus .....	87

4.7.3.6	Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Coronavirus.....	88
4.7.3.7	Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Influenzavirus.....	88
4.7.3.8	Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Metapneumovirus.....	89
4.8	Vergleich der klinischen Charakteristika hospitalisierter Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit und ohne Nachweis respiratorischer Viren.....	89
4.9	Klinischer Schweregrad und Krankheitsverlauf bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	91
4.9.1	Ergebnisse des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) zur Einschätzung des Schweregrades.....	91
4.9.2	Assoziation zwischen dem Modifizierten Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) und der Aufenthaltsdauer bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	93
4.9.3	Einfluss des Items "medizinische Intervention" auf den Modifizierten Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE).....	94
4.9.4	Korrelation zwischen Modifizierten Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) und spezifischer Virusinfektion bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	97
4.9.5	Korrelation zwischen dem Modifizierten Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) und dem Alter von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	101
4.9.6	Einschätzung des Schweregrades anhand weiterer Parameter bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	102
4.10	Prädisponierende Faktoren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	103
4.10.1	Häufigkeit der Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankung (V-ARE) bei hospitalisierten Kindern mit prädisponierenden Faktoren.....	103
4.10.2	Einfluss prädisponierender Faktoren auf den Krankheitsverlauf und den Schweregrad der Akuten Respiratorischen Erkrankung bei hospitalisierten Kindern.....	104

4.11	Vergleich der Laborparameter bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viralem und bakteriellem Nachweis .....	108
4.12	Pharmakologische Therapie und Antibiotikagebrauch bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	109
4.12.1	Bedeutung des Erregernachweises für die Verwendung von Antibiotika bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	109
4.12.2	Bedeutung des Erregernachweises für die Intensität der medikamentösen Therapie bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	111
4.12.3	Häufigkeit der Vorbehandlung im Studienkollektiv .....	112
4.13	Einordnung der Studiendaten im Vergleich zu international publizierten Studien zum Thema der Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter.....	113
5	DISKUSSION.....	119
5.1	Epidemiologische und klinische Charakterisierung hospitalisierter Kinder mit Viraler Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	119
5.1.1	Altersverteilung hospitalisierter Kinder mit Viraler Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	119
5.1.2	Klinische Aspekte hospitalisierter Kinder mit Viraler Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	120
5.1.3	Klinische Präsentation hospitalisierter Kinder mit Upper und Lower Respiratory Tract Infection .....	121
5.1.4	Virale Nachweisrate bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	122
5.1.5	Prozentuale Virusverteilung bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	124
5.1.6	Saisonalität respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	125
5.1.7	Detektion viraler Mono-und Koinfektionen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	127
5.1.8	Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Monoinfektion .....	129
5.1.8.1	Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Rhinovirus.....	130

5.1.8.2	Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Respiratory Syncytical Virus.....	131
5.1.8.3	Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Influenzavirus.....	132
5.1.8.4	Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Parainfluenzavirus .....	133
5.1.8.5	Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Metapneumovirus.....	134
5.1.8.6	Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Bocavirus .....	135
5.1.8.7	Ct-Wert zur semiquantitativen Klassifikation der Viruslast von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Monoinfektion.....	136
5.2	Diskussion weiterer Untersuchungsaspekte.....	138
5.2.1	Klinische Charakteristika hospitalisierter Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit und ohne Virusnachweis im Vergleich .....	138
5.2.2	Klinische Unterschiede zwischen hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Mono- und Koinfektionen .....	139
5.2.3	Klinische Unterschiede zwischen hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von 2 oder mehr als 2 Viren.....	141
5.2.4	Gegenüberstellung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und ausgewählten viralen Mono- und Koinfektionen.....	142
5.2.4.1	Gegenüberstellung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viralen Mono- und Koinfektionen bei Nachweis von Rhinovirus .....	142
5.2.4.2	Gegenüberstellung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viralen Mono- und Koinfektionen bei Nachweis von Respiratory Syncytical Virus.....	143
5.2.4.3	Gegenüberstellung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viralen Mono- und Koinfektionen bei Nachweis von Adenovirus .....	144

5.2.4.4	Gegenüberstellung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viralen Mono- und Koinfektionen bei Nachweis von Humanem Bocavirus .....	144
5.2.4.5	Gegenüberstellung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viralen Mono- und Koinfektionen bei Nachweis von Humanem Coronavirus .....	145
5.2.5	Weitere klinische Parameter zur Einschätzung des Schweregrades von Akuten Respiratorischen Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern.....	145
5.2.6	Prädisponierende Faktoren für Virale Akute Respiratorische Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern.....	146
5.2.7	Anwendungsraten von Antibiotika bei hospitalisierten Kindern mit Viraler Akute Respiratorischer Erkrankung .....	147
5.3	Methodenkritik und Limitationen der vorliegenden Dissertation .....	149
5.3.1	Erfassung und Einschlusskriterien.....	149
5.3.2	Restriktion der Labordiagnostik .....	151
5.3.3	Relevanz und Restriktionen klinischer Scoring Systeme für Akute Respiratorische Erkrankungen im Kindesalter .....	153
5.3.3.1	Bewertung des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung.....	154
5.3.3.2	Bewertung weiterer klinischer Scoring-Systeme für Akute Respiratorische Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern in der Literatur.....	155
5.4	Vorteile und Stärken der vorliegenden Dissertation .....	157
6	Ist eine breite Verwendung der viralen Labordiagnostik bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung sinnvoll?.....	157
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	160
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	165
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	173
10	TABELLENVERZEICHNIS .....	176
11	ANHANG .....	179
11.1	Verzeichnis Kongressbeiträge .....	179
11.2	Tabellen A-J.....	182
11.3	Fragebogen.....	224

11.4 Erhebungsbögen Bronchitis/Bronchiolitis-Score und MSARE-Score .....	229
12 DANKSAGUNG.....	
13 CURRICULUM VITAE.....	

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AB	Arztbrief
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (Akutes Atemnotsyndrom)
ARE	Akute Respiratorische Erkrankung(en)
AV	Adenovirus
AWI	Atemwegsinfektion(en)
CAP	Community acquired pneumonia – ambulant erworbene Pneumonie
CPAP	Continuous positive airway pressure – Beatmungsform
CRP	C-reaktives-Protein (Entzündungsmarker)
Ct-Wert	Cycle threshold Wert (semiquantitative Angabe zur Virusmenge)
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
ESPID	European Society for Paediatric Infectious Diseases
EV	Enterovirus
GENVIP	Genetics, Vaccines, Infections and Pediatrics Research Group (Forschergruppe)
hBoV	humanes Bocavirus
hCoV	humanes Coronavirus
hMPV	humanes Metapneumovirus
ID	Identification digit
Inf.	Infektion
IQR	Interquartile range (Interquartilabstand)
ITS	Intensivstation
IV	Influenzavirus
i.v.	Intravenös
LJ	Lebensjahr
LM	Lebensmonat(e)
KI	Koinfektion(en)
LRTI	Lower Respiratory Tract Infection(s) (untere Atemwegsinfektion(en))

LRT	Lower Respiratory Tract (unterer Atemweg)
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MI	Monoinfektion(en)
MSARE	Modifizierter Score für Akute Respiratorische Erkrankungen
OR	Odds Ratio
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns (Pathogen-assoziierte molekulare Muster)
PCR	Polymerase Chain Reaction (molekulares Nachweisverfahren)
PIRO-Score	Prädisposition, Insult, Immunantwort („response“), Organdysfunktion (Parameter eines klinischen Scores zur Einschätzung von ARE bei Kindern)
PIV	Parainfluenzavirus
PV	Parechovirus
RhV	Rhinovirus
RISC	Respiratory Index of Severity in Children (klinischer Score zur Einschätzung des Schweregrades von ARE bei Kindern)
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratory Syncytical Virus
RT-PCR	Real-time Polymerase Chain Reaction
SAP	Software der Fa. SAP SE, die als Krankenhausinformationssystem am Universitätsklinikums Würzburg verwendet wird
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome (Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Statistikprogramm)
STIKO	Ständige Impfkommission des Robert Koch Instituts
UKW	Universitätsklinikum Würzburg
URTI	Upper Respiratory Tract Infection(s) (Obere Atemwegsinfektion(en))
URT	Upper Respiratory Tract (Obere Atemwegsinfektion)
VE	Vorerkrankung

# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Akute Respiratorische Erkrankungen (ARE) im Kindesalter**

### **1.1.1 Definition**

Die Akute Respiratorische Erkrankung (ARE) im Kindesalter umfasst Symptome, die sich im Bereich der Atemwege manifestieren und meist infektionsassoziiert auftreten. Jedoch ist dieses Krankheitsbild in der Literatur nicht einheitlich definiert. Der Begriff wird sowohl in Standardwerken, von Institutionen als auch in Studien unterschiedlich verwendet. Je nachdem welcher Fokus bei Betrachtung der ARE im Kindesalter gewählt wird, stellt die Definition dementsprechend den Schweregrad oder die anatomische Lokalisation in den Vordergrund oder beschränkt sich auf wenige gängige Diagnosen. In Anbetracht der Tatsache, dass es bis jetzt auch keinen internationalen Konsens zur einheitlichen Definition der ARE gibt, erscheint eine genaue Festlegung der Begrifflichkeiten für eine klinische Diagnostik schwierig. Die Unterschiede sollen anhand einer Gegenüberstellung unterschiedlicher Definitionen der ARE durch das Robert Koch-Institut (RKI), durch die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) sowie durch die in dieser Arbeit gewählten Definitionen verdeutlicht und anschließend graphisch visualisiert werden.

Das Robert Koch-Institut (RKI), ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit, berät vor allem die zuständigen Bundesministerien und die Fachöffentlichkeit sowie zunehmend auch die breitere Öffentlichkeit. Außerdem ist es für die Surveillance von Erkrankungen zuständig, weswegen es sinnvoll erscheint, die Definitionen der ARE so einfach und verständlich wie möglich zu halten. Die Definition der ARE durch das RKI wird im Vergleich zu den im Folgenden aufgeführten Definitionen auf lediglich drei mögliche Ausprägungen der ARE beschränkt. Laut RKI sind Akute Respiratorische Erkrankungen definiert als Pharyngitis, Bronchitis oder Pneumonie mit oder ohne Fieber (1) (vgl. Abb.01).

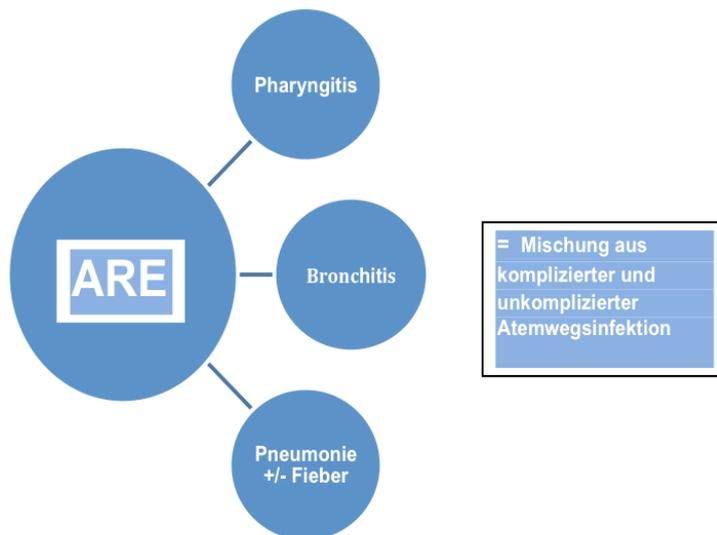
Die DGPI, eine wissenschaftliche Fachgesellschaft von Ärzten der Fachrichtung Kinder- und Jugendheilkunde, wendet sich hingegen vornehmlich an Fachspezialisten, für die eine präzisere Definition sowohl in der Theorie, als auch für die praktische Anwendung eine entscheidende Rolle spielt. Hierbei wird der Schweregrad mit in die Definition der ARE, welche hier auch als „unkomplizierte Atemwegsinfektion“ bezeichnet wird, miteinbezogen. Als weitere Synonyme werden Begriffe, wie „grippaler Infekt“, „fieberhafte Infektion“, „Respiratory Tract Infection“ oder „Common Cold disease“ aufgeführt, wobei die letzten zwei Bezeichnungen eine Orientierung an internationalen Standards widerspiegeln. Folgende Einzeldiagnosen werden hier dem Begriff der (unkomplizierten) ARE zugeordnet: Rhinitis, (Tonsillo-) Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis und Bronchitis, wobei letztere sehr häufig in Assoziation mit einer der anderen milderen Krankheitsbilder auftritt (2). Daher wird auch die Bronchitis, welche meist mit einer guten Prognose einhergeht, zum Oberbegriff (unkomplizierte) ARE gerechnet. Die Krankheitsbilder Bronchiolitis und Krupp (akute stenosierende Laryngotracheitis) gehen laut DGPI mit einer klinischen Beeinträchtigung einher, die so schwerwiegend ist, dass diese Krankheitsbilder nicht mehr als „unkomplizierte Atemwegsinfektionen“ eingestuft werden können. Auch die Pneumonie und das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) werden nicht als unkomplizierte Atemwegsinfektion, sondern als eigene Entitäten angesehen (2) (vgl. Abb.02).

In dieser Arbeit wurden sowohl die Pneumonie, die Bronchi(oli)tis, die Laryngotracheitis, das ARDS, der Status asthmaticus, sowie im weiteren Sinne auch die Konjunktivitis und die Otitis media neben der Rhinitis und der Pharyngitis unter dem Oberbegriff „ARE“ zusammengefasst bzw. als mit ARE assoziierte Diagnosen bei Aufnahme erhoben (vgl. Abb.03). Zudem wurden in der Arbeit lediglich infektionsassoziierte ARE untersucht. Die vorgenommene Einteilung in Infektionen der oberen (Upper Respiratory Tract Infection, URTI) und unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract Infection, LRTI) spiegelt die Relevanz der anatomischen Lokalisation für diese Arbeit wieder. Das Vorliegen einer ARE bzw. einer ARE-assoziierten Diagnose fungierte als Einschlusskriterium zur Selektion des Studienkollektivs und zum Ausschluss von Patienten mit einer Erkrankung, die

nicht im weiteren Sinne mit einer ARE in Zusammenhang gebracht werden konnte. Es war vor allem von Bedeutung, alle Krankheitsbilder zu erfassen, die mit einer Infektion durch respiratorische Viren assoziiert sein könnten. Der fließende Übergang einer ARE in schwerere Krankheitsbilder, wie das einer Bronchiolitis, aus welcher sich wiederum ein frühkindliches Asthma bronchiale entwickeln kann, sowie die Rolle einer ARE als prädisponierender Faktor bzw. als Trigger für weitere Erkrankungen des Respirationstraktes wurde somit berücksichtigt [(3), (2)]. Auch die Otitis media und die Konjunktivitis zählen zu den häufigsten Infektionen des Kindesalters und sind mit ARE assoziiert. Als letztes muss angemerkt werden, dass die Ausprägung der klinischen Beeinträchtigung oft von Faktoren wie Alter und Grunderkrankung abhängt, weswegen Verlauf und Ausmaß sehr variabel sein können und auch die laut DGPI als "unkomplizierte Atemwegserkrankungen" klassifizierten Entitäten bei Säuglingen durchaus als schwere Krankheitsbilder in Erscheinung treten können. Daher ist die strikte Trennung in komplizierte und unkomplizierte ARE nicht immer möglich bzw. auch nicht notwendig.

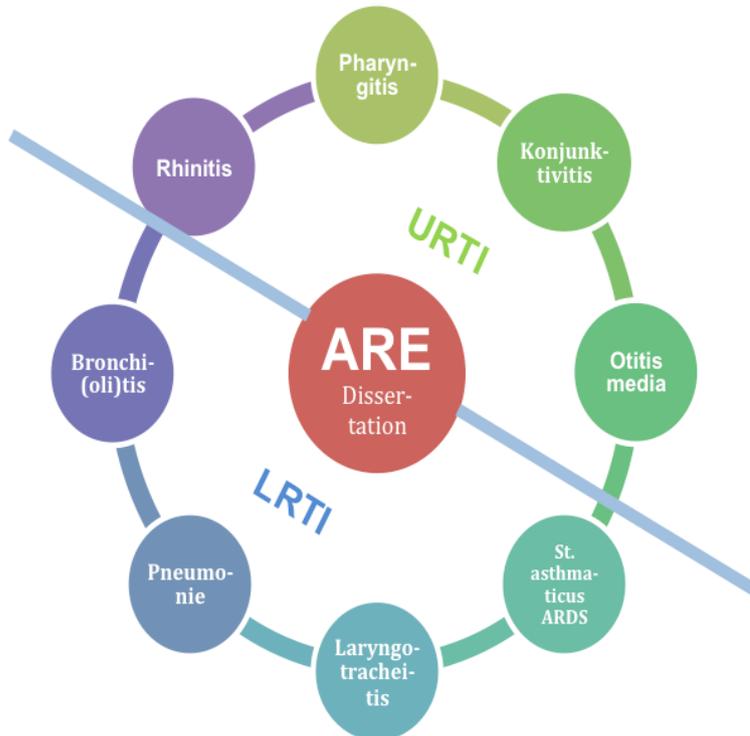
In Zusammenschau beinhaltet die eigene in Abbildung 03 dargestellte Definition für das Studienkollektiv relevanten Krankheitsmanifestationen einer ARE und ist somit als umfassend und geeignet zu erachten.

**Abbildung 01: Definition der Akuten Respiratorischen Erkrankung durch das Robert Koch Institut**





**Abbildung 03: Definition der Akuten Respiratorischen Erkrankung in der Dissertation**



### **1.1.2 Aktueller Wissensstand und Umgang mit Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter**

#### **Häufigkeit und Klinik**

Es ist nicht ungewöhnlich, dass ein Kind zwischen dem ersten und zehnten Lebensjahr zwischen drei und acht Episoden einer infektionsassoziierten (viralen) ARE (V-ARE) innerhalb eines Jahres erleidet. Außerdem treten Akute Respiratorische Erkrankungen gehäuft im dritten bis fünften Lebensjahr auf [(2), (4), (5)]. Obwohl auch nach Abklingen der Hauptsymptome ein quälender Husten oft für Wochen bestehen bleiben kann, ist laut Literatur ein selbstlimitierender Verlauf von ca. einer Woche die Regel (4). Einige V-ARE können doch mit schwereren Krankheitsverläufen einhergehen und einen stationären Aufenthalt erfordern (6). Zwei Drittel aller viralen Infektionen sind solche des oberen Respirationstraktes (URTl) und gehen mit Symptomen der gewöhnlichen Erkältung wie Fieber, Rhinitis, Husten oder Heiserkeit einher. Infektionen der

unteren Atemwege (LRTI) stellen darüber hinaus ein Drittel aller V-ARE dar und können z.B. mit Tachypnoe, Nasenflügeln, thorakalen Einziehungen sowie feuchten Rasselgeräuschen oder Brummen und Giemen einhergehen (3). Die in dieser Arbeit unter den Begriff der URTI und LRTI fallenden Diagnosen sind Kap.1.1.1, Abb. 03 definiert.

### **Pathomechanismus**

Um die Entwicklung neuer Bekämpfungs- und Präventionsstrategien zu ermöglichen, ist es notwendig ein Grundverständnis für die Krankheitsentstehung V-ARE zu entwickeln (7). Übertragen werden V-ARE durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion mit einer Inkubationszeit von Stunden bis wenigen Tagen. Der im folgenden geschilderte Pathomechanismus zur Entstehung der V-ARE bezieht sich auf die Arbeiten von Tregoning & Schwarze (2010) und Schwarze & Mackenzie (2013), in welchen beschrieben wurde, dass "respiratorische Viren in das Epithel der Atemwege eindringen, dieses schädigen und folglich die ziliäre Bewegung hemmen und/oder eine Überproduktion von Mucus hervorrufen können. Anschließend führt dies zu einer Atemwegsblockade, einem verringerten Gasaustausch, eingeschränkter Diffusion und Ventilation, Atemnot und letztendlich zu einer respiratorischen Erkrankung. Es ist bekannt, dass bei einer viralen Infektion dabei unter anderem die "Interferon I Antwort" des Immunsystems, welche einen essentiellen Bestandteil der Signalübertragung unter den Immunzellen darstellt, eine wichtige Rolle spielt" (3, 7). Diese ist entscheidend für die Bekämpfung bzw. erfolgreiche Eliminierung des viralen Erregers. Wird sie jedoch unterdrückt oder umgangen, führt dies zu einer größeren Viruslast. Durch eine hohe Mutationsrate viraler Proteine, Maskierung von Oberflächenproteinen, den sogenannten "PAMPs", sowie zahlreicher zirkulierender Subtypen können die Viren dem kindlichen Immunsystem entgehen. Im Rahmen immunpathologischer Ursachen kann eine verminderte Regulation des Immunsystems zu einer überschießenden Produktion proinflammatorischer Zytokine führen und pathogene Ausmaße annehmen. Darüber hinaus können im respiratorischen Epithel residierende Immunzellen, wie Makrophagen, Neutrophile oder CD8-positive T-Zellen bei der Bekämpfung der infizierten Zellen zytotoxisch wirken und zur Zerstörung gesunden Epithels führen. Insbesondere sind vor allem kleine

Kinder anfällig für wiederkehrende virale Atemwegsinfektionen, da deren unausgereifte T-Zell-Antwort eine erfolgreiche Beseitigung des Virusmaterials nur eingeschränkt gewährleisten kann (3).

Neben der altersbedingten Hyporesponsivität des kindlichen Immunsystems vergrößern weitere prädisponierende Faktoren, wie die verminderte Körpergröße und folglich kleinere Atemwege, verminderte Energieressourcen sowie weitere genetische, physische und immunologische Faktoren das Risiko einer viralen Infektion bei Kindern (3). Ein gutes Beispiel zur Illustration der Prädisposition von Kindern für ARE sind die engen Nasengänge, deren Durchmesser mit 5mm einem Drittel des Durchmessers von Erwachsenen entspricht. So kann es bei kindlicher ARE rasch zu einer Reduktion der Durchgängigkeit kommen. Da Säuglinge vorwiegend durch die Nase atmen, sind jene prädisponiert für Dyspnoe/Apnoen, Zyanoseattacken und einen Sekretstau, welcher wiederum sekundäre bakterielle Infektionen begünstigt (2). In einer systematischen Metaanalyse der WHO (2013) wird die Inzidenz von Hospitalisierungen für schwere Infektionen der unteren Atemwege im Jahre 2010 bei Neugeborenen als dreimal höher und bei Säuglingen unter einem Jahr als 1,3 mal höher im Vergleich zu Säuglingen und Kleinkindern zwischen 0-59 Monaten beschrieben (8). Das Alter ist somit ein entscheidender Faktor in der Pathogenese der V-ARE.

### **Diagnostik und Therapie**

Im klinischen Alltag wird die Multiplex-PCR, ein hochempfindliches und spezifisches Nachweisverfahren, nicht flächendeckend eingesetzt. Der Vorteil des Multiplex-Verfahrens ist der Nachweis von mehreren Erregern gleichzeitig, wobei zunehmend auch neu entdeckte Viren nachgewiesen werden können. Es kann bei positivem Nachweis von bestimmten Erregern (RSV, hMPV, PIV, IV) auf eine – meist akute – Infektion geschlossen werden, wohingegen Viren, wie AV, hBoV, RhV oder hCoV nicht nur bei akuter V-ARE, sondern auch infolge subklinischer oder zurückliegender Infektionen bei asymptomatischen Patienten nachgewiesen werden können (4). Der virale Nachweis ist vor allem bei Kindern mit schwerer ARE von klinischer Bedeutung, um primäre Virusinfektionen von bakteriellen Superinfektionen zu unterscheiden (4).

Die symptomatische Therapie der ARE umfasst Antipyretika, Bronchodilatoren, Corticosteroide oder Katecholamine. Je nachdem welcher Virus der ARE zugrunde liegt, variiert jedoch der Effekt der unspezifischen Therapie (3). Bei schweren Verläufen bedarf es Sauerstoffbedarf oder mechanischer Beatmung. Lediglich zum Schutz gegen eine Influenzainfektion steht eine Impfung zur Verfügung.

### **1.1.3 Epidemiologie der Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter**

Die durch respiratorische Infektionen hervorgerufene Krankheitslast bei Kindern ist größer als die jeder anderen Krankheitsursache (3). Nach einer von der WHO geförderten, systematischen Analyse zur jährlichen weltweiten Hospitalisierungsrate und den stationären Todesfällen von Kindern unter 5 Jahren mit akuter Infektion der unteren Atemwege (LRTI) wurden im Jahr 2010 ca. 15 Millionen Hospitalisierungen und ca. 0,3 Millionen stationäre Todesfälle registriert. 99% der Todesfälle traten in Entwicklungsländern auf. In Europa betrug die Todesfallrate jedoch nur 0,4 %. Diese Zahlen verdeutlichen, dass respiratorische Infektionen einen wesentlichen Beitrag zur Morbidität und Mortalität von Kindern unter 5 Jahren zugeschrieben werden kann (8). Dies bestätigen die vom RKI veröffentlichten Zahlen im Rahmen der virologischen Surveillance innerhalb des Sentinels der Arbeitsgemeinschaft für Influenza: eine Auswertung der virologischen Ergebnisse eingesandter Proben aus Arztpraxen in der Saison 2015/2016 zeigte, dass bis auf RhV für alle untersuchten weiteren Viren (IV, RSV, hMPV und AV) der Altersmedian der betroffenen Fälle unter 17 Jahren lag, Säuglinge und Kleinkinder vor allem mit RhV und RSV, Schulkinder eher mit IV infiziert waren und Säuglinge und Kleinkinder, aber auch Schulkinder die höchste Konsultationsinzidenz wegen ARE aufwiesen. Weiter betrug die Inzidenz der IV-assoziierten Hospitalisierungen in der Saison 2015/16 50 (95% Konfidenzintervall 28-74)/100.000 Kleinkinder und 17 (95% Konfidenzintervall 11-22)/100.000 Schulkinder, wobei die Gruppe der jüngsten Patienten das höchste Risiko für eine Hospitalisierung aufwies (9). Im Jahr 2004 konnte mit der "PRIDE-Studie" ("prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age in Germany") bereits epidemiologische Daten zu

respiratorischen Viren in Deutschland gewonnen werden. Diese populationsbasierte Studie untersuchte erstmalig die klinische Manifestation der gängigsten respiratorischen Viren (RSV, IV, PIV) bei Kindern mit LRTI unter 3 Jahren. Außerdem wurde weltweit erstmalig die innovative Methode der Multiplex-PCR angewendet. Die prozentuale Verteilung dieser Viren wurde in Krankenhäusern auf Normal- und Intensivstationen und in Kinderarztpraxen ermittelt. Auch nosokomial aufgetretene Fälle wurden erfasst. Eine Einschätzung der Krankheitslast erfolgte durch Abschätzung der Hospitalisierungs- und Konsultationsrate, Betrachtung der Krankenhausaufenthaltsdauer, der Dauer eines eventuellen Intensivstationsaufenthaltes, der Anzahl der Tage, um die sich bei nosokomialen Infektionen der Aufenthalt im Krankenhaus verlängerte sowie der Arztbesuche nach Entlassung. Die PRIDE- Studie erfasste jedoch lediglich Kinder unter 3 Jahren mit LRTI, zur Labordiagnostik wurden nur Nasopharyngealsekrete herangezogen und es wurden lediglich 7 respiratorische Viren nachgewiesen (10). Da ARE jedoch in einer Vielzahl respiratorischer Probematerialien nachgewiesen werden können und mittlerweile hochspezifische Nachweismethoden zur Entdeckung einer weit größeren Anzahl an Viren vorhanden sind, fehlen aktuelle Daten, die viral bedingte ARE bei Kindern unter 17 Jahren in Deutschland umfassend beschreiben.

## **1.2 Ätiologie der Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter**

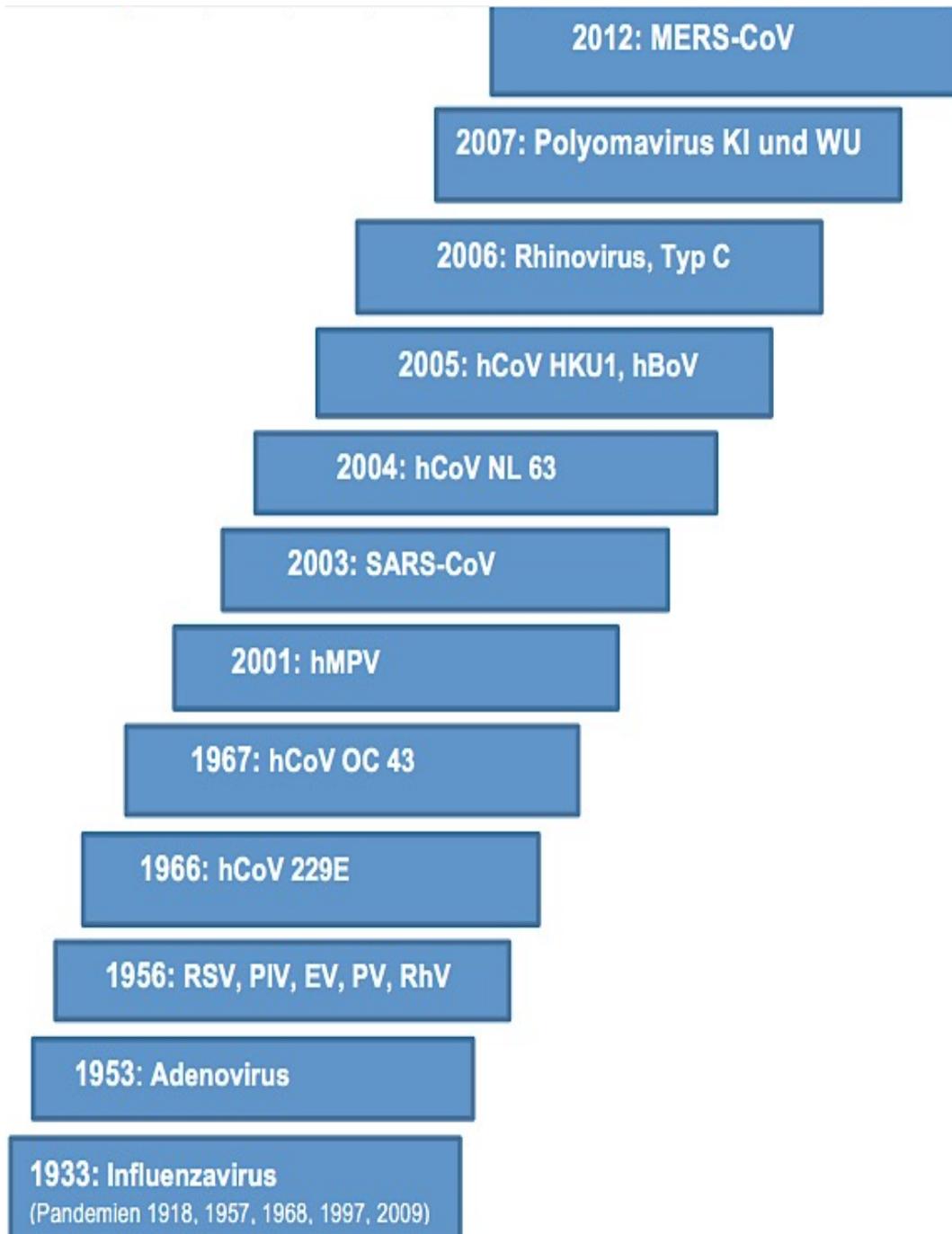
### **1.2.1 Bedeutung Viraler Akuter Respiratorischer Erkrankungen im Kindesalter**

#### **1.2.1.1 Überblick über die häufigsten respiratorischen Viren im Kindesalter**

90-95% aller ARE bei Kindern sind viral bedingt und 5-10% primär oder sekundär bakterieller Genese, wobei ca. 200 verschiedene pathogene Viren bekannt sind (2). Meist dominieren folgende Viren: Respiratorisches Syncytical Virus (RSV), Influenzavirus (IV), Rhinovirus (RhV) und Parainfluenzavirus (PIV) (11). Die Mehrheit sind RNA-Viren (7). Da wissenschaftliche Vergleiche zur Krankheitslast

respiratorischer Viren unter Kindern bezüglich ihrer Einschlusskriterien und Variablen sowie Kohorten-Gruppen stark variieren, wird nach wie vor kontrovers diskutiert, welches dieser Viren mit dem schwerwiegendsten Krankheitsbild einhergeht. Alle Viren können mit milden als auch schweren Manifestationen einer ARE einhergehen. Seit 2001 konnten neun zuvor nicht beschriebene Viren bzw. Virustypen identifiziert werden: Die Viren hMPV, SARS-Coronavirus, hCoV-NL63 und hCoV-HKU1, hBoV, RhV Typ C, MERS-CoV und Polyomavirus WU und KI (3), (11). Eine Übersicht über die zeitliche Entdeckung der Viren ist im Folgenden dargestellt (vgl. Abb 04). Durch Modifikation der Koch'schen Postulate kann heute das pathologische Potential dieser Erreger beschrieben werden. hMPV, hCoV-NL63 und hCoV-HKU1 zirkulieren weltweit und können in kausaler Assoziation mit einer ARE stehen, wohingegen ein ursächlicher Zusammenhang von Polyomavirus KI und WU nicht gesichert ist (11). Die Pathogenität von hBoV wird in der Literatur und auch in den oben bereits zitierten Arbeiten von Tregoning & Schwarze (2010) und Sloots et al. (2008) nicht einheitlich beschrieben und bleibt daher unklar. Darüber hinaus tritt SARS-CoV geographisch begrenzt auf und geht nur sporadisch mit Ausbrüchen von ARE einher. Dennoch sprechen solche Krankheitsausbrüche wie der des SARS-Virus im Jahre 2002/2003 oder des MERS-CoV im Jahre 2012 für die Bedeutsamkeit dieser neueren Viren in der heutigen Medizin.

**Abbildung 04: Zeitliche Übersicht der Erstbeschreibung der häufigsten respiratorischen Viren im Kindesalter (12-28)**



## **Respiratory Syncytial Virus (RSV)**

Das Pneumovirus RSV gehört zur Familie der Paramyxoviridae und kann in einen Typ A sowie einen Typ B eingeteilt werden. Das Virus ist seit 1956 bekannt (12). Der Name beruht auf einem Virulenzfaktor, dem Oberflächenprotein F, welches bei infizierten Zellen zur Synzytienbildung und Fusion führt. Neben der oben bereits erwähnten PRIDE-Studie gibt es zahlreiche Arbeiten, die RSV als bedeutendsten Erreger für virale ARE und als den Haupterreger bei Bronchi(oli)tis und Pneumonie im Kindesalter nachweisen [(4) ,(29), (10), (30)]. Beim Erreichen des zweiten bzw. dritten Lebensjahres hat fast jedes Kind einmal eine RSV-Infektion durchgemacht (31). Laut Nair et al. (2010) belief sich die weltweite Inzidenz der RSV-Infektionen bei Kindern unter 5 Jahren im Jahr 2005 auf 33,8 Millionen, wovon 3,4 (2,8-4,3) Millionen Kinder einen stationären Aufenthalt benötigten (32). Der Erreger zirkuliert vorwiegend zwischen November und April, mit einem etwas früheren Saisonbeginn (September/Oktober) jedes 2. Jahr. RSV verursacht vor allem bei Kindern mit prädisponierenden Faktoren einen schwereren Krankheitsverlauf [(10), (33)] Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen kann der Erreger Apnoen auslösen und im ersten Lebensjahr ist RSV mit mehr Todesfällen assoziiert als Influenza [(4) (34)]. Es wurde bereits eine Assoziation zwischen frühkindlichem "wheezing" im ersten Lebensjahr und Asthma beschrieben (35). Infektionen mit RSV können spezifisch mit Ribavirin behandelt werden, wobei dieses Medikament für Kinder aus Gründen der begrenzten Wirksamkeit und potentieller teratogener Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen wird (4). Außerdem kann eine Prophylaxe mit Palivizumab bei Frühgeborenen oder Kindern mit angeborenem Herzfehler wirksam sein (31).

## **Influenzavirus (IV)**

Das Influenzavirus, welches zur Familie der Orthomyxoviridae gehört, ist das einzige respiratorische Virus, für das die STIKO eine präventive Impfung für Kinder bestimmter Risikogruppen empfiehlt. Es ist eines der wenigen Viren, für das eine spezifische Therapie (Oseltamivir, Zanamivir) verfügbar ist. IV wurde erstmalig 1933 beschrieben (13). IV sorgte durch die großen Pandemien in den Jahren 1918, 1957, 1968, 1997 und 2009 weltweit für Aufsehen. Es sind drei

Serotypen bekannt: IV A, B und C. Der Serotyp IV A zirkuliert jährlich, IV B alle 2 bis 4 Jahre im Dezember/Januar bis März/April und IV C jährlich vor allem im April-Juni (36). Influenza B und C unterscheiden sich grundlegend von Influenza A, da sie als weniger virulent gelten, oft auch asymptomatische Verläufe beschrieben werden und es zu keinen "antigen shifts" kommt, da kein tierisches Reservoir existiert (37). Im Rahmen eines "antigen shift" tritt ein sogenanntes "reassortment" auf. Voraussetzung ist hierbei, dass der Wirt mit zwei verschiedenen Influenza Viren infiziert ist. Dadurch kann es zu einem Austausch von RNA Segmenten zwischen humanen und animalen Viren kommen. Auch IV kann vor allem bei kleinen Kindern unter fünf Jahren oder Kindern mit Vorerkrankungen neben einer Bronchi(oli)tis schwerwiegende Entzündungsreaktionen, wie z.B. eine Pneumonie, hervorrufen [(4), (38)]. So berichten z.B. Streng et al. (2015) von einer hohen Rate an IV-assoziiierter Pneumonie in 62% der 51 Kinder unter 17 Jahren mit intensivstationspflichtiger IV-assoziiierter Erkrankung (39). Wie auch RSV kann IV vor allem in den ersten Lebensmonaten Apnoen auslösen. Gängig ist jedoch die typische Grippe mit Fieber und respiratorischen Symptomen. Interessanterweise kann IV auch mit einer Myositis oder Myokarditis assoziiert sein und eine Infektion mit diesem Virus prädisponiert zu sekundären bakteriellen Pneumonien (29). Die Saisonalität von IV beschränkt sich vorwiegend auf die Wintermonate (Dezember-März/April). Die Pathogenese von IV ist sehr gut erforscht. Jährliche "antigen drifts" mit geringen Veränderungen der virusspezifischen Proteine Neuraminidase und Hemagglutinin durch spontane Mutationen sowie seltener "antigen shifts" (ca. alle 20 Jahre) sind für Endemien und Pandemien verantwortlich.

### **Rhinovirus (RhV)**

RhV gilt als das am häufigsten nachgewiesene Virus bei Menschen mit ARE (40). Das seit 1956 bekannte RhV wird der Familie der Picornaviridae zugeordnet und ist für ca. 50% der gewöhnlichen Erkältungen verantwortlich [(14, 41), (42)]. Das Virus kann in die Spezies RhV A, B und C sowie in über 100 Subtypen eingeteilt werden. RhV zirkuliert vorwiegend im Frühling sowie im Herbst, aber auch eine ganzjährige Saisonalität wird beschrieben (43). Da das Virus kühlere

Temperaturen zur Replikation bevorzugt, bleiben Infektionen meist auf den oberen Respirationstrakt beschränkt. Jedoch wird nach wie vor kontrovers diskutiert, ob RhV nur als prädisponierender Faktor oder aber als primär kausaler Faktor für LRTI angesehen werden muss. Weiter wird untersucht, ob RhV nicht möglicherweise eine Inflammationsreaktion der Bronchialzellen und der Schleimhaut auslösen kann (43). Außerdem geht das sogenannte "wheezing" im Rahmen einer RhV-Infektion in früher Kindheit (vor allem im 3. Lebensjahr) mit einem erhöhten Risiko für Asthma im späteren Leben einher [(40), (35)]. Wie auch RSV kann RhV mit einer obstruktiven Bronchitis assoziiert sein (43). Neben den schon seit 1953 beschriebenen RhV A und B, kann RhV Typ C auch zu schweren Erkrankungen führen (25). Jedoch ist dessen ätiologische Rolle noch in Diskussion, da RhV C auch bei gesunden Kindern nachgewiesen werden kann (44). Müller et al. (2015) beschrieben hingegen, dass RhV Typ A und C im ersten Lebensjahr mehr respiratorische Symptome verursachen als Typ B. Jedoch ist das klinische Bild bei Infektion mit einem bestimmten RhV-Typ sehr heterogen, was auf die hohe genetische Variabilität der beteiligten Virustypen und deren Interaktion zurückgeführt werden kann. Einerseits können sich RhV-Infektionen als äußerst komplex darstellen, andererseits sind sie zu 50% nicht mit respiratorischen Symptomen assoziiert. Folglich kann keine typische Erstsymptomatik für einen der Typen definiert werden (40). Mit Pleconaril existiert nur auf experimenteller Ebene eine spezifische Medikation (4).

### **Parainfluenzavirus (PIV )**

PIV gehört zur Familie der Paramyxoviridae und wurde in den späten 1950ern erstmals beschrieben (15). Heute sind vier Serotypen (PIV 1-4) bekannt. PIV 1 und 2 zirkulieren vorwiegend im Herbst in ungeraden Jahren, wohingegen PIV 3 ganzjährig, gehäuft jedoch im Frühjahr auftritt (10). PIV ist hauptsächlich mit URTI assoziiert, vorwiegend mit der subakut stenosierenden Laryngotracheitis (Pseudokrupp). Der Erreger kann jedoch auch bei Patienten mit LRTI, wie bei Kindern mit einer Bronchi(oli)tis oder mit einer Pneumonie nachgewiesen werden (29). Im Rahmen der PRIDE-Studie trat PIV 1-3 nach RSV als zweithäufigster Erreger in 9% der Fälle auf und es wurden ca. 30% der 94 Krupp-Fälle dieser

Studie durch PIV verursacht (10). Berücksichtigt man die Hospitalisierungsrate und Noteinweisungen im Rahmen einer Epidemie, kann die Krankheitslast von PIV mit der von RSV verglichen werden (10). Die mittlere Hospitalisierungsinzidenz beträgt ca. 266/100.000 Kinder unter 3 Jahren (10). Schon innerhalb der ersten drei Lebensjahre sind die meisten Kinder von einer Infektion mit PIV betroffen. Obwohl in der Literatur eine Assoziation zwischen PIV und schwereren Krankheitsbildern, wie der ambulant erworbenen Pneumonie, beschrieben sind, konnte Rhedin et al. (2015) dies im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie nicht bestätigen (45). In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe aus dem Jahre 2014 konnte der Erreger nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten nachgewiesen werden, wobei PIV 2 und PIV 3 nur bei Fällen mit ARE-Symptomen, jedoch nicht in der asymptomatischen Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnte (46); dies spricht dafür, dass eine Infektion mit PIV durchaus von klinischer Relevanz ist.

### **Adenovirus (AV)**

AV, welches neben RhV schon 1953 als eines der ersten respiratorischen Viren entdeckt wurde, gehört zur Familie der Adenoviridae und kann in 57 Serotypen und in die Gruppen A-G unterteilt werden (16, 47). AV besitzt seinen Namen, da latente Viren dazu neigen in den tonsillären Adenoiden zu persistieren. AV kann sowohl URTI als auch LRTI hervorrufen und die über 50 Serotypen können für viele verschiedene Erkrankungen, die nicht direkt mit dem Respirationstrakt assoziiert sind, ursächlich sein. Beispiele hierfür sind die Krankheitsbilder: Keratokonjunktivitis epidemica (D), hämorrhagische Cystitis, Gastroenteritis und Diarrhoe (A und C), welche gelegentlich auch als Begleitsymptom bei ARE durch AV auftreten kann (47). Meist ist AV jedoch mit ARE, wie der Pharyngitis oder einer Tonsillitis, vergesellschaftet. AV macht ca. 1-5% aller respiratorischen Infektionen und 5-10% aller Pneumonien im Kindesalter aus und tritt gehäuft bei Kindern im Alter von 2 Jahren auf. Darüber hinaus sind schwere Verläufe (v.a. bei Immunsupprimierten) und Spätfolgen über Jahre (Asthma oder obstruktive Lungenerkrankungen), wenn auch nur in Einzelfällen, in der Literatur beschrieben (48).

Die Hochsaison für Infektionen mit AV reicht von Winter über Frühling bis in den Sommer hinein (29). Bei schweren AV Infektionen kann, v.a. bei Personen unter Immunsuppression eine spezifische Therapie mit Cidofovir erfolgen (4).

### **Humanes Metapneumovirus (hMPV)**

hMPV gehört zur Familie der Paramyxoviridae und wurde erstmals im Jahre 2001 entdeckt, zirkulierte aber bereits fast 50 Jahre zuvor (17). Zwei Genotypen (A und B) werden unterschieden. Wie auch RSV, gehört hMPV zur Unterfamilie der Pneumovirinae, besitzt eine ähnliche Pathogenese und ist mit ähnlichen Krankheitssymptomen vergesellschaftet. Eine klinische Differenzierung zwischen einer Infektion mit hMPV und RSV ist nur schwer möglich (11). Überwiegend findet eine hMPV-Infektion vor dem fünften Lebensjahr statt, kann aber auch zu einem späteren Zeitpunkt auftreten [(17), (49)]. Kinder mit folgenden Risikofaktoren sind vermehrt von hMPV-Infektionen betroffen: Kinder unter 2 Jahren, Frühgeborene < 37. SSW, auf nosokomialen Wege infizierte Patienten, Kinder mit Vorerkrankungen, wie chronischer Lungenerkrankung (und Asthma), angeborener Herzerkrankung, neuromuskulären Erkrankungen, Trisomie 21 und Immundefizienz (50). Zum einen kann hMPV bei Patienten mit selbstlimitierender URTI oder Krupp nachgewiesen werden, zum anderen aber auch eine Bronchi(oli)tis oder Pneumonie hervorrufen und mit persistierendem „wheezing“ und Asthma assoziiert sein [(29), (35)]. Das globale, saisonale Auftreten im späten Winter und Frühling, bzw. im Februar und März zeigt, dass hMPV kurz nach RSV zirkuliert [(51),(49)]. Zahlreiche Studien belegen, dass hMPV als Erreger von schweren ARE in Betracht gezogen werden muss [(11), (29), (45), (52)]. Rhedin et al. (2015) beschrieben in einer Fall-Kontroll-Studie hMPV nach RSV als bedeutendsten Erreger bei Kindern unter 5 Jahren mit ambulant erworbener Pneumonie, wobei das Virus in 23% (n=121) der Fälle und 5% (n=240) der (asymptomatischen) Kontrollen nachgewiesen wurde. Außerdem zeigte die Studie bei Kindern mit symptomatischer hMPV-Infektion einen signifikant niedrigeren Ct-Wert (cycle threshold), welcher für eine höhere Viruslast spricht, als bei den (asymptomatischen) Kontrollen mit hMPV-Infektion (45). Jedoch sind die Hospitalisierungsraten in der Literatur äußerst variabel. Vor allem in Kombination

mit RSV kann wie bereits aufgeführt ein Intensivstationsaufenthalt notwendig sein (52). Auch Gray et al. (2006) beschrieben dass Patienten auf Intensivstationen (nach Adjustierung für das Alter) ein 3,2-fach höheres Risiko für eine hMPV-Infektion haben als Kinder, die sich aufgrund von LRTI in einer Arztpraxis vorstellen (53). Jedoch muss berücksichtigt werden, dass die meisten Studien, die vorwiegend von schwerwiegenden Manifestationen bei Kindern mit hMPV-Infektion berichten, meist jüngere Patienten in ihre Studie miteingeschlossen hatten (29).

### **Humanes Coronavirus (hCoV)**

Derzeit sind sechs verschiedene, für den Menschen pathogene Spezies des hCoV, einem zur Familie der Coronaviridae gehörenden RNA-Virus, bekannt.

Das erst seit 2012 bekannte MERS-CoV soll hier nur der Vollständigkeit halber aufgeführt werden. Es kann Erkrankungen von der banalen Grippe bis zu einem schweren Atemnotsyndrom verursachen (18).

hCoV-HKU1 wurde im Jahre 2005 entdeckt, kann in drei Genotypen gegliedert werden (A, B und C) und weist ein globales Vorkommen auf (19). Es ist gekennzeichnet durch URTI und LRTI, gehäuft bei Kindern unter 2 Jahren. Vor allem Patienten mit Grunderkrankung sind vermehrt betroffen und Symptome wie Rhinorrhoe, Fieber, Husten aber auch Pneumonien oder eine Bronchiolitis können mit diesem Serotyp einhergehen. Darüber hinaus wurden gastrointestinale Symptome beschrieben (11).

hCoV-NL63 wurde erstmals im Jahre 2004 entdeckt und kann mit milden URTI aber auch LRTI, wie Krupp und Bronchiolitis, einhergehen (19). Das weltweite, saisonale Auftreten konzentriert sich auf den Zeitraum zwischen Januar und März. Bei Säuglingen kann es auch zu schwerwiegenden ARE kommen (11). Auch werden die zwei zuletzt genannten Viren besonders häufig im Rahmen von Koinfektionen detektiert (29).

Das SARS-CoV wurde erstmals und bisher nur einmal im Rahmen eines Ausbruchs im Jahre 2003 von atypischer viraler Pneumonie in China mit einer hohen Anzahl von Todesfällen beschrieben (20). Es verursacht das sogenannte „Severe Acute Respiratory Syndrome“ (SARS) und geht mit Prodromalsymptomen wie Fieber,

Unwohlsein und Rigor einher, auf welche später Husten, Dyspnoe und respiratorische Insuffizienz folgen können. Das Hauptreservoir sind Fledermäuse und Katzen.

Mit hCoV-229E, das im Jahre 1966 identifiziert wurde und hCoV-OC43, welches zuerst im Jahre 1967 beschrieben wurde, existieren noch zwei weitere Serotypen, die als eher harmlos erachtet werden (21, 22). Sie sind hauptsächlich bei Patienten mit gewöhnlicher Erkältung zu finden, welche meist von kurzer Dauer (ca. 1 Woche) ist. Klinisch lassen sich hCoV-229E oder hCoV-OC43 nicht von einer Infektion mit RhV unterscheiden und machen ca. 10-20% der "common cold"- Fälle (einfache Erkältung) aus (54).

### **Humanes Bocavirus (hBoV)**

hBoV, ein Parvovirus, wurde im Jahre 2005 erstmals in Schweden isoliert und ist durch ein globales Auftreten ohne spezifische Saisonalität gekennzeichnet (26). hBoV kann sowohl URTI als auch LRTI verursachen und tritt vermehrt bei Kindern unter 3 Jahren auf (11). Häufige Symptome sind Husten, Fieber, Tachypnoe und auffällige Auskultationsbefunde, wobei Atemnot und Hypoxie als häufigste Manifestation einer hBoV Infektion von Arnold et al. (2006) beschrieben wurden (55). Außerdem kann hBoV auch im Stuhl der Patienten nachgewiesen werden und mit einer Gastroenteritis assoziiert sein (11). Die Erforschung der viruspezifischen Symptome sowie der Inzidenz ist jedoch schwer, da hBoV zum einen oft im Rahmen von Koinfektionen (KI) auftritt und zum anderen auch in asymptomatischen Patienten nachgewiesen werden kann. Die pathogene Rolle des Virus bleibt daher fraglich. Es wird jedoch ein ähnliches Krankheitsspektrum wie bei RSV- und hMPV-Infektionen vermutet (53).

### **Enterovirus (EV)**

Das Genus Enterovirus aus der Familie der Picornaviridae umfasst eine Gruppe von über 70 verschiedenen Serotypen, welche früher in vier Gruppen (Echovirus, Cocksackievirus A und B, sowie Poliovirus) eingeteilt wurden. Diese Einteilung ist jedoch obsolet, da heute bekannt ist, dass die biologischen Eigenschaften der vier verschiedenen Virusgruppen nicht klar voneinander abgrenzbar sind. Die

Erstbeschreibung dieses Genus geht auf das Jahr 1956 zurück (28). Aus respiratorischer Sicht ist die typische klinische Manifestation die sogenannte Sommergrippe, welche meist zwischen Juni und September auftritt (56). Dieses Krankheitsbild geht mit URTI und Fieber einher. Jedoch können die verschiedenen Serotypen mit zahlreichen Krankheitsbildern, wie mit Ausschlägen (hand-foot-mouth syndrome), Herpangina, Pleurodynie bis zu lebensbedrohlicher neonataler Sepsis, Myokarditis, Meningitis, akuter schlaffer Parese und Enzephalitis einher gehen (56). Pleconaril und Vapendavir sind mögliche zukünftige Therapieoptionen für EV [(56), (57)].

### **Parechovirus (PV)**

PV wird ebenfalls der Familie der Picornaviridae zugerechnet. Erste Forschungsergebnisse lassen sich auf das Jahr 1956 datieren. Zunächst wurden PV 1 und 2 als Echovirus 22 und 23 beschrieben (27). Auf phylogenetischer Basis wurden jedoch 16 Typen entdeckt, wobei sich die meisten Berichte auf Typ 1-8 beschränken. Der Übertragungsweg erfolgt fäkal-oral, wobei PV auch im Respirationstrakt replizieren kann. Die klinische Ausprägung der Infektionen mit dem Picornavirus reicht von milden Infektionen des Respirationstraktes bis hin zu Pneumonie und schweren Erkrankungen, wie Myokarditis, Enzephalitiden, Meningitiden, Septitiden, schlaffe Paresen und Reye-Syndrom. Auch gastrointestinale Manifestationen bei Kindern sind vor allem bei Typ 1, 2 und 4-8 beschrieben worden. PV tritt weltweit auf und PV 1 zeigt eine ähnliche Saisonalität wie das Enterovirus mit Häufung im späten Sommer und frühen Winter, wohingegen PV Typ 3 biannuale Infektionsausbrüche aufweist. Alle Kinder unter 1 Jahr besitzen bereits Antikörper gegen PV 1, was auf eine Serokonversion in den ersten Lebensmonaten hindeutet. Es wird angenommen, dass PV 3 häufiger jüngere Kinder infiziert als PV 1 und vorwiegend bei Kindern unter 3 Monaten nachgewiesen werden kann. Eine spezifische Therapie für PV-Infektionen existiert nicht, jedoch wird an Capsid- und 3C-Protease-Inhibitoren geforscht. Außerdem sind Immunglobuline (i.v.) bei schweren Infektionen mit PV im Gespräch. (58).

## Überblick über Virale Akute Respiratorische Erkrankungen im Kindesalter

Pavia et al. (2013) beschreiben, dass die meisten respiratorischen Viren nahezu jede unter ARE fallende Diagnose hervorrufen können und das klinische Bild der Erreger überlappt. Eine modifizierte Darstellung der in zuletzt genannter Arbeit veröffentlichten Tabelle zu den häufigsten Viren bei LRTI soll dieses Kapitel zur Illustration ergänzen (siehe Tabelle 01) (5).

**Tabelle 01: Potentiell assoziierte Erreger bei Viraler Akuter Respiratorischer Erkrankungen im Kindesalter (modifiziert nach Pavia et al. (2013)(5))**

<b>ARE-Diagnose</b>	<b>Viraler Erreger</b>
<b>Rhinitis</b>	RV, hCoV, IV C, PIV
<b>Pharyngitis/Laryngitis</b>	AV, RSV, RV, hCoV, IV C, PIV
<b>Otitis media</b>	RV, hMPV (11), hBoV (55), hCoV (59)
<b>Pneumonie</b>	IV, PIV, AV, RSV
<b>Bronchiolitis</b>	RSV, hMPV, PIV, AV
<b>subakut stenosierende Laryngotracheitis</b>	PIV, IV, AV, RSV
<b>Obstruktive Bronchitis</b>	RSV, hMPV, RV, AV

Im Anschluss sollen die oben aufgeführten Charakteristika der einzelnen Viren in einer Übersichtstabelle zusammengefasst werden (Tabelle 02).

Dabei orientiert sich diese Übersicht an den Arbeiten von Krause et al. (2014) und Runge (2016) [(4), (59)].

**Tabelle 02: Übersichtstabelle relevanter Erreger von Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern**

Virus	Familie	Subtypen	Jahr der Entdeckung	Risikogruppe	Saisonalität	Klinische Manifestation	Therapie	Kommentar
<b>RSV</b>	Paramyxoviridae	Subtypen A und B	1956	Kinder bis 2 Jahre: 100% Seroprävalenz (35); Kinder mit prädisponierenden Faktoren [(10), (31)]	vorwiegend Nov-Apr, jedes 2. Jahr früherer Saisonbeginn (Sep/Okt) (33)	URTI, Bronchiolitis, Pneumonie, Apnoen (Säuglinge) (34)	Ig i.v. (bei Pneumonie nach allogener Stammzelltransplantation (4), passive Immunisierung mit Palivizumab (Frühgeborene, Kinder mit angeborenem Herzfehler) (31)	- der bedeutendste Erreger für virale ARE bei Kindern [(10), (4),(29), (31)] - im 1. LJ mit mehr Todesfällen assoziiert als Influenza (4). - frühkindliches "wheezeing" ist mit erhöhtem Risiko für Asthma assoziiert [(4, 35)]
<b>IV</b>	Orthomyxoviridae	A (Säugetiere und Vögel) B (Menschen) C (Menschen, Schweine)	1933 Pandemien: 1918, 1957, 1968, 1997 und 2009	Jede Altersgruppe, Risiko: junge Kinder <5 Jahre oder Kinder mit Vorerkrankung (38)	A: jährlich B: alle 2-4 Jahre C: jährlich, April-Juni (36) IV-Saison: Dezember/Januar – März/April	Akute Grippe mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Gastrointestinale Symptome (4), Bronchitis/Bronchiolitis, bakt. Pneumonie (29), Apnoen, Myositis, Myokarditis	Oseltamivir, Zanamivir, jährliche Impfpflichtung (STIKO) für Risikogruppen vorhanden	- nach RSV das bedeutendste Virus bei Kindern (29) - Virulenz IV B und C < IV A (37)

<b>Virus</b>	<b>Familie</b>	<b>Subtypen</b>	<b>Jahr der Entdeckung</b>	<b>Risikogruppe</b>	<b>Saisonalität</b>	<b>Klinische Manifestation</b>	<b>Therapie</b>	<b>Kommentar</b>
<b>RhV</b>	Picornaviridae	Spezies A, B und C, > 100 Serotypen	1956 (42)	Jede Altersgruppe, v.a. Kinder unter 2 Jahren (43)	ganzjährig, vorwiegend Frühling und Herbst (43)	URTI (Rhinorrhö, Halsschmerzen, Husten) (4), obstruktive Bronchitis, Pneumonie (Typ C) [(4), (43)]	Pleconaril (experimentell) (4)	- das am häufigsten nachgewiesene Virus bei Menschen mit ARE (40) - 50% der "common cold"-Fälle (41) - "wheezing" in früher Kindheit geht mit einem erhöhten Risiko für Asthma im späteren Leben einher [(40), (35)]
<b>PIV</b>	Paramyxoviridae	PIV 1-4	1956	PIV 1, 2: Herbst ungerader Jahre PIV 3: ganzjährig (10) PIV 4: Juni-August (60)	Kinder unter 5 Jahren (60)	URTI, Krupp, LRTI (Bronchiolitis), Pneumonie (29)	Ribavirin, Ig i.v. (nach allogener Stammzelltransplantation) (4)	- im Rahmen einer Epidemie kann die Krankheitslast von PIV der von RSV entsprechen (10)
<b>AV</b>	Adenoviridae	57 Serotypen, Subgruppen: A bis G (47)	1953 (47)	Winter, Frühling, Sommer (29)	2 Jahre (für Pneumonie) (48)	URTI, LRTI (B, C, E), Konjunktivitis (D), hämorrhagische Cystitis, Gastroenteritis (A, F) (47)	Cidofovir (bei schweren Infektionen) (4)	- 5-10% aller Pneumonien im Kindesalter - fatale Verläufe und Spätfolgen über Jahre (Asthma oder obstruktive Lungenerkrankungen) möglich (48)

Virus	Familie	Subtypen	Jahr der Entdeckung	Risikogruppe	Saisonalität	Klinische Manifestation	Therapie	Kommentar
<b>hMPV</b>	Paramyxoviridae	Subtypen A und B	2001 (17)	Infektion meist vor dem 5. Lj [(17), (49)], Kinder mit Vor-erkrankung (50)	Später Winter, Frühling (51), bzw. Februar und März (49)	URTI, Krupp, Bronchiolitis, Pneumonie [(45), (50)]	Ribavirin (bei Immundefizienz) (50)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Klinische Differenzierung zwischen hMPV und RSV-Inf. nur schwer möglich (11)</li> <li>- in Kombination mit RSV kann ein Intensivstationsaufenthalt notwendig sein (52)</li> <li>- Assoziation zu Asthma und wheezing [(29), (35)]</li> </ul>
<b>hCoV</b>	Coronaviridae	229E, OC43, SARS, NL63, HKU1, MERS	1965 229E, OC43 2004 NL63 2005 HKU1	Kinder unter 2 Jahren (HKU 1)	Januar-März	Banale Grippe (229E, OC43), Rhinorrhoe, Fieber, Husten, Bronchiolitis, Pneumonie (HKU1), URTI, LRTI (Krupp, Bronchiolitis) (NL63) (11)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Häufig Koinfektionen (29)</li> <li>- schwerwiegende ARE bei Säuglingen (11)</li> <li>- hCoV-OC43 und hCoV-229E machen ca. 10-20% der „common cold“- Fälle aus (54)</li> </ul>
<b>hBoV</b>	Parvoviridae	Serotypen 1-4	2005	Kinder unter 3 Jahren (11)	Herbst-Frühling (59), eher unspezifisch (11)	URTI, LRTI, Atemnot, Hypoxie (55), Gastrointestinale Symptome (11)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pathogene Rolle fraglich</li> <li>- Nachweis auch bei asymptomatischen Patienten</li> <li>- häufig als Koinfektion [(11), (30, 61, 62)]</li> </ul>

Virus	Familie	Subtypen	Jahr der Entdeckung	Risikogruppe	Saisonalität	Klinische Manifestation	Therapie	Kommentar
<b>EV</b>	Picornaviridae	>70 Serotypen früher: I Poliovirus II+III Cock-sackie A und B IV Echovirus	1956	alle Altersgruppen (56)	Juni-September (56)	Sommergrippe: URTI, Fieber; Pneumonie, hand-foot-mouth Syndrome, Herpangina, Pleurodynie, lebensbedrohliche neonatale Sepsis, Myokarditis, Meningitis, akute schlaffe Parese und Enzephalitis (56).	Pleconaril (56), Vapendavir experimentell (57)	- EVD-68 : Assoziation zu schweren ARE, seit 2008 weltweite Ausbrüche, auch in Europa; milde + schwere klinische Ausprägungen v.a. Kinder mit Asthma o. vorbestehendem wheezing (63)
<b>PV</b>	Picornaviridae	16 Serotypen, Typ 1-8 am häufigsten, Typ 1+2 ehemals Echovirus 22/23 (27)	1956	< 1 Jahr: Antikörper gegen PV 1, (Serokonversion in den ersten Lebensmonaten) PV 3: <3 Monaten (58)	Typ 1: später Sommer, früher Winter Typ 3: biannuale Häufung (58)	Milde Infektionen des Respirationstraktes, Pneumonie, Myokarditis, Enzephalitiden, Meningitiden, schlaffe Paresen, Reye-Syndrom, Sepsis, gastrointestinale Manifestationen [(27), (58)]	Capsid- und 3C-Protease Inhibitoren (experimentell), i.v. Ig (bei schweren Infektionen; experimentell) (58)	- dominierende Serotypen in der Pädiatrie: PV1, gefolgt von PV3, PV4 und PV6 (58)

### **1.2.1.2 Bedeutung Akuter Respiratorischer Erkrankungen durch virale Koinfektionen im Kindesalter**

Virale Koinfektionen sind mit 20% aller viral bedingten ARE relativ häufig (3). Wichtig ist es, zwischen der Kodetektion verschiedener viraler DNA-Abschnitte in der Labordiagnostik und einer Koinfektion eines Patienten durch mehrere Viren zum selben Zeitpunkt zu unterscheiden. Im Rahmen einer Kodetektion können DNA-Abschnitte unterschiedlicher Viren auch auf eine bereits stattgehabte Infektion zurück zu führen sein. Demzufolge beweist der Nachweis mehrerer Erreger im respiratorischen Sekret keineswegs, dass alle Viren gleichermaßen an der klinischen Symptomatik beteiligt sind. Zum einen sind Viren, wie AV, EV oder hBoV auch bei asymptomatischen Kindern nachweisbar und zum anderen persistieren Nukleinsäuren weiterer Viren, wie RhV oder hCoV, auch über einen längeren Zeitraum, was vor allem bei Kindern jüngeren Alters, die in den Wintermonaten oft an multiplen Atemwegsinfektionen erkranken, die Aussagekraft eines Virusnachweises einschränkt [(4, 5, 46, 64)]. Rhedin et al. (2014) beschrieben darüber hinaus im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie Rhinovirus als den häufigsten ARE-Erreger sowohl bei asymptomatischen Kindern (21,5%) als auch bei symptomatischen Kindern (47,9%). Ein Nachweis von RSV, hMPV und PIV hingegen wurde als kausal für die vorliegende Symptomatik angesehen (46). Anzumerken ist, dass RSV, IV und hMPV häufiger als Monoinfektion auftreten, wohingegen AV, RhV, hCoV und BoV vermehrt als Koinfektion beobachtet werden [(61), (30), (62)]. In Ergänzung wird in der Literatur kontrovers diskutiert, ob virale Koinfektionen zwangsläufig mit einem schwereren Krankheitsverlauf einhergehen. Früher wurde dies oft angenommen, was jedoch durch die eingeschränkten Möglichkeiten der Nachweismethoden, welche vorwiegend auf den Nachweis vermehrt pathogener Viren beschränkt waren, bedingt sein kann. Heterogene Studienpopulationen, die Definition des Schweregrades sowie die Unterschiede in den Nachweismethoden erschweren den Vergleich verschiedener Studienergebnisse. Häufig kann kein Unterschied zwischen Mono- und Koinfektionen bezüglich der Hospitalisierungsrate und dem klinischen Schweregrad gefunden werden [(65), (66)]. Jedoch werden in der

Literatur immer wieder einzelne Viruskombinationen oder Risikogruppen beschrieben, bei denen eine Koinfektion durchaus mit einer gravierenderen Symptomatik assoziiert ist. So verursacht zB. eine RSV-Koinfektion eher eine radiologisch gesicherte Pneumonie als eine RSV-Monoinfektion (65). Weiter wurde in einer systematischen Review mit Meta-Analyse insgesamt keine erhöhte Krankheitsschwere von Patienten mit Koinfektion im Vergleich zu Patienten mit Monoinfektion festgestellt (66). Hasegawa et al. (2014) beschrieben zudem im Zusammenhang mit RSV/RhV-Koinfektionen, dass ein kürzerer Krankenhausaufenthalt mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls von Bronchiolitis assoziiert sei (67); Weiter können rezidivierende Koinfektionen, bzw. persistierende Infektionen mit einem Erreger einen Hinweis auf eine bestehende Immundefizienz geben (68).

### **1.2.2 Die Rolle bakterieller Ko- und Superinfektionen für Virale Akute Respiratorische Erkrankungen im Kindesalter**

Das schon vor 2010 beschriebene Konzept bakterieller Super- und Koinfektionen erklären Tregoning & Schwarze (2010) mit einer erhöhten Vulnerabilität für bakterielle Infektionen bei Vorliegen einer viralen Erkrankung der Atemwege. Begründet wird dies durch die negative Beeinflussung physischer und immunologischer Barrieren durch die Zerstörung des Lungenepithels und eine Modifikation der Immunantwort. Ein Beispiel wäre die Inhibition von Neutrophilen, die wiederum den Wirt für bakterielle Infektionen prädisponieren kann. Darüber hinaus können Viren die Expression von Rezeptoren hochregulieren, die den Eintritt von Bakterien ermöglichen. Meist treten bakterielle Koinfektionen zum Zeitpunkt der bereits eingetretenen Immunsuppression in späteren Stadien der viralen ARE auf. Sekundäre bakterielle Infektionen können daher den Krankheitsverlauf komplizieren (3).

### **1.3 Bedeutung der Labordiagnostik bei Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter**

#### **Diagnostische und prognostische Sicherheit und Antibiotikaverordnung**

Bei einer Vielzahl der Fälle von ARE kann kein Erreger nachgewiesen werden und es wird auf die Wirksamkeit der unspezifischen Therapiemöglichkeiten vertraut [(11), (61), (69)]. Durch die Erforschung epidemiologischer und klinischer Charakteristika von respiratorischen Viren kann auch die Entwicklung von hochsensitiven Nachweisverfahren und einer spezifischeren Therapie gefördert werden (69). Auch wenn die klinische Manifestation viral bedingter respiratorischer Erkrankungen sehr heterogen ist, können Vermutungen zu prognostischen Tendenzen gestellt werden. Ein idealerweise noch vor Erhalt des Nachweises begründeter Verdacht zur viralen Ätiologie der ARE kann helfen, eine schnellere Diagnose zu stellen, mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen und eine adaptierte Therapie zu starten (6). Dies kann zugleich mit einer Reduktion des Antibiotikaverbrauchs verbunden sein [(5), (6), (70)]. Da initial die Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller ARE schwierig sein kann und eine bakterielle Superinfektion als Komplikation einer ARE gefürchtet wird, ist es nicht verwunderlich, dass Antibiotika zu Beginn in 90% der ARE-Fälle, die eine intensivstationäre Betreuung benötigen, verordnet werden (6). Krause et al. (2014) beschrieben zudem, dass in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten mehr als ein Drittel aller Kinder und Jugendlichen unter 15 Jahren mit ARE Antibiotika einnehmen (4). In einer Studie von Suzuki et al. (2012) erhielten ca. 32,2% der Patienten mit schwerer Pneumonie bereits eine Antibiotika Therapie vor Krankenhausaufnahme (71). Die Anwendung von Antibiotika bei gewissen Risikogruppen kann hingegen durchaus indiziert sein. Jedoch gehören nicht alle Patienten zu dieser Subgruppe und benötigen demnach bei V-ARE auch keine Antibiotika Therapie. Akute respiratorische Erkrankungen sind dennoch nach wie vor der häufigste Grund für die Verordnung von Antibiotika (5). Vermeidet man als Kliniker bei Verdacht auf eine viral bedingte ARE initial routinemäßig Antibiotika zu verschreiben, so kann die Entstehung von Resistenzen reduziert und eine Senkung der Kosten herbeigeführt werden.

### **Klinisches Management und infektionsepidemiologische Aspekte**

Nach wie vor gibt es keinen allgemeinen Konsens darüber, ob eine Infektion mit einem Virus eine Infektion mit einem weiteren Virus begünstigt oder verhindert (68). Jedoch möchte man gerade bei sehr ansteckenden Virusinfektionen nosokomiale Ausbrüche vermeiden und in der Genesung befindliche Kinder nicht der Gefahr einer erneuten Virusinfektion aussetzen (5). Folglich ist eine adäquate Kohortierung der Patienten von Bedeutung. Durch die heute zur Verfügung stehenden modernen Nachweismethoden sind Mehrfachnachweise verschiedener Erreger jedoch keine Seltenheit mehr, weswegen die Kohortierung der Patienten problematisch sein kann. Ist ein Arzt über den aktuellen Stand der Forschung informiert, so wird er das Ergebnis der Virusdiagnostik mit seinem Wissen zu interpretieren wissen [(61), (5)]. Das bedeutet, dass der Arzt den positiven Virusnachweis entweder in kausalem Zusammenhang zur aktuellen Klinik setzt oder lediglich eine "bystander"-Funktion des Virus vermutet. Ein negatives Ergebnis ist insofern von Bedeutung, als dass der Arzt bei typischer Symptomatik trotz fehlendem Virusnachweis sein Handeln an seinem Wissen und seiner Erfahrung orientiert. Stets kann der Fall eintreten, dass die Sensitivität des Nachweisverfahrens an Grenzen stößt, das Material ungeeignet oder nicht ausreichend war oder beim Transport Fehler gemacht wurden. Auch können weitere Viren am klinischen Bild beteiligt sein, die nicht von der Nachweismethode erfasst werden, da sie entweder unzureichend oder noch gar nicht erforscht wurden (11). Somit kann es durchaus möglich sein, dass die Prävalenz von viralen Infektionen unterschätzt wird, was jedoch durch Kenntnis der epidemiologisch-klinischen Daten respiratorischer Viren verringert werden kann (69).

### **Hygienische Aspekte und Ausbruchsvermeidung**

Kliniker aber auch ambulant tätige Ärzte sollten das allgemeine Wissen der Bevölkerung zu infektionsepidemiologischen Aspekten von ARE durch Vorträge, Workshops, Seminare oder Ähnliches fördern. So könnte durch verantwortungsbewusstes und informiertes hygienisches Verhalten eine Großzahl von viralen ARE vermieden werden. Verbesserte Hygienemaßnahmen,

Verringerung der Ansteckungsgefahr in Bildungseinrichtung durch frühzeitige Isolation von infizierten Kindern oder das frühzeitige Erkennen von Anzeichen einer ARE durch die Eltern sind nur einige Aspekte, die dazu beitragen können, die Ausbreitung eines Erregers bzw. lokale Ausbrüche zu unterbinden. Nur wenn ein allgemeines Interesse für respiratorische Viren sowohl bei Klinikern als auch in der Bevölkerung besteht, wird es auch in der Forschung zur Identifizierung neuer Erreger, Risikogruppen und Therapiemöglichkeiten kommen.

Bislang fehlt in Deutschland die Beschreibung eines großen Studienkollektivs mit viraler ARE im Kindesalter im stationären Bereich unter Verwendung der Multiplex-PCR Technik. Die Motivation für diese Arbeit entstand aus dem Bestreben zuletzt genannte Lücke zu schließen. Das Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche Unterschiede bezüglich des klinischen Bildes der Infektionen mit verschiedenen Erregern zu beschreiben und auch neu entdeckte Viren der vergangenen ca. 15 Jahre zu berücksichtigen.

## **2 STUDIENZIELE**

### **2.1 Hauptziel: Epidemiologische und klinische Charakterisierung Viraler Akuter Respiratorischer Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern**

Die Studie verfolgte das primäre Ziel, viral bedingte ARE bei hospitalisierten Kindern unter 17 Jahren hinsichtlich ihrer Ätiologie sowie der Altersverteilung und den klinischen Charakteristika des Studienkollektivs detailliert zu beschreiben.

### **2.2 Nebenziele**

#### **2.2.1 Differenzierungsmerkmale viraler Ko- und Monoinfektionen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Zusätzlich wurde untersucht, inwiefern sich ARE bei hospitalisierten Kindern durch verschiedene respiratorische Viren voneinander unterscheiden, und ob es hinsichtlich des Krankheitsverlaufes bzw. des Schweregrades Unterschiede zwischen Kindern mit viralen Mono- und Koinfektionen gibt.

#### **2.2.2 Unterschiede zwischen Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit und ohne Virusnachweis**

Mögliche altersbezogene und klinische Unterschiede zwischen Kindern mit Virusnachweis und Kindern ohne Virusnachweis, bei welchen der ARE entweder eine nicht erfasste bakterielle Infektion oder eine Infektion mit einem nicht von der Virusdiagnostik erfassten viralen Erreger zugrunde lag, sollten ermittelt werden.

#### **2.2.3 Klinisches Scoring von Kindern mit Akuten Respiratorischen Erkrankungen**

Durch Erarbeitung eines klinischen Scorings wurde versucht, eine differenzierte Beschreibung der Studienpopulation hinsichtlich des Schweregrades der ARE zu erzielen.

#### **2.2.4 Untersuchung prädisponierender Faktoren bei Kindern mit Akuten Respiratorischen Erkrankungen**

Durch die Erfassung von Vorerkrankungen, Frühgeburtlichkeit und weiteren potentiellen prädisponierender Faktoren sollten wichtige Einflussfaktoren für die Entstehung von ARE im Kindesalter untersucht werden.

#### **2.2.5 Einfluss der Virusdiagnostik auf die pharmakologische Therapie und den Antibiotikagebrauch bei Kindern mit Akuten Respiratorischen Erkrankungen**

Zusätzlich wurde ermittelt, inwiefern ein Virusnachweis die pharmakologische Therapie beeinflusste bzw. wie groß der Anteil der Patienten war, die trotz einer viral bedingten ARE eine Therapie mit Antibiotika erhielten.

### **3 MATERIAL UND METHODIK**

#### **3.1 Studienpopulation und Studiensetting**

Die Studienpopulation bildeten Kinder, die auf einer der Stationen der Universitäts-Kinderklinik Würzburg im Zeitraum zwischen Juni 2012 – Juni 2014 (Studienjahr 1: Juni 2012 – Juni 2013; Studienjahr 2: Juli 2013 – Juni 2014) behandelt wurden. Zu beachten ist hierbei, dass das erste Studienjahr 13 Monate, das zweite Studienjahr jedoch nur 12 Monate umfasste. Der Monat Juni wurde somit dreimal in die Erhebung mit aufgenommen, während die anderen Monate lediglich zweimal gezählt wurden. Beim direkten Vergleich der Studienjahre und weiteren Analysen wurden Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss des Monats Juni 2012 durchgeführt. Ein möglicher Einfluss der im Monat Juni 2012 eingeschlossenen Patienten auf das Gesamtkollektiv wurde untersucht. Die Universitäts-Kinderklinik Würzburg unterhält derzeit neun verschiedene Stationen, welche auf fünf Funktionsschwerpunkte aufgeteilt sind und ist mit 113 Betten (davon 18 intensivstationäre Betten) ausgestattet. Patienten der Ambulanzen bzw. der Kinderpoliklinik sowie des Perinatalzentrums wurden nicht mit in die Erhebung eingeschlossen.

#### **3.2 Falldefinition**

##### **3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Erhebung eingeschlossen wurden Kinder unter 17 Jahren, die in der Universitäts-Kinderklinik aufgrund einer ARE (siehe Kapitel 3.2.3) oder einer mit ARE assoziierten Diagnose stationär behandelt wurden, und für die eine entsprechende Probe auf respiratorische Viren mittels Multiplex-RT-PCR (siehe Kapitel 3.3.1) getestet wurde.

Ausgeschlossen wurden folgende Patienten:

- Patienten ohne Multiplex-RT-PCR-Testung auf respiratorische Viren
- Patienten ohne Arztbrief (AB)
- Patienten ohne ausreichende Informationen im AB

- Neugeborene, die seit Geburt stationär behandelt wurden
- Nosokomiale Fälle

Als nosokomialer Fall wurde ein Patient definiert, dem die respiratorische Probe mehr als sechs Tage nach Aufnahme entnommen wurde. Zur Berechnung wurde die Differenz aus Entnahmedatum und Aufnahmedatum herangezogen. Dabei wurden die im DGPI-Handbuch angegebenen Inkubationszeiten der Viren in die Überlegungen zur Festlegung dieser Definition berücksichtigt (72). Fälle, bei denen das Entlassungsdatum weniger als 14 Tage vor einer erneuten ARE-assoziierten Aufnahme lag, wurden zusammengefasst und die beiden Aufnahmen als eine einzige ARE-Episode gewertet.

### **3.2.2 Fallmeldung**

Die Meldung der Fälle, bei welchen eine Diagnostik auf respiratorische Viren mittels Multiplex-RT-PCR (siehe 3.3.1) durchgeführt worden war, erfolgte durch das Institut für Virologie und Immunologie der Universität Würzburg. Folgende Parameter wurden übermittelt:

- Patienten-ID, Station
- Geburtsdatum, Geschlecht und Alter
- Entnahme- und Eintreffdatum der Probe und Ergebnis der Virusdiagnostik

### **3.2.3 Definition der Akuten Respiratorischen Erkrankung (ARE)**

Folgende im Arztbrief dokumentierte Diagnosen bei Aufnahme wurden unter dem Oberbegriff ARE zusammengefasst bzw. als mit ARE assoziierte Krankheitsbilder gewertet:

- Rhinitis
- Pharyngitis/Tonsillitis
- Konjunktivitis
- Otitis media
- Bronchitis/Bronchiolitis
- Pneumonie/sekundäre Pneumonie
- Laryngotracheitis

- Status asthmaticus
- ARDS

Darüber hinaus wurden Patienten in die Erfassung miteinbezogen, bei denen keine der oben genannten Diagnosen im Arztbrief dokumentiert worden waren, die jedoch eines oder mehrere der folgenden ARE-assoziierten Symptome aufwiesen:

- Fieber (mit zusätzlich mindestens einem ARE-assoziierten Symptom)
- Husten
- Atemnot
- Tachy-/Dyspnoe klassifiziert als „schwer“ (Definition siehe unten)
- Respiratorische Insuffizienz (nicht neurologisch bedingt oder durch Fieberkrampf ausgelöst)
- Apnoe (nur bei Kindern > 5 Jahren; Kriterien siehe unten)
- Auskultatorische Auffälligkeiten (siehe unten)

Hierbei wurden für die Symptome Tachypnoe/Dyspnoe, Apnoe und Auskultatorische Auffälligkeiten folgende Kriterien festgelegt:

- Tachypnoe/Dyspnoe: die Ausprägung musste nach den Kriterien des modifizierten Bronchitis Score nach Ankermann (vgl. Kapitel 3.4.1) als „schwer“ klassifizierbar sein.
  - Richtwerte einer schweren Tachy-/Dyspnoe:
    - Alter < 6 LM\*      AF\*\* ≥ 70/min
    - Alter 6-12 LM\*      AF\*\* ≥ 60/min
    - Alter > 12 LM\*      AF\*\* ≥ 40/min

\*LM=Lebensmonat; \*\* AF=Atemfrequenz

- Apnoe: gültig nur bei mehrfach schwerwiegender Manifestation bei älteren Kindern (> 5 Jahre) mit pulmonaler Ursache. So wurde versucht, die durch die erhöhte Vulnerabilität des respiratorischen Traktes von Säuglingen und jüngeren Kindern bedingten Apnoeepisoden auszuschließen.
- auskultatorische Auffälligkeiten:
  - Atemnebengeräusche: Brummen, Giemen, Pfeifen

- feuchte Rasselgeräusche
- knisternde Rasselgeräusche
- einseitig abgeschwächtes Atemgeräusch
- verlängertes Expirium
- Distanzgiemen
- inspiratorischer/ expiratorischer Stridor

### **3.2.4 Einteilung in Upper Respiratory Tract Infection (URTI) und Lower Respiratory Tract Infection (LRTI)**

Um auf Basis der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien eine gezielte Untersuchung der klinischen Charakteristika vornehmen zu können, wurde eine Einteilung nach URTI und LRTI vorgenommen:

- URTI:
  - Rhinitis
  - Pharyngitis/Tonsillitis
  - Konjunktivitis
  - Otitis media
- LRTI:
  - Bronchitis/Bronchiolitis
  - Pneumonie/ Sekundäre Pneumonie
  - Laryngotracheitis
  - Status asthmaticus
  - ARDS
  - LRTI-assoziierte Symptome: Atemnot, Respiratorische Insuffizienz, Tachypnoe/Dyspnoe, Apnoe, Auskultatorische Auffälligkeiten

Mehrere Einzeldiagnosen pro Patient waren möglich, jedoch wurde bei Zuweisung einer Hauptdiagnose bei Kindern mit Kriterien sowohl für eine URTI als auch für eine LRTI stets die Diagnose LRTI gestellt, da deren Symptomatik von größerer klinischer Relevanz war. Des Weiteren wurden Fälle, bei denen keine Diagnose gegeben war anhand der oben genannten Symptome der Gruppe der URTI oder

LRTI zugeordnet. Außerdem wurde das Symptom Husten weder als spezifisches Symptom einer URTI noch einer LRTI gewertet. Falls ein Patient nur lediglich eine Hustensymptomatik aufwies, wurde diesem Kind anhand des Arztbriefes kontextbezogen die Hauptdiagnose URTI oder LRTI zugeordnet.

### **3.2.5 Nicht mit Akuten Respiratorischen Erkrankungen assoziierte Diagnosen**

Mit dem Hintergrund der Beteiligung respiratorischer Viren bei nicht respiratorischen Krankheitsbildern und um die klinische Beeinträchtigung der Patienten durch respiratorische Viren möglichst ganzheitlich beschreiben zu können, wurden folgende nicht ARE-assozierten Diagnosen ebenfalls miterfasst:

- Gastroenteritis
- Enzephalitis
- Meningitis
- Fieberkrampf
- Sepsis
- Myokarditis

Patienten, die nur eine der oben aufgezählten Diagnosen aufwiesen, sich aber nicht zugleich mit einer ARE (oder mit einer ARE-assozierten Diagnose) bei Aufnahme präsentierten, wurden nicht in die Analyse miteinbezogen.

## **3.3 Labordiagnostik**

### **3.3.1 Virologische Diagnostik**

Nachfolgend aufgelistete Proben wurden zur virologischen Diagnostik herangezogen:

- Nasen-Rachen Abstrich
- Rachenabstrich
- Trachealsekret
- Sputum
- Bronchiallavage

- (Sonstige: Stuhl, Augensekret etc. wurden im AB miterfasst)

Oben genannte respiratorische Proben wurden hierzu in einem speziellen Transportmedium für virale Diagnostik (Mast Diagnostica GmbH, Reinfeld, Germany) an das virologische Institut Würzburg übersendet. Die Testung erfolgte mittels Multiplex-RT-PCR Testung simultan für verschiedene respiratorische Viren, mit dem Test 'FTD® Respiratory pathogens 21', (Fast Track Diagnostics, Luxembourg). Der Test erkennt in 5 verschiedenen Probenröhrchen mit den jeweiligen Primern folgende 20 Viren und weist 18 nach: Probe 1: *Influenzavirus (IV) A, Influenza A(H1N1)pdm09, Influenza B, Rhinovirus (RhV)*, Probe 2: *humanes Coronavirus (hCoV) NL63, OC43, HKU1, 229E*, Probe 3: *Parainfluenzavirus (PIV) 2-4, interne Kontrolle*, Probe 4: *PIV 1, humanes Metapneumovirus (hMPV) A/B, humanes Bocavirus (hBoV)*, und das Bakterium *Mycoplasma pneumoniae*, Probe 5: *Respiratory Syncytical Virus (RSV) A/B, Adenovirus (AV), Enterovirus (EV), Parechovirus (PV)* und Lagerung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  (73). Die Multiplex-PCR ist charakterisiert durch ihre schnelle Durchführbarkeit, eine Sensitivität und Spezifität von 99-100% im Vergleich zu Singleplex-PCRs, ein minimiertes Kontaminationsrisiko, einen geringen Arbeitsaufwand sowie die Möglichkeit einer quantitativen Einschätzung des Testergebnisses.

### **3.3.2 Bakterielle Diagnostik**

Die bakterielle Diagnostik, die durch das Institut für Mikrobiologie der Universität Würzburg erfolgte, wurde im Fragebogen erfasst, soweit sie im Arztbrief dokumentiert worden war. Es wurden Rachenabstriche, Trachealsekrete und Sputum verwendet. Darüber hinaus wurden bei manchen Patienten Blutkulturen angelegt.

### **3.4 Klinische Scoring-Verfahren Akuter Respiratorischer Erkrankungen im Kindesalter**

#### **3.4.1 Modifizierter Bronchiolitis-Score nach Ankermann**

Um eine genauere Klassifizierung des Schweregrades einer Bronchitis/Bronchiolitis vornehmen zu können, wurde eine von PD Dr. med T. Ankermann (2010) entwickelte und in einer Sonderausgabe des Consilium Pneumologicum veröffentlichte Schweregradeinteilung der Bronchiolitis herangezogen (74) (vgl. Erhebungsbogen im Anhang). Diese Einteilung wurde für alle eingeschlossenen Kinder mit Bronchitis/Bronchiolitis angewendet und galt somit nicht nur für Kinder bis 24 Monaten mit Bronchiolitis wie in der Arbeit von Ankermann. Außerdem wurden klinische Symptome der Atemnot und der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahmestörung zur Einteilung hinzugefügt (daher der Name Modifizierter Bronchiolitis Score). Auch wurde die Handhabung für das eigene Studienkollektiv neu festgelegt.

Im Folgenden soll kurz die Anwendung des Scores erläutert werden. Die Einschätzung der Schwere des klinischen Verlaufes erfolgte in die Kategorien leicht, mittel und schwer.

#### **Schweregradeinteilung: Hauptkriterien des Scores:**

- Atemfrequenz (AF)
  - leicht: <40/min
  - mittel: ≥40/min
  - schwer: je nach Alter\*
- Atemnotzeichen
  - leicht: keine bis leichte Einziehungen
  - mittel: deutliche Einziehungen, Nasenflügeln, Tachypnoe
  - schwer: wie mittel, expiratorisches Stöhnen
- Sauerstoffsättigung
  - leicht: >94%
  - mittel: 94-92%
  - schwer: <92

### **Schweregradeinteilung: Nebenkriterien des Scores:**

- Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme
  - leicht: normale Ernährung
  - mittel: 50-75% der altersentsprechenden Nahrungsaufnahme, leichte Dehydratation (3-8% Verlust des KG<sup>\*\*</sup>)
  - schwer: <50% der altersentsprechenden Nahrungsaufnahme, deutliche Dehydratation (8-10% Verlust des KG<sup>\*\*</sup>)
  
- Apnoen
  - leicht: keine Apnoen
  - mittel: kurze einzelne Episoden
  - schwer: Episoden mit Abfall der Sauerstoffsättigung

\* für genauere Angabe siehe Erhebungsbogen im Anhang \*\* KG Körpergewicht

Um eine realistische Einteilung in leicht, mittel und schwer vornehmen zu können, musste mindestens eine im Score aufgeführte Angabe (siehe oben) zu einem der drei Hauptkriterien im Arztbrief gegeben sein, anderenfalls wurde eine Einstufung als nicht sinnvoll erachtet. In Ergänzung ist zu erwähnen, dass für die Einteilung der Ausprägung eines Kriteriums nicht alle für eine Schweregradstufe möglichen aufgeführten Symptome (siehe oben) angegeben sein mussten. (Es wurde z.B. schon von einer mittelschweren Atemnot ausgegangen, wenn deutliche Einziehungen, aber weder Tachypnoe noch Nasenflügeln vorlagen.)

Zur Auswertung des Score-Ergebnisses wurden keine Punkte vergeben, sondern es erfolgte eine Gewichtung anhand des zahlenmäßigen Verhältnisses vorliegender Kriterien eines bestimmten Schweregrades (im Erhebungsbogen im Anhang entspricht eine Spalte einem Schweregrad). Der Schweregrad bzw. die Spalte mit den meisten Einträgen/zutreffenden Symptomen entsprach letztendlich der Schweregradeinstufung der Bronchitis des jeweiligen Patienten. Zum Beispiel führten zwei als leicht und drei als mittelschwer eingeordnete Kriterien zur Einstufung "mittelschwere Bronchiolitis" (zB.: Patient mit AF <40/min, leichten Einziehungen, einer Sauerstoffsättigung von 94%, Verlust des KG von 3% bei

Dehydratation und kurze Apnoeepisoden = Patient mit mittelschwerer Bronchiolitis).

### **3.4.2 Modifizierter Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) im Kindesalter**

Um die klinischen Charakteristika der respiratorischen Viren sowie den Krankheitsverlauf der ARE möglichst umfassend und übersichtlich zu beschreiben, wurde versucht durch Anwendung eines "Modifizierten Scores für Akute respiratorische Erkrankungen (MSARE)" eine Einschätzung des klinischen Schweregrades der ARE der Patienten vorzunehmen. Orientiert wurde sich erneut an dem oben genannten Score von Ankermann (Kap. 3.4.1). Jedoch wurden für den MSARE noch drei weitere klinische Parameter hinzugefügt, um den verschiedenen Krankheitsbildern, die im Rahmen einer ARE auftreten können, gerecht zu werden. Aus den in der folgenden Übersicht aufgeführten acht Items wurde ein Summenscore errechnet; alle Items außer ITEM 6 wurden bei Aufnahme erhoben (Erhebungsbogen siehe Anhang).

#### **Score-Items:**

- ITEM1: Atemfrequenz: Tachypnoe ja (1 Punkt)/nein (0 Punkte)
- ITEM2: Atemnot ja (1 Punkt)/nein (0 Punkte)
- ITEM3: Sauerstoffsättigung (< 94%) ja (1 Punkt)/nein (0 Punkte)
- ITEM4: reduzierte Nahrungs-/Flüssigkeitsaufnahme ja (1 Punkt)/nein (0 Punkte)
- ITEM5: Apnoen ja (1 Punkt)/nein (0 Punkte)
- ITEM6: Ausmaß der medizinischen Intervention (1-3 Punkte, siehe unten)
- ITEM7: erhöhter CRP-Wert (>3,5mg/dl) ja (1 Punkt)/nein (0 Punkte)
- ITEM8: Fieber (>39,5°C) ja (1 Punkt)/nein (0 Punkte)

Durch Einbezug des CRP Wertes als Entzündungsparameter wurde eine bakterielle Superinfektion, welche den Krankheitsverlauf wesentlich beeinflussen kann, berücksichtigt. Der hier festgelegte Wert von >3,5 mg/dl erschien geeignet, da nach Flood et al. (2008) für ambulant erworbene Pneumonie bei einem CRP-Wert

von 3,5 - 6 mg/dl eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine bakterielle Infektion vorliegt (75).

Um den Score bei einem Patienten ermitteln zu können, musste jeder Parameter im Arztbrief dokumentiert worden sein. War dies der Fall, so wurde (außer für Item 6) jeweils ein Punkt vergeben. Für das Item 6 "medizinische Intervention" wurde die Intensität der Intervention in drei Stufen eingeteilt und folgendermaßen bewertet:

- Leichte Intervention: 1 Punkt
  - symptomatische Therapie:
    - Antipyrese (Paracetamol, Ibuprofen etc.)
    - Nasentropfen (Xylometazolin, Oxymetazolin)
    - Flüssigkeitszufuhr i.v.
- Mittelintensive Intervention : 2 Punkte
  - Inhalativa:
    - Beta 2-Sympathomimetika
    - Corticosteroide
    - Katecholamine
    - Sauerstoffbedarf
- Sehr intensive Intervention 3 Punkte
  - Beatmung
    - CPAP
    - mechanische Beatmung

Zu berücksichtigen ist, dass pro Patient jeweils nur die intensivste Intervention gewertet und kein additives Verfahren angewendet wurde.

Das oben dargestellte Vorgehen erschien sinnvoll, da die medizinische Intervention das einzige Item darstellte, welches nicht bei Aufnahme erhoben wurde. Dieser Parameter spiegelte den klinischen Verlauf der Erkrankung wieder und wurde daher einer Untergliederung unterzogen. Analysen wurden darüber hinaus auch ohne dieses Item durchgeführt, um den Einfluss der medizinischen Intervention auf den Krankheitsverlauf zu ermitteln bzw. den Erkrankungszustand bei Aufnahme einschätzen zu können. Maximal konnte mit Berücksichtigung von

ITEM 6 eine Punktzahl von 10 Punkten, minimal eine Punktzahl von 0 Punkten erreicht werden. Man könnte annehmen, dass minimal eine Punktzahl von 1 Punkt vorliegen müsste, da jeder Patient zumindest eine leichte Intervention erhalten haben muss. Jedoch wurde in manchen Arztbriefen dokumentiert, dass sich der Zustand des Patienten unter adäquater Therapie besserte, die genaue Intervention wurde jedoch nicht dokumentiert, weswegen für ITEM 6 hier kein Punkt vergeben werden konnte. Ohne ITEM 6 verringerte sich die maximal zu erreichende Punktzahl dementsprechend auf 7 Punkte, das Minimum war ebenfalls 0 Punkte. Anschließend wurde eine Einstufung des Schweregrades der Erkrankung anhand des Summenscores vorgenommen (je nachdem, ob ITEM 6 mitberücksichtigt wurde oder nicht, wurde diese Einteilung auf den Krankheitsverlauf oder den Erkrankungszustand bei Aufnahme bezogen):

- Leichter Krankheitsverlauf/ Erkrankungszustand: 0\*-3 Punkte
- Mittelschwerer Krankheitsverlauf/ Erkrankungszustand: 4-6 Punkte
- Schwerer Krankheitsverlauf/ Erkrankungszustand: >6 Punkte

\* 0 Punkte, wenn das Nichtvorliegen/nichtpathologische Ausmaß der Parameter im Arztbrief erwähnt wurde oder die Art der Intervention nicht genauer dokumentiert worden war.

### **3.5 Datenerfassung**

Der Zugriff auf das klinikeigene Krankenhausinformationssystem (SAP) ermöglichte die Extraktion untersuchungsrelevanter Patientenparameter aus Arztbriefen. Anhand des von der Virologie überlieferten Entnahmzeitpunktes der mittels Multiplex-PCR getesteten, respiratorischen Probe wurde der zu diesem Krankenhausaufenthalt zugehörige Arztbrief des Patienten identifiziert.

Mit Hilfe eines standardisierten und anonymisierten Fragebogens (siehe Anhang) wurden folgende Parameter aus den Arztbriefen extrahiert:

- Geschlecht, Geburtsdatum, Größe, Gewicht
- PLZ des Wohnortes (nur die ersten 3 Ziffern)
- Beginn der ARE, Medikamentöse Vorbehandlung
- Aufnahmedatum, Zeitraum der stationären Behandlung

- Diagnosen und Symptome bei Aufnahme
- Prädisponierende Faktoren und Impfstatus
- Bakterielle und virologische Diagnostik
- Röntgen Thorax- und Liquordiagnostik
- Medikamentöse und sonstige Intervention im Krankenhaus
- Outcome

### **3.6 Datenauswertung und Statistik**

Die extrahierten Patientendaten wurden in einer Microsoft Access-Eingabedatenbank erfasst und anschließend eine statistische Auswertung mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 22, Fa. IBM) durchgeführt. Alle Daten wurden deskriptiv mittels Häufigkeits- und Kreuztabellen beschrieben. Da nicht normalverteilte Daten vorlagen, wurde folgendes Testverfahren verwendet: zur Ermittlung eines eventuellen Zusammenhangs zwischen zwei kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrattest bzw. der exakte Test nach Fisher angewendet. Zur Untersuchung von möglichen Gruppenunterschieden bei kontinuierlichen Variablen wurde bei zwei Gruppen und unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney U-Test herangezogen. Beim Vorliegen von mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Das Signifikanzniveau belief sich stets auf 5%.

Es wurden Tabellen und Graphiken in Microsoft Excel und SPSS erstellt. In den Tabellen bezogen sich die prozentualen Angaben stets auf die angegebene Grundgesamtheit, nicht auf die Fälle, bei denen der jeweilige Parameter vorlag.

### **3.7 Literaturreview**

Es wurden 25 relevante Publikationen zu ähnlicher Thematik (Virale Akute Respiratorische Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern unter 18 Jahren), mit vergleichbarer Methodik (Multiplex-PCR) und einem Publikationsdatum im Zeitraum zwischen 2004 und 2016 über „pubmed“ (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) nicht standardisiert identifiziert. Diese wurden in der Dissertation in tabellarischer Übersicht zusammengefasst und die

Darstellung nach Autor, Jahr, Land, Design, Methodik, Erhebungszeitraum, Fallzahl, Anzahl untersuchter Viren, Positivrate, Anteil Mono/Koinfektionen, häufigsten nachgewiesenen Viren, und Einschlussdiagnose gegliedert.

### **3.8 Ethische Belange, Datenschutz**

Für diese innerhalb der Universitäts-Kinderklinik Würzburg durchgeführte, retrospektive Datenerhebung und -analyse war kein gesondertes Ethikvotum erforderlich. Es erfolgte jedoch eine Beratung durch den Datenschutzbeauftragten des Klinikums. Es wurden folgende Maßnahmen zur Gewährleistung des Datenschutzes durchgeführt:

- jedem Patienten wurde individuell eine achtstellige Fall-ID zur Identifikation im SAP System und innerhalb des Datensatzes zugeordnet
- es wurden keine Namen der Patienten auf den Fragebögen bzw. in der Datenbank erfasst (Pseudonymisierung)
- es wurden lediglich die ersten drei Ziffern der Postleitzahl des Wohnortes aus den Arztbriefen extrahiert
- es wurden nur Monat und Jahr des Geburtsdatums in die Fragebögen eingetragen

Darüber hinaus erfolgte der Zugriff auf das klinikeigene SAP System zur Datenextraktion nach Datenschutzerklärung und Datenschutzbelehrung ausschließlich durch die Verfasserin.

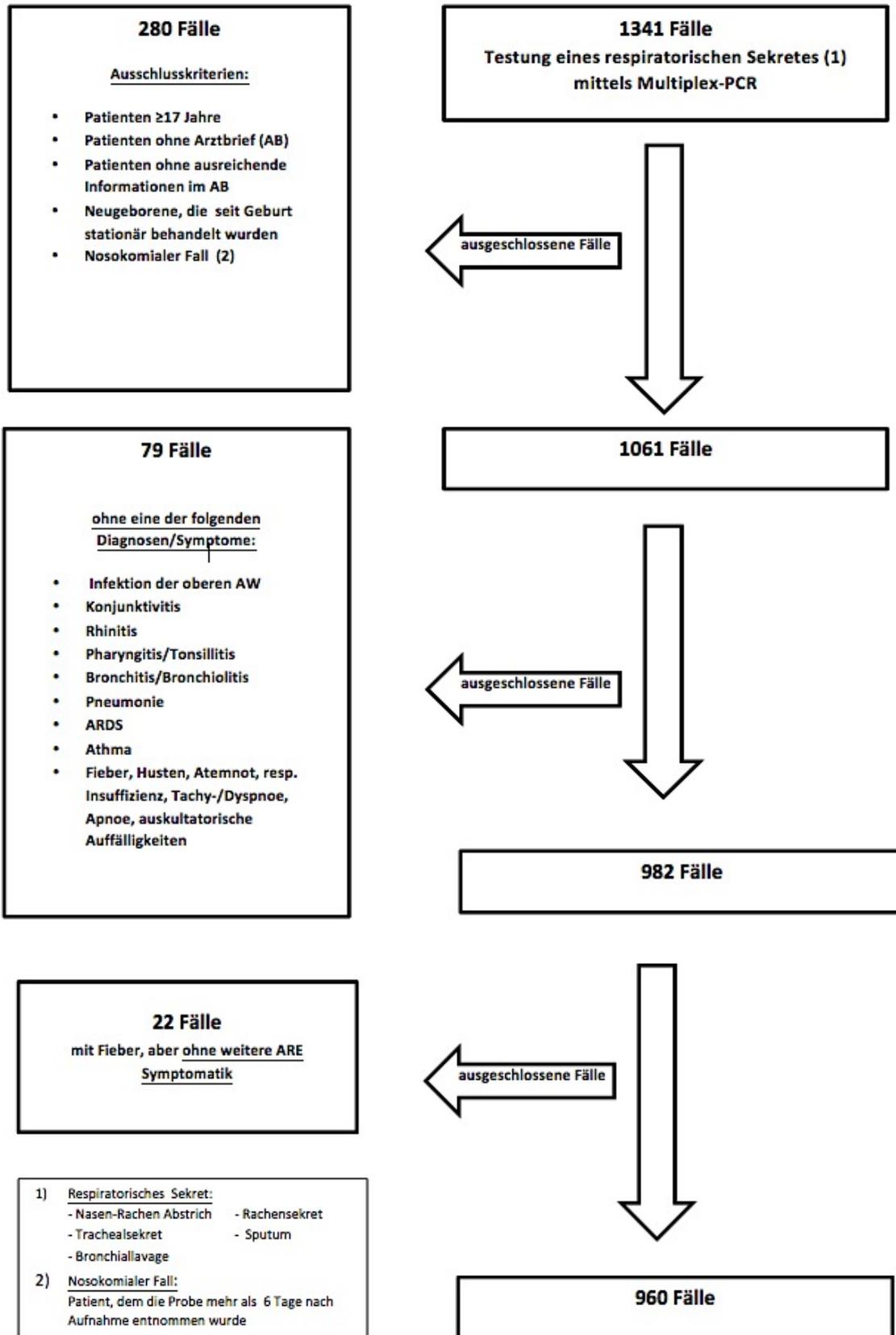
## **4 ERGEBNISSE**

### **4.1 Aufnahmezeitpunkte, Altersstruktur und Vorerkrankungen hospitalisierter Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

#### **4.1.1 Verteilung der hospitalisierten Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung nach Studienjahr und Quartal**

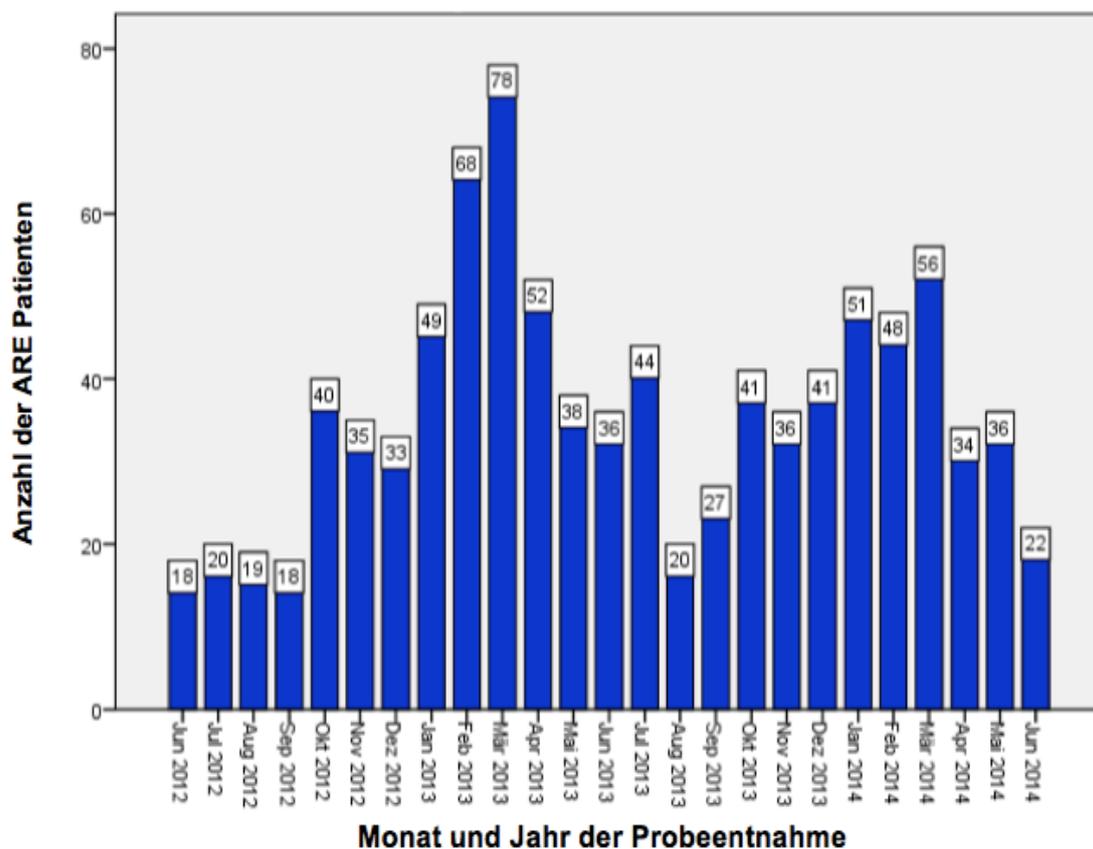
Die im Folgenden dargestellte Abbildung 05 zeigt die Selektion des Studienkollektivs nach dem im Kapitel Methodik beschriebenen systematischen Vorgehen für den gesamten Studienzeitraum von Juni 2012 bis Juni 2014. Von 1341 Fällen, von welchen ein respiratorisches Sekret mittels Multiplex-PCR getestet worden war, konnten letztendlich gesamt 960 Fälle in die Studie eingeschlossen werden. Im ersten Studienjahr wurden mit 504 Fällen (52,5%) mehr Fälle eingeschlossen als im zweiten Studienjahr mit 456 Fällen (47,5%). Im Studienjahr 1 wurde zusätzlich der Monat Juni 2012 (18 Fälle) miterfasst.

Abbildung 05: Selektion der Studienpatienten von Juni 2012 – Juni 2014



Eine Übersicht über die saisonale Verteilung der eingeschlossenen Kinder bietet die folgende Graphik (Abb. 06). Haupteinschlusszeiten waren Februar bis April 2013, sowie Januar bis März 2014.

**Abbildung 06: Verteilung der Patienten mit Akuter Respiratorischer Erkrankung über den Studienzeitraum, Juni 2012 – Juni 2014, n=960**



#### 4.1.2 Mehrfachaufnahmen und Verlegungen von Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung

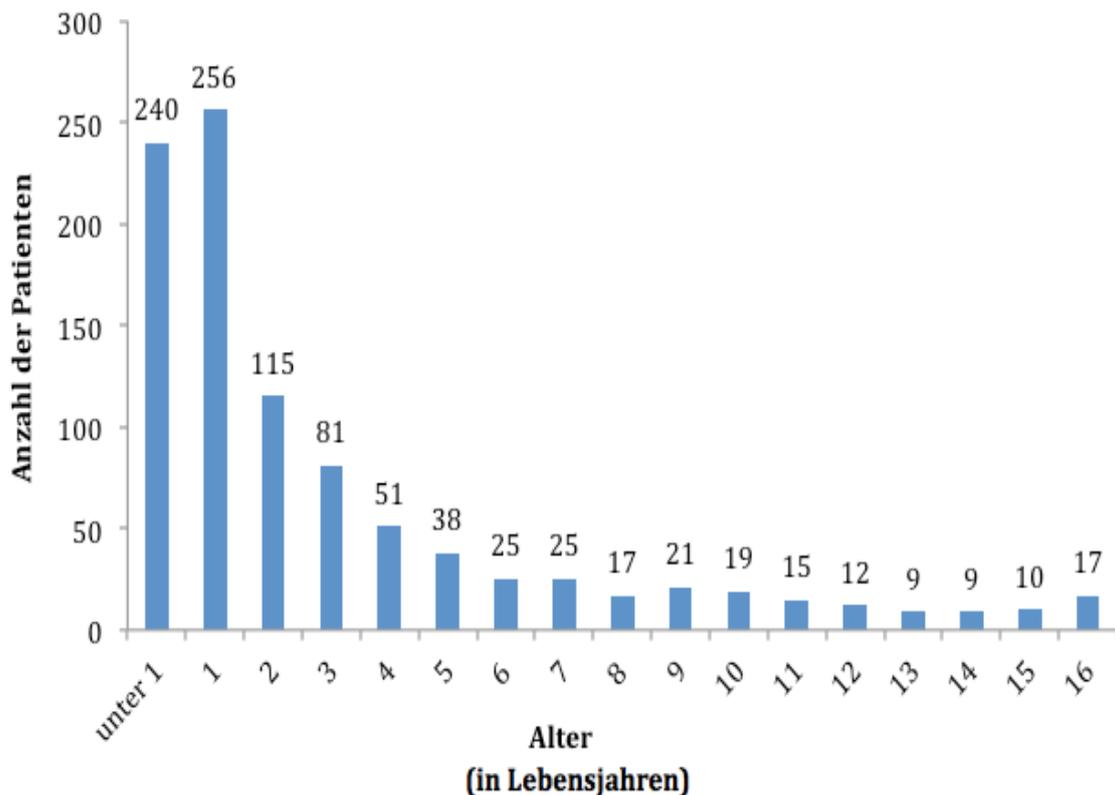
Bei 155 Kindern (16,1%) konnte eine Mehrfachmeldung registriert werden. Dies bedeutet, dass bei einem Kind mehrere Krankenhausaufenthalte im Untersuchungszeitraum, welche mindestens zwei Wochen auseinander lagen, stattgefunden haben. Weiter wurden 19 Kinder (2%) von einem anderen Krankenhaus übernommen und 7 Kinder (0,7%) wechselten während der

stationären Behandlung aufgrund einer ARE die Station im Universitätsklinikum Würzburg (UKW). Für ein Kind (0,1%) konnte kein Entlassungsdatum ausgemacht werden, da es sich laut Arztbrief noch in stationärer Behandlung befand. Acht Kinder (0,8%) wurden in ein anderes Krankenhaus und ebenfalls 8 Kinder (0,8%) auf eine andere Station des UKW verlegt. Für 11 Kinder (1,1%) war eine Verlegung auf die interne, für 2 Kinder (0,2%) auf eine externe Intensivstation notwendig. Gesamt benötigten also 13 Kinder (1,4%) eine intensivstationäre Betreuung.

#### 4.1.3 Alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der hospitalisierten Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung

Von 960 eingeschlossenen Fällen waren 566 (59%) männlich und 394 (41%) weiblich. Die Altersverteilung des Studienkollektivs wird in Abb. 07 graphisch dargestellt.

**Abbildung 07: Altersverteilung der hospitalisierten Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=960**



Der Altersmedian betrug 1,9 Jahre (IQR 1,0-4,4). Die Mehrheit der Kinder im Studienkollektiv waren jünger als 5 Jahre (0-4 Jahre: n= 745, 78%; 5-9 Jahre: n=125, 13%; 10-16 Jahre: n= 90, 9%). 496 Kinder (52%) waren unter 2 Jahre alt.

#### **4.1.4 Klinische Charakteristika, Vorerkrankungen, Therapie und Komplikationen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Für eine vollständige Einsicht aller klinischen Daten wird auf die Übersichtstabelle im Anhang (Tab. A) verwiesen. Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 3 Tage (IQR 2-5). Fieber war das häufigste Symptom bei Aufnahme (n=538, 56%), gefolgt von Husten (n=527, 55%), Nahrungs- und Trinkverweigerung (n=382, 40%), auskultatorischen Auffälligkeiten (n=363, 38%), Erbrechen (n=207, 22%) und Tachypnoe/Dyspnoe (n=166, 17%). Die häufigsten Diagnosen einer ARE, unterteilt in URTI und LRTI sind in der unten stehenden Tabelle 03 angegeben. Dabei erhielten insgesamt 52% der Kinder (n=502) eine Diagnose für URTI und 48% der Patienten (n= 458) eine Diagnose für LRTI. Bei URTI wurden die Diagnosen Rhinitis (n=497, 52%) und Pharyngitis (n=423, 44%) am häufigsten gestellt, während bei LRTI Bronchitis (n=270, 28%) und Pneumonie (n=147, 15%) am häufigsten bei Aufnahme registriert wurden. Kinder ohne definitive ARE-Diagnose wurden anhand ihrer Symptomatik der Gruppe der LRTI oder URTI zugeordnet. Bei Kindern mit Bronchitis wurde eine Einschätzung des Schweregrades mithilfe des modifizierten Scores nach Ankermann vorgenommen, wobei die Mehrheit der Kinder einen leichten Erkrankungsverlauf aufwies (n=161, 60% der Kinder mit Bronchi(oli)tis; mittelschwerer Verlauf: n=89, 33%, schwerer Verlauf: n=6, 2%; Score nicht erhebbar: n=14, 5% aller Kinder mit Bronchi(oli)tis). Bei 35% der Kinder (n=334) war die Röntgen-Thorax-Diagnostik auffällig. Des Weiteren hatten 57% der Fälle (n=545) eine Leukozytose, 2% (n=23) eine Leukopenie und der durchschnittliche CRP-Wert betrug 0,88 mg/dl (IQR 0,2-2,8).

**Tabelle 03: Diagnosen von Upper Respiratory Tract Infections und Lower Respiratory Tract Infections der hospitalisierten Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=960**

<b>Diagnose*</b>	<b>N<sub>ges</sub></b>	<b>Anteil (von n=960)</b>
<b>URTI</b>	<b>502</b>	<b>52%</b>
Rhinitis	497	52%
Pharyngitis	423	44%
Konjunktivitis	83	9%
Otitis media	64	7%
<b>LRTI</b>	<b>458</b>	<b>48%</b>
Bronchitis	270	28%
Pneumonie	147	15%
Laryngotracheitis	24	3%
Status asthmaticus/ARDS	12	1%
*Mehrfachnennung bei Diagnosen möglich		

### **Vorerkrankungen der hospitalisierten Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

50% der Kinder (n=481) hatten eine oder mehrere Vorerkrankungen, dabei war eine bestehende chronische Lungenerkrankung mit 18% (n=176) am häufigsten, gefolgt von Frühgeburtlichkeit (n=100, 10%), angeborenem Herzfehler (n=89, 9%) und neurologischer Erkrankung (n=84, 9%). Eine Übersicht über die Anzahl der Vorerkrankungen gibt Tabelle 04, wobei hier Einzelnennungen gezählt wurden und nicht die Kategorien prädisponierender Faktoren (wie in Kap. 4.10). 263 Kinder (28%) wiesen eine nicht im Fragebogen gelistete Vorerkrankung (siehe Tab. A) auf.

**Tabelle 04: Häufigkeiten der Vorerkrankungen der hospitalisierten Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=960**

<b>Summe der Vorerkrankungen</b>	<b>N<sub>ges</sub></b>	<b>Prozent (von n=960)</b>
Keine Angabe	3	0,3
Keine Vorerkrankung	476	50
1 Vorerkrankung	250	26
2 Vorerkrankungen	118	12
3 Vorerkrankungen	59	6
>3 Vorerkrankungen	54	6

**Therapie und Komplikationen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Fast die Hälfte der Patienten (n=460, 48%) erhielten initial eine antibiotische Therapie, 18% (n=168) der Kinder benötigten Sauerstoff und bei 11% (n=108) der an ARE erkrankten Kinder war eine Therapie mit Corticosteroiden erforderlich. Bei einer geringen Anzahl an Fällen (n=27, 3%) wurden Katecholamine angewendet und eine Minderheit musste mechanisch (n=12, 1%) bzw. mit CPAP (n=13, 1%) beatmet werden (Tab. A).

Zwei Kinder (1%) starben, jedoch war in beiden Fällen eine vorbestehende Grunderkrankung und nicht die ARE Ursache für den fatalen Verlauf. Ein verstorbene Kind litt an Akuter lymphatischer Leukämie (cALL) und der zweite Patient verstarb an einem therapierefraktärem Acute Respiratory Distress Syndrome bei multiplen Vorerkrankungen (wie OMENN Syndrom, Gedeihstörung etc.). Zwei Kinder (1%) trugen bleibende Krankheitsfolgen davon. Bei einem Patient bestand eine persistierende respiratorische Partialinsuffizienz bei unklarer Lungenerkrankung ohne Virusnachweis. Der zweite Patient mit hMPV-Infektion litt unter persistierender Minderbelüftung nach Pneumonie. Bei fehlender follow-up Untersuchung war die Persistenz der Befunde unklar. Die übrigen Fälle (n=956,

99%) konnten das Krankenhaus ohne bleibende Krankheitsschäden verlassen (Tab. A).

#### **4.1.5 Häufigkeit zusätzlicher Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Die im Folgenden aufgeführte Tabelle 05 gibt einen Überblick über die Diagnosen, die nicht zwingend in Assoziation zu einer ARE stehen, aber auch durch respiratorische Viren verursacht werden können. Dabei traten diese Diagnosen bei bestehender ARE auf, welche als Einschlusskriterium der Studie obligat vorhanden sein musste. Die hohe Anzahl an Kindern mit "anderen Diagnosen" ergibt sich durch die bei Aufnahme im Fragebogen unter dieser Bezeichnung dokumentierten unspezifischen, klinischen Befunde, wie pathologische Veränderungen im Blutbild, auffällige Untersuchungsbefunde (z.B. Exanthem) bzw. Begleitbefunde oder Differentialdiagnosen, die bei Aufnahme abgeklärt werden mussten.

**Tabelle 05: Häufigkeit der potenziell mit Akuten Respiratorischen Erkrankungen assoziierten Diagnosen bei hospitalisierten Kindern, n=960**

<b>Potenziell ARE-assozierte Diagnose</b>	<b>N<sub>ges</sub></b>	<b>Anteil (von n=960)</b>
<b>Gastroenteritis</b>	97	10%
<b>Fieberkrampf</b>	90	9%
<b>Meningitis</b>	13	1%
<b>Sepsis</b>	2	0,2%
<b>Enzephalitis</b>	2	0,2%
<b>Myokarditis</b>	-	-
<b>Andere Diagnose</b>	496	52%

## **4.2 Klinisches Bild hospitalisierter Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

### **4.2.1 Vergleich der klinischen Präsentation bei Upper Respiratory Tract Infection und Lower Respiratory Tract Infection**

Ein Subgruppenvergleich wurde zwischen Kindern mit Hauptdiagnose URTI und Kindern mit Hauptdiagnose LRTI durchgeführt (s. Tab. B Anhang). Da das Verhältnis innerhalb der Studienpopulation relativ ausgeglichen war, konnte hier eine aussagekräftige Analyse durchgeführt werden (URT I n=502, 52,3% von n=960; LRT I n=458, 47,7% von n=960). Bei Fällen mit LRTI war der Anteil an Jungen mit 62,7 % (n=287) signifikant größer (URT I: n=279, 55,6%, p=0,026). Weiterhin waren die Kinder, bei welchen eine LRTI vorlag, signifikant jünger (URT I: 23 Monate (IQR 14-58), LRT I: 22 Monate (IQR 9-50), p=0,020) und dementsprechend der Anteil an Kindern zwischen 0-4 Jahren bei Kindern mit LRTI um ca. 5% höher. Auch die Hospitalisierungsdauer war bei Patienten mit LRTI geringfügig länger (URT I: 3 Tage (IQR 2-4), LRT I: 4 Tage (IQR 2-6), p=<0,001). Die Unterschiede bezüglich der klinischen Symptomatik stellt die Tabelle 06 im Folgenden dar. Fieber, Kopfschmerzen, Neurologische Symptome, Durchfall, Erbrechen und Schüttelfrost traten signifikant häufiger bei Kindern mit URTI im Vergleich zu Kindern mit LRTI auf. Das Symptom Husten wurde hingegen bei Kindern mit LRTI häufiger registriert. Die Symptome Atemnot, respiratorische Insuffizienz, Tachy-/Dyspnoe sowie Auskultatorische Auffälligkeiten wurden zur Zuteilung der Kinder zur Gruppe der LRTI herangezogen, weswegen das gehäufte Auftreten dieser Symptome bei Kindern mit LRTI in Tabelle 06 nicht aufgeführt wurde. Weitere Angaben zur Symptomatik können Tabelle B im Anhang entnommen werden.

**Tabelle 06: Gegenüberstellung der klinischen Symptomatik bei hospitalisierten Kindern mit Upper Respiratory Tract Infection und Lower Respiratory Tract Infection, n=960**

Symptom	URTI	LRTI	p-Wert
	(n; % von n=502)	(n; % von n=458)	
Fieber	308 (61,4)	230 (50,2)	0,001
Husten	187 (37,3)	340 (74,2)	<0,001
Kopfschmerzen	59 (11,8)	9 (2,0)	<0,001
Neurolog. Symptome	41 (8,2)	2 (0,4)	<0,001
Durchfall	75 (14,9)	47 (10,3)	0,030
Erbrechen	126 (25,1)	81 (17,7)	0,005
Schüttelfrost	19 (3,8)	5 (1,1)	0,008

Auch bezüglich prädisponierender Faktoren konnten Unterschiede registriert werden (Tab. 07). Der Anteil an Kindern ohne Vorerkrankung war bei Kindern mit URTI signifikant höher (URTI: n=286, 57,2% vs. LRTI: n=190, 41,6%, p=<0,001). Es folgt eine Übersicht, welche die relevanten Unterschiede für die einzelnen prädisponierenden Faktoren darstellt. Auffällig ist ein hoher Anteil an Kindern mit Frühgeburtlichkeit und chronischer Lungenerkrankung in der Gruppe der Patienten mit LRTI.

**Tabelle 07: Gegenüberstellung der prädisponierenden Faktoren bei hospitalisierten Kindern mit Upper Respiratory Tract Infection und Lower Respiratory Tract Infection, n=960**

Prädisponierender Faktor	URTI	LRTI	p-Wert
	(n; % von n=502)	(n; % von n=458)	
Frühgeburtlichkeit	35 (7,0)	65 (14,2)	<0,001
Asthma	7 (1,4)	15 (3,3)	0,053
sonst. chron. Lungenerkrankung	39 (7,8)	137 (30,0)	<0,001
angeborener Herzfehler	37 (7,4)	52 (11,4)	0,035
sonst. chron. Vorerkrankung	115 (23)	149 (32,6)	0,001

Die Saisonalität betreffend traten Fälle mit URTI vermehrt in den Monaten Januar bis März (n=172, 34,3%), sowie Oktober bis Dezember (n=127, 25,3%) auf, während Kinder mit LRTI vorwiegend von Januar bis März (n=178, 38,9%), aber auch von April bis Juni (n=123, 26,9%, p=0,030) eingeschlossen wurden.

Es bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich einer semiquantitativen Klassifikation der Ct-Werte. Kinder mit LRTI wiesen signifikant häufiger einen stark positiven Virusnachweis auf als Kinder mit URTI (p=0,037).

Die Behandlung unterschied sich ebenfalls wesentlich zwischen den zwei Subgruppen, eine Zusammenschau erfolgt im Anschluss (Tab. 08). Die Gruppe der Kinder mit LRTI zeigte für alle untersuchten Parameter einen größeren Behandlungsbedarf. Außerdem wurde bei Kindern mit Pneumonie signifikant häufiger eine antibiotische Therapie angewendet als bei Kindern ohne Pneumonie (n=131, 90% vs. n=329, 40%, p<0,001).

**Tabelle 08: Gegenüberstellung der Behandlungsmaßnahmen bei hospitalisierten Kindern mit Upper Respiratory Tract Infection und Lower Respiratory Tract Infection, n=960**

<b>Behandlung</b>	<b>URTI (n; % von n=502)</b>	<b>LRTI (n; % von n= 458)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Corticosteroide</b>	17 (3,4)	91 (19,9)	<0,001
<b>Katecholamine</b>	3 (0,6)	24 (5,2)	<0,001
<b>Antibiotika</b>	204 (40,7)	256 (55,9)	<0,001
<b>Sauerstoffbedarf</b>	8 (1,6)	160 (34,9)	<0,001
<b>CPAP-Beatmung</b>	2 (0,4)	11 (2,4)	0,007
<b>Mech. Beatmung</b>	2 (0,4)	10 (2,2)	0,013

Das Outcome unterschied sich nicht wesentlich zwischen Kindern mit URTI und Fällen mit LRTI.

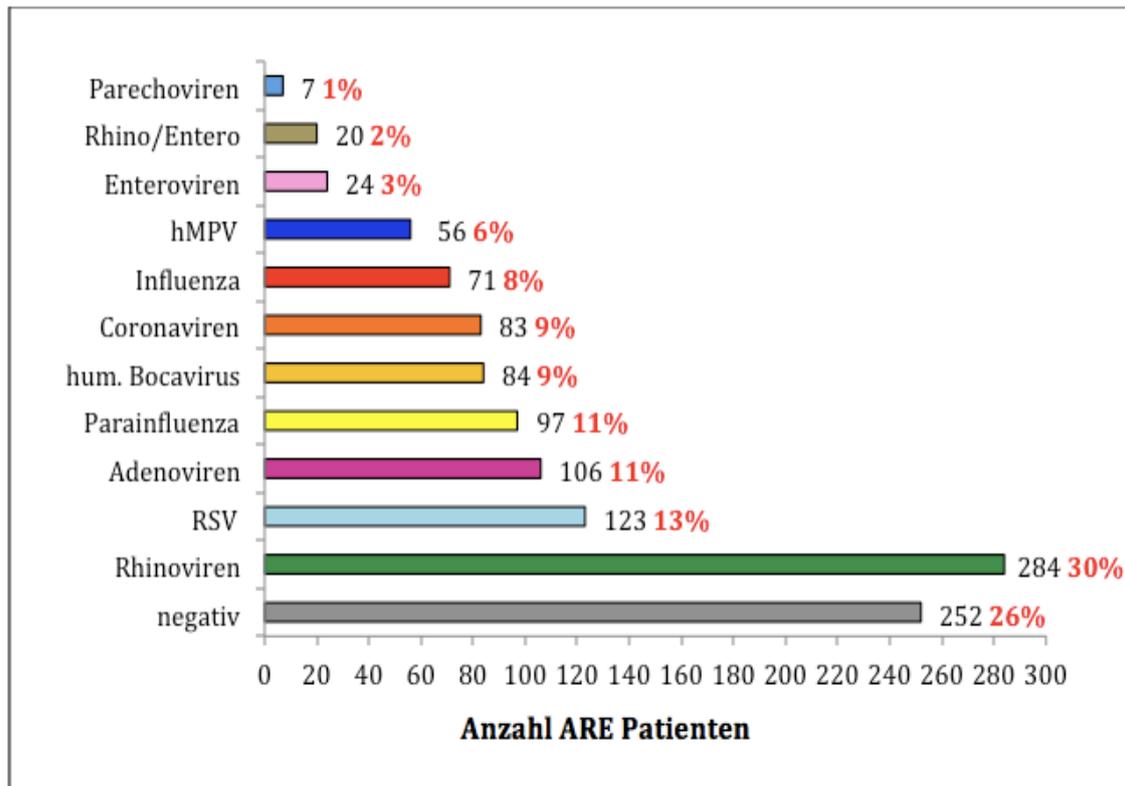
### **4.3 Nachweisrate und Verteilung respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

#### **4.3.1 Nachweisrate respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Insgesamt wurden 708 Fälle (74%) mit positivem und 252 Fälle (26%) mit negativem Virusnachweis eingeschlossen, wobei ein negatives Ergebnis nicht äquivalent für das Fehlen einer Infektion mit einem pathogenen Mikroorganismus zu sehen ist. Bakterielle Erreger oder nicht durch die Multiplex-PCR nachweisbare Viren könnten die Ursache für eine ARE bei negativem Labornachweis für respiratorische Viren gewesen sein. Vorwiegend wurde der Nasenrachenabstrich zur PCR-Diagnostik herangezogen.

Es wurden insgesamt 955 Virennachweise erbracht, wobei sich diese Zahl von der oben aufgeführten Anzahl positiver Nachweise unterschied, da ein Patient auch mit verschiedenen Viren infiziert sein konnte. Bezogen auf alle Fälle mit laborgesichertem positivem viralen Nachweis (n=708), war Rhinovirus der am häufigsten detektierte Erreger in 40% der Fälle (n=284), gefolgt von RSV (n= 123, 17%), Adenovirus (n=106, 15%), Parainfluenzavirus (n=97, 14%), humanem Bocavirus (n=84, 12%) und humanen Coronaviren (229E, OC43, NL63, HKU1) (n=83, 12%). Dabei waren die Subtypen von hCoV wie folgt vertreten: HKU1 (n=21, 25% aller hCoV-Fälle), NL63 (n=21, 25%), OC43 (n=36, 43%) sowie 229E (n=6, 7%). Influenzavirus, hMPV, Enterovirus, Rhino/Enterovirus und Parechovirus waren dagegen nur in einer Minderheit der Fälle vertreten (vgl. Abbildung 08). In Abbildung 08 wird das gesamte Studienkollektiv als Grundgesamtheit für die prozentuale Angabe der Erreger verwendet (Einbezug der Kinder mit negativem Virusnachweis).

**Abbildung 08: Häufigkeit respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=960 (100%)**

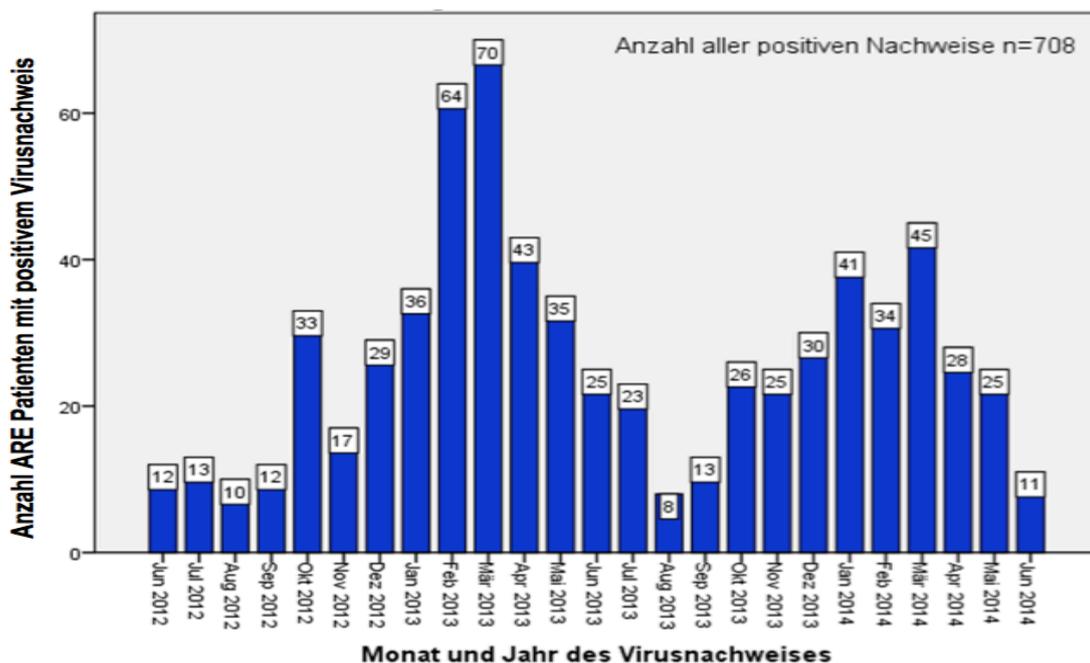


#### **4.3.2 Saisonale Verteilung respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

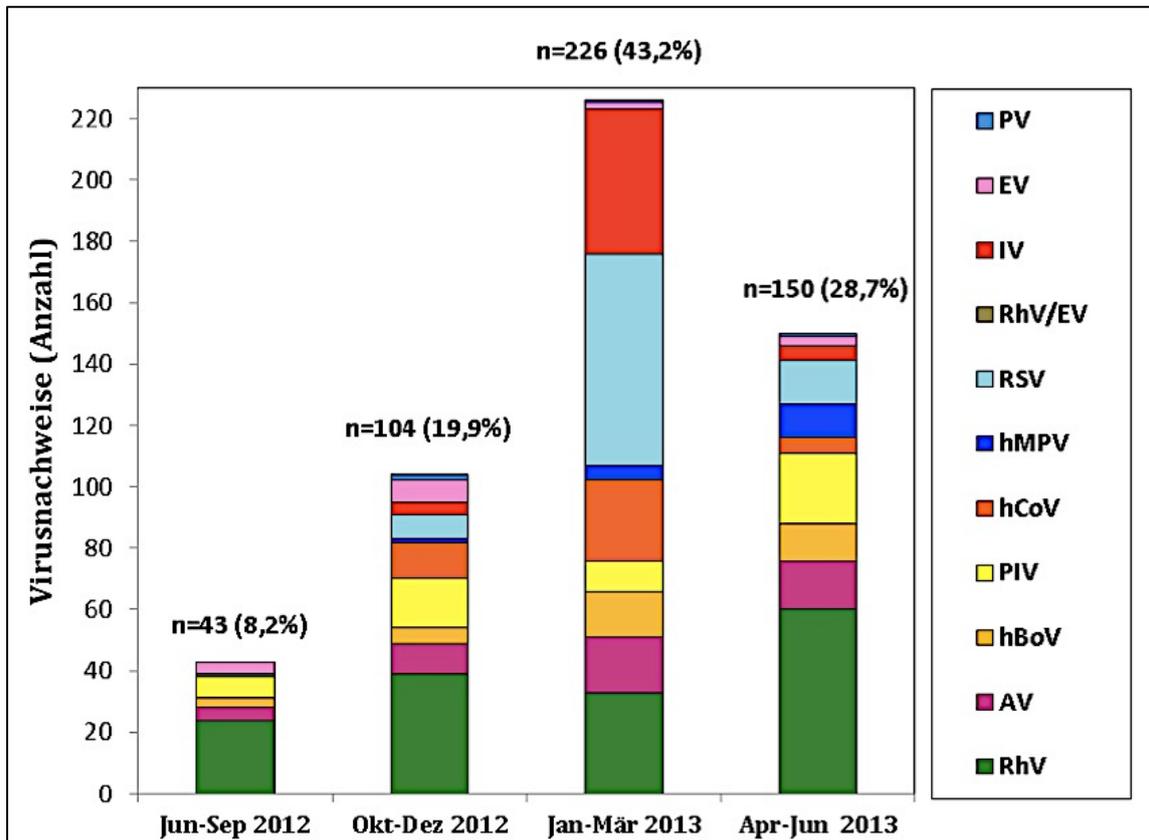
An dieser Stelle folgt eine Gesamtübersicht über die saisonale Verteilung der Anzahl der Virusnachweise (Abb. 09). In Zusammenhang mit den Haupteinschlusszeiten der Fälle mit ARE, wurden auch im ersten Quartal eines Studienjahres jeweils am meisten positive Virusnachweise detektiert. Von Januar bis März 2013 wurden 170 (24% aller positiver Nachweise (n=708)) und von Januar bis März 2014 120 (17%) positive Virusnachweise nachgewiesen. Einzelne Viren, wie IV oder RSV wurden vermehrt in einem Quartal detektiert. Für beide Viren lässt sich ein Gipfel zwischen Januar und März in beiden Studienjahren feststellen (IV: n=43, 81%; RSV: n=56, 77%). Auch hMPV- und hCoV-Nachweise wurden überwiegend zwischen Januar und März erbracht (hMPV: n=22, 60%;

hCoV: n=14, 54%). Die 2 PV-Nachweise wurden zwischen Januar und März sowie Oktober bis Dezember erbracht. Ein gehäuftes saisonales Auftreten von PIV belief sich auf April bis Juni (n=20, 43%). 53% der RhV/EV-Nachweise (n=8) wurden von Juli bis September erbracht. Andere Viren, wie RhV, AV, hBoV oder EV zeigten hingegen keine eindeutige saisonale Zirkulation und wurden das ganze Jahr über detektiert. Die Saisonalität von AV tendierte lediglich Richtung Januar bis März (n=16, 39%). Die Viruseinzelnachweise werden für jedes Studienjahr getrennt nach Quartal dargestellt (Abb. 10, 11). Unter Ausschluss der im Juni 2012 ermittelten 15 Virusnachweise (3xRhV, 7xPIV, 1xhCoV-OC43, 2xAV, 1xRSV, 1xPV) verändert sich die unten dargestellte Saisonalität der Viren nicht gravierend.

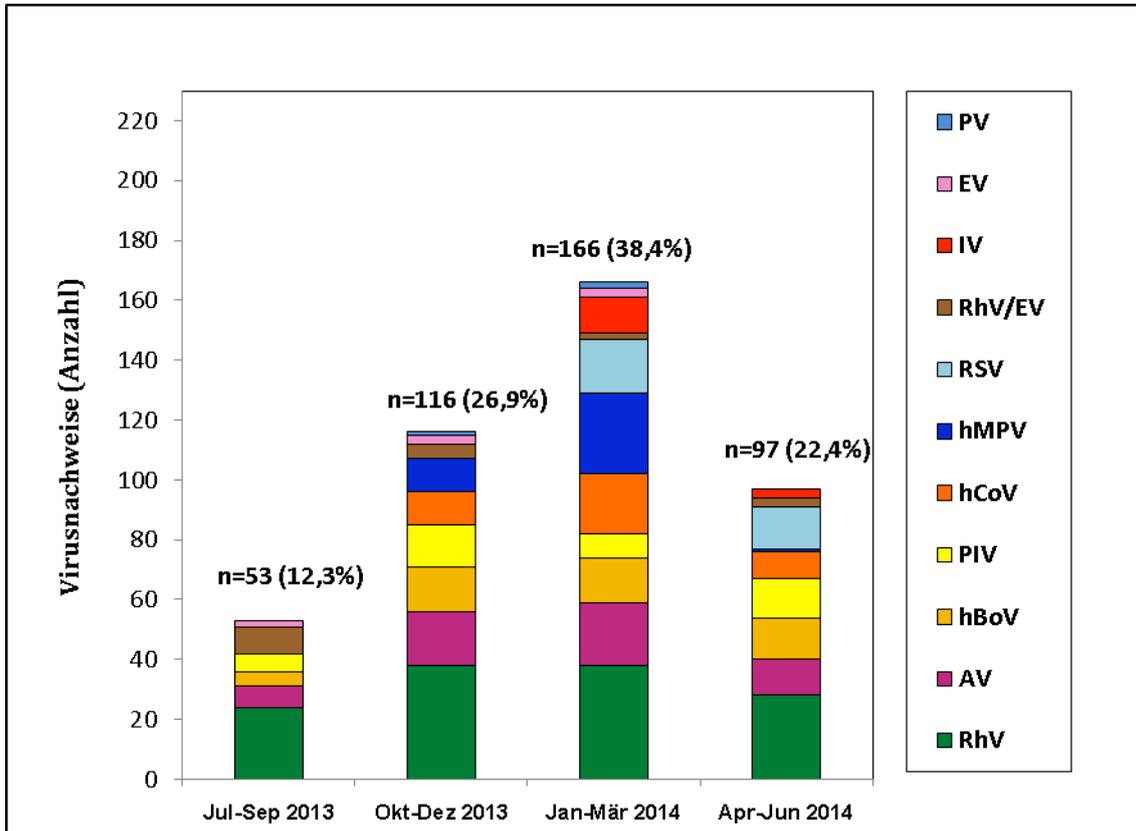
**Abbildung 09: Saisonale Verteilung der Nachweise respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=708**



**Abbildung 10: Studienjahr 1 (Juni 2012 – Juni 2013): saisonale Verteilung respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=523 (Summe der Virusnachweise)**



**Abbildung 11: Studienjahr 2 (Juli 2013 – Juni 2014): saisonale Verteilung respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=432 (Summe der Virusnachweise)**



#### 4.3.3 Häufigkeit viraler Mono- und Koinfektionen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung

Bei 508 Kindern (72% von 708 Viruspositiven) handelte es sich um virale Monoinfektionen (MI) und bei 200 Kindern (28%) lag eine virale Koinfektion (KI) vor. Dabei konnten bei 167 Patienten (24%) 2 Viren, bei 21 Fällen (3%) 3 Viren und bei 12 Kindern (2%) mehr als 3 (maximal 5) Viren nachgewiesen werden. Das Influenzavirus wurde in 75% aller Fälle mit IV (n=53 aus n=71 IV-positiven Fällen) als MI nachgewiesen. Bei 16 Kindern mit einer EV-Infektion wurde nur dieser Erreger identifiziert (67% aus 24 EV-positiven Fällen). Außerdem waren 66% der Kinder mit hMPV-Infektion (n=37 aus 56 hMPV-Nachweisen) und 62% aller RhV-Nachweise (n=176 aus 284 RhV-positiven Fällen) virale MI. Folgende Viren traten

dagegen vermehrt als KI auf: hBoV in 74% (n=62) aller hBoV-positiven Fälle (n=84), PV in 71% (n=5) aller PV-positiven Fälle (n=7) und hCoV in 69% (n=57) aller hCoV-positiven Fälle (n=83).

#### 4.3.4 Nachweis nicht viraler respiratorischer Erreger bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung

Bei 114 (11,8% von n=960) Kindern wurde ein oder mehrere nicht virale(r) Erreger in einem respiratorischen Sekret nachgewiesen. Die folgende Tabelle 09 gibt eine Übersicht über die Anzahl der nachgewiesenen Erreger im jeweiligen Material. Dabei ist zu beachten, dass bei 5 Kindern (4,4%) ein positiver Befund für einen nicht viralen Erreger sowohl in einem respiratorischen Sekret der oberen Atemwege (URT – upper respiratory tract), als auch der unteren Atemwege (LRT – lower respiratory tract) entdeckt wurde. Weiter konnte bei einem Kind auch mehr als eine Probe abgenommen worden sein. Jedoch wurde beispielsweise bei Abnahme von zwei Materialien des URTI der Fall nur einmal als Kind mit Diagnostik eines Materials des URTI gezählt, die Einzelproben jedoch getrennt gelistet. Im Studienkollektiv wurde bei zwei Kindern mehr als ein Material des URTI getestet.

**Tabelle 09: Nachweise nicht viraler Erreger in respiratorischen Materialien bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=114**

Nicht virale Erreger		n (% von n=114)		n (% von n=114)	
<b>Respiratorisches Sekret des URT</b>		98 (86,0)	<b>Respiratorisches Sekret des LRT</b>		21 (18,4)
Nasenrachenabstrich	9 (7,9)	Trachealsekret	9 (7,9)		
Rachensekret	87 (76,3)	Sputum	5 (4,4)		
Nasenabstrich	4 (3,5)	BAL	7 (6,1)		

Im Folgenden wird die Nachweisrate nicht viraler Erreger in Rachenabstrichen, Trachealsekreten und im Sputum in Tabelle 10 zusammengefasst. *Haemophilus influenzae* war der am häufigsten nachgewiesene bakterielle Erreger bei 36%

(n=41) aller Kinder mit nicht viralem Erregernachweis, gefolgt von *Staphylococcus aureus* in 20,2% (n=23, 20,2 % aus n=114) und vergrünenden Streptokokken (n=22, 19,3% von n=114). Betrachtet man die Nachweisrate der Materialien der unteren Atemwege isoliert, war *S. aureus* (n=9, 42,9% aller Nachweise aus LRT, n=21), gefolgt von Pilzen (n=8, 38,1%) und *Klebsiella pneumoniae* (n=3, 14,3%), der am häufigsten detektierte Erreger. Schlussendlich kann hier jedoch nicht von bakteriellen Infektionen gesprochen werden, da eine vermehrte bakterielle Kolonisation des durch die virale Infektion vorgeschädigten Epithels nicht ausgeschlossen werden kann.

**Tabelle 10: Nachweisrate nicht viraler Erreger in respiratorischen Sekreten bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=114**

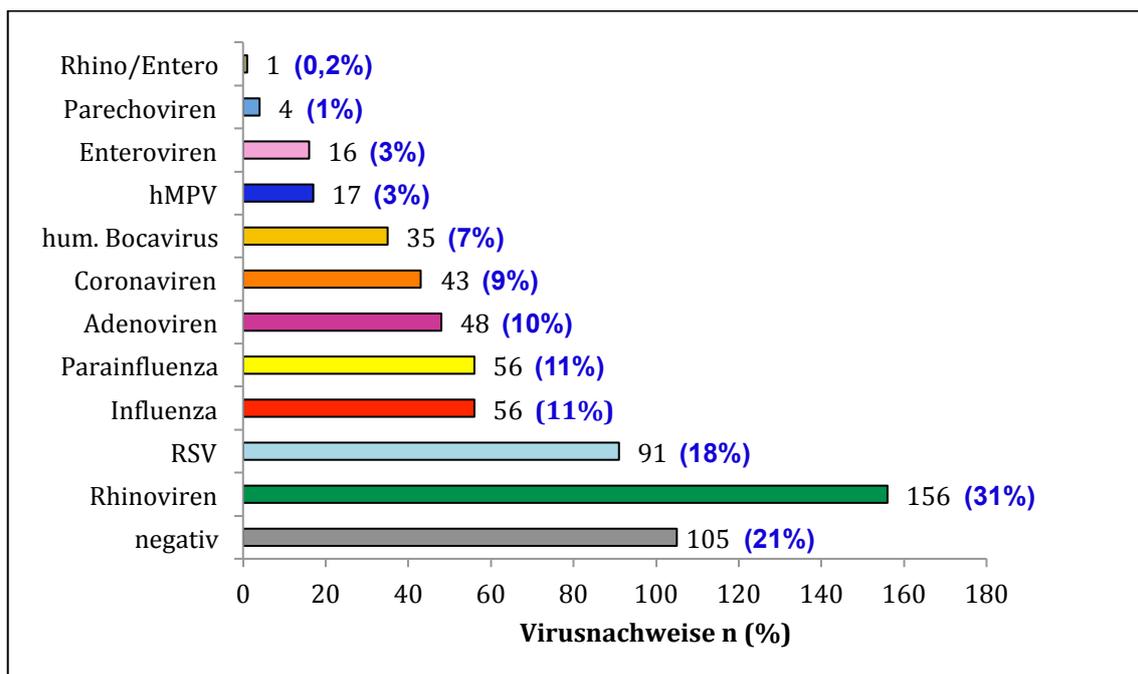
<b>Erreger*</b>	<b>n (% von n=114)</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>	41 (36,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	23 (20,2)
Vergrünende Streptokokken	22 (19,3)
Pilze ( <i>C. albicans</i> , <i>A. fumigatus</i> etc.)	17 (14,9)
Gramnegative Enterobacteriaceae	13 (11,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12 (10,5)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6 (5,3)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5 (4,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (3,5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (3,5)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (2,6)
<i>Bordetella pertussis</i>	3 (2,6)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (0,9)
*Nachweis mehrerer Erreger pro Patient möglich	

#### **4.3.5 Vergleich der Virusverteilung zwischen den zwei Studienjahren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

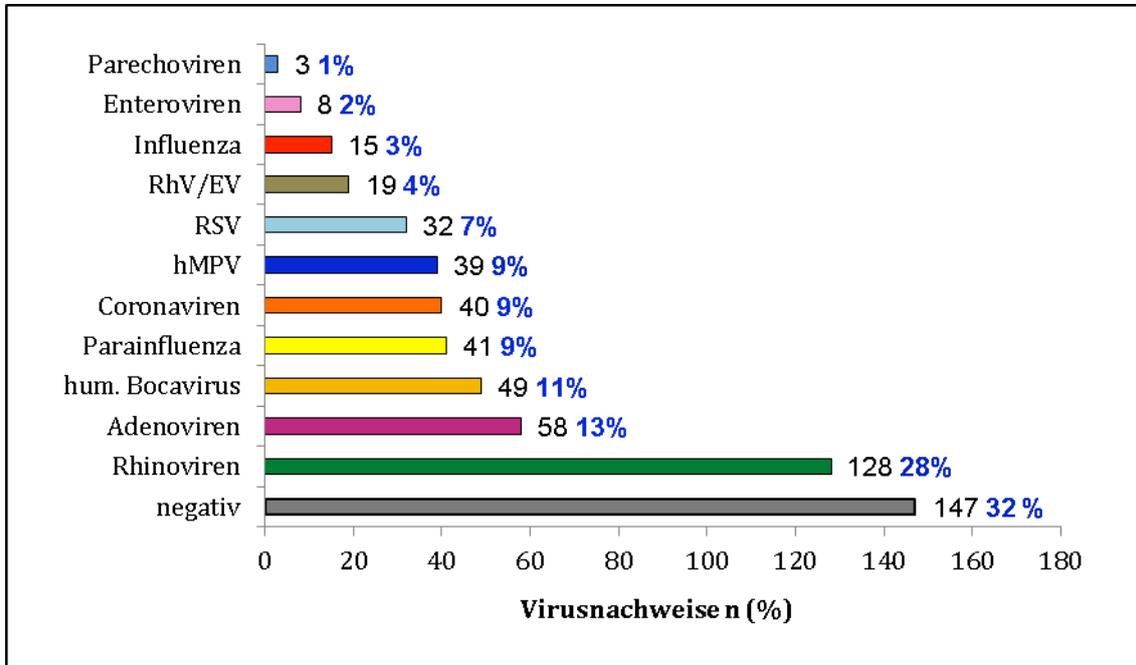
Da sich die Studie über zwei Studienjahre (Studienjahr 1: Juni 2012 – Juni 2013; Studienjahr 2: Juli 2013 – Juni 2014) erstreckte, wurde die Virusverteilung, sowie der Anteil viraler Mono- und Mehrfachinfektionen innerhalb der beiden Erfassungszeiträume erfasst. Beim Vergleich der graphischen Darstellungen der Virusverteilungen der beiden Studienjahre (Abb. 12, Abb. 13) wird ersichtlich, dass sich jene geringfügig unterschieden. In beiden Saisons war RhV der häufigste Erreger mit ähnlichem Anteil an allen Kindern mit ARE (Studienjahr 1: n=156, 31% vs. Studienjahr 2: n=128, 28%), wobei in Studienjahr 1 RSV (n=91, 18% aller ARE-Fälle) und in Studienjahr 2 AV (n=58, 13% aller ARE-Fälle) als zweithäufigster Erreger detektiert wurde. Als dritthäufigster Erreger wurde in

Studienjahr 1 IV (n=56, 11% aller ARE-Fälle) und in Studienjahr 2 hBoV (n=49, 11%) nachgewiesen. Außerdem unterschied sich die Häufigkeit der hCoV Subtypen zwischen den 2 Studienjahren. Während in Studienjahr 1 hCoV-OC43 mit 67% (n=29) aller hCoV Fälle (n=43) dominierte und von hCoV-NL63 (n=9, 21%), hCoV-229E (n=4, 9%) und hCoV-HKU1 (n=1, 2%) gefolgt war, konnte in Studienjahr 2 hCoV-HKU1 in 50% (n=20), hCoV-NL63 in 28 % (n=11), hCoV-OC43 in 18% (n=7) und hCoV-229E in 5% (n=2) der hCoV Fälle (n=40) nachgewiesen werden. Das Gesamtstudienkollektiv wurde in der Abbildung als Grundgesamtheit gewählt, um auch den prozentualen Anteil negativer Virusnachweise darstellen zu können.

**Abbildung 12: Studienjahr 1: Häufigkeit respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung im Juni 2012 – Juni 2013, n=504**



**Abbildung 13: Studienjahr 2: Häufigkeit respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung im Juli 2013 – Juni 2014, n=456**



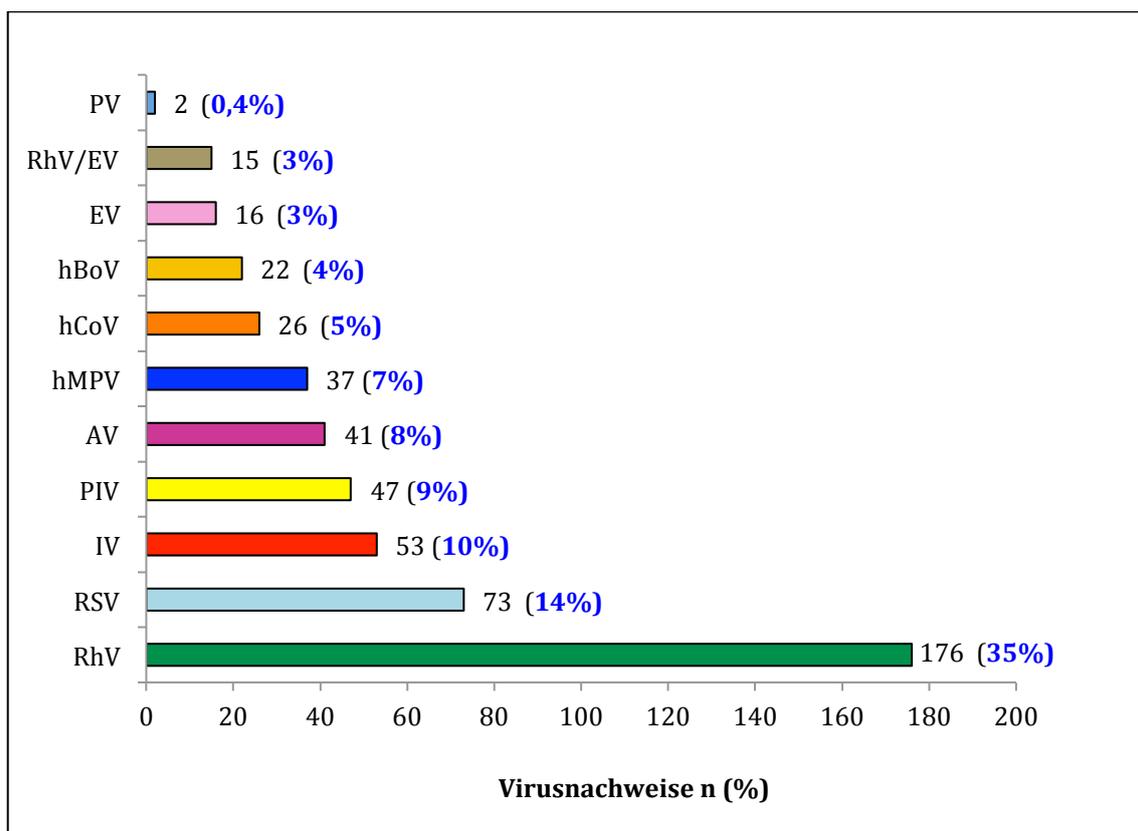
Ergänzend zur prozentualen Verteilung der Viren zeigt die Übersicht zur Verteilung der Mono- und Koinfektionen in den 2 Studienjahren, dass sich diese nicht wesentlich unterschieden. Auch das Auftreten der Viren als MI oder KI variierte nicht wesentlich zwischen den zwei Studienjahren. Lediglich EV trat nur in Studienjahr 1 zusätzlich zu den auch in Studienjahr 2 auftretenden Viren (IV, hMPV, RhV) häufig als Monoinfektion auf. Außerdem waren in Studienjahr 1 AV und in Studienjahr 2 PIV neben hCoV und hBoV überwiegend als Koinfektionen vertreten. Genaue Daten und prozentuale Anteile können den Tabellen 11 und 12 entnommen werden.

<p><b>Tabelle 11:</b> Studienjahr 1: Verteilung viraler Mono- und Koinfektionen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, Juni 2012 - Juni 2013, n= 399</p>	<p><b>Tabelle 12:</b> Studienjahr 2: Verteilung viraler Mono- und Koinfektionen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, Juli 2013 - Juni 2014, n= 309</p>
<p><b>n (%)</b></p> <p><b>Alter (Median, IQR)</b></p> <p><b>Monoinfektionen:</b> 293 (73%) 1.8 (0.8-4.0) Jahre</p> <p><b>Koinfektionen:</b> 106 (27%) 1.5 (0.8-2.6) Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Viren: 93 (23%) 1.5 (0.7-2.6) Jahre</li> <li>• 3 Viren: 8 (2%) 1.7 (0.9-2.7) Jahre</li> <li>• &gt;3 Viren: 5 (1%) 1.4 (1.1-2.4) Jahre</li> </ul> <p><b>Monoinfektionen:</b></p> <p><b>Virus</b>                      <b>Anteil an Monoinfektionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EV: 75% von 16 Patienten mit EV</li> <li>• IV: 70% von 56 Patienten mit IV</li> <li>• RhV: 65% von 156 Patienten mit RhV</li> <li>• hMPV: 65% von 17 Patienten mit hMPV</li> </ul> <p><b>Koinfektionen:</b></p> <p><b>Virus</b>                      <b>Anteil an Koinfektionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hBoV: 74% von 35 Patienten mit hBoV</li> <li>• AV: 67% von 48 Patienten mit PIV</li> <li>• hCoV: 65% von 43 Patienten mit CoV</li> </ul>	<p><b>n (%)</b></p> <p><b>Alter (Median, IQR)</b></p> <p><b>Monoinfektionen:</b> 215 (70%) 1.9 (1.1-4.2) Jahre</p> <p><b>Koinfektionen:</b> 94 (30%) 1.7 (1.0-2.7) Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Viren: 74 (24%) 1.6 (0.9-2.7) Jahre</li> <li>• 3 Viren: 13 (4%) 1.9 (1.0-2.5) Jahre</li> <li>• &gt;3 Viren: 7 (2%) 2.4 (1.5-3.6) Jahre</li> </ul> <p><b>Monoinfektionen:</b></p> <p><b>Virus</b>                      <b>Anteil an Monoinfektionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IV: 93% von 15 Patienten mit IV</li> <li>• hMPV: 67% von 39 Patienten mit hMPV</li> <li>• RhV: 58% von 128 Patienten mit RhV</li> </ul> <p><b>Koinfektionen:</b></p> <p><b>Virus</b>                      <b>Anteil an Koinfektionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hBoV: 73% von 49 Patienten mit hBoV</li> <li>• hCoV: 73% von 40 Patienten mit CoV</li> <li>• PIV: 61% von 41 Patienten mit PIV</li> </ul>

#### 4.4 Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Monoinfektion

In diesem Kapitel sollen relevante Ergebnisse der Analyse viraler Monoinfektionen bei hospitalisierten Kindern mit ARE für jeden der Viren einzeln beschrieben werden. Für eine vollständige Übersicht wird auf die Übersichtstabelle (Tab. C) im Anhang verwiesen. Alle Prozentangaben beziehen sich auf die 508 Kinder mit viraler MI. Abbildung 14 zeigt zu Beginn die Häufigkeitsverteilung viraler MI. Bei der vergleichenden Beschreibung werden PV (n=2) und die ‚Mischkategorie‘ RhV/EV im Folgenden nicht berücksichtigt.

**Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Monoinfektion, n=508**



#### **4.4.1 Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Rhinovirus**

Rhinovirus war der am häufigsten nachgewiesene Erreger im Studienkollektiv mit 176 (35%) von 508 Fällen mit viraler MI. Die Altersverteilung bei Patienten mit RhV-Infektion war mit einem Anteil von 77,3% (n=136) in Richtung Kinder zwischen 0 und 4 Jahren verschoben. Kinder mit RhV-Infektion waren im Median 4 Tage (IQR 3-5) hospitalisiert. Husten war das mit einer RhV-Infektion am häufigsten in Erscheinung tretende Symptom (n=96, 55% aller Kinder mit RhV) und Atemnot konnte bei 15% (n=27) der Kinder mit RhV-Infektion ermittelt werden. Es waren nur geringfügig weniger URTI als LRTI zu verzeichnen (n=85, 48% vs. n=91, 52%). Bei Kindern, die an einer RhV-induzierten Bronchitis erkrankt waren, ging diese in 58% (n=33) der 57 Bronchitis-Fälle mit einem mildem Verlauf einher. 6% (n=10) der Kinder mit einer RhV-Infektion litten an Asthma bronchiale. Auch sonstige chronische Lungenerkrankungen wurden häufig bei Kindern mit RhV-Infektion gefunden (n=45, 26%). Erwähnenswert ist, dass 62% (n=109) der Kinder eine Leukozytose aufwiesen und 44% (n=77) der Kinder mit RhV-Infektion mit Antibiotika behandelt wurden. Bei einer kleinen Fallzahl von Kindern wurden sowohl CPAP-Beatmung (n=5, 3%) als auch eine mechanische Beatmung (n=4, 2%) benötigt.

#### **4.4.2 Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Respiratory Syncytical Virus**

RSV war mit n=73 Fällen (14%) der am zweithäufigsten nachgewiesene Erreger. Nahezu alle Kinder mit einem Nachweis von RSV waren zwischen 0-4 Jahre alt (n=70, 95,9%). Husten war bei der Mehrheit der Kinder mit RSV-Infektion (80%, n=58) vertreten. Folgende Symptome konnten anteilig am häufigsten bei Kindern mit RSV-Infektion gefunden werden: Atemnot (n=14, 19%), Respiratorische Insuffizienz (n= 26, 36%), Tachy-/Dyspnoe (n=30, 41%) sowie Auskultatorische Auffälligkeiten (n=54, 74%). Es überwogen die Diagnosen einer LRTI (n=60, 82%). 62% der Kinder mit RSV-Infektion litten an einer Rhinitis (n= 45, 62%). Mit

Bronchitis war RSV in 59% der Fälle (n=43) assoziiert, wobei sich ein milder Verlauf der Bronchitis in 49% (n=21) der 43 Kinder mit Bronchitis zeigte. Die Diagnose einer Pneumonie wurde bei 21 Kindern mit RSV-Infektion gestellt (29%) und eine auffällige Röntgen Thorax Diagnostik konnte bei mehr als der Hälfte der Kinder gefunden werden (n=43, 59%). Die Mehrheit der Kinder mit durch RSV bedingter ARE wiesen keine Vorerkrankungen auf (n= 46, 64%). 56% (n=41) der Kinder mit RSV-Infektion wurden mit Antibiotika behandelt und 43% benötigten darüber hinaus eine Sauerstoffgabe (n=31).

#### **4.4.3 Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Influenzavirus**

Als dritthäufigster Virus wurde IV bei 10% der Kinder (n=53) mit MI detektiert. Kinder mit IV-Infektion waren im Median 4 Jahre (IQR 1,0-9,0) alt, wobei 26,4% (n=14) der Kinder zwischen 5-9 Jahre und 56,6% (n=30) der Patienten zwischen 0-4 Jahre alt waren. 70% (n=37) der Kinder mit IV-Infektion zeigten initial Fieber und 68% (n=36) hatten bei Aufnahme Husten. Erbrechen (n=16, 30%) und Kopfschmerzen (n=11, 21%) waren weitere nicht selten mit IV-Infektion assoziierte Symptome. IV war vorwiegend mit URTI (n=39, 74%) assoziiert und Rhinitis (n=33, 62%) stellte die häufigste Diagnose bei Kindern mit IV-bedingter URTI dar. 55% der Kinder mit IV-Nachweis (n=29) litten an einer Pharyngitis, aber auch eine Pneumonie war in 13% der IV-Fälle (n=7) zu finden. Außerdem lag bei Kindern mit IV-Infektion in 15% eine Leukopenie (n=8) vor. Die Mehrzahl der Kinder mit IV-bedingter ARE litt an keiner Vorerkrankung (n=32, 60%). Jedoch wurde bei Kindern mit IV-Infektion in 11% der Patienten eine onkologisch-hämatologische Vorerkrankung registriert (n=6, 11%). 40% der Kinder (n=21) erhielten initial eine Antibiotika Therapie.

#### **4.4.4 Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Parainfluenzavirus**

PIV Serotyp 1 bis 4 wurde in 47 Fällen nachgewiesen und standen somit an 4. Stelle der Nachweisrate bei Kindern mit viraler MI (9% von n=508). 85% der

Kinder (n=40) waren zwischen 0-4 Jahre alt und auch bei PIV-Infektionen konnte Husten als häufigstes Symptom bei Aufnahme in 68% der Fälle (n=32) diagnostiziert werden. Bei 62% der Kinder trat eine Rhinitis auf (n=29), wobei die Mehrheit der Kinder mit PIV-Infektion an einer LRTI litten (n=29, 62%). 32% (n=15) der Patienten hatten eine Bronchitis, wobei diese bei 87% der Kinder (n=13) mild verlief. Bei Kindern mit PIV-Nachweis war in 19% der Fälle eine Pneumonie die Aufnahmediagnose (n=9), wobei bei 40% der Kinder (n=19) eine Röntgen Thorax Diagnostik als auffällig bewertet wurde und in 11% der Fälle (n=5) wurde eine Laryngotracheitis als klinische Manifestation offenbar. 17% der Kinder mit PIV-Infektion (n=8) erhielten eine Corticosteroidtherapie und 28% der Fälle (n=13) eine Antibiotika Therapie.

#### **4.4.5 Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Adenovirus**

AV wurde als fünfthäufigster Erreger in 41 Fällen nachgewiesen (8% der Kinder mit viraler MI). 81% (n=33) der Kinder mit AV-Infektion waren zwischen 0-4 Jahre alt. Das häufigste Symptom war in 78% der Fälle (n=32) Fieber. 27% der Kinder mit AV-Infektion erbrachen (n=11). Weiter überwog die Hauptdiagnose URTI (n=35, 85%), wobei Pharyngitis die häufigste Diagnose bei Kindern mit AV-Infektion war (n= 25, 61%). Die Diagnose Otitis media konnte ebenfalls nicht selten diagnostiziert werden (n=7, 17%). Auch wurde bei 10% der Kinder (n= 4) die Diagnose Pneumonie gestellt. Bronchitis kam nur bei einem Kind (2%) vor. 61% der Patienten mit AV-Infektion (n=25) litten an keiner Vorerkrankung. Zudem konnte bei Kindern mit AV-Infektion ein CRP Wert mit einem Median von 2,08 mg/dl (IQR 1,05-4,45) ermittelt werden und bei 88% der Kinder (n=36) ging die Infektion mit einer Leukozytose einher. 24 Kinder (59%) wurden initial mit Antibiotika therapiert.

#### **4.4.6 Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Metapneumovirus**

In 7% der Kinder mit viraler MI (n=37) konnte hMPV nachgewiesen werden. Auch hier war ein Großteil der Kinder (n=30, 81,1%) zwischen 0-4 Jahre alt. Nur 16 (43%) der mit hMPV infizierten Kinder waren männlich. Der Median der Hospitalisierungsdauer belief sich auf 4 Tage (3-6). Fieber (n=24, 65%) und Husten (n=27, 73%) waren auch bei dieser Gruppe die häufigsten klinischen Symptome. 24% (n=9) der mit hMPV infizierten Kinder zeigten eine respiratorische Insuffizienz sowie 22 Kinder mit hMPV-Infektion (60%) auskultatorische Auffälligkeiten. LRTIs wurden häufiger diagnostiziert als die der oberen Atemwege (LRTI: n=24, 65% vs. URTI: n=13, 35%). Bei Kindern mit URTI war eine Pharyngitis (n=20, 54%) am häufigsten vertreten und bei Patienten mit LRTI zeigten 35% (n=13) der Fälle eine Bronchitis und 38% (n=14) der Kinder eine Pneumonie. Eine auffällige Röntgen Thorax Diagnostik wurde in 59% (n=22) der hMPV-Infektionen festgestellt. Auch erhielten Kinder dieser Subgruppe in 62% initial eine Antibiotika Therapie (n=23) und benötigten in 27% der Fälle (n=10) Sauerstoff.

#### **4.4.7 Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Coronavirus**

Eine hCoV-Infektion konnte bei Kindern mit ARE in 26 Fällen (5% von n=508) nachgewiesen werden, wobei 73,1% (n=19) zwischen 0 und 4 Jahre alt waren. Fieber (n=11, 42%) und Husten (n=11, 42%) traten dabei gleich häufig auf. Auch URTI (n=12, 46%) und LRTI (n=14, 54%) wurden bei Kindern mit hCoV-MI nahezu gleich häufig bei Aufnahme diagnostiziert. Unter URTI war eine Pharyngitis die häufigste klinische Manifestation (n=10, 39%), bei LRTI dominierte die Bronchitis (n=6, 23%) mit zumeist mildem Verlauf (n=5, 83%). 54% der an hCoV bedingter ARE leidenden Kinder (n=14) wurden initial mit Antibiotika behandelt. Nur zur

Vervollständigung soll hier ein Todesfall bei hCoV-Infektion erwähnt werden, welcher jedoch durch eine vorbestehender Grunderkrankung (cALL) bedingt war.

#### **4.4.8 Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Bocavirus**

Bei 4% der Kinder (n=22) mit viraler MI konnte hBoV nachgewiesen werden, davon waren 95,5% (n=21) zwischen 0-4 Jahre alt. Ein großer Anteil der Kinder waren männlich (n=15, 68%). 73% der Kinder (n=16) präsentierten sich bei Aufnahme mit Husten, je 55% (n=12) mit Nahrungs-/Trinkverweigerung und auskultatorischen Auffälligkeiten, 50% (n=11) mit Fieber und 36% (n=8) mit Tachy-/Dyspnoe. Außerdem war hBoV bei 68% der Kinder mit LRTI assoziiert (n=15), vor allem mit einer Bronchitis (n=10, 46%). Bei 70% (n=7) der Kinder nahm die Bronchitis jedoch einen milden Verlauf. 18% (n=4) der hBoV-Infektionen gingen mit der Diagnose Pneumonie einher, wobei bei 50% (n=11) aller Kinder mit hBoV-Infektion eine auffällige Röntgen Thorax Diagnostik notiert wurde. Mehr als die Hälfte der Kinder litt an keiner vorbestehenden Grunderkrankung (n=12, 55%). Kinder mit hBoV-Infektionen waren in 27% sauerstoffpflichtig (n=6) und 46% der Kinder (n=10) erhielten eine Antibiotika Therapie.

#### **4.4.9 Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Enterovirus**

EV-Infektionen betrafen nur einen kleinen Teil der Kinder mit ARE bei viraler MI (n=16, 3%) und der Anteil jüngerer Kinder betrug 68,8% (n=11). Der Anteil an männlichen Patienten war mit 68,8% (n=11) sehr hoch. Kinder mit EV-Infektion befanden sich im Median 2 Tage (IQR 2-5) im Krankenhaus. 63% der Patienten (n=10) litten an Fieber und bei 31% (n=5) der EV-Fälle wurde Husten dokumentiert. EV war in 81% mit URTI assoziiert (n=13) und Pharyngitis war mit 56% (n=9) die häufigste Diagnose bei Kindern mit URTI. 13% der EV-bedingten ARE (n=2) manifestierten sich als Bronchitis. EV-Infektionen gingen mit einem medianen CRP-Wert von 1,94 mg/dl (IQR 0,88-3,31) einher. 50% (n=8) der Kinder erhielten eine initiale Antibiotika Therapie.

#### **4.4.10 Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Rhino-/Enterovirus**

Da in der Multiplex-PCR ein Rhinovirusnachweis häufig nicht von einem Enterovirusnachweis unterschieden werden kann, werden Infektionen mit unklarem Status hier zusammengefasst und beschrieben. 15 Fälle (3%) konnten keinem der beiden Viren eindeutig zugeordnet werden. 73% dieser Kinder waren zwischen 0-4 Jahre alt. Auch Kinder mit RhV/EV-Infektion waren nur sehr kurz in stationärer Behandlung (Median 2 Tage, IQR 1-3). In dieser Gruppe waren Fieber (n=12, 80%), Nahrungs- und Trinkverweigerung (n=6, 40%) und Husten (n=5, 33%) die dominierenden Symptome. Die Mehrheit der Patienten zeigten eine URTI (n=11, 73%), wobei in 53% der Fälle (n=8) eine Pharyngitis diagnostiziert wurde. Bei Kindern mit LRTI (n=4, 27%) wurde in 20% der Fälle (n=3) eine Bronchitis diagnostiziert. Bei 14 Kindern mit RhV/EV-Infektion (93%) wurde eine Leukozytose festgestellt. 33% der Kinder (n=5) wurden zu Beginn mit Antibiotika therapiert.

#### **4.4.11 Klinische Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Parechovirus**

PV-Infektionen traten in diesem Studienkollektiv in der Gruppe viraler MI äußerst selten auf (n=2, 0,4%). Die beiden mit PV infizierten Kinder waren 8 und 11 Monate alt. Beide Patienten litten an einer leichten Bronchitis. Die Krankenhausaufenthalte dauerten 2 und 14 Tage. Eines der beiden betroffenen Kinder hatte keine Vorerkrankungen, bei dem zweiten Fall lagen drei prädisponierende Faktoren (Frühgeborenes, sonstige chronische Lungenerkrankung und Neurodermitis) vor.

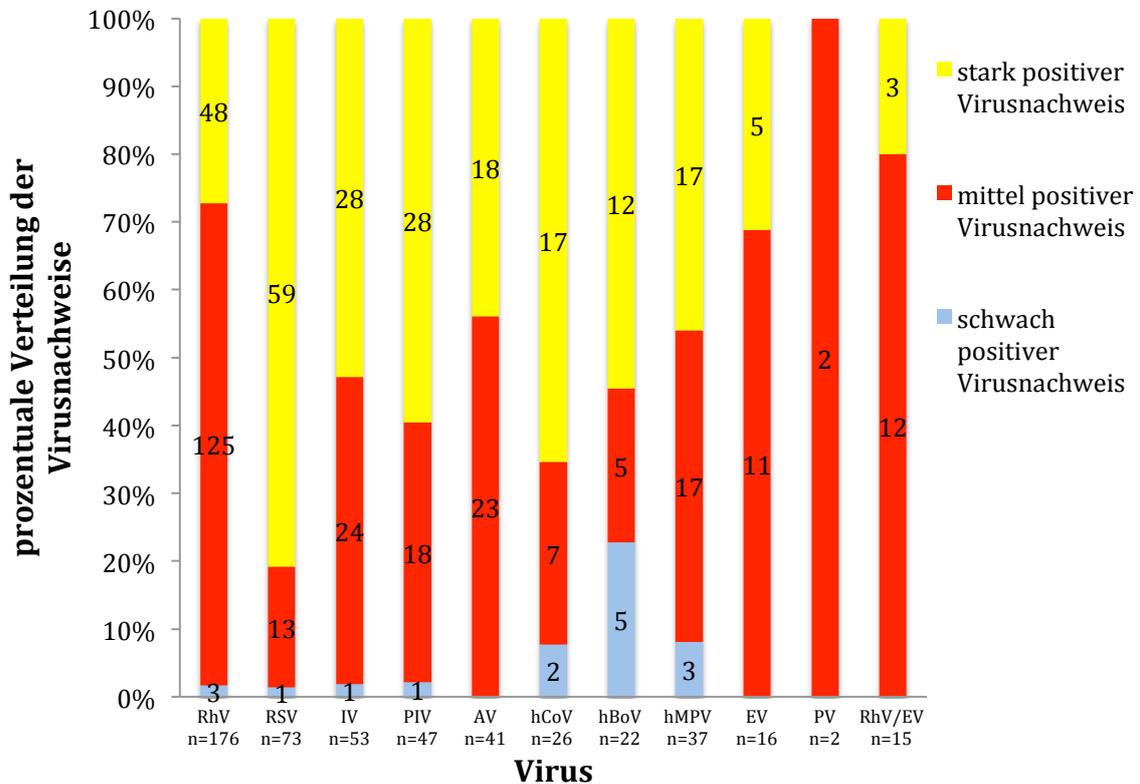
#### **4.5 Vergleichende Untersuchungen zur Viruslast anhand von Ct-Werten bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Anhand der ermittelten Ct-Werte lässt sich nicht die Viruslast an sich bestimmen, jedoch kann eine semiquantitative Klassifikation der Stärke des Virusnachweises wie folgt vorgenommen werden:

- Ct-Wert > 35: schwach positiver Nachweis
- Ct-Wert 25-35: mittel positiver Nachweis
- Ct-Wert < 25: stark positiver Nachweis

Der Tabelle C im Anhang können die Ergebnisse dieser Einteilung entnommen werden. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den viralen MI bezüglich der semiquantitativen Klassifikation der Ct-Werte ( $p < 0,001$ ). Auffällig war dabei, dass der Anteil an Kindern mit stark positivem Virusnachweis bei Kindern mit RSV-Infektion am größten war (81% von 73 Kindern mit RSV-Infektion). Bei hBoV hingegen war der Anteil an Kindern mit schwach positivem Virusnachweis im Vergleich zu Kindern mit einer anderen viralen MI am größten (23% von 22 hBoV-Infektionen)(siehe Abb.15 im Folgenden). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Alterskategorien konnte nicht gefunden werden ( $p = 0,310$ ). Auch zwischen Kindern mit und ohne Vorerkrankung zeigte sich kein wesentlicher Unterschied bezüglich der Ct-Wert-Klassifikation ( $p = 0,311$ ). Jedoch konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Kindern mit der Hauptdiagnose URTI und Fällen mit LRTI gefunden werden (vgl. Tabelle B): der Anteil an Kindern mit stark positivem Nachweis war bei Kindern mit LRTI größer als bei Kindern mit URTI (LRTI: 52% von 262 Kindern vs. URTI: 41% von 246 Kindern,  $p = 0,037$ ).

**Abbildung 15: Semiquantitative Klassifikation der Ct-Werte bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung bei viral bedingter respiratorischer Monoinfektion, n=508**



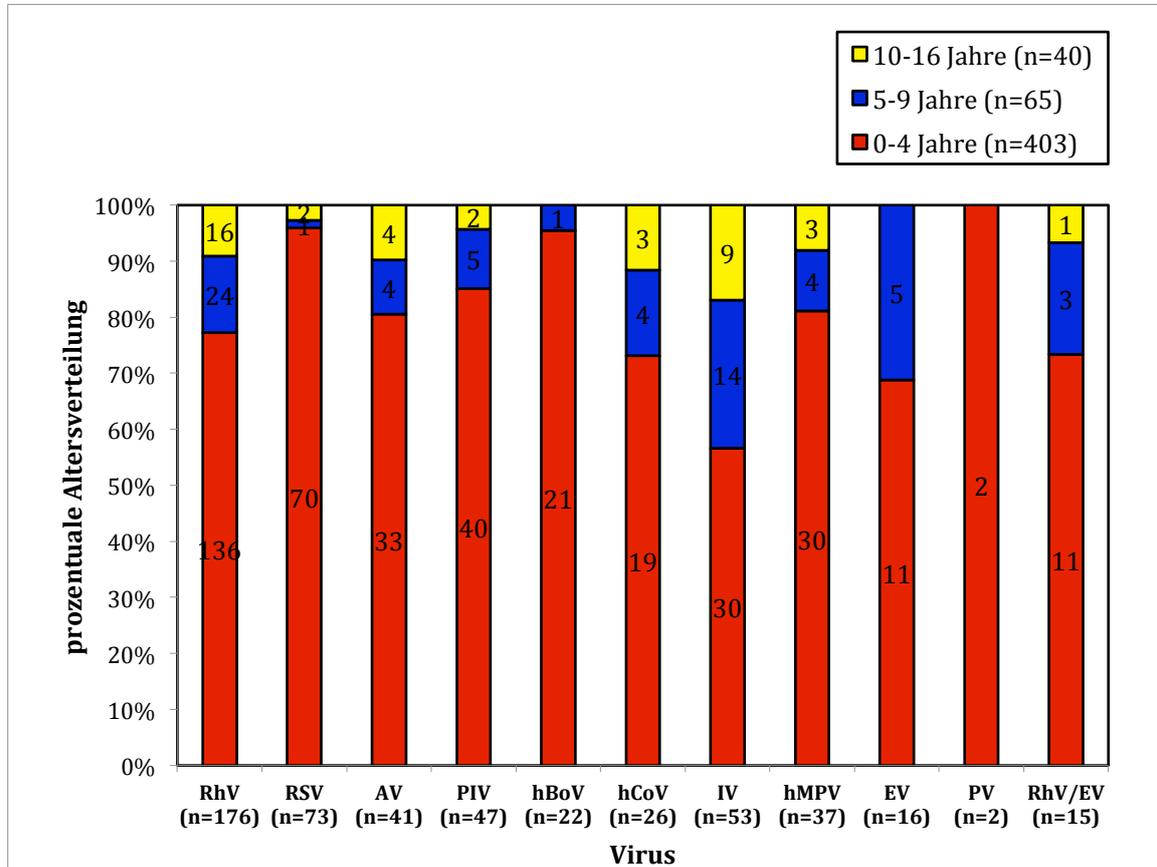
#### 4.6 Vergleich von Altersverteilung und klinischen Parametern der hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung durch verschiedene respiratorische Viren

Es wird nun das klinische Bild der ARE bei hospitalisierten Kindern mit viraler Monoinfektion vergleichend geschildert (vgl. Tab. C).

### **Geschlechts- und Altersverteilung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung im Vergleich**

Der Anteil der männlichen Patienten war bei Kindern mit EV-Infektion (n=11, 68,8% von n=16 EV-Infektionen) am größten, gefolgt von Patienten mit hBoV-Infektion (n=15, 68,2% von 22 hBoV-Infektionen). Wie bereits erwähnt, war bei allen Viren die Mehrzahl der Kinder zwischen 0-4 Jahre alt, wobei der Anteil an jüngeren Kindern mit 56,6% (n=30) und einem Altersmedian von 4 Jahren (IQR 1,0-9,0) bei IV-infizierten Kindern am geringsten war. Kinder mit Infektion durch die sonstigen Viren hatten durchschnittlich einen Altersmedian zwischen 1 und 2 Jahren. Der größte Anteil junger Kinder zwischen 0-4 Jahren wurde bei Kindern mit RSV-Infektion (n=70, 95,9%), gefolgt von hBoV (n=21, 95,5%) und PIV (n=40, 85,1%) beobachtet. Die Altersgruppenverteilung bei Kindern mit ARE für die einzelnen Viren zeigt Abb.16.

**Abbildung 16: Prozentuale Altersverteilung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung bei viral bedingter respiratorischer Monoinfektion, n=508**



### **Klinische Parameter von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung im Vergleich**

Bezüglich der Hospitalisierungsdauer unterschieden sich die einzelnen Virusinfektionen zumeist nur geringfügig um 1-2 Tage. Mit RhV und hMPV infizierte Kinder waren mit einem Median von 4 Tagen (IQR: RhV 3-5; hMPV 3-6) am längsten hospitalisiert. Betrachtet man einzelne Symptome waren die meisten Viren vor allem mit Fieber und Husten assoziiert. Der größte Anteil an Kindern mit Fieber konnte bei Infektionen mit AV festgestellt werden (n=32, 78%), gefolgt von Kindern mit IV-Infektion (n=37, 70%). Bei den Symptomen Husten (n=58, 80%), Atemnot (n=14, 19%), Respiratorische Insuffizienz (n=26, 36%), Tachy-/Dyspnoe (n=30, 41%) und bei Auskultatorischen Auffälligkeiten (n=54, 74%) war jeweils RSV mit den prozentual höchsten Anteilen vertreten. Von Atemnot waren dazu

zwischen 11-19% der Kinder mit viraler Infektion betroffen, wobei auffällig war, dass Kinder mit AV-Infektion nie und Kinder mit IV-Infektion (n=1, 2%) und EV-Infektion (n=1, 6%) vergleichsweise selten an Atemnot litten. Einen hohen Anteil von respiratorischer Insuffizienz zeigten neben Kindern mit RSV-Infektion v.a. Patienten mit einem hMPV- (24%) und hBoV Nachweis (23%). Auskultatorische Auffälligkeiten wurden ansonsten anteilmäßig am häufigsten bei mit hMPV (n=22, 60%) und hBoV (n=12, 55%) infizierten Kindern gefunden. Eine auffällige Röntgen Thorax Diagnostik wurde bei RSV (59%, n=43) und hMPV (59%, n=22) prozentual am häufigsten dokumentiert. Für IV-positive Kinder mit ARE wurden Kopfschmerzen anteilmäßig am häufigsten festgestellt (n=11, 21%). Diese Patientengruppe enthielt jedoch auch den größten Anteil an älteren Kindern, die das Symptom Kopfschmerzen adäquat benennen konnten.

Die drei Viren, die prozentual am häufigsten bei Kindern mit URTI detektiert wurden, waren: AV (85%, n=35), EV (81%, n=13) und IV (74%, n=39) (siehe Tab. I im Anhang). Der prozentuale Anteil an Kindern mit Rhinitis war mit je 62% bei RSV- (n=45), PIV- (n=29) und IV-Nachweis (n=33) am höchsten. AV war mit 61% (n=25) am prozentual häufigsten mit Pharyngitis assoziiert und auch eine Otitis media konnte anteilig am häufigsten bei Kindern mit AV-Infektion diagnostiziert werden (17%, n=7). Der größte Anteil an Kindern mit Konjunktivitis konnte bei Patienten mit EV-Infektion registriert werden (13%, n=2). Der größte Anteil an Kindern mit LRTI wurde mit 82% (n=60) bei Kindern mit RSV-Nachweis festgestellt, gefolgt von 68% aller Kinder mit hBoV-Nachweis (n=15) und 65% aller Kinder mit hMPV-Nachweis (n=24) (siehe Tab. I im Anhang). An Bronchitis erkrankten 59% (n=43) aller Kinder mit RSV-Infektion, 46% (n=10) aller Kinder mit hBoV-Infektion und 35% (n=13) der Kinder mit hMPV-Infektion. hMPV hingegen war der Erreger, der prozentual am häufigsten mit der Diagnose einer Pneumonie einher ging (38%, n=14), doch eine Pneumonie wurde auch bei Kindern mit RSV (29%, n=21), PIV (n=9, 19%) und hBoV (n=4, 18%) diagnostiziert. Der Anteil der Kinder mit Laryngotracheitis war bei Patienten mit PIV-Nachweis am größten (n=5, 11%). Bezüglich weiterer Laborparameter war der Anteil an Kindern mit Leukozytose bei Kindern mit AV-Nachweis am höchsten (88%, n=36) und der höchste CRP Wert konnte ebenfalls in der Gruppe zuletzt

genannter Kinder diagnostiziert werden (Median 2,08 mg/dl, (IQR 1,05-4,45)). Auffällige Funde in der Ct-Wert Diagnostik wurden in Kapitel 4.5 dargelegt.

### **Vorerkrankungen von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung im Vergleich**

Der größte Anteil an Kindern mit Vorerkrankung war bei Kindern mit RhV-Nachweis zu finden (57%, n=100), gefolgt von Kindern mit Nachweis von EV (56%, n=9) bzw. hCoV (54%, n=14). Der prädisponierende Faktor Asthma (n=10, 6%) konnte anteilig am häufigsten bei Kindern mit RhV-Infektion und EV-Infektion gefunden werden. Dreißig Prozent aller mit hMPV infizierten Kinder litten außerdem unter einer chronischen Lungenerkrankung (n=11), dies war auch bei 26% (n=45) der Kinder mit RhV-Infektion der Fall. Bei keiner anderen Gruppe von Kindern mit Virusinfektion war zuletzt genannter prozentualer Anteil höher.

Eine sonstige chronische Vorerkrankung lag anteilmäßig am häufigsten bei Kindern mit hCoV-Infektion vor (n=12, 46%). Der größte Anteil an Frühgeborenen wurde bei Kindern mit hMPV-Infektionen (16%, n=6) gefunden.

### **Saisonalität respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung im Vergleich**

Bezüglich der Saisonalität kann auf die Diagramme in Kapitel 4.3.2 verwiesen werden. Zu beachten ist, dass in diesen Diagrammen die Gesamtheit aller Virusnachweise dargestellt ist, hier jedoch nur die Kinder mit viraler Monoinfektion berücksichtigt werden. Der Anteil an von Januar bis März erbrachten Nachweisen war bei IV, RSV und hCoV, der Anteil an Nachweisen zwischen April und Juni bei PIV-, RhV sowie hBoV am größten. Von Juli bis September war der Anteil an Nachweisen bei EV, erneut RhV und AV am größten. Im letzten Quartal war der Anteil an Nachweisen ebenfalls bei EV, hBoV und wieder RhV am höchsten.

## **Behandlung und Komplikationen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung im Vergleich**

Eine Therapie mit Corticosteroiden erhielten am prozentual häufigsten Kinder mit PIV-Infektion (17%, n=8). Eine Sauerstofftherapie wurde anteilmäßig am häufigsten bei Kinder mit RSV-Infektion (43%, n=31) angewandt. CPAP- und mechanische Beatmung wurden nur selten benötigt (bei Kindern mit RSV-, RhV- und hCoV-Infektion). Eine antibiotische Therapie erhielten prozentual am häufigsten Kinder mit hMPV-Infektion (62%, n=23), gefolgt von Kindern mit AV- (59%, n=24) und RSV-Infektion (56%, n=41).

### **4.7 Vergleich der klinischen Präsentation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit viraler Monoinfektion oder viraler Doppel- oder Mehrfachinfektion**

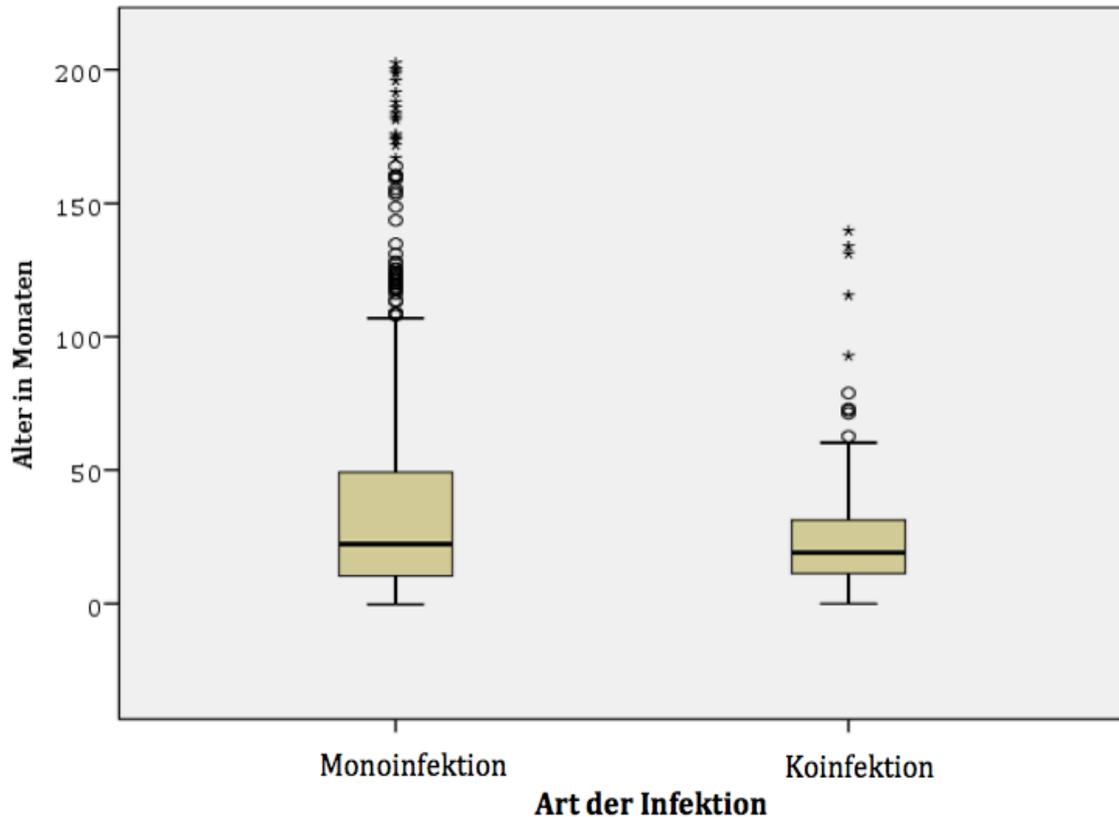
#### **4.7.1 Unterschiede zwischen hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Mono- oder Koinfektionen**

Verglichen werden an dieser Stelle die 508 hospitalisierten Patienten mit ARE und viraler MI mit 200 Kindern mit viraler KI. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl aller Kinder der jeweiligen Gruppe. Es werden nur die wichtigsten Ergebnisse aufgeführt, die vollständige Analyse kann der Tabelle D im Anhang entnommen werden. In der Gruppe der Kinder mit viraler KI war der Anteil an Kleinkindern zwischen 0-4 Jahren deutlich größer als in der Gruppe der MI (KI: n=190, 95% vs. MI: n=403, 79%,  $p < 0,001$ ). Der Altersmedian bei Aufnahme lag bei Kindern mit KI bei 19 Monaten (IQR 11-31) und bei Kindern mit MI bei 22 Monaten (IQR 10-49;  $p = 0,008$ , vgl. Abb. 17).

Im Rahmen der Labordiagnostik zeigten Kinder mit viraler KI häufiger eine Leukozytose ( $>10.000$  Leukozyten) (KI: n=132, 66% vs. MI: n=280, 55%,  $p=0,027$ ) und seltener eine Leukopenie (KI: n=0 vs. MI: n=15, 3%,  $p=0,048$ ). Bei Kindern mit viraler MI wurde häufiger eine auffällige Röntgen Thorax Diagnostik dokumentiert (MI: n=193, 38% vs. KI: n=62, 31%,  $p=0,034$ ). Zudem zeigten Kinder mit viraler KI tendenziell eher eine respiratorische Insuffizienz (KI: n=43, 22% vs. MI: n=79, 16%,  $p=0,061$ ) sowie eine Bronchitis (KI: n=77, 39% vs. MI: n=157, 31%,  $p=0,062$ )

und benötigten etwas häufiger eine Sauerstofftherapie (KI: n=49, 25% vs. MI: n=52, 18%, p=0,06). Die Diagnose Pneumonie wurde demgegenüber in beiden Gruppen prozentual ähnlich häufig gestellt (MI: n=85, 17% vs. KI: n=29, 14%, p=0,492). Die Hospitalisierungsdauer, das Auftreten verschiedener mit ARE-assoziiertes Symptome, die Häufigkeit von URTI und LRTI, bestehende Vorerkrankungen, die Saisonalität, weitere Aspekte der Behandlung, sowie das Outcome unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Tabelle E im Anhang gibt eine Übersicht über die altersstratifizierte Analyse der Unterschiede zwischen viraler MI und KI. Das Studienkollektiv wurde hierzu in die Altersgruppen 0-1 Jahr (n=496), 2-5 Jahre (n=285) und >5 Jahre (n=179) unterteilt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied nicht nur hinsichtlich der Viruspositivrate, sondern auch Verteilung von MI und KI, wobei die Altersgruppen mit absteigendem Alter einen höheren Anteil an Kindern mit KI aufwiesen (p<0,001). Von den oben gefundenen Unterschieden konnte eine respiratorische Insuffizienz nur signifikant häufiger bei Kindern mit KI zwischen 0-1 Jahr gefunden werden (p=0,043) und eine Bronchitis signifikant häufiger bei viraler KI von Kindern über 5 Jahren (p=0,033). Ansonsten erwies sich keiner der oben genannten Unterschiede als signifikant in einer der Altersgruppen.

**Abbildung 17: Altersverteilung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung bei viraler Mono- (n=508) und Koinfektion (n=200) im Vergleich, n=708**



#### **4.7.2 Vergleich der klinischen Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit Nachweis von 2 oder mehr als 2 Viren**

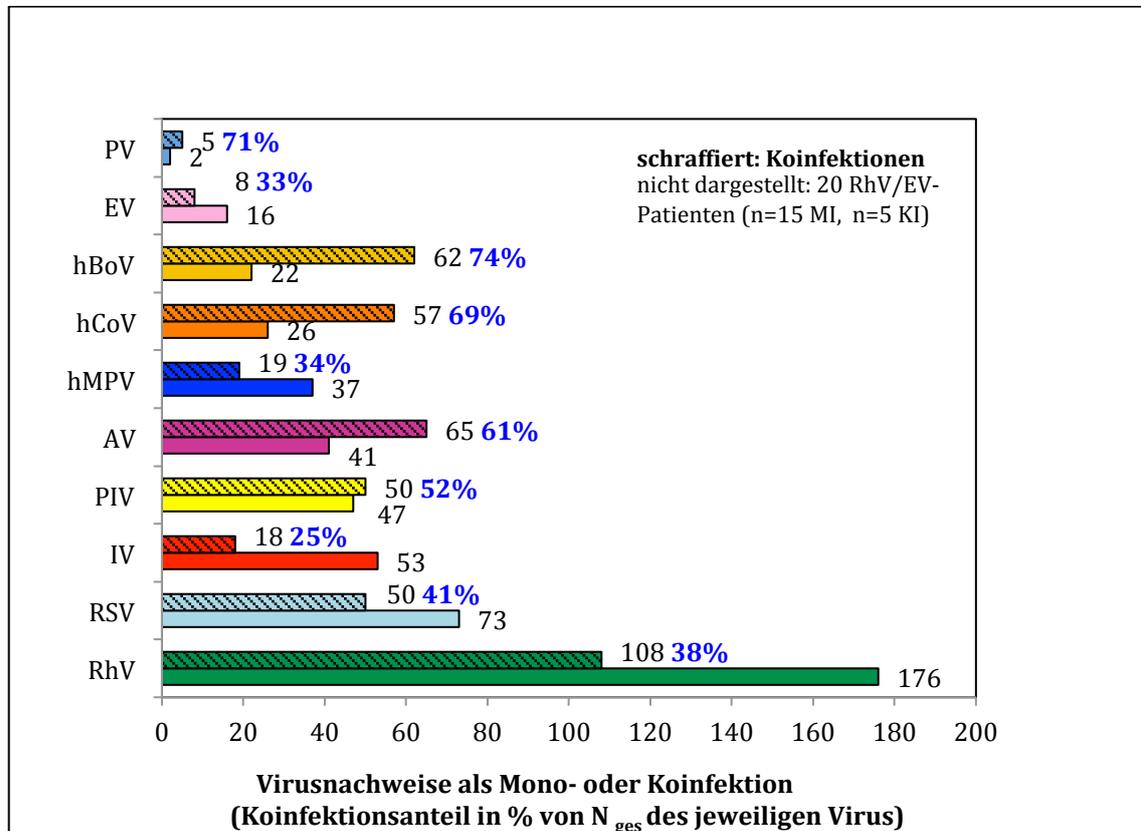
Es werden die klinischen Charakteristika von 167 Kindern (83,5% aller 200 Patienten mit KI) mit Doppelnachweis und 33 Kindern (16,5%), die mit mehr als 2 Viren (maximal 5) Viren infiziert waren, gegenübergestellt. Die Prozentangaben auf die Gesamtheit der jeweiligen Gruppe und die vollständige Analyse ist Tabelle F im Anhang zu entnehmen. Im Gegensatz zu der vorherigen Analyse zu viralen MI und KI unterschieden sich die drei Gruppen bezüglich der Altersverteilung und der Hospitalisierungsdauer nicht signifikant. Ungeachtet der biologischen Plausibilität zeigten sich bezüglich der Symptome bei Kindern mit mehr als 2 Virusnachweisen vermehrt eine neurologische Symptomatik (2 Viren: n=3, 1,8% vs. >2 Viren: n=3,

9,1%,  $p=0,058$ ), signifikant häufiger Erbrechen (2 Viren:  $n=38$ , 22,8% vs. >2 Viren:  $n=14$ , 42,4%,  $p=0,028$ ) und Schüttelfrost (2 Viren:  $n=2$ , 1,2% vs. >2 Viren:  $n=4$ , 12,1%,  $p=0,007$ ), wobei die einzelnen Viruskombinationen nicht gesondert für diesen Fund analysiert wurden. Bezüglich der Verteilung der Hauptdiagnosen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich der Vorerkrankungen, der Saisonalität, der apparativen Diagnostik, der Behandlung und des Outcomes unterschieden sich die zwei Gruppen nicht wesentlich.

#### **4.7.3 Klinische Unterschiede bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit viraler Mono- und Koinfektion für ausgewählte respiratorische Viren**

Es wurden die acht häufigsten respiratorischen Viren hinsichtlich relevanter Unterschiede zwischen alleiniger Infektion mit dem jeweiligen Virus und Auftreten mit einem oder mehreren weiteren Viren getrennt analysiert. Zu beachten ist, dass die Anzahl der KI der jeweiligen Viren in der Summe nicht  $n=200$  (wie zuvor beschrieben) ergeben können, da eine virale KI mehrmals, bei jedem der beteiligten Viren aufgeführt wurde. Für eine vollständige Übersicht wird auf Tabelle G im Anhang verwiesen. Abbildung 18 gibt eine Übersicht über den Anteil der KI (in %) an der Gesamtfallzahl der Kinder, die mit dem jeweiligen Virus infiziert waren. Die Mischkategorie RhV/EV ( $n=20$ ,  $n=15$  MI und  $n=5$  KI) wurde in der Abbildung nicht berücksichtigt, da der Nachweis eines Virus nicht sicher einem der Erreger zugeordnet werden konnte. Die Grundgesamtheit  $n=955$  entspricht allen positiven Virusnachweisen.

**Abbildung 18: Verteilung viraler Ko- und Monoinfektionen ausgewählter respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=955**



#### 4.7.3.1 Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Rhinovirus

Bei Kindern mit RhV-KI wurde am häufigsten hBoV als beteiligtes Virus nachgewiesen (n=32, 29,6% von 108 Kindern mit RhV-KI). Bei den 108 nachgewiesenen RhV-KI waren vermehrt jüngere Kinder zwischen 0-4 Jahren im Vergleich zu RhV-MI betroffen (MI: n=136, 77% vs. KI: n=102, 94%, p=0,001). Somit war auch das Alter bei Aufnahme bei Kindern mit viraler KI geringer als bei Kindern mit viraler MI (MI: 1 Jahr (IQR 0-4), KI: 1 Jahr (IQR 0-2), p=0,016). Bezüglich der Symptome zeigten Kinder mit RhV-KI signifikant häufiger eine respiratorische Insuffizienz als Kinder mit RhV-MI (MI: n=25, 14% vs. KI: n=28, 26%, p=0,018), wobei oben aufgeführter hoher Anteil an jüngeren Kindern in der Gruppe der RhV-KI berücksichtigt werden muss. Das Symptom Kopfschmerz

wurde hingegen tendenziell öfter bei den älteren Kindern und viraler MI, welches dies besser kommunizieren können, festgestellt (MI: n=10, 6% vs. KI: n=1, 1%, p=0,056). Des Weiteren zeigte sich bei Kindern mit viraler KI tendenziell häufiger eine Otitis media (MI: n=6, 3% vs. KI: n=10, 9%, p=0,06). Die Diagnose Bronchitis wurde außerdem bei 44% der Kinder mit RhV-KI (n=48) und nur bei 32% der Kinder mit RhV-MI (n=57) gestellt (p=0,044). Eine Laryngotracheitis lag bei Aufnahme bei 6 Kindern (6%) mit RhV-KI und nur bei 2 Kindern (1%) mit RhV-MI vor (p=0,057). Bezüglich relevanter prädisponierender Faktoren war Asthma vermehrt bei Kindern mit viraler MI (MI: n=10, 6% vs. KI: n=1, 1%, p=0,043) zu sehen. Virale KI konnten vermehrt in den Monaten Januar bis März (n=37, 34%) und April bis Juni (n=35, 32%) nachgewiesen werden, ein positiver PCR-Befund für Kinder mit viraler MI konnten zum einen ebenfalls in den Monaten April bis Juni (n=53, 30%), aber auch in den Monaten Oktober bis Dezember (n=52, 30%) nachgewiesen werden (p=0,008). Es zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede bzgl. Hospitalisierungsdauer, Häufigkeit der Diagnosen, Labordiagnostik oder Behandlung.

#### **4.7.3.2 Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Respiratory Syncytical Virus**

Bei Kindern mit RSV-KI wurde am häufigsten RhV als beteiligtes Virus nachgewiesen (n=23, 46% von 50 Kindern mit RSV-KI). Die Unterschiede zwischen Kindern mit RSV-MI und RSV-KI beschränkten sich auf zwei Ergebnisse: Kinder mit RSV-MI zeigten signifikant häufiger eine Tachypnoe/Dyspnoe-Symptomatik (MI: n=30, 41% vs. KI: n=11, 22%, p=0,033). Weiter wiesen Kinder mit RSV-MI seltener eine chronischen Lungenerkrankung (MI: n=8, 11% vs. KI n=13, 26%, p=0,05) auf. Darüber hinaus unterschied sich das klinische Bild nicht wesentlich in den beiden Gruppen.

#### **4.7.3.3 Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Adenovirus**

Bei Kindern mit AV-KI wurde am häufigsten RhV als beteiligtes Virus nachgewiesen (n=32, 49,2% von 65 Kindern mit AV-KI). Kinder mit AV-KI zeigten häufiger eine Tachy-/Dyspnoe im Vergleich zu Kindern mit MI (MI: n=0, vs. KI: n=13, 20%, p=0,001). Darüber hinaus wurde ein auffälliger Befund bei Auskultation häufiger bei Kindern mit viraler KI (KI: n=32, 21% vs. MI: n=10, 4%, p=0,009) erhoben. Im Rahmen der Diagnosen wurden bei Kindern mit AV-MI in 85% (n=35) eine URTI als Hauptdiagnose gestellt, während dies bei Kindern mit AV-KI nur in 55% (n=36) der Kinder der Fall war (p=0,001). In Assoziation hierzu wurde auch deutlich häufiger die Diagnose Bronchitis bei Kindern mit AV-KI (KI n=18, 28% vs. MI: n=1, 2%, p=0,01) gestellt. Jedoch beschränkten sich die signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen auf diese Ergebnisse.

#### **4.7.3.4 Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Parainfluenzavirus**

Bei Kindern mit PIV-KI wurde am häufigsten RhV als beteiligtes Virus nachgewiesen (n=27, 54% von 50 Kindern mit PIV-KI). Bei Kindern mit PIV-Infektion unterschied sich das klinische Bild zwischen Kindern mit viraler MI und KI nicht signifikant. Lediglich URTI konnten bei Kindern mit PIV-KI tendenziell öfter nachgewiesen werden (MI: n=18, 38% vs. KI: n=27, 54%, p=0,155). Weiter gab es einen signifikanten Unterschied bzgl. des CRP-Wertes: MI: 0,19 mg/dl (IQR 0,08-0,71) vs. KI: 0,43 mg/dl (IQR 0,10-2,14), (p=0,003). Außerdem erhielten Kinder mit PIV-KI initial häufiger eine Therapie mit Antibiotika als Kinder mit viraler MI (MI: n=13, 28% vs. KI: n=25, 50%, p=0,037).

#### **4.7.3.5 Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Bocavirus**

Bei Kindern mit hBoV-KI wurde am häufigsten RhV als beteiligtes Virus nachgewiesen (n=30, 48,4% von 62 Kindern mit hBoV-KI). Auch bei einem

Vergleich von Kindern mit hBoV-MI vs. KI ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Tendenziell zeigten Kinder mit viraler MI etwas mehr Husten (MI: n=16, 73% vs. KI: n=33, 53%, p=0,136). Die Diagnose URTI wurde bei geringfügig mehr hBoV-KI als hBoV-MI gestellt (MI: n=7, 32% vs. KI: n=32, 52%, p=0,139). Die restlichen klinischen Parameter ließen doch keine bedeutenden Unterschiede erkennen.

#### **4.7.3.6 Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Coronavirus**

Bei Kindern mit hCoV-KI wurden am häufigsten RhV und hBoV als beteiligte Viren nachgewiesen (jeweils n=20, 35,1% von 57 Kindern mit hCoV-KI). Kinder im Alter von 0-4 Jahren waren signifikant häufiger bei hCoV-KI vertreten (MI: n=19, 73% vs. KI: n=55, 97%, p=0,004). Weiterhin präsentierten sich Kinder mit hCoV-KI häufiger mit Husten (MI: n=11, 42% vs. KI n=38, 67%, p=0,054). In 23% (n=13) der Fälle mit hCoV-KI wurde ein Kind mit Tachy-/Dyspnoe aufgenommen, dies war nur in 8% (n=2) der hCoV-MI der Fall (p=0,129). Bezüglich sonstiger chronischer Vorerkrankungen zeigte sich ein tendenziell höherer Anteil bei Kindern mit hCoV-MI (MI: n=12, 46% vs. KI: n=14, 25%, p=0,073). Die Verteilung von URTI und LRTI unterschied sich nicht in den beiden Gruppen. Auch sonst konnten keine grundlegenden Differenzen in der Analyse gefunden werden.

#### **4.7.3.7 Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Influenzavirus**

Bei Kindern mit IV-KI wurde am häufigsten RSV als beteiligtes Virus nachgewiesen (n=6, 33,3% von 18 Kindern mit IV-KI). Der Anteil an Kindern zwischen 0-4 Jahren war bei Patienten mit IV-KI signifikant höher (MI: n=30, 57% vs. KI: n=17, 94%, p=0,013). Folglich zeigte dies auch der Altersmedian: MI: 1 Jahr (IQR 1-9) vs. KI: 1 Jahr (IQR 0-2), (p<0,001). Kinder mit IV-MI erhielten dazu wesentlich seltener die Diagnose Bronchitis (MI: n=5, 9% vs. KI: n=6, 33%, p=0,025). Signifikante

Unterschiede in der Symptomatik, Prädisposition, Saisonalität, Labordiagnostik oder Medikation können nicht beschrieben werden.

#### **4.7.3.8 Klinische Charakteristika von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Metapneumovirus**

Bei Kindern mit hMPV-KI wurden am häufigsten hCoV und RhV als beteiligte Viren nachgewiesen (jeweils n=6, 31,6% von 19 Kindern mit hMPV-KI). Beim Vergleich von hMPV-MI mit hMPV-KI wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Während alle 19 Fälle mit hMPV-KI (n=19) zwischen 0-4 Jahre alt waren, lag der Anteil bei Kindern mit hMPV-MI bei 81% (p=0,128). Bezüglich der Saisonalität, Labordiagnostik und Behandlung ergaben sich ebenfalls keine nennenswerten Unterschiede.

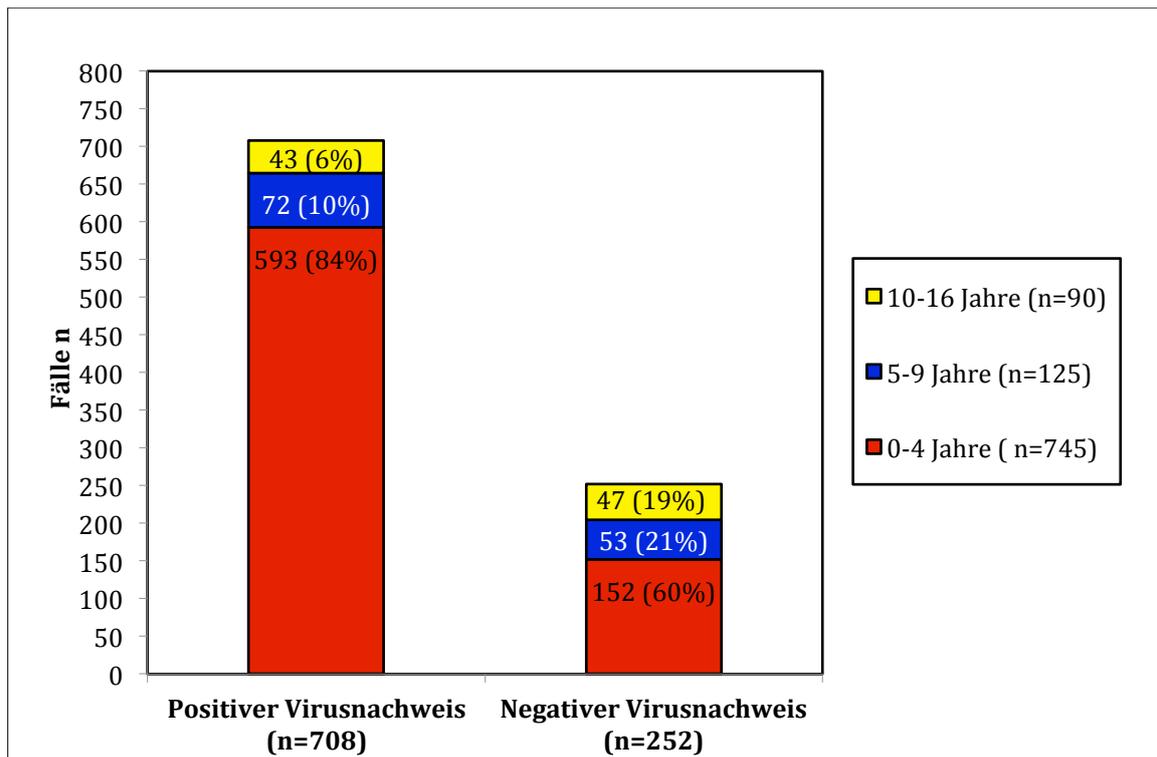
#### **4.8 Vergleich der klinischen Charakteristika hospitalisierter Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit und ohne Nachweis respiratorischer Viren**

Bei 252 der 960 Kinder (26,3%) mit ARE konnte keiner der in der Multiplex-PCR erfassten Erreger identifiziert werden. Eine Infektion mit einem bakteriellen Erreger oder einem Virus, der nicht durch die Nachweismethode erfasst werden konnte, wäre eine plausible Erklärung. Die Prozentangaben der folgenden Analysen beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Fälle der jeweiligen Gruppe (Tab. H im Anhang). Die 708 Kinder mit positivem Virusnachweis waren signifikant jünger als Kinder ohne Virusnachweis (p=<0,001): 84% der Kinder mit viral bestätigter ARE waren zwischen 0-4 Jahre alt, während 60% der Kinder ohne Virusnachweis dieser Altersgruppe zuzurechnen waren (Abb. 19). Der Altersmedian bei Aufnahme der Kinder mit Virusnachweis betrug 1 Jahr (IQR 0-3), bei Kindern ohne Virusnachweis 3 Jahre (IQR 1-8) (p=<0,001). Noch deutlicher kam die Altersdifferenz bei Betrachtung des Altersmedians in Monaten zur Geltung (Viruspositive: 21 Monate (IQR 11-42), Virusnegative: 48 Monate (IQR 15-98), p<0,001). Bezüglich der Symptomatik unterschieden sich die beiden Gruppen

insofern, als dass Kinder mit Virusnachweis häufiger Husten (60% vs. 41%), respiratorische Insuffizienz (17%, vs. 14%), Atemnot (11% vs. 8%), Tachy-/Dyspnoe (20% vs. 11%) und auskultatorische Auffälligkeiten (43% vs. 62%) zeigten ( $p < 0,001$ ). Kinder ohne Virusnachweis präsentierten hingegen häufiger Kopfschmerzen (13% vs. 5%) und eine neurologische Symptomatik (10% vs. 3%) ( $p < 0,001$ ). Auch die klinische Manifestation war nicht einheitlich für beide Gruppen. Kinder mit Virusnachweis zeigten häufiger LRTI (52% vs. 35%,  $p < 0,001$ ), Rhinitis (5% vs. 44%,  $p < 0,001$ ), Pharyngitis (46% vs. 38%,  $p = 0,02$ ) und Bronchitis (33% vs. 14%,  $p < 0,001$ ). Bei Kindern mit negativem Nachweis zeigten sich signifikant häufiger chronische Grunderkrankungen, die nicht einer der im Fragebogen erhobenen Gruppen zugeordnet werden konnten (33% vs. 26%,  $p = 0,03$ ). Außerdem lag bei Kindern ohne Virusnachweis häufiger ein angeborener Herzfehler vor (13% vs. 8%,  $p = 0,016$ ). Auch die saisonale Verteilung variierte zwischen den zwei Patientengruppen: Während die Mehrzahl der viruspositiven Kinder in den ersten beiden Quartalen (Januar-März, April-Juni: 66%) erfasst wurden, traten ARE bei Kindern ohne Virusnachweis vermehrt in den zwei letzten Quartalen (Juli-September, Oktober-Dezember: 54%) auf ( $p = < 0,001$ ). Bei Kindern ohne Virusnachweis lag im Median ein signifikant höherer CRP Wert vor (Virusnegative: 1,19 mg/dl (IQR 0,23-3,58) vs. Viruspositive: 0,8 mg/dl (IQR 0,19-2,51)) ( $p = 0,032$ ). Bezüglich der Therapie unterschieden sich die beiden Gruppen lediglich im Bedarf an Sauerstoff (20% Viruspositive vs. 14% Virusnegative,  $p = 0,001$ ). In einer altersstratifizierten Analyse von Kindern zwischen 0-1 Jahr ( $n = 496$ , davon 80,2% viruspositiv), 2-5 Jahren ( $n = 285$ , davon 75,8% viruspositiv) und  $> 5$  Jahren ( $n = 179$ , davon 52,5% viruspositiv) zeigte sich bei abnehmendem Alter ein steigender Anteil an viruspositiven Kindern ( $p < 0,001$ ). Nur der signifikante Unterschied bzgl. der Saisonalität zeigte sich in allen Altersgruppen. Neurologische Symptome waren nur bei virusnegativen Kindern über 5 Jahren signifikant häufiger. Die übrigen oben genannten Symptome, die Hauptdiagnose LRTI, eine Bronchitis, vermehrter Sauerstoffbedarf und ein angeborender Herzfehler traten nur bei viruspositiven Kindern unter 5 Jahren (entweder in der Gruppe 0-1 Jähriger oder 2-5 Jähriger oder in beiden Gruppen) signifikant häufiger auf. Eine Rhinitis zeigte sich häufiger bei viruspositiven Kindern  $> 5$  Jahren. Bzgl.

einer Pharyngitis, sonstiger chronischer Vorerkrankungen und des CRP-Wertes ergab die Analyse keine signifikanten Unterschiede.

**Abbildung 19: Hospitalisierte Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit positivem und negativem Virusnachweis, stratifiziert nach Altersgruppe, n=960**



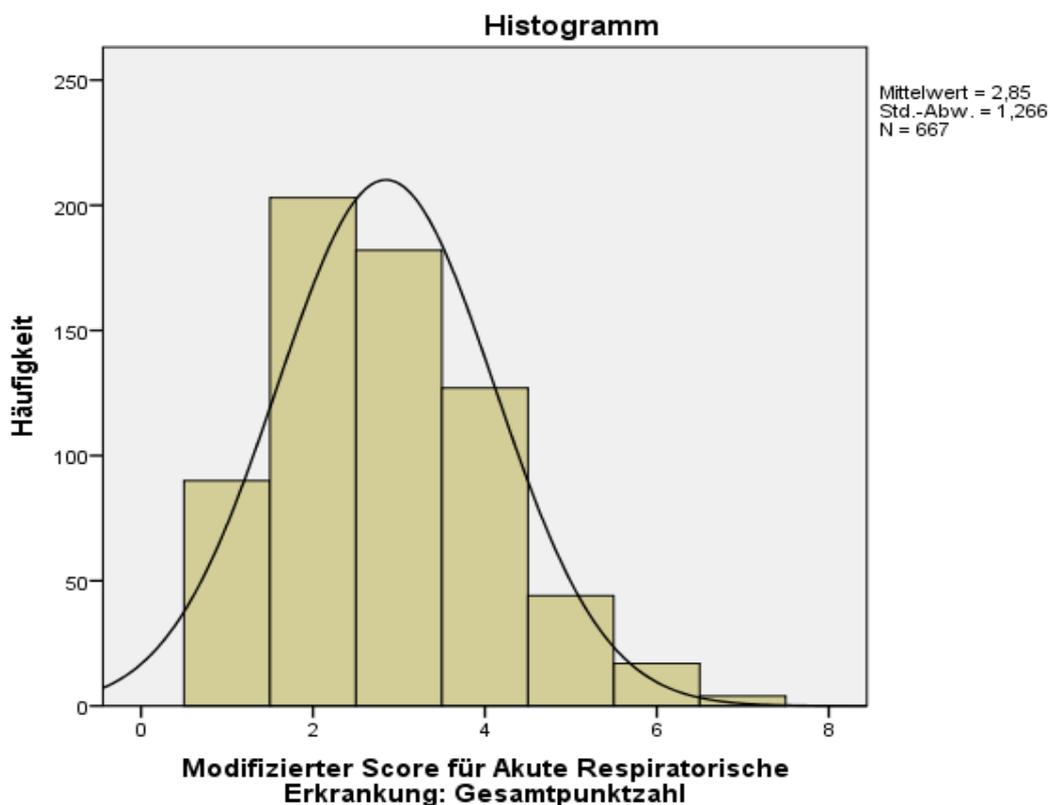
#### 4.9 Klinischer Schweregrad und Krankheitsverlauf bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung

##### 4.9.1 Ergebnisse des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) zur Einschätzung des Schweregrades

Es erfolgte eine retrospektive Einschätzung des Erkrankungszustandes bei Aufnahme (für alle bei Aufnahme erhobenen Parameter: ITEM 1-5 und ITEM 7+8) sowie des Krankheitsverlaufes (mit ITEM 6 (medizinische Intervention)) anhand des in Kapitel 3.4.2 beschriebenen MSARE Scores. Dies war für 667 Kinder möglich, für die zu jedem der Score-Parameter eine Angabe dokumentiert war.

(Ohne Einbezug des Item 6 (medizinische Intervention) konnte der Score für 823 Kinder berechnet werden.) 71,2% (n=475) der 667 Kinder wurden der Kategorie 1 (leichter Verlauf) zugeordnet, 28,1% (n=188) der Kategorie 2 (mittelschwerer Verlauf) und 0,6% (n=4) der Kategorie 3 (schwerer Verlauf). Der Median des MSARE-Score-Ergebnisses betrug 3 (IQR 2-4) (vergleiche Abb.20).

**Abbildung 20: Verteilung der Score-Ergebnisse des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) bei hospitalisierten Kindern, n=667**



**Ergebnisse des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) ohne ITEM 6 (medizinische Intervention)**

Ohne Berücksichtigung des Items 6 (medizinische Intervention), welches der einzige Parameter war, der nicht bei Aufnahme erhoben wurde, befanden sich 97,3% (n=801) von 823 Kindern, für die ein Score ohne Item 6 berechnet werden konnte, in Kategorie 1 (leichter Erkrankungszustand bei Aufnahme). Ca. 3% der

Kinder (n=21) wurden der Kategorie 2 (mittlerer Erkrankungszustand bei Aufnahme) zugeordnet (kein Kind wurde der Kategorie 3 (schwerer Erkrankungszustand bei Aufnahme) zugeordnet). Der Median des MSARE-Score-Ergebnisses für diese Analyse betrug 1 (IQR 0-2).

#### **4.9.2 Assoziation zwischen dem Modifizierten Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) und der Aufenthaltsdauer bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Um der Einschätzung des klinischen Schweregrades einen Parameter gegenüberzustellen, der den Verlauf der Erkrankung zu objektivieren vermag, wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Summenscore und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes bestand. Zur statistischen Analyse wurden Kategorie 2 und 3 zusammengefasst, da ansonsten die Fallzahl in diesen Gruppen sehr klein gewesen wäre. Für 665 Kinder war sowohl ein MSARE-Score ermittelbar, als auch eine vollständige Angabe zum Krankenhausaufenthalt vorhanden. Ohne Berücksichtigung traf dies für 821 Kinder zu. Der Median des Krankenhausaufenthaltes betrug für Kinder mit einem MSARE-Score-Wert der Kategorie "leicht" 3 Tage (IQR 2-5) und der Kategorie "mittel bis schwer" 4 Tage (IQR 3-6), (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0,001$ ). Bei Analyse des MSARE-Score-Wertes ohne ITEM 6 (medizinische Intervention) zeigten sich ähnliche Ergebnisse (Kinder mit MSARE-Kategorie "leicht": Median 3 Tage (IQR 2-5); Kinder mit MSARE-Kategorie "mittel-schwer": Median 4 Tage (IQR 3-6), ( $p < 0,001$ ).

Da eine Verzerrung der Analyse zur Assoziation zwischen Aufenthaltsdauer und MSARE-Score durch bestehende prädisponierende Faktoren vorgelegen haben könnte, wurde die gleiche Untersuchung noch einmal getrennt für Kinder mit und ohne Vorerkrankung vorgenommen. Für 331 Kinder ohne Vorerkrankung konnte ein Score mit allen acht ITEMS berechnet werden, für Kinder mit Vorerkrankung war dies für 336 Fälle möglich. Weder mit noch ohne Berücksichtigung des ITEM 6 (medizinische Intervention) konnte in den beiden Subgruppen ein Zusammenhang hinsichtlich einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer bei höherem MSARE-Score gefunden werden. Die Betrachtung der Verteilung des MSARE-Scores bei

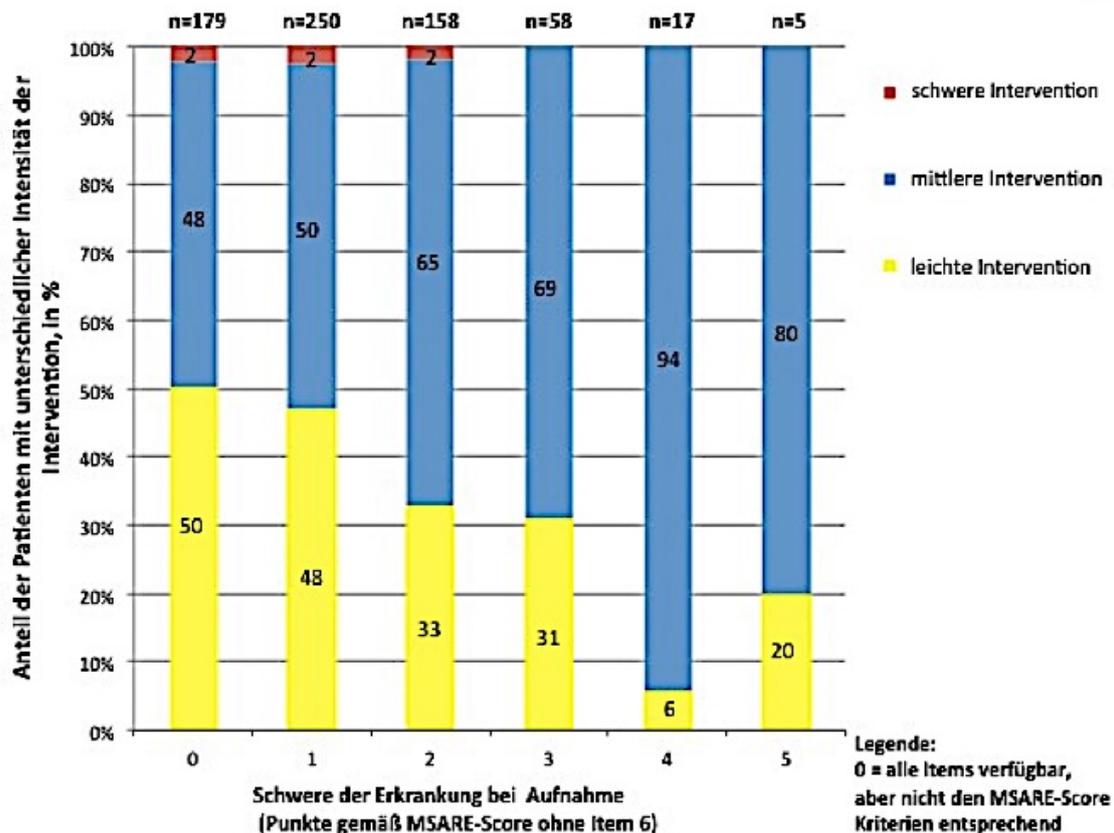
Kindern mit und ohne Vorerkrankung wird genauer in Kapitel 4.10.1.2 abgehandelt.

#### **4.9.3 Einfluss des Items „medizinische Intervention“ auf den Modifizierten Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE)**

Primäres Ziel des MSARE-Scores war eine übersichtliche Beschreibung des Studienkollektivs, um der Fülle der klinischen Parameter gerecht zu werden. So wurde ein Score erstellt, der einige dieser einzelnen Parameter zusammenfasst. Es zeigte sich im vorausgehenden Kapitel dass auch ein initial erhöhter Schweregrad der Symptomatik bei Aufnahme keinen Indikator für einen verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus darstellte. Um diesen Fund besser zu verstehen, wurde im Folgenden untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen MSARE-Score bei Aufnahme und dem Item „medizinische Intervention“ bestand. Es wurde vermutet, dass die Anwendung einer an den bei Aufnahme herrschenden Allgemeinzustand des Kindes angepasste Intervention den Verlauf insofern positiv beeinflusste, sodass Kinder trotz eines höheren Summenscores keinen schwereren Verlauf der Erkrankung durchmachen mussten. Es wurde deutlich, dass sich die Intervention durchaus am Schweregrad der initialen Präsentation des Kindes orientierte. Für 667 Kinder konnte ein MSARE-Score ohne Item 6 berechnet und zugleich die medizinischen Intervention ermittelt werden. 54,7% (n=260) der Kinder mit einem Score zwischen 0-3 (leichter Verlauf) erhielten eine leichte Intervention (sympt. Therapie, Nasentropfen, Antipyrese etc.) und 45,3% (n=215) der Kinder mit leichtem Verlauf wurden mit einer mittel-schweren medizinischen Intervention (Inhalativa, Sauerstoffgabe, CPAP, etc.) therapiert. Bei Patienten, die der Kategorie 2 (Summenscore 4-6) zugeordnet wurden, fand man einen deutlich geringeren Prozentsatz an Kindern, die eine leichte Intervention erhielten (n=20, 10,4%) und einen wesentlich größeren Anteil an Kindern, bei welchen eine mittlere bis schwere Intervention angewendet wurde (n=172, 89,6%). Folglich war eine Tendenz zur intensiveren Intervention bei Kindern mit steigendem MSARE-Score erkennbar. Anzumerken ist, dass Kategorie 3 nicht besetzt war, da nur Score-Ergebnisse von 0-5 vorlagen. Das Balkendiagramm in Abb. 21 visualisiert den Grad der medizinischen Intervention bei steigender Score-

Punktezahl. Auffällig ist, dass bei 13 Fällen eine schwere Intervention notwendig war, obwohl ein sehr niedriger MSARE-Score (0-2 Punkte) vorlag. Bei zehn dieser Patienten war dies bedingt durch eine vorbestehende Grunderkrankung, bei einem Patienten aufgrund eines Polytraumas (MSARE-Score 1), bei einem weiteren Fall aufgrund einer schweren nicht ARE-assoziierten Erkrankung (schwere Orbita-Komplikation bei Pansinusitis, MSARE-Score 1) und bei einem Patienten bestanden bei vorherrschender Bronchitis nur eine verminderte Sauerstoffsättigung sowie eine verminderte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme (MSARE-Score von 2). Obwohl diese Patienten ein schweres Krankheitsbild aufwiesen, wurde eine niedrigerer Summenscore ermittelt, da zum einen vorwiegend ARE-spezifische Symptome in die Berechnung des Scores eingingen und zum anderen die medizinische Intervention, die das Score-Ergebnis noch einmal entscheidend erhöht hätte, als Item wegfiel.

**Abbildung 21: Vergleich der medizinischen Intervention zwischen hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und unterschiedlichem Modifizierten Score für Akute Respiratorische Erkrankungen ((MSARE) ohne Item 6), n=667**



Diese Tatsache führte dazu, dass eine Analyse bezüglich der Korrelation zwischen Intervention und MSARE-Score ohne Item 6 erneut durchgeführt wurde, unter Berücksichtigung der Kinder, bei denen keine Vorerkrankung vorlag (n=331). Auch hier zeigten sich ähnliche Funde, wodurch eine Verzerrung der Ergebnisse durch prädisponierende Faktoren weitgehend ausgeschlossen werden konnte. 153 Kinder (n=61%) der Kategorie 1 erhielten eine leichte, 98 Patienten (39%) eine mittlere bis schwere Intervention. In Kategorie 2 erhielten 13 Kinder (16,3%) eine leichte und 67 Patienten (83,8%) eine mittlere bis schwere Intervention.

#### **4.9.4 Korrelation zwischen Modifizierten Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) und spezifischer Virusinfektion bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Um den Fragen nachzugehen, ob die virale Ätiologie einen Einfluss auf die Schwere des Krankheitsverlaufes hatte und ob virale MI und KI sich hinsichtlich der Schwere des Erkrankungszustandes bei Aufnahme unterschieden, wurde der MSARE-Score als Messgröße für die Schwere der Manifestation einer ARE herangezogen. Aus 508 Kindern mit viraler MI war für 357 Kinder ein MSARE-Score zu ermitteln. Für jeden respiratorischen Virus wurde der Anteil der Kinder, die in Kategorie 1, 2 oder 3 eingeordnet wurden, bestimmt. Die zwei letzteren Kategorien wurden aufgrund kleiner Fallzahlen in eine Kategorie zusammengefasst. Es lässt sich sagen, dass ein signifikanter Unterschied bezüglich des Schweregrades des Krankheitsverlaufes sowie des Erkrankungszustandes bei Aufnahme zwischen Kindern mit unterschiedlicher viraler Infektion bestand ( $p=0,001$ ). Bei RhV, IV, PIV, AV, CoV, EV, PV und RhV/EV war der Anteil an Kindern, bei welchen ein leichter Krankheitsverlauf angenommen wurde, wesentlich höher (zwischen 71,0% und 89,7%, s. Tab. 13). Bei RSV, hBoV und hMPV hingegen war das Verhältnis an Kindern mit leichtem und mittlerem bis schwerem Verlauf der ARE nahezu ausgeglichen (zwischen 50,0% und 52,9% MSARE-Kategorie 1). Folglich lag für zuletzt genannte drei Viren möglicherweise häufiger ein schwerer Krankheitsverlauf als bei anderen Viren vor. Für 436 Kinder mit viraler MI war ein MSARE-Score ohne ITEM 6 (Schweregrad bei Aufnahme) zu erheben. Auch hier zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zur vorhergehenden Analyse, weswegen hier auf eine genaue Darstellung der Zahlen verzichtet wurde.

**Tabelle 13: Verteilung der Kategorien des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) (0-3: leichter Verlauf; >3 mittlerer-schwerer Verlauf) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung sortiert nach viralen Erregern, n=357**

<b>Virus</b>	<b>N<sub>ges</sub></b>	<b>MSARE-Kategorie 1 (leichter Verlauf) (n=248)</b>	<b>MSARE-Kategorie 2+3 (mittlerer-schwerer Verlauf)(n=109)</b>
<b>RhV</b>	118	84 (71,2)	34 (28,8)
<b>RSV</b>	61	32 (52,5)	29 (47,5)
<b>IV</b>	34	29 (85,3)	5 (14,7)
<b>PIV</b>	31	22 (71,0)	9 (29,0)
<b>AV</b>	29	26 (89,7)	3 (10,3)
<b>CoV</b>	16	14 (87,5)	2 (12,5)
<b>hBoV</b>	17	9 (52,9)	8 (47,1)
<b>hMPV</b>	28	14 (50,0)	14 (50,0)
<b>EV</b>	8	6 (75,0)	2 (25,0)
<b>PV</b>	2	2 (100,0)	-
<b>RhV/EV</b>	13	10 (76,9)	3 (23,1)

Bezüglich der Analyse für MI und KI konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Aus 667 Kindern, für die ein MSARE-Score berechnet werden konnte, waren 514 Kinder viruspositiv (vgl. Tabelle 14). Es lagen 357 MI und 157 KI vor. Der Anteil an Kindern mit MSARE-Score der Kategorie 1 (leichter Krankheitsverlauf) war bei Fällen mit MI mit 69,5% (n=248) nahezu genauso groß wie bei Kinder mit KI mit 66,9% (n=105). Folglich waren die Prozentsätze für Kinder, die der Kategorie 2 und 3 (mittlerer-schwerer Krankheitsverlauf) zugeordnet wurden, ebenfalls ähnlich (MI: n=109, 30,5% vs. KI n=52, 33,1%). Auch ohne Berücksichtigung von ITEM 6, konnte kein wesentlicher Unterschied bezüglich der Verteilung des MSARE-Scores gefunden werden.

**Tabelle 14: Verteilung der Kategorien des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) (0-3: leichter Verlauf; >3 mittlerer-schwerer Verlauf) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Mono- und Koinfektion, n=514**

<b>Virus</b>	<b>N<sub>ges</sub></b>	<b>MSARE-Kategorie 1 (leichter Verlauf) (n=353)</b>	<b>MSARE-Kategorie 2+3 (mittlerer-schwerer Verlauf)(n=161)</b>
<b>Monoinfektion</b>	357	248 (69,5)	109 (30,5)
<b>Koinfektion</b>	157	105 (66,9)	52 (33,1)

Berücksichtigt man nun jedoch, dass der Effekt des Alters der Kinder in den vorherigen Analysen außer Acht gelassen wurde, so erschien eine Altersstratifizierung mit erneuter Analyse des gleichen Sachverhaltes als durchaus sinnvoll. Hierzu wurde das Studienkollektiv in 4 Kategorien eingeteilt, wobei ausreichend große Fallzahlen für eine sinnvolle Gegenüberstellung angestrebt wurden. Aus 357 Kindern mit viraler MI, für die ein MSARE-Score berechenbar war, konnten 94 Kinder (26,3%) <1 Jahr, 152 Kinder (42,6%) zwischen 1-2 Jahren, 62 Kinder (17,4%) zwischen 3-5 Jahren und 49 Kinder (13,7%) von 6-16 Jahren zur Analyse der Assoziation zwischen MSARE-Score und viraler MI herangezogen werden. Für den nach Alter stratifizierten Vergleich zwischen viraler MI und KI und MSARE-Score wurden zur Gesamtanalyse stimmige Ergebnisse ermittelt. Lediglich das Verhältnis zwischen leichten und mittleren bis schweren Krankheitsverläufen war in der Altersgruppe zwischen 6 und 16 Jahren bei MI hin zu leichteren Verläufen (n=37, 75,5%) verschoben, wohingegen sich bei KI ein ausgewogenes Verhältnis zeigte.

**Tabelle 15: Verteilung der Kategorien des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) (0-3: leichter Verlauf; >3 mittlerer-schwerer Verlauf) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Monoinfektion nach Alter stratifiziert, n=357**

<b>Virus-Monoinfektion (altersstratif.)</b>	<b>N<sub>ges</sub></b>	<b>MSARE-Kategorie 1 (leichter Verlauf) (n=248) (%)</b>	<b>MSARE-Kategorie 2+3 (mittlerer-schwerer Verlauf)(n=109) (%)</b>
<1 Jahr	94	69 (73,4)	25 (26,6)
1-2 Jahre	152	106 (69,7)	46 (30,3)
3-5 Jahre	62	36 (58,1)	26 (41,9)
6-16 Jahre	49	37 (75,5)	12 (24,5)

**Tabelle 16: Verteilung der Kategorien des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) (0-3: leichter Verlauf; >3 mittlerer-schwerer Verlauf) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Koinfektion nach Alter stratifiziert, n=157**

<b>Virus-Koinfektion (altersstratif.)</b>	<b>N<sub>ges</sub></b>	<b>MSARE-Kategorie 1 (leichter Verlauf) (n=105) (%)</b>	<b>MSARE-Kategorie 2+3 (mittlerer-schwerer Verlauf)(n=52) (%)</b>
<1 Jahr	46	34 (73,9)	12 (26,1)
1-2 Jahre	91	61 (67,0)	30 (33,0)
3-5 Jahre	18	9 (50,0)	9 (50,0)
6-16 Jahre	2	1 (50,0)	1 (50,0)

#### 4.9.5 Korrelation zwischen dem Modifizierten Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) und dem Alter von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkankung

Ob ein Unterschied des MSARE-Ergebnisses für die einzelnen Altersgruppen besteht, soll kurz in diesem Abschnitt beschrieben werden. Sowohl ohne als auch mit Berücksichtigung des Items 6 fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen ( $p=0,041$  für MSARE und  $p=0,026$  für MSARE ohne Item 6). Es überwog stets der Anteil an Kindern mit leichtem Krankheitsverlauf bzw. leichter Schwere des Erkrankungszustandes bei Aufnahme. Jedoch war der prozentuale Anteil an Patienten mit leichtem Erkrankungszustand bei Kindern zwischen 3-5 Jahren etwas niedriger und bei Kindern zwischen 6-16 Jahren etwas höher. Letzteres konnte nur bei Ausschluss von Item 6 beobachtet werden. Die Tabellen 17 und 18 sollen eine Übersicht der Analyse liefern. Man bedenke erneut, dass sich die Kategorien bei der altersstratifizierten Analyse des MSARE-Scores (mit ITEM 6) auf den Krankheitsverlauf und bei der Analyse des MSARE-Score\* (ohne Item 6) auf den Erkrankungszustand bei Aufnahme beziehen.

**Tabelle 17: Altersstratifizierte Schweregradeinschätzung durch den Modifizierten Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkankung, n=667**

Altersgruppe (Jahre)	N <sub>ges</sub> mit MSARE	MSARE-Kat. leicht, n (%)	MSARE-Kat. mittel-schwer, n (%)
< 1	171	129 (75,4)	42 (24,6)
1-2	283	204 (72,1)	79 (27,9)
3-5	114	69 (60,5)	45 (39,5)
6-16	99	73 (73,7)	26 (26,3)

**Tabelle 18: Altersstratifizierte Schweregradeinschätzung durch den Modifizierten Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE\*) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkankung\*, n=823**

<b>Altersgruppe (Jahre)</b>	<b>N<sub>ges</sub> mit MSARE *</b>	<b>MSARE *-Kat. leicht, n (%)</b>	<b>MSARE *-Kat. mittel-schwer, n (%)</b>
<b>&lt; 1</b>	200	158 (79,0)	42 (21,0)
<b>1-2</b>	331	252 (76,1)	79 (23,9)
<b>3-5</b>	142	97 (68,3)	45 (31,7)
<b>6-16</b>	150	124 (82,7)	26 (17,3)

\* MSARE ohne ITEM 6 (medizinische Intervention); MSARE\*-Kategorien zum Erkrankungszustand bei Aufnahme vs. MSARE-Kategorien zum Krankheitsverlauf

#### **4.9.6 Einschätzung des Schweregrades anhand weiterer Parameter bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkankung**

Der klinische Schweregrad der Erkrankung kann zudem mittels objektiverer Parameter, wie Krankenhausaufenthaltsdauer, Sauerstoffbedarf und Aufenthalt auf der Intensivstation eingeschätzt werden. Diese Parameter waren (bis auf Sauerstoffbedarf) nicht im MSARE-Score enthalten, jedoch wurden diese innerhalb der Subgruppenanalysen bereits zuvor genannt. Daher wird an dieser Stelle lediglich auf die Übersichtstabelle (Tabelle J im Anhang) verwiesen, welche die Ergebnisse der Analyse oben genannter Parameter für unterschiedliche Subgruppen im Vergleich (einzelne virale MI, MI und KI gesamt, Kinder unterschiedlicher Altersgruppe und Kinder mit und ohne unterschiedlicher prädisponierender Faktoren) zusammenfasst. Die Untersuchung zu den einzelnen prädisponierenden Faktoren bezüglich der objektiveren Parameter wird genauer in Kapitel 4.10.1.2 beschrieben.

#### **4.10 Prädisponierende Faktoren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkankung**

Aus 481 Kindern mit einer oder mehreren vordefinierten Vorerkrankungen, wiesen 250 Kinder nur eine dieser Vorerkrankungen auf. Zur isolierten Betrachtung der Bedeutung des jeweiligen prädisponierenden Faktors beschränkte sich die Analyse auf diese 250 Fälle. Die Prozentangaben beziehen sich auf diese Patienten. Zudem soll untersucht werden, inwiefern bestimmte Vorerkrankungen den Krankheitsverlauf und den Schweregrad der Infektion mitbestimmen.

Um mit adäquaten Fallzahlen analysieren zu können, wurden die erfassten prädisponierenden Faktoren in folgende Gruppen zusammengefasst: Frühgeburtlichkeit (n=25, 10%), vorbestehende Lungenerkrankungen (Bronchopulmonale Dysplasie, Asthma, Mukoviszidose, sonstige chronische Lungenerkrankung) (n=67, 26,8%), organisch bedingte Vorerkrankung (Herzfehler, nephrologische und neurologische Vorerkrankung) (n=49, 19,6%), Immundefizienz (angeborener Immundefekt, onkologisch-hämatologische Vorerkrankung, Immunsuppression) (n=27, 10,8%) und sonstige Vorerkrankungen (n=82, 32,8%).

##### **4.10.1 Häufigkeit der Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankung (V-ARE) bei hospitalisierten Kindern mit prädisponierenden Faktoren**

Bei 70,8% (n=177) der 250 Kinder mit isoliert vorliegender Vorerkrankung konnte ein positiver Virusnachweis registriert werden. Dabei war mit 80,6% (n=54) der Kinder mit vorbestehender Lungenerkrankung (n=67) der prozentuale Anteil an Kindern mit Virusinfektion am höchsten, gefolgt von Kindern mit Immundefizienz (n=21, 77,8% von n=27) und Kindern mit sonstigen Vorerkrankungen (n=56, 68,3% von n=82). Der Anteil an MI bzw. KI variierte zwischen den einzelnen Gruppen an Vorerkrankungen nicht wesentlich, wobei stets MI überwogen (vergleiche Tab. 19).

Erneut war die Gruppe der Kinder mit vorbestehender Lungenerkrankung die Gruppe, in welcher der höchste Prozentsatz an Kindern mit viraler KI bestand

(n=19, 35,2% von n=54), gefolgt von Kindern mit Frühgeburtlichkeit in der Anamnese (n=5, 31,3% von n=16) und Kindern mit sonstiger Vorerkrankung (n=17, 30,4% von n=56).

**Tabelle 19: Häufigkeit der Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankung (V-ARE) bei hospitalisierten Kindern mit isoliert vorliegendem prädisponierendem Faktor in Kategorien, n=250**

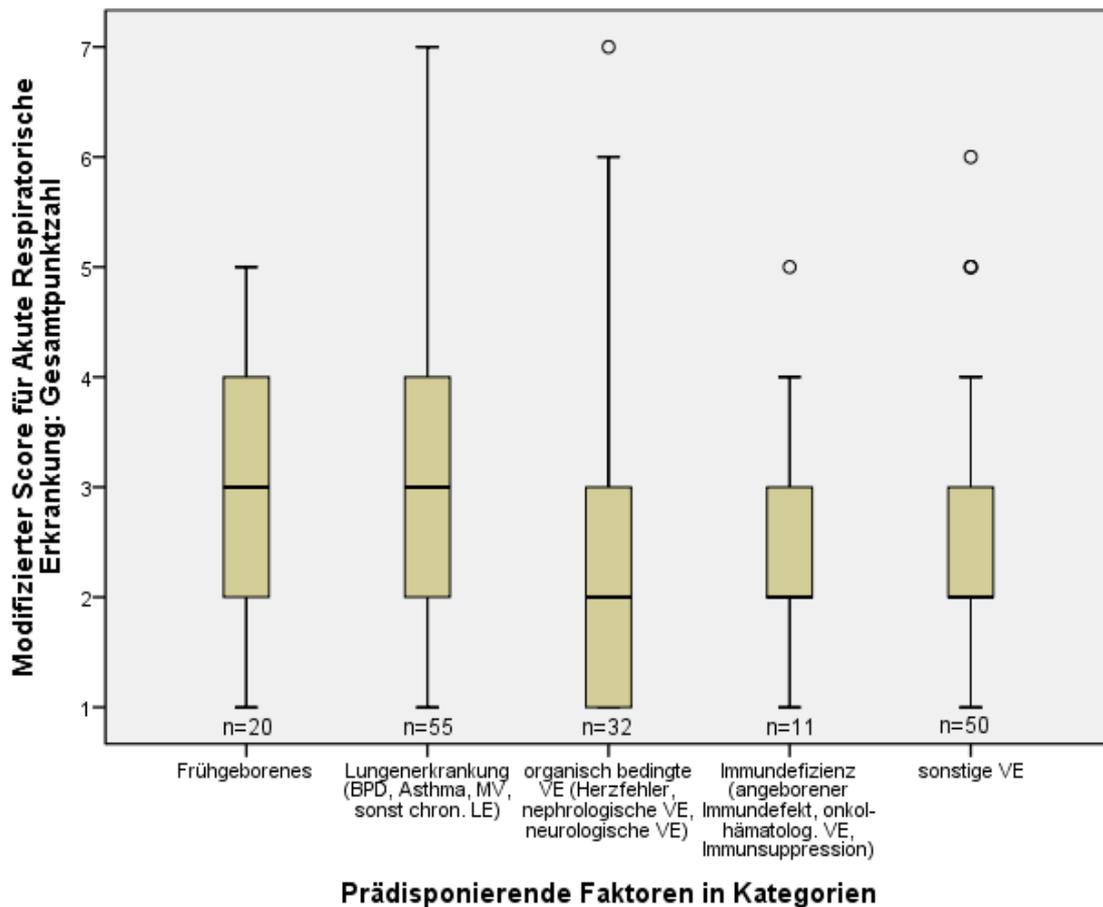
<b>Vorerkrankung-Kategorie</b>	<b>N<sub>ges</sub></b>	<b>Positiver Virusnachweis n (%)</b>	<b>Mono-infektion n (%)</b>	<b>Ko-infektion n (%)</b>
<b>Frühgeburtlichkeit</b>	25	16 (64)	11 (69)	5 (31)
<b>Lungenerkrankung</b>	67	54 (81)	35 (65)	19 (35)
<b>organisch bedingte VE</b>	49	30 (61)	23 (77)	7 (23)
<b>Immundefizienz</b>	27	21 (78)	15 (71)	6 (29)
<b>Sonstige VE</b>	82	56 (68)	39 (70)	17 (30)

#### **4.10.2 Einfluss prädisponierender Faktoren auf den Krankheitsverlauf und den Schweregrad der Akuten Respiratorischen Erkrankung bei hospitalisierten Kindern**

Zur Einschätzung der Bedeutung der prädisponierenden Faktoren für den Krankheitsverlauf und die Schwere der ARE wurde der MSARE-Score, sowie die drei Parameter Krankenhausaufenthaltsdauer, Sauerstoffbedarf und Intensivstationsaufenthalt herangezogen. Im Folgenden wurde der Punktwert des MSARE-Scores für die Patienten mit nur einer Vorerkrankung untersucht. Die möglichen erfassten prädisponierenden Faktoren wurden bei der Analyse in übergeordnete Gruppen zusammengefasst. Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass Kinder mit Frühgeburtlichkeit sowie bestehender Lungenerkrankung einen höheren Prozentsatz mit mittlerem bis schwerem MSARE-Score im Vergleich zu Kindern mit anderen Vorerkrankungen aufwiesen (Frühgeborene n=6, 30% von n=20, Kinder mit Lungenerkrankung: n=27, 49,1% von n=55, Kinder mit einer anderen

Vorerkrankung zwischen 12,5-20,0% der Kinder in Kategorie mittel-schwer,  $p=0,002$ ). Ähnliche Ergebnisse konnten ohne Berücksichtigung des Items 6 gefunden werden. Die folgende Abbildung 22 bezieht sich auf alle Kinder, bei denen nur eine Vorerkrankung dokumentiert wurde und ein MSARE-Score berechnet werden konnte.

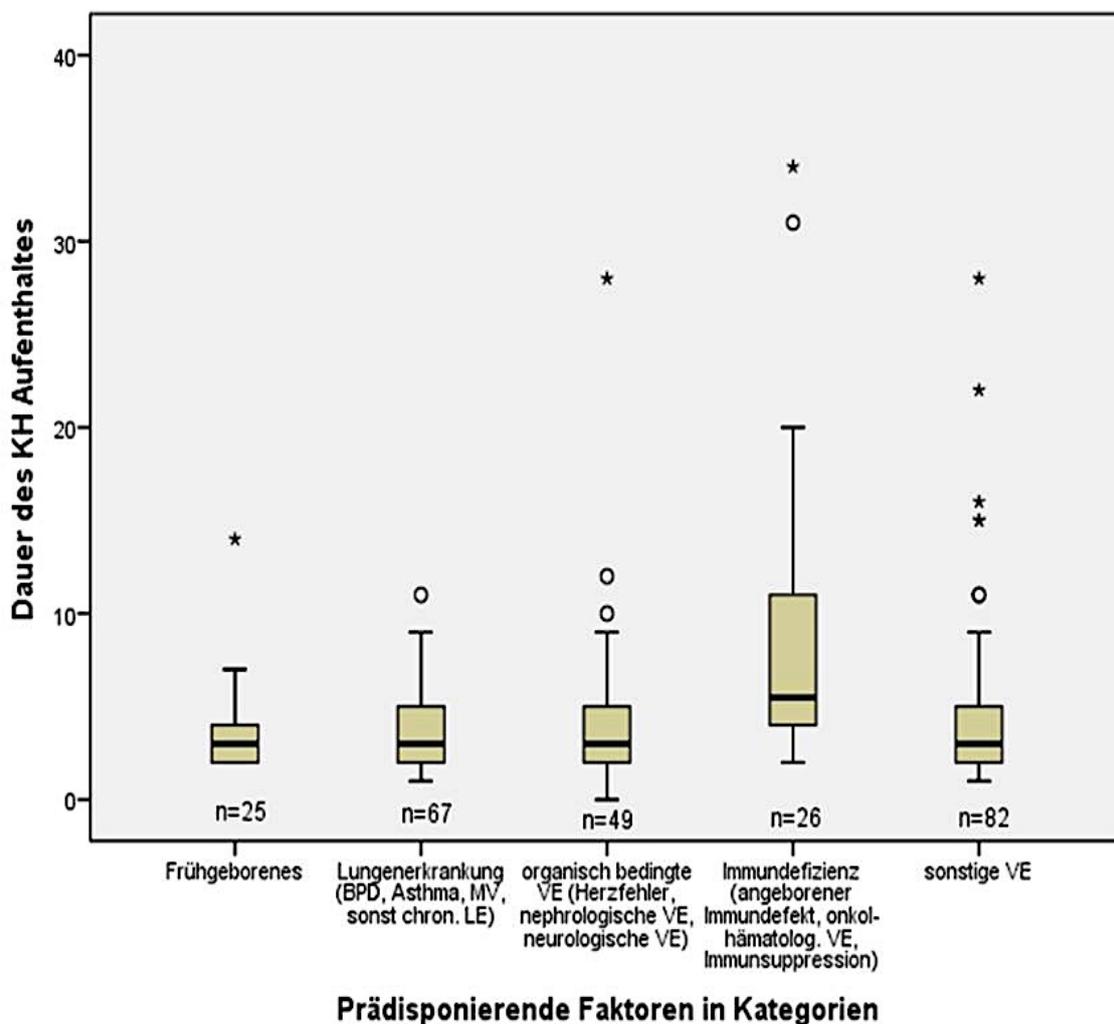
**Abbildung 22: Modifizierter Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung sortiert nach gruppierten Vorerkrankungen, n=168**



Neben der Analyse des Punktwertes des MSARE-Scores wurden die Kinder mit prädisponierenden Faktoren noch bezüglich weiterer Schweregradparameter (Krankenhausaufenthaltsdauer, Sauerstoffbedarf und Intensivstationsaufenthalt), untersucht. An dieser Stelle wurden erneut die einzelnen Gruppen, welchen die

verschiedenen prädisponierenden Faktoren zugeordnet wurden, zur Analyse herangezogen. Ein signifikanter Unterschied zum Rest der Kinder mit Vorerkrankung konnte bei Kindern mit Immundefizienz bezüglich der Krankenhausaufenthaltsdauer gefunden werden: Median 6 Tage (IQR 4-11) vs. Median 3 Tage (bei unterschiedlichen IQRs) der restlichen Gruppen ( $p=0,01$ ). Im unten folgenden Boxplot (Abb. 23) wurde ein Fall mit Immundefizienz ausgeschlossen, der bei bestehendem Myelodysplastischem Syndrom und Graft versus host disease eine Krankenhausaufenthaltsdauer von 118 Tagen aufwies.

**Abbildung 23: Krankenhausaufenthaltsdauer bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und gruppierten Vorerkrankungen, n=249**



Außerdem bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich des Sauerstoffbedarfs zwischen den einzelnen Gruppen: 32,8% (n=22) von 67 Kindern mit vorbestehender Lungenerkrankung benötigten eine Sauerstofftherapie. Dies war ebenfalls bei 20% (n=5) von 25 Kindern mit Frühgeburtlichkeit der Fall. Der Rest der Kinder mit anderen Vorerkrankungen benötigte in 7,4%-12,2% eine Sauerstofftherapie (p=0,003). Die Notwendigkeit eines intensivstationären Aufenthaltes unterschied sich nicht wesentlich zwischen den einzelnen Gruppen.

#### **4.11 Vergleich der Laborparameter bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viralem und bakteriellem Nachweis**

Im standardisierten Fragebogen wurden auch die Laborparameter bei Aufnahme erhoben. Es sollte anhand dieser ermittelt werden, ob sich Kinder mit viraler Infektion (n=63) von Patienten mit viraler Infektion und bakteriellem Nachweis (n=76) und Kindern ohne Virusnachweis, aber Nachweis eines bakteriellen Erregers (n=38) bezüglich der Werte des Blutbildes und des CRP-Wertes unterscheiden. Zu beachten ist erstens, dass nur bakterielle Nachweise in einem respiratorischen Sekret berücksichtigt wurden und zweitens, dass nicht immer bei allen Fällen die Laborwerte bei Aufnahme vollständig im Arztbrief dokumentiert waren. Außerdem wurden bakterielle Nachweise nicht systematisch erhoben. Der Median des CRP-Wertes bei Kindern mit viraler Infektion war mit 0,72 mg/dl (IQR 0,18-2,32) signifikant geringer, verglichen mit dem Wert von Kindern mit viraler Infektion und zusätzlich bakteriellem Nachweis: 2,08 mg/dl (IQR 0,32-4,13) und Kindern mit bloßem bakteriellem Nachweis ohne Virusnachweis: 1,95 mg/dl (IQR 0,76-3,89), ( $p < 0,001$ ). Auch bezüglich der Anzahl der Leukozyten bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den drei untersuchten Gruppen ( $p = 0,002$ ). Während Kinder mit Virusnachweis im Median 11.000 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  (IQR 7.870-15.100) bei Aufnahme im Blutbild aufwiesen, waren es bei Kindern mit Virusinfektion und bakteriellem Nachweis 13.810 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  (IQR 10.100-17.300) und bei Fällen mit bloßem bakteriellem Nachweis 10.600 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  (IQR 7.750-13.995). Daran angelehnt war auch die Häufigkeit einer Leukozytose signifikant unterschiedlich zu bewerten: Kinder mit sowohl viralem als auch bakteriellem Nachweis zeigten in 76,3% (n=58 von n=76) eine Leukozytose. Bei Kindern mit bloßem bakteriellen Nachweis war dies in 57,9% (n=22 von n=38) und bei Kindern mit viraler Infektion in 56,0% (n=354 von n=632) der Fall, ( $p = 0,021$ ). Das Auftreten einer Leukopenie war nur in 16 Fällen dokumentiert, von denen 15 Fälle bei viraler MI auftraten (2,4% von n=632). Die kleine Fallzahl ließ keine sinnvolle statistische Testung zu. Auch bezüglich der bei Aufnahme ermittelten Anzahl an Neutrophilen im Blut konnte ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,023$ ) gefunden werden. Der höchste Prozentsatz an Neutrophilen im Blut

wurde bei Kindern mit sowohl viralem als auch bakteriellem Nachweis gefunden (Median 63,4% (IQR 48,9%-75,4%)), gefolgt von Kindern mit bakteriellem Nachweis (Median 62,5% (IQR 41,3%-76,0%)). Kinder mit viraler Infektion wiesen im Median einen Wert von 58,0% (IQR 39,3%-71,2%) auf. Auch für den Anteil an Lymphozyten im Blut konnte mit einem p-Wert von 0,009 ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen verzeichnet werden. Kinder mit viraler Infektion präsentierten sich mit einem medianen Anteil von 28,4% (IQR 16,1%-44,0%) an Lymphozyten im Blut, wohingegen bei Kindern mit bloßem bakteriellem Nachweis ein Median von 24,2% (IQR 12,4%-36,2%) und bei Aufnahme von Kindern mit Virusinfektion und bakteriellem Nachweis ein medianer Anteil von 20,0% (IQR 13,35%-35,8%) Lymphozyten im Blut nachweisbar war. Kein signifikanter Unterschied konnte für die Anzahl an Thrombozyten bei Aufnahme entdeckt werden.

#### **4.12 Pharmakologische Therapie und Antibiotikagebrauch bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Untersucht werden sollte, ob sich die Intensität der medikamentösen Behandlung sowie der Einsatz von Antibiotika zwischen den folgenden einzelnen Subgruppen unterschied: Kinder mit und ohne Virusnachweis, Kinder mit bakteriellem Nachweis und Virusnachweis, Kinder mit MI und KI (allgemein und für einzelne virale Erreger) sowie Fälle mit isoliertem bakteriellem Nachweis im respiratorischen Sekret. Darüber hinaus wurde die Behandlungsintensität für die einzelnen respiratorischen Erreger und die Häufigkeit der Vorbehandlung im Studienkollektiv ermittelt.

##### **4.12.1 Bedeutung des Erregernachweises für die Verwendung von Antibiotika bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Die Frage, ob der Virusnachweis die Häufigkeit einer antibiotischen Therapie beeinflusste, kann in der Untersuchung nur bedingt beantwortet werden, da lediglich das Vorliegen eines applizierten Antibiotikums, nicht jedoch der genaue

Zeitraum analysiert wurde. Anzunehmen ist jedoch, dass Kinder mit positivem Virusnachweis lediglich bis zum Erhalt des negativen Bakterien- und positiven Virusnachweises die Antibiotikatherapie erhielten. Bei Kindern mit viraler MI erhielten hierbei am häufigsten Kinder mit hMPV-Infektion (n=23, 62%) und Kinder mit AV-Infektion (n=24, 59%) eine antibiotische Therapie. Es bestand jedoch nur ein geringer Unterschied zwischen Anwendung von Antibiotika bei Kindern mit Virusnachweis (n=331, 47% von n=708) und Kindern ohne Virusnachweis (n=129, 51% von n=252), (p=0,241). Zu beachten ist stets, dass sich unter den Kindern mit positivem und negativem Virusnachweis eventuell bakterielle Infektionen, die nicht systematisch erfasst wurden, sowie Virusinfektionen mit Viren, die nicht durch die Multiplex-PCR Diagnostik nachweisbar waren, verbergen konnten. Vergleich man jedoch die Kinder mit bakteriellem Nachweis in einem respiratorischen Sekret mit Kindern ohne bakteriellen Nachweis, so konnte ein signifikanter Unterschied gefunden werden: 80,7% (n=92 von n=114) der Kinder mit Nachweis eines bakteriellen Erregers erhielten eine Antibiotikatherapie, während dies nur bei 43,5% (n=368 von 846) der Kinder ohne bakteriellen Nachweis der Fall war (p<0,001). Für Kinder mit bakteriellem Nachweis in einem respiratorischen Sekret und Virusnachweis wurden 82,9% (n=63 von n=76) der Kinder mit einer Antibiotika Therapie behandelt. Zwischen Kindern mit viraler MI und KI bestand mit einer Häufigkeit einer antibiotischen Therapie von 47% der Kinder der jeweiligen Gruppe kein wesentlicher Unterschied (MI: n=237 von n=508 vs. KI: n=94 von n=200, p=1,000). Bei Vergleich von MI und KI einzelner respiratorischer Viren konnte nur bei PIV ein signifikanter Unterschied (p=0,037) gefunden werden: während Kinder mit PIV-MI in 28% (n=13 von n=47) der Patienten eine Antibiotika Therapie erhielten, kam diese Therapieform bei 50% (n=25 von n=50) der Kinder mit PIV-KI zum Einsatz.

#### **4.12.2 Bedeutung des Erregernachweises für die Intensität der medikamentösen Therapie bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Um die Intensität der Behandlung einschätzen zu können, wurde erneut die Einteilung der angewendeten Medikamente des MSARE-Scores herangezogen. 758 Kinder mit Angabe zu medikamentösen Behandlung konnten für den Vergleich zwischen Fällen mit und ohne Virusnachweis analysiert werden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Behandlungsintensität in den zwei Gruppen. Kinder ohne Virusnachweis erhielten in 49,7% der Fälle (n=88 von n=177) eine mittelintensive Intervention (siehe Methodik, Kap 3.4.2), Kinder mit Virusnachweis jedoch in 62,0% (n=360 von n=581) der Fälle, (p=0,004). Für 408 Kinder mit Nachweis einer viralen MI war die medikamentöse Therapie ausreichend dokumentiert worden. Beim Vergleich der Intensität der medikamentösen Therapie zwischen den einzelnen Viren, konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied registriert werden (p=0,001). Kinder, bei denen eine Infektion mit RSV, RhV, PIV, hCoV, hBoV, hMPV und PV (kleine Fallzahl, daher eingeschränkte Verwertbarkeit des Ergebnisses) vorlag, erhielten überwiegend eine mittlere-schwere Medikation. Fälle, bei denen ein positiver Virusnachweis für IV, AV, EV oder RhV/EV vorlag, wurden in der Mehrheit mit einer leichten Therapie versorgt. Genauere Angaben können der folgenden Tabelle 20 entnommen werden. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtfallzahl der Infektionen mit dem jeweiligen Virus.

**Tabelle 20: Intensität der Intervention bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Monoinfektion, n=408**

<b>Virus</b>	<b>N<sub>ges</sub></b>	<b>leichte Intervention* n (%)</b>	<b>mittelintensive Intervention** n (%)</b>
<b>RhV</b>	136	49 (36,0)	87 (64,0)
<b>RSV</b>	70	7 (10,0)	63 (90,0)
<b>IV</b>	35	23 (65,7)	12 (34,3)
<b>PIV</b>	38	17 (44,7)	21 (55,3)
<b>AV</b>	31	26 (83,9)	5 (16,1)
<b>CoV</b>	20	6 (30,0)	14 (70,0)
<b>hBoV</b>	18	2 (11,1)	16 (88,9)
<b>hMPV</b>	33	11 (33,3)	22 (66,7)
<b>EV</b>	11	9 (81,8)	2 (18,2)
<b>PV</b>	2	0 (0)	2 (100,0)
<b>RhV/EV</b>	14	10 (71,4)	4 (28,6)

**\*Nasentropfen, Antipyrese**  
**\*\*Inhalativa, Corticosteroide, Katecholamine, Sympathomimetika, Sauerstoffgabe, mechanische Beatmung und CPAP**

#### 4.12.3 Häufigkeit der Vorbehandlung im Studienkollektiv

404 Kinder (42,1% von n=960) erhielten vor Krankenhausaufnahme eine medikamentöse Therapie. Alle folgenden Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtheit des Studienkollektivs (n=960). Davon erhielten 156 Kinder (16,3%) eine Antibiotika Therapie, 142 Kinder (14,8%) Inhalativa, 120 Kinder (12,5%) eine Antipyrese, 82 Kinder (8,5%) Corticosteroide, 3 Kinder Katecholamine (0,3%) und 83 Kinder (8,6%) eine andere Art der Medikation (z.B. Aciclovir, Montelukast, Capval).

#### **4.13 Einordnung der Studiendaten im Vergleich zu international publizierten Studien zum Thema der Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter**

Die Epidemiologie und Klinik respiratorischer Viren wurde in der Literatur bereits unter vielen verschiedenen Gesichtspunkten, bei unterschiedlichen Studienpopulationen und -settings gründlich beschrieben. Jedoch sind Vergleiche mit vorhandenen Arbeiten zu diesem Thema, bedingt durch die enorme Heterogenität der Studien, nur für Subgruppen und für einzelne Untersuchungsaspekte möglich. Variierende Einschlusskriterien und Nachweismethoden sowie Hauptziele und -intentionen führen zu Unterschieden in den Studienergebnissen. Im Anschluss soll eine Übersicht angelehnt an die Tabelle von Runge et al. (2016) eine Zusammenschau der aktuellen Arbeiten zur viralen Ätiologie von ARE bei hospitalisierten Kindern zeigen (59). Es wurde eine subjektive, nicht standardisierte, Auswahl getroffen, wobei Studien aus Entwicklungsländern ebenfalls aufgeführt wurden. Eine bestimmte Anzahl an Patienten war keine Voraussetzung. Die Tabelle 21 zeigt 26 Studien (einschließlich der eigenen Arbeit zu Beginn der Tabelle), 15 davon mit monozentrischem und 11 mit multizentrischem Studiensetting. 23 Studien sind von prospektivem, zwei von retrospektivem und eine von gemischtem Studiendesign. Gelistet sind neben der eigenen Arbeit Studien, die zwischen 2004 und 2016 veröffentlicht wurden und zwischen 7-20 Viren mittels PCR-Diagnostik nachweisen konnten. Die Altersgrenzen der Studienpatienten variierten zwischen <1 Jahr und <18 Jahren. Angegeben werden außerdem die positive Nachweisrate mit Anteil an MI und KI sowie die drei dominierenden Erreger und die Einschlussdiagnose. Der Anteil der Kinder mit positivem Virusnachweis lag zwischen 32% und 100%. Der Anteil an Koinfektionen lag zwischen 2% und 45%. RSV und RhV gehörten bei nahezu allen gelisteten Studien zu den häufigsten 3 Erregern. Bei Vergleichen im Rahmen der Diskussion wurden zunächst die drei weiteren in Deutschland durchgeführten Studien von Adams et al. (2015), Bonzel et al. (2008) sowie Forster et al. (2004) mit den eigenen Ergebnissen verglichen. Im Anschluss daran wurden weitere Studien mit der Einschlussdiagnose ARE aus Europa oder weiteren

Industrieländern, wie Kanada oder USA (Richter et al. (2016), Calvo et al. (2015), Ambrosioni et al. (2014), Rhedin et al. (2014), Pierangeli et al. (2008), Asner et al. (2015) und Miller et al. (2013)) in den Vergleich miteinbezogen und zuletzt die übrigen in der Tabelle aufgeführten Studien, die vorwiegend LRTI untersuchten, herangezogen.

**Tabelle 21: Übersichtstabelle relevanter Arbeiten zu Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern**

Autor	Jahr	Land	Design	Methodik	Erhebungszeitraum	Fälle	Virusanzahl (+Subtypen)	Alter	Positive Virusnachweise+	Virale Monoinfektionen (MI)+	Virale Koinfektionen (KI)+	Virusverteilung MI	Diagnose bei Ein-schluss
Härlein et al. (Dissertation Würzburg)	2018	DE	MOR	PCR	Jun 2012 – Jun 2014	960	18	<17	74%	53%	21%	1)RhV 2)RSV 3)IV	ARE
Berg et al. (76)	2016	NO	MOP	PCR, SER, BK, AG	1. Jan 2012 – 1. Jan 2014	265*; 169 (KH)	12	<18J	63%*	41%	22%	1)RSV 2)PIV 3)RhV/EV	CAP
Richter et al. (77)	2016	CY	MOP	PCR	Nov 2010 – Okt 2013	424	15	<12J	86%	66%	20%	1)RSV 2) RhV 3)PIV	ARE
Adams et al. (51)	2015	DE	MOP	PCR	Nov 2006 – Okt 2008	89	17	<17J	100% (EK)	100% (EK)	-	hMPV, RSV, RhV (gleiche Fallzahl)	ARE
Anders et al. (78)	2015	VN	MUP/ MUR	PCR	setting 1: 1. Jul 2009 – 31. Dez 2013; setting 2: 1. Aug 2009 – 31. Dez 2012	2459; 64/236 (T/ KH)*	14	<1J	70%*	ca. 56%**	ca. 14%*	1)RhV, 2)RSV 3)hBoV	ARE
Asner et al. (65)	2015	CA	MOR	PCR, BK, AG	Nov 2007 – Apr 2008; Jan – Mär 2009	472	18	<18J	100% (EK)	83%	17%	1)RhV/EV 2)RSV 3)IV	ARE

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Land</b>	<b>Design</b>	<b>Methodik</b>	<b>Erhebungs- zeitraum</b>	<b>Fälle</b>	<b>Virus- anzahl (+Sub- typen)</b>	<b>Alter</b>	<b>Positive Virusnach- weise+</b>	<b>Virale Mono- infektio- nen (MI)+</b>	<b>Virale Ko- infektio- nen (KI)+</b>	<b>Virus- verteilung MI</b>	<b>Diagnose bei Ein- schluss</b>
Calvo et al. (79)	2015	ES	MOP	PCR	Sep 2005 – Aug 2013	2525 mit 2993* Episo- den	16	<14J	77%*	51%*	23%*	1)RSV 2)RhV 3)AV	ARE
Cebey-Lopez et al. (80)	2015	ES	MUP,FK	PCR, IFT	Jan 2011 – Jan 2013 (F); 2009 – 2012 (K)	204 (F), 97 (K)	19	<14J	92%	47%	45%	1)RSV 2)RhV 3)hBoV	LRTI
Jain et al. (81)	2015	US	MUP, FK	PCR, SER, BK	1. Jan 2010 – 30. Jun 2012 (F); 1. Feb 2011 – 30. Jun 2012 (K)	2012 (F), 521 (K)	13	<18 J	73% (F)	KA	KA	1)RSV 2)RhV 3)hMPV (F)	CAP
Mathew et al. (82)	2015	IN	MOP	PCR, SER, BK	1. Apr 2011 – 31. Mär 2013	2345 458 mit PCR*	17	<13J	35%*	7%*	5%*	1)CMV 2)RSV 3)RhV	CAP
Rhedin et al. (45)	2015	SE	MUP, FK	PCR	Sep 2011 – Mär 2014	121 (F), 240 (K)	15	<6 J	81% (F) 56% (K)	50% (F) 35% (K)	31% (F) 21% (K)	1)RSV 2)hMPV, RhV 3)AV (F)	CAP
Ambrosioni et al. (68)	2014	CH	MOP	PCR	1. Jan 2011 – 31. Dez 2012	2996 RP	17	KE	43%	38%	5%	1)Picorna Viren 2)AV 3)RSV (bei <18 J)	Resp. Proben (RP)
Rhedin et al. (46)	2014	SE	MOP, FK	PCR	1. Sep 2011 – 30. Jan 2012	209* (je F+K) 24 (KH)	16	<6J	72%* (F) 35%* (K)	52%* (F)	20%* (F)	1)RhV 2)hBoV 3)hAdV	ARE

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Land</b>	<b>Design</b>	<b>Methodik</b>	<b>Erhebungszeitraum</b>	<b>Fälle</b>	<b>Virusanzahl (+Subtypen)</b>	<b>Alter</b>	<b>Positive Virusnachweise+</b>	<b>Virale Monoinfektionen (MI)+</b>	<b>Virale Koinfektionen (KI)+</b>	<b>Virusverteilung MI</b>	<b>Diagnose bei Ein-schluss</b>
Ricart et al. (34)	2014	ES	MOP	PCR, BK	20. Jan 2006 – 15. Okt 2008	989	15	<1J	77%	53%	24%	1)RSV 2)RhV 3)KA	Bronchiolitis
Zhang et al. (83)	2014	CN	MUP	PCR	Jul 2009 – Jun 2012	14237 6914* (KH)	7	KA	40%*	35%*	5%*	1)RSV 2)JIV 3)PIV, AV	ARE
Esposito et al. (84)	2013	IT	MOP	PCR, BK	1. Nov – 30. Apr 2007 – 2011	592	17	<15J	74%	54%	20%	1)RSV 2)RhV 3)hBoV	CAP
Guerrier et al. (61)	2013	KH	MUP	PCR, BK	Apr 2007 – Feb 2010	1006	20	<5J	55%	49%	6%	1)RhV 2)RSV 3)PIV	LRTI
Miller et al. (85)	2013	US	MUP	PCR	Sep – Mai 2004 – 2008	648* davon 432 KH	11	<1J	86%*	KA	KA	1)RSV 2)RhV 3)JIV	URTI, Bronchiolitis
Garcia-Garcia et al. (86)	2012	ES	MOP	PCR	Sep 2004 – Jul 2010	884	16	<14J	73%	51%	22%	1)RSV 2)RhV 3)hBoV	CAP
Honkinen et al. (87)	2012	FI	MOP	PCR, BK, AG	Jan 2006 – Apr 2007	76	18	<16J	72%	42%	30%	1)RhV 2)hBoV 3)hMPV	CAP
Mansbach et al. (88)	2012	US	MUP	PCR	1. Nov – 31. Mär 2007 – 2010	2207	15	<2J	94%	64%	30%	1)RSV 2)RhV 3)AV	Bronchiolitis PICU+NS
Suzuki et al. (71)	2012	PH	MOP	PCR, BK	Mai 2008 – Mai 2009	819	17	<14J	61%	52%	9%	1)RhV 2)RSV 3)hMPV	CAP
Calvo et al. (30)	2010	ES	MUP	PCR, BK	Sep 2005 – Aug 2008	318	16	<2J	87%	62%	25%	1)RSV 2)RhV 3)hBoV	Bronchiolitis

Autor	Jahr	Land	Design	Methodik	Erhebungszeitraum	Fälle	Virusanzahl (+Subtypen)	Alter	Positive Virusnachweise+	Virale Monoinfektionen (MI)+	Virale Koinfektionen (KI)+	Virusverteilung MI	Diagnose bei Ein-schluss
Bonzel et al. (62)	2008	DE	MUP	PCR	Dez 2005 – Okt 2006	254	14	M: 208 Tage (IQR 14 – 6027)	65%	49%	16%	1)RSV 2)hBoV 3)RhV	ARE
Pierangeli et al. (69)	2007	IT	MOP	PCR	Oktober 2004 – September 2005	227	13	M: 15 Mo	43%	38%	5%	1)RSV 2)RhV 3)PIV	ARE (LRTI+ "ARE"-assozierte Krankheiten)
Forster et al. (10)	2004	DE	MUP	PCR	Nov 1999 – Okt 2001	2924 (KH)	7	<3J	32%	30%	2%	1)RSV 2)PIV 3)IV	LRTI

M=Median (bei Studien ohne Einschlusskriterium), MUP=Multizentrisch prospektiv, MOP=Monozentrisch prospektiv, MUR=multizentrisch retrospektiv, MOR=monozentrisch retrospektiv, FK=Fall-Kontroll Studie, F=Fälle, K=Kontrollen, KA=keine Angabe, KE=keine Einschränkung, EK=Einschlusskriterium; KH=hospitalisierte Patienten einer Studie mit ambulanten und stationären Fällen; PICU=Studie auf ITS, NS=Normalstation, T=getestete Fälle/Probenmaterial entnommen, RP=Respiratorische Proben, PCR=Polymerekettenreaktion, IFT=immunfluoreszenztestung, AG=Antigentestung, BK=Bakterienkultur, SER=Serologie, + Anteil an Gesamtfallzahl, \* zugehörige Gesamtfallzahl, Ländercodes: CA (Kanada); CH (Schweiz); CN (China); CY (Zypern); DE (Deutschland); ES (Spanien); FI (Finnland); IN (Indien); IT (Italien); KH (Kambodscha); NO (Norwegen); PH (Philippinen), SE (Schweden); US (USA); VN (Vietnam) (59)

## **5 DISKUSSION**

Diese retrospektive Studie untersuchte die Epidemiologie und den klinischen Verlauf von ARE bei hospitalisierten Kindern, um zur Verbesserung des klinischen Managements, der Förderung des diagnostischen Fortschritts sowie der Optimierung des Therapiespektrums von ARE beizutragen.

### **5.1 Epidemiologische und klinische Charakterisierung hospitalisierter Kinder mit Viraler Akuter Respiratorischer Erkrankung**

#### **5.1.1 Altersverteilung hospitalisierter Kinder mit Viraler Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Die vorliegende Studie bezieht sich auf 960 Kinder unter 17 Jahren. Der Altersmedian in der vorliegenden Studie betrug 1,9 Jahre (IQR 1,0-4,4). Bonzel et al. (2008) berichteten in ihrer Studie zu ARE bei Kindern von einem Altersmedian von 208 Tagen (IQR 14 – 6027) (62). Richter et al. (2016) und Pierangeli et al. (2007) fanden einen vergleichbaren Altersmedian von 15 Monaten (IQR 0-139/140) bei hospitalisierten Kindern mit ARE (69, 77). Ambrosioni et al. (2014) untersuchten ebenfalls Kinder mit ähnlichem Altersspektrum (<18 Jahre) und fanden einen Altersmedian von 2 Jahren (IQR 0-18) (68, 81). Esposito et al. (2013), die Kinder unter 14 Jahren mit CAP in ihre Studie einschlossen, berichteten einen Prozentsatz an Kindern unter 12 Monaten von mehr als 90% (84). Ein Medianalter von 18 Monaten (IQR nicht angegeben) ermittelten Garcia-Garcia et al. 2012 in ihrer Studie zur CAP bei Kindern unter 14 Jahren in Spanien (86). Trotz gewisser Variationen im Altersmedian, die auf unterschiedliche Altersgrenzen der verschiedenen Studienpopulationen und den unterschiedlichen Einschlussdiagnosen zurückzuführen sind, lag der Altersmedian in der vorliegenden Studie in einem vergleichbaren Bereich.

### **5.1.2 Klinische Aspekte hospitalisierter Kinder mit Viraler Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Im Mittel konnte in der eigenen Arbeit eine Krankenhausaufenthaltsdauer von 3 Tagen (IQR 2-5) registriert werden. Ähnliche Studien zu ARE verglichen vorwiegend die Krankenhausaufenthaltsdauer der Kinder unterschiedlicher Virusinfektionen, wobei eine Aussage zum gesamten Studienkollektiv meist fehlte. Jedoch ist das eigene Ergebnis vergleichbar mit den von Jain et al. (2015) und Rhedin et al. (2015) publizierten Daten zu Kindern mit CAP (45, 81). Auch Garcia-Garcia et al. (2012) lieferten ein vergleichbares Ergebnis von 4,8 Tagen (IQR 1-25) bei Kindern mit CAP (86). Mansbach et al. (2012) ermittelten bei Beschränkung der Analyse auf Bronchiolitis-assoziierte RhV- und RSV-Infektionen einen Median von 2 Tagen (IQR 1-4) (88). Obwohl in der eigenen Studie auch Kinder mit URTI miteingeschlossen wurden, unterschied sich die Krankenhausaufenthaltsdauer nicht wesentlich von diesen Studien, die lediglich Kinder mit LRTI untersuchten. Asner et al. (2015) definierten in Zusammenhang zu diesen Ergebnissen einen Krankenhausaufenthalt von mehr als 5 Tagen als Prädiktor für die Schwere einer ARE (65). In der Arbeit von Pierangeli et al. (2007) wurde ebenfalls eine Aufenthaltsdauer von 3 Tagen als Einschlusskriterium festgesetzt (69).

Die häufigsten Symptome des Studienkollektives der vorliegenden Arbeit waren Fieber, Husten, Nahrungs- und Trinkverweigerung, Auskultatorischen Auffälligkeiten, Erbrechen und Tachypnoe/Dyspnoe. Ähnliche Funde machten Rhedin et al. (2014) bei Kindern unter 6 Jahren mit ARE: Husten (n=204, 90% von n=229), Schnupfen (n=194, 85%), Fieber (n=146, 65%) und Dyspnoe (n=126, 56%) waren die häufigsten Symptome (46). Während in der eigenen Arbeit das Auftreten von oberen und unteren Atemwegsinfektionen nahezu ausgeglichen war (URTI n=502, 52,3% von n=960 vs. LRTI n=458, 47,7%), überwogen in der Arbeit von Ambrosioni et al. (2013) obere Atemwegsinfektionen (n=2469, 82,4% vs. LRTI n=527, 17,6%) (68). Bei Bonzel et al. (2008) hingegen waren URTI mit 4,8% der 254 Fälle relativ selten. Dieser Unterschied könnte beispielsweise auf die jüngere Studienpopulation (Medianalter <1 Jahr) in der dortigen Studie zurückzuführen sein (62).

Betrachtet man die Häufigkeiten der zur Hauptdiagnose URTI zugeordneten Einzeldiagnosen, so wird deutlich, dass diese für sich zahlenmäßig gegenüber den Einzeldiagnosen der LRTI überwogen (URTI: Rhinitis (n=497, 52%) und Pharyngitis (n=423, 44%) waren hier führend). Das Überwiegen der LRTI-Einzeldiagnose bei finaler Zuteilung zu einer der Gruppen (URTI vs. LRTI) führte in der eigenen Arbeit zu einem ausgewogenen Anteil der beiden Hauptdiagnosen. In dieser Dissertation wurde eine Bronchitis deutlich häufiger diagnostiziert als eine Pneumonie (Bronchitis: n=270, 28% vs. Pneumonie: n=147, 15% aller Kinder), was auch in der PRIDE Studie von Forster et al. (2004) der Fall war: eine Bronchitis/Bronchiolitis betraf 72,7% und eine Pneumonie 35,1% der 2068 Patienten (10). Zuletzt genannte Studie schloss allerdings nur Kinder unter 3 Jahren mit LRTI ein. Dasselbe Ergebnis beschrieben auch Bonzel et al. (2008), wobei die Kinder in dieser Studie am häufigsten die Diagnosen Bronchitis (n=58, 40%), Pneumonie (n=51, 35%) und Bronchiolitis (n=30, 20%) erhielten (62).

### **5.1.3 Klinische Präsentation hospitalisierter Kinder mit Upper und Lower Respiratory Tract Infection**

Bezüglich der Unterschiede zwischen Patienten mit URTI (52,3% aller 960 Kinder) und LRTI (47,7%) als Hauptdiagnoseergaben sich folgende Ergebnisse: Kinder mit LRTI waren signifikant jünger ( $p=0,020$ ) und die Hospitalisierungsdauer war bei Patienten mit LRTI geringfügig länger ( $p<0,001$ ). Der große Anteil jüngerer Kinder war zu erwarten, da die Kompetenz des kindlichen Immunsystems mit steigendem Alter zunimmt und wie bereits erwähnt die Anatomie des kindlichen Bronchialsystems vor allem jüngere Kinder zu LRTI prädisponiert. Außerdem spielt auch die Virusverteilung eine wichtige Rolle. So wurde RSV am zweithäufigsten und überwiegend bei jüngeren Kindern nachgewiesen und war in 82% der 73 RSV-MI mit einer LRTI vergesellschaftet. Weiter traten die Symptome Fieber ( $p=0,001$ ), Kopfschmerzen ( $p<0,001$ ), Neurologische Symptome ( $p<0,001$ ), Durchfall ( $p=0,030$ ), Erbrechen ( $p=0,005$ ) und Schüttelfrost ( $p=0,008$ ) signifikant häufiger bei Kindern mit URTI im Vergleich zu Kindern mit LRTI auf. Das Symptom Husten ( $p<0,001$ ) wurde hingegen bei Kindern mit LRTI häufiger registriert. Kinder mit LRTI litten signifikant häufiger an einer Vorerkrankung ( $p<0,001$ ) und

Kinder mit Frühgeburtlichkeit und chronischer Lungenerkrankung waren in der Gruppe der Patienten mit LRTI überrepräsentiert. Weiter war der Anteil an Kindern mit stark positivem Nachweis (Ct-Wert <25) bei Kindern mit LRTI größer als bei Kindern mit URTI (LRTI: 52% vs. URTI: 41%, p=0,037).

Außerdem zeigte die Gruppe der Kinder mit LRTI für alle untersuchten Parameter einen größeren Behandlungsbedarf (Corticosteroide, Katecholamine, Antinotika, Sauerstoffbedarf, CPAP, Mechanische Beatmung) bei gleichem outcome. Da die Hauptdiagnose LRTI auch gestellt wurde, wenn begleitend eine URTI vorlag, ist der Mehrbedarf an Intervention nicht verwunderlich und kann bei gleichem outcome als adäquate Reaktion auf die Krankheitsschwere erachtet werden. Da Kinder bei URTI seltener eine stationäre Betreuung benötigen, sind sie oft in Studien zu viral bedingter ARE unterrepräsentiert oder es werden lediglich Kinder mit LRTI eingeschlossen. Beispiele hierfür sind die Arbeit von Bonzel et al. (2008), in der Fälle mit URTI lediglich 5% der Diagnosen ausmachten (62) sowie von Miller et al. (2013) mit 27% Kinder mit URTI (85) oder die Studie von Adams et al. (2015) in der URTI in 3-12% der Fälle (abhängig vom untersuchten Virus) diagnostiziert wurden (51). In der eigenen Arbeit jedoch war das Verhältnis an URTI zu LRTI relativ ausgeglichen. Auch bei Asner et al. (2015) waren die Diagnosen Pneumonie und "common cold" ähnlich häufig, was auch am Studienkollektiv (Kinder <18J) gelegen haben könnte (65). Alle gemachten Funde sprechen für die Bedeutung der Hauptdiagnose LRTI in Studien zu ARE bei hospitalisierten Kindern.

#### **5.1.4 Virale Nachweisrate bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Die Rate an positiven Virusnachweisen betrug in der eigenen Arbeit 74% (n=708), wobei eine vergleichsweise große Anzahl verschiedener Erreger nachgewiesen wurde. Bonzel et al (2008) ermittelten eine Positivenrate von 64,6% (n=164) (62). Calvo et al. (2015) konnten in 77% der 2525 Kinder mit ARE einen positiven Nachweis berichten (79). Richter et al. (2016) berichteten sogar von einer Nachweisrate von 86% bei Kindern mit ARE unter 12 Jahren (77). Der Unterschied zur eigenen Studie könnte dahin gehend bedingt sein, dass Kinder über 12 Jahren, bei welchen seltener respiratorische Viren nachweisbar waren, in der eigenen

Analyse berücksichtigt wurden. In einer gut vergleichbaren Arbeit von Pierangeli et al. (2007) wurde lediglich in 42,7% der 227 Fälle mit ARE im Zeitraum Oktober 2004 bis September 2005 ein Virus nachgewiesen (69). Dies zeigt, dass die Virusnachweisrate in einer Studienpopulation mit gleichem Altersmedian durchaus variieren kann, was auf Studiensetting und -zeitraum sowie Nachweismethodik (Nachweis von 13 statt 18 Viren) zurückgeführt werden könnte. Rhedin et al. (2014) erbrachten mit einer positiven Virusnachweisrate von 72% der 209 Fälle ähnliche Funde bei Kinder mit ARE unter 6 Jahren (46). Ähnlich hohe Nachweisraten findet man in den sonstigen Publikationen, wobei in einzelnen Studien der Fokus lediglich auf einzelnen Krankheitsbildern, wie der Pneumonie oder der Bronchitis lag. Berg et al. (2016) konnten in 63,4% der 256 Kinder einen positiven Virusnachweis registrieren (76) und Jain et al. (2015) publizierten bei Kindern unter 18 Jahren eine positive virale Nachweisrate von 66% (81). Bei Rhedin et al. (2015) war dies in 81% (n=98) der 121 Patienten der Fall (45). Alle drei Studien untersuchten Kinder mit CAP. Zuletzt genannte Arbeitsgruppe dokumentierte in einer weiteren Studie bei Kindern mit ARE unter 5 Jahren eine positive Nachweisrate von 72,3% (n=151). Auch in der asymptomatischen Kontrollgruppe wurde ein positiver Virusnachweis in 35,4% (n=74) der Fälle ermittelt. Jedoch waren PIV, hMPV und RSV nur selten bei Kontrollfällen nachweisbar und mit einem erhöhten relativen Risiko für ARE assoziiert (46).

Esposito et al. (2013) publizierten eine ähnliche positive Virusnachweisrate von 73,5%. In ihrer Studie konnte die Arbeitsgruppe 17 verschiedene respiratorische Viren bei Kindern unter 14 Jahren mit CAP detektieren (84). Zu beachten ist der Untersuchungszeitraum zuletzt genannter Studie, welcher keine ganzen Jahre erfasste (s. Tab 21).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Altersspektrum neben den untersuchten klinischen Einschlussdiagnosen und den Nachweismethoden (Anzahl detektierter Viren) die Nachweisrate wesentlich beeinflussen kann.

### **5.1.5 Prozentuale Virusverteilung bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

In dieser Dissertation war Rhinovirus mit 40% (n=284) aller Fälle mit positivem viralem Nachweis (n=708), gefolgt von RSV (n=123, 17%) und AV (n=106, 15%) der häufigste Erreger. Bei Bonzel et al. (2008) hingegen wurde RSV als häufigster Erreger nachgewiesen (68% aller 164 Positiven), gefolgt von hBoV (30%) und RhV (10%) (62). Dieser Unterschied lässt sich vermutlich weniger durch den Einschlusszeitraum (s. Tab. 21), aber vermutlich durch den geringeren Altersmedian von 208 Tagen (IQR 14-6027) der Kinder erklären. Auch in der eigenen Arbeit wurde der größte Anteil junger Kinder zwischen 0-4 Jahren bei Kindern mit RSV-Infektion (95,9%, n=70) nachgewiesen.

Als Meilenstein in der Literatur zu respiratorischen Viren muss die in der Einleitung bereits erwähnte "PRIDE-Studie" (Pediatric Respiratory Infection in Germany) von Forster et al. (2004) aufgeführt werden, welche relevante Erkenntnisse zur Krankheitslast von LRTI lieferte. RSV wurde erneut als häufigster Erreger mit der höchsten Krankheitslast bei Kindern mit LRTI unter 3 Jahren identifiziert (38% von 2924 hospitalisierten Kindern vs. 9% PIV 1-3 und 4% IV A/B), KI wurden nur selten nachgewiesen (ca. 2%, meist mit RSV-Beteiligung) (10). Die Einschlussdiagnosen sowie das Einschlussalter und die Nachweismethodik sind hier die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Virusverteilung. Gut vergleichbar sind auch die Ergebnisse von Calvo et al. (2015), die bei Kindern <14 Jahren mit ARE die drei folgenden Viren als häufigste Erreger detektierten: RSV (26% aller 2312 Positiven), RhV (22%) und AV (>5%), wobei sich der Erhebungszeitraum über 8 ganze Jahre erstreckte (79). RSV (35% von 364 Positiven) führte auch in der Arbeit von Richter et al. (2016) vor RhV (32%), wobei diese zwei Viren zusammen 60% aller Nachweise ausmachten (77, 80). Auch Pierangeli et al. (2007), die in ihrer Studie vorwiegend Kinder mit LRTI, aber auch mit ARE assoziierten Erkrankungen untersuchten, wiesen RSV in 40,2% der 97 viruspositiven Fälle häufiger nach als RhV in 22,6% und PIV 3 in 17,3% der Kinder. Jedoch dominierte erneut RhV bei Kindern über 3 Jahren und hMPV war immerhin bei 11% der Kinder unter 3 Jahren nachzuweisen (69). Der ganzjährige

Untersuchungszeitraum sowie der ähnliche Altersmedian trugen zur guten Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei. Rhedin et al. (2014) konnten in ihrer Studie bei Kindern mit ARE unter 6 Jahren ebenfalls RhV in 66% der 151 Positiven als häufigsten Erreger identifizieren. Auch in 21,5% der Kinder in der Kontrollgruppe wurde jedoch ein positiver Virusnachweis gefunden. Gefolgt wurde RhV von hBoV (22% aller Positiven) und AV (12%) (46).

Bei Berg et al. (2016) wurde als dominierender Virus RSV bei Kindern unter 5 Jahren detektiert. Die Arbeit schloss Kinder <18 Jahren mit Pneumonie ein. Weiter beschrieben die Autoren, dass bei Kindern mit CAP unter 5 Jahren ein Virusnachweis wesentlich häufiger gelang als bei älteren Kindern (76).

Bei Jain et al. (2015), die sich ebenfalls mit CAP befassten, wurde bei Kindern unter 5 Jahren RSV (28% von n=2638) neben AV (11%) und hMPV (13%) als häufigster Virus registriert. Unter Einbezug des gesamten Studienkollektivs war jedoch RhV als zweithäufigsten Erreger in 27% der Fälle (von n=2638) nachweisbar (81).

Der Einfluss des Alters auf das Erregerspektrum wird auch in der Arbeit von Garcia-Garcia (2012) deutlich: während RSV vor allem bei Kindern unter 18 Monaten vorzufinden war, waren eher ältere Kinder in dieser Studie von RhV betroffen (86). Richard et al. (2008) postulieren, dass eine überlappende Saisonalität von RhV und RSV für die konstant hohen Nachweisraten der beiden Viren in vielen Studien verantwortlich gemacht werden könnte (89). Gesamt gesehen, ist erneut das untersuchte Krankheitsspektrum sowie die Altersverteilung der Patienten ausschlaggebend für die Positivenrate. Beide Faktoren können die Unterschiede der Ergebnisse anderer Studien zu den eigenen Ergebnissen bedingen.

#### **5.1.6 Saisonalität respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Kongruent zu den Haupteinschlusszeiten der Fälle mit ARE, wurden in der eigenen Studie auch im ersten Quartal eines Studienjahres jeweils am meisten positive Virusnachweise detektiert: Januar bis März 2013: 24% aller 708 Viruspositiven; Januar bis März 2014: 17% aller Viruspositiven. Auch Forster et al. (2004) konnten in ihrem zweijährigen Erhebungszeitraum die meisten positiven

Nachweise von Januar bis April eines Jahres zählen (10). Bonzel et al (2008) konnten die Mehrheit der positiven Virusnachweise des 10-monatigen Erhebungszeitraumes von März bis Mai (51% der 164 Viruspositiven) registrieren (62). Auch in Studie von Richter et al. (2016) wurde ein peak der positiven viralen Infektionen in den Monaten Januar bis April beschrieben (77).

Ambrosioni et al. (2013) berichteten ebenfalls von einem Hoch der Virusnachweise in den Wintermonaten, vor allem im Februar und März (68). Für einige Viren ließ sich in der eigenen Arbeit eine spezifische Saisonalität erkennen: Eine Häufung der RSV- und IV-Infektionen war von Januar bis März zu verzeichnen, wobei ein konzentriertes Auftreten von RSV auch bei Bonzel et al. (2008) (hier jedoch März-Mai), von RSV und IV bei Pierangeli et al. (2007) und von RSV bei Richter et al. (2016), beschrieben wurde (62, 69, 77). PIV häufte sich in den Monaten April bis Juni. Forster et al. (2004) berichteten neben einer biannualen Herbstperiodik von PIV 1/2 von einem Anstieg der PIV-3-Infektionen im Frühling. (10). Die Mehrheit der hMPV-Nachweise wurde zwischen Januar und März (n=22, 60%) registriert. Ähnliches findet man auch in anderen Studien, in welchen hMPV gehäuft im März oder Juni detektiert wurde (30, 69, 71, 83). Dem gegenüber konnten RhV, AV und hBoV das ganze Jahr über durchgehend nachgewiesen werden. Zahlreiche Studien in der Literatur belegen diesen Fund für den Nachweis von RhV-Infektionen (30, 69, 77, 81). Bei Rhedin et al. (2014) trat RhV am häufigsten zwischen September und November auf, wobei der kurze Untersuchungszeitraum von September bis Januar diesen Fund beeinflussen könnte (46). Miller et al. (2013) konnten RhV vor allem im Frühling und Herbst nachweisen (85). Ambrosioni et al. (2013) beschrieben ein gehäuftes Auftreten von IV, RSV, hMPV und hCoV im Winter, wohingegen Picornaviren (RhV, EV und PV) sowie AV eher seltener in diesem Zeitraum zu finden waren (68). Obwohl in der eigenen Studie keine spezifische Saisonalität für hBoV festgestellt wurde, ist in der Literatur auch ein gehäuftes Auftreten von Dezember bis Februar beschrieben (30, 62).

### **5.1.7 Detektion viraler Mono-und Koinfektionen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Bei der Mehrheit der Kinder mit ARE in dieser Dissertation wurden virale MI registriert (MI: n= 508, 53% vs. KI: n=200, 21% von n=960). Diese prozentualen Anteile werden zum Vergleich herangezogen, da sich in Tab. 21 auch die für die einzelnen Studien angegebenen Anteile der viralen MI und KI stets auf die Grundgesamtheit aller eingeschlossenen Kinder beziehen. Bonzel et al. (2008) konnten bei einer Koinfektionsrate von 16% am häufigsten RSV/hBoV Kombinationen detektieren und in 80,5% der Fälle war mindestens einer dieser beiden Viren an einer KI beteiligt (62). Bei Forster et al. (2004) hingegen waren KI eine Seltenheit (1,6% der hospitalisierten Patienten), wobei die Kombination RSV/PIV3-KI dominierte (10). Eine mögliche Ursache für den niedrigen Anteil an KI könnte die geringe Anzahl an in der PCR Diagnostik detektierten 7 Viren darstellen. In guter Übereinstimmung mit der eigenen Studie wurde bei Calvo et al. (2015) in 77% aller Episoden (n=2993) mindestens ein Virus nachgewiesen, wobei in 51% eine virale MI und in 23% eine virale KI ursächlich war (die übrigen 3 % wurden nicht genauer spezifiziert) (79). Auch Richter et al. (2016) fanden in ihrer Studie zu ARE bei Kindern unter 12 Jahren in Zypern in 20% aller Nachweise eine virale KI, wobei RSV/RhV-KI am häufigsten vorkamen und – vergleichbar mit dieser Dissertation – hBoV und hCoV meist als KI und IV aber auch RSV vorwiegend als MI auftraten (77). Pierangeli et al. (2007) ermittelten in 38% der 227 Kinder mit ARE eine virale MI und in 5% der Fälle eine virale KI, wobei vorwiegend PIV3 (in 6 von 11 mit KI) beteiligt war (69).

Während in der eigenen Dissertation IV, EV, hMPV, RSV und RhV überwiegend als MI auftraten, wurden hBoV, PIV, und hCoV meist mit einem anderen Erreger detektiert.

Rhedin et al. (2014) machten bei Kindern mit ARE unter 6 Jahren gut vergleichbare Funde zur eigenen Arbeit: 52% der 209 Fälle waren virale MI und 20% virale KI. Dabei wurden RSV, AV und hBoV als die drei am häufigsten als KI auftretenden Viren beschrieben. AV/RhV war eine der drei häufigsten Viruskombinationen, dazu noch hBoV/RhV und hBoV/RSV (46). Auch in einer

weiteren Studie von Rhedin et al. (2015) lagen bei Kindern unter 5 Jahren mit ambulant erworbener Pneumonie in 50% aller Virusnachweise MI vor. Die Arbeitsgruppe berichtete, dass außer RSV und IV alle untersuchten Viren bei Kindern unter 5 Jahren mit Pneumonie häufiger als KI auftraten und RhV/AV die häufigste Viruskombination darstellte (45).

In der eigenen Studie konnten bei 167 Patienten (24%) 2 Viren, bei 21 Kindern (3%) 3 Viren und bei 12 Kindern (2%) mehr als 3 Viren (maximal 5) nachgewiesen werden. Auch hier waren die Ergebnisse mit den Studien von Rhedin et al. (2014, 2015) vergleichbar: In der ersten Studie zu Kindern unter 6 Jahren mit ARE konnte in 15% (von n=209 Fällen) eine Infektion mit 2 Viren, in 4% eine Infektion mit 3 Viren und in 0,5% eine Infektion mit mehr als 3 Viren nachgewiesen werden (46). Ähnliche Prozentzahlen ergaben sich bei Kindern desselben Alters mit CAP: 26% (n=31) mit Nachweis von 2 Viren, 4% (n=5) mit Nachweis von 3 Erregern, 2% (n=2) mit Nachweis von mehr als 3 Erregern (45). Bei der Diskussion des Vergleiches von Kindern mit viraler MI und KI wird genauer auf die Studie von Asner et al. (2015) zu viralen KI bei Kindern eingegangen. Hier soll nur kurz erwähnt werden, dass bei ähnlicher Studienpopulation 83% (n=391) MI und 17% KI registriert wurden. IV, RSV, RhV/EV, hMPV und PIV traten vermehrt als MI auf, während hBoV, hCoV und AV häufiger mit KI assoziiert waren. Am häufigsten wurden Kombinationen aus RhV/EV-RSV, hCoV/RSV und RhV/EV-hBoV gefunden (65).

Laut Nascimento-Carvalho et al. (2016) werden RhV/hBoV in vielen Studien als häufigste Viruskombination gefunden (64). Esposito et al. (2013), die sich wie Berg et al. (2016) und Jain et al. (2015) mit dem Einfluss respiratorischer Viren bei Kindern mit CAP befassten, ermittelten eine virale Koinfektionsrate von 20% (n=117) bei Kindern zwischen einem Monat und 14 Jahren, wobei nur 27% davon rein viraler Genese waren. Am häufigsten waren, ähnlich zu den eigenen Ergebnissen, folgende Viren mit KI assoziiert: hCoV (79% von 30 hCoV-Fällen), hBoV (75% von 60 hBoV-Fällen) und PIV (55% von 11 PIV-Fällen). Die häufigsten Viruskombinationen waren RSV/RhV (n=32, 28%), RhV/hBoV (n=11, 22%) sowie RSV/hCoV (n=11, 9%). hMPV trat in 88% der 49 Fälle als virale MI auf, genau wie IV mit dem niedrigsten Anteil an KI. Esposito et al. (2013) beschrieben außerdem,

dass die Virusverteilung der aufgetretenen KI einer Untersuchungsgruppe durchaus von der Virusverteilung des gesamten Studienkollektivs im Untersuchungszeitraum abweichen kann. Dies belegt die Arbeitsgruppe damit, dass in ihren Ergebnissen die Viren, die vermehrt als KI auftraten, nicht auch gleichzeitig die am häufigsten im Untersuchungszeitraum detektieren Viren darstellten (84). Letztere Erkenntnis spiegelte sich auch in den Ergebnissen dieser Dissertation wieder. Immer wieder lässt sich jedoch der am häufigsten detektierte Erreger auch als dominierender Virus bei KI nachweisen, was jedoch nicht bedeutet, dass dieser Virus generell häufiger im Rahmen einer KI nachgewiesen wird. So war auch in der Studie zu viralen KI bei Kindern mit LRTI von Cebey-López et al. (2015) (bei einer Koinfektionsrate von 45%) unter Dualinfektionen RSV das am häufigsten detektierte Virus (häufigste Kombination RSV/RhV-Infektionen), jedoch traten andere Viren, wie RhV oder hBoV häufiger als KI auf (80). Ambrosioni et al. (2014) detektierten IV vorwiegend als MI und führten die hohe Beteiligung von Picornaviren an detektierten KI in der Studienpopulation (anders als Esposito et al. (2013)) auf die unspezifische Saisonalität und die hohe Prävalenz im Untersuchungszeitraum zurück (68). Auch bei Mansbach et al. (2012) wurden die zwei häufigsten Viren bei Kindern mit Bronchiolitis auch zu einem nicht irrelevanten Prozentsatz als KI gefunden (RSV-KI in 32% aller RSV-Nachweise und RhV-KI in 70% aller RhV-Nachweise) (88).

Zusammenfassend geht aus den zahlreichen Studienergebnissen hervor, dass die Ätiologie viraler KI von verschiedenen Faktoren, wie dem Alter der Kinder, der Saisonalität bzw. Prävalenz der Viren im Studienzeitraum, aber auch von der Tendenz eines Virus, vermehrt als MI oder KI in Erscheinung zu treten, abhängt.

#### **5.1.8 Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Monoinfektion**

In einer deutschen Studie von Adams et al. (2015), die sich mit dem Vergleich ARE-assoziiertes hMPV-, RSV- und RhV-Infektionen beschäftigte, wurden keine wesentlichen Unterschiede bezüglich Aufnahmediagnosen, Laborparametern, demographischen Daten der Patienten sowie Behandlungsstrategien gefunden (51). Dies steht jedoch nicht in Einklang mit den eigenen Studienergebnissen. Nun

werden die klinischen Charakteristika der 6 häufigsten (wichtigsten) untersuchten Viren diskutiert.

#### **5.1.8.1 Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Rhinovirus**

In dieser Dissertation betrug der Altersmedian bei Kindern mit RhV-Infektion 1 Jahr (IQR 0-4) und neben Kindern mit hMPV-Infektion waren die Fälle mit Nachweis von RhV am längsten hospitalisiert (Median 4 Tage (IQR 3-5)). Eine interessante Arbeit hierzu ist die bereits zuvor zitierte Studie von Adams et al. (2015), in welcher ein vergleichbarer Altersmedian von 522 Tagen (IQR 44-2779) ermittelt wurde, ähnlich zu den Werten bei Kindern mit hMPV- und RSV-Infektion dieser Arbeit. Jedoch wurde beschrieben, dass Kinder mit RhV-Infektion signifikant niedrigere IL-8-Werte (proinflammatorischer Mediator) ( $p < 0,05$ ) sowie eine signifikant niedrigere Körpertemperatur ( $p = 0,006$ ) aufwiesen und nur tendenziell eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer verglichen mit Fällen mit hMPV- und RSV-Infektion vorlag (Median 3 Tage vs. RSV: 4 Tage und hMPV: 5,5 Tage,  $p = 0,387$ ) (51). Am häufigsten litten Kinder mit RhV-Infektion in dieser Dissertation an Husten, jedoch lag auch bei 15% der Kinder Atemnot vor. Die Symptome Fieber und Schnupfen müssen hingegen nicht zwangsweise mit einer RhV-Infektion einher gehen (46). In dieser Dissertation war RhV gleichermaßen mit URTI und LRTI vergesellschaftet und die durch RhV bedingten Bronchitiden waren vorwiegend von milder Ausprägung. Bei Adams et al. (2015) hingegen litt die Mehrheit an mit RhV infizierten Kindern an einer schwerer ausgeprägten ARE (64% von 25 RhV-Infektionen)(51). Pierangeli et al. (2007) stellten fest, dass mehr als die Hälfte der untersuchten Kinder mit LRTI, bei denen RhV nachgewiesen wurde, an einer Pneumonie litten (69). Auch in der Arbeit von Bonzel et al. (2008) waren 50% der 12 Kinder mit RhV-MI an einer Pneumonie erkrankt, keines der Kinder litt demgegenüber an einer URTI (62). Auch Garcia-Garcia et al. (2012) betonen die Relevanz von RhV bei Kindern mit CAP, Bronchiolitis und Asthma Exazerbationen (86).

Schlussfolgernd sollen zuvor erwähnte Arbeiten zeigen, dass auch in Studien, die sich nicht nur auf Kinder mit LRTI beschränkten, RhV-Infektionen für schwerere

Krankheitsverläufe verantwortlich sein können. Dennoch sind Unterschiede der klinischen Manifestation von RhV-Infektionen nicht selten auf heterogene Studienpopulationen (schwer vs. leicht kranke Kinder, junge vs. ältere Kinder) zurückzuführen.

#### **5.1.8.2 Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Respiratory Syncytical Virus**

Der Altersmedian bei mit RSV infizierten Kindern lag bei 1 Jahr (IQR 0-2). Bereits zahlreiche Studien stellten fest, dass die Rate an RSV-Infektionen mit zunehmendem Alter abnimmt (6, 10, 69, 77, 80). Adams et al. (2015) ermittelten bei Kindern mit ARE unter 17 Jahren einen Altersmedian von 525 Tagen (IQR fehlend) (ähnlich zu Kindern mit hMPV- und RhV-Infektion) (51). Bei Bonzel et al. (2008) wurde jedoch nur ein Wert von 135 Tagen (IQR 14-6027) gefunden, wobei das im Median jüngere Studienkollektiv zu diesem Ergebnis geführt haben könnte (62). Esposito et al. (2013) berichteten, dass der Altersmedian der Kinder mit CAP und RSV-Infektion signifikant niedriger war als bei Fällen mit RhV- oder IV-positiver Pneumonie (84). Wie auch bei RhV-Infektionen konnte bei einer Mehrheit der Kinder mit RSV-Infektionen in den eigenen Ergebnissen Husten und Atemnot registriert werden. Auch Respiratorische Insuffizienz, Tachy-/Dyspnoe, sowie Auskultatorische Auffälligkeiten waren häufige klinische Symptome. Dies ist erneut stimmig mit der aktuellen Literatur, wobei neben Tachypnoe das sogenannte "wheezing" (Keuchen) bei Kindern mit RSV-Infektion gefunden wurde (46, 86). In einer Studie in Spanien zur CAP im Kindesalter war RSV vor allem bei jüngeren Kindern nachweisbar und mit Hypoxie (75% der 77 RSV-Patienten,  $p < 0,001$ ) und einem signifikant längeren Krankenhausaufenthalt (5,8 Tage +/- 3,3 Tage Standardabweichung,  $p = 0,028$ ) in der Subgruppe der Kinder über 18 Monaten assoziiert (86). Sogar eine Hospitalisierungsdauer von 7 Tagen (IQR 2-6) wurde bereits von Forster et al. (2004) publiziert (10). In der eigenen Studie betrug die Hospitalisierungsdauer jedoch nur 3 Tage (IQR 2-5).

Die Mehrheit der Kinder, die in der eigenen Studie mit RSV infiziert waren, litt an einer LRTI. RSV ging neben PIV am häufigsten mit Rhinitis und Bronchitis einher,

nur hMPV war häufiger mit einer Pneumonie vergesellschaftet. Forster et al. (2004) detektierten RSV bei Kindern mit Bronchiolitis, Bronchitis, Pneumonie und Apnoe wesentlich häufiger als IV und PIV (10). Adams et al. (2015) fanden ebenso, dass die Diagnosen Pneumonie, akutes Giemen sowie Bronchiolitis häufig bei Kindern mit RSV-Infektion auftraten, sich die Prävalenz dieser Diagnosen jedoch nicht wesentlich von der bei Kindern mit hMPV- und RhV-Infektionen unterschied (51). Auch Bonzel et al. (2008) betonten, dass RSV auch als MI in der Lage sei, schwere Erkrankungen auszulösen, so war die Prävalenz des Virus bei Kindern mit Pneumonie hoch (ca. 71% von 34 Pneumonie-Patienten) (62). Berg et al. (2016) konnten ebenfalls RSV als dominierenden Erreger bei Kindern unter 5 Jahren mit CAP (63,4% von n=265) detektieren (76). RSV konnte auch in der Arbeit von Ricart et al. (2014) und Miller et al. (2013) bei hospitalisierten Kindern unter 1 Jahr als häufigster Erreger nachgewiesen werden, wobei in zuletzt genannter Studie im gesamten Studienkollektiv die Diagnose Bronchiolitis am häufigsten gestellt wurde (34, 85). Calvo et al. (2010) konnten in jeweils 61,3% (n=195) der Kinder mit Bronchiolitis RSV nachweisen. Beim Vergleich zu Kindern mit anderen Virusinfektionen, waren Kinder mit RSV-Infektion wesentlich jünger als Kinder mit hBoV- oder hMPV-Infektion, benötigten mehr Sauerstoff als RhV-infizierte Kinder und wurden öfter auf die ITS verlegt (30). Diese Ergebnisse verdeutlichen noch einmal wie stark die Virusverteilung, aber auch die Krankheitsmanifestation vom Altersspektrum der Studienpopulation beeinflusst wird und zeigt, dass sich verschiedene Virusinfektionen vor allem bei kleinen Kindern unterschiedlich manifestieren können.

### **5.1.8.3 Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Influenzavirus**

Mit einem Altersmedian von 4 Jahren (IQR 1,0-9,0), waren mit IV infizierte Kinder im Vergleich älter als mit einem anderen Virus infizierte Patienten. Auch bei Forster et al. (2004) nahm der Anteil an mit IV infizierten Kindern bis zu einem Alter von 2 Jahren hin zu (10). Ambrosioni et al. (2014), Pierangeli et al. (2007) und Richter et al. (2016) berichteten ebenfalls von einer ansteigenden Prävalenz an IV-Infektionen mit steigendem Alter (68, 69, 77). Der Median der

Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 3 Tage (IQR 2-5). Klinisch zeigte sich bei Kindern mit IV-Infektion ein eher leichter Verlauf (URTI: 74% der 53 IV-MI vs. LRTI: 26% aller IV-MI), wobei in 62% der Fälle eine Rhinitis vorlag. Fieber (n=37, 70%) und Husten (n=36, 68%) waren bei Kindern mit IV Infektion sehr häufig. Auch Erbrechen (n=16, 30%), Kopfschmerzen (n=11, 21%) und neurologische Symptome (n=5, 9%) traten bei Kindern mit IV-Infektion anteilmäßig häufiger auf als bei den übrigen Virusinfektionen. Hagerman et al. (2015) untersuchten klinische Charakteristika und Outcomes bei Kindern unter 18 Jahren mit positivem PCR-Nachweis von IV A/H1N1/09 und lieferten mit ihrer Studie gut vergleichbare Ergebnisse. Die Hospitalisierungsdauer belief sich im Median auf 2 Tage (IQR 0-39), ähnlich zu den eigenen Ergebnissen. Fieber (85,6% der 326 IV A Patienten) und Husten (81%) waren auch hier die häufigsten Symptome, gefolgt von der Diagnose Rhinitis (73%). 26% der Kinder litten an einer Pneumonie. 6% der 326 IV-Fälle in dieser Studie benötigten eine intensivstationäre Betreuung (50% davon bei komplizierter Pneumonie), wobei dies vorwiegend Kinder zwischen 12 und 18 Jahren betraf, bei denen signifikant mehr Vorerkrankungen vorlagen. Die Arbeitsgruppe schloss aus ihren Ergebnissen, dass bei vorwiegend mildem Verlauf auch schwere Krankheitsbilder mit diesem Virus assoziiert sein können (38). Von schweren IV assoziierten Erkrankungen im Zeitraum 2010 bis 2013 berichteten Streng et al. (2015). In dieser Arbeit wurden 51 Kinder, die bei IV assoziierter Erkrankung (80% mit IV A, 20% mit IV B) eine intensivstationäre Behandlung benötigten, untersucht. Der Altersmedian der eingeschlossenen Kinder lag ähnlich zum eigenen Ergebnis bei 4,8 Jahren (IQR 1,6-11,0). Die häufigste Diagnose war in 62% der Fälle eine IV-assoziierte Pneumonie (39).

#### **5.1.8.4 Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Parainfluenzavirus**

PIV wurde in dieser Arbeit in 9% (n=47) der Kinder mit viraler MI detektiert und war das Virus, das am häufigsten bei Kindern mit Laryngotracheitis nachgewiesen werden konnte. Auch Forster et al. (2004) konnten PIV in 9% der 2924 hospitalisierten Kinder mit LRTI unter 3 Jahren nachweisen, wobei das Virus ebenfalls mit 30% der 94 Kinder mit Laryngotracheitis den größten Anteil der

viralen Genese ausmachte (10). Auch Rhedin et al. (2014) konnten PIV in 7,7% (n=16) der 209 Fälle mit ARE detektieren. Weiter wurde auch hier eine klare Assoziation zwischen PIV und der Diagnose „Krupp“ (bzw. Laryngotracheitis) beschrieben. Die Arbeitsgruppe konnte bei allen Kindern mit PIV das Symptom Husten registrieren. Weitere häufige Symptome waren Fieber, Dyspnoe, Tachykardie und gastrointestinale Beschwerden. 71% der Kinder litten außerdem an einer Rhinitis (von 17 PIV-Patienten, 1 Kind der Kontrollgruppe miteingeschlossen) (10, 46). Dies stimmte mit den eigenen Ergebnissen dieser Dissertation überein, wobei ebenfalls Husten das häufigste Symptom bei Kindern mit PIV-Infektion war (n=32, 68%) und Rhinitis in 62% (n=29) der PIV-Fälle diagnostiziert wurde. Zugleich erhielten jedoch auch 29 Kinder die Hauptdiagnose LRTI (62%).

#### **5.1.8.5 Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Metapneumovirus**

Der Altersmedian bei Kindern mit hMPV betrug 2 Jahre (IQR 0-3,5). Dieses Ergebnis stand in Einklang mit den Ergebnissen von Adams et al. (2015) mit einem Altersmedian von 551 Tagen bei Kindern mit ARE <17 Jahren (51). Bei Bonzel et al. (2008) wiesen Kinder mit hMPV A-Infektion einen Altersmedian von 297 Tagen (IQR 47-4433) auf (62) und in einer finnischen Studie zur CAP waren 8 von 11 hMPV-Fällen zwischen 2-5 Jahre alt (87). Fieber, Husten, respiratorische Insuffizienz und auskultatorische Auffälligkeiten wurden häufig bei Aufnahme hMPV-infizierter Kinder festgestellt. Rhedin et al. (2015) lieferte mit seiner Arbeit zur Ätiologie der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern unter 5 Jahren wichtige Daten zur Bedeutung von hMPV als pathogenen Erreger von LRTI (45). Schon ein Jahr zuvor (2014) erkannte die Arbeitsgruppe den Zusammenhang von hMPV mit schweren Krankheitsverläufen (vermehrtes Auftreten von Fieber, verminderter Sauerstoffsättigung, Tachypnoe und Tachykardie) (46). Auch in der Arbeit von Adams et al. (2015) litten 48% der 27 Kinder mit hMPV-Infektion an einer schweren ARE und nur 7% an einer URTI (51). Esposito et al. (2013) publizierten ebenfalls, dass hohes Fieber (>39°C) bei Kindern mit CAP assoziierter

hMPV-MI wesentlich häufiger auftrat als bei Kindern mit RhV-MI. Dasselbe galt auch für Rasselgeräusche bei hMPV-MI im Vergleich zu RhV-MI (84).

Eine zu RSV ähnliche klinische Präsentation von hMPV wird in der Literatur immer wieder beschrieben, wobei RSV-MI im Vergleich zu hMPV-MI eher bei jüngeren Kindern auftreten (86). In der eigenen Studie war hMPV in 65% der 37 hMPV-Fälle mit einer LRTI assoziiert und war der Erreger, der am häufigsten bei Kindern mit Pneumonie nachgewiesen werden konnte. Weiter litten 35% der Kinder mit LRTI an einer Bronchitis. Auch Pierangeli et al. (2007) konnten den Erreger bei Kindern mit Pneumonie und Bronchiolitis nachweisen (69). Garcia-Garcia et al. (2012) fanden hMPV in 5,2% von 884 Kindern mit CAP, wesentlich seltener als RSV, RhV und hBoV (86). Edwards et al. (2013) veröffentlichten 2013 eine Studie aus den USA zu hMPV bei hospitalisierten Kindern unter 5 Jahren mit einer Nachweisrate von 6% (von 3490 eingeschlossenen Kindern), vergleichbar zu den eigenen Ergebnissen. Ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf und längere Intensivstationsaufenthalte wurden als wesentliche Unterschiede zu Kindern ohne hMPV-MI beschrieben. Die Autoren führten dies auf mögliche prädisponierende Faktoren der Kinder zurück, auch das junge Alter der Studienpopulation könnte eine Rolle gespielt haben. Wie in bereits zuvor genannten Studien besaßen Kinder mit hMPV-Infektion ein höheres Risiko für Pneumonie, gefolgt von den Diagnosen Bronchiolitis und Asthma. Die Autoren schlussfolgerten jedoch, dass sich die Krankheitslast einer hMPV-MI bei hospitalisierten Kindern bei einer Hospitalisierungsrate von 1/1000 Kinder <5 Jahren/Jahr nicht wesentlich von der anderer respiratorischer Viren unterschied (90).

#### **5.1.8.6 Klinische Manifestation von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von Humanem Bocavirus**

Kinder mit hBoV-MI wiesen einen Altersmedian von 1 Jahr (IQR 0,8-2,3) auf und auch Bonzel et al. (2008) ermittelten einen ähnlichen Altersmedian von 216 Tagen (IQR 14-6027) bei Kindern mit hMPV-Infektion (62). Honkinen et al. (2012) berichteten, dass 93% der hBoV-Fälle auf Kinder unter 5 Jahren fielen (87). Bei Garcia-Garcia et al. (2012) war hBoV wiederum im Vergleich zu RSV, RhV und

hMPV der Virus, der mit dem höchsten Alter bei Kindern unter 14 Jahren assoziiert war (86).

Klinisch manifestierten sich Infektionen mit hBoV meist mit Husten, Nahrungs- und Trinkverweigerung, Auskultatorischen Auffälligkeiten, Fieber und Tachy-/Dyspnoe. Diese Funde sind in Übereinkunft mit aktueller Literatur zu respiratorischen Viren, wobei ebenfalls Husten, Tachypnoe und Tachykardie mit hBoV assoziiert wurden (46, 84). Garcia-Garcia et al. (2012) beschrieben weiter Hypoxie als Symptom der CAP bei Kindern mit hBoV-Infektion (13% von 884 hBoV-Patienten) (86). In der eigenen Studie überwogen LRTI, vor allem jedoch die Diagnose Bronchitis (46% der 22 hBoV-MI). Die Assoziation zwischen hBoV und Bronchitis findet man auch in vergleichbaren Arbeiten, wie der von Rhedin et al. (2014) und Bonzel et al. (2008) (46, 62).

#### **5.1.8.7 Ct-Wert zur semiquantitativen Klassifikation der Viruslast von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Monoinfektion**

Der Ct-Wert (cycle threshold) ist ein Maß in der PCR-Diagnostik für die Quantifizierung der in einer Probe vorhandenen DNA-Moleküle. Dieser Wert gibt Auskunft darüber, wie viele Polymerisierungszyklen benötigt werden, um den Schwellenwert für ein Fluoreszenzsignal zu übersteigen. Somit gibt dieses Verfahren einen Hinweis auf die Stärke des Virusnachweises ohne die exakte Viruslast zu bestimmen. Da verschiedene Nachweisverfahren eine unterschiedliche Sensitivität haben und diese auch für die detektierten Erreger variieren kann, ist ein Vergleich zwischen einzelnen Erregern, aber auch zwischen verschiedenen Studien nur bedingt möglich. Daher kann auch die Frage, welcher der beteiligten Viren bei einer Koinfektion vermehrt das klinische Bild beeinflusst, nicht mittels Ct-Wert beantwortet werden. Berg et al. (2016) versuchten die Aussagekraft der PCR Diagnostik hinsichtlich des Vorliegens einer akuten Infektion beispielsweise insofern zu erhöhen, indem ein cut-off für den Ct-Wert abhängig vom jeweiligen Erreger, z.B. für RSV von <35 festgelegt wurde (76). Ambrosioni et al. (2013) wiederum definierten wiederum ihren cut-off-Wert bei <40 (68). Weiter spielt auch für den Ct-Wert die Inkonsistenz der Matrix eine wichtige Rolle, was

bedeutet, dass uneinheitlich abgenommene Probenmengen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können (65). Während in dieser Studie vor allem Rachenabstriche abgenommen wurden, würde eine Bronchoalveoläre Lavage mit definierter Menge an Probenmaterial diese Inkonsistenz zumindest verringern.

Dennoch können durch die semiquantitative Klassifikation der Ct-Werte (bei einem cut-off Wert von 35) der in der PCR detektierten Viren dieser Studie einige Feststellungen zur klinischen Relevanz der Erreger gemacht werden. Auch in der Literatur wird beschrieben, dass eine hohe Anzahl an Viruskopien einen Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zur Erkrankung darstellen könnte (64). Der Anteil an Kindern mit stark positivem Virusnachweis war bei Kindern mit RSV-Infektion am größten (81% von 73 Kindern mit RSV-MI,  $p < 0,001$ ). Da RSV vor allem bei jüngeren Kindern nachgewiesen wurde, könnte dieser Fund mit der Unreife des kindlichen Immunsystems in Zusammenhang stehen. Bei hBoV hingegen war der Anteil an Kindern mit schwach positivem Virusnachweis am größten (23% von 22 hBoV-Infektionen). Dies könnte darauf hindeuten, dass der Virus lange im Körper persistiert und über einen längeren Zeitraum ausgeschieden wird. Zwischen den Alterskategorien konnte kein wesentlicher Unterschied gefunden werden ( $p = 0,310$ ). Hier ist anzumerken, dass RhV als häufigster Erreger in 71% der 176 Fälle mit einem mittel positiven Virusnachweis (Ct-Wert 25-35) einherging, was dieses Ergebnis eventuell beeinflusst. Interessant war außerdem, dass der Anteil an Kindern mit stark positivem Virusnachweis in der Gruppe der Fälle mit der Hauptdiagnose LRTI größer war als bei Kindern mit der Hauptdiagnose URTI ( $p = 0,037$ ), was auch in Zusammenhang mit oben genanntem Ergebnis zu Kindern mit RSV-Infektion stehen kann, da dieser Virus meist mit der Diagnose LRTI (82%) assoziiert war. Verschiedene Studien bedienten sich bereits des Ct-Wertes, um weitere Erkenntnisse zur Klinik viraler ARE zu gewinnen: Adams et al. (2015) berichteten, dass der Ct-Wert in ihrer Studie nicht mit der Krankheitsschwere von ARE bei Kindern mit hMPV-, RSV- oder RhV-MI korrelierte (51). Jedoch verwendete diese Arbeitsgruppe eine Standardkurve zur Erfassung der Kopien der viralen DNA, was die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse einschränkt. Rhedin et al. (2015) fanden heraus, dass Patienten mit CAP unter 5 Jahren mit hMPV-, RV- oder RSV-Infektion wesentlich niedrigere Ct-Werte

(entspricht einem stärker positiven Virusnachweis) aufwiesen als die Kontrollpatienten (45). Abschließend ist zu sagen, dass vom Ct-Wert nicht auf eine akute oder durchgemachte Infektion geschlossen werden kann. Jedoch könnte der Verlauf einer ARE beurteilt werden, eventuelle Isolationsmaßnahmen von Kindern mit Immunsuppression bei stark positivem Nachweis vorgenommen und der Wert in Zusammenschau der Saisonalität der einzelnen Viren interpretiert werden, wobei weitere Studien diesbezüglich erforderlich wären.

## **5.2 Diskussion weiterer Untersuchungsaspekte**

### **5.2.1 Klinische Charakteristika hospitalisierter Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit und ohne Virusnachweis im Vergleich**

Kinder mit positivem Virusnachweis waren im Durchschnitt jünger als Kinder ohne Virusnachweis (Altersmedian Positive: 1 Jahr (IQR 0-3) vs. Negative: 3 Jahre (IQR 1-8)). Auch in der Arbeit von Bonzel et al. (2008) war der Altersmedian bei Kindern mit Virusnachweis ebenfalls deutlich geringer als das bei virusnegativen Kindern (156 vs. 335 Tage) (62).

Relevante vergleichbare Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne Virusnachweis bezogen sich unter anderem auf die Klinik: Kinder mit Virusnachweis litten häufiger an Husten (n=424, 60% vs. n=103, 41%), Respiratorischer Insuffizienz (n=122, 17% vs. n=6, 14%), Tachy-/Dyspnoe (n=139, 20% vs. n=27, 11%) und auskultatorischen Auffälligkeiten (n=301, 43% vs. n=25, 62%) ( $p < 0,001$ ). Guerrier et al. (2013) berichteten ebenfalls von einem häufigeren Auftreten von Husten aber seltener Keuchen bei Kindern mit Virusnachweis im Vergleich zu Kindern ohne Virusnachweis. Kein Unterschied zwischen den zwei Gruppen konnte bezüglich der Schwere des Krankheitsverlaufes gefunden werden (61). Natürlich kann man einräumen, dass zuletzt genannte Studie mit Kindern aus Kambodscha nicht für einen Vergleich viraler Infektionen bei Kindern geeignet wäre, jedoch geht es bei dieser Gegenüberstellung nicht um die Saisonalität oder Prävalenz der Viren, sondern vielmehr um den Zusammenhang zwischen positivem Virusnachweis und

Erkrankungszustand des Kindes, welcher sich lediglich durch unterschiedliche ethnische Konstitutionstypen der Kinder unterscheiden könnte. Kinder unter 14 Jahren mit CAP und Virusnachweis litten laut Garcia-Garcia et al. (2012) häufiger an Hypoxie und – anders als bei Guerrier et al. (2013) – häufiger am sogenannten “wheezing“. Ein Unterschied bzgl. der Länge der Hospitalisierung konnte – wie auch in dieser Dissertation – nicht gefunden werden (86). Anzumerken ist, dass sich die meisten Studien zu respiratorischen Virusinfektionen bei Kindern auf die viruspositiven Fälle konzentrieren und weniger die Fälle ohne Virusnachweis untersucht werden.

### **5.2.2 Klinische Unterschiede zwischen hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Mono- und Koinfektionen**

Bei Vergleich der 508 Kinder mit viraler MI mit den 200 Kindern mit viraler KI fiel zunächst ein höherer Anteil an Kindern zwischen 0 und 4 Jahren in der Gruppe der KI auf (n=119, 60% vs. n=293, 58%,  $p < 0,001$ ). Bei Esposito et al. (2013) bestand ebenfalls ein signifikanter Altersunterschied zwischen Kindern mit viraler MI und KI (Altersmedian (+/- Standardabweichung) MI: 2,7 +/- 2,7 Jahre vs. KI: 1,7 +/- 1,4 Jahre) (84). Bei Calvo et al. (2010) waren Kinder mit MI hingegen jünger als Kinder mit KI, ansonsten wurden jedoch keine Unterschiede zwischen den zwei Gruppen gefunden (30). Bonzel et al. (2008) beschrieben, dass Kinder mit viraler KI nicht signifikant jünger seien als Kinder mit viraler MI. (62). Daraus folgt, dass dieser Aspekt in der Literatur nach wie vor nicht eindeutig beschrieben ist. Jedoch ist der größere Anteil an jüngeren Kindern in der Gruppe der Patienten mit KI biologisch plausibler, da jüngere Kinder tendenziell häufiger eine ARE durchmachen und folglich eine Kodetektion (evtl. auch von Virus-DNA bereits durchgemachter Infektionen), welche dann fälschlicherweise oft auch als KI gewertet wird, vermehrt beschrieben wird. In der eigenen Arbeit unterschieden sich die Hospitalisierungsdauer, die Symptome sowie das Verhältnis von URTI zu LRTI nicht wesentlich zwischen den zwei Gruppen. In zahlreichen Studien wurden ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede bzgl. der Schwere des Krankheitsverlaufes bei KI im Vergleich zu MI gefunden (61, 69, 70, 84). Calvo et al. (2015) verglichen RSV-, RhV- und hBoV-MI und -KI und kamen ebenfalls zu dem

Schluss, dass virale KI nicht mit einem schwereren Krankheitsverlauf einhergehen, jedoch durchaus verschiedenartige klinische Manifestationen aufweisen können. Interessanterweise wurden Fieber und Hypoxie häufiger bei Kindern mit RSV-MI und RhV/RSV-KI als bei RhV-MI gefunden. In der Gruppe der Kinder mit RSV MI wurde zudem wesentlich häufiger eine Bronchiolitis diagnostiziert, längere Krankenhausaufenthalte und ein jüngeres Alter beschrieben. Dies wiederum unterstützt die These, dass nicht KI an sich mit einem schwereren Krankheitsverlauf einhergehen müssen, sondern entscheidend ist, welche Viren an einer KI beteiligt sind und wie stark pathogen der jeweilige Virus - in diesem Fall RSV - ist. Dies zeigt auch, dass bei Calvo et al. (2015) Kinder mit RSV-MI oder RSV/RhV-KI häufiger eine intensivstationäre Behandlung benötigten als Kinder mit RhV-MI ( $p=0,042$ )(79). In der Arbeit von Rhedin et al. (2014) wurde festgestellt, dass Fälle mit viraler KI mit einem höheren Risiko für ARE im Vergleich zu Patienten mit viraler MI einhergingen (Odds Ratio (OR) KI: 12,3 vs. OR MI: 4,3). Weiter wurde bei Rhedin bei Fällen mit viraler KI ein schwererer Krankheitsverlauf registriert. Dieser wurde durch ein vermehrtes Auftreten von Tachypnoe ( $p=0,009$ ), Tachykardie ( $p=0,05$ ), einer verminderten Sauerstoffsättigung ( $p=0,04$ ), Fieber ( $p=0,05$ ), Pneumonie ( $p=0,006$ ) und Bronchitis ( $p=0,02$ ) und einer verringerten Wahrscheinlichkeit einer URTI-assoziierten Diagnose ( $p=0,01$ ) beschrieben (46). Asner et al. (2015) fanden hingegen keine wesentlichen Unterschiede zwischen MI und KI bzgl. der Basischarakteristika (Alter, Geschlecht, Komorbidität), der Hospitalisierungsrate sowie des klinischen Schweregrades (65). Auch Honkinen et al. (2012) stellten fest, dass sich das klinische Bild einer CAP im Kindesalter weder abhängig vom zugrundeliegenden Erreger (viral oder bakteriell) noch zwischen Kindern mit viraler MI oder KI unterschied (87). Die Bedeutung viraler KI für den Krankheitsverlauf von ARE bleibt somit eine in der Literatur nach wie vor kontrovers beurteilte Thematik, wobei folgende Überlegung einen guten Ansatzpunkt darstellt: in der Übersichtsarbeit von Nascimento Carvalho et al. (2016) werden virale KI als ein Phänomen betrachtet, welches als "multiple respiratory virus detection" (MRVD) bezeichnet wird. Diese Bezeichnung trägt der Tatsache Rechnung, dass nicht alle Virusinfektionen auch zu einer klinisch

relevanten Erkrankung führen und als “innocent bystanders“ nicht immer eine inflammatorische Reaktion auslösen müssen. Heute ist bekannt, dass Viren sich gegenseitig beeinflussen können. Die Autoren beschreiben den Pathomechanismus als “virale Interferenz“, wobei sich Viren gegenseitig potenzieren, inhibieren oder in ihrer Pathogenität ergänzen können. Dies trifft z.B. für IV A und B sowie hBoV und RhV zu (64).

### **5.2.3 Klinische Unterschiede zwischen hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und Nachweis von 2 oder mehr als 2 Viren**

Kinder mit Doppelnachweis (83,5% aller 200 Patienten mit KI) wiesen im Vergleich zu Kindern mit Nachweis von mehr als 2 Viren (16,5% aller 200 KI) seltener die Symptome Erbrechen ( $p=0,028$ ) und Schüttelfrost ( $p=0,007$ ) auf.

Dies sind die einzigen relevanten Funde dieser Analyse, wobei die biologische Plausibilität dieser Ergebnisse fraglich ist. Demnach ist davon auszugehen, dass die Anzahl der bei Mehrfachinfektion beteiligten Viren das klinische Bild einer ARE nicht wesentlich beeinflusst. Die Häufigkeit von Mehrfachinfektionen nimmt mit steigender Anzahl an nachgewiesenen Erregern ab (45, 46), weswegen eine statistische Analyse aufgrund kleiner Fallzahl oft nicht sinnvoll ist und sich Studien meist auf den Vergleich MI vs. KI beschränken. Kim et al. (2017) publizierten eine der wenigen Studien, in welcher hCoV-Mehrfachinfektionen mit zusätzlich einem und zwei Erregern direkt verglichen wurden, wobei die Ergebnisse auch hier bei kleiner Fallzahl der Triple-Infektionen ( $n=2$ ) nicht aussagekräftig sind (91). Ein weiterer Grund für die mangelnden Vergleichsdaten ist, dass keine konkreten Aussagen zum jeweiligen Einfluss der beteiligten Erreger auf die Klinik bei viralen Mehrfachinfektionen gemacht werden können, weswegen bei Untersuchung viraler ARE meist virale MI herangezogen werden.

#### **5.2.4 Gegenüberstellung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und ausgewählten viralen Mono- und Koinfektionen**

Wichtig anzumerken ist zu Beginn, dass die Vergleiche der eigenen Ergebnisse mit der Literatur kritisch zu beurteilen sind, da sich die Erreger, die an den KI beteiligt sind zwischen den Studien unterscheiden und daher auch die klinischen Ergebnisse den Einflüssen dieser Erreger unterlegen sind.

Auf eine Diskussion der Funde zu MI und KI mit IV, PIV und hMPV wurde an dieser Stelle verzichtet, da nur wenige signifikante Ergebnisse für diese drei Erreger in der Analyse gefunden werden konnten. Interessant war jedoch, dass bei IV-KI verglichen mit IV-MI der Anteil an jüngeren Kindern signifikant höher war ( $p < 0,001$ ). Dies ist eine wichtige Feststellung, da der Anteil an Kindern zwischen 10 und 16 Jahren bei Kindern mit IV-MI so hoch war wie bei keinem anderen Virus.

##### **5.2.4.1 Gegenüberstellung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viralen Mono- und Koinfektionen bei Nachweis von Rhinovirus**

Das Alter bei Aufnahme von Kindern mit RhV-KI war geringer als bei Kindern mit RhV-MI (MI: 1 Jahr (IQR 0-4) vs. KI: 1 Jahr (IQR 0-2),  $p = 0,016$ ). Bezüglich der Symptome zeigten Kinder mit RhV-KI signifikant häufiger eine respiratorische Insuffizienz als Kinder mit RhV-MI (MI:  $n = 25$ , 14% vs. KI:  $n = 28$ , 26%,  $p = 0,018$ ), was auf den höheren Anteil jüngerer Kinder in der Gruppe der RhV-KI zurückgeführt werden könnte. Die Diagnose Bronchitis wurde außerdem bei 44% der Kinder mit RhV-KI ( $n = 48$ ) und nur bei 32% der Kinder mit RhV-MI ( $n = 57$ ) gestellt ( $p = 0,044$ ). Die Grunderkrankung Asthma war vermehrt bei Kindern mit viraler MI (MI:  $n = 10$ , 6% vs. KI:  $n = 1$ , 1%) zu sehen. Die Ergebnisse von Calvo et al. (2015), die bereits im vorhergehenden Kapitel zum Vergleich herangezogen wurden, sind auch hier relevant. Jedoch ist anzumerken, dass beim Vergleich von RhV-MI und -KI in dieser Arbeit lediglich RSV als beteiligter Virus untersucht wurde, während in der Dissertation 30% der RhV-KI mit hBoV vergesellschaftet waren. Dennoch waren auch bei Calvo et al. (2015) Kinder mit RhV-MI ( $n = 510$ )

älter (Medianalter 26 Monate, keine Angabe zu IQR) als Kinder mit RhV/RSV-KI (n=120) (Medianalter 12,6 Monate) ( $p < 0,001$ ). Auch waren folgende Symptome in der Studie von Calvo et al. (2015) bei RhV-KI signifikant häufiger: Fieber (MI: 42% vs. KI: 63%,  $p < 0,001$ ), Hypoxie (MI: 50% vs. KI: 70%,  $p < 0,001$ ) und auffällige Röntgenbefunde (MI: 28% vs. KI: 38%,  $p < 0,001$ ), wohingegen die Diagnose Asthma/“recurrent wheezing“ bei RhV-MI häufiger auftrat (MI: 62% vs. KI: 39%,  $p < 0,001$ ). Weiter bestand bei RhV/RSV-KI ein 2,2-fach (Konfidenzintervall 1,1-4,4) höheres Risiko für einen Intensivstationsaufenthalt im Vergleich zu RhV-MI (79). Miller et al. (2007) konnten hingegen keinerlei klinische Unterschiede zwischen Kindern mit RhV-MI und RhV-KI finden, wobei nur 13% der 156 RhV positiven Fälle KI waren und 55% davon mit Beteiligung von RSV (42).

#### **5.2.4.2 Gegenüberstellung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viralen Mono- und Koinfektionen bei Nachweis von Respiratory Syncytical Virus**

Bei Vergleich der Kinder mit RSV-MI und RSV-KI zeigten Kinder, die nur mit RSV infiziert waren häufiger eine Tachypnoe/Dyspnoe-Symptomatik (MI: n=30, 41% vs. KI: n=11, 22%,  $p = 0,033$ ). Dies war der einzige signifikante Unterschied in dieser Dissertation. Eventuell dominierte RSV als stark pathogener Virus stets das klinische Bild der vorwiegend jüngeren, mit RSV infizierten Kinder unabhängig vom Nachweis eines weiteren Erregers, weswegen sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zeigten. Mansbach et al. (2012) fanden heraus, dass eine Krankenhausaufenthaltsdauer von mehr als 3 Tagen bei Kindern mit RSV/RhV-KI wahrscheinlicher war als bei RSV-MI, RhV-MI und RhV-KI mit einem nicht RSV Pathogen (88). Hasegawa et al. (2014) beschrieben in ihrer Studie, dass bei Kindern unter 2 Jahren mit Bronchiolitis bei RSV/RhV-KI ein Rückfall häufiger auftrat als bei RSV- oder RhV-MI (67). Erneut wird auf bereits in Kapitel 5.2.2 genannte Ergebnisse von Calvo et al. (2015) zu RSV-KI im Vergleich zu MI verwiesen.

#### **5.2.4.3 Gegenüberstellung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viralen Mono- und Koinfektionen bei Nachweis von Adenovirus**

Kinder mit AV-KI zeigten im Vergleich zu Kindern mit AV-MI vermehrt das Symptom Tachypnoe/Dyspnoe ( $p=0,001$ ) und wiesen häufiger auskultatorische Auffälligkeiten auf ( $p=0,009$ ). Außerdem wurde bei Kindern mit AV-KI die Hauptdiagnose LRTI, insbesondere auch die Einzeldiagnose Bronchitis, häufiger gestellt (LRTI:  $p=0,001$ ; Bronchitis:  $p=0,01$ ). Gut vergleichbare Ergebnisse zur Gegenüberstellung von AV-MI und KI sind in der Literatur selten, daher wird an dieser Stelle eine Studie herangezogen, die zwar geographisch keine gute Basis für einen Vergleich bietet, sich jedoch thematisch sehr gut für einen Vergleich eignet. Lee et al. (2016) veröffentlichten eine Arbeit zu 105 Kindern mit einem Altersmedian von 29 Monaten (IQR 0-131) aus Korea mit nachgewiesener AV-Infektion. Wie auch in der eigenen Studie wurde RhV am häufigsten bei Kindern mit AV-KI (47% der 32 Kinder mit AV-KI) nachgewiesen, was zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse beiträgt. Die Arbeitsgruppe stellte fest dass der Anteil an Kindern unter 2 Jahren bei Fällen mit AV-KI größer war als bei Kindern mit AV-MI ( $p<0,001$ ). Kinder mit AV-KI litten häufiger an einer Grunderkrankung ( $p=0,020$ ), wiesen häufiger respiratorische Symptome ( $p=0,050$ ) und eine LRTI ( $p=0,011$ ) auf und es wurde häufiger eine Sauerstofftherapie benötigt ( $p=0,029$ ). Das Andauern des Symptoms Fieber sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den beiden Gruppen (92).

#### **5.2.4.4 Gegenüberstellung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viralen Mono- und Koinfektionen bei Nachweis von Humanem Bocavirus**

In der eigenen Arbeit wurden keine nennenswerten Unterschiede zwischen hBoV-MI und hBoV-KI gefunden. Obwohl die Rolle von hBoV bei KI nach wie vor nicht eindeutig geklärt scheint, gibt es Studien, die dessen Relevanz bei Infektion mit einem weiteren Virus betonen. Calvo et al. (2015) kamen zu dem Schluss, dass hBoV-Infektionen sich klinisch von RSV-Infektionen unterscheiden und beide

Viren das klinische Bild einer hBoV/RSV-KI beeinflussen. Die Arbeitsgruppe sprach dem Virus daher eine nicht unbedeutende Rolle bei KI zu (80). In der Arbeit von Douros et al. (2016) dominierte hBoV interessanterweise bei asymptomatischen Kindern zwischen 2 und 5 Jahren, was wiederum dessen Rolle bei KI in Frage stellt (93). Somit bleibt der Einfluss dieses Virus auf das klinische Bild bei KI ungeklärt.

#### **5.2.4.5 Gegenüberstellung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viralen Mono- und Koinfektionen bei Nachweis von Humanem Coronavirus**

Kinder mit hCoV-KI litten häufiger an Husten ( $p=0,054$ ) und Tachy-/Dyspnoe ( $p=0,129$ ), wobei sich die Häufigkeit des Auftretens von URTI und LRTI nicht zwischen den beiden Gruppen unterschied. Vergleichbare Studien, die sich nur mit hCoV-KI beschäftigen sind selten, weswegen hier nur kurz auf die Studie von Kim et al. (2017) eingegangen wird, die sich zwar thematisch gut in diesen Kontext einfügt, jedoch geographische Unterschiede aufweist und ein anderes Studienkollektiv untersucht (sowohl ambulante als auch hospitalisierte Kinder unter 18 Jahren mit LRTI aus Korea). Die Arbeitsgruppe ermittelte das Symptom Husten ebenfalls häufiger bei hCoV-KI als bei hCoV-MI (KI: 96% von  $n=24$  Fällen vs. MI: 73% von  $n=22$  Fällen), gleiches galt für das Symptom Keuchen ("wheezing" KI: 46% vs. MI: 9%) und den Gebrauch von Antibiotika (KI: 100% vs. MI: 86%) (fehlende Angabe von p-Werten) (91).

#### **5.2.5 Weitere klinische Parameter zur Einschätzung des Schweregrades von Akuten Respiratorischen Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern**

Die drei objektiven Parameter Krankenhausaufenthaltsdauer, Sauerstoffbedarf und Intensivstationsaufenthalt wurden aus den vorhergehenden Analysen ausgewählt, um eine Übersicht über den Schweregrade der ARE innerhalb verschiedener Subgruppen zu erhalten. Ergebnisse bezüglich des letzten Parameters waren jedoch nicht aussagekräftig, da nur wenige Kinder einen intensivstationären Aufenthalt benötigten. Bei viraler MI betrug der Median der Krankenhausaufenthaltsdauer 3 Tage (IQR 2-5) (außer: RhV-Infektion: Median 4

Tage (IQR 3-5), hMPV-Infektion: Median 4 Tage (IQR 3-6)). Kinder mit Infektion durch folgende Viren hatten einen vermehrten Sauerstoffbedarf: RSV (42,5% von n=73), hBoV (27,3% von n=22) und hMPV (27% von n=37). Zusammenfassend sind diese Funde in Einklang mit der Literatur, wobei vor allem RSV und hMPV oft mit klinisch schwerwiegenderen Verläufen einher gehen (45, 46, 62). Beim Vergleich von MI und KI hatten Kinder mit KI geringfügig häufiger Sauerstoffbedarf (KI: 25% von n=200 vs. MI: 18% von n=508, p=0,06). Vergleichbare Funde machten bereits Rhedin et al. (2014), welchen bereits mehrmals diskutiert wurde (46). Kinder unterschiedlicher Altersgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede bzgl. der drei Parameter. Kinder mit einer oder mehreren Vorerkrankungen und ohne Vorerkrankung unterschieden sich bezüglich der Krankenhausaufenthaltsdauer (Median (in Tagen): keine VE: 3 (IQR 2-4), 1 VE: 3 (IQR 2-5) >1 VE: 4 (IQR 3-8), p=<0,001). Außerdem benötigten Kinder mit 1/>1 Vorerkrankung signifikant öfter eine Sauerstofftherapie als Kinder ohne Vorerkrankung (ohne VE: 4% von n=476, 1 VE 17,6% von n=250, >1 VE: 27,7% von n=231, p=<0,001). Vor allem zuletzt genanntes Ergebnis ist interessant und deutet auf einen schwereren Verlauf bei Kindern mit Vorerkrankung hin. Diese Thematik soll im folgenden Kapitel genauer diskutiert werden.

### **5.2.6 Prädisponierende Faktoren für Virale Akute Respiratorische Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern**

In der eigenen Arbeit wurde bei ca. 71% der 250 Kinder mit isoliert vorliegender Vorerkrankung ein Virus nachgewiesen. Der höchste Anteil an viruspositiven Kindern lag bei Patienten mit vorbestehender chronischer Lungenerkrankung (n=67, 80,6%), gefolgt von Kindern mit Immundefizienz (n=21, 77,8%) vor. Berg et al. (2016) und Esposito et al. (2013) hingegen schlossen von vornherein Patienten mit chronischen Vorerkrankungen, die für eine Pneumonie prädisponierend sein könnten, aus (84) (76). Dabei kann der Einbezug von Vorerkrankungen hilfreich sein, um zu verstehen, warum schwere Krankheitsverläufe bei Erregern, die ansonsten eher mit einer milden Ausprägung einer ARE einhergehen, auftreten können. Auch Asner et al. (2015) untersuchten den Einfluss von Komorbiditäten bzw. Grunderkrankungen im Rahmen ihrer Studie zu viralen KI bei Kindern unter

18 Jahren mit ARE. In der multivariaten Analyse wurden folgende Faktoren als prädisponierend für eine Hospitalisierung und den Schweregrad der ARE identifiziert: Kardiorespiratorische Grunderkrankungen, Immundefizienz metabolische Erkrankungen sowie Frühgeburtlichkeit (65). Betrachtet man nur das Alter als einen prädisponierenden Faktor für ARE, muss man berücksichtigen, dass jüngere Kinder häufiger an ARE erkranken als ältere. Jedoch gilt dies vorwiegend für Kinder, die älter als 6 Monate sind, da sie nicht mehr im Zuge der passiven Immunität durch mütterliche Antikörper geschützt sind. Dies zeigt zum einen der Altersmedian der Kinder dieser Dissertation (1,9 Jahre (IQR 1,0-4,4), aber auch Studien, wie die von Anders et al. (2015) zu Kindern mit ARE unter 1 Lebensjahr: zwei Drittel der ARE-Fälle traten bei Kindern auf, die 6 Monate oder älter waren (78). Mansbach et al. (2012) wiederum fanden eine Assoziation zwischen einem jüngeren Lebensalter (hier waren es Kinder unter 2 Monaten) und einem längeren Krankenhausaufenthalt. Dies spricht somit auch für eine Prädisposition für ARE bei kleinen Kindern, die jünger als 6 Monate sind. Auch Frühgeburtlichkeit, (Gestationsalter unter 32 Wochen) war in der Studie von Mansbach et al. (2012) mit einem längeren Krankenhausaufenthalt assoziiert und kann als Parameter erachtet werden, der den Krankheitsverlauf einer ARE negativ beeinflussen kann (88). Auch in einer Studie zur CAP im Kindesalter in Spanien waren immerhin 12,6% der 884 Kinder Frühgeborene, was wiederum auf eine Prädisposition dieser Patienten hindeuten könnte (86). Sinnvoll kann auch eine Einteilung der vorhandenen prädisponierenden Faktoren in Schweregrade sein. Araya et al. (2015) bedienten sich einer derartigen Graduierung zur Einschätzung von Kindern unter 15 Jahren mit Pneumonie. Genetische Grunderkrankungen, kongenitale Herzfehler und HIV-Infektionen waren die häufigsten registrierten prädisponierenden Faktoren (94).

### **5.2.7 Anwendungsraten von Antibiotika bei hospitalisierten Kindern mit Viraler Akute Respiratorischer Erkrankung**

Kinder mit und ohne Virusnachweis unterschieden sich in den eigenen Ergebnissen nicht signifikant bezüglich der Antibiotikaaanwendung: Kinder mit Virusnachweis: 47% vs. Kinder ohne Virusnachweis: 51% bei einer

Anwendungsrate von 48% (n=460) im Gesamtkollektiv (p=0,241). Bei Kindern mit viraler MI erhielten hierbei am anteilmäßig am häufigsten Kinder mit hMPV-Infektion (62%) und Kinder mit AV-Infektion (59%) eine antibiotische Therapie. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass hMPV der Erreger mit dem größten Anteil an Kindern mit Pneumonie war. Außerdem wurde bei Kindern mit Pneumonie signifikant häufiger eine antibiotische Therapie herangezogen als bei Kindern ohne Pneumonie. Bei einem solch schwerwiegenden Krankheitsbild ist dieses Vorgehen vor Erhalt der Virusdiagnostik bei Verdacht auf bakterielle Genese vor allem bei sehr jungen Patienten durchaus gerechtfertigt (p<0,001). Der prozentuale Unterschied zwischen Kindern mit und ohne Pneumonie bezüglich der angewendeten Antibiotikatherapie war in der Altersgruppe 0-1 Jahr am größten. Rhedin et al. (2015) berichteten von einer initialen antibiotischen Behandlung bei 95% (n=115) aller Kinder mit Pneumonie, wobei in 81% ein positiver Virusnachweis gelang (45). Vermutlich triggert die Einschlussdiagnose dieser Studie den hohen Antibiotikabedarf. Eine vergleichsweise hohe Rate wurde von Jain et al. (2015) ermittelt: 18% (von n=2368 Patienten) der Kinder mit CAP erhielten eine antibiotische Therapie und 88% wurden während ihres stationären Aufenthaltes mit einer Antibiotika Therapie behandelt (81). Esposito et al. (2013) publizierten eine Anwendungsrate von Antibiotika zwischen 91,7% (von 48 IV-Infektionen) bis zu 100% (von 78 RhV-Infektionen und 36 hMPV-Infektionen) (84). Auch im eigenen Studienkollektiv erhielten 131 Kinder (90%) mit Pneumonie eine Therapie mit Antibiotika, ein zu den oben aufgeführten Ergebnissen der Studien zu CAP im Kindesalter stimmiger Fund. Ergebnisse bezüglich des Antibiotikagebrauchs viruspositiver Kinder in der Literatur lieferte auch Adams et al. (2015): eine antibiotischen Behandlung wurde in 50-56% der Kinder mit hMPV-, RSV-, oder RhV-Infektion angewendet (51). Bei Calvo et al. (2015) war dies in 18-41% der Fälle mit RSV-, RhV- und hBoV-Infektion zutreffend (79). Beide zuletzt genannte Studien untersuchten Kinder mit ARE (URTI+LRTI), was die zur eigenen Studie vergleichbaren Ergebnisse erklären könnte.

### **5.3 Methodenkritik und Limitationen der vorliegenden Dissertation**

Diese Arbeit besitzt einige Limitationen, die an dieser Stelle offen gelegt werden sollen.

#### **5.3.1 Erfassung und Einschlusskriterien**

Um alle zur Verfügung stehenden Daten hinsichtlich der klinischen Charakteristika zu analysieren und mögliche Einzelfälle zu erfassen, umfasste das erste Studienjahr 13 und nicht 12 Monate (wie das zweite Studienjahr). Da dies bei einigen Untersuchungsaspekten, wie der Saisonalität der Viren, einen Einfluss gehabt haben könnte, wurden entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die einheitlich zeigten, dass sich die Aussage der gefundenen Ergebnisse zum gesamten Studienkollektiv (z.B. bzgl. der prozentualen Virusverteilung) bei Ausschluss des Monats Juni 2012 nicht veränderte. Wenn man zudem die Ergebnisse zum Schweregrad der ARE dieser Arbeit betrachtet, so muss berücksichtigt werden, dass nur hospitalisierte Kinder mit ARE, vorwiegend zwischen 0 und 4 Jahren, in dieser Arbeit untersucht wurden. Diese eher schwereren Fälle lassen keine Rückschlüsse auf ARE-Charakteristika bei ambulant behandelten Kindern zu; publizierte Daten dazu fehlen bislang noch aus Deutschland. Auch schränkt die monozentrische Erfassung der Patienten an einem akademischen Krankenhaus die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse dieser Studie ein und eine Übertragung auf andere vergleichbare Studienpopulationen oder externe Krankenhäuser muss mit Vorsicht vollzogen werden. Dazu kann man die retrospektive Erfassung der Kinder mit ARE als Limitation werten, da letztere meist einer prospektiven Vorgehensweise mit prädefinierten Diagnosekriterien hinsichtlich einer vollständigen Erfassung der aufgetretenen Fälle unterlegen ist. Weiter wurden alle Kinder mit ARE eingeschlossen, bei denen eine PCR-Testung auf respiratorische Viren durchgeführt worden war. Lag ein positiver Virusnachweis vor, wurde dieser als kausal für die ARE des hospitalisierten Kindes bewertet. Laut Literatur werden jedoch Viren, wie RhV oder hCoV, auch bei asymptomatischen Patienten nachgewiesen, was laut Anders et al. (2015) vergleichsweise bei IV seltener der Fall ist (78). Zur vollständigen Erfassung des

Krankheitsverlaufes gehört genau genommen auch die Dokumentation eines Rückfalls bzw. ein sogenanntes "follow up", um den poststationären Genesungsprozess beurteilen zu können. Da diese Maßnahme in dieser Arbeit jedoch nicht durchgeführt werden konnte, fehlen zusätzliche Informationen zum Krankheitsverlauf. Studien, in denen oben genannte Analysen durchgeführt wurden, liefern wertvolle Informationen zu Langzeitfolgen von ARE oder einem möglichen Zusammenhang zwischen ARE und der Entwicklung von Asthma oder einer Bronchialen Hyperreaktivität (35, 67). Bezüglich derartiger Langzeitfolgen, wurde von Saglani et al. (2013) belegt, dass vor allem Infektionen mit RhV- und RSV-Infektionen mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Asthma assoziiert sind. Während bei RSV eine Infektion im ersten Lebensjahr eine große Rolle spielt, sind bei Kindern mit RhV-Infektion eine Vulnerabilität des Wirtes (parentale Atopie und allergische Sensitivierung) sowie das Auftreten des sogenannten „wheezing“ im dritten Lebensjahr von entscheidender Bedeutung (35).

Die retrospektive Erfassung der Einzeldiagnosen der Patienten erfolgte durch Übernahme der in den Arztbriefen dokumentierten Diagnosen. Diese beruhten stets auf der subjektiven klinischen Einschätzung der Ärzte und nicht auf einer standardisierten vorher festgelegten Definition der zu stellenden Diagnosen. Es lassen sich auch Studien in der aktuellen Literatur finden, die verschiedene Symptome als Hinweis für eine ARE gedeutet haben, ohne oder mit vorhergehender Festlegung von Definitionen für die einzelnen Krankheitsbilder (43, 61, 71, 78, 83, 86, 88, 95). In dieser Studie wurden die Einschlusskriterien für eine ARE bewusst weit gefasst, um im Gegensatz zu vielen anderen Studien auch Patienten mit URTI einzuschließen. Jedoch muss anerkannt werden, dass genau definierte Einschlusskriterien für einen Vergleich bestimmter Patientengruppen von Vorteil sein können. So legten Forster et al. (2004) sehr großen Wert darauf, dass einheitliche Definitionen in allen Studienzentren zur Diagnostik von LRTI herangezogen wurden (10). Jain et al. (2015) beispielsweise definierten ihre Einschlusskriterien (CAP) neben dem radiologischen Nachweis einer Pneumonie mit Symptomen einer akuten Infektion, dem Vorliegen einer Leukozytose/Leukopenie und Symptomen einer ARE. (81). Auch die

Einschlusskriterien von Berg et al. (2016) umfassten das Vorliegen eines oder mehrerer Symptome einer LRTI sowie den radiologischen Nachweis einer Pneumonie. Dies diente vorwiegend der Abgrenzung zu Kindern mit Bronchiolitis und ermöglichte den Einschluss einer klar umschriebenen Zielgruppe (76). Auch wäre die Erfassung von Daten gesunder Probanden für eine Kontrollgruppe hilfreich gewesen, um die Pathogenität einzelner Viren besser einschätzen zu können. Rhedin et al. (2015) ist es gelungen mithilfe einer Kontrollgruppe wichtige Erkenntnisse zur ARE und CAP bei hospitalisierten Kindern zu publizieren (45). Auch Jain et al. (2015) bedienten sich einer Kontrollgruppe, was wiederum zeigt, dass letztere für aktuelle Studien einen hohen Stellenwert besitzt (81).

### **5.3.2 Restriktion der Labordiagnostik**

Trotz einheitlicher Verwendung der Multiplex-PCR zum Nachweis respiratorischer Viren, weist die Labordiagnostik ebenfalls einige Restriktionen auf. Die Multiplex-PCR alleine gilt in der Regel als nicht so sensitiv wie eine Kombination aus Multiplex- und Monoplex-PCRs, welche gemeinsam mit einer Nachweisrate von 100% einhergehen (64). Nichtsdestotrotz kann bei der von der Virologie Würzburg eingesetzten Multiplex-PCR von einer Sensitivität und Spezifität zwischen 99-100% im Vergleich zur Singleplex-PCR für alle nachgewiesenen Viren ausgegangen werden. Laut Nascimento-Carvalho et al. (2016) ist ein positiver Virusnachweis nicht beweisend für eine akute Infektion, da sich auch ein persistierender Virus im Körper nach einer akuten Infektion, eine latente chronische Infektion oder eine asymptomatische akute Infektion hinter dem positiven Laborergebnis verbergen kann. Ein Anstieg spezifischer Immunglobuline könnte hier eher für eine akute Infektion sprechen oder wie bereits zuvor genannt ein entsprechend niedriger Ct-Wert (64). Rhedin et al. (2014) fanden hierzu in ihrer Arbeit zum Thema der Bedeutung der PCR-Diagnostik im klinischen Alltag, dass ein positiver Nachweis mittels PCR nicht beweisend für eine akute Infektion sein muss, da dieser auch bei asymptomatischen Kindern nicht selten ist. Dies trifft vor allem für Infektionen mit RhV, hBoV, AV, EV sowie hCoV zu. Bei Infektion mit IV, RSV, hMPV, PIV hingegen geht die Arbeitsgruppe von einem kausalen Zusammenhang zwischen viraler

Ätiologie und ARE aus (46). Noch dazu müssen die Heterogenität der untersuchten respiratorischen Sekrete, die nicht genau definierte Menge des Probenmaterials, sowie die nicht einheitliche Festlegung des Entnahmezeitpunktes der Probe genannt werden. Weiter wurde die Genese von Infektionen des unteren Atemweges teilweise mittels Materialien, die dem oberen Atemweg entstammen (z.B. Nasenrachensekret), diagnostiziert. Ähnliches beschrieben Ambrosioni et al. (2013) zur Limitation ihrer Studie (68). Damit verbunden ist die Tatsache, dass eine Labordiagnostik auf bakterielle Erreger nur unzureichend durchgeführt wurde, was deren Einfluss auf den Verlauf bzw. die Entstehung der ARE offen lässt. So fanden Honkinen et al. (2012) in ihrer Arbeit zu CAP bei Kindern unter 16 Jahren einen bakteriellen Erreger in 91% der 76 Patienten und eine bakteriell-virale Koinfektion konnte in 66% der Fälle sicher nachgewiesen werden. Außerdem wurde eine Assoziation zwischen bakteriell-viralen Koinfektionen und Versagen einer antibiotischen Therapie beschrieben. Die Autoren plädierten daher für eine standardisierte Antibiotikatherapie bei Kindern mit CAP, da auch bei positivem viralem Nachweis eine bakterielle Beteiligung nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Außerdem lassen sich rein virale Infektionen klinisch nicht von viral-bakteriellen Koinfektionen unterscheiden (87). Auch in einer Studie zur CAP bei Kindern unter 14 Jahren wird die Bedeutung viral-bakterieller Koinfektionen bei einer Nachweisrate von 66,7% von n=884 betont (86). Diese Einschränkung beschrieben auch Rhedin et al. (2014) in ihrer Arbeit, jedoch wurde von der Arbeitsgruppe und auch in anderen Studien zu Recht eingeräumt, dass eine Bakterienkultur nur selten positiv ist. Außerdem sei der Erhalt eines Sputums bzw. einer Bronchoalveolären Lavage bei Kindern aufwendig und daher nur in Sonderfällen indiziert und pathogene Bakterien nur schwer von Residualbakterien, die auf physiologische Weise die Atemwege der Kinder kolonisieren, abzugrenzen (46, 61, 71, 76). Diese Fakten spielen dementsprechend eine wichtige Rolle für die Wertigkeit einer bakteriellen Labordiagnostik. Jain et al. (2015) wiederum führten in ihrer Studie zur ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern unter 18 Jahren eine systematische bakterielle Labordiagnostik durch. Jedoch muss hier berücksichtigt werden, dass nur ein einziges Krankheitsbild untersucht wurde, welches je nach Alter des Patienten vorwiegend viral (Kinder

<5 Jahre) oder bakteriell (Kinder >5 Jahre) bedingt war (81). Esposito et al. (2013) bedienten sich ebenfalls einer standardisierten Bakteriendiagnostik, räumten aber ein, dass aufgrund der eingeschränkten Sensitivität der Nachweismethoden sowie der hohen Negativrate keine Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen bzgl. viral/bakterieller Koinfektionen oder der Rolle der Viren bei bakterieller Superinfektion gezogen werden können (84).

### **5.3.3 Relevanz und Restriktionen klinischer Scoring Systeme für Akute Respiratorische Erkrankungen im Kindesalter**

Bei Einstufung des Schweregrades der Bronchiolitis bei Kindern mittels des von Ankermann im Consilium Pneumologicum veröffentlichten Scores zur Schweregradeinschätzung von Bronchiolitis bei Säuglingen und Kleinkindern wurden durch die in der Methodik erläuterte Auswertung der Scoreparameter schwere Bronchiolitisfälle eventuell unterschätzt, da stets die absolute Anzahl an zutreffenden Scoreparametern eines Schweregrades gezählt wurde und als „schwer“ eingestufte Symptome nicht mehr Gewicht erhielten als „leichtere“ Symptome (74). Wie bereits im Ergebnisteil geschildert, muss die Anwendung eines nicht validierten Scoring-Systems ebenfalls kritisch betrachtet werden. In dieser Studie wurde jedoch auf eine konforme Validierung des verwendeten Scores verzichtet, da primär die übersichtliche Deskription und Charakterisierung des Studienkollektivs hinsichtlich des Verlaufes der ARE im Vordergrund stand und nicht die Einführung eines klinischen Instrumentariums zur prognostischen Einschätzung von ARE. Hierzu wurde angelehnt an den Bronchiolitis-Score von Ankermann ein Scoring-System aus acht Items herangezogen (74). Von Ankermann wurden die Items Atemfrequenz, Atemnot, Sauerstoffsättigung, Nahrungs- und Flüssigkeitsreduktion und Apnoen übernommen. Darüber hinaus wurde angelehnt an in den Richtlinien der British Thoracic Society zitierte Arbeit von Flood et al (2008) der CRP-Wert hinzugefügt (75). Auch die medizinische Intervention und der Parameter Fieber wurden als Score-Items gewertet. Der Vergleich der Ergebnisse des Scorings dieser Arbeit mit in der Literatur vorhandenen validierten Scores erschien nicht sinnvoll, da heterogene Score-Items eine unterschiedliche interne Konsistenz, sowie variierende Studienpopulationen

keine adäquate Gegenüberstellung zuließen. Dennoch sollen die wichtigsten Ergebnisse kurz diskutiert werden.

### **5.3.3.1 Bewertung des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung**

Bei retrospektiver Erfassung des Krankheitszustandes bei Aufnahme (ohne Berücksichtigung des Items 6 (medizinische Intervention)) befanden sich fast alle Kinder (97,3%) in Kategorie 1 (leichter Erkrankungszustand bei Aufnahme) (Median MSARE-Score-Wert: 1 (IQR 0-2)). Bei Betrachtung des Krankheitsverlaufes (mit ITEM 6 (medizinische Intervention)) befanden sich 71,2% der 667 Kinder in Kategorie 1 (leichter Verlauf), 28,1% der Kinder in der Kategorie 2 (mittelschwerer Verlauf) und 0,6% der Kinder in der Kategorie 3 (schwerer Verlauf) (Median MSARE-Score-Wert: 3 (IQR 2-4)). Daraus lässt sich zum einen schließen, dass die Erkrankungsschwere der Kinder bei Aufnahme – wie erwartet – auf Normalstation überwiegend von moderater Ausprägung war. Weiter zeigen oben genannte Ergebnisse, dass die Analyse der Medizinischen Intervention hilfreich sein kann, den Krankheitsverlauf besser einzuschätzen und somit das Studienkollektiv noch differenzierter retrospektiv zu charakterisieren. Es konnte keine Assoziation zwischen der Krankenhausaufenthaltsdauer und steigenden MSARE-Score-Werten gefunden werden. Jedoch orientierte sich die Intervention durchaus am Schweregrad der initialen Präsentation des Kindes, denn mit steigendem MSARE-Score ging eine Intensivierung der Intervention einher. Bei Zusammenschau der beiden zuletzt genannten Funde wird klar, dass die Aussagekraft des MSARE-Score durch den fehlenden Zusammenhang zur Hospitalisierungsdauer nicht vermindert wird, da die Medizinische Intervention bzw. das klinische Management unmittelbar Einfluss auf diesen Zusammenhang nehmen.

Interessant war zudem die Tatsache, dass bei Infektion mit RSV, hBoV und hMPV mehr Kinder einen mittlerem bis schweren Verlauf der ARE (MSARE-Kategorie 2+3) durchzumachen schienen. Bezüglich des Schweregrades von MI und KI konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Hier ermöglichte

der MSARE-Score einen schnellen und übersichtlichen Vergleich der Klinik unterschiedlicher viral bedingter ARE, wobei vor allem für RSV und hMPV schwerere Krankheitsverläufe schon häufiger beschrieben wurden (10, 45, 46, 51, 52, 62).

Zuletzt war der prozentuale Anteil an Patienten mit leichtem Erkrankungszustand bei Kindern zwischen drei und fünf Jahren niedriger als bei Kindern zwischen sechs und sechzehn Jahren ( $p=0,026$  für MSARE ohne Item 6). Dies ist stimmig mit der Annahme, dass das kindliche Immunsystem mit zunehmendem Reife besser in der Lage ist, eine virale Infektion von Beginn an einzudämmen.

### **5.3.3.2 Bewertung weiterer klinischer Scoring-Systeme für Akute Respiratorische Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern in der Literatur**

Jedoch ist nicht zu leugnen, dass auf ihre Gültigkeit geprüfte Scores aussagekräftiger und für den Kliniker von größerer Bedeutung sind als nicht validierte. So präsentierten Grande et al. (2015) im Rahmen des ESPID-Kongresses in Leipzig 2015 einen klinischen Score für Kleinkinder, die an einer ARE litten. Ziel der Arbeitsgruppe "GENVIP" (Genetics Vaccines and Infections in Pediatrics Research Group) war die Entwicklung und Validierung eines Scores zur objektiven Kategorisierung von Kindern mit ARE, welcher sowohl von Klinikern als auch von Nichtmedizinern (z.B. Eltern) genutzt werden kann. Grande et al. (2015) verwendeten sieben Items, sechs davon waren auch im Score dieser Arbeit wiederzufinden. Der sogenannte "GENVIP-Scale" umfasst die Parameter: Atemnot, Atemfrequenz, Apnoe, Fieber, Nahrungsverweigerung, Medizinische Intervention sowie den Allgemeinzustand des Patienten. Getestet wurden 187 Kinder unter 2 Jahren durch drei unabhängige Kinderärzte. Außerdem wurde eine Subgruppe von 30 Kindern durch ihre Eltern, welche einen angepassten Algorithmus zur Schweregradeinschätzung der ARE als Scoring-Instrument erhielten, bewertet. Die Evaluationsergebnisse der drei Kinderärzte stimmten weitgehend überein und auch zum Scoring durch die Eltern konnte eine Korrelation gefunden werden. Die Arbeitsgruppe schloss demzufolge auf eine hohe Reliabilität des "GENVIP-Scales" zur Evaluation von Kindern mit ARE. Auch die hohe interne Konsistenz, welche

mittels Cronbachs alpha bestimmt wurde, zeigte mit einem Wert von 0,94 ein exzellentes Ergebnis (96). Araya et al. (2015) untersuchten des Weiteren den Nutzen eines modifizierten, ursprünglich bei Erwachsenen mit Pneumonie von Rello et al (2009) eingesetzten Scores ("PIRO-Score") (97). Es wurden 860 hospitalisierte Kinder unter 15 Jahren mit CAP auf die Score-Items Prädisposition (Alter unter 6 Jahre, Komorbidität), Insult (Hypoxie, Hypotension, Bakteriämie), Immunantwort ("response": multilobulär oder komplizierte Pneumonie) und Organdysfunktion (Nierenversagen, Leberversagen, ARDS) untersucht. Die Kinder wurden in 4 Risikogruppen eingeteilt, wobei 82,3% der Fälle der Gruppe mit niedrigem Risiko zugeordnet wurden (94). Weiter wurde der von Reed et al. (2012) publizierte RISC-Score für Kinder in der Studie als ein weiteres etabliertes Evaluationsinstrument aufgeführt (98). Letztendlich schloss die Arbeitsgruppe aus ihren Ergebnissen, dass der modifizierte PIRO Score ein adäquates Hilfsmittel zur Abschätzung der Mortalitätswahrscheinlichkeit bei Kindern mit Pneumonie darstellt und zu einem früheren Beginn einer effektiven Therapie beitragen kann. Außerdem kann der Score klinisch zur Klärung der Frage, ob ein Intensivstationsaufenthalt von Nöten ist, herangezogen werden (94). In der Arbeit von Miller et al. (2013) wurde ebenfalls zur Einschätzung des klinischen Schweregrades einer Bronchiolitis bei Kindern unter 1 Jahr ein Bronchiolitis-Score mit 4 Parametern (Atemfrequenz, Einziehungen, Sauerstoffsättigung, „wheezing“) heran gezogen (85). Dieselben Parameter enthielt der sogenannte "Respiratory Severity Score", welcher zwei Jahre später in der Arbeit von Feldman et al. (2015) verwendet wurde. Der Score fiel bei hospitalisierten Kindern mit LRTI deutlich höher aus als bei Kindern mit URTI und ambulanter Vorstellung. Die Autoren betonten daher noch einmal die Wertigkeit dieses Scores zur präzisen Unterscheidung zwischen URTI und LRTI bzw. für die Einschätzung des Bedarfs einer frühzeitigen intensiveren Therapieeinleitung (99).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass klinische Scores als hilfreiche Ergänzung zur Standarddiagnostik von ARE fungieren können. Deren Aussagekraft kann bei Anwendung durch unabhängige Kliniker oder Nichtmediziner durch statistische Testung enorm gesteigert bzw. validiert werden.

#### **5.4 Vorteile und Stärken der vorliegenden Dissertation**

Nachdem auf die Limitationen dieser Studie eingegangen wurde, sollen an dieser Stelle die Stärken herausgestellt werden. Als Erstes ist die Größe des Studienkollektivs von enormer Bedeutung für die Aussagekraft der einzelnen Ergebnisse und bietet darüber hinaus die Möglichkeit der Analyse von Subgruppen mit ausreichend großer Fallzahl.

Zweitens ist die Analyse von ARE in der Studienpopulation über zwei Studienjahre vorteilhaft, da so jährliche Schwankungen besser identifiziert werden können.

Drittens beschränkte sich die Erfassung nicht nur auf einige wenige Einzeldiagnosen, sondern es wurden multiple klinische Diagnosen, Symptome und Therapiemaßnahmen erhoben. Dies ermöglichte eine umfassende Beschreibung und gründliche Untersuchung der heterogenen Gruppe der V-ARE im Studienkollektiv. So lieferten Berg et al. (2016) und Rhedin et al. (2015) in ihren Arbeiten zur ambulant erworbenen Pneumonie zwar wertvolle Ergebnisse, jedoch beschränkten sich deren Untersuchungen nur auf eine einzige Diagnose (76) (45).

An vierter Stelle steht die innovative Labordiagnostik, wobei auf deren Vorteile bereits im Kapitel zur Methodik hingewiesen wurde. Die Multiplex-PCR ist gekennzeichnet durch eine hohe Sensitivität, ihre Schnelligkeit und die Möglichkeit des simultanen Nachweises mehrerer Viren.

#### **6 Ist eine breite Verwendung der viralen Labordiagnostik bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung sinnvoll?**

Bereits in Kapitel 1.3. der Einleitung wurde auf die Bedeutung der viralen Labordiagnostik für die im Krankenhaus relevanten hygienischen Aspekte (Kohortierung mit Problematik der Mehrfachnachweise und Vermeidung nosokomialer Infektionen, Absetzen von Antibiotika), für Hygienemaßnahmen außerhalb des Krankenhauses (wobei die Allgemeinheit zur Verringerung von Infektionsverbreitung beitragen kann z.B. durch eine Verbesserung hygienischer Maßnahmen beim Kontakt mit infizierten Personen) sowie für die Identifizierung von Ausbrüchen eingegangen. Der Virusnachweis stellt im Klinikalltag vor allem

bei schweren ARE einen diagnostischen Baustein dar, der das Management vervollständigt und gerade bei Kindern mit besonderen Risikofaktoren essentiell für die weitere Therapiefindung sein kann. Krause et al. (2014) empfehlen den Einsatz der Virusdiagnostik in den ersten Lebensmonaten, bei Kindern mit Influenza-Risikofaktoren und immunsupprimierten Patienten (4). Für eine Virusdiagnostik spricht die Förderung eines sogenannten "Vice-versa-Prinzips". Hierbei handelt es sich um die Annahme, dass die Entwicklung spezifischer Nachweisverfahren die Forschung an neuen virusspezifischen Therapieformen fördert und umgekehrt. In der Arbeit von Pierangeli et al. (2007) wird dieser Ansatz diskutiert. Die Kliniken bzw. Ärzte wirken in dieser Interaktion als eine Art „Treiber“ des Fortschritts. Nur bei flächendeckendem Einsatz zur Verfügung stehender Nachweisverfahren sowie Anwendung spezifischer Medikationsformen entsteht die erforderliche Nachfrage auf diesem Gebiet, welche wiederum die oben genannten Fortschritte fördert (69).

Auch ein negativer Virusnachweis kann von Nutzen sein, da eine rein bakterielle Genese identifiziert und eine sekundäre bakterielle Superinfektionen, wie sie z.B. bei IV beschrieben wird, ausgeschlossen werden kann (4). Natürlich muss bei negativer Virusdiagnostik auch an Viren gedacht werden, die von der Nachweismethodik nicht erfasst wurden. Klinisch relevante Krankheitsverläufe von ARE ohne Virusnachweis, Krankheitsausbrüche oder ungeklärte nosokomiale Infektionen sollten daher eine Anregung darstellen, die Entwicklung neuer Nachweismethoden zu unterstützen. Kliniker sollten sich nicht mit dem status quo im Umgang mit viralen ARE zufrieden geben. Auch Adams et al. (2015) betonen die Bedeutung molekularer Nachweismethoden in ihrer Arbeit über den Vergleich ARE-assoziiertes RhV-, hMPV- und RSV-Infektionen, da diese oft klinisch nicht klar voneinander zu unterscheiden seien (51). Mansbach et al. (2012) argumentieren, dass ein unterschiedliches "short-term outcome" (Kurzzeitfolgen) z.B. bei RSV- und RhV-Infektionen (Kinder mit RhV-Infektionen hatten einen kürzeren Krankenhausaufenthalt als Kinder mit RSV-Infektionen) durchaus eine Relevanz für das klinische Management viraler ARE hat und daher eine Identifikation des Erregers notwendig sei. Laut Autoren sollen Kinder mit RhV-assoziiertes Bronchiolitis eine konsequentere Nachsorge erhalten, da eine Assoziation

zwischen RhV und der Entwicklung von Asthma bestehe (88). Gleiches beschrieben Guerrier et al. (2013) bei Vergleich von RhV- und RSV- Infektionen (61).

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass durch eine Kooperation von Forschung, Klinik und Diagnostik folgende Fortschritte erreicht werden könnten: Optimierung der Therapiemöglichkeiten, Verkürzung der Krankenhausaufenthalte, Vermeidung schwerer Verläufe, bessere Kenntnis der Ätiologie, der Saisonalität, des Pathomechanismus und der klinischen Relevanz von ARE, Kostenreduktion, Verringerung nosokomialer Infektionen und letztendlich ein verbessertes klinisches Management von ARE.

## 7 ZUSAMMENFASSUNG

Im gesamten Kindes- und Jugendalter, aber vor allem in den ersten Lebensjahren, tragen Akute Respiratorische Erkrankungen (ARE) maßgeblich zur Morbidität, Hospitalisierung und Mortalität von Kindern bei. Die Ätiologie respiratorischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter ist jedoch in der Regel unbekannt. Ziel dieser retrospektiven, monozentrischen Studie war es, die virale Ätiologie und die klinischen Charakteristika bei hospitalisierten Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren mit ARE an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg im Zeitraum Juni 2012 – Juni 2014 zu untersuchen. Die Virusdiagnostik erfolgte dabei aus respiratorischen Sekreten mittels Multiplex-RT-PCR für 18 respiratorische Viren.

Es wurden insgesamt 960 Kinder mit ARE und Multiplex-PCR-Testung auf respiratorische Viren in die Untersuchung eingeschlossen. 566 Kinder (59%) waren männlich. Der Altersmedian betrug 1,9 Jahre (IQR 1,0-4,4). Die Patienten befanden sich im Median 3 Tage (IQR 2-5) in stationärer Behandlung. Die häufigsten mit ARE assoziierten Symptome waren Fieber (n=538, 56%), Husten (n=527, 55%) und Nahrungs-/ Trinkverweigerung (n=382, 40%). Bei 52% der Patienten (n=502) lag eine URTI und bei 48% (n=458) eine LRTI vor. Ca. 50% der Kinder (n=481) hatten eine oder mehrere Vorerkrankungen, wobei eine bestehende chronische Lungenerkrankung mit 18% (n=176) und Frühgeburtlichkeit (n=100, 10%) die häufigsten prädisponierenden Faktoren darstellten. 13 Kinder (1,4%) benötigten eine intensivstationäre Betreuung. 460 Kinder (48%) erhielten initial eine antibiotische Therapie. 168 Kinder (18%) benötigten eine Sauerstofftherapie. Zwei Kinder (0,2%) starben bei vorher bestehender Grunderkrankung.

Bei Kindern mit URTI wurden die Diagnosen Rhinitis (n=497, 52%) und Pharyngitis (n=423, 44%) am häufigsten gestellt, bei Kindern mit LRTI die Diagnosen Bronchitis (n=270, 28%) und Pneumonie (n=147, 15%). Kinder mit LRTI (48% aller 960 Kinder) waren signifikant jünger ( $p=0,020$ ) und die Hospitalisierungsdauer war geringfügig länger als bei Kindern mit URTI (52%) ( $p<0,001$ ). Kinder mit LRTI litten signifikant häufiger an einer Vorerkrankung ( $p<0,001$ ). Weiter war der Anteil an Kindern mit stark positivem

Virus-Nachweis (Ct-Wert <25) bei Kindern mit LRTI größer als bei Kindern mit URTI (LRTI: 52% vs. URTI: 41%,  $p=0,037$ ).

Bei 74% aller 960 Kinder ( $n=708$ ) mit ARE wurde ein Virus nachgewiesen. Kinder mit positivem Virusnachweis waren im Durchschnitt jünger als Kinder ohne Virusnachweis (Altersmedian viruspositiver Kinder: 1 Jahr (IQR 0-3) vs. Altersmedian virusnegativer Kinder: 3 Jahre (IQR 1-8)).

RhV war der am häufigsten detektierte Erreger ( $n=284$ , 40% von 708), gefolgt von RSV ( $n=123$ , 17%), AV ( $n=106$ , 15%), PIV 1-4 ( $n=97$ , 14%), hBoV ( $n=84$ , 12%) und hCoV ( $n=83$ , 12%). IV ( $n=71$ , 10%), hMPV ( $n=56$ , 8%), EV ( $n=24$ , 3%), RhV/EV ( $n=20$ , 3%) und PV ( $n=7$ , 1%) waren dagegen seltener vertreten.

Bezüglich der Saisonalität der Viren bei hospitalisierten Kindern mit ARE war der Anteil an von Januar bis März erbrachten Einzelnachweisen von IV, RSV und hCoV am höchsten, zwischen April und Juni hingegen von PIV, RhV sowie hBoV. Von Juli bis September war der Anteil an Nachweisen von EV, erneut RhV und AV, von Oktober bis Dezember ebenfalls von EV, hBoV und wieder RhV am höchsten.

Bei 508 Kindern lag eine virale Monoinfektion (72% von  $n=708$  Viruspositiven) vor. Bei 200 Kindern wurde jedoch mehr als ein Virus (28% von  $n=708$ ) nachgewiesen: bei 167 Patienten (24% von 708) wurden 2 Viren, bei 21 Patienten (3%) 3 Viren und bei 12 Patienten (2%) mehr als 3 Viren (maximal 5) detektiert. Beim Vergleich viraler Mono- und Koinfektionen (MI und KI) waren Kinder mit Koinfektion signifikant jünger (Altersmedian der Kinder mit KI: 1 Jahr (IQR 0-2) vs. Altersmedian der Kinder mit MI: 1 Jahr (IQR 0-4),  $p=0,008$ ).

Folgende Viren traten überwiegend als Monoinfektion bei Kindern mit ARE auf: IV ( $n=53$ , 75% aus 71 IV-positiven Fällen), EV ( $n=16$ , 67%, aus 24 EV-positiven Fällen) und hMPV ( $n=37$ , 66% aus 56 hMPV-positiven Fällen). Als Koinfektion wurden bei Kindern mit ARE überwiegend detektiert: hBoV in 74% ( $n=62$ ) aller hBoV-positiven Fälle ( $n=84$ ) und hCoV in 69% aller hCoV-positiven Fälle ( $n=83$ ).

Bei Kindern mit Monoinfektion waren Kinder mit RSV- und hBoV-Nachweis am jüngsten (Altersmedian 1 Jahr (IQR 0-2,0)), IV hingegen wurde vorwiegend bei älteren Kindern detektiert (Altersmedian von 4 Jahren (IQR 1,0-9,0)).

Der Anteil an Fällen mit URTI war bei Kindern mit AV- ( $n=35$ , 85%), EV- ( $n=13$ , 81%) und IV-Nachweis ( $n=39$ , 74%) am größten. Der größte Anteil an Fällen mit

LRTI lag bei Kindern mit Nachweis von RSV (n=60, 82%), hBoV (n=15, 68%) und hMPV (n=24, 65%) vor. Insbesondere der Anteil an Fällen mit Bronchitis war bei Kindern mit einer Infektion durch einen dieser drei Viren am größten, mit 59% (n=43) aller Kinder mit RSV-Nachweis, 46% (n=10) aller Kinder mit hBoV-Nachweis und 35% (n=13) der Kinder mit hMPV-Nachweis. Den höchsten Anteil an Kindern mit der Diagnose Pneumonie wies die Gruppe der Kinder mit hMPV-Nachweis (n=14, 38%) auf. Bei Kindern mit Nachweis von PIV war der Anteil von Diagnosen mit Laryngotracheitis am größten (n=5, 11%). In der semiquantitativen Kategorisierung der Ct-Werte lag ein stark positiver Virusnachweis (Ct-Wert <25) bei Kindern mit RSV-Nachweis am häufigsten vor (81% von 73 Kindern mit RSV-Infektion); ein schwach positiver Virusnachweis (Ct-Wert >35) war hingegen bei Kindern mit hBoV-Nachweis am häufigsten zu finden (23% von 22 hBoV-Infektionen)(p<0,001). Eine Sauerstofftherapie benötigten am häufigsten Kinder mit RSV-Nachweis (n=31, 43%). Kinder mit positivem Virusnachweis litten signifikant häufiger an Husten (n=424, 60% vs. n=103, 41%), Respiratorischer Insuffizienz (n=122, 17% vs. n=6, 14%), Tachy-/Dyspnoe (n=139, 20% vs. n=27, 11%) und auskultatorischen Auffälligkeiten (n=301, 43% vs. n=25, 62%). Bezüglich des Gebrauchs von Antibiotika wurde kein signifikanter Unterschied bei Kindern mit und ohne Virusnachweis gefunden (Kinder mit positivem Virusnachweis: n=331, 47% von n=708 und Kinder ohne Virusnachweis n=129, 51% von n=252). Eine antibiotische Therapie erhielten initial am häufigsten Kinder mit hMPV-Nachweis (n=23, 62%) und AV-Nachweis (n=24, 59%), wohingegen bei Kindern mit PIV-Nachweis und RhV/EV-Nachweis nur bei ca. einem Drittel der Kinder initial eine Antibiotikatherapie begonnen wurde (n=13, 28% und n=5, 33%). Dies zeigt, dass hinsichtlich der initialen Symptomatik und folglich der Entscheidung für eine Antibiotikatherapie bei Kindern mit Nachweis unterschiedlicher respiratorischer Erreger durchaus Unterschiede vorlagen.

Unter Berücksichtigung des großen Anteils an jüngeren Kindern in unserer Arbeit, ist zu betonen, dass immerhin bei einem Viertel aller virus-positiven Kinder ein RSV- oder hMPV-Nachweis erbracht und bei 50% aller Kinder die Diagnose einer LRTI gestellt wurde. Interessanterweise zeigte sich hMPV als häufigster Erreger bei Kindern mit viraler Pneumonie. Die Intention eine bakteriell bedingte ARE mit

möglicherweise schwerem klinischem Verlauf, insbesondere bei jüngeren Kindern, frühzeitig zu erfassen, könnte den hohen Anteil an initial mit Antibiotika behandelten Kindern erklären. Es zeigten sich aber keine Hinweise für ein schlechteres Outcome bei Kindern, die initial nicht mit Antibiotika behandelt wurden. Daher sollten alle respiratorischen Viren, insbesondere hMPV und AV, als wichtige Erreger bei LRTI differentialdiagnostisch zu einer bakteriell bedingten ARE in Betracht gezogen werden. So könnte nach Erhalt des Virusnachweises und unter Berücksichtigung weiterer klinischer Parameter eine begonnene antibiotische Therapie wieder abgesetzt werden. Der Virusnachweis, insbesondere der eines mit unkompliziertem klinischen Verlauf einer ARE assoziierten Erregers, kann zudem den Zeitpunkt der Entlassung eines Kindes beeinflussen. Daher kann eine routinemäßig durchgeführte Virusdiagnostik als zusätzlicher Parameter durchaus einen Einfluss auf das klinische Management, insbesondere hinsichtlich des Verzichtes auf eine antibiotische Therapie, bzw. des Absetzens einer bereits begonnenen antibiotischen Therapie haben. Dies kann zu einer gewünschten Reduktion der bestehenden Resistenzbildung gegen gängige Antibiotika und möglicherweise einer Verkürzung der Hospitalisierungsdauer führen. Zudem könnten nosokomiale Infektionen durch Etablierung einer schnell durchführbaren bedside-Virusdiagnostik und einer adäquaten Kohortierung reduziert werden.

Durch retrospektive Erhebung eines selbst erarbeiteten klinischen Scores ("MSARE-Score") zeigte sich, dass 97% der hospitalisierten Kinder den niedrigsten Schweregrad hinsichtlich der ARE-assoziierten Symptome bei Aufnahme aufwiesen. Zudem ging unter Berücksichtigung der medizinischen Behandlung während der Hospitalisierung eine ARE bei 71,2% der 667 hospitalisierten Kinder mit einem unkomplizierten Verlauf einher. Dies zeigt zum einen, dass nicht nur Kinder mit klinisch schwer verlaufender ARE für eine stationäre Aufnahme qualifizierten und zum anderen, dass sich bei den meisten Kindern bereits unter Anwendung einer rein symptomatischen Therapie (mit Sauerstoffgabe, Antipyrese, Flüssigkeitsausgleich, metazolinhaltigen Nasentropfen) rasch eine Verbesserung des Allgemeinzustandes erzielen ließ.

In Zukunft sollte die Rolle einzelner Viren im Rahmen von viralen Koinfektionen noch genauer untersucht werden. Insbesondere auch, ob hierbei diagnostische

Laborwerte hilfreich sein könnten, einen Zusammenhang zwischen nachgewiesenen Erregern und deren spezifischen Einfluss auf die klinische Manifestation einer ARE zu erkennen. Beispielsweise korreliert der Ct-Wert mit der Viruslast und kann für jeden Virus einzeln bestimmt werden. Weist ein Erreger bei Kindern mit viraler Koinfektion im Vergleich zu Kindern mit viraler Monoinfektion eine signifikant niedrigere Viruslast auf, könnte dies für eine prolongierte Nachweisbarkeit des Virus nach bereits durchgemachter Infektion sprechen. Folglich könnte man diesen Virus hinsichtlich des Einflusses auf die klinische Präsentation der ARE im Rahmen einer Koinfektion als kodetektierten, sekundären „bystander“ erachten.

Die Entwicklung und Anwendung neuer Nachweismethoden sowie die Erforschung neuer pathogener Viren ist von großer Bedeutung, insbesondere für Säuglinge in den ersten Lebensmonaten, für Kinder mit Risikofaktoren für ARE und für immunsupprimierte Kinder. Bei diesen drei Risikogruppen sind schwerere Verläufe einer ARE nicht ungewöhnlich, weswegen eine frühzeitige Erregerdiagnostik dazu beitragen könnte, das therapeutische Vorgehen rechtzeitig zu planen (z.B. Notwendigkeit und Dauer einer antibiotischen Therapie oder Einsatz einer virusspezifischen Medikation, z.B. Oseltamivir oder Ribavirin) und den klinischen Verlauf abzuschätzen.

Zusammenfassend konnte in dieser Dissertation gezeigt werden, dass hospitalisierte Kinder mit LRTI, mit positivem Virusnachweis oder mit einer viralen Koinfektion wesentlich jünger waren als Kinder mit URTI, negativem Virusnachweis oder viraler Monoinfektion. Zudem wurde vor allem bei Kindern mit hMPV- oder RSV-Nachweis ein schwererer klinischer Verlauf verzeichnet, wobei sich insbesondere hMPV als häufigster Erreger bei Kindern mit viraler Pneumonie herausstellte. Insgesamt spiegeln die Studienergebnisse die hohe Krankheitslast der viral bedingten ARE im Kindesalter wieder, welche trotz vielseitiger Bestrebungen zu konsequenten Hygienemaßnahmen nur begrenzt reduziert werden können. Obwohl eine symptomatische Therapie mehrheitlich zu einer raschen Genese der Kinder führt, wäre der differenziertere und folglich reduzierte Einsatz einer Antibiotikatherapie unter Einbezug einer standardisierten Virusdiagnostik wünschenswert.

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Arbeitsgemeinschaft Influenza [Internet]. Glossar-ARE.influenza.rki.de: Robert Koch-Institut; 2015 [abgerufen am 29.09.2015]. Arbeitsgemeinschaft Influenza/Fachausdrücke/ARE]. Verfügbar unter: <https://influenza.rki.de/Glossar.aspx>.
2. Liese JG, Abele-Horn M, Forster J, Heining U, Nadal D, Rose MA, et al. DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. 824 p.606-633.
3. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):74-98.10.1128/CMR.00032-09
4. Krause JC, Panning M, Hengel H, Henneke P. The role of multiplex PCR in respiratory tract infections in children. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(38):639-645.10.3238/arztebl.2014.0639
5. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 4:S284-289.10.1093/cid/cir043
6. Hon KL, Leung E, Tang J, Chow CM, Leung TF, Cheung KL, et al. Premorbid factors and outcome associated with respiratory virus infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(3):275-280.10.1002/ppul.20768
7. Schwarze J, Mackenzie KJ. Novel insights into immune and inflammatory responses to respiratory viruses. *Thorax.* 2013;68(1):108-110.10.1136/thoraxjnl-2012-202291
8. Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JS, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2013;381(9875):1380-1390.10.1016/S0140-6736(12)61901-1
9. Arbeitsgemeinschaft Influenza [Internet]. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2015/2016.influenza.rki.de: Robert Koch Institut, Berlin; 2016 [abgerufen am 25.03.2017]. Virologische Surveillance der AGI]. Verfügbar unter: <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>.
10. Forster J, Ihorst G, Rieger CH, Stephan V, Frank HD, Gurth H, et al. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr.* 2004;163(12):709-716.10.1007/s00431-004-1523-9
11. Sloots TP, Whiley DM, Lambert SB, Nissen MD. Emerging respiratory agents: new viruses for old diseases? *J Clin Virol.* 2008;42(3):233-243.10.1016/j.jcv.2008.03.002
12. Blount RE, Jr., Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956;92(3):544-549
13. Smith WMDA, C.H. M.D.Laidlaw, P.P.B.CHIR. CAMB., F.R.S. A virus obtained from Influenza patients. *The Lancet.* 1933;222 (Issue 5732):66-68.10.1016/S0140-6736(00)78541-2
14. Price WH. The Isolation of a New Virus Associated with Respiratory Clinical Disease in Humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1956;42(12):892-896
15. Henrickson KJ. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(2):242-264

16. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, Parrott RH, Ward TG. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1953;84(3):570-573
17. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7(6):719-724.10.1038/89098
18. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-1820.10.1056/NEJMoa1211721
19. van der Hoek L. Human coronaviruses: what do they cause? *Antivir Ther*. 2007;12(4 Pt B):651-658
20. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1953-1966.10.1056/NEJMoa030781
21. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966;121(1):190-193
22. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1967;57(4):933-940
23. Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, Mackay IM, Lambert SB, Wu G, et al. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathog*. 2007;3(5):e64.10.1371/journal.ppat.0030064
24. Allander T, Andreasson K, Gupta S, Bjerkner A, Bogdanovic G, Persson MA, et al. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol*. 2007;81(8):4130-4136.10.1128/JVI.00028-07
25. Lamson D, Renwick N, Kapoor V, Liu Z, Palacios G, Ju J, et al. MassTag polymerase-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004-2005. *J Infect Dis*. 2006;194(10):1398-1402.10.1086/508551
26. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(36):12891-12896.10.1073/pnas.0504666102
27. Karsch K, Obermeier P, Seeber L, Chen X, Tief F, Muhlhans S, et al. Human Parechovirus Infections Associated with Seizures and Rash in Infants and Toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(10):1049-1055.10.1097/INF.0000000000000802
28. Enders JF. Observations on certain viruses causing exanthematous diseases in man. *Am J Med Sci*. 1956;231(6):622-637; passim
29. Brodzinski H, Ruddy RM. Review of new and newly discovered respiratory tract viruses in children. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(5):352-360; quiz 361-353.10.1097/PEC.0b013e3181a3497e
30. Calvo C, Pozo F, Garcia-Garcia ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Perez-Brena P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):883-887.10.1111/j.1651-2227.2010.01714.x

31. Bont L, Baraldi E, Fauroux B, Greenough A, Heikkinen T, Manzoni P, et al. RSV-still more questions than answers. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(11):1177-1179.10.1097/INF.0000000000000535
32. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, 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):1545-1555.10.1016/S0140-6736(10)60206-1
33. Bruden DJ, Singleton R, Hawk CS, Bulkow LR, Bentley S, Anderson LJ, et al. Eighteen Years of Respiratory Syncytial Virus Surveillance: Changes in Seasonality and Hospitalization Rates in Southwestern Alaska Native Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(9):945-950.10.1097/INF.0000000000000772
34. Ricart S, Rovira N, Garcia-Garcia JJ, Pumarola T, Pons M, Munoz-Almagro C, et al. Frequency of apnea and respiratory viruses in infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(9):988-990.10.1097/INF.0000000000000365
35. Saglani S. Viral infections and the development of asthma in children. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1(4):139-150.10.1177/2049936113497202
36. Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, Shoji M, Itagaki T, Sakamoto M, et al. Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis.* 2006;193(9):1229-1235.10.1086/502973
37. Daley AJ, Nallusamy R, Isaacs D. Comparison of influenza A and influenza B virus infection in hospitalized children. *J Paediatr Child Health.* 2000;36(4):332-335
38. Hagerman A, Posfay-Barbe KM, Duppenhaler A, Heininger U, Berger C, Group PIS. Clinical characteristics and outcomes in children hospitalised with pandemic influenza A/H1N1/09 virus infection - a nationwide survey by the Pediatric Infectious Diseases Group of Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14171.10.4414/smw.2015.14171
39. Streng A, Prifert C, Weissbrich B, Liese JG, Bavarian PSGoI, Other Viral ARI. Continued high incidence of children with severe influenza A(H1N1)pdm09 admitted to paediatric intensive care units in Germany during the first three post-pandemic influenza seasons, 2010/11-2012/13. *BMC Infect Dis.* 2015;15:573.10.1186/s12879-015-1293-1
40. Muller L, Mack I, Tapparel C, Kaiser L, Alves MP, Kieninger E, et al. Human Rhinovirus Types and Association with Respiratory Symptoms During the First Year of Life. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(8):907-909.10.1097/INF.0000000000000758
41. Xiao Q, Zheng S, Zhou L, Ren L, Xie X, Deng Y, et al. Impact of Human Rhinovirus Types and Viral Load on the Severity of Illness in Hospitalized Children with Lower Respiratory Tract Infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2015.10.1097/INF.0000000000000879
42. Miller EK, Lu X, Erdman DD, Poehling KA, Zhu Y, Griffin MR, et al. Rhinovirus-associated hospitalizations in young children. *J Infect Dis.* 2007;195(6):773-781.10.1086/511821
43. Louie JK, Roy-Burman A, Guardia-Labar L, Boston EJ, Kiang D, Padilla T, et al. Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4):337-339.10.1097/INF.0b013e31818ffc1b

44. Calvo C, Casas I, Garcia-Garcia ML, Pozo F, Reyes N, Cruz N, et al. Role of rhinovirus C respiratory infections in sick and healthy children in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(8):717-720.10.1097/INF.0b013e3181d7a708
45. Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, Ryd-Rinder M, Ohrmalm L, Tolfvenstam T, et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax*. 2015;70(9):847-853.10.1136/thoraxjnl-2015-206933
46. Rhedin S, Lindstrand A, Rotzen-Ostlund M, Tolfvenstam T, Ohrmalm L, Rinder MR, et al. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. *Pediatrics*. 2014;133(3):e538-545.10.1542/peds.2013-3042
47. Tebruegge M, Curtis N. Adenovirus: an overview for pediatric infectious diseases specialists. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):626-627.10.1097/INF.0b013e318250b066
48. Ferone EA, Berezin EN, Durigon GS, Finelli C, Felicio MC, Storni JG, et al. Clinical and epidemiological aspects related to the detection of adenovirus or respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):42-49.10.1016/j.jpeds.2013.05.005
49. Reiche J, Jacobsen S, Neubauer K, Hafemann S, Nitsche A, Milde J, et al. Human metapneumovirus: insights from a ten-year molecular and epidemiological analysis in Germany. *PLoS One*. 2014;9(2):e88342.10.1371/journal.pone.0088342
50. Principi N, Esposito S. Paediatric human metapneumovirus infection: epidemiology, prevention and therapy. *J Clin Virol*. 2014;59(3):141-147.10.1016/j.jcv.2014.01.003
51. Adams O, Weis J, Jasinska K, Vogel M, Tenenbaum T. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and Rhinovirus respiratory tract infections in young children admitted to hospital. *J Med Virol*. 2015;87(2):275-280.10.1002/jmv.24025
52. Konig B, Konig W, Arnold R, Werchau H, Ihorst G, Forster J. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol*. 2004;42(10):4632-4635.10.1128/JCM.42.10.4632-4635.2004
53. Gray GC, Capuano AW, Setterquist SF, Erdman DD, Nobbs ND, Abed Y, et al. Multi-year study of human metapneumovirus infection at a large US Midwestern Medical Referral Center. *J Clin Virol*. 2006;37(4):269-276.10.1016/j.jcv.2006.08.016
54. Harpavat SN, Sahar. Lippincott's Microcards-Microbiology flashcards. 3rd ed. Rhyner S, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
55. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis*. 2006;43(3):283-288.10.1086/505399
56. Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2002;13(1):40-47
57. Tijsma A, Franco D, Tucker S, Hilgenfeld R, Froeyen M, Leyssen P, et al. The capsid binder Vapendavir and the novel protease inhibitor SG85 inhibit enterovirus 71 replication. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6990-6992.10.1128/AAC.03328-14

58. Esposito S, Rahamat-Langendoen J, Ascolese B, Senatore L, Castellazzi L, Niesters HG. Pediatric parechovirus infections. *J Clin Virol.* 2014;60(2):84-89.10.1016/j.jcv.2014.03.003
59. Runge B. Respiratory Syncytial Virus-assoziierte Atemwegserkrankungen auf pädiatrischen Intensivstationen und ihre Bedeutung im Vergleich zu weiteren viralen Atemwegserkrankungen [Dissertation]. Würzburg: Julius-Maximilian Universität Würzburg; 2016
60. Weixian S, Cui S, Gong C, Zhang T, Yu X, Li A, et al. Prevalence of human parainfluenza virus in patients with acute respiratory tract infections in Beijing, 2011-2014. *Influenza Other Respir Viruses.* 2015.10.1111/irv.12336
61. Guerrier G, Goyet S, Chheng ET, Rammaert B, Borand L, Te V, et al. Acute viral lower respiratory tract infections in Cambodian children: clinical and epidemiologic characteristics. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(1):e8-13.10.1097/INF.0b013e31826fd40d
62. Bonzel L, Tenenbaum T, Schrotten H, Schildgen O, Schweitzer-Krantz S, Adams O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(7):589-594.10.1097/INF.0b013e3181694fb9
63. Reiche J, Bottcher S, Diedrich S, Buchholz U, Buda S, Haas W, et al. Low-level Circulation of Enterovirus D68-Associated Acute Respiratory Infections, Germany, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(5):837-841.10.3201/eid2105.141900
64. Nascimento-Carvalho CM, Ruuskanen O. Clinical Significance of Multiple Respiratory Virus Detection. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(3):338-339.10.1097/INF.0000000000001032
65. Asner SA, Rose W, Petrich A, Richardson S, Tran DJ. Is virus coinfection a predictor of severity in children with viral respiratory infections? *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(3):264 e261-266.10.1016/j.cmi.2014.08.024
66. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6):e99392.10.1371/journal.pone.0099392
67. Hasegawa K, Mansbach JM, Teach SJ, Fisher ES, Hershey D, Koh JY, et al. Multicenter study of viral etiology and relapse in hospitalized children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(8):809-813.10.1097/INF.0000000000000293
68. Ambrosioni J, Bridevaux PO, Wagner G, Mamin A, Kaiser L. Epidemiology of viral respiratory infections in a tertiary care centre in the era of molecular diagnosis, Geneva, Switzerland, 2011-2012. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(9):O578-584.10.1111/1469-0691.12525
69. Pierangeli A, Gentile M, Di Marco P, Pagnotti P, Scagnolari C, Trombetti S, et al. Detection and typing by molecular techniques of respiratory viruses in children hospitalized for acute respiratory infection in Rome, Italy. *J Med Virol.* 2007;79(4):463-468.10.1002/jmv.20832
70. Frobert E, Escuret V, Javouhey E, Casalegno JS, Bouscambert-Duchamp M, Moulinier C, et al. Respiratory viruses in children admitted to hospital intensive care units: evaluating the CLART(R) Pneumovir DNA array. *J Med Virol.* 2011;83(1):150-155.10.1002/jmv.21932

71. Suzuki A, Lupisan S, Furuse Y, Fuji N, Saito M, Tamaki R, et al. Respiratory viruses from hospitalized children with severe pneumonia in the Philippines. *BMC Infect Dis.* 2012;12:267.10.1186/1471-2334-12-267
72. Liese JG, Haas WH, Forster J, Freihorst J, v. Müller L, Bruns R. *DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen.* 6 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. 824 p.144, 216-217, 247, 340, 392, 423, 466, 470.
73. Fast-Track Diagnostics. [Internet]. FTD Respiratory pathogens 21.<http://www.fast-trackdiagnostics.com>: Fast-track diagnostics Ltd.; 2017 [abgerufen am 18.04.2017]. Home/Products/FTD Respiratory pathogens 21]. Verfügbar unter: <http://www.fast-trackdiagnostics.com/products/ftd-respiratory-pathogens-21/>.
74. Ankermann T, Klein MO, Schwerk N. Atemnot bei Säuglingen und Kleinkindern Teil 1: Bronchiolitis. *Consilium pneumologicum, Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH.* 2010;3, Heft 3:15
75. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):95-99.10.1097/INF.0b013e318157aced
76. Berg AS, Inchley CS, Aase A, Fjaerli HO, Bull R, Aaberge I, et al. Etiology of Pneumonia in a Pediatric Population with High Pneumococcal Vaccine Coverage: A Prospective Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(3):e69-75.10.1097/INF.0000000000001009
77. Richter J, Panayiotou C, Tryfonos C, Koptides D, Koliou M, Kalogirou N, et al. Aetiology of Acute Respiratory Tract Infections in Hospitalised Children in Cyprus. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147041.10.1371/journal.pone.0147041
78. Anders KL, Nguyen HL, Nguyen NM, Van Thuy NT, Hong Van NT, Hieu NT, et al. Epidemiology and virology of acute respiratory infections during the first year of life: a birth cohort study in Vietnam. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(4):361-370.10.1097/INF.0000000000000643
79. Calvo C, Garcia-Garcia ML, Pozo F, Paula G, Molinero M, Calderon A, et al. Respiratory Syncytial Virus Coinfections With Rhinovirus and Human Bocavirus in Hospitalized Children. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1788.10.1097/MD.0000000000001788
80. Cebey-Lopez M, Herberg J, Pardo-Seco J, Gomez-Carballa A, Martinon-Torres N, Salas A, et al. Viral Co-Infections in Pediatric Patients Hospitalized with Lower Tract Acute Respiratory Infections. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136526.10.1371/journal.pone.0136526
81. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampoko K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835-845.10.1056/NEJMoa1405870
82. Mathew JL, Singhi S, Ray P, Hagel E, Saghafian-Hedengren S, Bansal A, et al. Etiology of community acquired pneumonia among children in India: prospective, cohort study. *J Glob Health.* 2015;5(2):050418.10.7189/jogh.05.020418
83. Zhang D, He Z, Xu L, Zhu X, Wu J, Wen W, et al. Epidemiology characteristics of respiratory viruses found in children and adults with respiratory tract infections in southern China. *Int J Infect Dis.* 2014;25:159-164.10.1016/j.ijid.2014.02.019

84. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, Tagliabue C, Borzani I, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(1):18-26.10.1111/j.1750-2659.2012.00340.x
85. Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, Morin LL, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(9):950-955.10.1097/INF.0b013e31829b7e43
86. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Pozo F, Villadangos PA, Perez-Brena P, Casas I. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):808-813.10.1097/INF.0b013e3182568c67
87. Honkinen M, Lahti E, Osterback R, Ruuskanen O, Waris M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):300-307.10.1111/j.1469-0691.2011.03603.x
88. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(8):700-706.10.1001/archpediatrics.2011.1669
89. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):213-217.10.1097/INF.0b013e31815b4935
90. Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, Weinberg GA, Hall CB, Szilagyi PG, et al. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med*. 2013;368(7):633-643.10.1056/NEJMoa1204630
91. Kim KY, Han SY, Kim HS, Cheong HM, Kim SS, Kim DS. Human Coronavirus in the 2014 Winter Season as a Cause of Lower Respiratory Tract Infection. *Yonsei Med J*. 2017;58(1):174-179.10.3349/ymj.2017.58.1.174
92. Lee HJ, Seo YE, Han SB, Jeong DC, Kang JH. Clinical Impact of Mixed Respiratory Viral Infection in Children with Adenoviral Infection. *Infect Chemother*. 2016;48(4):309-316.10.3947/ic.2016.48.4.309
93. Douros K, Kotzia D, Kottaridi C, Giotas A, Boutopoulou B, Karakitsos P, et al. Many children aged two to five years have a persistent presence of respiratory viruses in their nasopharynx. *Acta Paediatr*. 2016;105(2):e89-92.10.1111/apa.13259
94. Araya S, Lovera D, Zarate C, Apodaca S, Acuna J, Sanabria G, et al. Application of a Prognostic Scale to Estimate the Mortality of Children Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2015.10.1097/INF.0000000000001018
95. Hara M, Takao S, Shimazu Y, Nishimura T. Three-year study of viral etiology and features of febrile respiratory tract infections in Japanese pediatric outpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):687-692.10.1097/INF.0000000000000227
96. Grande AJ, Pardo Seco J, Cebey Lopez M, Vilanova Trillo L, a GC. Development and validation of a new clinical scale for infants suffering from acute Respiratory Infection. 33rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases 2015, 13.-16. Mai; Leipzig: ESPID and ESPID

- Foundation; 2015. [http://espid2015.kenes.com/Documents/ESPID\\_2015\\_2020Abstracts.pdf](http://espid2015.kenes.com/Documents/ESPID_2015_2020Abstracts.pdf).abgerufen am 10.3.2016
97. Rello J, Lisboa T, Wunderink R. Severe community-acquired pneumonia and PIRO: a new paradigm of management. *Curr Infect Dis Rep.* 2009;11(5):343-348
  98. Reed C, Madhi SA, Klugman KP, Kuwanda L, Ortiz JR, Finelli L, et al. Development of the Respiratory Index of Severity in Children (RISC) score among young children with respiratory infections in South Africa. *PLoS One.* 2012;7(1):e27793.10.1371/journal.pone.0027793
  99. Feldman AS, Hartert TV, Gebretsadik T, Carroll KN, Minton PA, Woodward KB, et al. Respiratory Severity Score Separates Upper Versus Lower Respiratory Tract Infections and Predicts Measures of Disease Severity. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2015;28(2):117-120.10.1089/ped.2014.0463

## 9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 01: Definition der Akuten Respiratorischen Erkrankung durch das Robert Koch Institut .....	4
Abbildung 02: Definition der Akuten Respiratorischen Erkrankung durch die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie .....	5
Abbildung 03: Definition der Akuten Respiratorischen Erkrankung in der Dissertation .....	6
Abbildung 04: Zeitliche Übersicht der Erstbeschreibung der häufigsten respiratorischen Viren im Kindesalter (12-28).....	12
Abbildung 05: Selektion der Studienpatienten von Juni 2012 – Juni 2014.....	47
Abbildung 06: Verteilung der Patienten mit Akuter Respiratorischer Erkrankung über den Studienzeitraum, Juni 2012 – Juni 2014, n=960.....	48
Abbildung 07: Altersverteilung der hospitalisierten Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=960 .....	49
Abbildung 08: Häufigkeit respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=960 (100%).....	58
Abbildung 09: Saisonale Verteilung der Nachweise respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=708 .....	59
Abbildung 10: Studienjahr 1 (Juni 2012 – Juni 2013): saisonale Verteilung respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=523 (Summe der Virusnachweise) .....	60
Abbildung 11: Studienjahr 2 (Juli 2013 – Juni 2014): saisonale Verteilung respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=432 (Summe der Virusnachweise) .....	61

Abbildung 12:	Studienjahr 1: Häufigkeit respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung im Juni 2012 – Juni 2013, n=504.....	65
Abbildung 13:	Studienjahr 2: Häufigkeit respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung im Juli 2013 – Juni 2014, n=456 .....	66
Abbildung 14:	Häufigkeitsverteilung respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Monoinfektion, n=508 .....	68
Abbildung 15:	Semiquantitative Klassifikation der Ct-Werte bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung bei viral bedingter respiratorischer Monoinfektion, n=508.....	76
Abbildung 16:	Prozentuale Altersverteilung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung bei viral bedingter respiratorischer Monoinfektion, n=508 .....	78
Abbildung 17:	Altersverteilung von hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung bei viraler Mono- (n=508) und Koinfektion (n=200) im Vergleich, n=708 .....	83
Abbildung 18:	Verteilung viraler Ko- und Monoinfektionen ausgewählter respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=955 .....	85
Abbildung 19:	Hospitalisierte Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung mit positivem und negativem Virusnachweis, stratifiziert nach Altersgruppe, n=960 .....	91
Abbildung 20:	Verteilung der Score-Ergebnisse des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) bei hospitalisierten Kindern, n=667.....	92
Abbildung 21:	Vergleich der medizinischen Intervention zwischen hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und unterschiedlichem Modifizierten Score	

	für Akute Respiratorische Erkrankungen ((MSARE) ohne Item 6), n=667 .....	96
Abbildung 22:	Modifizierter Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung sortiert nach gruppierten Vorerkrankungen, n=168 .....	105
Abbildung 23:	Krankenhausaufenthaltsdauer bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und gruppierten Vorerkrankungen, n=249 .....	106

## 10 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 01: Potentiell assoziierte Erreger bei Viraler Akuter Respiratorischer Erkrankungen im Kindesalter (modifiziert nach Pavia et al. (2013)(5) .....	21
Tabelle 02: Übersichtstabelle relevanter Erreger von Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern .....	22
Tabelle 03: Diagnosen von Upper Respiratory Tract Infections und Lower Respiratory Tract Infections der hospitalisierten Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=960.....	51
Tabelle 04: Häufigkeiten der Vorerkrankungen der hospitalisierten Kinder mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=960 .....	52
Tabelle 05: Häufigkeit der potenziell mit Akuten Respiratorischen Erkrankungen assoziierten Diagnosen bei hospitalisierten Kindern, n=960 .....	53
Tabelle 06: Gegenüberstellung der klinischen Symptomatik bei hospitalisierten Kindern mit Upper Respiratory Tract Infection und Lower Respiratory Tract Infection, n=960.....	55
Tabelle 07: Gegenüberstellung der prädisponierenden Faktoren bei hospitalisierten Kindern mit Upper Respiratory Tract Infection und Lower Respiratory Tract Infection, n=960 .....	55
Tabelle 08: Gegenüberstellung der Behandlungsmaßnahmen bei hospitalisierten Kindern mit Upper Respiratory Tract Infection und Lower Respiratory Tract Infection, n=960.....	56
Tabelle 09: Nachweise nicht viraler Erreger in respiratorischen Materialien bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=114 .....	62
Tabelle 10: Nachweisrate nicht viraler Erreger in respiratorischen Sekreten bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=114 .....	64
Tabelle 11: Studienjahr 1: Verteilung viraler Mono- und Koinfektionen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, Juni 2012 – Juni 2013, n= 399 .....	67

Tabelle 12: Studienjahr 2: Verteilung viraler Mono- und Koinfektionen bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, Juli 2013 – Juni 2014, n= 309.....	67
Tabelle 13: Verteilung der Kategorien des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) (0-3: leichter Verlauf; >3 mittlerer-schwerer Verlauf) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung sortiert nach viralen Erregern, n=357	98
Tabelle 14: Verteilung der Kategorien des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) (0-3: leichter Verlauf; >3 mittlerer-schwerer Verlauf) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Mono- und Koinfektion, n=514 .....	99
Tabelle 15: Verteilung der Kategorien des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) (0-3: leichter Verlauf; >3 mittlerer-schwerer Verlauf) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Monoinfektion nach Alter stratifiziert, n=357 .....	100
Tabelle 16: Verteilung der Kategorien des Modifizierten Scores für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) (0-3: leichter Verlauf; >3 mittlerer-schwerer Verlauf) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Koinfektion nach Alter stratifiziert, n=157 .....	100
Tabelle 17: Altersstratifizierte Schweregradeinschätzung durch den Modifizierten Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung, n=667 .....	101
Tabelle 18: Altersstratifizierte Schweregradeinschätzung durch den Modifizierten Score für Akute Respiratorische Erkrankungen (MSARE*) bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung*, n=823 .....	102

Tabelle 19: Häufigkeit der Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankung (V-ARE) bei hospitalisierten Kindern mit isoliert vorliegendem prädisponierendem Faktor in Kategorien, n=250 .....	104
Tabelle 20: Intensität der Intervention bei hospitalisierten Kindern mit Akuter Respiratorischer Erkrankung und viraler Monoinfektion, n=408 .....	112
Tabelle 21: Übersichtstabelle relevanter Arbeiten zu Viralen Akuten Respiratorischen Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern .....	115

## **11 ANHANG**

### **11.1 Verzeichnis Kongressbeiträge**

Ergebnisse dieser Studie wurden in Auszügen auf folgenden Kongressen als Abstracts veröffentlicht:

Haerlein M, Streng A, Prifert C, Weißbrich B, Liese JG; Viral pathogens of acute respiratory infections (ARI) in hospitalized German children, 2013-2014. 23. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) e.V., gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), Freiburg, 23.4.-25.4.2015

Haerlein M, Streng A, Prifert C, Weißbrich B, Liese JG; Viral pathogens of acute respiratory infections (ARI) in hospitalized German children, 2013-2014. 33rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious diseases (ESPID), Leipzig (Germany), May 13-16, 2015;  
<http://espid2015.kenes.com/Documents/ESPID%202015%20Abstracts.pdf>

Haerlein M, Streng A, Prifert C, Weißbrich B, Liese JG; Viral pathogens of acute respiratory infections (ARI) in hospitalized German children, 2013-2014. 13. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Würzburg (Germany), 15.-18.Juni 2016; [http://www.kit2016.de/PDF/Abstract\\_Book.pdf](http://www.kit2016.de/PDF/Abstract_Book.pdf)

2016-02-19 08:57:05

### 13. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

**Thema:** Infektionen bei Kindern und Jugendlichen  
**Präsentationsform:** Poster  
**Abstract-Nr.:** A-373  
**Status:** eingereicht  
**Status:** Sonstiges

#### **Viral pathogens of acute respiratory infections (ARI) in hospitalized German children, 2013-2014**

M. Härlein<sup>\*1</sup>, A. Streng<sup>1</sup>, C. Prifert<sup>2</sup>, B. Weissbrich<sup>2</sup>, J.G. Liese<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatrics, University of Würzburg, Würzburg, Deutschland, <sup>2</sup>Institute for Virology and Immunobiology, University of Würzburg, Würzburg, Deutschland

##### **Inhalt**

Background

In Germany, the viral aetiology of ARI is mostly unknown. We investigated viral pathogens in children hospitalized with ARI at the University of Würzburg from July 2013 to June 2014.

Methods

Respiratory specimens of children < 17 years of age, hospitalized with ARI symptoms, were tested by multiplex PCR for 19 viral pathogens (FTD® Respiratory pathogens 21, Fast Track Diagnostics, Luxembourg).

Results

A total of 457 ARI patients (49.7% upper ARI; 50.3% lower ARI) with a median age of 2.0 years (IQR 1.1-4.5) were enrolled. In 310 (68%) ARI patients, at least one virus could be detected: rhinovirus (RhV) 41.6%; adenovirus (AdV) 18.7%; human bocavirus (hBoV) 15.8%; parainfluenzavirus (PIV) 1-4 13.2%; coronavirus (CoV) NL63/ OC43/ HKU1/ 229E 12.9%; human metapneumovirus (hMPV) 12.6%; RSV A/B 10.3%; rhino-/enterovirus 6.1%; influenza virus (IV) A(H1N1)/A(H3N2)/B 4.8%; enterovirus (EV) 2.6%; parechovirus (PeV) 0.6%. There were 69.7% viral mono-infections and 30.3% viral co-infections (2 viruses: 23.9%, 3 viruses: 4.2%, 4 viruses: 1.6%, 5 viruses: 0.6%). The highest proportion of mono-infections was found for IV (93% of 15 patients), hMPV (67% of 39 patients) and RhV (58% of 129 patients). The highest proportion of viral co-infections showed hBoV (73% of 49 patients) followed by CoV (73% of 40 patients).

Conclusions

Viral pathogens could be detected in a large part of children hospitalized with ARI, with RhV and AdV accounting for most cases. Simultaneous detection of two or more viruses occurred in one third of these patients, suggesting a high frequency of viral co-infections.

##### **Autoren**

**Erstautor** Miriam Härlein

# VIRAL PATHOGENS OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS (ARI) IN HOSPITALIZED GERMAN CHILDREN, 2013-2014



MIRIAM HAERLEIN<sup>1</sup>, ANDREA STRENG<sup>1</sup>, CHRISTIANE PRIFERT<sup>2</sup>,  
BENEDIKT WEISSBRICH<sup>2</sup>, JOHANNES G. LIESE<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Department of Paediatrics, University of Würzburg, Germany  
<sup>2</sup> Institute of Virology and Immunobiology, University of Würzburg, Germany



## Background

- In Germany, the viral aetiology of acute respiratory infections (ARI) is largely unknown<sup>1</sup>
- Since 2000, several new respiratory viral pathogens have been described
- The frequency and clinical impact of viral co-infections is unknown<sup>2</sup>

### Objectives

- To determine the viral aetiology of ARI in hospitalized children <17 years of age
- To determine the frequency of viral co-infections for detected viruses

### study setting:

- University Hospital of Würzburg, Department of Paediatrics:**
- 113-bed tertiary hospital
  - Approximately 5900 inpatient admissions/ year
  - Medical care for > 6500 outpatients / year

## Methods

### Study design

- Retrospective, single-centre surveillance study
- Study duration: July 1<sup>st</sup> 2013 – June 30<sup>th</sup> 2014

### Study population

- Children < 17 years of age, hospitalized at the University Hospital of Würzburg

### Inclusion criteria

- Hospitalized with ARI: upper respiratory tract infection (URTI) or lower respiratory tract infection (LRTI) and
- Respiratory specimen tested for viral pathogens

### Viral diagnostics on respiratory viruses

Multiplex RT-PCR with 'FTD<sup>®</sup> Respiratory pathogens 21', (Fast Track Diagnostics, Luxembourg); for influenza virus (IV) A/B, RSV, parainfluenza virus (PIV) 1-4, coronavirus (CoV) NL63, OC43, HKU1, 229E, human metapneumovirus (hMPV), human bocavirus (hBoV), adenovirus (AdV), rhinovirus (RhV), enterovirus (EV), parechovirus (PV), and additionally *Mycoplasma pneumoniae*.

## Results

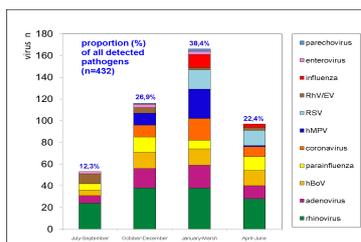
### Clinical diagnoses in 456 children with ARI

- 248 children with URTI (54%)
- 208 children with LRTI (46%)

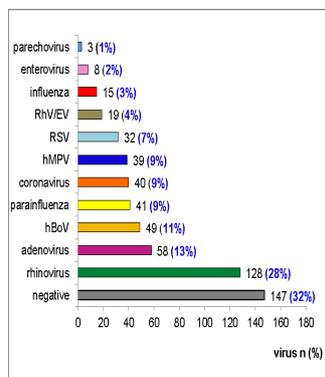
URTI		LRTI	
	n (%)		n (%)
Rhinitis	133 (54%)	Bronchitis	122 (59%)
Pharyngitis	129 (52%)	Pneumonia	65 (31%)
Conjunctivitis	30 (12%)	Laryngotracheitis	11 (5%)
Otitis media	25 (10%)	Asthma, ARDS	2 (1%)

\* of all URTI, LRTI with multiple diagnoses, respectively

### Graph 1: Seasonal distribution of viruses



### Graph 2: Frequency of viruses among 456 children with ARI



- Median age 2.0 years (IQR 1.1-4.5)
- 309 (68%) samples positive, with 432 pathogens

### Viral mono- and co-infections (n=309 positive samples)

	n (%)	Age (median, IQR)
<b>Mono-infections:</b> 215 (70%)		1.9 (1.1-4.2) y
<b>Co-infections:</b> 94 (30%)		1.7 (1.0-2.7) y
- 2 viruses:	74 (24%)	1.6 (0.9-2.7) y
- 3 viruses:	13 (4%)	1.9 (1.0-2.5) y
- >3 viruses:	7 (2%)	2.4 (1.5-3.6) y

### Frequency of viral mono- and co-infections

Viruses occurring most frequently as:

- mono-infections:**
  - influenza virus: 93% of 15 patients with IV
  - hMPV: 67% of 39 patients with hMPV
  - RhV: 58% of 128 patients with RhV
- co-infections:**
  - hBoV: 73% of 49 patients with hBoV
  - coronavirus: 73% of 40 patients with CoV
  - parainfluenzavirus: 61% of 41 patients with PIV

## Conclusions

- Simultaneous detection of two or more viruses occurred in one third of the patients, suggesting a high incidence of co-infections.
- Influenza, human metapneumovirus and RSV showed a high proportion of mono-infections, indicating their importance as causative agents of disease.
- Human bocavirus and coronavirus were the most frequently detected viruses in coinfections (73% of 49 patients with hBoV and 73% of 40 patients with CoV).
- Further analyses will focus on disease severity of the single pathogens and on comparison of disease severity of mono- and co-infections.

## 11.2 Tabellen A-J

**Tabelle A:           Epidemiologie und klinische Charakteristika bei  
hospitalisierten Kindern mit ARE, n=960; Juni 2012-Juni  
2014**

UNTERSUCHUNGSPARAMETER	n (in % von 960)
Positive Virusnachweise	708 (74)
Anteil Monoinfektionen	508 (53)
Anteil Koinfektionen	200 (21)
Fälle männlich	566 (59)
<b>Alterskategorie</b>	
Kinder 0-4 Jahre	745 (78)
Kinder 5-9 Jahre	125 (13)
Kinder 10-16 Jahre	90 (9)
Alter in Jahren bei Aufnahme; Median (IQR)	1,9 (1,0-4,4)
Hospitalisierungsdauer in Tagen; Median (IQR)	3 (2-5)
<b>Symptome</b>	
Fieber	538 (56)
Husten	527 (55)
Atemnot	83 (9)
Respiratorische Insuffizienz	136 (14)
Tachypnoe/Dyspnoe	166 (17)
Apnoe	6 (1)
Kopfschmerzen	68 (7)
Neurologische Symptomatik	43 (5)
Myalgie	1 (1)
Durchfall	122 (13)
Erbrechen	207 (22)
Nahrungs-/Trinkverweigerung	382 (40)
Auskultatorische Auffälligkeiten	363 (38)
Schüttelfrost	24 (3)
Thorax-/Brustschmerz	4 (1)
<b>Diagnosen</b>	
URTI	502 (52)
LRTI	458 (48)
Rhinitis	497 (52)
Pharyngitis	423 (44)
Konjunktivitis	83 (9)
Otitis media	64 (7)
Bronchitis	270 (28)

UNTERSUCHUNGSPARAMETER	n (in % von 960)
<b>Bronchitis Score</b>	
1) leicht	161 (17)
2) mittel	89 (9)
3) schwer	6 (1)
4) nicht erhebbar	14 (5)
Pneumonie	147 (15)
Laryngotracheitis	24 (3)
St. asthmaticus/ARDS	12 (1)
<b>Vorerkrankungen; n (%)</b>	
<b>Summe der Vorerkrankungen; n (%)</b>	
keine Vorerkrankung	476 (50)
1 Vorerkrankung	250 (26)
2 Vorerkrankungen	118 (12)
3 Vorerkrankungen	59 (6)
>3 Vorerkrankungen	54 (6)
Frühgeburtlichkeit	100 (10)
Vorbestehende Bronchopulm. Dysplasie	4 (1)
Asthma bronchiale	22 (2)
Mukoviszidose	6 (1)
sonst. chron. Lungenerkrankung	176 (18)
angeborener Herzfehler	89 (9)
angeborener Immundefekt	31 (3)
onkologisch-hämatologische Erkrankung	55 (6)
immunsuppressive Therapie	3 (1)
nephrologische Erkrankung	64 (7)
neurologische Erkrankung	84 (9)
sonst. chron. Vorerkrankung	263 (28)
<b>Saisonale Verteilung nach Quartal</b>	
Januar bis März	350 (37)
April bis Juni (Juni 3x gezählt)	236 (25)
Juli-September	148 (15)
Oktober bis Dezember	226 (24)
Auffällige Röntgendiagnostik	334 (35)
<b>Laborparameter</b>	
CRP (mg/dl); Median (IQR)	0,88 (0,2-2,76)
Leukozytose	545 (57)
Leukopenie	23 (2)

UNTERSUCHUNGSPARAMETER	n (in % von 960)
<b>Behandlung</b>	
Corticosteroide	108 (11)
Katecholamine	27 (3)
Antibiotika (oral/i.v.)	460 (48)
Sauerstoffbedarf	168 (18)
CPAP-Beatmung	13 (1)
Mechanische Beatmung	12 (1)
<b>Outcome</b>	
lebend ohne bleibenden Krankheitsfolgen	956 (99)
lebend mit bleibenden Krankheitsfolgen	2 (1)
Patient verstorben	2 (1)~+
~ Todesfall 1: bei cALL (Coronavirus)	
+ Todesfall 2: bei therapierefraktärem ARDS und Oxygenierungsstörung, multiplen Vorerkrankungen (OMENN Syndrom, Gedeihstörung etc.)(PIV/RhV-KI)	
Multiple Nennung pro Patient möglich.	

**Tabelle B:           Epidemiologische und klinische Charakteristika  
hospitalisierter Kinder mit ARE getrennt nach URTI  
und LRTI, n=960; Juni 2012-Juni 2014**

<b>Subgruppe</b>	<b>URTI</b>	<b>LRTI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>n=502</b>	<b>n=458</b>	
Fälle männlich n (%)	279 (55,6)	287 (62,7)	0,026
<b>Alterskategorie (%)</b>			0,082
Kinder 0-4 Jahre	379 (75,5)	366 (79,9)	
Kinder 5-9 Jahre	66 (13,1)	59 (12,9)	
Kinder 10-16 Jahre	57 (11,4)	33 (7,2)	
Alter in Jahren bei Aufnahme; Median (IQR)	1 (1-4)	1 (0-4)	0,021
Alter in Monaten bei Aufnahme; Median (IQR)	23 (14-58)	22 (9-50)	0,020
Hospitalisierungsdauer in Tagen; Median (IQR)	3 (2-4)	4 (2-6)	<0,001
<b>Symptome; n (%)</b>			
Fieber	308 (61,4)	230 (50,2)	0,001
Husten	187 (37,3)	340 (74,2)	<0,001
Atemnot*	1 (0,2)	82 (17,9)	<0,001
Respiratorische Insuffizienz*	2 (0,4)	134 (29,3)	<0,001
Tachypnoe/Dyspnoe*	2 (0,4)	164 (35,8)	<0,001
Apnoe*	1 (0,2)	5 (1,1)	0,080
Kopfschmerzen	59 (11,8)	9 (2)	<0,001
Neurologische Symptomatik	41 (8,2)	2 (0,4)	<0,001
Myalgie	1 (0,2)	0	0,339
Durchfall	75 (14,9)	47 (10,3)	0,030
Erbrechen	126 (25,1)	81 (17,7)	0,005
Nahrungs-/Trinkverweigerung	202 (40,2)	180 (39,3)	0,767
Auskultatorische Auffälligkeiten*	2 (0,4)	361 (78,8)	<0,001
Schüttelfrost	19 (3,8)	5 (1,1)	0,008
Thorax-/Brustschmerz	1 (0,2)	3 (0,7)	0,273

<b>Subgruppe</b>	<b>URTI</b>	<b>LRTI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>n=502</b>	<b>n=458</b>	
<b>Vorerkrankungen; n (%)</b>			
<b>Summe der Vorerkrankungen; n (%)</b>			<0,001
keine Vorerkrankung	286 (57,2)	190 (41,6)	
1 Vorerkrankung	124 (24,8)	126 (27,6)	
2 Vorerkrankungen	58 (11,6)	60 (13,1)	
3 Vorerkrankungen	19 (3,8)	40 (8,8)	
>3 Vorerkrankungen	13 (2,6)	41 (9,0)	
Frühgeburtlichkeit	35 (7)	65 (14,2)	<0,001
Vorbestehende Bronchopulm. Dysplasie	1 (0,2)	3 (0,7)	0,275
Asthma bronchiale	7 (1,4)	15 (3,3)	0,053
Mukoviszidose	2 (0,4)	4 (0,9)	0,434
sonst. chron. Lungenerkrankung	39 (7,8)	137 (30,0)	<0,001
angeborener Herzfehler	37 (7,4)	52 (11,4)	0,035
angeborener Immundefekt	12 (2,4)	19 (4,2)	0,126
onkologisch-hämatologische Erkrankung	32 (6,4)	23 (5)	0,364
immunsuppressive Therapie	2 (0,4)	1 (0,2)	0,615
nephrologische Erkrankung	33 (6,6)	31 (6,8)	0,916
neurologische Erkrankung	39 (7,8)	45 (9,8)	0,268
sonst. chron. Vorerkrankung	115 (23)	149 (32,6)	0,001
<b>Saisonale Verteilung nach Quartal; n (%)</b>			0,030
Januar bis März	172 (34,3)	178 (38,9)	
April bis Juni (Juni 3x gezählt)	113 (22,5)	123 (26,9)	
Juli-September	90 (17,9)	58 (12,7)	
Oktober bis Dezember	127 (25,3)	99 (21,6)	
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	55 (11,0)	279 (60,9)	0,006
<b>Laborparameter</b>			
<b>Ct-Wert</b>			0,037
schwach positiv (>35)	10 (4)	6 (2)	
mittel positiv (35-25)	136 (55)	121 (46)	
stark positiv (<25)	100 (41)	135 (52)	
CRP (mg/dl); Median (IQR)	0,985 (0,198-2,95)	0,80 (0,2-2,67)	0,678
Leukozytose	287 (57,2)	258 (56,3)	0,723
Leukopenie	12 (2,4)	11 (2,4)	0,726
<b>Behandlung; n (%)</b>			
Corticosteroide	17 (3,4)	91 (19,9)	<0,001
Katecholamine	3 (0,6)	24 (5,2)	<0,001
Antibiotika (oral/i.v.)	204 (40,7)	256 (55,9)	<0,001
Sauerstoffbedarf	8 (1,6)	160 (34,9)	<0,001
CPAP-Beatmung	2 (0,4)	11 (2,4)	0,007
Mechanische Beatmung	2 (0,4)	10 (2,2)	0,013

<b>Subgruppe</b>	<b>URTI</b>	<b>LRTI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>n=502</b>	<b>n=458</b>	
<b>Outcome; n (%)</b>			
lebend ohne bleibenden Krankheitsfolgen	502 (100)	454 (99,1)	0,036
lebend mit bleibenden Krankheitsfolgen	0	2 (0,4)	0,138
Patient verstorben	0	2 (0,4) ~+	0,138
~ Todesfall 1: * bei CALL (Coronavirus)			
+Todesfall 2: + bei therapierefraktärem ARDS und Oxygenierungsstörung (PIV/RhV-KI)			
<b>p-Wert: bei 2 kategorialen Variablen mit 2 Faktorstufen: Exakter Test nach Fisher; ansonsten Chi-Quadrat Test bei mehreren Faktorstufen</b>			
<b>p-Wert bei metrischen Variablen: Mann-Whitney-U-Test</b>			
*Signifikanter Unterschied bei LRTI-assoziierten Symptomen, Subdiagnosen vorhersehbar (Zuordnungskriterien Hauptdiagnose)			

**Tabelle C: Epidemiologie und klinische Basischarakteristika respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit ARE bei viraler Monoinfektion, n=508; Juni 2012-2014**

<b>Virus</b>	<b>RhV</b> <b>n=176</b>	<b>RSV</b> <b>n=73</b>	<b>AV</b> <b>n=41</b>	<b>PIV 1-4</b> <b>n=47</b>	<b>hBoV</b> <b>n=22</b>	<b>hCoV</b> <b>n=26</b>	<b>IV</b> <b>n=53</b>	<b>hMPV</b> <b>n=37</b>	<b>EV</b> <b>n=16</b>	<b>PV</b> <b>n=2</b>	<b>RhV/EV</b> <b>n=15</b>
Fälle männlich n (%)	109 (61,9)	45 (61,6)	23 (56,1)	29 (61,7)	15 (68,2)	12 (46,2)	26 (49,1)	16 (43,2)	11 (68,8)	1 (50,0)	6 (40,0)
<b>Alterskategorie (%)</b>											
Kinder 0-4 Jahre	136 (77,3)	70 (95,9)	33 (80,5)	40 (85,1)	21 (95,5)	19 (73,1)	30 (56,6)	30 (81,1)	11 (68,8)	2 (100)	11 (73,3)
Kinder 5-9 Jahre	24 (13,6)	1 (1,4)	4 (9,8)	5 (10,6)	1 (4,5)	4 (15,4)	14 (26,4)	4 (10,8)	5 (31,3)	0 (0)	3 (20,0)
Kinder 10-16 Jahre	16 (9,1)	2 (2,7)	4 (9,8)	2 (4,3)	0 (0)	3 (11,5)	9 (17,0)	3 (8,1)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)
Alter in Jahren bei Aufnahme;	1	1	2	1	1	1,5	4	2	2	0	2
Median (IQR)	(0-4,0)	(0-2,0)	(1-3,0)	(0-3,0)	(0,8-2,3)	(0-5,3)	(1,0-9,0)	(0-3,5)	(1,0-5,8)	0	(1,0-5,0)
Hospitalisierungsdauer in Tagen;	4	3	3	3	3,5	3	3	4	2	8	2
Median (IQR)	(3-5)	(2-5)	(2-4)	(2-4)	(2-5)	(2-6)	(2-5)	(3-6)	(2-5)	(2-)	(1-3)

<b>Virus</b>	<b>RhV</b>	<b>RSV</b>	<b>AV</b>	<b>PIV 1-4</b>	<b>hBoV</b>	<b>hCoV</b>	<b>IV</b>	<b>hMPV</b>	<b>EV</b>	<b>PV</b>	<b>RhV/EV</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>n=176</b>	<b>n=73</b>	<b>n=41</b>	<b>n=47</b>	<b>n=22</b>	<b>n=26</b>	<b>n=53</b>	<b>n=37</b>	<b>n=16</b>	<b>n=2</b>	<b>n=15</b>
<b>Symptome; n (%)</b>											
Fieber	75 (43)	43 (59)	32 (78)	24 (51)	11 (50)	11 (42)	37 (70)	24 (65)	10 (63)	0	12 (80)
Husten	96 (55)	58 (80)	17 (42)	32 (68)	16 (73)	11 (42)	36 (68)	27 (73)	5 (31)	0	5 (33)
Atemnot	27 (15)	14 (19)	0	5 (11)	3 (14)	3 (12)	1 (2)	4 (11)	1 (6)	0	2 (13)
Respiratorische Insuffizienz	25 (14)	26 (36)	2 (5)	5 (11)	5 (23)	2 (8)	2 (4)	9 (24)	1 (6)	0	2 (13)
Tachypnoe/Dyspnoe	35 (20)	30 (41)	0	7 (15)	8 (36)	2 (8)	2 (4)	10 (27)	1 (6)	0	3 (20)
Apnoe	2 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0	0
Kopfschmerzen	10 (6)	0	3 (7)	0	1 (5)	1 (4)	11 (21)	2 (5)	1 (6)	0	2 (13)
Neurologische Symptomatik	4 (2)	0	2 (5)	0	0	0	5 (9)	1 (3)	0	0	1 (7)
Myalgie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Durchfall	28 (16)	7 (10)	5 (12)	6 (13)	2 (9)	4 (15)	6 (11)	4 (11)	1 (6)	0	0
Erbrechen	36 (21)	12 (16)	11 (27)	8 (17)	3 (14)	5 (19)	16 (30)	6 (16)	3 (19)	0	2 (13)
Nahrungs-/Trinkverweigerung	61 (35)	34 (47)	18 (44)	19 (40)	12 (55)	7 (27)	23 (43)	18 (49)	5 (31)	1 (50)	6 (40)
Auskultatorische Auffälligkeiten	78 (44)	54 (74)	4 (10)	20 (43)	12 (55)	10 (39)	11 (21)	22 (60)	2 (13)	1 (50)	3 (20)
Schüttelfrost	3 (2)	0	1 (2)	0	2 (9)	0	3 (6)	0	2 (13)	0	2 (13)
Thorax-/Brustschmerz	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Diagnosen; n (%)</b>											
URTI	85 (48)	13 (18)	35 (85)	18 (38)	7 (32)	12 (46)	39 (74)	13 (35)	13 (81)	0 (0)	11 (73)
LRTI	91 (52)	60 (82)	6 (15)	29 (62)	15 (68)	14 (54)	14 (26)	24 (65)	3 (19)	2 (100)	4 (27)
Rhinitis	97 (55)	45 (62)	20 (49)	29 (62)	10 (46)	9 (35)	33 (62)	17 (46)	8 (50)	1 (50)	7 (47)
Pharyngitis	66 (38)	32 (44)	25 (61)	19 (40)	10 (46)	10 (39)	29 (55)	20 (54)	9 (56)	0	8 (53)
Konjunktivitis	14 (8)	5 (7)	5 (12)	1 (2)	2 (9)	1 (4)	5 (9)	4 (11)	2 (13)	0	0
Otitis media	6 (3)	5 (7)	7 (17)	1 (2)	2 (9)	3 (12)	1 (2)	3 (8)	1 (6)	0	1 (7)
Bronchitis	57 (32)	43 (59)	1 (2)	15 (32)	10 (46)	6 (23)	5 (9)	13 (35)	2 (13)	2 (100)	3 (20)

<b>Virus</b>	<b>RhV</b>	<b>RSV</b>	<b>AV</b>	<b>PIV 1-4</b>	<b>hBoV</b>	<b>hCoV</b>	<b>IV</b>	<b>hMPV</b>	<b>EV</b>	<b>PV</b>	<b>RhV/EV</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>n=176</b>	<b>n=73</b>	<b>n=41</b>	<b>n=47</b>	<b>n=22</b>	<b>n=26</b>	<b>n=53</b>	<b>n=37</b>	<b>n=16</b>	<b>n=2</b>	<b>n=15</b>
<b>Bronchitis Score</b>											
1) leicht	33 (19)	21 (29)	1 (2)	13 (28)	7 (32)	5 (19)	5 (9)	8 (22)	1 (6)	2 (100)	2 (13)
2) mittel	20 (11)	19 (26)	0	2 (4)	3 (14)	1 (7)	0	4 (11)	1 (6)	0	1 (7)
3) schwer	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4) nicht erhebbar	3 (2)	2 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0
Pneumonie	21 (12)	21 (29)	4 (10)	9 (19)	4 (18)	4 (15)	7 (13)	14 (38)	0	0	1 (7)
Laryngotracheitis	2 (1)	1 (4)	0	5 (11)	2 (9)	2 (8)	0	0	0	0	0
St. asthmaticus/ARDS	5 (3)	0	0	1 (2)	0	1 (4)	0	0	0	0	0
<b>Vorerkrankungen; n (%)</b>											
<b>Summe der Vorerkrankungen; n (%)</b>											
keine Vorerkrankung	76 (43)	46 (64)	25 (61)	24 (51)	12 (55)	12 (46)	32 (60)	20 (54)	7 (44)	1 (50)	6 (40)
1 Vorerkrankung	49 (28)	13 (18)	10 (24)	10 (21)	8 (31)	6 (27)	14 (26)	4 (11)	5 (31)	0	4 (27)
2 Vorerkrankungen	23 (13)	7 (10)	5 (12)	6 (13)	2 (8)	3 (14)	4 (8)	5 (14)	3 (19)	0	3 (20)
3 Vorerkrankungen	13 (7)	4 (6)	0	5 (11)	2 (8)	1 (5)	1 (2)	3 (8)	1 (6)	1 (50)	2 (13)
>3 Vorerkrankungen	15 (9)	2 (3)	1 (2)	2 (4)	2 (8)	0	2 (4)	5 (14)	0	0	0
Frühgeburtlichkeit	23 (13)	8 (11)	4 (10)	3 (6)	1 (5)	2 (8)	2 (4)	6 (16)	1 (6)	1 (50)	2 (13)
Vorbestehende Bronchopulm. Dysplasie	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthma bronchiale	10 (6)	1 (1)	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (6)	0	0
Mukoviszidose	1 (1)	1 (1)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
sonst. chron. Lungenerkrankung	45 (26)	8 (11)	3 (7)	8 (17)	4 (18)	4 (15)	4 (8)	11 (30)	1 (6)	1 (50)	4 (27)
angeborener Herzfehler	15 (9)	4 (6)	2 (5)	6 (13)	2 (9)	1 (4)	4 (8)	6 (16)	1 (6)	0	3 (20)
angeborener Immundefekt	9 (5)	2 (3)	1 (2)	3 (6)	1 (5)	1 (4)	2 (4)	1 (3)	0	0	0
onkologisch-hämatologische Erkrankung	10 (6)	4 (6)	1 (2)	2 (4)	2 (9)	1 (4)	6 (11)	2 (5)	1 (6)	0	0
immunsuppressive Therapie	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
nephrologische Erkrankung	16 (9)	4 (6)	2 (5)	1 (2)	0	2 (8)	4 (8)	2 (5)	1 (6)	0	0
neurologische Erkrankung	20 (11)	3 (4)	2 (5)	5 (11)	0	3 (12)	1 (2)	5 (14)	1 (6)	0	1 (7)
sonst. chron. Vorerkrankung	49 (28)	12 (17)	9 (22)	15 (32)	5 (23)	12 (46)	10 (19)	10 (27)	7 (44)	1 (50)	6 (40)

<b>Virus</b>	<b>RhV</b>	<b>RSV</b>	<b>AV</b>	<b>PIV 1-4</b>	<b>hBoV</b>	<b>hCoV</b>	<b>IV</b>	<b>hMPV</b>	<b>EV</b>	<b>PV</b>	<b>RhV/EV</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>n=176</b>	<b>n=73</b>	<b>n=41</b>	<b>n=47</b>	<b>n=22</b>	<b>n=26</b>	<b>n=53</b>	<b>n=37</b>	<b>n=16</b>	<b>n=2</b>	<b>n=15</b>
<b>Saisonale Verteilung nach Quartal; n (%)</b>											
Januar bis März	34 (19)	56 (77)	16 (39)	8 (17)	7 (32)	14 (54)	43 (81)	22 (60)	3 (19)	1 (50)	2 (13)
April bis Juni (Juni 3x gezählt)	53 (30)	13 (18)	9 (22)	20 (43)	6 (27)	5 (19)	7 (13)	8 (22)	3 (19)	0	1 (7)
Juli-September	37 (21)	0	7 (17)	6 (13)	2 (9)	0	0	0	4 (25)	0	8 (53)
Oktober bis Dezember	52 (30)	4 (6)	9 (22)	13 (28)	7 (32)	7 (27)	3 (6)	7 (19)	6 (38)	1 (50)	4 (27)
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	67 (38)	43 (59)	5 (12)	19 (40)	11 (50)	6 (23)	12 (23)	22 (59)	3 (19)	0	5 (33)
<b>Laborparameter</b>											
<b>Ct-Wert</b>											
schwach positiv (>35)	3 (2)	1 (1)	0	1 (2)	5 (23)	2 (8)	1 (2)	3 (8)	0	0	0
mittel positiv (35-25)	125 (71)	13 (18)	23 (56)	18 (38)	5 (23)	7 (27)	24 (45)	17 (46)	11 (69)	2 (100)	12 (80)
stark positiv (<25)	48 (27)	59 (81)	18 (44)	28 (60)	12 (54)	17 (65)	28 (53)	17 (46)	5 (31)	0	3 (20)
CRP (mg/dl);	0,58	0,66	2,08	0,19	0,81	0,39	0,68	1,5	1,94	0,95	0,33
Median (IQR)	(0,18-2,51)	(0,15-2,30)	(1,05-4,45)	(0,08-0,71)	(0,21-2,07)	(0,16-1,80)	(0,14-2,17)	(0,61-2,94)	(0,88-3,31)	(0,80-)	(0,17-2,27)
Leukozytose	109 (62)	30 (41)	36 (88)	23 (49)	13 (59)	14 (54)	11 (21)	19 (51)	10 (63)	1 (50)	14 (93)
Leukopenie	3 (2)	1 (1)	0	1 (2)	0	1 (4)	8 (15)	0	1 (6)	0	0
<b>Behandlung; n (%)</b>											
Corticosteroide	27 (15)	5 (7)	0	8 (17)	1 (5)	3 (12)	2 (4)	5 (14)	1 (6)	1 (50)	0
Katecholamine	4 (2)	2 (3)	0	2 (4)	0	1 (4)	0	2 (5)	1 (6)	0	0
Antibiotika (oral/i.v.)	77 (44)	41 (56)	24 (59)	13 (28)	10 (46)	14 (54)	21 (40)	23 (62)	8 (50)	1 (50)	5 (33)
Sauerstoffbedarf	30 (17)	31 (43)	2 (5)	4 (9)	6 (27)	3 (12)	2 (4)	10 (27)	0	1 (50)	3 (20)
CPAP-Beatmung	5 (3)	0	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0	0
Mechanische Beatmung	4 (2)	1 (1)	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0	0

<b>Virus</b>	<b>RhV</b>	<b>RSV</b>	<b>AV</b>	<b>PIV 1-4</b>	<b>hBoV</b>	<b>hCoV</b>	<b>IV</b>	<b>hMPV</b>	<b>EV</b>	<b>PV</b>	<b>RhV/EV</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>n=176</b>	<b>n=73</b>	<b>n=41</b>	<b>n=47</b>	<b>n=22</b>	<b>n=26</b>	<b>n=53</b>	<b>n=37</b>	<b>n=16</b>	<b>n=2</b>	<b>n=15</b>
<b>Outcome; n (%)</b>											
lebend ohne bleibenden Krankheitsfolgen	176 (100)	73 (100)	41 (100)	47 (100)	22 (100)	25 (96)	53 (100)	36 (97)	16 (100)	2 (100)	15 (100)
lebend mit bleibenden Krankheitsfolgen	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0
Patient verstorben	0	0	0	0	0	1 (4)~	0	0	0	0	0
<b>~ Todesfall 1: bei cALL (Coronavirus)</b>											

**Tabelle D: Epidemiologie und klinische Charakteristika respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit ARE bei viraler Monoinfektion (n=508) und Koinfektion (n=200), Juni 2012- Juni 2014**

<b>Subgruppe Anzahl der Fälle</b>	<b>Monoinfektionen n= 508</b>	<b>Koinfektionen n= 200</b>	<b>p-Wert</b>
Fälle männlich n (%)	293 (58)	119 (60)	0,673
<b>Alterskategorie (%)</b>			<0,001
Kinder 0-4 Jahre	403 (79)	190 (95)	
Kinder 5-9 Jahre	65 (13)	7 (4)	
Kinder 10-16 Jahre	40 (8)	3 (2)	
Alter in Jahren bei Aufnahme; Median (IQR)	1 (0-4)	1(0-2)	0,008
Hospitalisierungsdauer in Tagen; Median (IQR)	3 (2-5)	3 (2-5)	0,249
<b>Symptome; n (%)</b>			
Fieber	279 (55)	113 (57)	0,737
Husten	303 (60)	121 (60)	0,865
Atemnot	60 (12)	15 (8)	0,104
Respiratorische Insuffizienz	79 (16)	43 (22)	0,061
Tachypnoe/Dyspnoe	98 (19)	41 (21)	0,753
Apnoe	4 (1)	2 (1)	0,677
Kopfschmerzen	31 (6)	5 (3)	0,057
Neurologische Symptomatik	13 (3)	6 (3)	0,797
Myalgie	0	0	
Durchfall	63 (12)	34 (17)	0,115
Erbrechen	102 (20)	52 (26)	0,105
Nahrungs-/Trinkverweigerung	204 (40)	88 (44)	0,352
Auskultatorische Auffälligkeiten	217 (43)	84 (42)	0,933
Schüttelfrost	13 (3)	6 (3)	0,797
Thorax-/Brustschmerz	1 (0)	1 (1)	0,485
<b>Diagnosen; n (%)</b>			
<b>Auftreten von URTI bzw. LRTI</b>			0,504
URTI	246 (48)	91 (46)	
LRTI	262 (52)	109 (55)	
Rhinitis	276 (54)	111 (56)	0,802
Pharyngitis	228 (45)	100 (50)	0,241
Konjunktivitis	39 (8)	17 (9)	0,757
Otitis media	30 (6)	18 (9)	0,183
Bronchitis	157 (31)	77 (39)	0,062

<b>Subgruppe</b> <b>Anzahl der Fälle</b>	<b>Monoinfektionen</b> <b>n= 508</b>	<b>Koinfektionen</b> <b>n= 200</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Bronchitis Score</b>			0,196
1) leicht	98 (19)	40 (20)	
2) mittel	51 (10)	29 (15)	
3) schwer	2 (0,3)	4 (2)	
4) nicht erhebbar	6 (1)	4 (2)	
Pneumonie	85 (17)	28 (14)	0,492
Laryngotracheitis	12 (2)	9 (5)	0,143
St. asthmaticus/ARDS	7 (1)	1 (1)	1,000
<b>Vorerkrankungen; n (%)</b>			
<b>Summe der Vorerkrankungen; n (%)</b>			0,249
keine Vorerkrankung	261 (52)	109 (55)	
1 Vorerkrankung	123 (24)	54 (27)	
2 Vorerkrankungen	61 (12)	23 (12)	
3 Vorerkrankungen	33 (7)	5 (3)	
>3 Vorerkrankungen	29 (6)	9 (5)	
Frühgeburtlichkeit	53 (11)	19 (10)	0,783
Vorbestehende Bronchopulm. Dysplasie	2 (0)	0	1,000
Asthma bronchiale	13 (3)	1 (1)	0,129
Mukoviszidose	3 (1)	0	0,562
sonst. chron. Lungenerkrankung	93 (18)	40 (20)	0,669
angeborener Herzfehler	44 (9)	12 (6)	0,280
angeborener Immundefekt	20 (4)	4 (2)	0,252
onkologisch-hämatologische Erkrankung	29 (6)	6 (3)	0,177
immunsuppressive Therapie	2 (0)	0	1,000
nephrologische Erkrankung	32 (6)	10 (5)	0,598
neurologische Erkrankung	41 (8)	17 (9)	0,880
sonst. chron. Vorerkrankung	136 (27)	45 (23)	0,252
<b>Saisonale Verteilung nach Quartal; n (%)</b>			0,279
Januar bis März	206 (41)	84 (42)	
April bis Juni (Juni 3x gezählt)	125 (25)	54 (27)	
Juli-September	64 (13)	15 (8)	
Oktober bis Dezember	113 (22)	47 (24)	
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	193 (38)	62 (31)	0,034
<b>Laborparameter</b>			
CRP (mg/dl); Median (IQR)	0,78 (0,19-2,5)	1,01 (0,19-2,6)	0,583
Leukozytose	280 (55)	132 (66)	0,027
Leukopenie	15 (3)	0	0,048

<b>Subgruppe Anzahl der Fälle</b>	<b>Monoinfektionen n= 508</b>	<b>Koinfektionen n= 200</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Behandlung; n (%)</b>			
Corticosteroide	53 (10)	20 (10)	1,000
Katecholamine	12 (2)	10 (5)	0,090
Antibiotika (oral/i.v.)	237 (47)	94 (47)	1,000
Sauerstoffbedarf	52 (18)	49 (25)	0,060
CPAP-Beatmung	6 (1)	5 (3)	0,308
Mechanische Beatmung	6 (1)	2 (1)	1,000
<b>Outcome; n (%)</b>			
lebend ohne bleibenden Krankheitsfolgen	506 (100)	199 (100)	1,000
lebend mit bleibenden Krankheitsfolgen	1 (0)	0	1,000
Patient verstorben	1 (0) ~	1 (1)+	0,485
<b>* MI Monoinfektion **KI Koinfektion</b>			
~ Todesfall 1: bei CALL (Coronavirus)			
+Todesfall 2: bei therapierefraktärem ARDS und Oxygenierungsstörung (PIV/RhV-KI)			
<b>p-Wert: bei 2 kategorialen Variablen mit 2 Faktorstufen: Exakter Test nach Fisher; ansonsten Chi-Quadrat Test bei mehreren Faktorstufen</b>			
<b>p-Wert bei metrischen Variablen: Mann-Whitney-U-Test</b>			

**Tabelle E: Epidemiologie und klinische Charakteristika respiratorischer Viren bei hospitalisierten Kindern mit ARE bei viraler Monoinfektion (n=508) und Koinfektion (n=200) nach Alter stratifiziert, Juni 2012-Juni 2014**

Altersgruppe	0-1 Jahr			2-5 Jahre			>5 Jahre		
	MI* n=271	KI** n=127	p-Wert <0,001	MI* n=150	KI** n=66	p-Wert <0,001	MI* n=87	KI** n=7	p-Wert <0,001
Fälle männlich n (%)	168 (62)	75 (59)	0,583	81 (54)	39 (59)	0,553	44 (51)	5 (71)	0,438
Alter in Jahren bei Aufnahme; Median (IQR)	0 (0-1)	1 (0-1)	0,128	3 (2-4)	2 (2-3)	0,167	9 (7-13)	9 (6-11)	0,441
Hospitalisierungsdauer in Tagen; Median (IQR)	3 (2-5)	3 (2-5)	0,055	3 (2-4,5)	3 (2-5)	0,914	3 (2-6)	2 (2-4)	0,262
<b>Symptome; n (%)</b>									
Fieber	151 (56)	66 (52)	0,518	90 (60)	44 (67)	0,366	38 (44)	3 (43)	1,000
Husten	160 (59)	74 (58)	0,913	92 (61)	43 (65)	0,649	51 (59)	4 (57)	1,000
Atemnot	32 (12)	11 (9)	0,391	19 (13)	4 (6)	0,230	9 (10)	0	1,000
Respiratorische Insuffizienz	46 (17)	33 (26)	0,043	24 (16)	9 (14)	0,838	9 (10)	1 (14)	0,558
Tachypnoe/Dyspnoe	55 (20)	23 (18)	0,685	33 (22)	15 (23)	1,000	10 (12)	3 (43)	0,053
Apnoe	3 (1)	2 (2)	0,656	1 (1)	0	1,000	0	0	
Kopfschmerzen	1 (0)	0	1,000	6 (4)	5 (8)	0,317	24 (28)	0	0,185
Neurologische Symptomatik	2 (1)	2 (2)	0,595	3 (2)	4 (6)	0,204	8 (9)	0	1,000
Myalgie	0	0		0	0		0	0	
Durchfall	36 (13)	22 (17)	0,290	21 (14)	12 (18)	0,420	6 (7)	0	1,000
Erbrechen	37 (14)	34 (27)	0,002	42 (28)	17 (26)	0,868	23 (26)	1 (14)	0,674
Nahrungs-/Trinkverweigerung	124 (46)	58 (46)	1,000	69 (46)	28 (42)	0,658	11 (13)	2 (29)	0,248
Auskultatorische Auffälligkeiten	120 (44)	52 (41)	0,588	70 (47)	30 (46)	0,883	27 (31)	2 (29)	1,000
Schüttelfrost	6 (2)	3 (2)	1,000	5 (3)	3 (5)	0,702	2 (2)	0	1,000
Thorax-/Brustschmerz	0	0		0	0		1 (1)	1 (14)	0,144

Altersgruppe	0-1 Jahr			2-5 Jahre			>5 Jahre		
	MI*	KI**	p-Wert	MI*	KI**	p-Wert	MI*	KI**	p-Wert
Subgruppe	n=271	n=127	<0,001	n=150	n=66	<0,001	n=87	n=7	<0,001
<b>Diagnosen; n (%)</b>									
<b>Auftreten von URTI und LRTI</b>									
URTI	130 (48)	58 (46)	0,747	66 (44)	29 (44)	1,000	50 (58)	4 (57)	1,000
LRTI	141 (52)	69 (54)		84 (56)	37 (56)		37 (43)	3 (43)	
Rhinitis	166 (61)	71 (56)	0,326	69 (46)	35 (53)	0,377	41 (47)	5 (71)	0,263
Pharyngitis	127 (47)	56 (44)	0,666	75 (50)	39 (59)	0,239	26 (30)	5 (71)	0,037
Konjunktivitis	21 (8)	8 (6)	0,683	11 (7)	8 (12)	0,298	7 (8)	1 (14)	0,475
Otitis media	17 (6)	11 (9)	0,404	12 (8)	7 (11)	0,603	1 (1)	0	1,000
Bronchitis	101 (37)	53 (42)	0,440	48 (32)	21 (32)	1,000	8 (9)	3 (43)	0,033
Bronchitis Score			0,093			0,845			0,804
1) leicht	60 (59)	24 (45)		33 (69)	14 (67)		5 (63)	2 (67)	
2) mittel	36 (36)	22 (42)		13 (27)	6 (29)		2 (25)	1 (33)	
3) schwer	1 (1)	4 (8)		1 (2)	0		0	0	
4) nicht erhebbar	4 (4)	3 (6)		1 (2)	1 (5)		1 (13)	0	
Pneumonie	32 (12)	13 (10)	0,735	33 (22)	15 (23)	1,000	18 (21)	0	0,339
Laryngotracheitis	6 (2)	4 (3)	0,732	6 (4)	5 (8)	0,317	0	0	
St. asthmaticus/ARDS	0	1 (1)	0,319	1 (1)	0	1,000	4 (5)	0	1,000
<b>Vorerkrankungen; n (%)</b>									
<b>Summe der Vorerkrankungen; n (%)</b>			0,240			0,977			0,301
keine Vorerkrankung	150 (56)	77 (61)		76 (51)	31 (47)		35 (40)	1 (14)	
1 Vorerkrankung	60 (22)	30 (24)		43 (29)	20 (30)		20 (23)	4 (57)	
2 Vorerkrankungen	31 (11,5)	13 (10)		17 (11)	9 (14)		13 (15)	1 (14)	
3 Vorerkrankungen	15 (6)	1 (1)		8 (5)	3 (5)		10 (12)	1 (14)	
>3 Vorerkrankungen	14 (5)	6 (5)		6 (4)	3 (5)		9 (10)	0	

Altersgruppe Subgruppe	0-1 Jahr			2-5 Jahre			>5 Jahre		
	MI* n=271	KI** n=127	p-Wert <0,001	MI* n=150	KI** n=66	p-Wert <0,001	MI* n=87	KI** n=7	p-Wert <0,001
Anzahl der Fälle									
Frühgeburtlichkeit	34 (13)	12 (9)	0,405	14 (9)	7 (11)	0,806	5 (6)	0	1,000
Vorbestehende Bronchopulm. Dysplasie	2 (1)	0	1,000	0	0		0	0	
Asthma bronchiale	1 (0)	1 (1)	0,538	5 (3)	0	0,326	7 (8)	0	1,000
Mukoviszidose	2 (1)	0	1,000	0	0		1 (1)	0	1,000
sonst. chron. Lungenerkrankung	42 (16)	24 (19)	0,470	32 (22)	16 (24)	0,723	19 (22)	0	0,338
angeborener Herzfehler	28 (10)	6 (5)	0,082	10 (7)	6 (9)	0,577	6 (7)	0	1,000
angeborener Immundefekt	9 (3)	4 (3)	1,000	1 (1)	0	1,000	10 (12)	0	1,000
onkologisch-hämatologische Erkrankung	10 (4)	1 (1)	0,186	8 (5)	3 (5)	1,000	11 (13)	2 (29)	0,248
immunsuppressive Therapie	2 (1)	0	1,000	0	0		0	0	
nephrologische Erkrankung	14 (5)	6 (5)	1,000	8 (5)	3 (5)	1,000	10 (12)	1 (14)	1,000
neurologische Erkrankung	23 (9)	10 (8)	1,000	11 (7)	6 (9)	0,785	7 (8)	1 (14)	0,475
sonst. chron. Vorerkrankung	64 (24)	22 (17)	0,191	36 (76)	18 (27)	0,614	36 (41)	5 (71)	0,233
<b>Saisonale Verteilung nach Quartal; n (%)</b>			0,632			0,479			0,560
Januar bis März	113 (42)	55 (43)		57 (38)	28 (42)		36 (41)	1 (14)	
April bis Juni (Juni 3x gezählt)	71 (26)	33 (26)		37 (25)	19 (29)		17 (20)	2 (29)	
Juli-September	30 (11)	9 (7)		19 (13)	4 (6)		15 (17)	2 (29)	
Oktober bis Dezember	57 (21)	30 (24)		37 (25)	15 (23)		19 (22)	2 (29)	
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	90 (33)	34 (27)	0,204	69 (46)	25 (38)	0,299	34 (39)	3 (43)	1,000
<b>Laborparameter</b>									
CRP (mg/dl);	0,575	0,6	0,794	1,12	1,83	0,040	0,78	0,87	0,507
Median (IQR)	(0,12-2,05)	(0,11-2,12)		(0,25-3,34)	(0,65-4,82)		(0,20-2,95)	(0,19-1,29)	
Leukozytose	159 (59)	89 (70)	0,085	86 (57)	39 (59)	0,413	35 (40)	4 (57)	0,622
Leukopenie	4 (2)	0	0,272	2 (1)	0	0,313	9 (10)	0	0,545

Altersgruppe Subgruppe Anzahl der Fälle	0-1 Jahr		2-5 Jahre		>5 Jahre		
	MI* n=271	KI** n=127	MI* n=150	KI** n=66	MI* n=87	KI** n=7	p-Wert <0,001
<b>Behandlung; n (%)</b>							
Corticosteroide	25 (9)	14 (11)	19 (13)	6 (9)	9 (10)	0	0,499
Katecholamine	7 (3)	10 (8)	4 (3)	0	1 (1)	0	0,316
Antibiotika (oral/i.v.)	116 (43)	51 (40)	76 (51)	40 (61)	45 (52)	3 (43)	0,186
Sauerstoffbedarf	55 (20)	32 (25)	25 (17)	16 (24)	12 (14)	1 (14)	0,194
CPAP-Beatmung	4 (2)	5 (4)	0	0	2 (2)	0	0,151
Mechanische Beatmung	3 (1)	2 (2)	1 (1)	0	2 (2)	0	0,656
<b>Outcome; n (%)</b>							
lebend ohne bleibenden Krankheitsfolgen	271 (100)	126 (99)	149 (99)	66 (100)	86 (99)	7 (100)	1,000
lebend mit bleibenden Krankheitsfolgen	0	0	1 (1)	0	0	0	1,000
Patient verstorben	0	1 (1)+	0	0	1 (1)~	0	0,319
<b>*MI Monoinfektion ** KI Koinfektion</b>							
~ Todesfall 1:	bei CALL (Coronavirus)						
+Todesfall 2:	bei therapierefraktärem ARDS und Oxygenierungsstörung (PIV/RhV-KI)						
<b>p-Wert: bei 2 kategorialen Variablen mit 2 Faktorstufen: Exakter Test nach Fisher; ansonsten Chi-Quadrat Test bei mehreren Faktorstufen</b>							
<b>p-Wert bei metrischen Variablen: Mann-Whitney-U-Test</b>							

**Tabelle F:                   Epidemiologische und klinische Charakteristika hospitalisierter Kinder mit ARE bei viraler Mehrfachinfektion, stratifiziert nach Anzahl der Erreger (n=200), Juni 2012-Juni 2014**

<b>Subgruppe</b>	<b>Inf. mit 2 Viren</b>	<b>Inf. mit &gt;2 Viren</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>n=167</b>	<b>n=33</b>	
Fälle männlich n (%)	96 (57,5)	23 (69,7)	0,245
<b>Alterskategorie (%)</b>			0,728
Kinder 0-4 Jahre	158 (94,6)	32 (97)	
Kinder 5-9 Jahre	6 (3,6)	1 (14,3)	
Kinder 10-16 Jahre	3 (1,8)	0	
Alter in Jahren bei Aufnahme; Median (IQR)	1 (0-2)	1 (1-2)	0,345
Alter in Monaten bei Aufnahme; Median (IQR)	19 (11-31)	21 (13-31)	0,345
Hospitalisierungsdauer in Tagen; Median (IQR)	3 (2-5)	4 (2-5)	0,682
<b>Symptome; n (%)</b>			
Fieber	92 (55,1)	21 (63,6)	0,444
Husten	101 (60,5)	20 (60,6)	1,000
Atemnot	14 (8,4)	1 (3)	0,473
Respiratorische Insuffizienz	38 (22,8)	5 (15,2)	0,486
Tachypnoe/Dyspnoe	34 (20,4)	7 (21,2)	1,000
Apnoe	1 (0,6)	1 (3)	0,303
Kopfschmerzen	5 (3)	0	0,593
Neurologische Symptomatik	3 (1,8)	3 (9,1)	0,058
Myalgie	0	0	-
Durchfall	26 (15,6)	8 (24,2)	0,308
Erbrechen	38 (22,8)	14 (42,4)	0,028
Nahrungs-/Trinkverweigerung	75 (44,9)	13 (39,4)	0,702
Auskultatorische Auffälligkeiten	71 (42,5)	13 (39,4)	0,848
Schüttelfrost	2 (1,2)	4 (12,1)	0,007
Thorax-/Brustschmerz	1 (0,6)	0	1,000
<b>Diagnosen; n (%)</b>			
<b>Auftreten von URTI bzw. LRTI</b>			0,452
URTI	74 (44,3)	17 (51,5)	
LRTI	93 (55,7)	16 (48,5)	
Rhinitis	92 (55,1)	19 (57,6)	0,850
Pharyngitis	84 (50,3)	16 (48,5)	1,000
Konjunktivitis	13 (7,8)	4 (12,1)	0,491
Otitis media	15 (9)	3 (9,1)	1,000
Bronchitis	65 (38,9)	12 (36,4)	0,847

<b>Subgruppe</b>	<b>Inf. mit 2 Viren</b>	<b>Inf. mit &gt;2 Viren</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>n=167</b>	<b>n=33</b>	
<b>Bronchitis Score</b>			0,168
1) leicht	33 (20)	7 (21)	
2) mittel	26 (16)	3 (9)	
3) schwer	4 (2)	0	
4) nicht erhebbar	2 (1)	2 (6)	
Pneumonie	26 (15,6)	2 (6,1)	0,180
Laryngotracheitis	8 (4,8)	1 (3,0)	1,000
St. asthmaticus/ARDS	1 (0,6)	0	1,000
<b>Vorerkrankungen; n (%)</b>			0,178
<b>Summe der Vorerkrankungen; n (%)</b>			
keine Vorerkrankung	91 (54,5)	18 (54,5)	
1 Vorerkrankung	48 (28,7)	6 (18,2)	
2 Vorerkrankungen	19 (11,4)	4 (12,1)	
3 Vorerkrankungen	4 (2,4)	1 (3,0)	
>3 Vorerkrankungen	5 (3,0)	4 (12,1)	
Frühgeburtlichkeit	13 (7,8)	6 (18,2)	0,096
Vorbestehende Bronchopulm. Dysplasie	0	0	
Asthma bronchiale	1 (0,6)	0	1,000
Mukoviszidose	0	0	
sonst. chron. Lungenerkrankung	31 (18,6)	9 (27,3)	0,244
angeborener Herzfehler	7 (4,2)	5 (15,2)	0,030
angeborener Immundefekt	4 (2,4)	0	1,000
onkologisch-hämatologische Erkrankung	6 (3,6)	0	0,592
immunsuppressive Therapie	0	0	
nephrologische Erkrankung	10 (6)	0	0,374
neurologische Erkrankung	12 (7,2)	5 (15,2)	0,166
sonst. chron. Vorerkrankung	36 (21,6)	9 (27,3)	0,496
<b>Saisonale Verteilung nach Quartal; n (%)</b>			0,747
Januar bis März	70 (41,9)	14 (42,4)	
April bis Juni (Juni 3x gezählt)	44 (26,3)	10 (30,3)	
Juli-September	14 (8,4)	0	
Oktober bis Dezember	39 (23,4)	8 (24,2)	
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	54 (27)	8 (24,2)	1,000
<b>Laborparameter</b>			
CRP (mg/dl); Median (IQR)	0,96 (0,19-2,58)	1,26 (0,18-2,71)	0,783
Leukozytose	105 (62,9)	27 (81,8)	0,095
Leukopenie	0	0	

<b>Subgruppe</b>	<b>Inf. mit 2 Viren</b>	<b>Inf. mit &gt;2 Viren</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>n=167</b>	<b>n=33</b>	
<b>Behandlung; n (%)</b>			
Corticosteroide	17 (10,2)	3 (9,1)	1,000
Katecholamine	9 (5,4)	1 (3,0)	1,000
Antibiotika (oral/i.v.)	77 (46,1)	17 (51,5)	0,574
Sauerstoffbedarf	43 (25,7)	6 (18,2)	0,506
CPAP-Beatmung	5 (3)	0	0,593
Mechanische Beatmung	2 (1,2)	0	1,000
<b>Outcome; n (%)</b>			
lebend ohne bleibenden Krankheitsfolgen	166 (99,4)	33 (100)	1,000
lebend mit bleibenden Krankheitsfolgen	0	0	
Patient verstorben	1+	0	1,000
<b>+Todesfall: bei therapierefraktärem ARDS und Oxygenierungsstörung (PIV/RhV-KI)</b>			
<b>p-Wert: bei 2 kategorialen Variablen mit 2 Faktorstufen: Exakter Test nach Fisher,</b>			
<b>ansonsten Chi-Quadrat Test bei mehreren Faktorstufen</b>			
<b>p-Wert bei metrischen Variablen: Mann-Whitney-U-Test</b>			



<b>Virus</b>	<b>RhV</b>		<b>RSV</b>		<b>AV</b>		
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>MI*</b> <b>n= 176</b>	<b>KI**</b> <b>n= 108</b>	<b>MI*</b> <b>n= 73</b>	<b>KI**</b> <b>n= 50</b>	<b>MI*</b> <b>n= 41</b>	<b>KI**</b> <b>n=65</b>	
<b>Symptome; n (%)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>p-Wert</b>	<b>p-Wert</b>	<b>p-Wert</b>	<b>p-Wert</b>	<b>p-Wert</b>	
Fieber	75 (43)	55 (51)	43 (59)	26 (52)	32 (78)	47 (72)	0,648
Husten	96 (55)	65 (60)	58 (80)	38 (76)	17 (42)	34 (52)	0,321
Atemnot	27 (15)	11 (10)	14 (19)	6 (12)	0	4 (6)	0,157
Respiratorische Insuffizienz	25 (14)	28 (26)	26 (36)	14 (28)	2 (5)	7 (11)	0,477
Tachypnoe/Dyspnoe	35 (20)	27 (25)	30 (41)	11 (22)	0	13 (20)	0,001
Apnoe	2 (1)	2 (2)	1 (1)	0	0	1 (2)	1,000
Kopfschmerzen	10 (6)	1 (1)	0	2 (4)	3 (7)	2 (3)	0,373
Neurologische Symptomatik	4 (2)	3 (3)	0	3 (6)	2 (5)	5 (8)	0,704
Myalgie	0	0	0	0	0	0	
Durchfall	28 (16)	18 (17)	7 (10)	7 (14)	5 (12)	11 (17)	0,587
Erbrechen	36 (21)	28 (26)	12 (16)	12 (24)	11 (27)	16 (25)	0,822
Nahrungs-/Trinkverweigerung	61 (35)	43 (40)	34 (47)	31 (62)	18 (44)	26 (40)	0,840
Auskultatorische Auffälligkeiten	78 (44)	49 (46)	54 (74)	30 (60)	4 (10)	21 (32)	0,009
Schüttelfrost	3 (2)	5 (5)	0	2 (4)	1 (2)	2 (3)	1,000
Thorax-/Brustschmerz	1 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (2)	1,000

<b>Virus</b>	<b>RhV</b> MI* n= 176 KI** n= 108 p-Wert	<b>RSV</b> MI* n= 73 KI** n= 50 p-Wert	<b>AV</b> MI* n= 41 KI** n= 65 p-Wert
<b>Anzahl der Fälle</b>			
<b>Diagnosen; n (%)</b>			
<b>Auftreten von URTI bzw. LRTI</b>			
URTI	85 (48)	13 (18)	35 (85)
LRTI	91 (52)	60 (82)	6 (15)
Rhinitis	97 (55)	45 (62)	20 (49)
Pharyngitis	66 (38)	32 (44)	25 (61)
Konjunktivitis	14 (8)	5 (7)	5 (12)
Otitis media	6 (3)	5 (7)	7 (17)
Bronchitis	57 (32)	43 (59)	1 (2)
<b>Bronchitis Score</b>			
1) leicht	33 (19)	21 (29)	1 (2)
2) mittel	20 (11)	19 (26)	0
3) schwer	1 (1)	1 (1)	0
4) nicht erhebbar	3 (2)	3 (4)	0
Pneumonie	21 (12)	21 (29)	4 (10)
Laryngotracheitis	2 (1)	1 (4)	0
St. asthmaticus/ARDS	5 (3)	0	0
	0,178	0,369	0,001
	43 (40)	13 (26)	36 (55)
	65 (60)	37 (74)	29 (45)
	61 (57)	30 (60)	44 (68)
	47 (44)	20 (40)	42 (65)
	7 (7)	3 (6)	6 (9)
	10 (9)	5 (10)	9 (14)
	48 (44)	26 (52)	18 (28)
	0,816	1,000	0,746
	0,060	0,526	0,782
	0,044	0,466	0,010
	0,596	0,592	0,857
	24 (22)	14 (28)	10 (15)
	19 (18)	12 (24)	6 (55)
	3 (3)	0	1 (2)
	2 (2)	0	1 (2)
	16 (15)	10 (20)	9 (14)
	6 (6)	2 (4)	1 (2)
	1 (1)	0	0
	0,475	0,298	0,762
	0,057	0,566	1,000
	0,653		



<b>Virus</b>	<b>RhV</b> MI* n= 176 KI** n= 108 p-Wert	<b>RSV</b> MI* n= 73 KI** n= 50 p-Wert	<b>AV</b> MI* n= 41 KI** n= 65 p-Wert
<b>Anzahl der Fälle</b>			
<b>Saisonale Verteilung nach Quartal; n (%)</b>			
Januar bis März	34 (19) 37 (34)	56 (77) 31 (62)	16 (39) 23 (35)
April bis Juni (Juni 3x gezählt)	53 (30) 35 (32)	13 (18) 15 (30)	9 (22) 19 (29)
Juli-September	37 (21) 11 (10)	0 0	7 (17) 4 (6)
Oktober bis Dezember	52 (30) 25 (23)	4 (6) 4 (8)	9 (22) 19 (29)
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	67 (38) 35 (32)	43 (59) 22 (44)	5 (12) 17 (26)
	0,008	0,209	0,263
	0,130	1,000	1,000

<b>Virus</b>	<b>RhV</b> MI* n= 176 KI** n= 108 p-Wert	<b>RSV</b> MI* n= 73 KI** n= 50 p-Wert	<b>AV</b> MI* n= 41 KI** n= 65 p-Wert
<b>Anzahl der Fälle</b>			
<b>Laborparameter</b>			
CRP (mg/dl); Median (IQR)	0,58 (0,18-2,51)	0,66 (0,15-2,30)	2,08 (1,05-4,45)
Leukozytose	109 (62)	30 (41)	36 (88)
Leukopenie	3 (2)	1 (1)	0
<b>Behandlung; n (%)</b>			
Corticosteroide	27 (15)	5 (7)	0
Katecholamine	4 (2)	2 (3)	0
Antibiotika (oral/i.v.)	77 (44)	41 (56)	24 (59)
Sauerstoffbedarf	30 (17)	31 (43)	2 (5)
CPAP-Beatmung	5 (3)	0	0
Mechanische Beatmung	4 (2)	1 (1)	0
<b>Outcome; n (%)</b>			
lebend ohne bleibenden Krankheitsfolgen	176 (100)	73 (100)	41 (100)
lebend mit bleibenden Krankheitsfolgen	0	0	0
Patient verstorben	0	0	0
<b>+ Todesfall: bei therapierefraktärem ARDS und Oxygenierungsstörung, multiplen Vorerkrankungen (OMENN Syndrom, Gedeihstörung etc.)(PIV/RhV-KI)</b>			

<b>Virus</b>	<b>IV</b>	<b>hMPV</b>
	<b>MI* n= 53</b>	<b>MI* n= 37</b>
	<b>KI** n=18</b>	<b>KI** n=19</b>
	<b>p-Wert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>		
Fälle männlich n (%)	26 (49)	16 (43)
	11 (61)	10 (53)
	0,424	0,578
<b>Alterskategorie (%)</b>		
Kinder 0-4 Jahre	30 (57)	30 (81)
	17 (94)	19 (100)
	0,013	0,128
Kinder 5-9 Jahre	14 (26)	4 (11)
	1 (6)	0
Kinder 10-16 Jahre	9 (17)	3 (8)
	0	0
Alter in Jahren bei Aufnahme; Median (IQR)	4 (1,0-9,0)	2 (0-3,5)
	1 (0-2)	1 (0-2)
	<0,001	0,174
Hospitalisierungsdauer in Tagen; Median (IQR)	3 (2-5)	4 (3-6)
	3 (2-5)	4 (2-6)
	0,566	0,840



<b>Virus</b>	<b>IV</b>		<b>hMPV</b>	
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>MI* n= 53</b>	<b>KI** n=18</b>	<b>MI* n= 37</b>	<b>KI** n=19</b>
<b>Diagnosen; n (%)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>p-Wert</b>	<b>p-Wert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Auftreten von URTI bzw. LRTI</b>				0,364
URTI	39 (74)	11 (61)	13 (35)	4 (21)
LRTI	14 (26)	7 (39)	24 (65)	15 (79)
Rhinitis	33 (62)	9 (50)	17 (46)	12 (63)
Pharyngitis	29 (55)	9 (50)	20 (54)	9 (47)
Konjunktivitis	5 (9)	2 (11)	4 (11)	2 (11)
Otitis media	1(2)	2 (11)	3 (8)	1 (5)
Bronchitis	5 (9)	6 (33)	13 (35)	9 (47)
<b>Bronchitis Score</b>				0,401
1) leicht	5 (9)	5 (28)	8(22)	5 (26)
2) mittel	0	1 (20)	4(11)	3 (16)
3) schwer	0	0	0	1 (5)
4) nicht erhebbar	0	0	1 (3)	0
Pneumonie	7 (13)	0	14 (38)	6 (32)
Laryngotracheitis	0	0	0	2 (11)
St asthmaticus/ARDS	0	0	0	0
				1,000
				0,179
				1,000
				0,111

Virus	IV		hMPV	
	MI* n= 53	KI** n=18	MI* n= 37	KI** n=19
<b>Anzahl der Fälle</b>				<b>p-Wert</b>
<b>Vorerkrankungen; n (%)</b>				
<b>Summe der Vorerkrankungen; n (%)</b>				0,185
keine Vorerkrankung	32 (60)	14 (78)	20 (54)	11 (58)
1 Vorerkrankung	14 (26)	3 (17)	4 (11)	6 (32)
2 Vorerkrankungen	4 (8)	1 (6)	5 (14)	1 (5)
3 Vorerkrankungen	1 (2)	0	3 (8)	0
>3 Vorerkrankungen	2 (4)	0	5 (14)	1 (5)
Frühgeburtlichkeit	2 (4)	0	6 (16)	3 (16)
Vorbestehende Bronchopulm. Dysplasie	0	0	0	0
Asthma bronchiale	0	0	0	0
Mukoviszidose	0	0	0	0
sonst. chron. Lungenerkrankung	4 (8)	1 (6)	11 (30)	3 (16)
angeborener Herzfehler	4 (8)	0	6 (16)	1 (5)
angeborener Immundefekt	2 (4)	0	1 (3)	0
onkologisch-hämatologische Erkrankung	6 (11)	0	2 (5)	0
immunsuppressive Therapie	0	0	0	0
nephrologische Erkrankung	4 (8)	1 (6)	2 (5)	0
neurologische Erkrankung	1 (2)	1 (6)	5 (14)	1 (5)
sonst. chron. Vorerkrankung	10 (19)	2 (11)	10 (27)	4 (21)
				<b>p-Wert</b>
				0,689
				1,000
				1,000
				0,566
				1,000
				1,000
				1,000
				1,000
				1,000
				0,445
				0,718
				0,338
				0,403
				1,000
				0,544
				0,544
				0,652
				0,751

Virus		IV		hMPV	
MI*	MI*	MI*	MI*	MI*	MI*
n= 53	n= 18	n= 37	n= 19	n= 37	n= 19
KL**	KL**	KL**	KL**	KL**	KL**
n= 18	n= 18	n= 37	n= 19	n= 37	n= 19
p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert
<b>Anzahl der Fälle</b>					
<b>Saisonale Verteilung nach Quartal; n (%)</b>					
Januar bis März	16 (89)	43 (81)	16 (89)	22 (60)	10 (53)
April bis Juni (Juni 3x gezählt)	1 (6)	7 (13)	1 (6)	8 (22)	4 (21)
Juli-September	0	0	0	0	0
Oktober bis Dezember	1 (6)	3 (6)	1 (6)	7 (19)	5 (26)
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	5 (28)	12 (23)	5 (28)	22 (59)	9 (47)
<b>Laborparameter</b>					
CRP (mg/dl);	0,68	0,68	0,68	1,5	1,36
Median (IQR)	(0,14-2,11)	(0,14-2,11)	(0,14-2,11)	(0,61-2,94)	(0,32-2,97)
Leukozytose	8 (44)	11 (21)	8 (44)	19 (51)	11 (58)
Leukopenie	0	8 (15)	0	0	0
<b>Behandlung; n (%)</b>					
Corticosteroide	1 (6)	2 (4)	1 (6)	5 (14)	4 (21)
Katecholamine	0	0	0	2 (5)	1 (5)
Antibiotika (oral/i.v.)	6 (33)	21 (40)	6 (33)	23 (62)	8 (42)
Sauerstoffbedarf	3 (17)	2 (4)	3 (17)	10 (27)	8 (42)
CPAP-Beatmung	0	0	0	0	1 (5)
Mechanische Beatmung	0	0	0	0	1 (5)
<b>Outcome; n (%)</b>					
lebend ohne bleibenden Krankheitsfolgen	18 (100)	53 (100)	18 (100)	36 (97)	19 (100)
lebend mit bleibenden Krankheitsfolgen	0	0	0	1 (3)	0
Patient verstorben	0	0	0	0	0

<b>Virus</b>	<b>PIV 1-4</b>		<b>hBoV</b>		<b>hCoV</b>				
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>MI* n= 47</b>	<b>KI** n=50</b>	<b>p-Wert</b>	<b>MI* n= 22</b>	<b>KI** n=62</b>	<b>p-Wert</b>			
Fälle männlich n (%)	29 (62)	31 (62)	1,000	15 (68)	39 (63)	0,797	12 (46)	38 (67)	0,094
<b>Alterskategorie (%)</b>			0,351			0,262			0,004
Kinder 0-4 Jahre	40 (85)	47 (94)		21 (96)	62 (100)		19 (73)	55 (97)	
Kinder 5-9 Jahre	5 (11)	2 (4)		1 (5)	0		4 (15)	2 (4)	
Kinder 10-16 Jahre	2 (4)	1 (2)		0	0		3 (12)	0	
Alter in Jahren bei Aufnahme; Median (IQR)	1 (0-3)	1 (0-2)	0,759	1 (0,8-2,3)	1 (1-2)	0,760	1,5 (0-5,3)	1 (0-3)	0,742
Hospitalisierungsdauer in Tagen; Median (IQR)	3 (2-4)	3 (2-5)	0,112	3,5 (2-5)	3 (2-4)	0,687	3 (2-6)	3 (2-5)	0,709
<b>Symptome; n (%)</b>									
Fieber	24 (51)	28 (56)	0,686	11 (50)	36 (58)	0,619	11 (42)	28 (49)	0,639
Husten	32 (68)	28 (56)	0,296	16 (73)	33 (53)	0,136	11 (42)	38 (67)	0,054
Atemnot	5 (11)	3 (6)	0,478	3 (14)	2 (3)	0,110	3 (12)	3 (5)	0,371
Respiratorische Insuffizienz	5 (11)	11 (22)	0,174	5 (23)	11 (18)	0,753	2 (8)	11 (19)	0,213
Tachypnoe/Dyspnoe	7 (15)	6 (12)	0,770	8 (36)	15 (24)	0,280	2 (8)	13 (23)	0,129
Apnoe	0	0		0	1 (2)	1,000	1 (4)	0	0,313
Kopfschmerzen	0	2 (4)	0,495	1 (5)	0	0,262	1 (4)	2 (4)	1,000
Neurologische Symptomatik	0	2 (4)	0,495	0	2 (3)	1,000	0	2 (4)	1,000
Myalgie	0	0		0	0		0	0	
Durchfall	6 (13)	9 (18)	0,579	2 (9)	12 (19)	0,337	4 (15)	11 (19)	0,767
Erbrechen	8 (17)	13 (26)	0,330	3 (14)	21 (34)	0,100	5 (19)	17 (30)	0,424
Nahrungs-/Trinkverweigerung	19 (40)	17 (34)	0,535	12 (55)	26 (42)	0,330	7 (27)	29 (51)	0,560
Auskultatorische Auffälligkeiten	20 (43)	17 (34)	0,410	12 (55)	25 (40)	0,319	10 (39)	27 (47)	0,484
Schüttelfrost	0	2 (4)	0,495	2 (9)	2 (3)	0,280	0	3 (5)	0,548
Thorax-/Brustschmerz	0	0		0	0		0	0	



Virus	PIV 1-4			hBoV			hCoV		
	MI* n= 47	KI** n=50	p-Wert	MI* n= 22	KI** n=62	p-Wert	MI* n= 26	KI** n=57	p-Wert
<b>Anzahl der Fälle</b>									
<b>Vorerkrankungen; n (%)</b>									
<b>Summe der Vorerkrankungen; n (%)</b>			0,406			0,726			0,804
keine Vorerkrankung	24 (51)	30 (60)		12 (55)	32 (52)		12 (46)	29 (51)	
1 Vorerkrankung	10 (21)	10 (2)		6 (27)	16 (26)		8 (31)	15 (26)	
2 Vorerkrankungen	6 (13)	5 (10)		3 (14)	6 (10)		2 (8)	8 (14)	
3 Vorerkrankungen	5 (11)	1 (2)		1 (5)	3 (5)		2 (8)	2 (4)	
>3 Vorerkrankungen	2 (4)	4 (8)		0	5 (8)		2 (8)	3 (5)	
Frühgeburtlichkeit	3 (6)	5 (10)	0,716	1 (5)	10 (16)	0,274	2 (8)	9 (16)	0,489
Vorbestehende Bronchopulm. Dysplasie	0	0		0	0		0	0	
Asthma bronchiale	1 (2)	1 (2)	1,000	0	0		0	0	
Mukoviszidose	1 (2)	0	0,485	0	0		0	0	
sonst. chron. Lungenerkrankung	8 (17)	7 (14)	0,782	4 (18)	17 (27)	0,568	4 (15)	12 (21)	0,765
angeborener Herzfehler	6 (13)	4 (8)	0,516	2 (9)	6 (10)	1,000	1 (4)	5 (9)	0,660
angeborener Immundefekt	3 (6)	3 (6)	1,000	1 (5)	0	0,262	1 (4)	1 (12)	0,531
onkologisch-hämatologische Erkrankung	2 (4)	3 (6)	1,000	2 (9)	1 (2)	0,166	1 (4)	1 (2)	0,531
immunsuppressive Therapie	0	0		0	0		0	0	
nephrologische Erkrankung	1 (2)	3 (6)	0,618	0	3 (5)	0,563	2 (8)	1 (2)	0,230
neurologische Erkrankung	5 (11)	3 (6)	0,478	0	8 (13)	0,104	3 (12)	6 (11)	1,000
sonst. chron. Vorerkrankung	15 (32)	11 (22)	0,360	5 (23)	13 (21)	1,000	12 (46)	14 (25)	0,073

<b>Virus</b>	<b>PIV 1-4</b>	<b>hBoV</b>	<b>hCoV</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>MI* n=47</b>	<b>MI* n=22</b>	<b>MI* n=26</b>
	<b>KI** n=50</b>	<b>KI** n=62</b>	<b>KI** n=57</b>
	<b>p-Wert</b>	<b>p-Wert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Saisonale Verteilung nach Quartal; n (%)</b>	0,757	0,785	0,927
Januar bis März	8 (17)	7 (32)	14 (54)
April bis Juni (Juni 3x gezählt)	20 (43)	6 (27)	5 (19)
Juli-September	6 (13)	2 (9)	0
Oktober bis Dezember	13 (28)	7 (32)	7 (27)
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	19 (40)	11 (50)	6 (23)
<b>Laborparameter</b>			
CRP (mg/dl);	0,19	0,81	0,39
Median (IQR)	(0,08-0,71)	(0,21-2,07)	(0,16-1,80)
Leukozytose	23 (49)	13 (59)	14 (54)
Leukopenie	1 (2)	0	1 (4)
<b>Behandlung; n (%)</b>			
Corticosteroide	8 (17)	1 (5)	3 (12)
Katecholamine	2 (4)	0	1 (4)
Antibiotika (oral/i.v.)	13 (28)	10 (46)	14 (54)
Sauerstoffbedarf	4 (9)	6 (27)	3 (12)
CPAP-Beatmung	0	0	1 (4)
Mechanische Beatmung	0	0	1 (4)
<b>Outcome; n (%)</b>			
lebend ohne bleibenden Krankheitsfolgen	47 (100)	22 (100)	25 (96)
lebend mit bleibenden Krankheitsfolgen	0	0	0
Patient verstorben	0	0	1 (4)~

Virus	PIV 1-4	hBoV	hCoV
Anzahl der Fälle	MI* n= 47	MI* n= 22	MI* n= 26
	KI** n=50	KI** n=62	KI** n=57
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
* MI Monoinfektion **KI Koinfektion			
~ Todesfall 1: bei cALL (Coronavirus)			
+ Todesfall2: bei therapierefraktärem ARDS und Oxygenierungsstörung (PIV/RhV-KI)			
p-Wert: bei 2 kategorialen Variablen mit 2 Faktorstufen: Exakter Test nach Fisher; ansonsten Chi-Quadrat Test bei mehreren Faktorstufen			
p-Wert bei metrischen Variablen: Mann-Whitney-U-Test			

**Tabelle H:                   Epidemiologie und klinische Charakteristika hospitalisierter Kinder mit ARE mit und ohne viralen Nachweis, n=960; Juni 2012-Juni 2014**

<b>Subgruppe</b>	<b>Positiver Virusnachweis n=708</b>	<b>Negativer Virusnachweis ++ n= 252</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>			
Fälle männlich n (%)	412 (58)	154 (61)	0,456
<b>Alterskategorie (%)</b>			<0,001
Kinder 0-4 Jahre	593 (84)	152 (60)	
Kinder 5-9 Jahre	72 (10)	53 (21)	
Kinder 10-16 Jahre	43 (6)	47 (19)	
Alter in Jahren bei Aufnahme; Median (IQR)	1 (0-3)	3 (1-8)	<0,001
Hospitalisierungsdauer in Tagen; Median (IQR)	3 (2-5)	3 (2-7)	0,112
<b>Symptome; n (%)</b>			
Fieber	392 (55)	146 (58)	0,506
Husten	424 (60)	103 (41)	<0,001
Atemnot	75 (11)	8 (3)	<0,001
Respiratorische Insuffizienz	122 (17)	14 (6)	<0,001
Tachypnoe/Dyspnoe	139 (20)	27 (11)	<0,001
Apnoe	6 (1)	0	0,349
Kopfschmerzen	36 (5)	32 (13)	<0,001
Neurologische Symptomatik	19 (3)	24 (10)	<0,001
Myalgie	0	1 (0)	0,260
Durchfall	97 (14)	25 (10)	0,150
Erbrechen	154 (22)	53 (21)	0,860
Nahrungs-/Trinkverweigerung	292 (41)	90 (36)	0,130
Auskultatorische Auffälligkeiten	301 (43)	62 (25)	<0,001
Schüttelfrost	19 (3)	5 (2)	0,640
Thorax-/Brustschmerz	2 (0)	2 (1)	0,280
<b>Diagnosen; n (%)</b>			
<b>Auftreten von URTI bzw. LRTI</b>			<0,001
URTI	337 (48)	165 (66)	
LRTI	371 (52)	87 (35)	
Rhinitis	387 (55)	110 (44)	<0,001
Pharyngitis	328 (46)	95 (38)	0,020
Konjunktivitis	56 (8)	27 (11)	0,192
Otitis media	48 (7)	16 (6)	0,884
Bronchitis	234 (33)	36 (14)	<0,001

<b>Subgruppe</b>	<b>Positiver Virusnachweis n=708</b>	<b>Negativer Virusnachweis ++ n= 252</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>			
<b>Bronchitis Score</b>			0,399
1) leicht	138 (19)	23 (9)	
2) mittel	80 (11)	9 (4)	
3) schwer	6 (1)	0	
4) nicht erhebbar	10 (1)	4 (2)	
Pneumonie	113 (16)	34 (14)	0,473
Laryngotracheitis	21 (3)	3 (1)	0,159
St. asthmaticus/ARDS	8 (1)	4 (2)	0,300
<b>Vorerkrankungen; n (%)</b>			
<b>Summe der Vorerkrankungen; n (%)</b>			0,077
keine Vorerkrankung	370 (52)	106 (42)	
1 Vorerkrankung	177 (25)	73 (29)	
2 Vorerkrankungen	84 (12)	34 (14)	
3 Vorerkrankungen	38 (5)	21 (8)	
>3 Vorerkrankungen	38 (5)	16 (6)	
Frühgeburtlichkeit	72 (10)	28 (11)	0,633
Vorbestehende Bronchopulm. Dysplasie	2 (0)	2 (1)	0,281
Asthma bronchiale	14 (2)	8 (3)	0,325
Mukoviszidose	3 (0)	3 (1)	0,187
sonst. chron. Lungenerkrankung	133 (19)	43 (17)	0,635
angeborener Herzfehler	56 (8)	33 (13)	0,016
angeborener Immundefekt	24 (3)	7 (3)	0,836
onkologisch-hämatologische Erkrankung	35 (5)	20 (8)	0,083
immunsuppressive Therapie	2 (0)	1 (0)	1,000
nephrologische Erkrankung	42 (6)	22 (9)	0,140
neurologische Erkrankung	58 (8)	26 (10)	0,300
sonst. chron. Vorerkrankung	181 (26)	83 (33)	0,030
<b>Saisonale Verteilung nach Quartal; n (%)</b>			<0,001
Januar bis März	290 (41)	60 (24)	
April bis Juni (Juni 3x gezählt)	179 (25)	57 (23)	
Juli-September	79 (11)	69 (28)	
Oktober bis Dezember	160 (23)	66 (26)	
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	255 (36)	79 (31)	0,519
<b>Laborparameter</b>			
CRP (mg/dl); Median (IQR)	0,8 (0,19-2,51)	1,19 (0,23-3,58)	0,032
Leukozytose	412 (58)	133 (53)	0,270
Leukopenie	15 (2)	8 (3)	0,400

<b>Subgruppe</b>	<b>Positiver Virusnachweis n=708</b>	<b>Negativer Virusnachweis ++ n= 252</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>			
<b>Behandlung; n (%)</b>			
Corticosteroide	73 (10)	35 (14)	0,132
Katecholamine	22 (3)	5 (2)	0,506
Antibiotika (oral/i.v.)	331 (47)	129 (51)	0,241
Sauerstoffbedarf	141 (20)	27 (14)	0,001
CPAP-Beatmung	11 (2)	2 (1)	0,532
Mechanische Beatmung	8 (1)	4 (2)	0,525
<b>Outcome; n (%)</b>			
lebend ohne bleibenden Krankheitsfolgen	708 (100)	251 (100)	1,000
lebend mit bleibenden Krankheitsfolgen	1 (0)	1 (0)	1,000
Patient verstorben	2 (0) ~+	0	1,000
<b>* MI Monoinfektion **KI Koinfektion</b>			
~ Todesfall 1: bei CALL (Coronavirus)			
+Todesfall 2: bei therapierefraktärem ARDS und Oxygenierungsstörung (PIV/RhV-KI)			
<b>p-Wert: bei 2 kategorialen Variablen mit 2 Faktorstufen: Exakter Test nach Fisher; ansonsten Chi-Quadrat Test bei mehreren Faktorstufen</b>			
<b>p-Wert bei metrischen Variablen: Mann-Whitney-U-Test</b>			
<b>++ Negativer Virusnachweis:</b>			
<b>ARE-Patienten mit möglicherweise bakterieller Infektion oder Infektion mit einem Virus, der nicht nachgewiesen oder getestet wurde</b>			

**Tabelle I: Virusverteilung innerhalb URTI und LRTI bei hospitalisierten Kindern mit viraler Monoinfektion, n=508; Juni 2012-Juni 2014**

Virus	Nges	URT	LRT
		n (% d. Virusinf.)	n (% d. Virusinf.)
RhV	176	85 (48)	91 (52)
RSV	73	13 (18)	60 (82)
AV	41	35 (85)	6 (15)
PIV	47	18 (38)	29 (62)
hBoV	21	7 (32)	15 (68)
hCoV	27	12 (46)	15 (68)
IV	53	39 (74)	14 (26)
hMPV	37	13 (35)	24 (65)
EV	16	13 (81)	3 (19)
PV	2	0	2 (100)
RhV/EV	15	11 (73)	4 (27)

**Tabelle J: Übersichtstabelle zur Einschätzung des Schweregrades viral bedingter ARE bei hospitalisierten Kindern (verschiedene Schweregradparameter)**

Subgruppe	Nges	Krankenhaus- aufenthalts- dauer (Median, IQR)	p-Wert	Sauerstoff- bedarf n (%)	p-Wert	Intensiv- stations- aufenthalt n (%)	p-Wert
<b>VIRUS</b>			p=0,067		p<0,001		p=0,673
RhV	176	4 (3-5)		30 (17)		4 (2)	
RSV	73	3 (2-5)		31 (43)		1 (1)	
AV	41	3 (2-4)		2 (5)		-	
PIV	47	3 (2-4)		4 (9)		-	
hBoV	21	3,5 (2-5)		6 (27)		1 (5)	
hCoV	27	3 (2-6)		3 (12)		-	
IV	53	3 (2-5)		2 (4)		-	
hMPV	37	4 (3-6)		10 (27)		-	
EV	16	2 (2-5)		0		1 (6)	
PV	2	8 (2-.)		1 (50)		-	
RhV/EV	15	2 (1-3)		3 (20)		-	
<b>ART DER INFEKTION</b>			p=0,249		p=0,060		- *
Monoinfektion	508	3 (2-5)		52 (18)		7 (1)	
Koinfektion	200	3 (2-5)		49 (25)		3 (2)	
<b>ALTERSGRUPPE</b>			p=0,015		p=0,169		p=0,581
< 1 Jahre	240	3 (2-5)		51 (21)		5 (2)	
1-2 Jahre	371	3 (2-5)		65 (18)		3 (1)	
3-5 Jahre	170	3 (2-5)		29 (17)		2 (1)	
6-16 Jahre	179	4 (2-7)		23 (13)		3 (2)	
<b>ANZAHL DER VORERKRANKUNGEN (VE)</b>			p<0,001		p<0,001		p=0,002
Keine VE	476	3 (2-4)		59 (12)		2 (0,4)	
1 VE	250	3 (2-5)		44 (18)		2 (1)	
> 1 VE	231	4 (2,75-8)		64 (28)		8 (4)	
Zur Testung wurden folgende Tests verwendet: Mann-Whitney-U-Test; Kruskal Wallis Test, Chi-Quadrat Test/Exakter Test nach Fisher							
* keine statistische Testung bei kleiner Fallzahl							



\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### 4 Symptome bei Stationsaufnahme (Mehrfachnennung möglich)

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fieber* _____ °C (*mind 38°C)           | <input type="checkbox"/> Apnoe   | <input type="checkbox"/> Diarrhoe   |
| <input type="checkbox"/> Husten                                  | <input type="checkbox"/> Sat O <sub>2</sub> _____%*  | <input type="checkbox"/> pCO <sub>2</sub> _____ mmHg  |
| <input type="checkbox"/> Atemnot                                 | <input type="checkbox"/> Kopfschmerzen   | <input type="checkbox"/> Erbrechen  |
| <input type="checkbox"/> respiratorische Insuffizienz            | <input type="checkbox"/> Neurologische Symptomatik   | <input type="checkbox"/> Trink- oder Nahrungsreduktion  |
| <input type="checkbox"/> Global <input type="checkbox"/> Partial |  | <input type="checkbox"/> auskultatorische Auffälligkeiten<br>(Rasselgeräusche, Giemen, Brummen) |
| <input type="checkbox"/> Tachypnoe/ Dyspnoe:<br>AF _____/min     | <input type="checkbox"/> Myalgie<br>* nur unter Sauerstoffvorlage <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Sonstige _____   |

#### 5 Prädisponierende Faktoren (Mehrfachnennung möglich)

- |  |  |  |
|--|--|--|
| F Frühgeburt                           | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich | Geburt in der  __ _ . SSW.   |
| Vorbestehende BPD                      | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich | <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> schwer |
| Asthma bronchiale                      | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich | Stadium (I-IV): _____  |
| Mukoviszidose                          | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich | Dg.-jahr: _____ Letztes FEV: _____%  |
| sonstige chronische Lungenerkrankung   | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich | Dg.: _____   |
| angeborener Herzfehler                 | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich | Dg.: _____   |
| angeborener Immundefekt                | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich | Dg.: _____   |
| Onkologische-hämatologische Erkrankung | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich | Dg.: _____   |
| immunsuppressive Therapie              | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich |  |
| nephrologische Erkrankung              | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich | Dg.: _____   |
| neurologische Erkrankung               | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich | Dg.: _____   |
| Sonstige chronische Vorerkrankung      | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich | Dg.: _____   |

#### 6 Impfstatus

- |                       |  |  |
|-----------------------|--|--|
| Impfstatus nach STIKO | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein        | <input type="checkbox"/> unvollständig _____<br><input type="checkbox"/> unbekannt |
| Impfstatus Influenza  | <input type="checkbox"/> ja                                      | <input type="checkbox"/> zu jung   |
|                       | <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt |  |

#### 7 Diagnostik viraler/ bakterieller Erreger

##### Lokales Labor

- |                      |   |  |               |
|----------------------|---|--|---------------|
| Nasen-Rachenabstrich | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Kultur | Befund: _____ |
| Rachensekret         | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Kultur | Befund: _____ |
| Trachealsekret       | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Kultur | Befund: _____ |
| Sputum               | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Kultur | Befund: _____ |
| Blutkultur           | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Kultur | Befund: _____ |

Antibiogramm  ja  nein  PCR  Kultur Befund: \_\_\_\_\_  
Stuhl  ja  nein  PCR  Kultur Befund: \_\_\_\_\_

andere: \_\_\_\_\_  ja  nein  PCR  Kultur Befund: \_\_\_\_\_

#### Virale Diagnostik am Institut für Virologie der Universität Würzburg (Nachweis)

- Keine  hMPV  Parechoviren  Adenoviren  
 Influenza  A  B  Parainfluenza  1  2  3  4  Rhinoviren  Bocaviren  
 RSV  Enteroviren  Coronaviren  
 HKU1  OC43  
 NL63  229E

### 8 Weitere Diagnostik

Plasma CRP: \_\_\_\_\_ [ \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ ] bei Beginn ARE\*  
(EINHEIT)

Differential-Blutbild bei Beginn ARE\*  
Leukozyten: \_\_\_\_\_ / $\mu$ L Granulozyten: \_\_\_\_\_ / $\mu$ L  
Neutrophile: \_\_\_\_\_ % Lymphozyten: \_\_\_\_\_ %  
Thrombozyten: \_\_\_\_\_ / $\mu$ L

Röntgen-Thorax bei Beginn ARE\*  
 nein  ja  unauffällig  
 einseitig  zentrale Zeichnisvermehrung  
 beidseitig  pulmonale Überblähung  
 interstitielle Zeichnung  
 Atelektase  
 lobäre Verschattung  
 Infekthili (kräftige Hili)

sonstiger Befund: \_\_\_\_\_

Liquorpunktion bei Beginn ARE\*  
 ja  nein Zellzahl: \_\_\_\_\_ / [ \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ ]  
(EINHEIT)  
Glukose: \_\_\_\_\_ mg/dL Eiweiß: \_\_\_\_\_ mg/dL

Influenza-Nachweis:  ja  nein

Bakterien-Nachweis:  ja  nein Befund: \_\_\_\_\_

\*ARE=Akute Respiratorische Erkrankung

### 9 Behandlungsmaßnahmen

Antipyretische Therapie  ja  nein Beginn: / \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Tage  
TT MM JJ

Nasentropfen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> α – adrenerg <input type="checkbox"/> NaCl 0,9%	Beginn: / __ / __ / __ / <small>TT MM JJ</small>	__ __  Tage
Inhalation	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> β-Sympathomimetikum <input type="checkbox"/> NaCl (3%) <input type="checkbox"/> Parasympatholytikum <input type="checkbox"/> andere	Beginn: / __ / __ / __ / <small>TT MM JJ</small>	__ __  Tage
Corticosteroide	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  <input type="checkbox"/> Inhalation <input type="checkbox"/> systemisch	Beginn: / __ / __ / __ / <small>TT MM JJ</small>	__ __  Tage  Wirkstoff: _____
Andere: _____	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Beginn: / __ / __ / __ / <small>TT MM JJ</small>	__ __  Tage
Katecholamine	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  <input type="checkbox"/> Inhalation <input type="checkbox"/> systemisch	Beginn: / __ / __ / __ / <small>TT MM JJ</small>	__ __  Tage  Wirkstoff: _____
Sauerstoffgabe	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Beginn: / __ / __ / __ / <small>TT MM JJ</small>	__ __  Tage  I O <sub>2</sub> /min _____
CPAP			
Mechanische Beatmung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Beginn: / __ / __ / __ / <small>TT MM JJ</small>	__ __  Tage
Oseltamivir	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Beginn: / __ / __ / __ / <small>TT MM JJ</small>	__ __  Tage
Zanamivir	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Beginn: / __ / __ / __ / <small>TT MM JJ</small>	__ __  Tage
Antibiotika	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> intravenös	Beginn: / __ / __ / __ / <small>TT MM JJ</small>	__ __  Tage  <input type="checkbox"/> Ampicillin <input type="checkbox"/> Cefotaxim <input type="checkbox"/> Amoxicillin <input type="checkbox"/> Clindamycin <input type="checkbox"/> Cefuroxim

Andere (Handelsnamen)

---

---

---

Flüssigkeitssubstitution i.v.:  ja  nein

Beginn: / \_\_ / \_\_ / \_\_ / |\_\_|\_\_| Tage

## 10 Outcome

lebend, ohne bleibende  
Krankheitsfolgen

lebend, mit bleibenden  
Krankheitsfolgen   gesichert  
 möglich

*falls zutreffend: welche?*

---

---

Patient verstorben

*falls zutreffend: Todesursache?*

---

---

Kommentar:

---

---

Prof. Dr. med. Johannes Liese  
[Liese\\_J@ukw.de](mailto:Liese_J@ukw.de)  
Tel. 0931 / 201 277 31  
Fax 0931 / 201 277 20

Dr. Andrea Streng  
[Streng\\_A@ukw.de](mailto:Streng_A@ukw.de)  
Tel. 0931 / 201 277 83  
Fax 0931 / 201 277 87

Prof. Dr. med. J. Liese  
Universitätsklinikum Würzburg  
Kinderklinik und Poliklinik  
Josef-Schneider-Straße 2  
D-97080 Würzburg

## 11.4 Erhebungsbögen Bronchitis/Bronchiolitis-Score und MSARE-Score

**Modifizierter Score für Bronchitis / Bronchiolitis nach Ankermann**

		Mittelschwer		Schwer		Nicht erhebbar**	
		Leicht					
<b>Atemfrequenz</b>	<input type="checkbox"/> normal bis leicht Erhöht (< 40/min)	<input type="checkbox"/> erhöht	<input type="checkbox"/> stark erhöht • < 6 LM* AF ≥ 70/min • 6-12 LM* AF ≥ 60/min • > 12 LM* AF ≥ 40/min	<input type="checkbox"/> keine Angabe			
<b>Atemnotzeichen</b>	<input type="checkbox"/> Einziehungen fehlend oder leicht intercostal	<input type="checkbox"/> Einziehungen intercostal, jugular und subcostal <input type="checkbox"/> Nasenflügel <input type="checkbox"/> Tachypnoe	<input type="checkbox"/> Einziehungen intercostal, jugular und subcostal <input type="checkbox"/> Nasenflügel <input type="checkbox"/> expiratorisches Stöhnen	<input type="checkbox"/> keine Angabe			
<b>Sauerstoffsättigung</b>	<input type="checkbox"/> > 94%	<input type="checkbox"/> 92-94%	<input type="checkbox"/> < 92%	<input type="checkbox"/> keine Angabe			
<b>Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme</b>	<input type="checkbox"/> normal / Ernährung problemlos	<input type="checkbox"/> 50-75% der altersentsprechenden Flüssigkeits-/ Nahrungsaufnahme <input type="checkbox"/> Ernährung schwierig <input type="checkbox"/> leichte Dehydratation (Gewichtsverlust von 3%-8% des KG)	<input type="checkbox"/> < 50% der altersentsprechenden Flüssigkeits- / Nahrungsaufnahme <input type="checkbox"/> Ernährung nicht möglich <input type="checkbox"/> deutliche Dehydratation (Gewichtsverlust von 8%-10% des KG)	keine Angabe → leicht ankreuzen!			
<b>Apnoen</b>	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> kurze einzelne Episoden	<input type="checkbox"/> Episoden mit Abfall der Sauerstoffsättigung	keine Angabe → leicht ankreuzen			

Legende: LM\* = Lebensmonat  
angegeben

\*\* wenn nicht mindestens eines der drei Hauptkriterien (Atemfrequenz, Atemnotzeichen, Sauerstoffsättigung)

**Modifizierter Score für ARI (MSA) nach Ankermann**

	Leicht	Mittelschwer	Schwer	Retrospektive Abfrage- MSA Kriterien	Punkte
<b>Atemfrequenz</b>	<input type="checkbox"/> normal bis leicht erhöht (< 40/min)	<input type="checkbox"/> erhöht	<input type="checkbox"/> stark erhöht • $< 6 \text{ LM}^*$ $\text{AF} \geq 70/\text{min}$ • $6-12 \text{ LM}^*$ $\text{AF} \geq 60/\text{min}$ • $> 12 \text{ LM}^*$ $\text{AF} \geq 40/\text{min}$	<input type="checkbox"/> Tachypnoe nach Kriterien (rechts) bzw. lt. Fragebogen vorliegend	1 Punkt
<b>Atemnotzeichen</b>	<input type="checkbox"/> Einziehungen fehlend oder leicht intercostal	<input type="checkbox"/> Einziehungen intercostal, jugulär und subcostal <input type="checkbox"/> Nasenflügel <input type="checkbox"/> Tachypnoe	<input type="checkbox"/> Einziehungen intercostal, jugulär und subcostal <input type="checkbox"/> Nasenflügel <input type="checkbox"/> expiratorisches Stöhnen	<input type="checkbox"/> Atemnot nach Kriterien (rechts) bzw. lt. FB vorliegend	1 Punkt
<b>Sauerstoffsättigung</b>				<input type="checkbox"/> Sauerstoffsättigung $< 94\%$	1 Punkt
Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme	<input type="checkbox"/> normal / Ernährung problemlos	<input type="checkbox"/> 50-75% der altersentsprechenden Flüssigkeits- / Nahrungsaufnahme	<input type="checkbox"/> $< 50\%$ der altersentsprechenden Flüssigkeits- / Nahrungsaufnahme	<input type="checkbox"/> Trink- / Nahrungsreduktion nach Kriterien	1 Punkt

			<input type="checkbox"/> Ernährung schwierig <input type="checkbox"/> leichte Dehydratation (Gewichtsverlust von 3%-8% des KG)	<input type="checkbox"/> Ernährung nicht möglich <input type="checkbox"/> deutliche Dehydratation (Gewichtsverlust von 8%-10% des KG)	(rechts) lt. FB vorliegend	
Apnoen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> kurze einzelne Episoden	<input type="checkbox"/> Episoden mit Abfall der Sauerstoffsättigung	<input type="checkbox"/> Apnoe nach Kriterien (rechts) lt. Fragebogen vorliegend	1 Punkt	
Medizinische Intervention	<input type="checkbox"/> Symptomatische Therapie (Nasentropfen, Antipyrese, Flüssigkeitszufuhr, Inhalation)	<input type="checkbox"/> Inhalativa + Sympathomimetika und/oder + Corticosteroide und /oder + Katecholamine und /oder + Sauerstoffbedarf	<input type="checkbox"/> + mechanische Beatmung und/oder + CPAP Beatmung	Medikation anhand Fragebogen dokumentiert <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwer	Medikation anhand Fragebogen dokumentiert <input type="checkbox"/> leicht → 1 Punkt <input type="checkbox"/> mittel → 2 Punkte <input type="checkbox"/> schwer → 3 Punkte	
Laborparameter	<input type="checkbox"/> keine Leukozytose <input type="checkbox"/> CRP < 0,05 mg/dl	<input type="checkbox"/> Leukozytose oder <input type="checkbox"/> CRP > 0,05 mg/dl	<input type="checkbox"/> Leukozytose und <input type="checkbox"/> CRP > 0,05 mg/dl	CRP > 3,5mg/dl	1 Punkt	
Fieber				Fieber > 39,5°C	1 Punkt	
				<b>Gesamtpunktzahl:</b>	_____ Punkte von 10 Punkten	

Legende: LM\* = Lebensmonat

**Beurteilung der Gesamtpunktzahl:**

- Minimum: 0
- Maximum: 10 Punkte
- Leicht: 0-3 Punkte  Mittel: 4-6 Punkte  Schwer: 7-10 Punkte