

Aus der Kinderklinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. C. P. Speer, FRCPE

**Respiratory Syncytial Virus -assoziierte Atemwegserkrankungen auf
pädiatrischen Intensivstationen und ihre Bedeutung im Vergleich zu
weiteren viralen Atemwegserkrankungen**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Benjamin Runge

aus Landsberg am Lech

Würzburg, Dezember 2015

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

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Carsten Scheller

Mitbetreuung: Dr. rer. nat. Andrea Streng

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

05.10.2016

Der Promovend ist Arzt

Für Annette und Sigi

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

Runge B, Streng A, Hanke S, Prifert C, Weißbrich B, Liese J: Schwere RSV-assoziierte Atemwegserkrankungen bei Kindern in pädiatrischen Intensivstationen in Bayern. 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) e.V., Würzburg, 25.04.-27.04.2013; <http://www.egms.de/static/en/meetings/dgpi2013/13dgpi38.shtml>

Runge B, Streng A, Hanke S, Prifert C, Weißbrich B, Liese JG; Bavarian PICU Study Group on Influenza and Other Viral ARI: Severe RSV infections in children admitted to intensive care units – results from a prospective surveillance study in Bavaria, Germany. 31st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Milan (Italy), May 28-June 1, 2013; <http://w3.kenes-group.com/apps/espid2013/abstracts/pdf/680.pdf>

Runge B, Streng A, Hanke S, Prifert C, Weißbrich B, Liese JG; Bavarian PICU Study Group on Influenza and Other Viral ARI: Schwere RSV-assoziierte Atemwegserkrankungen bei Kindern in pädiatrischen Intensivstationen in Bayern. 109. Jahrestagung der DGKJ, Düsseldorf, 12.-15.9.2013, DGKJ-PO-J2-4. Monatsschr Kinderheilkd 2013;161(Suppl. 2):177-178

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Das Respiratorische Syncytial Virus (RSV)	1
1.1.1 Ätiologie.....	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Pathogenese und Symptome.....	4
1.1.4 Diagnose.....	6
1.1.5 Therapie und Prophylaxe	7
1.2 Häufige andere virale Erreger akuter Atemwegserkrankungen	11
1.2.1 Humanes Metapneumovirus.....	12
1.2.2 Influenza.....	13
1.2.3 Parainfluenza.....	13
1.2.4 Rhinovirus	13
1.2.5 Enteroviren.....	14
1.2.6 Humanes Parechovirus	14
1.2.7 Adenovirus	15
1.2.8 Humane Coronaviren	15
1.2.9 Humanes Bocavirus.....	15
1.3 Epidemiologische Studien zu respiratorischen Erregern in pädiatrischen Kliniken und Intensivstationen	16
1.4 Fragestellung	20
2 Ziele	21
2.1 Primärziele	21
2.2 Sekundärziele	21
3 Methodik.....	23
3.1 Setting/ Charakterisierung von Kliniken und Intensivstationen.....	23
3.2 Einschlusskriterien	24
3.3 Erhebung von Patientendaten.....	24
3.4 Virologische PCR Diagnostik zum Nachweis respiratorischer Viren.....	28
3.5 Definitionen der Schweregradbeurteilungen.....	29
3.6 Vorgehen bei der Inzidenzabschätzung.....	29
3.7 Angaben zur Statistik	29
3.7.1 Chi-Quadrat-Test.....	29

3.7.2 Exakter Test nach Fischer	30
3.7.3 Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test.....	30
3.8 Ethik	30
3.9 Datenschutz	30
4 Ergebnisse.....	31
4.1 Häufigkeit und Bedeutung von respiratorischen Viren bei intensivstationär-behandelten Patienten mit ARE.....	33
4.1.1 Nachweise von respiratorischen Viren bei Patienten mit PICU-ARE	33
4.1.1.1 Nachweis von Respiratorisches-Synzytialvirus bei Patienten mit PICU-ARE	35
4.1.1.2 Nachweis von Rhinovirus bei Patienten mit PICU-ARE	36
4.1.1.3 Nachweis von Humanem Bocavirus bei Patienten mit PICU-ARE	37
4.1.1.4 Nachweis von Influenzavirus bei Patienten mit PICU-ARE.....	38
4.1.1.5 Nachweis von Coronavirus bei Patienten mit PICU-ARE	39
4.1.1.6 Nachweis von Parainfluenzavirus bei Patienten mit PICU-ARE	40
4.1.1.7 Nachweis von Adenovirus bei Patienten mit PICU-ARE	41
4.1.1.8 Nachweis von Humanem Metapneumovirus bei Patienten mit PICU-ARE	41
4.1.1.9 Nachweis von Entero- und Parechovirus bei Patienten mit PICU-ARE	42
4.1.2 Vergleich der klinischen Symptomatik und Diagnosen von 19 viralen respiratorischen Erregern bei Patienten mit PICU-ARE (Daten Okt 10-April 12)	43
4.2 Patienten mit RSV-Nachweis in der Multiplex-PCR und im lokalen Labor.....	47
4.2.1. Beschreibung des Gesamtkollektives der RSV-Patienten.....	47
4.2.1.1 Geschlecht und Alter von Kindern mit schwerer RSV-ARE	47
4.2.1.2 Symptome bei Kindern mit schwerer RSV-ARE	49
4.2.1.3 Diagnostik bei Kindern mit schwerer RSV-ARE.....	50
4.2.1.4 Diagnosen bei Kindern mit schwerer RSV-ARE	59
4.2.1.5 Chronische Vorerkrankungen bei Kindern mit schwerer RSV-ARE	60
4.2.1.6 Therapie bei Kindern mit schwerer RSV-ARE	64
4.2.1.7 Liegedauer bei Kindern mit schwerer RSV-ARE	66
4.2.1.8 Nosokomiale Infektionen bei Kindern mit schwerer RSV-ARE.....	68
4.2.1.9 Outcome bei Kindern mit schwerer RSV-ARE.....	69
4.2.1.10 Patientenbeispiele der älteren Kinder (> 3 Jahre).....	70
4.2.2 Unterschiede zwischen jüngeren Patienten ≤ 3 Jahre und älteren Patienten > 3 – 17 Jahre (n=151)	72
4.2.3 Unterschiede zwischen Patienten mit RSV Typ A und jenen mit Typ B.....	74
4.2.4 Unterschiede zwischen Kindern mit einer RSV-Monoinfektion und jene mit einer RSV-Mehrfachinfektion mit einem anderen viralen Erreger	78

4.2.5 Unterschiede zwischen Kindern mit einem lebensbedrohlichen SIC-Score und einem nicht lebensbedrohlichen SIC-Score	85
4.2.6 Inzidenzabschätzung für Kinder ≤ 3 Jahre mit schwerer RSV-assoziiertes ARE in Bayern	87
5 Diskussion	90
5.1 Häufigkeit und Bedeutung von resp. Viren bei Intensivstationspatienten	92
5.2 Patienten mit RSV-assoziiertes ARE in anderen Studien.....	92
5.2.1 Alter von Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE.....	93
5.2.2 Symptome bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE.....	94
5.2.3 Diagnosen bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE.....	95
5.2.4 Chronische Vorerkrankungen bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE.....	96
5.2.5 Diagnostik und Therapie bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE	97
5.2.6 Liegedauer bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE.....	98
5.2.7 Nosokomiale Infektionen bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE	98
5.2.8 Outcome bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE	99
6 Zusammenfassung	100
7 Quellenverzeichnis	102
8 Anhang	113

Abkürzungen

AK	Antikörper
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARE	Akute Respiratorische Erkrankung
AV	Adenovirus
CoV	Coronavirus
CTL	Zytotoxische T-Lymphozyten
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EV	Enterovirus
FiO ₂	Inspiratorischer Sauerstoffanteil
G-CSF	Granulocytes-Colony-Stimulating Factor
GIT	Gastrointestinal Trakt
HBoV	Humanes Bocavirus
HMPV	Humanes Metapneumovirus
IFT	Immunfluoreszenztest
IQR	Interquartile Range
IV	Influenzavirus
KBR	Komplementbindungsreaktion
LRTI	Infektion der unteren Atemwege
PCR	Polymerasekettenreaktion
PeV	Parechovirus
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PICU	Pädiatrische Intensivstation
PIV	Parainfluenzavirus
RSV	Respiratorisches Syncytial Virus
RSV-IVIG	Intravenöses RSV-Immunglobulin
RV	Rhinovirus
s.	Siehe
SIC-Score	Severity of Illness Classification-Score
SMA	Spinale Muskelatrophie
SVA	Shell-Vial-Essay
V.a.	Verdacht auf
VSD	Ventrikel-Septum-Defekt
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

Akute respiratorische Erkrankungen (ARE) sind im Säuglings- und Kleinkindesalter in ca. 80% der Fälle viralen Ursprungs. [54] Durch genauere Nachweismöglichkeiten haben sich die Detektionsraten viraler Erreger in den letzten Jahren erhöht. Viele neue Erreger konnten identifiziert und schon länger bekannte Erreger subtypisiert werden. Alleine in Deutschland müssen 28,7% der Kinder unter drei Jahren aufgrund einer Infektion der unteren Atemwege (LRTI) einen Arzt aufsuchen. [24] Jährliche Hospitalisierungsraten für LRTI betragen in Deutschland 2941/100000 bei Kindern bis drei Jahren. Respiratory Syncytial Virus (RSV) stellt dabei mit 38% der auf positive virale Erreger getesteten hospitalisierten Kinder den größten Anteil der Patienten. [24] In den USA verursachen Hospitalisierungen durch RSV jährlich Kosten von über 700 Millionen US\$. [90]

Genauere Daten zu RSV vor allem auf pädiatrischen Intensivstationen sind in Deutschland nur begrenzt verfügbar. Mit dieser Arbeit soll ein Beitrag zur Epidemiologie von RSV, insbesondere der klinischen Manifestation, Morbidität und Mortalität auf pädiatrischen Intensivstationen geleistet und die Häufigkeit von schweren RSV-Erkrankungen im Vergleich zu anderen viralen ARE-Erregern ermittelt werden.

1.1 Das Respiratorische Syncytial Virus (RSV)

1.1.1 Ätiologie

RSV wurde erstmalig 1956 von *Chanock et al.* aus zwei Rachenabstrichen von zwölf Kleinkindern mit Krupp-Symptomatik isoliert. In Affen-Nieren-Zellkultur konnte der zytopathogenetische Effekt der „Schwamm-ähnlichen“ Synzytienbildung beobachtet werden. [15]

Es handelt sich dabei um ein Pneumovirus aus der Familie der Paramyxoviridae aus der Ordnung der Mononegavirales. Mononegavirales besitzen ein Genom aus einer non-segmentierten Negativ-Strang RNA. [10]

Es gibt die beiden Subtypen A und B, deren Virusstämme gleichzeitig zirkulieren, wobei RSV A in den meisten Jahren dominiert. [68]

Das RSV-Virion wird von einer zweischichtigen Lipidhülle umgeben. Das Genom ist aus 15222 Nukleotiden (A-Stamm) zusammengesetzt und kodiert für 11 verschiedene Proteine, wobei das glykosylierte F-Protein (Fusion) und das G-Protein (Anhaftung) eine wichtige Rolle für die Infektion und Abwehr des Virus im Körper spielen. [10]

Durch das Sequenzieren des G-Protein Gens können verschiedene Stämme des RSV genotypisiert werden. Bis vor kurzem waren zehn verschiedene Genotypen für RSV A, aus unterschiedlichen geographischen Regionen, bekannt (GA1 bis GA7, SAA1, NA1 bis NA2). Für RSV B sind dreizehn Stämme bekannt (GB1 bis GB4, SAB1 bis SAB3, BA1 bis BA6). Die hohe genetische Variabilität der RS-Viren ist einer der Gründe für eine mögliche Evasion gegenüber dem menschlichen Immunsystems und wiederholte Infektionen mit RSV beim Menschen bis ins Erwachsenenalter. [20]

In einer Studie von *Eshaghi et al.* in Kanada wurde im Zeitraum von November 2010 bis Februar 2011 ein neuer Stamm eines RSV A Genotyps entdeckt, der ON1 (Ontario1), der sich von den herkömmlichen RSV A Typen durch ein um 24 Aminosäuren verlängertes G-Protein unterscheidet. [20]

Prifert et al. konnten im Rahmen einer Studie in Bayern diesen neuen Stamm ON1 unter anderem in sieben nasopharyngealen Abstrichen von intensivstationär behandelten Kindern isolieren. Es wird erwartet, dass dieser neue Genotyp das Potenzial hat, in den kommenden Jahren die anderen RSV A Genotypen zu verdrängen. [66]

1.1.2 Epidemiologie

RSV ist jedes Jahr ein wichtiger Auslöser von Infektionsausbrüchen. In der nördlichen Hemisphäre, sowie in mitteleuropäischen Breitengraden dauert die RSV Aktivität in der Regel von November bis Mai. Normalerweise wird eine frühe Saison von einer späten Saison abgelöst, sodass frühe und späte RSV-Saisons im Wechsel auftreten[10]

Das restliche Jahr können vereinzelte Infektionen mit RSV vorkommen. Der Gipfel der RSV-Infektionen hat eine ungefähre Dauer von bis zu acht Wochen und liegt etwa zwischen Januar und Februar, kann aber in seltenen Fällen auch vor Jahresende liegen. [41]

RSV ist einer der häufigsten Erreger von Bronchitiden/Bronchiolitiden im frühen Kindesalter. Es wird geschätzt, dass jedes Jahr 126000 Kleinkinder (24,3 pro 1000) in den USA aufgrund einer Bronchiolitis hospitalisiert werden, davon benötigen 2-5% eine mechanische Beatmung. [10] In Wales und England erlitten 2001 6,2% aller Kinder zwischen 0-14 Jahren mindestens eine Episode einer akuten Bronchitis. [23]

Die Literatur zur Inzidenz von Bronchitis/Bronchiolitis in Deutschland ist begrenzt. Das liegt vor allem daran, dass die Definition von Bronchitis/Bronchiolitis sehr heterogen ausgelegt wird. In der PRIDE-Studie wurden zum Beispiel nur Bronchiolitiden/Bronchitiden berücksichtigt, die ätiologisch entweder RSV, Influenza (IV) oder Parainfluenza (PIV) zugeschrieben werden konnten. RSV ist jährlich für eine Hospitalisierung von 1117/100000 Kinder bis zu drei Jahre verantwortlich, PIV kommt auf 261/1000000 Kinder bis drei Jahre und IV auf 123/10000000 (PRIDE Study Group) [24].

Bronchiolitis-assoziierte Todesfälle sind mit einer Inzidenz von 2-5/100000 Lebendgeburten selten. [4]

Die Inzidenz der RSV-bedingten Atemwegserkrankungen liegt bei Kindern in den ersten 12 Lebensmonaten weltweit bei 48,5/1000. Dabei handelt es sich in 5,6/1000 der Fälle um schwere Infektionen, mit einer ungefähren Mortalität von 2%. [41]

Höhepunkt der Inzidenz von schweren Krankheitsverläufen ist der 2. - 3. Lebensmonat, da in diesem Zeitraum die paraplastaren Immunglobuline der Mutter abnehmen. Vor allem bei Frühgeborenen fehlt der mütterliche Antikörperschutz, weil die Übertragung der meisten maternalen Antikörper erst im letzten Trimenon stattfindet. [90,10]

Vor allem die Frühgeburtlichkeit stellt einen Risikofaktor für eine kompliziert verlaufende RSV-Infektion dar. In der multizentrischen-prospektiven Studie von *Liese et al.* aus München wurde die Höhe der Rehospitalisierungsrate von Kindern mit Frühgeburtlichkeit aufgrund einer RSV-ARE untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit Frühgeburtlichkeit und einer chronischen Erkrankung der Atemwege ein erhöhtes Risiko für eine erneute Hospitalisierung ein Jahr nach Entlassung aus der Klinik hatten. [52]

Ungefähr 50% aller Pneumonien und 50-90% aller Bronchiolitiden im Säuglings- und frühen Kleinkindesalter gehen auf RSV zurück. Ab dem dritten Lebensjahr liegt eine fast 100%ige Serokonversion für RSV-spezifische Antikörper vor, die jedoch nicht mit einer lebenslangen Protektion verbunden ist. Erneute Infektionen mit RSV bei älteren Kindern und Erwachsenen nehmen meist einen milderen Verlauf. [10] Nosokomiale RSV-Infektionen spielen eine bedeutsame Rolle bei Frühgeborenen, immundefizienten und immunsupprimierten Personen. [68]

1.1.3 Pathogenese und Symptome

RSV wird vermutlich durch größere Sekretröpfchen oder durch mit Sekret kontaminierte Gegenstände übertragen und eher selten durch Aerosolbildung. Das Virus wird über den Nasopharynx bzw. über die konjunktivalen Schleimhäute aufgenommen und infiziert dort das respiratorische Epithel. Die Inkubationszeit beträgt im Schnitt 4 - 6 Tage. [10]

RSV-Infizierte können schon einen Tag nach der Ansteckung und noch vor Beginn der Symptome infektiös sein. In der Regel beträgt die Dauer der Ansteckungsfähigkeit bei Immunkompetenten 3 - 8 Tage. Bei Frühgeborenen, Neugeborenen, immundefizienten und immunsupprimierten Patienten können in Einzelfällen noch über Monate Viren ausgeschieden werden. [68]

Das Virus überlebt auf harten Oberflächen bis zu 6 Stunden, 90 Minuten auf Gummihandschuhen und ungefähr 20 Minuten auf der Haut. Die empfohlenen hygienischen Maßnahmen, wie regelmäßige Händedesinfektionen des medizinischen Personals, sowie die Isolation bzw. Kohortierung der an RSV erkrankten Kinder, sind ein effektiver Weg, um eine nosokomiale RSV-Ausbreitung einzudämmen. [10]

Der Mensch bildet das einzige Reservoir für das RS-Virus. Ältere Kinder, Jugendliche oder Erwachsene spielen auch als asymptomatische oder oligo-symptomatische Überträger eine Rolle. [68]

RSV repliziert sich initial im Nasopharynx, steigt im Verlauf der Infektion ab und vermehrt sich effizient im Bronchialepithel der unteren Atemwege. Die Progression der RSV-Infektion in die unteren Atemwege entsteht durch Zell-Zell-Transmission oder durch Aspiration von Sekret aus den oberen Atemwegen. Bei immungeschwächten

Patienten kann es über die Blutbahn oder durch inflammatorische Zellen (wie z.B. Monozyten) zu einer disseminierten Ausbreitung kommen. Die virale Replikation führt zur Nekrose des Bronchialepithels mit subsequenter peribronchialer mononukleärer Infiltration und submukösem Ödem. Durch Zelldebris im Lumen der kleinen Atemwege und eine Insuffizienz des Flimmerepithels kommt es zur Verstopfung vor allem der kleinen Atemwege und zu einer expiratorischen Obstruktion. Die vorherrschenden Symptome und Befunde sind der charakteristische "spastische" Husten (auch an Keuchhusten erinnernd), Atelektasen und Hyperinflation. Im komplizierten Verlauf kann es primär oder zusätzlich zu Apnoen kommen. Die Assoziation der RSV-Infektion mit Apnoen sowie die epidemiologischen Ähnlichkeiten im Hinblick auf Saisonalität und Risikofaktoren lassen vermuten, dass RSV in manchen Fällen mit dem Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) in Verbindung steht. [10]

Die Primärinfektion durch RSV besitzt eine deutliche klinische Symptomatik. Die Erkrankung kann im Verlauf sowohl auf die oberen Atemwege beschränkt bleiben als auch nach bis zu drei Tagen die unteren Atemwege in Form einer Bronchiolitis, obstruktiven Bronchitis, Pneumonie oder Tracheobronchitis befallen und so einen schwereren Verlauf nehmen.

Erste Symptome einer RSV-Infektion sind beispielsweise Rhinitis, nicht-produktiver Husten und eventuell eine Pharyngitis als Zeichen des Befalls der oberen Atemwege. Ausdruck einer Erkrankung der unteren Atemwege sind produktiver Husten, ein Anstieg der Atemfrequenz (Tachypnoe) und Dyspnoe (mit jugulären und interkostalen Einziehungen). Bei einer Bronchiolitis oder obstruktiven Bronchitis ist das klinische Erscheinungsbild von expiratorischem Giemen geprägt. Bei der Bronchitis handelt es sich um eine Entzündung der Schleimhaut der Bronchien, die Bronchiolitis hingegen ist eine Entzündung der kleinsten Luft-leitenden Atemwege. Klinisch ist eine genaue Unterscheidung dieser beiden Entitäten schwierig. Weitere häufige Symptome einer RSV-Infektion sind Lethargie, Trink- und Nahrungsverweigerung (Reflux, Erbrechen, Dehydratation) und Keuchen. Eine Assoziation mit Otitis media ist häufig. [90,10,68]

Ein Zusammenhang zwischen RSV-assoziierten Erkrankungen der unteren Atemwege und der späteren Entwicklung eines Asthma bronchiale konnte von einigen Autoren

nachgewiesen werden [73, 74]. In einer prospektiven Studie von *Stein et al.* zeigte sich sogar, dass eine schwere RSV-Infektion in der frühen Kindheit ein isolierter Risikofaktor für das Auftreten rezidivierender obstruktiver Bronchitiden und der Entwicklung eines Asthmas bronchiale ist. [78] In einer weiteren prospektiven Studie von *Bacharier et al.* zeigte sich, dass Kinder nach einer schweren RSV-Bronchiolitis ein 50%iges Risiko haben, anschließend ein Asthma bronchiale zu entwickeln. [5] In einer Cochrane-Analyse wurde eine Assoziation zwischen einer Therapie mit Ribavirin (siehe 1.1.5.) und einer Abnahme rezidivierender „Wheezing“-Attacken nicht ausgeschlossen. [86]

1.1.4 Diagnose

Die Erreger-Diagnostik bei Kindern mit viralen ARE ist wichtig, da der positive Nachweis von RSV eine Isolierung bzw. Kohortierung dieser Patienten zur Folge haben sollte, um nosokomiale Infektionen anderer Kinder zu vermeiden. Hierfür ist allerdings ein zeitnahe, am besten "Point-of-Care" Nachweis erforderlich.

Es sind verschiedene Methoden verfügbar, um einen viralen Erregernachweis durchzuführen. Tabelle 1 zeigt eine Auswahl dieser verschiedenen Methoden und deren Indikation.

Tabelle 1. Verschiedene Nachweismethoden für die RSV-Diagnostik [42]

Art der Untersuchung	Methode	Indikation	Material
Antikörpernachweis	KBR	Retrospektive Diagnostik	Serum
Antigennachweis	IFT	Akute ARE	Respirationstraktmaterial
RNA-Nachweis	PCR qualitativ		
Virusanzucht	Zellkultur		
Typisierung	Sequenzierung	Molekulare Epidemiologie	Respirationstraktmaterial

KBR = Komplementbindungsreaktion, IFT = Immunfluoreszenztest, PCR = Polymerasekettenreaktion

Die Virusanzucht auf Zellkulturen kann, in Kombination mit der Immunfluoreszenztestung, als Goldstandard der RSV-Diagnostik angesehen werden. Die Tatsache, dass es sich bei der Virusanzucht um ein aufwändiges und zeitintensives Verfahren handelt, schmälert deren klinischen Wert. [81] Die klassische Virusanzüchtung kann bis zu vier Wochen beanspruchen. Der Shell-Vial-Essay (SVA) stellt ein weniger zeitaufwendiges Verfahren dar, das in zwei Tagen erfolgen kann. Der Nachweis von Virusproteinen in infizierten Zellen gelingt mittels Immunfluoreszenztestung. [58]

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) ist ein schnelles, sensitives und spezifisches Verfahren zum Nachweis von respiratorischen Erregern. Bereits kleinste Mengen an Virusgenom können amplifiziert werden. Es kann bei diesem Verfahren unterschieden werden zwischen monospezifischer und polyspezifischer PCR. Monospezifische Verfahren sind zeit- und ressourcenintensiv, haben aber den Vorteil, dass sie bezüglich der Sensitivität bei einzelnen Erregern besser sind, als bestimmte kommerziell erworbene Multiplex-PCR-Sets. Polyspezifische Verfahren, wie die Multiplex-PCR testen dagegen auf viele verschiedene Erreger gleichzeitig und sind deshalb ideal für epidemiologische Studien. [58,81,28,61]

Schnelltestverfahren, wie sie in Kliniken häufig eingesetzt werden, beruhen auf dem Prinzip der Immunchromatographie. Die auf Latex oder Goldkugeln fixierten Antikörper binden die Viruspartikel im Untersuchungsmaterial und zeigen deren Nachweis durch Farbumschlag an. Ein Vorteil ist eine sehr schnelle Diagnostik am Patientenbett, Nachteil ist jedoch eine geringere Spezifität und Sensitivität. [58,81]

1.1.5 Therapie und Prophylaxe

Die Therapie der RSV-Infektion basiert im Wesentlichen auf symptomatischen Behandlungsansätzen. Wichtige unterstützende Maßnahmen sind eine Sauerstofftherapie mit gegebenenfalls Anfeuchtung und Erwärmung des Inhalats. Die Wirksamkeit inhalativer Therapien mit β_2 -Mimetika sowie mit Katecholaminen (z.B. Adrenalin) konnte bisher nicht belegt werden. [60] In einer Cochrane-Analyse von 13 Studien zur systemischen Glukokortikoidtherapie bei Kindern mit akuten viralen Bronchiolitiden konnte kein Nutzen dieser Therapieform nachgewiesen werden. [62]

Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die direkte (durch Polymerase-Inhibition) oder indirekte (durch immunmodulatorische Effekte) Hemmung der Virusvermehrung durch das Virostatikum Ribavirin. Dieses Medikament steht als inhalative oder als intravenöse Form zur Verfügung. Die Art der Anwendung hat keinen Einfluss auf die Wirkung, wobei oral verabreichtes Ribavirin in Kombination mit Glukokortikoiden eine bessere Verträglichkeit zeigt. Bei beatmungspflichtigen Kindern sowie bei Kindern nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation und Lungentransplantation zeigten sich Hinweise, dass die Mortalitätsraten durch den Einsatz von Ribavirin gesenkt werden können. [83] Ribavirin hat jedoch starke Nebenwirkungen (Neutropenie, Thrombozytopenie, Hämolyse), weswegen die Indikation einer Therapie sehr sorgfältig gestellt werden muss.

Intravenöses RSV-Immunglobulin (RSV-IVIG) zeigte im Tiermodell bisher eine signifikante Reduktion der RSV-Ausscheidung über den Respirationstrakt mit RSV infizierter Tiere. Ein signifikanter positiver Nutzen bezüglich Mortalität, Krankenhausliegedauer, Dauer der mechanischen Beatmung, Sauerstoffbedarf und pulmonologischer Langzeitfolgen beim Menschen konnten jedoch nicht gezeigt werden. [83]

Neuere Therapieverfahren, wie der immunmodulatorische Einsatz von Vitamin D oder Cathelicidine sind derzeit Gegenstand weiterer Untersuchungen. [83]

Aktuell ist kein aktiver Impfstoff gegen RSV verfügbar. Seit 1999 existiert jedoch der humanisierte monoklonale Antikörper der IgG1-Subklasse, Palivizumab, der sich gegen das Fusions-(F)-Protein des RS-Virus richtet. Vier Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)) empfehlen in ihrer Leitlinie, dass Hoch-Risiko-Patienten einer schweren RSV-assoziierten ARE eine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten sollten. Hierzu zählen Kinder mit Frühgeburtlichkeit, chronischen Lungenerkrankungen, angeborenen Herzfehlern, neuromuskulären Erkrankungen, Immundefekten und chromosomalen Aberrationen.

Aufgrund neuer Erkenntnisse sprachen sich die oben genannten verschiedenen deutschen pädiatrischen Gesellschaften im Rahmen einer Stellungnahme vom 28. Oktober 2012 dafür aus, die Patienten in verschiedene Risikogruppen einzuteilen. Sie empfehlen zudem anhand dieser Risikogruppen den kalkulierten Einsatz von Palivizumab. Tabelle 2 zeigt diese Risikogruppeneinteilung. Kinder mit hohem Risiko sollen eine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten, bei Kindern mit mittlerem Risiko kann eine Therapie mit Palivizumab erwogen werden. Patienten ohne Risiko sollten kein Palivizumab erhalten. [39]

Tabelle 2. Risikogruppeneinteilung für Kinder zur Prävention einer schweren RSV-assoziierten ARE mit Palivizumab-Therapie [39]

Risiko für eine schwere RSV-Infektion	Art der prädisponierenden Faktoren
Hohes Risiko	Alter \leq 24 Lebensmonat zum Beginn der RSV-Saison mit schwerer/mittelschwerer BPD o.a. chronischer Lungenerkrankungen, die bis 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoffgaben behandelt werden mussten. Alter \leq 12 Lebensmonate zum Beginn der RSV-Saison mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung
Mittleres Risiko	Alter \leq 12 Monate zum Beginn der RSV-Saison, mit einem Geburtsalter von \leq 28+6 SSW Alter \leq 6 Monate zu Beginn der RSV-Saison, mit einem Geburtsalter von 29+0 – 34+6 SSW mit mindestens 2 von 3 Risikofaktoren: <ol style="list-style-type: none"> 1. Entlassung aus neonatologischer Primärversorgung kurz vor oder während RSV-Saison 2. Krippenbesuch/Geschwister in externer Kinderbetreuung 3. Schwere neurologische Grunderkrankung Alter \leq 12 Monate zu Beginn der RSV-Saison mit einer anderen schweren Grunderkrankung (neuromuskuläre Erkrankung, schwere Immundefizienz) Alter $>$ 12 - \leq 24 Monate zum Beginn der RSV-Saison mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung

Kein Risiko

Kinder mit hämodynamisch nicht relevanten Herzfehlern (PFO, bikuspidale Aortenklappe, leichte nicht therapiebedürftige Pulmonal-, Aorten-, oder Aortenisthmusstenose, kleiner isolierter Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt, kleiner Ductus arteriosus)

BPD = Bronchopulmonale Dysplasie, FG = Frühgeburtlichkeit, SSW = Schwangerschaftswoche,

PFO = persistierendes Foramen ovale

Motavizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper der zweiten Generation. In vitro ließ sich eine 20-fach potentere Wirkung bei niedrigerer Dosierung im Vergleich zu Palivizumab nachweisen. Es zeigte sich jedoch auch ein erhöhtes Risiko hypersensitiver Reaktionen. Bei derzeit noch geringer Datenlage wird die Behandlung mit Motavizumab nicht empfohlen. [83] In einer kontrollierten randomisierten Studie zeigten sich bei Kindern bis 24 Monate und hämodynamisch relevanten Herzfehlern kein Unterschied in der Behandlung mit Palivizumab oder Motavizumab. Lediglich in der Motavizumab-Gruppe hatten mehr Kinder Hautveränderungen [22].

Zur Entwicklung eines effektiven aktiven Impfstoffes bestehen aktuell noch verschiedene Hürden, die bisher nicht überwunden werden konnten. Zu diesen zählt, dass die passiv erworbenen mütterlichen Antikörper gegen RSV die Immunogenität des aktiven Impfstoffes vermindern können. Des Weiteren haben passive durch Immunisierung erworbene Antikörper einen schlechteren Zugang zu der respiratorischen und gastrointestinalen Schleimhaut, weshalb es trotz nachweisbarer Serum-Antikörper gegen RSV zu einer (erneuten) RSV-Infektion kommen kann. [10]

Jedoch entsteht auch durch eine Wild-Typ-Infektion keine vollständige Immunität, sodass auch im Rahmen einer Zweitinfektion schwere Verläufe möglich sind. Immunologische Mechanismen, die dazu beitragen, beruhen auf einer Unreife des neonatalen Immunsystems, der Antikörper-gesteuerten Immunsuppression sowie einem schnellen Abfall der protektiven Mukosa- und Serum-Antikörper nach abgelaufener Erstinfektion. Hinzu kommt, dass RSV A und B in ihren Oberflächenmerkmalen nur zu 25% identisch sind und ein Impfstoff sich somit gegen beide Typen richten müsste. [10] Ein aktiver Impfstoff müsste sich also gegen Oberflächenstrukturen beider RSV-Typen richten und eine ausreichende B-Zell-Stimulation bewirken um genügend protektive Mukosa-(IgA)-Antikörper zu produzieren.

In den 60er Jahren wurde eine Studie mit einem Formalin-inaktivierten RSV-Impfstoff-Kandidaten durchgeführt. Darin zeigte sich nicht nur ein mangelnder Schutz gegen eine RSV-Infektion, sondern in einigen Fällen sogar eine Aggravation des Krankheitsverlaufs. Die zwei Kleinkinder, die nach Gabe des Formalin-inaktivierten Impfstoffes an einer RSV-Bronchiolitis verstarben, wurden post mortem untersucht. In diesen beiden Untersuchungen ließen sich neben einer Bronchopneumonie zudem eine extreme Hyperinflation mit Pneumothorax und atypischer eosinophiler Lungeninfiltration nachweisen. Zu den immunpathologischen Mechanismen zählen die vermehrte TH₂-Immunität und die Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten. Viele Aspekte der Pathophysiologie sind Gegenstand kontroverser Debatten. Man geht davon aus, dass eine überschießende Immunantwort auf das Wild-Typ-Virus der Auslöser für den fulminanten Verlauf der RSV-Bronchiolitis bei den beiden Kleinkindern war. [90,10]

Bei einem neuen kombinierten abgeschwächten Lebendimpfstoff gegen RSV/PIV-3 (Medi-534) ist eine Phase-1 Studie abgeschlossen worden.[8] Außerdem sind noch sechs weitere RSV-Impfstoffkandidaten in Phase-1 Studien in der Rekrutierungsphase. Unter anderem mit intranasalen Applikationsformen, für Säuglinge, Kleinkinder und Erwachsene. (clinicaltrials.gov)

1.2 Häufige andere virale Erreger akuter Atemwegserkrankungen

Weitere häufige virale Erreger akuter Atemwegserkrankungen sind Influenza A-B, Parainfluenza 1-4, Rhinoviren, Adenoviren, humanes Metapneumovirus, Enteroviren, Coronaviren (HKU1, 229E, OC43, NL63), humanes Bocavirus und Parechoviren.

Viele der ARE-auslösenden viralen Erreger wurden erst in den letzten Jahren entdeckt (z.B. das humane Bocavirus) oder neu typisiert (z.B. Coronavirus HKU1). Aus diesem Grund sind diese „neuen“ Erreger Gegenstand aktueller epidemiologischer Studien. Zudem werden jedoch auch vermeintlich „alt“-bekannte Erreger, wie RSV oder Rhinovirus, aufgrund neu entwickelter schnellerer und preisgünstigerer Nachweisverfahren (z.B. Multiplex-PCR) in größerem Umfang untersucht.

Vielen dieser Erreger ist gemein, dass sie vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern leichte Infektionen der oberen Atemwege verursachen. In einigen Fällen kann die Infektion jedoch im Verlauf deszendieren und bei gleichzeitig vorliegender bakterieller Infektion sogar zu einer fulminanten Infektion der Atemwege führen.

Eine genaue Diagnostik der viralen Erreger ist im medizinischen Alltag teuer und aufwendig. Hinzu kommt dass eine zielgerichtete Therapie in den meisten Fällen nicht möglich ist und Therapiemaßnahmen sich auf eine Behandlung der Krankheitssymptome beschränken. Daher kann eine Multiplex-PCR als Screening-Methode bei Kindern nicht empfohlen werden. Eine Kohortierung ist nur sinnvoll bei Erregern, die häufig vorkommen, bei denen günstige Schnelltest verfügbar sind (Influenza, RSV) oder spezifische Therapien (Influenza) eingesetzt werden können. Eine Erregerdiagnostik mittels Multiplex-PCR sollte klinischen Studien zur Epidemiologie und Erkennung klinischer Charakteristika vorbehalten bleiben um prädisponierende Faktoren zu erkennen und anhand dieser Erkenntnis neue Therapieverfahren zu entwickeln.

Diese verschiedenen viralen Erreger werden im Folgenden sowie in Tabelle 3 kurz charakterisiert.

1.2.1 Humanes Metapneumovirus

Das humane Metapneumovirus (HMPV) ist ein umhülltes RNA-Virus, aus dem Genus Metapneumovirus aus der Familie der Paramyxoviren. [13]

Entdeckt wurde es 2001 von van den *Hoogen et al.* bei 28 RSV-negativen Kindern. [85] HMPV-Infektionen treten überwiegend in den Winter- und Frühlingsmonaten auf, eine annähernd 100%ige Serokonversion liegt im Alter von fünf Jahren vor, diese bietet jedoch keinen Schutz vor Reinfektionen. [13,16] Das klinische Erscheinungsbild ähnelt jenem anderer akuter viraler respiratorischer Erreger, vor allem RSV. Die Krankheitsbilder reichen von subglottischer stenosierender Laryngitis/Tracheitis (Krupp-Syndrom), Bronchitis, Bronchiolitis bis Pneumonie. [13] In einzelnen Fällen wurde eine Assoziation zwischen hMPV- Infektionen und dem Auftreten eines Status epilepticus beschrieben. [87]

1.2.2 Influenza

Das Influenzavirus ist ein Orthomyxovirus, das sich in 3 Typen (A, B, C) untergliedern lässt.

Auf der Hülle werden glykosilierte Proteine exprimiert, dabei spielen für die Infektiosität des Virus vor allem das Hämagglutinin (H) und die Neuraminidase (N) eine wichtige Rolle. [7,32] Die Grippezeit in der Nordhalbkugel bzw. Europa dauert von Dezember/Januar bis März/April. [7]

Die Infektion äußert sich bei Säuglingen und jüngeren Kindern durch obstruktive (Tracheo-) Bronchitis/Bronchiolitis, gastrointestinale Beschwerden sowie einem erhöhten Sepsisrisiko. Ältere Kinder und Erwachsene zeigen meist einen (per-) akuten Krankheitsbeginn mit Fieber, trockenem Husten, Muskel-/Gelenkschmerzen und/oder Kopfschmerzen, in dieser Altersgruppe stellt das Herz-Kreislauf-Versagen und die „Influenza“-Pneumonie eine gefürchtete Komplikation dar. [7]

1.2.3 Parainfluenza

Die Parainfluenzaviren (PIV) gehören zu den Paramyxoviridae, unterschieden werden die Virustypen 1-4. PIV 1-2 treten in saisonalen Epidemien überwiegend im Frühling und Herbst auf, während PIV 3 vor allem im späten Frühling endemisch auftritt und für schwere Verläufe bei immunkompromittierten Patienten verantwortlich ist. [26]

Infektionen mit PIV betreffen fast nur die Atemwege und typische Erkrankungen sind Laryngotracheitis, Bronchitis und Krupp. Im Alter von 2-3 Jahren, haben die meisten Kinder eine Infektion mit PIV 1-3 durchgemacht.

PIV ist in 50% der Fälle Grund für die stationäre Aufnahme von Kindern mit Laryngotracheobronchitis und in 15% der Fälle für Bronchiolitis und Pneumonie. [26] In Einzelfällen wurde von PIV-assoziierten Erkrankungen wie Meningitiden und Guillain-Barré-Syndrom berichtet. [26]

1.2.4 Rhinovirus

Das Rhinovirus (RV) gehört der Familie der Picornaviridae an. Es existieren mindestens 100 serologisch-unterschiedliche Subtypen mit einer hohen genetischen Variabilität.

Infektionen mit RV treten in der nördlichen Hemisphäre gehäuft im September und im Mai/April auf. [25, 56]

Das RV verursacht die sog. „common cold ("allgemeine Erkältung") und greift vor allem die oberen Luftwege an. Bei Neugeborenen und Säuglingen ist das RV zusammen mit RSV der häufigste Erreger obstruktiver Bronchitiden. Für die Entwicklung eines Asthma bronchiale spielen bei RV vor allem eine elterliche Atopie und eine Allergieanfälligkeit in der Kindheit eine Rolle. Hinzu kommt, dass eine RV-Infektion im dritten Lebensjahr mit einer Wheezing-Symptomatik mit einem besonders hohen Risiko (Odds Ratio: 32) einer Entwicklung eines Asthma bronchiale assoziiert ist [70]. Im Vergleich dazu ist bei RSV eine Infektion in den ersten sechs Lebensmonaten mit einem erhöhten Auftreten von Asthma bronchiale assoziiert. [70] Bei Erwachsenen ist das RV in 26-36% der Fälle ursächlich für eine Exazerbation eines Asthma bronchiale. Hinzu kommt eine häufigere Assoziation mit respiratorischen Globalinsuffizienzen bei der akuten Exazerbation bei hospitalisierten Patienten. [70]

Es gibt Hinweise darauf, dass RV mit einer Freisetzung des Cytokines G-CSF assoziiert ist, welches bei der Entwicklung neutrophiler bronchialer Entzündungsreaktionen und damit bei der Exazerbation von Asthma bronchiale eine Rolle zu spielen scheint [47].

1.2.5 Enteroviren

Das Genus der Enteroviren (EV) besteht aus einer Vielzahl verschiedener Viren. [50] In den meisten Fällen (> 95%) ist die Infektion asymptomatisch. Häufig sind fieberhafte Erkrankungen der oberen Luftwege und aufgrund des zeitlichen Auftretens (Juni - September) der Infektionen, werden EV-Infektionen der Atemwege auch als "Sommergrippe" bezeichnet. [50]. Als Komplikationen im Rahmen einer EV-Infektion können Meningitis und Enzephalitis sowie Sepsis bei Neugeborenen und Säuglingen auftreten. [1, 50]

1.2.6 Humanes Parechovirus

Das humane Parechovirus (HPeV) ist ein kleines, hüllenloses ssRNA Virus und gehört zu der Familie der Picornaviridae. [34]

Die Infektionen sind vor allem mit milden Infektionen des Magen-Darm-Trakts und der Luftwege assoziiert, wobei jedoch selten auch schwere Erkrankungen, wie Enzephalitiden, Meningitiden, Septitiden und Hepatitiden beschrieben wurden. [34]

1.2.7 Adenovirus

Das Adenovirus (AV) ist ein sehr umweltresistentes Virus mit ikosaedrischem Kapsid ohne Hülle, das hoch infektiös ist. Bekannt sind 6 Spezies mit 51 humanpathogenen Serotypen. Bei Immungesunden ist der Verlauf einer AV-Infektion i.d.R. selbstlimitierend. Schwere, disseminierte Infektionen treten meist bei Immunsupprimierten sowie Früh- und Neugeborenen auf. [49, 6]

Eine akute respiratorische AV-Infektion äußert sich meist mit dem klinischen Bild eines grippalen Infekts mit Fieber, evtl. bellendem Husten, Rhinitis und Tonsillitis. [6] Als Komplikationen können bei disseminierten AV-Infektionen Meningoenzephalitiden sowie septische Krankheitsbilder auftreten. [6]

1.2.8 Humane Coronaviren

Die humanen Coronaviren (CoV) sind umhüllte RNA-Viren aus der Familie der Coronaviridae. Es werden verschiedene Stämme von CoV beschrieben. Sie stellen typische Erreger für Infektionen der oberen Atemwege bei Kindern dar. Symptome einer CoV-Infektion sind Husten, Kopfschmerzen, Fieber und Lymphknotenschwellung. Bei Kleinkindern kann es zu einer Otitis media oder einer Tonsillitis kommen. Des Weiteren sind die CoV auch als Auslöser obstruktiver Bronchitiden bzw. Asthma bekannt. Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung haben ein signifikantes Risiko durch eine CoV-Infektion eine Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung zu erfahren. [64]

1.2.9 Humanes Bocavirus

Das humane Bocavirus (HBoV) wurde erst 2005 von *Allander et al.* bei schwedischen Kindern mit Infektion der unteren Atemwege entdeckt. [84]

Es wird vor allem bei sehr jungen Kindern beobachtet. Das klinische Bild der Infektion ähnelt dem anderer viraler respiratorischer Erreger. Die saisonale Verteilung zeigt eine große Variabilität mit Häufung in den Herbst- und Frühlingsmonaten. [30][2]

1.3 Epidemiologische Studien zu respiratorischen Erregern in pädiatrischen Kliniken und Intensivstationen

Ergebnisse einer Auswahl von Studien mit ähnlicher Methodik, die sich vergleichend mit RSV und anderen viralen Erregern bei hospitalisierten Kindern beschäftigten, zeigen, dass RSV, je nach Studie, den häufigsten [24, 63, 37, 67, 9, 14, 27, 29] bzw. den zweithäufigsten [31, 80] Erreger bei Kindern darstellt. Tabelle 26 (s.89) fasst verschiedene Studien zu diesem Thema zusammen. Darunter waren vier Studien multizentrisch prospektiv und sieben Studien monozentrisch (davon fünf prospektiv und zwei retrospektiv) angelegt.

Vergleichende Studien zu Kindern auf Intensivstationen (PICUs) mit viralen respiratorischen Erregern sind dabei nur begrenzt verfügbar. [37, 67, 53, 27]

Tabelle 3. Zusammenfassende Tabelle anderer häufiger viraler respiratorischer Erreger im Vergleich.

Virus	Typen bzw. Subtypen	Jahr der Entdeckung	Saisonalität (nördliche Hemisphäre)	Altersgipfel	Klinische Manifestation	Therapie/Prophylaxe	Kommentar
HMPV	A1/A2, B1, B2 [13]	2001 [85]	Höhepunkt in Winter und Frühlingsmonaten [13, 16]	Insbesondere Kinder im ersten Lebensjahr [14], fast 100% Ak-Seroprävalenz mit 5 Jahren. [13,16]	Subglottische stenosierende Laryngitis/Tracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie [13]	Bei Immunsupprimierten evtl. Therapieversuch mit Ribavirin, keine Prophylaxe, Einhaltung von Hygienemaßnahmen [13]	Besonders Neugeborene mit Apnoe-Bradykardie-Syndrom betroffen, Zusammenhang zwischen HMPV und Asthma noch nicht geklärt [13]
IV	A, B, C [7, 32]	1933 [32]	Dezember/Januar – März/April [7]	Jede Altersgruppe [7]	Subglottische stenosierende Laryngitis/Tracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie, Myalgien, Schüttelfrost [7]	Therapie: Neuraminidase-Hemmer (Oseltamivir, Zanamivir) Prophylaxe: STIKO-Empfehlung jährliche Impfung für Kinder mit prädisponierenden Faktoren für einen schweren Verlauf (lt. RKI)	Schwerer fulminanter Verlauf bei Kinder v.a. mit zusätzlicher bakterieller Koinfektion durch <i>Staphylococcus aureus</i> [7]
PIV	1-4 [26]	Späte 1950er [35]	Frühling und Herbst bei PIV 1 und 2 [26]	2-3 Jahre [26]	Infektionen der oberen Atemwege (akute Laryngotracheitis), Infektionen der unteren Atemwege (Bronchitis,	Es gibt weder eine Prophylaxe, noch eine spezifische Therapie [26]	PIV3 hat v.a. bei Immunkompromittierten einen schwereren Verlauf [26]

					Pneumonie) [26]		
RV	> 100 verschiedene serologische Subtypen [25, 56]	1956 [65]	Höhepunkt September und April/Mai [25,56]	jede Altersgruppe [56]	Bei Neugeborenen und Säuglingen: obstruktive Bronchitiden; bei Schulkindern „common cold“ [56]	Es gibt weder eine Prophylaxe , noch eine spezifische Therapie [25]	Es existiert ein Zusammenhang zwischen einer RV-Infektion und einer Exazerbation eines Asthma bronchiale [19]
EV	Coxsackie A/B, Echoviren, Enteroviren viele verschiedene Subtypen [50]	1948 (Coxsackie) [57]	Juni-September [50]	K.A.	Obere Atemwegsinfektion bis hin zur Pneumonie [1]	Gründliche Hygienemaßnahmen, um eine Infektion zu verhindern [1,50]; Capsidblocker wie Pleconaril und Vapendavir [82]	Enteroviren, v.a. Coxsackie B können eine Pleurodynie (M. Bornholm) verursachen [1]
HPeV	1/2 ehemals Echovirus 22/23, weitere humanpathogene Typen entdeckt [34]	1956 (1,2), 1986 (5), 1999 (3), 2002 (4), 2007 (6), 2009 (7) [33]	K.A.	K.A.	milde Infektionen des GIT und der Atemwege, schwere Septitiden sind beschrieben [34]	Keine kausale Therapiemöglichkeit, immunsupprimierte Kinder können von einer Immunglobulin-Therapie profitieren [34]	HPeV Typ 3 kann bei Neugeborenen schwere Erkrankungen auslösen [34]
AV	A-F mit 51 verschiedenen humanpathogenen Serotypen [49,6]	1953 [69]	K.A.	K.A.	Grippale Symptome, Rhinitis, Tonsillitis, interstitielle Pneumonien (Typen 4,7,21) [DGPI]	Keine kausale Therapie [6]	AV-Infektionen gelten als mögliche Auslöser von Autoimmunerkrankungen, wie Zöliakie, Kawasaki-Syndrom und M. Crohn, bei Immunsupprimierten kann eine schwere, generalisierte Infektion mehrerer Organsysteme auftreten [6]

CoV	229E, OC43, NL63, HKU1 [48]	1965 (229E, OC43), 2004 (NL63), 2005 (HKU1) [48]	Winter – Frühjahr [64]	Bei Kindern > 5 Jahre AK-Seroprävalenz nahezu 100% [64]	Infektionen der oberen Atemwege (v.a. 229E), Infektion der unteren Atemwege (v.a. OC43)	rein symptomatische Therapie und Hygienemaßnahmen [64]	CoV gehört mit einem weltweiten Anteil von 5-35% zu den häufigsten Erregern von Infektionen der oberen Atemwege [64]
HBoV	Keine Subtypen [84]	2005 [2]	Herbst – Frühling [30]	Kinder < 2 Jahre [84,2]	Infektionen der oberen und unteren Atemwege [30]	K.A.	HBoV wird häufig zusammen mit anderen Erregern detektiert, wobei die klinische Relevanz fraglich ist [84]

K.A.= Keine Angabe

1.4 Fragestellung

RSV ist weltweit einer der häufigsten Erreger von akuten Atemwegserkrankungen bei Kindern. In Deutschland sind epidemiologische und klinische Daten zu RSV-ARE insbesondere bei intensivstationär behandelten Kindern und Jugendlichen nur begrenzt verfügbar.

Die vorliegende Arbeit wurde durchgeführt, um Häufigkeit und klinische Charakteristika schwer verlaufender RSV-Erkrankungen bei pädiatrischen Intensivstationspatienten in Bayern zu ermitteln. Hierzu wurden im Rahmen einer prospektiven Erhebung über 3 Studienjahre Risikofaktoren, Verlauf und Komplikationen schwerer RSV-ARE beschrieben. Diese Daten können auch dazu dienen Zielpopulationen und Patientengruppen für bestehende oder zukünftige präventive und therapeutische Ansätze zu identifizieren. Zusätzlich wurden die Inzidenz schwerer RSV-ARE geschätzt und die Patientencharakteristika schwer verlaufender RSV-ARE mit schweren ARE durch andere respiratorische Viren verglichen.

2 Ziele

2.1 Primärziele

Die primären Fragestellungen der vorliegenden Studie zur Erfassung von RSV-assoziierten ARE bei Patienten auf pädiatrischen Intensivstationen sind:

- Wie hoch ist der Anteil der RSV-Fälle an allen wegen ARE auf der Intensivstation behandelten Kindern?
- Welches sind die sozio-demographischen Charakteristika und Grunderkrankungen von Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE auf pädiatrischen Intensivstationen?
- Unterscheiden sich Kinder ≤ 3 Jahren von jenen > 3 Jahre mit schwerer RSV-assoziiertes ARE bezüglich Krankheitsverlauf?
- Zeigen sich Unterschiede bei Patienten mit einer Infektion mit RSV-Typ A oder Typ B?
- Beschreibung und Vergleich der klinischen und demografischen Daten von Patienten mit RSV-Einzelfektionen und Patienten mit RSV und einer zusätzlichen viralen Koinfektion:
 - Unterscheidung im Schweregrad?
 - Gibt es bestimmte virale Erreger, mit denen RSV häufig gemeinsam auftritt?
- Zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem SIC-Score (Schweregrad bei Intensivstations-Aufnahme) und dem Alter bzw. Geschlecht der Kinder?
- Wie hoch ist die Inzidenz für Kinder mit schweren RSV-assoziiertes ARE in Bayern (für die drei Saisons von Oktober 2010 bis September 2013)?

2.2 Sekundärziele

Zu den Sekundärzielen zählen:

- Beschreibung der saisonalen Verteilung von RSV A und B sowie für die anderen viralen Erreger.
- Einzelbeschreibung der Todesfälle infolge einer RSV-assoziiertes ARE.

- Beschreibung der klinischen Charakteristika der verschiedenen viralen respiratorischen Erreger.

3 Methodik

3.1 Setting/ Charakterisierung von Kliniken und Intensivstationen

Die vorliegenden Daten stammen aus einer multizentrischen prospektiven Studie der „Bavarian PICU Study Group on Influenza and other viral ARI“ (Studienleitung: Prof. Johannes G. Liese, Kinderklinik der Universität Würzburg). Diese Studie erhob Daten zu intensivstationär behandelten Patienten mit akuter Atemwegsinfektion von bayerischen Kinderkliniken mit pädiatrischer Intensivstation oder Intensivbetten. Bayernweit gab es zum Studienzeitpunkt 30 Krankenhäuser die mit einer PICU bzw. Intensivbetten ausgestattet waren und Kinder im Alter von > 4 Wochen behandeln konnten. Im Studienzeitraum besaßen die 30 Kliniken insgesamt 432 Intensivbettenplätze (Median 14, IQR 11-16) mit 207 Beatmungsmöglichkeiten (Median 9, IQR 6-12). Die eingeschickten Laborproben wurden im Institut für Virologie der Universität Würzburg untersucht. Teilgenommen haben 23 Kinderkliniken. Die Kliniken und die Anzahl der eingesendeten Fragebögen mit RSV-Nachweis sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4. Teilnehmende Kliniken mit ihrer Identifikationsnummer (Inr). und Anzahl der eingesendeten Fragebögen mit RSV-Nachweis (Oktober 2010 – September 2013).

Klinikum*	Anzahl Betten auf Intensivstation/ Intensivbetten (Beatmungsplätze)	Teilnahme Anzahl Saisons**	Anzahl eingesendeter Fragebögen
7531	11 (7)	3	2
7532	9 (9)	3	5
7533	14 (6)	2	7
7534	18 (18)	3	2
7535	12 (10)	3	9
7536	11 (6)	3	5
7537	16 (12)	3	6
7538	14 (14)	3	35
7539	11 (11)	3	3

7540	26 (26)	2	3
7541	4 (4)	1	8
7542	46 (k.A.)	2	2
7543	12 (9)	1	1
7544	8 (k.A.)	3	38
7547	12 (k.A.)	1	2
7549	17 (10)	3	7
7551	12 (12)	3	8
7552	12 (8)	3	6
7675	18 (18)	1	2
Σ Eingesendete Fragebögen			151

* 19 Kliniken haben Fragebögen eingesendet, ** insgesamt drei Seasons

3.2 Einschlusskriterien

Von Oktober 2010 bis einschließlich September 2013 wurden Kinder im Alter von > 1 Monat und < 17 Jahren mit intensivstationärer Aufnahme aufgrund einer ARE erfasst. Von den Eltern wurde eine Einverständniserklärung unterzeichnet. Weitere Einschlusskriterien waren:

- V.a. akute respiratorische Erkrankung (ARE)
- V.a. akute respiratorisch bedingte Komplikationen
- auf der PICU beginnende ARE/Symptome
- Todesfälle bei Kindern mit V.a. oder bestätigter ARE (bei Notaufnahme oder während des stationären Aufenthalts)

Eine Wiederaufnahme eines Patienten wurde nur dann als neuer Fall gewertet, wenn die letzte Intensivstationsaufnahme länger als 3 Woche zurück lag.

3.3 Erhebung von Patientendaten

Im Rahmen der Studie wurden mit Hilfe eines Fragebogens Daten zum Patienten erhoben (s. Fragebogen im Anhang).

Die folgende Aufzählung gibt diejenigen Punkte des Fragebogens wieder, die in der Auswertung dieser Arbeit Verwendung fanden. Zusätzlich wurden für bestimmte Daten Kategorien für die Auswertung definiert. Prozentuale Angaben beziehen sich immer auf Patienten mit verfügbaren Informationen.

- Demographische Daten
 - Geschlecht
 - Alter, gegliedert in Altersgruppen
 - Säugling (1-12 Monate)
 - Kleinkind (> 1 bis ≤ 6 Jahre)
 - Zusätzlich Untergliederung in >1 bis ≤ 3 Jahre und > 3 bis ≤ 6 Jahre
 - Schulkind (> 6 bis ≤ 12 Jahre)
 - Jugendlicher (> 12 bis < 17 Jahre)
- Symptome bei Aufnahme auf die Intensivstation
 - Husten
 - Atemnot
 - Tachypnoe (Referenzwerte; normale Atemfrequenz)
 - Beim Säugling 35-40 Atemzüge/min
 - Beim Kleinkind 20-30 Atemzüge/min
 - Beim Schulkind 16-25 Atemzüge/min
 - Beim Jugendlichen 12-18 Atemzüge/min
 - Respiratorische Partialinsuffizienz: $\text{SaO}_2 < 95\%$
 - Apnoe
 - Fieber = Körperkerntemperatur $\geq 38,5^\circ\text{C}$
 - Trink- und Nahrungsverweigerung
 - Erbrechen
 - Durchfälle
 - Kopfschmerzen
 - Myalgie
- Diagnostik
 - Labordiagnostik

- C-reaktives Protein (Referenzwert < 5 mg/L)
 - Leukozyten (Referenzwerte) [12]
 - Säugling/Kleinkinder: 5000-18000/μl
 - Kinder/Jugendliche/Erwachsene: 4000-10000/μl
 - Thrombozyten (Referenzwerte)
 - Säugling: 100000-250000/μl
 - Kleinkind: 220000-500000/μl
 - Schulkinder und Jugendliche: 150000-300000/μl
 - Erwachsene: 150000-400000/μl
 - Lokale Erregerdiagnostik (mittels IFT, Schnelltest oder PCR)
 - Zentrale Erregerdiagnostik (mittels Multiplex-PCR)
- Röntgendiagnostik
 - Häufig wurde auf den eingesendeten Fragebögen eine klinische Diagnose anstatt eines röntgenologischen Befundes angegeben. In diesen Fällen wurden Angaben wie Pneumonie, Bronchitis und Bronchopneumonie den Infiltraten/Verdichtungen zugeordnet, da dies die typischen bildmorphologischen Veränderungen dieser Diagnosen darstellen.
- Bakteriologische Zusatzdiagnostik
- Schweregrad bei Aufnahme (Severity of Illness Classification-Score, SIC-Score nach Salemi et al. [71])
 - SIC 3: Schwere systemische Erkrankung, nicht lebensbedrohlich
 - SIC 4: Schwere systemische Erkrankung, lebensbedrohlich, Tod nicht erwartet
 - SIC 5: Schwere systemische Erkrankung, lebensbedrohlich, Tod erwartet
- Diagnosen und Komplikationen (bei Aufnahme bzw. im Verlauf)
 - Bronchitis/Bronchiolitis
 - Infektionen der oberen Atemwege (Rhinitis, Pharyngitis, Otitis media, Laryngitis/Tracheolaryngitis)
 - Pneumonie

- Konjunktivitis
- Acute respiratory distress syndrome (ARDS)
- (V.a.) Sepsis
- Fieber-assoziierte Krampfanfälle
- Status asthmaticus
- Prädisponierende Faktoren/ Chronische Vorerkrankungen
 - Frühgeburtlichkeit
 - ≤ 28 . SSW
 - 29. bis ≤ 34 . SSW
 - 35. bis ≤ 37 . SSW
 - Neurologische Vorerkrankungen
 - Pulmologische Vorerkrankungen
 - Syndromale Vorerkrankungen
 - Kardiologische Vorerkrankungen
 - Nephrologische Vorerkrankungen
 - Angeborene Immundefekte
 - Onkologische Erkrankungen
 - Andere Vorerkrankungen (Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Stoffwechselerkrankungen)
- Therapie
 - Sauerstoffgabe
 - CPAP-Beatmung/endotracheale Beatmung
 - Inhalationstherapie (β_2 -Mimetika, Glukokortikoide, Katecholamine)
 - Antibiotische Therapie
- Dauer Krankenhaus-/PICU-Aufenthalt
- Nosokomiale Infektion: ARE-Beginn 2 Tage nach Krankenhausaufnahme
- Outcome
 - Lebend, ohne Krankheitsfolgen bei Entlassung
 - Lebend, mögliche oder bestätigte Krankheitsfolgen bei Entlassung
 - Tod

Die Unterteilung der Patienten in ≤ 3 Jahre und > 3 Jahre erfolgte, da die Meinung vertreten wird, dass mit Abschluss des dritten Lebensjahres eine annähernd 100%ige Serokonversion für RSV vorliegt. [10]

3.4 Virologische PCR Diagnostik zum Nachweis respiratorischer Viren

Im zentralen Studienlabor wurden Nasen-Rachenabstriche oder andere respiratorische Materialien auf 19 virale Erreger mittels einer kommerziellen Multiplex-PCR getestet. In den lokalen Laboratorien der teilnehmenden Kliniken wurden zum Teil unterschiedliche Verfahren angewendet, z.B. Schnelltests, ELISA, Monoplex- oder Multiplex-PCR-Verfahren.

Eine PCR (Polymerasekettenreaktion) ist eine Methode zur Amplifizierung spezifischer DNA-Sequenzen. Sie besteht aus verschiedenen Teilprozessen, die man grob in 3 Schritte unterteilen kann (Denaturierung, Annealing, Synthese). So können kleine Mengen von DNA nachgewiesen werden. Bei RNA-Viren wird zuvor mittels einer RT (reversen Transkriptase) die RNA in cDNA transkribiert. [59]

Die vom Labor der Virologie der Universität Würzburg verwendete Multiplex-PCR testet gleichzeitig auf verschiedene virale Erreger. Das verwendete Produkt ist der Test FTD Respiratory pathogens 21 von Fast Track Diagnostics, Luxembourg; er testet auf Influenza A/B, Coronavirus NL63/229E/OC43/HKU1, PIV 1/2/3/4, HMPV, RV, RSV, AdV, EV, PeV, hBoV und zusätzlich auf das Bakterium *Mycoplasma pneumoniae*. Virale RNA wird in eine cDNA transkribiert mit einem spezifischen Reverse-Transkriptase Primer. Die Detektion erfolgt über einen fluoreszierenden Farbstoff. Da ein Cycler vier Farbstoffe produzieren kann, ist pro Ansatz die Suche nach vier verschiedenen Erregern möglich. Von einem stark positiven Ergebnis (bzw. einer „hohen viral load“) wird bei einem Ct-Wert (cycle threshold, eine theoretische Größe, die das exponentielle Wachstum amplifizierter DNA Sequenzen beschreibt) von bis zu 24 ausgegangen, ein Wert von 25-34 spricht für ein mäßig positives Ergebnis, ein Ct-Wert über 35 bedeutet ein schwach positives oder ein negatives Ergebnis. Zur Kontrolle wird der Test wiederholt und ein erneut positives Ergebnis würde für eine beginnende oder abklingende Infektion sprechen. Bei Proben positiv für RSV wurde in zusätzlichen

weiterführenden Tests zwischen RSV A und B unterschieden, bei Proben positiv für Influenza A/B wurden in weiterführenden Tests Influenza A-Subtypen (H3N2, H1N1) bzw. Influenza B-Linien (Victoria, Yamagata) unterschieden.

3.5 Definitionen der Schweregradbeurteilungen

Bei Aufnahme auf die Intensivstation wurden die Kinder vom aufnehmenden Arzt in 3 verschiedene Kategorien eingeteilt (siehe Methodik):

- SIC 3: Schwere systemische Erkrankung, nicht lebensbedrohlich
- SIC 4: Schwere systemische Erkrankung, lebensbedrohlich, Tod nicht erwartet
- SIC 5: Schwere systemische Erkrankung, lebensbedrohlich, Tod erwartet

3.6 Vorgehen bei der Inzidenzabschätzung

Zur Inzidenzabschätzung schwerer RSV-assoziierten ARE bei Kindern ≤ 3 Jahre auf Intensivstation in Bayern wurden Zahlen zum Bevölkerungsstand < 17 Jahre des Bayerischen Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung herangezogen (Stand: 31. Dezember 2012). [43,44,45]

3.7 Angaben zur Statistik

Die Datenerfassung erfolgte mittels MS-Access 2000 bzw. MS-Excel 2000, die statistische Testung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 20.

3.7.1 Chi-Quadrat-Test [3]

Dieser Test wurde von Pearson 1900 und Fisher 1922 entwickelt. Er prüft den Zusammenhang zwischen zwei kategorialen Variablen. Er vergleicht dabei die beobachteten Häufigkeiten in einer bestimmten Kategorie zu den Häufigkeiten die durch Zufall bedingt sind. Wenn die Anzahl der untersuchenden Variablen zu klein war, wurde der Fisher's exact test verwendet.

3.7.2 Exakter Test nach Fisher

Der exakte Test nach Fisher ist ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit zwischen zwei kategorialen Variablen in einer Vier-Felder-Tafel. Bei einem p-Wert unter 5% kann die Nullhypothese, dass es keinen Zusammenhang zwischen den zwei untersuchten Variablen gibt, verworfen werden. [88]

3.7.3 Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test

Dieser Test ist ein nicht parametrischer Rangsummen-Test für unabhängige Stichproben der prüft, ob zwei Stichproben in ihrer Verteilung übereinstimmen und damit derselben Grundgesamtheit angehören, oder sich in ihrer Verteilung unterscheiden. Die Variablen müssen nicht normalverteilt sein, jedoch ordinal skaliert. Bei mehr als zwei Stichproben wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. [40]

Alle angegebenen Signifikanztestungen wurden zweiseitig durchgeführt, mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

3.8 Ethik

Der Ethikrat der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg hat der Studie zugestimmt.

3.9 Datenschutz

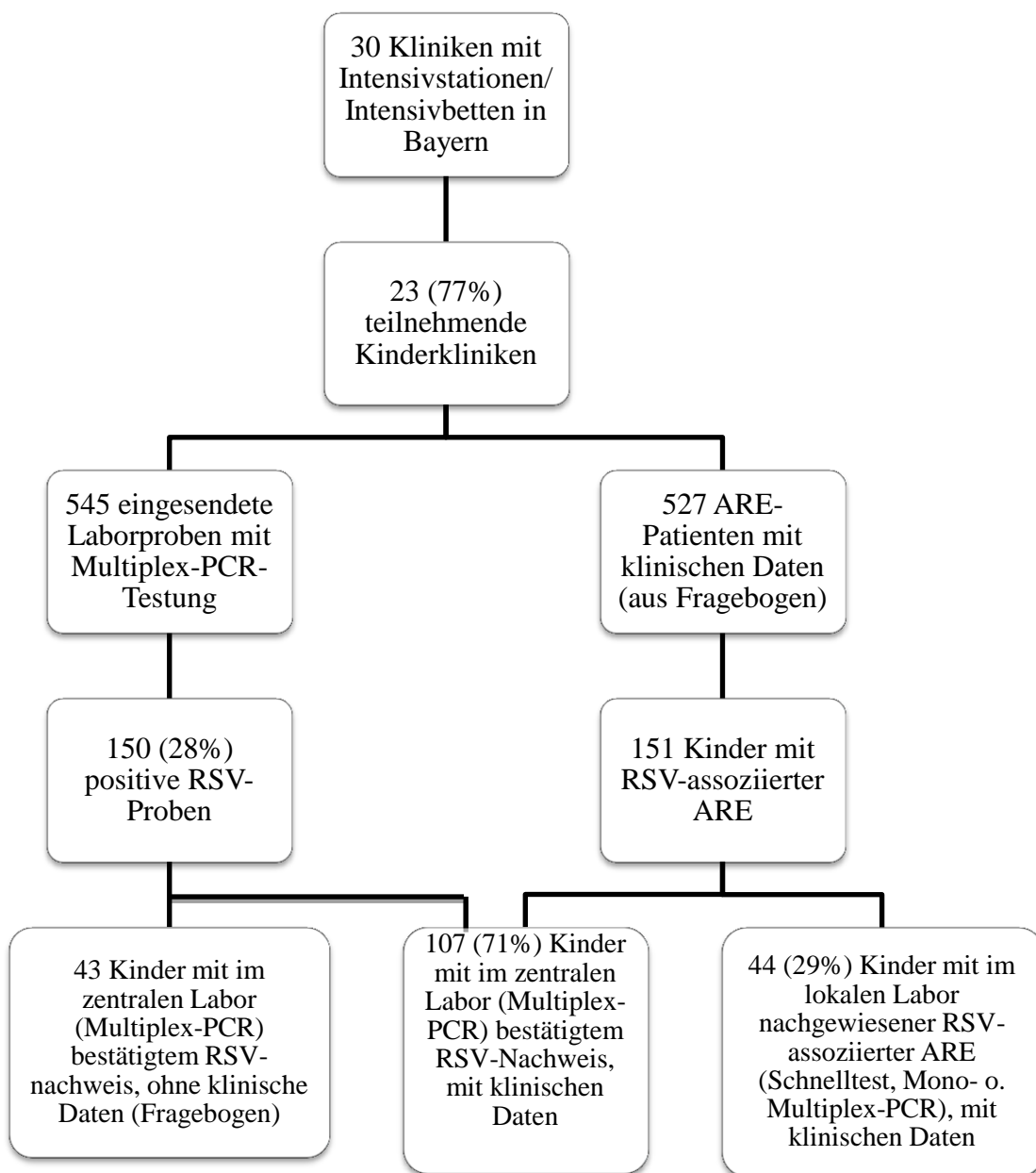
Alle Daten wurden pseudonymisiert erfasst und nach den aktuellen Bestimmungen des Datenschutzes behandelt. Die Teilnahme an der Erhebung war freiwillig. Das Patienteninformationsschreiben zur Studie ist im Anhang.

4 Ergebnisse

Im Zeitraum vom 1. Oktober 2010 bis zum 30. September 2013 wurden von den 23 teilnehmenden Zentren 527 Fragebögen und 545 Laborproben von Kindern, die an einer akuten respiratorischen Erkrankung litten und intensivstationär überwacht und behandelt werden mussten, eingeschickt.

Von den 23 Kliniken haben 19 Kliniken klinische Angaben zu Kindern mit einem RSV-ARE gemeldet. Im Median hat eine Klinik fünf Kinder mit RSV-ARE gemeldet (IQR 2-8). Die minimale Anzahl der an RSV-erkrankten Kinder war eins und die maximale Anzahl war 38. Bei 151 Patienten konnte eine RSV-assoziierte ARE nachgewiesen werden, wobei der Nachweis bei 107 Patienten (71%) in der zentralen Multiplex-PCR Diagnostik und bei 44 (29%) im lokalen Labor (Schnelltest, ELISA, Mono- oder Multiplex-PCR) der teilnehmenden Kliniken erfolgte. Abbildung 1 zeigt die Zusammensetzung der verschiedenen Studiendaten. Die Anzahl der Fragebögen entspricht nicht der Anzahl der eingesendeten Laborproben, da entweder nicht zu jedem Patienten ein Fragebogen ausgefüllt bzw. dieser zeitverzögert eingeschickt wurde oder Fragebögen mit nur lokalem Labornachweis eingereicht wurden.

Abbildung 1. Studienablauf und Patientenrekrutierung vom 1. Oktober 2010 bis zum 30. September 2013.



481 Fragebögen von Patienten mit zentralem Labornachweis (+ 11 Patienten mit Verletzung von Ausschlusskriterien nicht erfasst/ausgewertet), 46 Patienten nur mit Fragebögen (+2 Patienten mit Verletzung von Ausschlusskriterien nicht erfasst/ausgewertet)

4.1 Häufigkeit und Bedeutung von respiratorischen Viren bei intensivstationär-behandelten Patienten mit ARE.

4.1.1 Nachweise von respiratorischen Viren bei Patienten mit PICU-ARE

Es wurden im Zeitraum von Oktober 2010 bis einschließlich September 2013 545 Proben eingesendet und analysiert. Der Zeitraum wurde in 3 Saisons unterteilt:

Saison 1: Oktober 2010 – September 2011

Saison 2: Oktober 2011 – September 2012

Saison 3: Oktober 2012 – September 2013.

In zwei Fällen wurde kein oder nur unbrauchbares Material eingesendet. Von den 545 Proben waren 166 (30%) negativ, bei 291 (53%) Proben konnte ein Virus nachgewiesen werden, in 86 (16%) Fällen sogar zwei oder mehr Viren. Für die Erregerverteilung von Mono- und Mehrfachinfektionen s. Abbildung 2.

Insgesamt ergaben die Testungen 481 verschiedene virale Erreger bei 377 positiven getesteten Kindern. Die Erreger wurden aus verschiedenen Untersuchungsmaterialien isoliert, bei 173 Proben (32%) handelte es sich um reine Nasenabstriche, bei 152 (28%) um reine Rachenabstriche und bei 113 (21%) um kombinierte Nasenrachenabstriche. Weitere 49 Proben (9%) wurden aus Trachealsekret gewonnen, zehn (2%) aus Rachenspülwasser, drei Proben aus einer Bronchoalveolären Lavage (BAL) und zwei aus Sputum. Nicht näher spezifiziert waren 42 eingeschickte Proben (8%).

Die genaue Erregerverteilung wird in Tabelle 5 zusammengefasst.

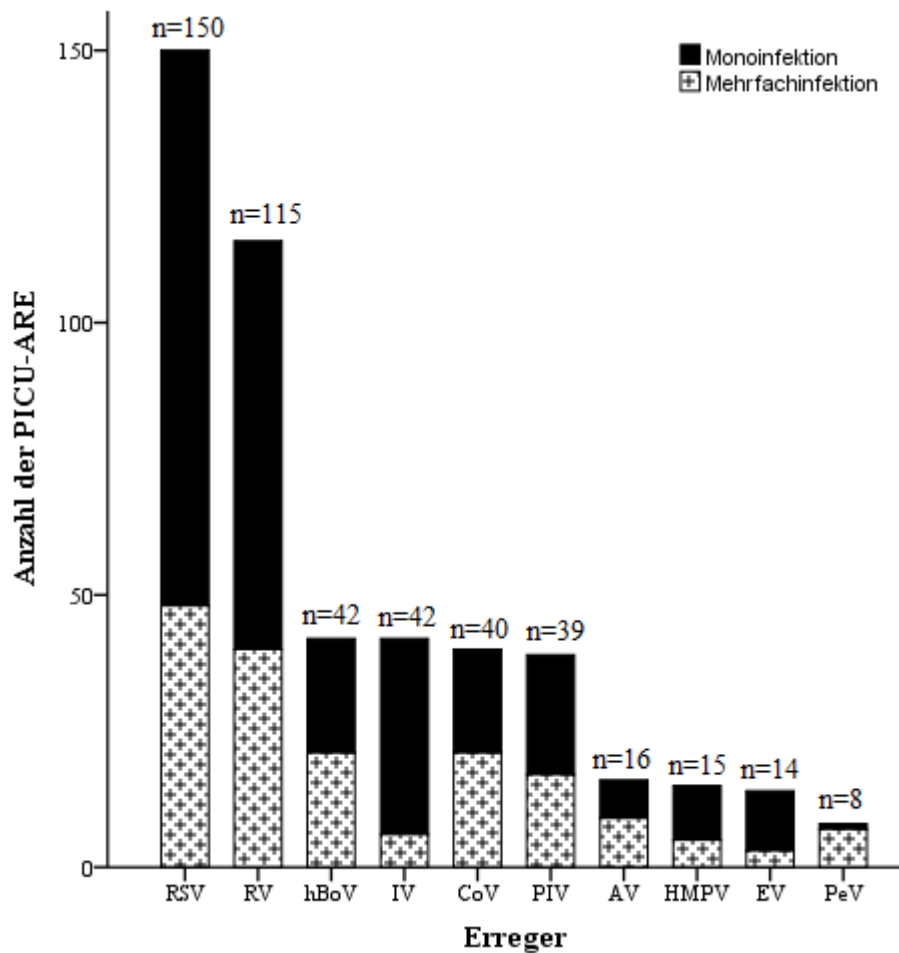
Tabelle 5. Verteilung der verschiedenen Erreger im Zeitraum zwischen Oktober 2010 und September 2013 auf pädiatrischen Intensivstationen in Bayern (n=481 Erregernachweise).

Erreger	Anzahl (%)	Monoinfektionen	Koinfektionen
RSV	150 (31,2%)	102	48
A	89 (18,5%)	58	31
B	57 (11,9%)	44	13
A + B	1 (0,2%)	0	1
Nicht klassifizierbar*	3 (0,6%)	0	3

Rhinovirus	115 (23,9%)	75	40
Humanes Bocavirus	42 (8,7%)	21	21
Influenza	42 (8,7%)	36	6
A	34 (7,1%)	29	5
H1N1	31 (6,4%)	26	5
H3N2	3 (0,6%)	3	0
B	8 (1,7%)	7	1
Virginia-Like	3 (0,6%)	3	0
Yamagata-Like	3 (0,6%)	3	0
Nicht klassifizierbar	2 (0,4%)	1	1
Coronavirus	40 (8,3%)	19	21
NL63	19 (4,0%)	8	11
OC43	9 (1,9%)	3	6
229E	6 (1,2%)	2	4
HKU1	6 (1,2%)	1	5
Parainfluenzavirus	39 (8,1%)	22	17
1	7 (1,5%)	4	3
2	6 (1,2%)	4	2
3	21 (4,4%)	12	9
4	5 (1,0%)	2	3
Adenovirus	16 (3,3%)	7	9
Humanes Metapneumovirus	15 (3,1%)	10	5
Enterovirus	14 (3%)	11	3
Parechovirus	8 (2,9%)	1	7
Σ Nachgewiesene Erreger	481 (100%)	304 (63%)	177 (37%)

*alle nicht klassifizierbaren RSV-Proben waren Mehrfachinfektionen

Abbildung 2. Verteilung der Mono- und Mehrfachinfektionen nach einzelnen Erreger (n=481) bei Kindern mit PICU-ARE.



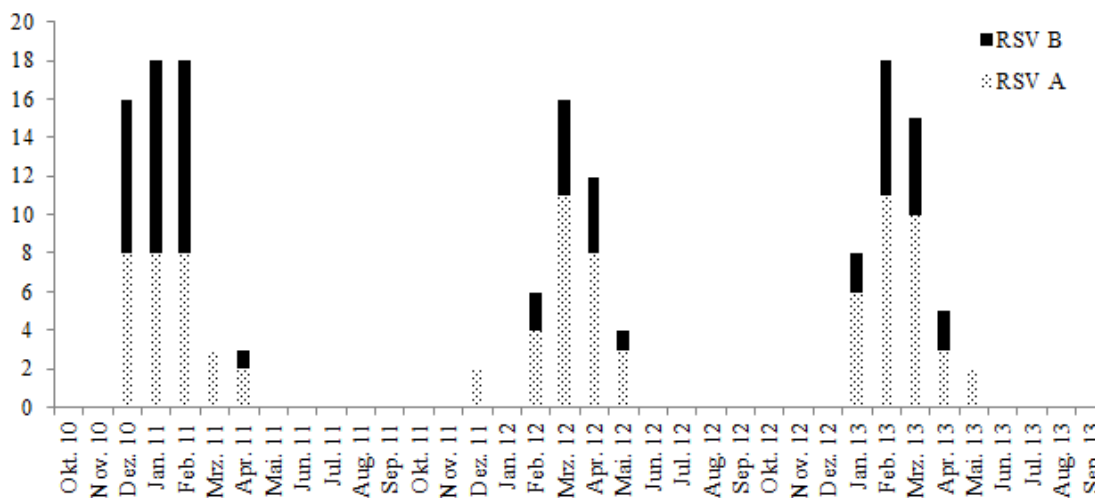
4.1.1.1 Nachweis von Respiratorisches-Synzytialvirus bei Patienten mit PICU-ARE

Der am häufigsten nachgewiesene Erreger war RSV mit 150 (28% von 545 mittels Multiplex-PCR getesteten Patienten und einem Anteil von 31% an allen nachgewiesenen 481 viralen Erregern. Von den 150 positiven Nachweisen waren 89 der Erreger RSV Typ A und 57 RSV Typ B. In einem Fall wurde sowohl RSV Typ A als auch RSV Typ B nachgewiesen.

In 102 der 150 positiv getesteten Patienten (68%) wurde nur RSV nachgewiesen, bei 48 Kindern (32%) kam RSV zusammen mit mindestens einem weiteren viralen Erreger

vor. Die saisonale Verteilung von RSV zeigte eine deutliche Periodizität. Der Höhepunkt der RSV-Infektionen ließ sich für Saison 1 von Dezember 2010 bis Februar 2011, für die Saison 2 von Februar 2012 bis April 2012 und für die Saison 3 von Januar 2013 bis März 2013 feststellen (s. Abbildung 3).

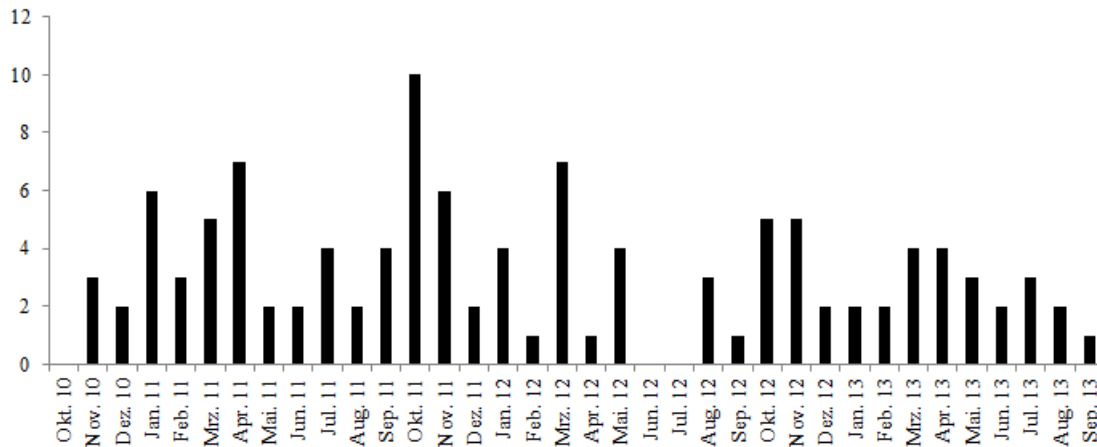
Abbildung. 3. Saisonale Verteilung von RSV Typ A und Typ B über drei Saisons, von Oktober 2010 bis September 2013 (n=150) .



4.1.1.2 Nachweis von Rhinovirus bei Patienten mit PICU-ARE

Der zweithäufigste Erreger, der bei den Patienten mittels Multiplex-PCR isoliert werden konnte, war RV mit 115 positiv getesteten Kindern (24% aller Erregernachweise, 21% aller Kinder). Bei 75 Kindern (65%) kam RV als einzelner Erreger vor, bei 40 (35%) zusammen mit mindestens einem weiteren viralen Erreger. Die saisonale Verteilung von RV zeigte sich ganzjährig mit keiner erkennbaren Periodizität oder Höhepunkt (s. Abbildung 4).

Abbildung. 4. Saisonale Verteilung von RV über drei Saisons, von Oktober 2010 bis September 2013 (n=115).

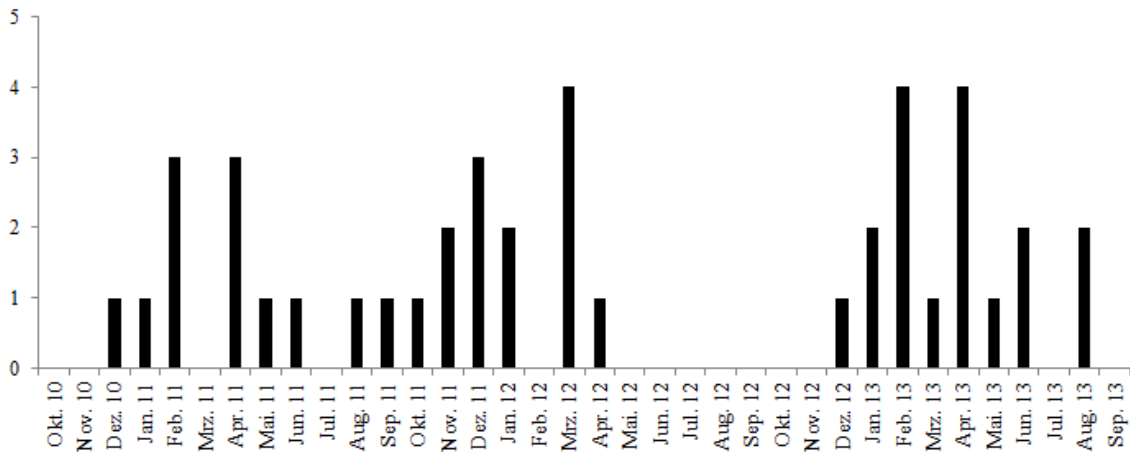


4.1.1.3 Nachweis von *Humanem Bocavirus bei Patienten mit PICU-ARE*

Die am dritthäufigsten nachgewiesenen Viren bei den Kindern auf PICU waren das HBoV und Influenzavirus mit jeweils 42 Nachweisen (9% aller Erregernachweise, 8% aller Kinder).

Das HBoV kam in 50% der Patienten als Mehrfachinfektion vor. Eine Periodizität konnte nicht festgestellt werden, einen klaren saisonalen Höhepunkt gab es nicht (s. Abbildung 5). Einzig auffällig war im Zeitraum von Mai 2012 bis November 2012 in dem kein Nachweis von HBoV erbracht werden konnte.

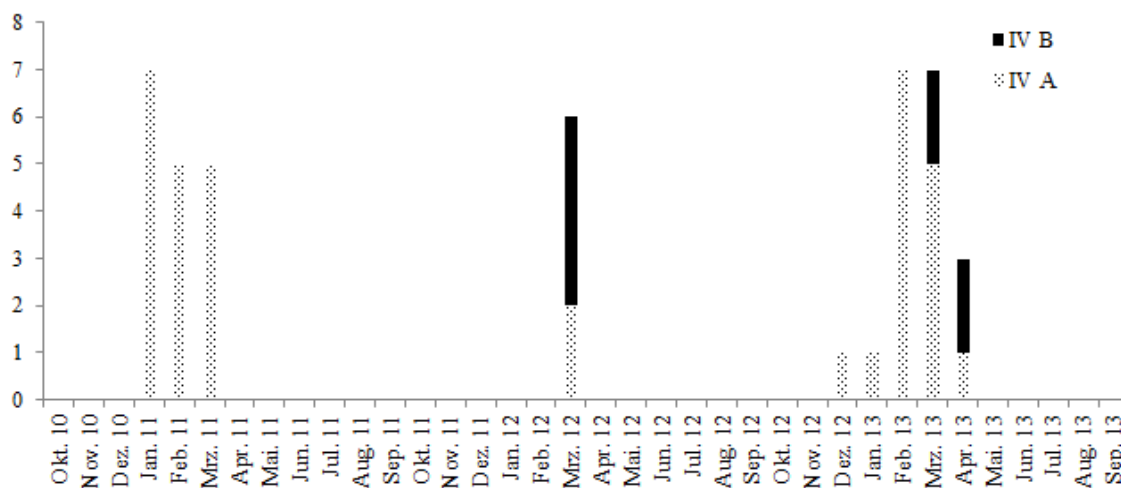
Abbildung. 5. Saisonale Verteilung von HBoV über drei Saisons von Oktober 2010 bis September 2013 (n=42).



4.1.1.4 Nachweis von Influenzavirus bei Patienten mit PICU-ARE

Das IV kam, ebenso wie das HBoV, bei 42 Patienten (9% aller Erregernachweise, 8% aller Kinder) vor. Davon wurden 34 Kinder (90%) positiv auf Influenza A und 8 Kinder (10%) auf Influenza B getestet. Die IV zeigten eine klare Periodizität mit je einem Peak für Saison 1 von Januar 2011 bis März 2011, für die Saison 2 von Februar 2012 bis März 2012 und für die Saison 3 von Dezember 2012 bis April 2013 (s. Abbildung 6). Die zweite Saison war mit sechs erkrankten Kindern die schwächste Saison, die dritte Saison dauerte in Hinblick auf die IV-Infektionen am längsten (vier Monate). Es zeigte sich außerdem, dass in der zweiten Saison zwei Drittel der Kinder mit Influenza B Viren infiziert waren, wohingegen in der ersten Saison nur Influenza A Viren bei den Kindern nachgewiesen werden konnte und in der dritten Saison weniger als ein Drittel der Erregernachweise bei den Kindern Influenza B Viren waren. Die IV kamen bei 36 Patienten (86%) als Einzelnachweis vor, bei sechs Patienten (14%) als Mehrfachinfektion.

Abbildung. 6. Saisonale Verteilung von IV über drei Saisons von Oktober 2010 bis September 2013 (n=42).

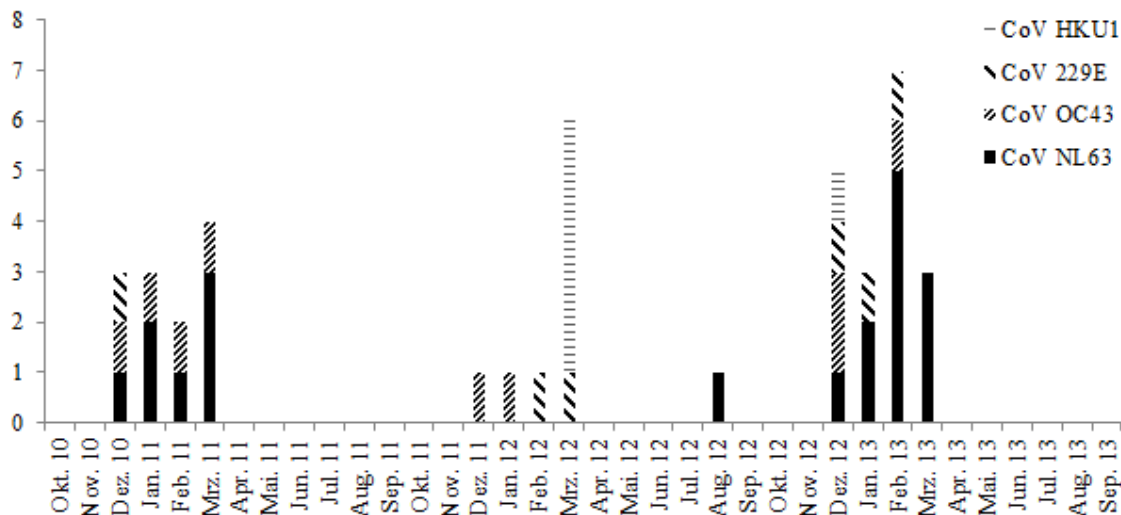


4.1.1.5 Nachweis von Coronavirus bei Patienten mit PICU-ARE

Das CoV wurde bei 40 Kindern (8% aller Erregernachweise, 7% aller Kinder) nachgewiesen. Dabei kam der Subtyp NL63 am häufigsten vor (48% aller CoV-Infektionen). Es zeigte sich, dass alle Subtypen (NL63, 229E, OC43, HKU1) häufiger in Zusammenhang mit viralen Koinfektionen auftraten als alleine. Das CoV kam vor allem in den Wintermonaten aller drei Saisons vor.

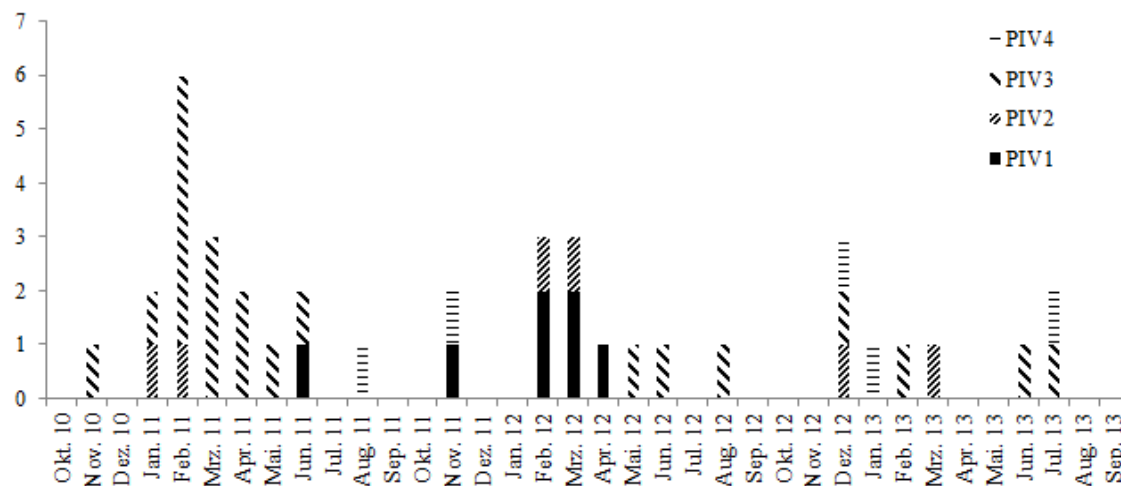
Die Wintermonate der Saison 3 hatten am meisten CoV-Nachweise mit einem Peak im Februar 2013. In den Wintermonaten der Saison 2 gab es kein erkranktes Kind mit CoV NL63, obwohl dieser Subtyp in Saison 1 und Saison 3 der häufigste nachgewiesene CoV-Subtyp war. Für die genaue CoV-Verteilung über den Studienzeitraum s. Abbildung 7. In zwei Fällen (5%) der 40 Nachweise kam es zu einer Koinfektion zweier CoV-Subtypen (1 x OC43 und E229, 1 x OC43 und NL63).

Abbildung. 7. Saisonale Verteilung von CoV über drei Saisons von Oktober 2010 bis September 2013 (n=40).



4.1.1.6 Nachweis von Parainfluenzavirus bei Patienten mit PICU-ARE

Abbildung. 8. Saisonale Verteilung von PIV über drei Saisons von Oktober 2010 bis September 2013.



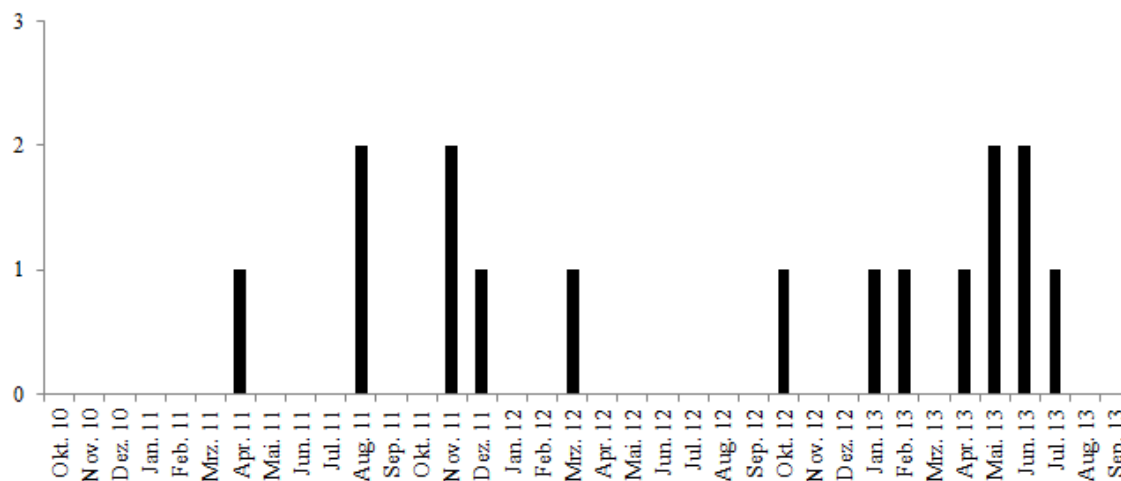
Das PIV wurde bei 39 Kindern (8% aller Erregernachweise, 7% aller Kinder) nachgewiesen. Der häufigste Subtyp war mit einem Anteil über 50% das PIV 3 (PIV3). Die anderen Subtypen traten ungefähr in jeweils gleicher Anzahl auf (PIV 1: n=7; PIV 2: n=6; PIV 4: n=5).

Das PIV kam kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum vor, mit einem Peak in den Wintermonaten der Saison 1 (s. Abbildung 8).

4.1.1.7 Nachweis von Adenovirus bei Patienten mit PICU-ARE

Das AV kam bei 16 Patienten (3% aller Erregernachweise, 3% aller Kinder) vor, von welchen sieben (44%) als Monoinfektionen vorkamen. Neun (56%) stellten Mehrfachinfektionen mit anderen viralen Erregern dar. AV konnten über den ganzen Studienzeitraum bei Kindern mit PICU-ARE detektiert werden (s. Abbildung 9).

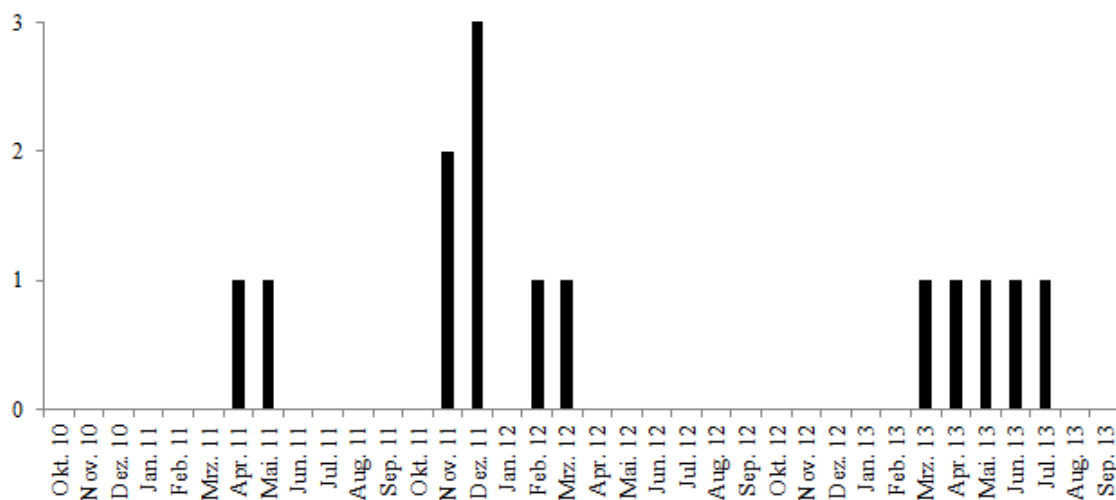
Abbildung 9. Saisonale Verteilung von AV über drei Saisons von Oktober 2010 bis September 2013.



4.1.1.8 Nachweis von Humanem Metapneumovirus bei Patienten mit PICU-ARE

Das HMPV wurde bei 15 Kindern (3% aller Erregernachweise, 3% aller Kinder) nachgewiesen. Von diesen handelte es sich bei zehn Fällen (67%) um Einzelnachweise und bei fünf (33%) um Nachweise von Mehrfachinfektionen mit anderen viralen Erregern. Das HMPV zeigte keine ausgeprägte Periodizität, kam aber tendenziell vermehrt in den Wintermonaten bis späten Frühlingsmonaten vor, jedoch mit keinem erkennbaren Peak (s. Abbildung 10).

Abbildung. 10. Saisonale Verteilung von HMPV über drei Saisons von Oktober 2010 bis September 2013.



4.1.1.9 Nachweis von Entero- und Parechovirus bei Patienten mit PICU-ARE

Das EV wurde bei 14 Patienten (3% aller Erregernachweise, 3% aller Kinder) nachgewiesen, davon hatten 11 Patienten (79%) eine EV-Monoinfektion und drei (21%) eine EV-Mehrfachinfektion. Das EV zeigte eine leichte Periodizität mit saisonalem Vorkommen in den Sommer- und Herbstmonaten (s. Abbildung 11).

Das PeV stellte das Virus mit der niedrigsten Zahl an erkrankten Kindern im Studienzeitraum dar. Insgesamt wurde das PeV bei acht Kindern (2% aller Erregernachweise, 1% aller Kinder) nachgewiesen. Davon hatte nur ein Kind (13%) eine PeV-Monoinfektion, bei den anderen sieben Kindern (88%) handelte es sich um Mehrfachinfektionen. Bei einem Kind konnten drei verschiedene Erreger detektiert werden, zusätzlich zu PeV noch humanes Bocavirus und Rhinovirus. Bei drei Kindern konnte eine Doppelinfektion mit RSV, bei zwei eine Doppelinfektion mit RV und bei einem eine Doppelinfektion mit HBoV nachgewiesen werden. Eine Periodizität konnte nicht festgestellt werden, das Hauptvorkommen zeigte sich jedoch in den späten Herbst- und frühen Wintermonaten (s. Abbildung 12).

Abbildung. 11. Saisonale Verteilung von EV über drei Saisons von Oktober 2010 bis September 2013.

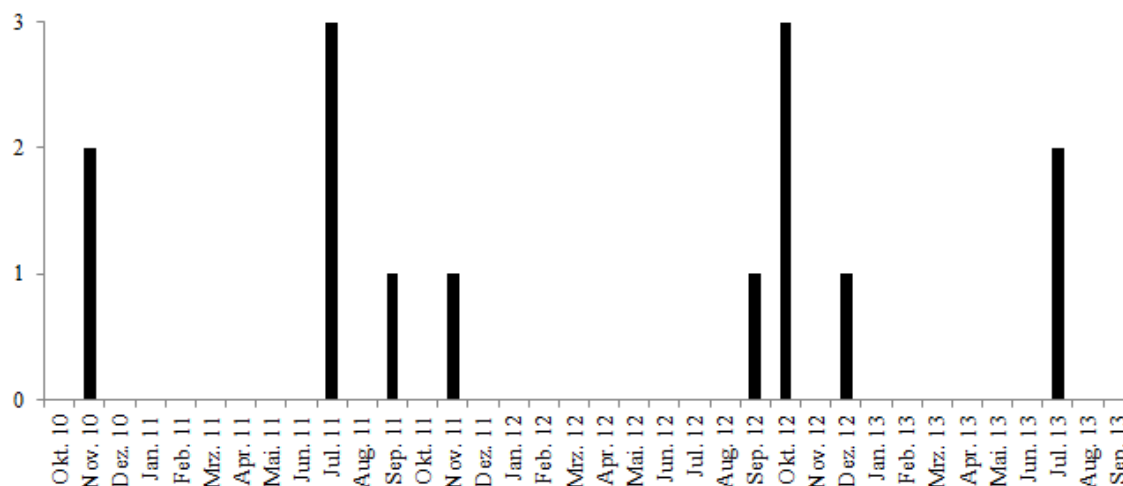
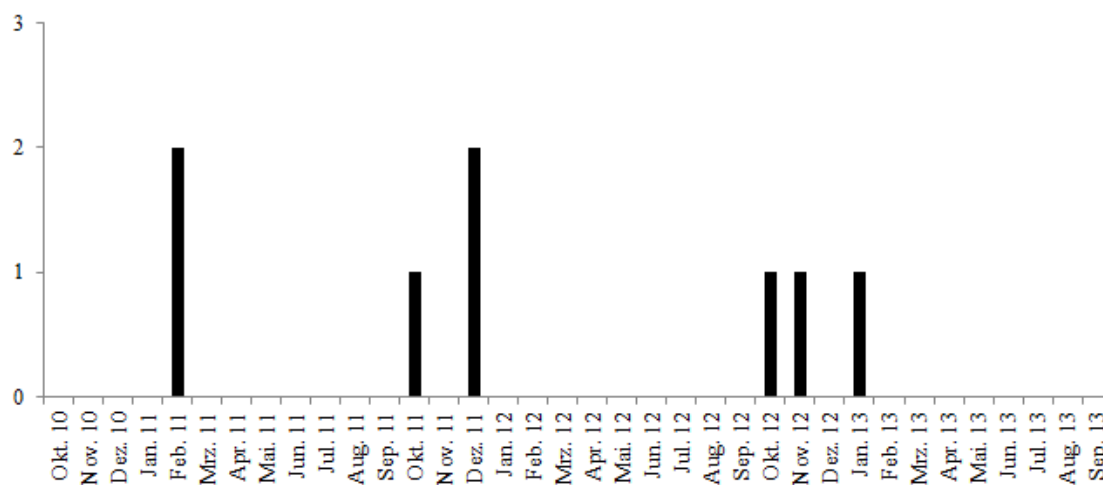


Abbildung. 12. Saisonale Verteilung von PeV über drei Saisons von Oktober 2010 bis September 2013.



4.1.2 Vergleich der klinischen Symptomatik und Diagnosen von 19 viralen respiratorischen Erregern bei Patienten mit PICU-ARE (Daten Okt 10-April 12)

Im Rahmen der Studie der „Bavarian PICU Study Group on Influenza and other viral ARI“ wurden bis April 2012 (Mitte der 2. Saison) 279 Fragebögen eingesendet. In einer Zwischenauswertung zeigte sich, dass 202 (72%) der zugehörigen Patienten positiv auf mindestens einen viralen respiratorischen Erreger getestet wurden, insgesamt wurden 256 verschiedene Erreger nachgewiesen. Davon wurden bei 155 (56%) Kindern ein

einzelner Erreger nachgewiesen, bei 40 (14%) Kinder wurden zwei Erreger und bei sieben Kindern drei (1%) Erreger nachgewiesen. Bei 77 Kindern (28%) gelang kein Erregernachweis. Diese virologischen Ergebnisse wurden mittels lokaler Diagnostik (PCR, Schnelltest, IFT) sowie mittels zentraler Multiplex-PCR gewonnen. Die Charakteristika der viralen Monoinfektionen (n=155) zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6. Klinische und demografische Charakteristika der einzelnen viralen respiratorischen Erreger bei Kindern mit schwerer ARE auf Intensivstationen, mit viraler Monoinfektion (n=155).

	RSV	RV	IV	PIV	BoV	CoV	EV	HMPV	AV
	n=58	n=39	n=25	n=11	n=9	n=5	n=4	n=2	n=2
Fälle männlich; n (%)	27 (47)	21 (54)	14 (56)	6 (55)	4 (44)	3 (60)	3 (75)	0 (0)	1 (50)
Altersgruppe									
Kinder ≤ 3 Jahre	51	29	6	8	7	2	3	2	2
Kinder > 3 - 17 Jahre	7	10	19	3	2	3	1	0	0
Patientenalter in Monaten bei ICU-Aufnahme;	2	18	95	18	25	38	32	24	27
Median (IQR)	(1-8)	(6-37)	(36-147)	(7-47)	(20-43)	(30-99)	(9-62)	(-)	(-)
Hospitalisation in Tagen; Median (IQR)	7 (6-10)	8 (4-10)	7 (4-14)	8 (4-11)	7 (5-11)	9 (4-20)	7 (6-7)	10 (-)	6 (-)
Intensivstationsdauer in Tagen; Median (IQR)	3 (2-5)	3 (2-8)	3 (2-7)	4 (3-7)	3 (1-3)	9 (4-20)	2 (1-3)	5 (-)	2 (-)
SIC-Score; n (%)									
Nicht lebensbedrohlich erkrankt	47 (81)	32 (82)	15 (60)	9 (82)	7 (78)	3 (60)	4 (100)	2 (100)	1 (50)
Lebensbedrohlich erkrankt	11 (19)	7 (18)	10 (40)	2 (18)	2 (22)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
Symptome; n (%)									
Husten	44 (76)	27 (69)	10 (40)	10 (91)	6 (67)	4 (80)	1 (25)	2 (100)	2 (100)
Atemnot	56 (97)	37 (95)	18 (72)	10 (91)	9 (100)	5 (100)	2 (50)	2 (100)	2 (100)
Trink- und Nahrungsverweigerung	41 (71)	11 (28)	8 (32)	3 (27)	2 (22)	2 (40)	1 (25)	1 (50)	0 (0)
Fieber	21 (36)	15 (39)	18 (72)	8 (73)	6 (67)	3 (60)	4 (100)	2 (100)	0 (0)
Apnoen	3 (5)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kopfschmerzen	1 (2)	1 (3)	4 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
Bewusstseinsintrübung	2 (3)	3 (8)	7 (28)	0 (0)	3 (33)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
Myalgie	0 (0)	0 (0)	4 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Durchfall	0 (0)	0 (0)	3 (12)	2 (18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)

Erbrechen	5 (9)	4 (10)	5 (20)	4 (36)	2 (22)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Diagnosen; n (%)									
Bronchitis/Bronchiolitis	55 (95)	25 (64)	3 (12)	5 (46)	5 (56)	0 (0)	2 (50)	1 (50)	1 (50)
Infektion der oberen Atemwege	40 (69)	23 (59)	10 (40)	6 (55)	5 (56)	3 (60)	4 (100)	1 (50)	2 (100)
Pneumonie	31 (53)	18 (46)	14 (56)	5 (46)	7 (78)	5 (100)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Fieberassoziiertes Krampfanfall	2 (3)	2 (5)	1 (4)	1 (9)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
Sepsis	3 (5)	3 (8)	5 (20)	1 (9)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ARDS	3 (5)	7 (18)	1 (4)	1 (9)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Konjunktivitis	4 (7)	1 (3)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vorerkrankung/prädisponierende Fakt.; n (%)									
Frühgeburtlichkeit	11 (19)	10 (26)	2 (8)	4 (36)	1 (11)	1 (20)	2 (50)	1 (50)	0 (0)
Pneumologische Vorerkrankungen	8 (14)	13 (33)	4 (16)	6 (55)	4 (44)	3 (60)	1 (25)	1 (50)	0 (0)
Kardiologische Vorerkrankungen	3 (5)	8 (21)	3 (12)	2 (18)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nephrologische Vorerkrankungen	1 (2)	2 (5)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Syndromale Vorerkrankungen	2 (3)	2 (5)	0 (0)	3 (27)	3 (33)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
Neurologische Vorerkrankungen	7 (12)	12 (31)	9 (36)	2 (18)	2 (22)	4 (80)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	50 (86)	30 (77)	16 (64)	8 (73)	9 (100)	5 (100)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Behandlung; n (%)									
Antibiotika (oral/intravenös)	43 (74)	25 (64)	20 (80)	7 (64)	9 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	0 (0)
CPAP-Beatmung	16 (28)	10 (26)	3 (12)	6 (55)	1 (11)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
endotracheale Beatmung	6 (10)	6 (15)	8 (32)	1 (9)	2 (22)	1 (20)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Outcome; n (%)									
bei Entl. keine Folgeschäden	55 (95)	36 (92)	20 (80)	10 (91)	8 (89)	4 (80)	4 (100)	2 (100)	2 (100)
bei Entl. Folgeschäden erwa./mögl.	2 (3)	2 (5)	3 (12)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tod	1 (2)	1 (3)	2 (8)	1 (9)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Fakt. = Faktoren, Entl. = Entlassung, erwa. = erwartet, mögl. = möglich

Eine RSV-Monoinfektion unterscheidet sich von den anderen Erregern vor allem dadurch, dass sie bei den jüngsten Patienten vorkam (medianes Alter 2 Monate), wohingegen die Kinder mit einer IV-Monoinfektion am ältesten waren (medianes Alter 8 Jahre). Ebenfalls war die Mortalität bei Patienten mit CoV (20%), IV (8%) und PIV (9%) am höchsten. Bei Patienten mit IV (32%) und HBoV (22%) war endotracheale Beatmung am häufigsten. Chronische Vorerkrankungen bzw. prädisponierende Faktoren waren bei PIV (91%) und CoV (100%) am höchsten. Bezüglich der Liegedauer im Krankenhaus zeigte sich kein auffälliger Unterschied. Patienten mit CoV waren mit im Median 9 Tagen am längsten auf der Intensivstation, bei einer Fallzahl von n=5.

4.2 Patienten mit RSV-Nachweis in der Multiplex-PCR und im lokalen Labor

4.2.1. Beschreibung des Gesamtkollektives der RSV-Patienten

4.2.1.1 Geschlecht und Alter von Kindern mit schwerer RSV-ARE

Insgesamt lagen komplette Daten zu 151 intensivstationär behandelten Kindern mit RSV-PICU-ARE mittels zentraler Multiplex-PCR (n=107/71%) oder RSV-Nachweis im lokalem Labor (n= 44/29%) vor.

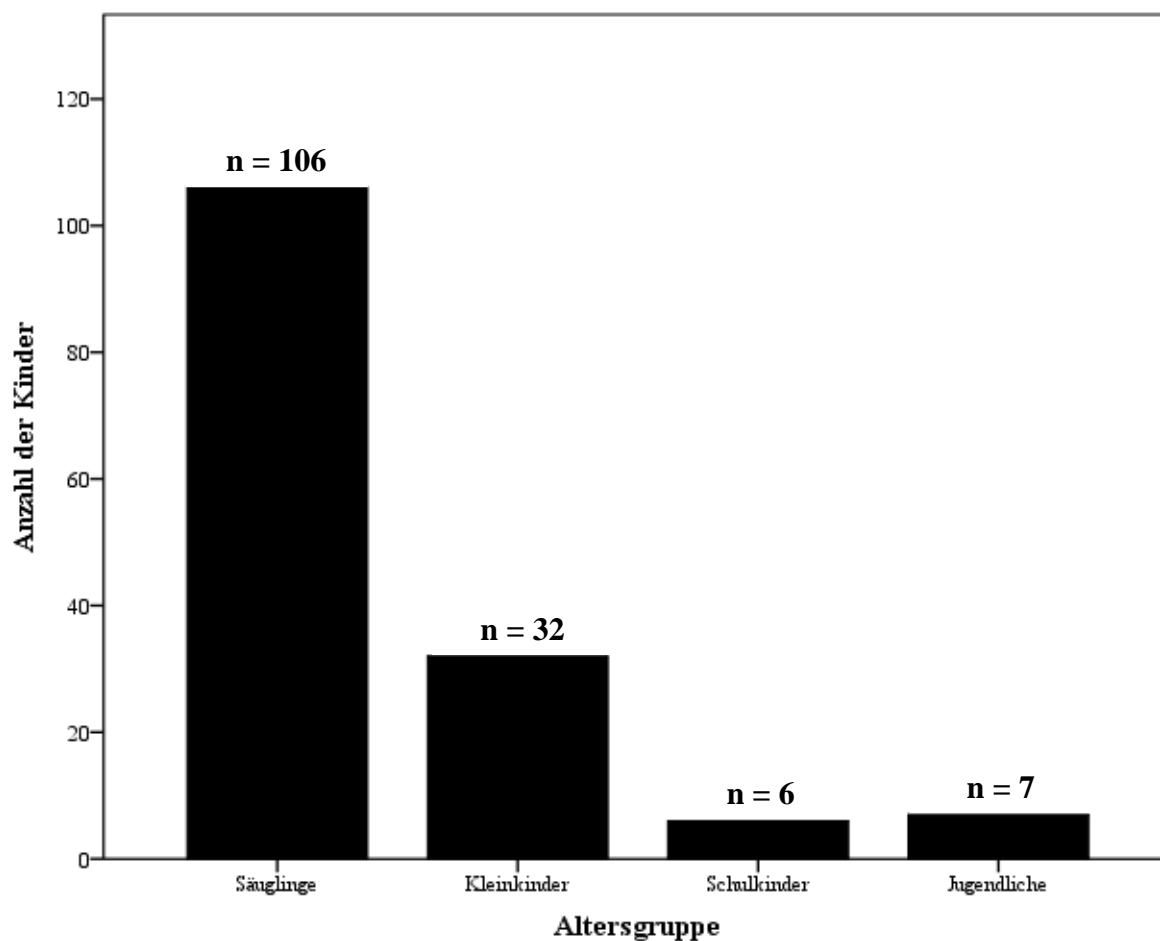
77 (51%) der 151 RSV-Patienten waren männlich. Das mediane Alter der 151 Patienten betrug bei Intensivstationsaufnahme 2,5 Monate mit einem IQR von 1,5 bis 19,2 Monaten, der jüngste Patient war 0,6 Monate alt, der älteste 193 Monate (16,1 Jahre) alt. Bei fünf (3%) Kindern könnte es sich um Protokollverletzer im Alter unter einem Monat handeln, da in der Regel lediglich der Monat und das Jahr der Geburt verfügbar waren.

Die Patienten wurden altersabhängig in vier verschiedene Gruppen unterteilt; Säuglinge (< 12 Monaten), Kleinkinder (12 Monate bis ≤ 6 Jahre) und Schulkinder >6 bis ≤ 12 Jahre und Jugendliche (> 12 bis <17 Jahre). Es zeigte sich, dass 106 der 151 Kinder (70%) 12 Monate oder jünger waren bzw. 128 der 151 Kinder (85%) drei Jahre oder jünger waren. Eine Darstellung der Kinder mit schwerer RSV-assoziiertes ARE nach Altersgruppen zeigen Tabelle 7 und Abbildung 13.

Tabelle 7. Anzahl aller Kinder mit schwerer RSV-assoziiertes ARE (RSV-PICU-ARE) nach Altersgruppen (n=151).

Gruppe	Anzahl	(%)
Säugling (1 bis 12 Monate)	106	(70)
Kleinkind (>1 Jahr bis ≤ 6 Jahre)	32	(21)
> 1 Jahr bis ≤ 3 Jahre	22	(15)
> 3 Jahre bis ≤ 6 Jahre	10	(7)
Schulkind (> 6 bis ≤ 12 Jahre)	6	(4)
Jugendliche (> 12 bis < 17 Jahre)	7	(5)
Σ Anzahl der Patienten	151	(100)

Abbildung 13. Altersverteilung der Patienten mit einer RSV-PICU-ARE in Kategorien.



4.2.1.2 Symptome bei Kindern mit schwerer RSV-ARE

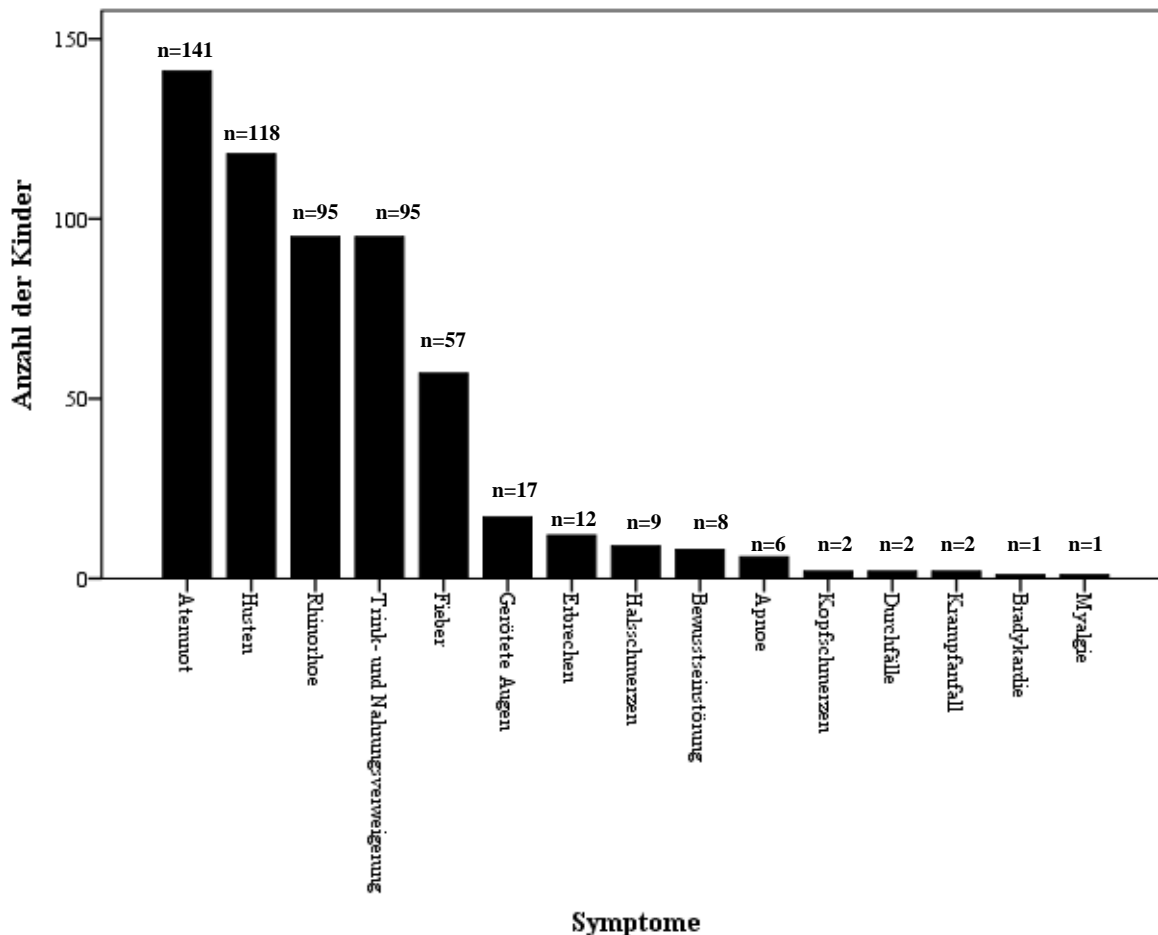
Das am häufigsten bei Patienten mit einer RSV-PICU-ARE aufgetretene Symptom stellte Atemnot/ Tachypnoe dar (n= 141; 93%). Eine respiratorische Partialinsuffizienz zeigten 94 Kinder und Jugendliche (62%). An zweiter Stelle folgte Husten (n=118; 78%). 95 Patienten (63%) zeigten eine Trink- und Nahrungsverweigerung. Weitere häufige Symptome waren Fieber (n=57; 38%), Rhinorrhoe/Rhinitis (n=95, 63%), Konjunktivitis/gerötete Augen (n=17; 11%), Halsschmerzen/Pharyngitis (n=9; 6%), Erbrechen (n= 2; 8%) und Bewusstseinsbeeinträchtigung (n=8, 5%). Andere Symptome waren selten. Einen Überblick über die verschiedenen Symptome gibt Tabelle 8 und Abbildung 14.

Tabelle 8. Symptome bei Aufnahme (n=566) bei Patienten mit schwerer RSV-PICU-ARE (n=151).

Symptome	Anzahl	(% der Patienten)
Atemnot/Tachypnoe	141	(93)
<i>Respiratorische Partialinsuffizienz</i>	94	(62)
Husten	118	(78)
Rhinitis/Rhinorrhoe	95	(63)
Trink- und Nahrungsverweigerung	95	(63)
Fieber	57	(38)
Konjunktivitis/gerötete Augen	17	(11)
Erbrechen	12	(8)
Pharyngitis/Halsschmerzen	9	(6)
Bewusstseinsbeeinträchtigung	8	(5)
Kopfschmerzen	2	(1)
Durchfälle	2	(1)
Andere	10	(7)
<i>Apnoe</i>	6	(4)
<i>Krampfanfälle</i>	2	(1)
<i>Bradykardie</i>	1	(1)
<i>Myalgie</i>	1	(1)
Σ Symptome	566	

*Mehrfachnennung möglich

Abbildung 14. Symptome bei Aufnahme bei 151 Patienten mit schwerer RSV-PICU-ARE.

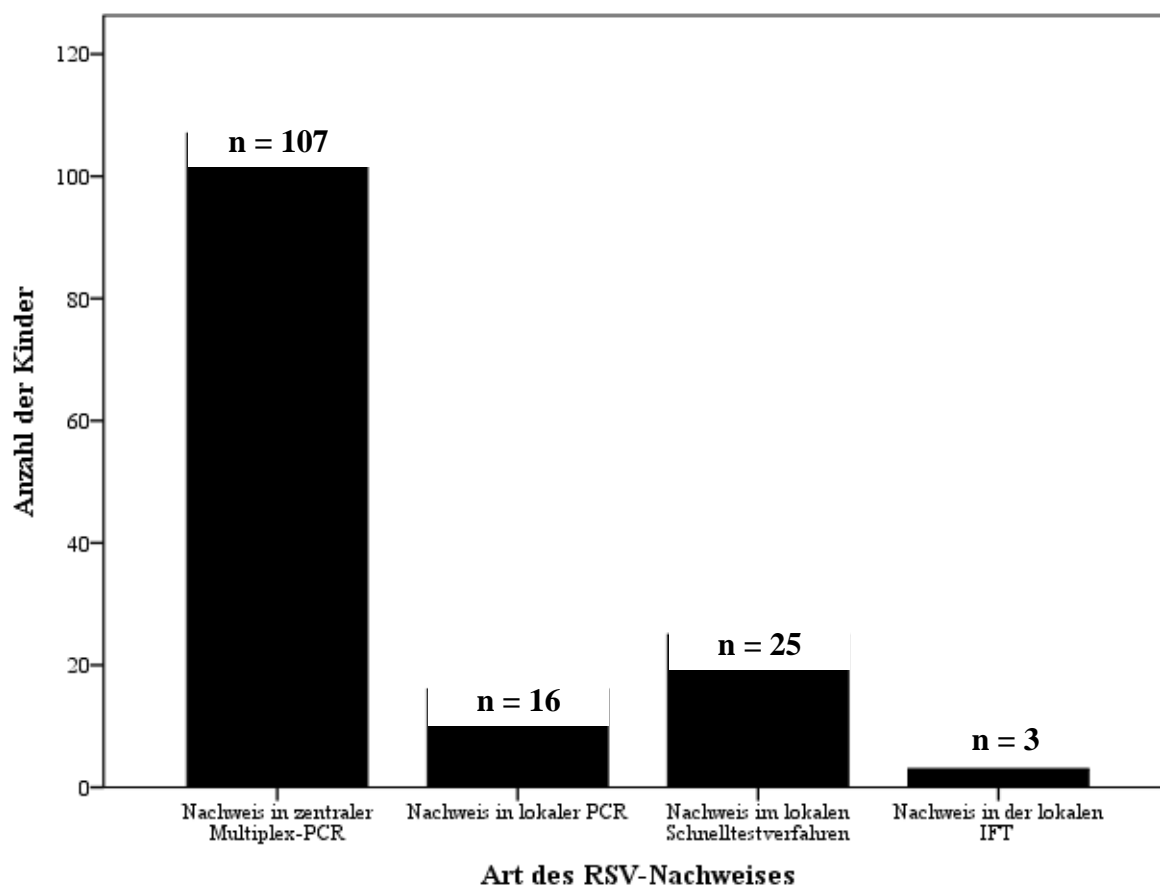


4.2.1.3 Diagnostik bei Kindern mit schwerer RSV-ARE

RSV-Diagnostik

Von den 151 Patienten mit RSV-PICU-ARE wurden bei 107 (71%) in der zentralen Multiplex-PCR RSV nachgewiesen. Bei 44 (29%) wurde im lokalen Labor vor Ort ein RSV-Nachweis erbracht. Dieser gelang in 25 Fällen (17%) mittels Schnelltest (keine PCR), bei 16 (11%) mittels lokalem PCR-Verfahren und bei drei Patienten (2%) mittels Immunfluoreszenztestung. Eine Zusammenfassung der verschiedenen RSV-Nachweise zeigt Abbildung 15.

Abbildung 15. Art des RSV-Nachweises bei 151 Patienten mit schwerer RSV-PICU-ARE.



Labordiagnostik

Im Rahmen unserer Studie wurden folgende Laborwerte bei den Kindern und Jugendlichen mit einer RSV-PICU-ARE erfasst: das CRP (in mg/l), die Leukozyten (pro μ l) und die Thrombozyten (pro μ l). Die verschiedenen Laborwerte der klinischen Chemie werden in Tabelle 9 zusammenfassend dargestellt.

Der CRP-Wert betrug im Median 9,9 mg/l (IQR 2,7 – 29,0 mg/l), mit einem Maximalwert von 268 mg/l. Die Patientin mit diesem maximal erhöhten CRP-Wert war fast 17 Jahre alt und litt an einer AML mit konsekutiver immunsuppressiver Therapie. Es bestand eine Leukozytopenie (200/ μ l) und eine Thrombozytopenie (26000/ μ l). Die Patientin wurde nicht endotracheal beatmet, aber mit einem CPAP Gerät für zwei Tage versorgt. Des Weiteren war die RSV-assoziierte Atemwegserkrankung der Patientin

eine mögliche nosokomiale Infektion, da sie bei Auftreten der Symptome bereits zehn Tage im Krankenhaus stationär war. Der Zustand der Patientin wurde initial als lebensbedrohlich eingestuft.

Sechshundsechzig Kinder (62%) hatten einen CRP-Wert über 5 mg/l. Im Mittel lag bei den Kindern mit einem CRP-Wert ≥ 5 mg/l der CRP-Wert bei 39,6 mg/l, der Median lag bei 21,5 mg/l (IQR 11,9 – 49,8 mg/l).

Die Anzahl der Leukozyten wurde im lokalen Labor der teilnehmenden Kliniken bei 150 von 151 Patienten bestimmt. Die Anzahl der Leukozyten lag im Mittel aller Kinder bei 10564/ μ l, im Median bei 9950/ μ l (IQR: 6650 – 12825/ μ l). Aufgrund der unterschiedlichen Referenzwerte von Säuglingen/Kleinkindern und Schulkindern/Jugendlichen werden im Folgenden die Gruppen im Einzelnen beschrieben.

Die Leukozyten lagen bei den Säuglingen und Kleinkindern (n=137; 91%) im Median bei 10000/ μ l (IQR 6800-12950/ μ l). Der niedrigste Wert betrug in dieser Altersgruppe 3200 / μ l, der höchste Wert 38000/ μ l. In der Gruppe der Schulkinder und Jugendlichen (n=13; 9%) wurde eine mediane Leukozytenzahl von 8200/ μ l gemessen (mit einem Minimalwert von 200/ μ l und einem Maximalwert von 15500/ μ l). Altersentsprechend physiologische Werte zeigten 116 der 151 Patienten (77%), erhöhte Werte traten bei 19 (13%) und erniedrigte Werte bei 15 (10%) der Patienten auf.

In der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder wies den niedrigsten Leukozytenwert (3200/ μ l) ein zweieinhalb Monate alter Säugling auf. Dieser Patient besaß keine prädisponierenden Risikofaktoren oder Vorerkrankungen. Der CRP-Wert lag bei 4,6 mg/l. Symptome bei Aufnahme auf die Intensivstation waren Atemnot mit einer Tachypnoe von 60 Atemzügen pro Minute, Husten und Trink- und Nahrungsverweigerung, er wurde als nicht lebensbedrohlich erkrankt eingestuft. Die Behandlung umfasste eine Sauerstoffgabe und Inhalationen mit Salbutamol. Zudem erhielt der Patient Theophyllin, eine maschinelle Beatmung war nicht erforderlich. Die Liegedauer auf der Intensivstation betrug 2 Tage.

Der Maximalwert von 38000/ μ l Leukozyten wurde bei einem zweieinhalbjährigen Mädchen gemessen. Das Kind litt an einer kongenitalen Myopathie mit Hypopnoe als prädisponierendem Faktor. Im Differenzialblutbild zeigten sich 30000/ μ l neutrophile Granulozyten und 6600/ μ l Lymphozyten. Initial wurde er mittels SIC-Score als lebensbedrohlich erkrankt eingestuft. Aufnahmegründe waren Atemnot mit einer respiratorischen Partialinsuffizienz (SaO_2 von 94%) und Husten. Der CRP-Wert lag bei 1,3 mg/l. Die Patientin musste 6 Tage lang mechanisch endotracheal beatmet werden, insgesamt verbrachte die Patientin 19 Tage auf Intensivstation.

In der Altersgruppe der Schulkinder und Jugendlichen zeigte sich der niedrigste Leukozytenwert von 200/ μ l bei der bereits im Abschnitt maximaler CRP-Wert (268mg/l) vorgestellten Patientin (s.o.) Der maximale Leukozytenwert von 15500/ μ l dieser Altersgruppe konnte bei einem Jungen im 15. Lebensjahr gemessen werden. Prädisponierende Faktoren lagen nicht vor. Symptome bei Aufnahme waren Fieber, Atemnot und Kopfschmerzen, der Jugendliche wurde als nicht lebensbedrohlich erkrankt eingestuft. Therapeutisch kamen Sauerstoffgabe und Inhalation zum Einsatz. Die Liegedauer auf Intensivstation betrug einen Tag.

Die Thrombozytenzahlen wurden im lokalen Labor der teilnehmenden Kliniken bei 146 von 151 Patienten bestimmt. Die Anzahl der Thrombozyten lag im Mittel aller Kinder bei 378987/ μ l, im Median bei 393000/ μ l (IQR: 280750 – 472825/ μ l). Aufgrund der unterschiedlichen Referenzwerte von Säuglingen, Kleinkindern und Schulkindern/Jugendlichen werden im Folgenden die Gruppen im Einzelnen beschrieben.

In der Altersgruppe der Säuglinge lagen die Thrombozyten im Median bei 417000/ μ l (IQR 341000-498000). Der Minimalwert betrug 106000/ μ l, der Maximalwert 865000/ μ l. Bei den Kleinkindern wurden mediane Thrombozytenwerte von 281000/ μ l gemessen (IQR 223000-392000/ μ l), der niedrigste Wert betrug 89000/ μ l, der höchste 671000/ μ l. Die Schulkinder und Jugendlichen wiesen im Median Thrombozytenwerte von 197000/ μ l auf (IQR 140000-315500/ μ l), mit einem Minimalwert von 16000/ μ l und einem Maximalwert von 720000/ μ l. Es ließen sich bei 114 der 146 Patienten mit

Thrombozytenzahlbestimmung altersentsprechend pathologische Werte nachweisen, diese waren bei 100 Patienten erhöht und bei 14 Patienten erniedrigt.

In der Altersgruppe der Säuglinge lag kein Kind unterhalb des Normbereichs für Thrombozyten. In der Altersgruppe der Kleinkinder betrug der Minimalwert der Thrombozyten 89000/ μ l bei einer sechsjährigen Patientin, die als prädisponierende Risikofaktoren Asthma bronchiale (Stadium 3) sowie eine Aorteninsuffizienz (Grad 2-3) aufwies. Sie wurde mit Atemnot, respiratorischer Partialinsuffizienz (SaO_2 : 82%), einer Tachypnoe (40 Atemzüge pro Minute) und Husten aufgenommen. Der SIC-Score betrug 3. Sie erhielt eine CPAP-Beatmung über 7 Tage und konnte nach 8 Tagen die Intensivstation verlassen. Der höchste Thrombozytenwert (671000/ μ l) wurde bei einem Jungen im dritten Lebensjahr gemessen. Er litt an einem Mikrodeletionssyndrom mit schwerer Mehrfachbehinderung sowie rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden. Bei Aufnahme bestand Atemnot mit einer respiratorischen Partialinsuffizienz (SaO_2 : 70%), bei einem SIC-Score von 4. Das Kleinkind wurde über 9 Tage maschinell endotracheal beatmet. Die Liegedauer auf Intensivstation betrug 14 Tage.

Der Patient mit den niedrigsten Thrombozytenwerten (16000/ μ l) der Gruppe der Schulkinder und Jugendlichen befand sich im achten Lebensjahr und litt an einer Fanconi-Anämie als prädisponierenden Faktor. Die Symptome bei Aufnahme waren Atemnot mit einer Atemfrequenz von 92/min, Husten und Myalgien. Er erhielt während des intensivstationären Aufenthaltes Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate und wurde als nicht lebensbedrohlich erkrankt eingestuft. Er konnte die Intensivstation nach einem Tag verlassen. Der Maximalwert von 720000/ μ l wurde bei einem 16-jährigen Mädchen nachgewiesen, das an einer hypoxischen Enzephalopathie nach Ertrinkungsunfall im Alter von vier Jahren litt. Aufnahmegründe auf die Intensivstation waren Atemnot und einer respiratorischen Partialinsuffizienz mit einer gemessenen Sauerstoffsättigung von 70% sowie Husten. Der SIC-Score wurde initial als nicht lebensbedrohlich eingestuft. Die Patientin wurde mittels CPAP über 2 Tage beatmet, die Liegedauer auf Intensivstation betrug 2 Tage.

Tabelle 9. CRP, Leukozyten und Thrombozyten bei Patienten mit schwerer RSV-assoziierter ARE.

Wert	Median	IQR	Referenzwerte
CRP (in mg/l)	9,9	2,7-29,0	< 5
Leukozyten (/µl)			
<i>Säuglinge/Kleinkinder</i>	10000	6800-12950	5000-18000
<i>Schulkinder/Jugendliche</i>	8200	4315-11900	4000-10000
Thrombozyten (/µl)			
<i>Säuglinge</i>	417000	341000-498000	100000-250000
<i>Kleinkinder</i>	281000	223000-392000	220000-500000
<i>Schulkinder/Jugendliche</i>	197000	140000-315500	150000-300000

Röntgendiagnostik der Lunge

Eine röntgenologische Untersuchung des Thorax wurde bei 134 (89%) von 151 Patienten auf der Intensivstation durchgeführt, dabei wurde bei 129 der 151 der Patienten (85%) ein pathologischer Befund erhoben. Den häufigsten Befund stellten Infiltrate/Verdichtungen dar, die bei 112 der 151 Patienten festgestellt werden konnten. Dystelektasen/Atelektasen wurden bei 24 Patienten (16%), Überblähung bei 16 Patienten (11%) und Pleuraergüsse bei 2 Patienten (1%) nachgewiesen. Die unterschiedlichen röntgenologischen Befunde sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10. Pathologische röntgenologische Befunde (n=154) bei Patienten mit schwerer RSV-assoziierter ARE (n=129)*

Röntgenologischer Befund	Anzahl	(% der Patienten)
Infiltrat/Verdichtung	112	(87)
Atelektase/Dystelektase	24	(19)
Überblähung	16	(12)
Pleuraerguss	2	(2)
Σ röntgenologische Befunde	154	

*Mehrfachnennung möglich.

Mikrobiologische Zusatzdiagnostik

Die Diagnostik zusätzlicher bakterieller und anderer Erreger erfolgte in den lokalen Laboratorien der an der Studie teilnehmenden Kliniken und wurde bei 58 Patienten mit RSV-PICU-ARE aus respiratorischen Sekreten, Blut und BAL durchgeführt. Die genaue Erregerverteilung zeigen Tabelle 11 und Abbildung 16.

Mindestens ein zusätzlicher Erreger wurde bei 30 (20%) Patienten in der kulturellen mikrobiologischen Diagnostik aus respiratorischen Sekreten, aus Blut oder BAL nachgewiesen. Es gelang bei den 30 Patienten der Nachweis von insgesamt 47 Erregern, wobei am häufigsten vergrünende Streptokokken (*S. pneumoniae* gesondert aufgeführt, weitere Subspezies nicht genauer klassifiziert), gefolgt von *Candida* species und Enterobacteriaceae auftraten.

Blutkulturen wurden bei 60 Patienten (40%) abgenommen. Bei 57 Proben gelang kein Keimnachweis, in drei Proben konnten insgesamt vier Erreger nachgewiesen werden. Bei den beiden Einzelnachweisen handelte es sich um *Candida albicans* und *Haemophilus influenzae*, in der dritten Probe wurde das Wachstum von *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negativen Staphylokokken beobachtet.

Tabelle 11. Ergebnisse der zusätzlichen lokalen mikrobiellen Erregerdiagnostik bei Patienten mit schwerer RSV-assoziiertes ARE (n=30).*

Erreger	Art der Proben (Anzahl)	Anzahl
Streptokokken species	rS	12
- <i>S. Pneumoniae</i>	rS	4
- Vergrünende Streptokokken	rS	6
- Streptokokken Gruppe C	rS	1
- Streptokokken Gruppe B	rS	1
Candida species	rS (7), Serologie (1), BK (1)	9

Enterobacteriaceae		8
- <i>Klebsiella pneumonia</i>	rS (4), BAL (1)	5
- <i>Escherichia coli</i>	rS	1
- <i>Enterobacter cloacae</i>	rS	1
- <i>Serratia species</i>	rS	1
Staphylokokken		5
- <i>S. aureus</i>	rS (2), BK (1), PE (1)	4
- <i>Koagulase-negative Staphylokokken</i>	BK	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	rS (4), BK (1)	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	rS	3
<i>Bordetella pertussis</i>	rS	2
<i>Enterococcus species</i>	rS (1), BK (1)	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	BAL	1
Σ Erreger		47

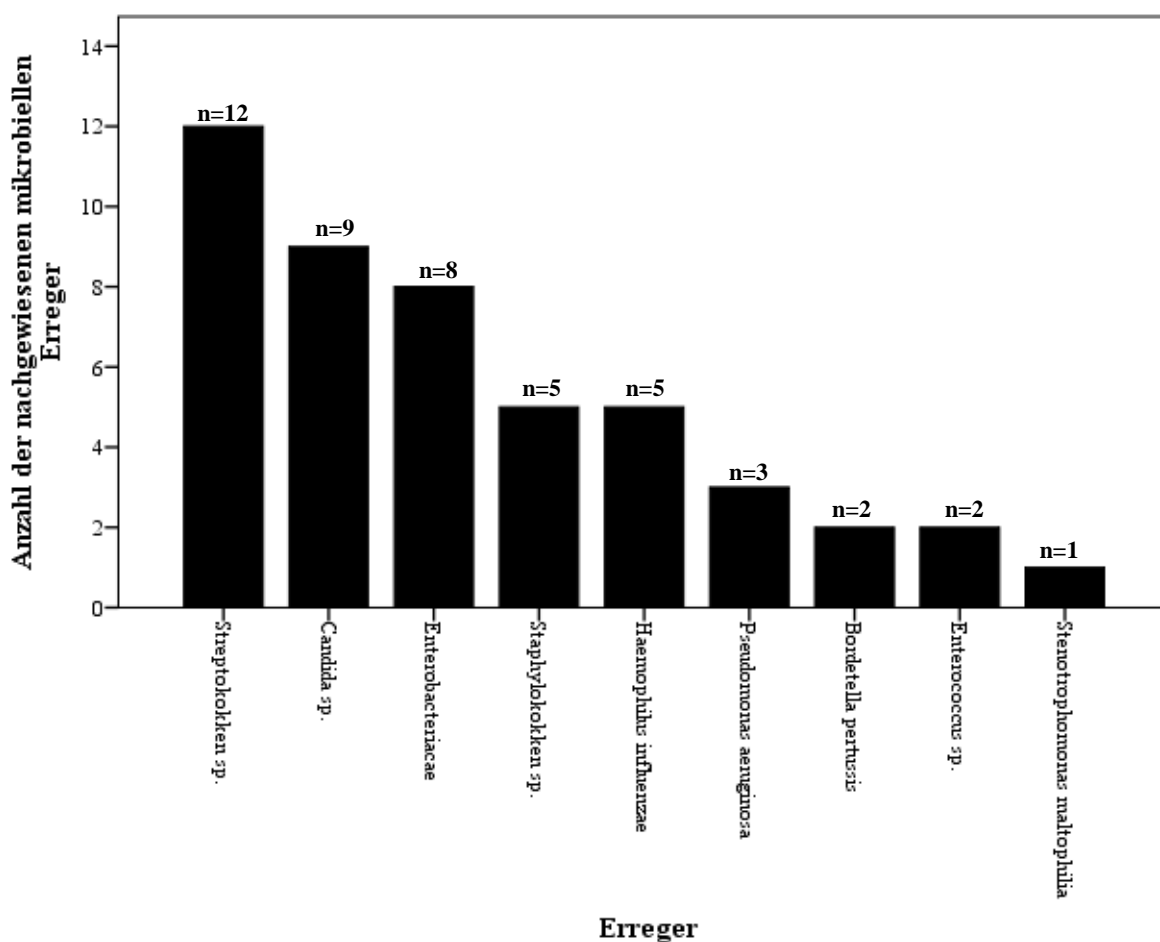
rS = respiratorische Sekrete (Nasen-Rachen-Abstrich, Rachensekret, Trachealsekret, Sputum),
BAL = bronchoalveoläre Lavage, BK = Blutkultur, PE = Pleuraerguss, o.A.= Nachweis nicht
angegeben

*Mehrfachnennungen möglich

In der zentral durchgeführten Multiplex-PCR wurde zudem bei einem Patienten *Mycoplasma pneumoniae* nachgewiesen. Bei dem Patienten handelte es sich um ein Mädchen in 14. Lebensjahr mit einer spinalen Muskelatrophie Typ I. Laborchemisch zeigte sich ein CRP-Wert von 57 mg/l und Leukozyten von 10200/µl. Im Röntgenbild zeigte sich eine Atelektase im rechten Oberfeld und Infiltrate retrokardial. In der

mikrobiologischen Untersuchung eines Nasen-Rachen-Abstriches konnten vergrünende Streptokokken und *Candida albicans* nachgewiesen werden. RSV konnte mittels Schnelltest nachgewiesen werden. Der SIC-Score bei Aufnahme lag bei 3. Das Mädchen musste endotracheal beatmet werden, bei einer respiratorischen Partialinsuffizienz.

Abbildung 16. Ergebnisse der zusätzlichen lokalen mikrobiellen Erregerdiagnostik bei Patienten mit schwerer RSV-assoziiertes ARE.



Schweregradeinteilung der Erkrankung

Ein Schweregrad-Assessment mittels SIC-Score bei Aufnahme auf die Intensivstation erfolgte bei 150 der 151 Patienten. Als schwer, aber nicht lebensbedrohlich erkrankt (SIC-Score 3) wurden 124 Patienten (82%) eingestuft, 25 (17%) als lebensbedrohlich

erkrankt, Tod nicht erwartet (SIC-Score 4) und ein Kleinkind als lebensbedrohlich erkrankt, Tod erwartet (SIC-Score 5).

4.2.1.4 Diagnosen bei Kindern mit schwerer RSV-ARE

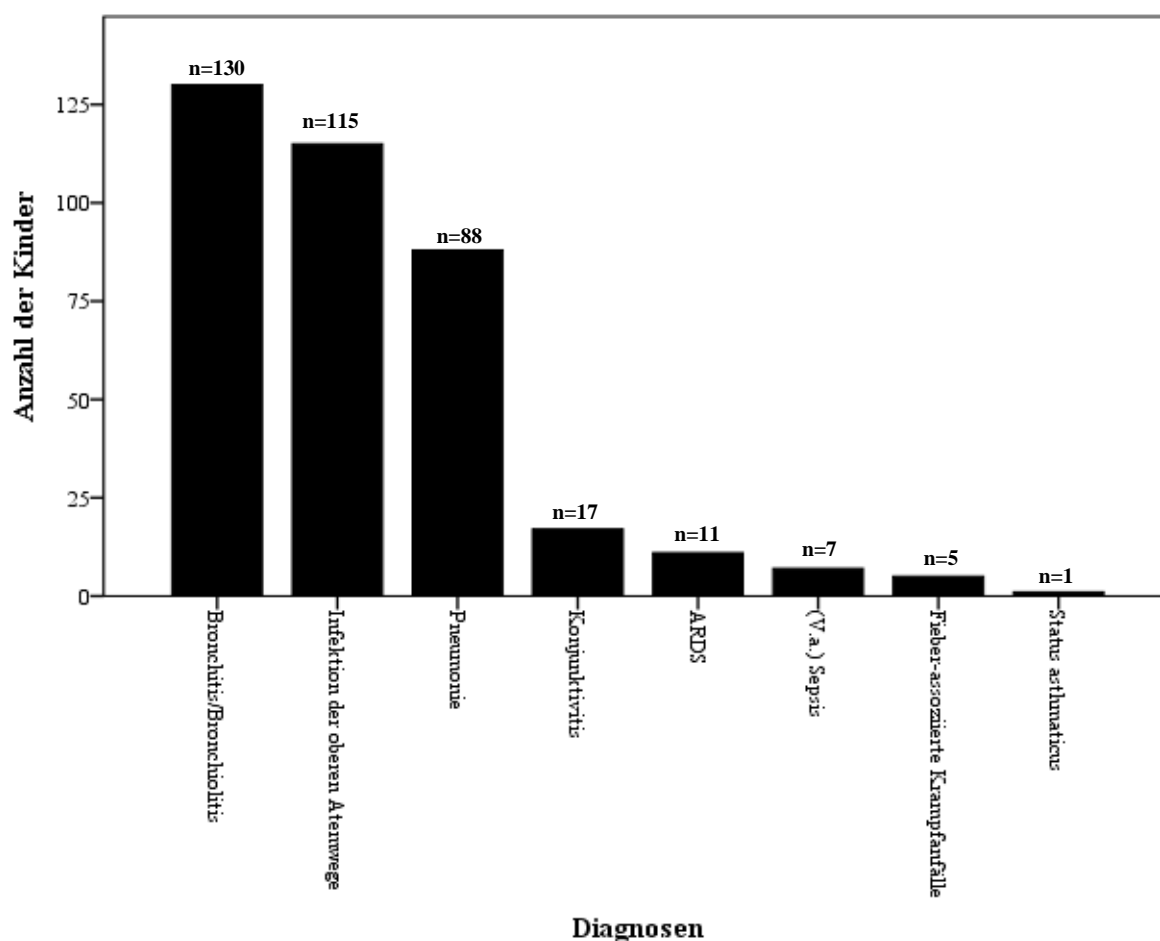
Die häufigste Diagnose, die bei 130 Patienten (86%) mit einem RSV-assoziierten Atemwegsinfekt auf Intensivstation gestellt wurde, war Bronchitis/Bronchiolitis. Eine Infektion der oberen Atemwege (Rhinitis, Pharyngitis, Otitis media oder nicht näher bezeichnet) wurde bei 115 Patienten (76%) diagnostiziert. An einer Pneumonie litten 88 Patienten (58%). Weitere Diagnosen waren Konjunktivitis (n=17; 11%), ARDS (n=11 7%), Sepsis/ V.a. Sepsis (n=7; 5%), Fieber-assoziierte Krampfanfälle (n=5; 3%) und Status asthmaticus (n=1, 1%). Tabelle 12 und Abbildung 17 zeigen eine Zusammenfassung aller Diagnosen auf Intensivstation.

Tabelle 12. Diagnosen (n=374) bei Patienten mit schwerer RSV-assoziiertes ARE (n=151).*

Diagnosen	Anzahl	(Prozent der Patienten)
Bronchitis/Bronchiolitis	130	(86)
Infektion der oberen Atemwege	115	(76)
<i>Rhinitis</i>	95	(63)
<i>Pharyngitis</i>	9	(6)
<i>Otitis media</i>	2	(1)
<i>Laryngitis/Laryngotracheitis</i>	2	(1)
<i>Nicht näher bezeichnet</i>	15	(10)
Pneumonie	88	(58)
Konjunktivitis	17	(11)
ARDS	11	(7)
(V.a.) Sepsis	7	(5)
Fieber-assoziierte Krampfanfälle	5	(3)
Status asthmaticus	1	(1)
Σ Diagnosen	374	

*Mehrfachnennung möglich

Abbildung 17. Diagnosen bei Patienten mit schwerer RSV-assoziiertes ARE.



4.2.1.5 Chronische Vorerkrankungen bei Kindern mit schwerer RSV-ARE

Von den 151 Kindern hatten 69 (46%) Kindern mindestens eine chronische Vorerkrankung. Insgesamt hatten die 69 Kinder 134 verschiedene potentiell mögliche chronische Vorerkrankungen, das entspricht im Mittel 1,9 Diagnosen pro Kind.

Die unterschiedlichen chronischen Vorerkrankungen sind in Tabelle 13 und Abbildung 18 zusammengefasst.

Die häufigste chronische Vorerkrankung stellte die Frühgeburtlichkeit dar (n= 34; 23%). Sechs Patienten wurden in der 28. Schwangerschaftswoche (SSW) oder früher geboren, 20 zwischen der 29. und 34. SSW und 8 zwischen der 35. und 37. SSW. Fünf von 34 Patienten (15%) mit Frühgeburtlichkeit litten zusätzlich an einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). Diese war bei zwei Patienten mild ($FiO_2 \leq 21\%$)

ausgeprägt, bei einem moderat (FiO_2 22-29%) und bei einem schwer ($\text{FiO}_2 \geq 30\%$ und/oder CPAP-Beatmung).

Die neurologischen Vorerkrankungen stellten die zweithäufigste Anzahl an Diagnosen (Mehrfachnennungen traten in dieser Kategorie besonders häufig auf). Die 37 neurologischen Vorerkrankungen verteilten sich auf 25 Patienten, dabei trat die psychomotorische Retardierung (n=10) und Epilepsie/Krampfneigung (n=10) am häufigsten auf, gefolgt von spastischer Parese (n=7) und Z.n. Asphyxie/ Hypoxie (n=4). Zu den anderen neurologischen Erkrankungen, die sechs Patienten betreffen, zählen Z.n. Hirninfarkt, ZNS-Hamartom, intrazerebrale Blutung, Lissenzephalie und spinale Muskelatrophie Typ 1.

Von einer Erkrankung der Lunge waren 21 Patienten betroffen. Sieben Patienten litten an einer obstruktiven/rezidivierenden Lungenerkrankung und vier Patienten an (V.a.) Asthma bronchiale und wie bereits erwähnt litten fünf Patienten an einer BPD. Von anderen Lungenerkrankungen waren sieben Patienten betroffen. Darunter fielen Z.n. interstitieller Pneumonitis, Tracheomalazie, V.a. Ziliendysfunktion, nächtliche Hypoventilation, myopathische Hypopnoe und Lungenhypoplasie.

Weitere chronische Vorerkrankungen waren syndromale (n= 12), kardiologische (n=11), nephrologische (n= 3) und onkologische (n=1) Vorerkrankungen sowie angeborene Immundefekte (n=2) und andere Vorerkrankungen.

Zu der Kategorie „Syndromale Vorerkrankungen“ zählten West-Syndrom, Chromosomenaberration (Trisomie 18 und nicht näher bezeichnet), Tuberoöse Sklerose, Fanconi-Anämie und unklare Retardierungssyndrome, sowie V.a. Cohen-Syndrom, Pallister-Hall-Syndrom und Ohtahara-Syndrom.

In der Kategorie „strukturelle Herzfehler“ wurden ASD vom Sekundumtyp, Ventrikel-Septum-Defekt (VSD), Aortenisthmusstenose, VSD mit PFO, Trikuspidalklappeninsuffizienz und Aortenklappeninsuffizienz Grad 2-3 zusammengefasst.

Die Kategorie „Andere Vorerkrankungen“ stellt eine Zusammenfassung von Stoffwechselerkrankungen (Androgenitales Syndrom, Propionazidämie), Erkrankungen

des muskuloskelettalen Systems (Mukopolidose Typ 2, Skelettdysplasie, Skoliose, Osteopenie) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Colitis ulcerosa, Ösophagusatresie, Schluckstörung, gastroösophagealer Reflux) dar.

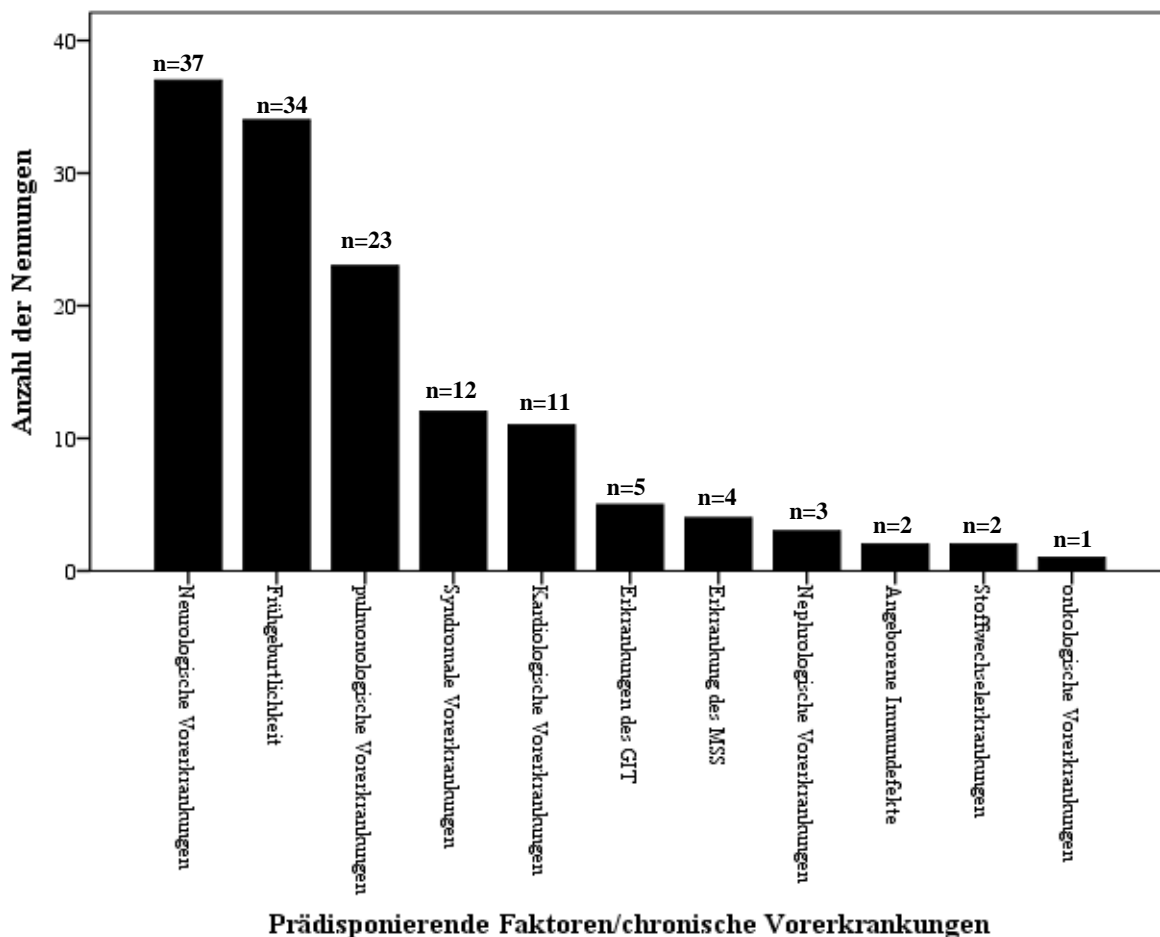
Tabelle 13. Chronische Vorerkrankungen (n=134) bei Patienten mit schwerer RSV-assoziiertes ARE (n=69).*

Chronische Vorerkrankung	Anzahl Diagnose	Anzahl Patienten	(%) am Gesamtkollektiv
Frühgeburtlichkeit (FG)	34	34	(23)
<i>SSW ≤ 28</i>	6		
<i>SSW 29 bis ≤ 34</i>	20		
<i>SSW 35 bis ≤ 37</i>	8		
Neurologische Vorerkrankungen	37	25	(17)
<i>Psychomotorische Retardierung</i>	10		
<i>Epilepsie/Krampfneigung</i>	10		
<i>Spastische Paresen</i>	7		
<i>Z.n. Asphyxie/ Hypoxie</i>	4		
<i>Andere</i>	6		
Pulmologische Vorerkrankungen	23	21	(14)
<i>Obstruktive/ rezidivierende ARE</i>	7		
<i>BPD (bei FG)</i>	5		
<i>Grad 1(mild)</i>		2	
<i>Grad 2(moderat)</i>		1	
<i>Grad 3(schwer)</i>		1	
<i>(V.a.) Asthma bronchiale</i>	4		
<i>Andere Lungenerkrankungen</i>	7		
Syndromale Vorerkrankungen	12	12	(8)
Kardiologische Vorerkrankungen	11	11	(7)
<i>Strukturelle Herzfehler</i>	6		
<i>Herztransplantation</i>	2		
<i>(V.a.) Pulmonale Hypertonie</i>	2		
<i>Rhythmusstörungen</i>	1		

Nephrologische Vorerkrankungen	3	3	(2)
<i>Nicht näher bezeichnet</i>		1	
<i>Chronisches dialysepflichtiges Nierenversagen</i>		1	
<i>Keine Angabe</i>		1	
Angeborene Immundefekt	2	2	(1)
<i>Z.n. rezidivierenden Neutropenien</i>		1	
<i>Fanconi-Anämie</i>		1	
Onkologische Vorerkrankungen	1	1	(1)
<i>Akute myeloische Leukämie (AML)</i>		1	
Andere Vorerkrankungen	11	11	(7)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		5	
<i>Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems</i>		4	
<i>Stoffwechselerkrankungen</i>		2	
Σ Vorerkrankungen	134		

*Mehrfachnennungen möglich

Abbildung 18. Chronische Vorerkrankungen bei Patienten mit schwerer RSV-assoziierter ARE



4.2.1.6 Therapie bei Kindern mit schwerer RSV-ARE

Eine Sauerstoffgabe stellte die häufigste Behandlungsmaßnahme dar (n=133; 88%). Die mediane Behandlungsdauer betrug 4 Tage (IQR 3-7 Tage) mit einer minimalen Applikationsdauer von einem Tag und einem Maximum von 42 Tagen.

Eine CPAP-Behandlung (Continuous Positive Airway Pressure) erfolgte bei 54 von 151 Patienten (36%). Bei vier Kindern fehlten die Angaben. Die Behandlungsdauer lag im Median bei 3 Tagen (IQR 2-5 Tage) mit einer maximalen Behandlungsdauer von 25 Tagen und einem Minimum von einem Tag.

Eine endotracheale Beatmung wurde bei 21 (14%) von 151 Patienten notwendig.

Die mediane endotracheale Beatmungsdauer betrug 7 Tage (IQR 5-10 Tage) mit einem Maximum bei 27 Tagen und einem Minimum von einem Tag.

Eine weitere Therapieoption stellten Inhalationen (n=60; 40%) mit β_2 -Mimetika (n=48; 32%), Katecholaminen (n=8; 5%) und Acetylcholinrezeptorantagonisten (n=29; 19%) dar. Zudem erfolgte bei 5 Kindern (3%) die systemische Gabe von Katecholaminen (intravenös) sowie bei 26 Patienten (17%) von Theophyllin (per os) und bei 17 Patienten (11%) von Glukokortikoiden (intravenös oder per os).

Eine orale oder intravenöse Antibiotikagabe wurde bei 121 von 151 Patienten (80%) berichtet. Die mediane Behandlungsdauer betrug 7 Tage (IQR 5-9 Tage) mit einer minimalen Applikationsdauer von zwei Tagen und einer maximalen Applikationsdauer von 68 Tagen. Ein Antibiotikum bekamen 73 der 151 Kinder (48%) verabreicht, zwei Antibiotika wurden 32 Patienten (21%) und drei Antibiotika oder mehr (maximal sieben) 16 Patienten (11%) appliziert. Am häufigsten wurden Cephalosporine der zweiten Generation (v.a. Cefuroxim) (n=82) verabreicht, gefolgt von Makroliden (n=20) und Aminoglykosiden (n=17). Eine Darstellung der Anzahl verabreichter Antibiotika bei Patienten mit schwerer RSV-assoziiertes ARE zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14. Klasse und Anzahl der verabreichten Antibiotika bei Patienten mit schwerer RSV-assoziiertes ARE (n=121).*

Antibiotikumklasse	Anzahl
Cephalosporine	117
<i>Generation 1</i>	9
<i>Generation 2</i>	82
<i>Generation 3a</i>	18
<i>Generation 3b</i>	8
Makrolide	20
Aminoglykoside	17
Aminopenicilline	14
Glykopeptide	8
Carbapeneme	6
Acylaminopenicilline/ β -Lactam-Inhibitor	4

Tetracykline	3
Diaminopyrimidine (Cotrimoxazol)	2
Fluorchinolone	2
Σ Antibiotika	193

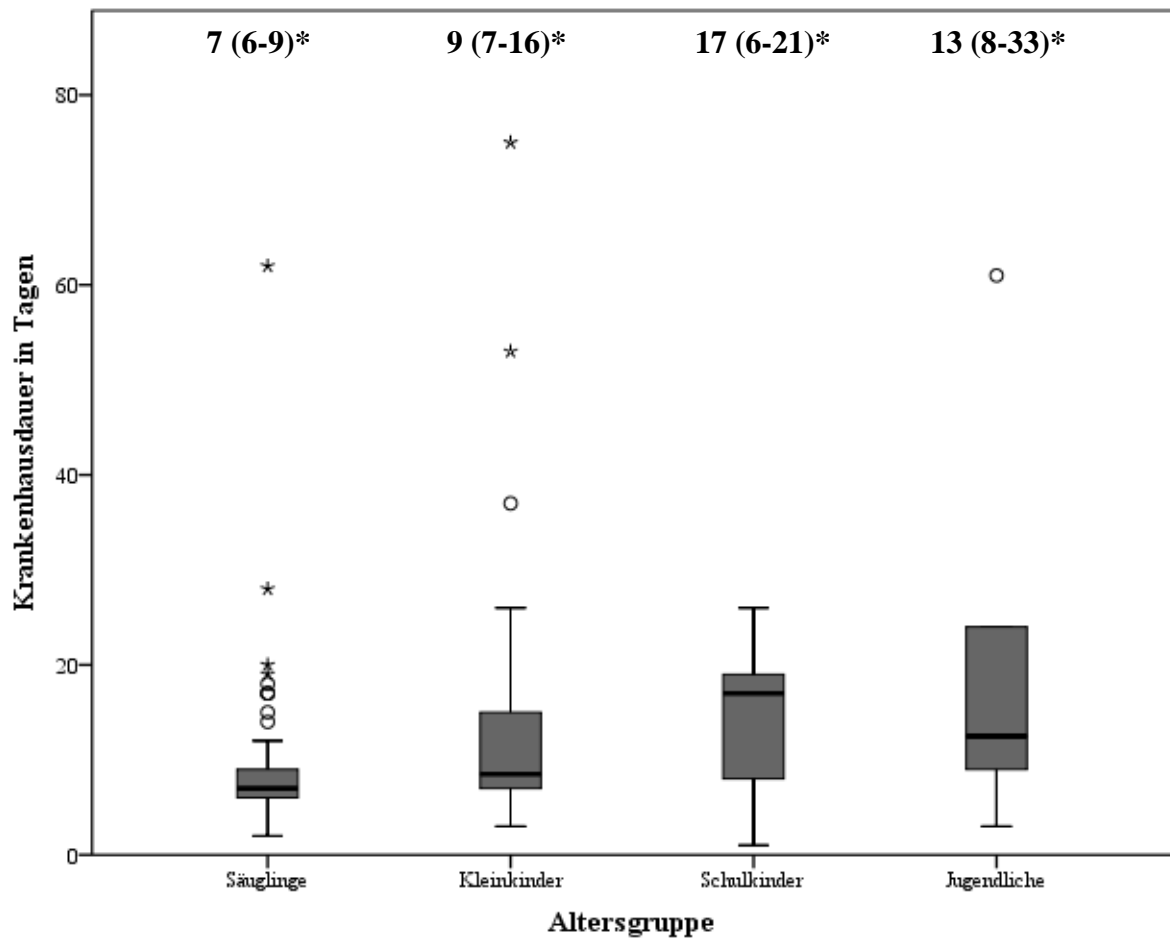
*Mehrfachnennungen möglich

4.2.1.7 Liegedauer bei Kindern mit schwerer RSV-ARE

Die mediane Verweildauer im Krankenhaus betrug bei 146 der 151 Patienten 8 Tage (IQR 6 bis 11 Tage), bei fünf Kindern fehlte das Entlassungsdatum. Die minimale Aufenthaltsdauer lag bei 1 Tag, die maximale bei 75 Tagen.

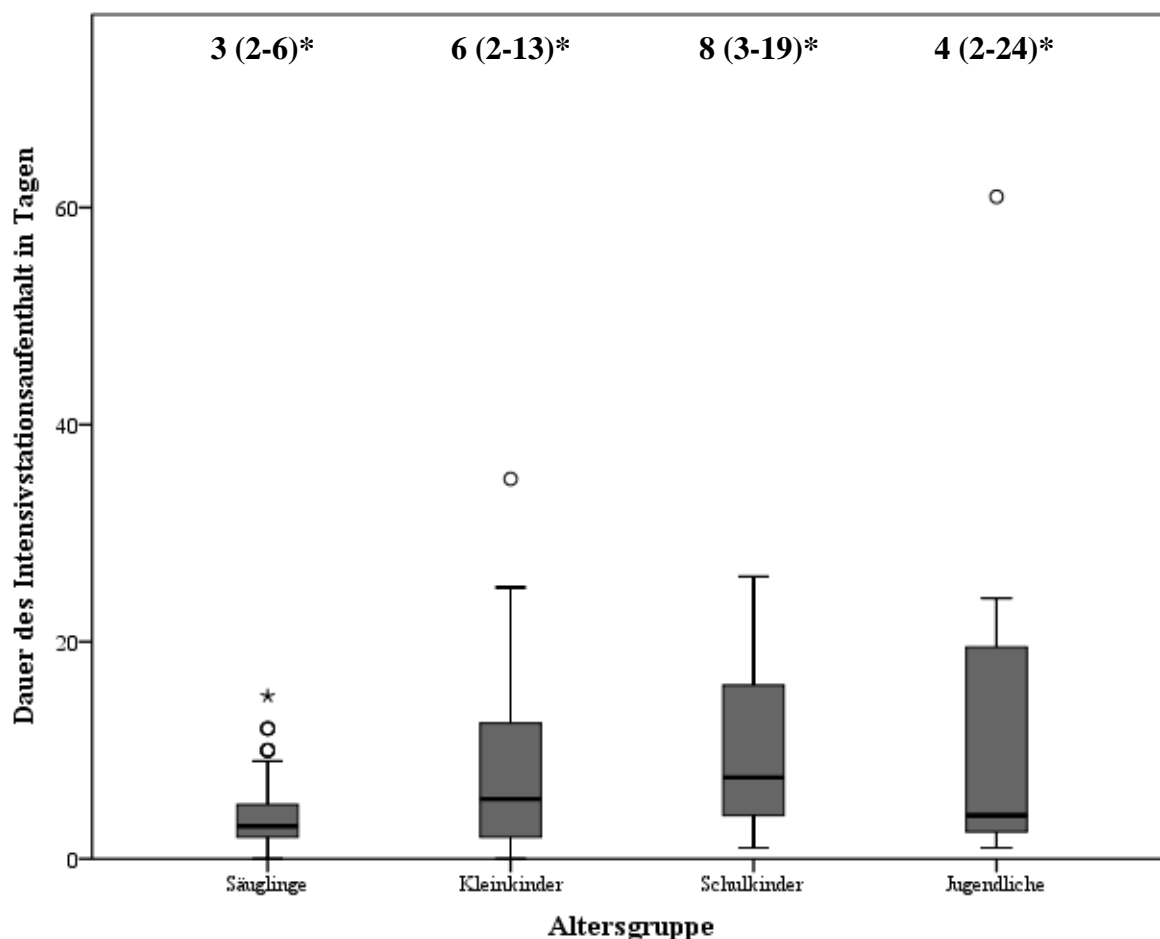
Die intensivstationäre Behandlungsdauer von 150 der 151 Patienten umfasste im Median 4 Tage, mit einem IQR von 2 bis 7 Tagen, einem Minimum von < 1 Tag und einem Maximum von 61 Tagen. Bei einem Patienten fehlte das Verlegungsdatum. Die altersadaptierte Liegedauer im Krankenhaus und auf Intensivstation zeigt die Abbildungen 19 und 20.

Abbildung 19. Liegedauer im Krankenhaus von Patienten mit schwerer RSV-assoziierter ARE nach Altersgruppen, in Tagen (Anzahl Säuglinge n=106, Kleinkinder n=32, Schulkinder n=6, Jugendliche n=7).



*Median (IQR)

Abbildung 20. Intensivstationäre Liegedauer von Patienten mit schwerer RSV-assoziierter ARE nach Altersgruppen, in Tagen (Anzahl Säuglinge n=106, Kleinkinder n=32, Schulkinder n=6, Jugendliche n=7).



*Median (IQR)

4.2.1.8 Nosokomiale Infektionen bei Kindern mit schwerer RSV-ARE

Eine nosokomiale Infektion lag bei vier der 151 Kinder (3%) vor, bei 34 Patienten (23%) wurde der Erkrankungsbeginn nicht dokumentiert.

Die vier Kinder mit einer nosokomialen Infektion werden anhand einiger klinischer Charakteristika in Tabelle 15 zusammenfassend vorgestellt.

Tabelle 15. Ausgewählte klinische Charakteristika der Kinder mit einer schweren nosokomialen RSV-assoziierten ARE (n=4).

Alter (Monate)	Geschlecht	Prädisponierende Faktoren	SIC-Score	Krankenhaus-Liegedauer (d)	Intensivstation-Liegedauer (d)
2	Weiblich	FG SSW 30	3	62	3
3	Männlich	FG SSW 26	k.A.	k.A.	k.A.
23	Männlich	Unklares Retardierungssyndrom	4	53	11
191	Weiblich	AML	4	k.A.	3

* k.A. = kein Angabe

4.2.1.9 Outcome bei Kindern mit schwerer RSV-ARE

Von den 151 Patienten konnten 145 (97%) Patienten entlassen werden, bei denen zum Zeitpunkt der Entlassung kein Folgeschaden ihrer viralen Infektion feststellbar oder zu erwarten war, zu einem Patienten fehlte die Information zum Outcome. Die Tabelle 16 zeigt den SIC-Score bei Aufnahme und das Outcome des stationären Aufenthaltes.

Drei Patienten (2%) verließen die Klinik mit möglichen Folgeschäden. Die drei Kinder hatten je einen SIC-Score von 3, 4 und 5. Ein Kind erlitt eine Lungenschädigung durch einen zu hohen Beatmungsdruck (SIC-Score 5). Bei einem weiteren Kind konnte aufgrund der vorbestehenden Entwicklungsverzögerung und Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation keine abschließende Beurteilung erfolgen (SIC-Score 4). Das dritte Kind litt in der Folge unter rezidivierenden pulmonalen Infekten (SIC-Score 3).

Zwei Kinder (1,3%) sind im Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes verstorben. Der initiale SIC Score der beiden Kinder lag bei 3 und 4. Bei einem Patienten handelte es sich um einen fünfjährigen Jungen mit einer spastischen Tetraparese bei Z.n. Asphyxie und hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie sowie nächtlichen Hypoventilationen und einer anamnestischen bekannten Frühgeburtlichkeit in der 33 SSW. Initial wurde der Junge als lebensbedrohlich erkrankt eingestuft (SIC-Score 4), der Tod wurde nicht

erwartet. Die endotracheale Beatmung erfolgte über achtzehn Tage. Der Tod trat in Folge eines ARDS ein.

Das zweite Kind, ein einjähriges Mädchen, litt an spinaler Muskelatrophie (SMA) Typ 1. Bei Aufnahme erhielt das Kind in der Einstufung einen SIC-Score von 3 (nicht-lebensbedrohlich). Sie wurde 25 Tage lang mittels CPAP beatmet. Die Todesursache bestand in einer progredienten respiratorischen Insuffizienz bei vorbestehender SMA Typ1.

Tabelle 16. SIC-Score bei Aufnahme und Outcome des stationären Aufenthaltes (Todesfälle und Folgeschäden).

	Bei Entlassung keine Folgeschäden erwartet (%)	Bei Entlassung Folgeschäden erwartet/möglich (%)	Tod (%)	Summe
SIC Score 3	122 (81,3)	1 (0,7)	1 (0,7)	124 (82,7)
SIC Score 4	23 (13,3)	1 (0,7)	1 (0,7)	25 (16,7)
SIC Score 5	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,6)
Summe	145 (96,7)	3 (2,0)	2 (1,3)	150 (100,0)

Von den 124 Kindern mit einem SIC-Score von 3 haben 122 die stationäre Behandlung ohne erwartete Folgeschäden verlassen, ein Kind verließ die Klinik mit möglichen bzw. erwarteten Folgeschäden und ein Kind verstarb. Von 25 Kindern mit einem SIC Score von 4 verließen 23 Kinder die Klinik ohne Folgeschäden, ein Kind verließ die Klinik mit möglichen bzw. erwarteten Folgeschäden. Ein Kind, das mit einem SIC Score von 5 eingestuft wurde, entließ die Klinik mit erwarteten bzw. möglichen Folgeschäden.

4.2.1.10 Patientenbeispiele der älteren Kinder (> 3 Jahre)

Wie bereits erwähnt, war die Mehrzahl der in unserer Studie aufgenommenen Patienten mit RSV-assoziiertes Atemwegserkrankung jünger als 3 Jahre, lediglich 23 Kinder und Jugendliche (15%) waren älter. Tabelle 17 zeigt einen Auszug der erfassten klinischen

Daten dieser 23 Patienten. Unter den älteren Kindern (> 3-17 Jahre) waren 15 der 23 Patienten weiblich. Das jüngste Kind war knapp über drei Jahre alt, das älteste 16 Jahre. Zweiundzwanzig (96%) der 23 Patienten litten an einer chronischen Vorerkrankung. Vier der 23 erwähnten Kinder wurden als lebensbedrohlich erkrankt eingestuft (SIC-Score 4 (3x), SIC-Score 5 (1x)). Von den 23 Kindern wurde bei 15 eine maschinelle Beatmung nötig, neun Kindern erhielten eine CPAP-Beatmung und sechs eine mechanische endotracheale Beatmung. Drei Patienten wurden mit möglichen Krankheitsfolgen aus dem Krankenhaus entlassen und ein Kind verstarb auf der Intensivstation.

Tabelle 17. Klinische Daten der älteren Kinder mit schwerer RSV-assoziiertes ARE (Alter > 3 bis 17 Jahre, n=23)

Alter (y)	Ge-schlecht	chronische Erkrankungen	Liegedauer PICU (d)	Liegedauer KH (d)	Beatmung	SIC-Score	Outcome
16,1	W	ja	2	10	c	3	mögl. KHF
15,8	W	ja	3	m.v.	c	3	keine KHF
15,1	W	ja	61	61	m	3	keine KHF
14,7	m	nein	1	3	-	3	keine KHF
14,0	W	ja	4	9	-	4	keine KHF
13,7	W	ja	15	15	m	3	keine KHF
13,1	W	ja	24	24	c	3	keine KHF
12,0	W	ja	7	16	c	3	keine KHF
8,6	W	ja	8	8	c	4	keine KHF
8,1	W	ja	16	18	c	3	keine KHF
7,7	m	ja	1	1	-	5	keine KHF
7,3	m	ja	4	19	-	4	keine KHF
6,3	m	ja	26	26	m	3	mögl. KHF
5,7	W	ja	8	12	c	3	keine KHF
5,6	m	ja	35	75	m	3	mögl. KHF

4,8	m	ja	19	19	m	3	Tod
4,7	m	ja	3	8	c	3	keine KHF
4,5	W	ja	2	8	-	3	keine KHF
4,4	W	ja	2	8	-	3	keine KHF
4,1	W	ja	4	8	c	3	keine KHF
3,6	W	ja	2	7	-	3	keine KHF
3,3	m	ja	3	3	m	3	keine KHF
3,1	W	ja	1	3	-	3	keine KHF

y = Alter in Jahren, m = männlich, w = weiblich, PICU = pädiatrische Intensivstation, KH = Krankenhaus, d = Liegedauer in Tagen, c = CPAP-Beatmung, m = mechanische endotracheale Beatmung, SIC-Score = s. Methodik, keine KHF. = keine Krankheitsfolgen bei Entlassung, mögl. KHF. = mögliche Krankheitsfolgen bei Entlassung

4.2.2 Unterschiede zwischen jüngeren Patienten ≤ 3 Jahre und älteren Patienten $> 3 - 17$ Jahre (n=151)

Wie bereits erwähnt waren unter den insgesamt 151 Patienten mit einer schweren RSV-assoziierten ARE 128 Patienten (85%) drei Jahre oder jünger, während die anderen 23 Patienten (15%) älter als drei Jahre bis maximal siebzehn Jahre alt waren. Eine Zusammenfassung ausgewählter klinischer Daten zeigt Tabelle 18.

Von den jüngeren Patienten waren 69 männlich (54%) und von den älteren Patienten 8 (35%). In der Geschlechtszugehörigkeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert=0,114) zwischen den beiden Altersgruppen. Ältere Kinder lagen jedoch signifikant länger im Krankenhaus als die jüngeren Kinder (p-Wert=0,044). In der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes ließ sich kein Unterschied nachweisen (p-Wert=0,269). Die Untersuchung des SIC-Scores (p-Wert=0,238) ergab ebenfalls keinen Unterschied zwischen jüngeren und älteren Kindern. In der Verteilung der RSV- Typen A (n=65, 63%) und B (n=38, 37%) (siehe Kap. 4.3) konnte ebenfalls kein Unterschied festgestellt werden (p-Wert=0,120). Die Symptome Husten (p-Wert=0,282), Fieber (p-Wert=0,641), Apnoen (p-Wert=0,591) und Atemnot (0,361) traten in beiden Altersgruppen ähnlich häufig auf. Von respiratorischer Insuffizienz (p-Wert=0,009) waren die älteren Kinder signifikant häufiger betroffen, die jüngeren dagegen von

Trink- und Nahrungsverweigerung (p-Wert=0,004). Von den Diagnosen Pneumonie (p-Wert=0,113), Sepsis (p-Wert=0,289) sowie Fieber-assoziierte Krampfanfälle (p-Wert=1,000) wurde in beiden Gruppen gleichermaßen berichtet. Dagegen zeigte sich, dass Bronchitis/Bronchiolitis (p-Wert=<0,001) und Infektionen der oberen Atemwege (p-Wert=0,030) bei den jüngeren Kindern signifikant häufiger vorkamen, wohingegen bei den älteren Kindern ein ARDS (p-Wert=0,013) häufiger diagnostiziert wurde. Chronische Vorerkrankungen (p-Wert=<0,001) konnten bei den älteren Kindern hoch signifikant häufiger festgestellt werden. Für die genaue Verteilung der einzelnen Vorerkrankungen s. Tabelle 18. Erwähnt sei zudem, dass neurologische und pneumologische Vorerkrankung (p-Wert=<0,001 bzw. 0.001) hoch signifikant häufiger bei den älteren Patienten vorlagen. In der Röntgendiagnostik (p-Wert=0,530) zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied. Das gleiche Ergebnis ergab die Untersuchung der Behandlung mit Antibiotika (p-Wert=0,253), der CPAP-Beatmung (p-Wert=0,817) oder mechanische endotracheale Beatmung (p-Wert=0,088). Beim Outcome konnte nachgewiesen werden, dass die älteren Kinder häufiger unter Krankheitsfolgen zu leiden hatten, oder verstarben (p-Wert=0,001).

Tabelle 18. Vergleich klinische Daten zwischen jüngeren ≤ 3 Jahre und älteren Patienten $> 3 - 17$ Jahre (n=151)

	Patienten ≤ 3 (n=128)	Patienten $> 3 - 17$ Jahre (n=23)	p-Wert
Fälle männlich; n (%)	69 (54)	8 (35)	0,114
Hospitalisation in Tagen; Median (IQR)	8 (6-10)	10 (8-19)	0,044*
Intensivstationsdauer in Tagen; Median (IQR)	4 (2-6)	4 (2-16)	0,269
SIC-Score (dichotomisiert); n (%)			0,238
Nicht lebensbedrohlich erkrankt	107 (84)	17 (74)	
Lebensbedrohlich erkrankt	20 (16)	6 (26)	
RSV-Typ (n=103, n (%))			0,120
A	60 (56)	5 (5)	
B	31 (29)	7 (7)	

Symptome; n (%)			
Husten	102 (80)	16 (70)	0,282
Atemnot	118 (92)	23 (100)	0,361
<i>Resp. Partialinsuffizienz</i>	<i>74(58)</i>	<i>20 (87)</i>	<i>0,009*</i>
Trink- und Nahrungsverweigerung	87 (68)	8 (35)	0,004*
Fieber	47 (37)	10 (44)	0,641
Apnoen	6 (5)	0 (0)	0,591
Diagnosen; n (%)			
Bronchitis/Bronchiolitis	118 (92)	12 (52)	<0,001*
Infektion der oberen Atemwege	102 (80)	13 (57)	0,030*
Pneumonie	71 (56)	17 (74)	0,113
ARDS	6 (5)	5 (22)	0,013*
Sepsis	5 (4)	2 (9)	0,289
Fieberassoziierter Krampfanfall	5 (4)	0 (0)	1,000
Vorerkrankung; n (%)	47 (37)	22 (96)	< 0,001*
Frühgeburtlichkeit	28 (22)	6 (26)	0,787
Neurologische Vorerkrankungen	12 (9)	13 (57)	< 0,001*
Pneumologische Vorerkrankungen	12 (9)	9 (39)	0,001*
Kardiologische Vorerkrankungen	7 (6)	4 (17)	0,065
Nephrologische Vorerkrankungen	2 (2)	1 (4)	0,393
Syndromale Vorerkrankungen	9 (7)	3 (13)	0,395
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	108 (84)	21 (91)	0,530
Behandlung; n (%)			
Antibiotika (oral/intravenös)	100 (78)	21 (91)	0,253
CPAP-Beatmung	45 (35)	9 (40)	0,817
endotracheale Beatmung	15 (12)	6 (26)	0,088
Outcome; n (%)			0,001*
Bei Entlassung keine Folgeschäden	127 (99)	19 (83)	
Bei Entlassung Folgeschäden erwartet/möglich	0 (0)	3 (13)	
Tod	1 (1)	1 (4)	

* p-Wert < 0,05 (exakte Signifikanz 2-seitig)

4.2.3 Unterschiede zwischen Patienten mit RSV Typ A und jenen mit Typ B

Eine Typisierung von RSV war nur bei den Kindern möglich, deren Proben mittels zentraler Multiplex-PCR-Testung in Würzburg untersucht wurde. Von den 107 Kinder (71%) konnten 104 (69%) typisiert werden; in drei Fällen gelang die Typisierung nicht.

In einem Fall kam eine Doppelinfektion mit RSV Typ A und Typ B vor. Die „viral load“ (Ct-Wert) konnte bei 102 Patienten (68%) angegeben werden. Eine Zusammenfassung ausgewählter klinischer Daten zeigt Tabelle 19.

Von den 65 der 103 typisierten Patienten (63%) mit nur RSV Typ A waren 32 (49%) und von den 38 Patienten (37%) mit nur RSV Typ B waren 22 (58%) männlich (p-Wert=0,421). Sechzig Kinder (92%) mit einer RSV-Infektion Typ A waren drei Jahre und jünger, bei den Kindern mit RSV Typ B waren es 31 (82%) (p-Wert 0,120). In der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes (p-Wert=0,267), der Hospitalisierung (p-Wert=0,924) sowie beim SIC-Score (p-Wert=1,000) zeigte sich kein Unterschied zwischen Kinder mit RSV Typ A und RSV Typ B. Die Symptome Husten (p-Wert=0,245), Atemnot (p-Wert=1,000), respiratorische Partialinsuffizienz (p-Wert=1,000), Fieber (p-Wert=0,832), Trink- und Nahrungsverweigerung (p-Wert=1,000) und Apnoen (p-Wert=0,355) traten ähnlich häufig auf. Die Diagnosen Bronchitis/Bronchiolitis (p-Wert 1,000), Infektion der oberen Atemwege (p-Wert=1,000), Pneumonie (p-Wert=0,113), ARDS (p-Wert=0,649), Sepsis (p-Wert=1,000) und Fieber-assoziiertes Krampfanfall (p-Wert=0,530) unterschieden sich bei Kinder mit RSV Typ A oder Typ B nicht in ihrem Vorkommen. Chronische Vorerkrankungen kamen bei den Kindern mit RSV B tendenziell häufiger vor (p-Wert=0,060). Von Frühgeburtlichkeit wurde bei Kindern mit RSV Typ B signifikant häufiger berichtet (p-Wert=0,042*). Für die weiteren chronischen Vorerkrankungen s. Tabelle 19. In den Befunden der Röntgendiagnostik (p-Wert=1,000) zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied. Bei der „viral-load“ (Ct-Wert) zeigten Kinder mit RSV B häufiger einen stark positiven Wert (Ct-Wert < 24) als Kinder mit RSV A (p-Wert=0,010). Die Behandlung mit Antibiotika (p-Wert=0,608), CPAP-Beatmung (p-Wert=0,675) und mechanischer endotrachealer Beatmung (p-Wert=0,740) wurde in keiner der Gruppen signifikant häufiger durchgeführt. Das Outcome bezüglich der gesundheitlichen Einschränkungen nach Krankenhausentlassung von Kindern mit RSV Typ A entsprach jenen mit RSV Typ B (p-Wert=0,631).

Tabelle 19. Vergleich der klinische Daten zwischen Patienten mit nur RSV Typ A oder nur RSV Typ B (n=103)

	Kinder mit RSV Typ A (n=65)	Kinder mit RSV Typ B (n=38)	p-Wert
Fälle männlich; n (%)	32 (49)	22 (58)	0,421
Altersgruppe; n (%)			0,120
Kinder ≤ 3 Jahre	60 (92)	31 (82)	
Kinder > 3 - 17 Jahre	5 (8)	7 (18)	
Patientenalter in Monaten bei ICU-Aufnahme; Median (IQR)	2,0 (1,4-9,8)	2,5 (1,6-27,6)	0,264
Hospitalisation in Tagen; Median (IQR)	8 (6-9)	8 (6-11)	0,924
Intensivstationsdauer in Tagen; Median (IQR)	4 (3-6)	3 (2-6)	0,267
SIC-Score; n (%)			1,000
Nicht lebensbedrohlich erkrankt	54 (84)	32 (84)	
Lebensbedrohlich erkrankt	10 (16)	6 (16)	
Symptome; n (%)			
Husten	54 (83)	35 (92)	0,245
Atemnot	60 (92)	36 (95)	1,000
<i>resp. Partialinsuffizienz</i>	38 (59)	23 (61)	1,000
Trink- und Nahrungsverweigerung	42 (65)	24 (63)	1,000
Fieber	22 (34)	14 (37)	0,832
Apnoen	2 (3)	3 (8)	0,355
Diagnosen; n (%)			
Bronchitis/Bronchiolitis	58 (89)	34 (90)	1,000
Infektion der oberen Atemwege	53 (82)	31 (82)	1,000
Pneumonie	37 (57)	22 (58)	1,000
ARDS	4 (6)	1 (3)	0,649
Sepsis	3 (5)	2 (5)	1,000
Fieberassoziierter Krampfanfall	2 (3)	0 (0)	0,530

Vorerkrankung; n (%)	21 (32)	20 (53)	0,060
Frühgeburtlichkeit	13 (20)	15 (40)	0,042*
Neurologische Vorerkrankungen	10 (15)	4 (11)	0,564
Pneumologische Vorerkrankungen	5 (8)	6 (16)	0,321
Kardiologische Vorerkrankungen	2 (3)	1 (3)	1,000
Nephrologische Vorerkrankungen	0 (0)	1 (3)	0,369
Syndromale Vorerkrankungen	7 (11)	1 (3)	0,253
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	57 (88)	33 (87)	1,000
„viral load“; n (%)			0,010*
stark positiv (Ct-Wert < 24)	41 (63)	29 (88)	
mäßig positiv (Ct-Wert 25 - 35)	24 (37)	4 (12)	
Behandlung; n (%)			
Antibiotika (oral/intravenös)	54 (83)	30 (79)	0,608
CPAP-Beatmung	26 (43)	14 (37)	0,675
endotracheale Beatmung	7 (11)	3 (30)	0,740
Outcome; n (%)			0,631
bei Entlassung keine Folgeschäden	64 (99)	38 (100)	
bei Entlassung Folgeschäden erwartet/möglich	1 (2)	0 (0)	
Tod	0 (0)	0 (0)	

* p-Wert < 0,05 (exakte Signifikanz 2-seitig)

In einem Fall wurde sowohl RSV A als auch RSV B nachgewiesen. Dabei handelte es sich um ein zehn Monate altes Mädchen. Bei Aufnahme hatte der Säugling Fieber (39,8°C), Rhinitis/Rhinorrhoe, Husten, Atemnot (Tachypnoe mit 48 Atemzüge/min, respiratorische Partialinsuffizienz mit einer SaO₂ von 86%) sowie eine Trink- und Nahrungsverweigerung. Das Mädchen wurde initial mit einem SIC-Score von 3 als nicht lebensbedrohlich erkrankt eingestuft. Insgesamt lag die Patientin sechs Tage im Krankenhaus, davon entfielen drei Tage auf die Intensivstation. Es wurde von keinen chronischen Vorerkrankungen berichtet. Der CRP-Wert lag bei 28mg/l, die Leukozyten bei 5400/μl. Im Röntgen-Thorax konnten beidseits Infiltrate festgestellt werden. Es wurden bei diesem Kind eine Infektion der oberen Atemwege, eine Bronchitis/Bronchiolitis und eine Pneumonie diagnostiziert. Eine Sauerstoffgabe erhielt das Mädchen für vier Tage, eine CPAP-Beatmung wurde über drei Tage durchgeführt.

Endotracheal musste das Kind nicht beatmet werden. Das Mädchen überlebte ohne gesundheitliche Einschränkung bei Krankenhausentlassung.

4.2.4 Unterschiede zwischen Kindern mit einer RSV-Monoinfektion und jene mit einer RSV-Mehrfachinfektion mit einem anderen viralen Erreger

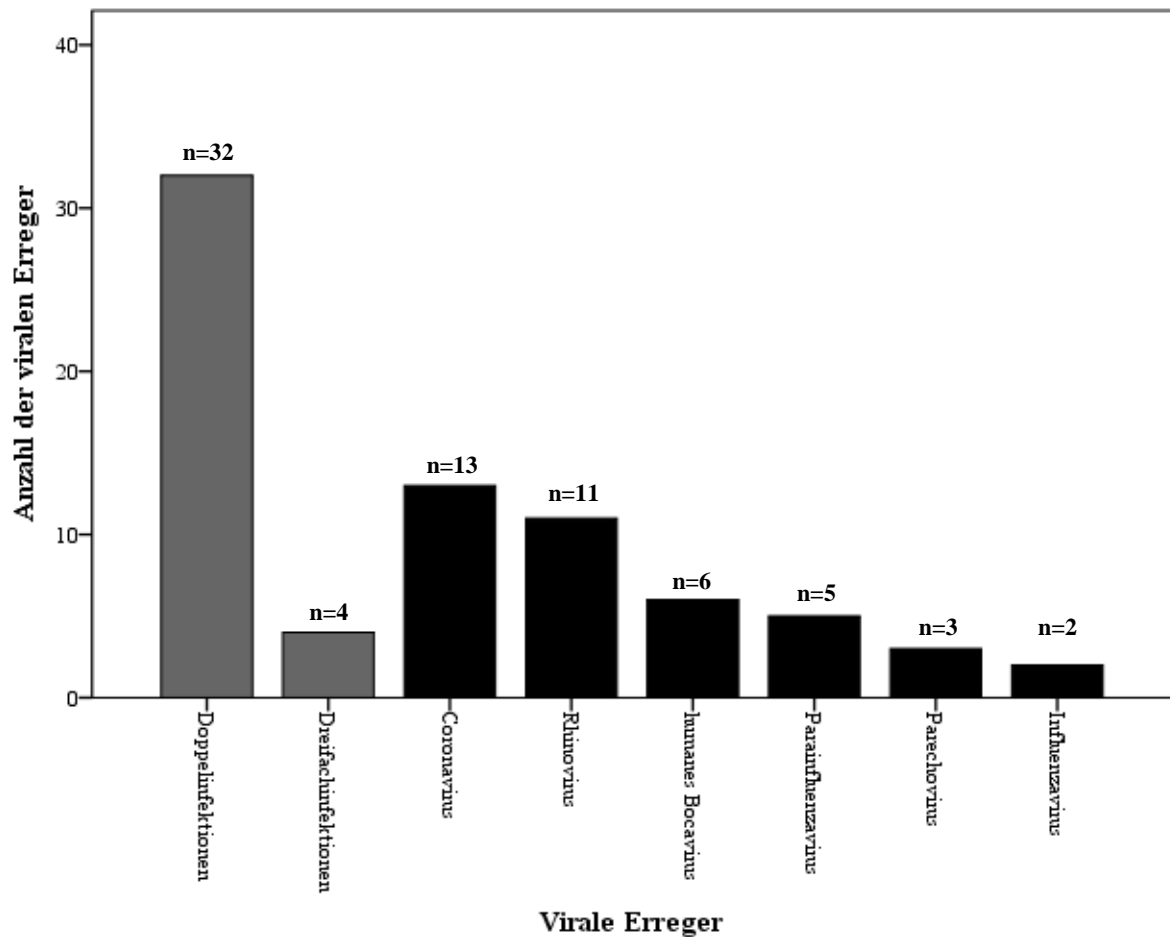
Der Nachweis einer viralen Mehrfachinfektion konnte ebenso wie bei der RSV-Typisierung nur bei Kindern erfolgen, deren Laborproben zur zentralen Multiplex-PCR-Testung nach Würzburg eingeschickt wurden. Dies war bei 107 der 151 Patienten (71%) der Fall. Von den 36 nachgewiesenen Mehrfachinfektionen (24%) handelte es sich bei 32 um Doppelinfektionen (21%). In vier Fällen (3%) konnte eine Dreifachinfektion festgestellt werden. Der häufigste Erreger mit 13 Nachweisen (9%) war das humane Coronavirus, der häufigste Subtyp mit einer Anzahl von 7 (5%) NL63. Bei dem zweithäufigsten Erreger handelte es sich um das humane Rhinovirus mit 11 Nachweisen (7%). Die weitere virale Erregerverteilung zeigten Tabelle 20 und Abbildung 21.

Tabelle 20. Respiratorische virale Erreger die zusätzlich zur RSV bei 36 von 107 Patienten mit RSV-PICU-ARE nachgewiesen wurden.

RSV-Koinfektionen	Anzahl	(%)
RSV-Patienten mit Koinfektionen	36	(34%)
<i>Doppelinfektionen</i>	32	(30%)
<i>Dreifachinfektionen</i>	4	(4%)
Zusätzliche virale Erreger		
Coronavirus	13	(12%)
<i>NL63</i>	7	(7%)
<i>229E</i>	2	(2%)
<i>OC43</i>	2	(2%)
<i>HKU1</i>	2	(2%)
Rhinovirus	11	(10%)
Humanes Bocavirus	6	(6%)
Parainfluenzavirus	5	(5%)

3	2	(2%)
4	1	(1%)
1	1	(1%)
2	1	(1%)
Parechovirus	3	(3%)
Influenzavirus	2	(2%)
Σ Zusätzliche virale Erreger	40	

Abbildung 21. Respiratorische virale Erreger die zusätzlich zur RSV bei 36 von 107 Patienten mit RSV-PICU-ARE nachgewiesen wurden.



Patienten mit RSV-Monoinfektion waren in 36 Fällen männlich (51%), jene mit RSV-Mehrfachinfektion (RSV und mindestens ein anderer viraler Erreger) in 20 Fällen (56%). Von den Kindern mit Monoinfektion waren 65 (92%) drei Jahre und jünger, bei den Kindern mit Mehrfachinfektion waren es 29 (81%). Diesen beiden Altersgruppen unterschieden sich nicht signifikant (p-Wert=0,122) bezüglich Mono- und Mehrfachinfektion.

Die Dauer des Krankenhaus- (p-Wert=0,262) und des intensivstationären Aufenthaltes (p-Wert=0,633) zeigte sich kein Unterschied zwischen Kindern mit Mono- und jenen mit Mehrfachinfektion, ebenso wenig beim SIC-Score (p-Wert=1,000), der Verteilung der RSV-Typen (p-Wert=0,387) und die „viral load“ (p-Wert=0,504) im Erregernachweis. Die Symptome Husten (p-Wert=0,253), respiratorische Partialinsuffizienz (p-Wert=0,538), Fieber (p-Wert=0,832) und Apnoen (p-Wert=0,332) traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf. Dagegen wurde von Trink- und Nahrungsverweigerung (p-Wert=0,003) sowie von Atemnot (p-Wert=0,017) bei Patienten mit RSV-Monoinfektion signifikant häufiger berichtet. Das Symptom Trink- und Nahrungsverweigerung ist bei Kindern unter sechs Monaten signifikant häufiger, so dass von einer Altersassoziation auszugehen ist (s. Tabelle 22). Wohingegen die Atemnot keine Altersassoziation zeigt. Bronchitis/Bronchiolitis (p-Wert=0,758), Infektion der oberen Atemwege (p-Wert=1,000), Pneumonie (p-Wert=0,683), ARDS (p-Wert=0,332) und Sepsis (p-Wert=0,661) wurden bei Kindern mit Mono- und jenen mit Mehrfachinfektionen ähnlich häufig diagnostiziert. Fieber-assoziiierter Krampfanfälle (p-Wert=0,036) kamen signifikant häufiger bei Kindern mit RSV-Mehrfachinfektion vor (Altersassoziation s. Tabelle 22), ebenso wie prädisponierende Faktoren/chronische Vorerkrankungen (p-Wert=0,004), wobei neurologische Vorerkrankungen (p-Wert=0,005) den Hauptteil ausmachten. Des Weiteren zeigten syndromale Erkrankungen (p-Wert=0,058) ein tendenziell häufigeres Vorkommen in der Gruppe der Kindern mit Mehrfachinfektionen (Altersassoziation s. Tabelle 22). Frühgeburtlichkeit (p-Wert=0,164), pneumologische- (p-Wert=0,213), kardiologische- (p-Wert=1,000) und nephrologische Vorerkrankungen (p-Wert=0,336) zeigten dagegen kein gehäuftes Auftreten in einer der beiden Gruppen.

In der Röntgendiagnostik (p-Wert=1,000) zeigten die Befunde der beiden Gruppen keinen Unterschied. Die Behandlung mit Antibiotika (p-Wert=0,595), CPAP-Beatmung (p-Wert=0,668) oder mechanische endotracheale Beatmung (p-Wert=0,178) kam bei Patienten mit Mono- und jenen mit Mehrfachinfektion ähnlich häufig zum Einsatz. Eine Zusammenfassung aller klinischen Daten bei Patienten mit RSV-Mono- und Mehrfachinfektion zeigt Tabelle 21.

Um die verschiedenen Variablen auf eine Altersassoziation hin zu überprüfen, zeigt Tabelle 22 den Unterschied zwischen Kinder jünger und älter als sechs Monate. Kinder älter als sechs Monate lagen länger im Krankenhaus (p-Wert=0,028) als Kinder unter sechs Monaten. In der Intensivstationsliegedauer zeigte sich kein Unterschied. Ebenfalls wurden die älteren Kinder häufiger als lebensbedrohlich erkrankt eingestuft. Bei den Krankheitssymptomen waren Trink- und Nahrungsverweigerung bei Kindern unter sechs Monaten signifikant häufiger (p-Wert=<0,001). Fieber hingegen kam bei Kinder über sechs Monaten häufiger vor (p-Wert=0,001). Die Diagnose Bronchitis/Bronchiolitis wurde bei Kindern unter sechs Monaten signifikant häufiger gestellt (p-Wert=0,007), das ARDS war bei den Kindern über sechs Monaten häufiger (p-Wert=<0,001). Vorerkrankungen waren bei den älteren Kindern häufiger (p-Wert<0,001). Darunter hatten Erkrankungen des Nervensystems (p-Wert=<0,001), der Lunge (p-Wert=<0,001) und syndromale Erkrankungen (p-Wert=0,001) den größten altersassoziativen Unterschied. Bezüglich der Behandlung bekamen Kinder über sechs Monaten häufiger eine Antibiotikatherapie (p-Value=0,006) und mussten häufiger endotracheal beatmet werden (p-Wert=<0,001). Im Outcome waren alle verstorbenen Kinder und Kinder mit möglichen Folgeschäden älter als sechs Monate (p-Wert=0,012).

Tabelle 21. Vergleich klinischer Daten zwischen Patienten mit RSV-Monoinfektion und RSV-Mehrfachinfektion (RSV und mindestens ein anderer viraler Erreger) (n=107)

	Kinder mit RSV-Monoinfektion (n=71)	Kinder mit RSV-Mehrfachinfektion (n=36)	p-Wert
Fälle männlich; n (%)	36 (51)	20 (56)	0,685

Altersgruppe; n (%)				0,122
Kinder ≤ 3 Jahre	65 (92)	29 (81)		
Kinder > 3 - 17 Jahre	6 (9)	7 (19)		
Patientenalter in Monaten bei ICU-Aufnahme; Median (IQR)	1,9 (1,4-9,4)	6,5 (1,6-31,4)		0,030*
Hospitalisation in Tagen; Median (IQR)	7 (6-9)	8 (6-13)		0,262
Intensivstationsdauer in Tagen; Median (IQR)	4 (2-6)	3 (2-7)		0,633
SIC-Score; n (%)				1,000
Nicht lebensbedrohlich erkrankt	59 (83)	30 (86)		
Lebensbedrohlich erkrankt	12 (17)	5 (14)		
RSV-Typ; n (%)				0,387
A	42 (60)	23 (70)		
B	28 (40)	10 (30)		
„viral load“; n (%)				0,504
stark positiv (Ct-Wert < 24)	45 (67)	26 (74)		
mäßig positiv (Ct-Wert 25 - 35)	22 (33)	9 (26)		
Symptome; n (%)				
Husten	58 (82)	33 (92)		0,253
Atemnot	69 (97)	30 (83)		0,017*
<i>resp. Partialinsuffizienz</i>	44 (62)	20 (56)		0,538
Trink- und Nahrungsverweigerung	52 (73)	15 (42)		0,003*
Fieber	25 (35)	14 (39)		0,832
Apnoen	2 (3)	3 (8)		0,332
Diagnosen; n (%)				
Bronchitis/Bronchiolitis	63 (89)	31 (86)		0,758
Infektion der oberen Atemwege	57 (80)	29 (80)		1,000
Pneumonie	40 (56)	22 (61)		0,683
ARDS	2 (3)	3 (8)		0,332
Sepsis	4 (6)	1 (3)		0,661
Fieberassoziierter Krampfanfall	0 (0)	3 (8)		0,036*

Vorerkrankung/prädisponierende Faktoren; n (%)	22 (31)	22 (61)	0,004*
Frühgeburtlichkeit	16 (23)	13 (37)	0,164
Neurologische Vorerkrankungen	6 (9)	11 (31)	0,005*
Pneumologische Vorerkrankungen	6 (9)	6 (17)	0,213
Kardiologische Vorerkrankungen	2 (3)	1 (3)	1,000
Nephrologische Vorerkrankungen	0 (0)	1 (3)	0,336
Syndromale Vorerkrankungen	3 (4)	6 (17)	0,058
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	62 (87)	31 (86)	1,000
Behandlung; n (%)			
Antibiotika (oral/intravenös)	57 (80)	31 (86)	0,595
CPAP-Beatmung	30 (43)	12 (36)	0,668
endotracheale Beatmung	5 (7)	6 (17)	0,178
Outcome; n (%)			0,664
bei Entlassung keine Folgeschäden	70 (99)	36 (100)	
bei Entlassung Folgeschäden			
erwartet/möglich	1 (1)	0 (0)	
Tod	0 (0)	0 (0)	

* p-Wert < 0,05 (exakte Signifikanz 2-seitig)

Tabelle 22. Altersstratifizierte Tabelle für Kinder über und unter 6 Monaten (n=151)

	Kinder bis 6 Monate (n=93)	Kinder älter als 6 Monate (n=58)	p-Wert
Fälle männlich; n (%)	51 (55)	26 (45)	0,246
Hospitalisation in Tagen; Median (IQR)	7 (6-9)	9 (6-15)	0,028*
Intensivstationsdauer in Tagen; Median (IQR)	3 (2-5)	5 (2-10)	0,267
SIC-Score; n (%)			0,003*
Nicht lebensbedrohlich erkrankt	83 (90)	41 (71)	
Lebensbedrohlich erkrankt	9 (10)	17 (29)	
RSV-Typ; n (%)			0,395
A	45 (66)	20 (57)	
B	23 (34)	15 (43)	

Ko-Infektion mit weiterem viralen Erreger; n (%)			0,055
Monoinfektion	50 (74)	21 (54)	
Mehrfachinfektion	18 (27)	18 (46)	
Symptome; n (%)			
Husten	74 (80)	44 (76)	0,686
Atemnot	88 (95)	53 (91)	0,508
Trink- und Nahrungsverweigerung	69 (74)	26 (45)	<0,001*
Fieber	25 (27)	32 (55)	0,001*
Diagnosen; n (%)			
Bronchitis/Bronchiolitis	86 (93)	44 (76)	0,007*
Infektion der oberen Atemwege	75 (81)	40 (69)	0,118
Pneumonie	51 (55)	37 (64)	0,311
ARDS	0 (0)	11 (19)	<0,001*
Sepsis	4 (4)	3 (5)	1,000
Fieberassoziierter Krampfanfall	0 (0)	5 (9)	0,007*
Vorerkrankung; n (%)	27 (29)	42 (72)	<0,001*
Frühgeburtlichkeit	20 (22)	14 (25)	0,691
Neurologische Vorerkrankungen	1 (1)	24 (41)	<0,001*
Pneumologische Vorerkrankungen	3 (3)	18 (31)	<0,001*
Kardiologische Vorerkrankungen	4 (4)	7 (12)	0,106
Nephrologische Vorerkrankungen	1 (1)	2 (3)	0,559
Syndromale Vorerkrankungen	2 (2)	10 (17)	0,001*
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	79 (85)	50 (86)	1,000
Behandlung; n (%)			
Antibiotika (oral/intravenös)	68 (73)	53 (91)	0,006*
CPAP-Beatmung	34 (37)	20 (37)	1,000
endotracheale Beatmung	4 (4)	17 (30)	<0,001*
Outcome; n (%)			0,012*
bei Entlassung keine Folgeschäden	93 (100)	53 (91)	
bei Entlassung Folgeschäden erwartet/möglich	0 (0)	3 (5)	
Tod	0 (0)	2 (3)	
* p-Wert < 0,05 (exakte Signifikanz 2-seitig)			

4.2.5 Unterschiede zwischen Kindern mit einem lebensbedrohlichen SIC-Score und einem nicht lebensbedrohlichen SIC-Score

Fünfzehn von 26 Patienten (58%), die bei Aufnahme als lebensbedrohlich erkrankt eingestuft wurden, waren männlich. Von den als lebensbedrohlich erkrankten Kindern waren 78% drei Jahre oder jünger. Kinder mit einem lebensbedrohlichen SIC-Score waren signifikant länger auf Intensivstation (p-Wert < 0,001) und im stationären Aufenthalt (p-Wert=0,002). Kinder die als lebensbedrohlich erkrankt eingestuft wurden, waren im Median 20 Monate alt, im Vergleich zu Kindern, die als nicht lebensbedrohlich erkrankt eingestuft wurden (im Median 2 Monate alt, p-Wert 0,002). Die Verteilung der verschiedenen RSV-Typen zeigte keinen Unterschied zwischen den Patientengruppen. Ein Unterschied zwischen der Schweregradeinstufung und Mehrfach- bzw. Monoinfektionen mit RSV zeigte keinen Unterschied. Kinder mit einem lebensbedrohlichen SIC-Score hatten tendenziell häufiger Fieber als Kinder mit einem nicht-lebensbedrohlichen SIC-Score (p-Wert=0,074). Die weiteren Symptome zeigten keinen Unterschied. Infektionen der oberen Atemwege kamen häufiger bei Kindern ohne lebensbedrohlichen SIC-Score vor (p-Wert=0,010). Die Diagnosen Pneumonie (p-Wert=0,015), ARDS (p-Wert=0,024) und Sepsis (p-Wert < 0,001) kamen signifikant häufiger bei Kindern mit einem SIC-Score von 4 und 5 vor. Kinder mit einer chronischen Vorerkrankung bzw. prädisponierenden Faktoren wurden tendenziell häufiger als lebensbedrohlich eingestuft, als Kinder ohne Vorerkrankung (p-Wert=0,084). Neurologische (p-Wert=0,017), kardiologische (p-Wert=0,024), nephrologische (p-Wert=0,005) und syndromale Vorerkrankungen (p-Wert=0,036) kamen signifikant häufiger bei Kindern mit einem SIC-Score > 3 vor. Eine auffällige Röntgen-Thorax Diagnostik kam signifikant häufiger bei Kindern mit SIC-Score-Einstufung „lebensbedrohlich“ vor (p-Wert=0,015), bei diesen Kindern wurde auch signifikant häufiger eine Antibiotikatherapie begonnen (p-Wert=0,028). Eine endotracheale mechanische Beatmung wurde signifikant häufiger bei Kindern mit SIC-Score > 3 durchgeführt (p-Wert < 0,001).p-Wert Eine genaue Auflistung der verschiedenen klinischen Daten zeigt Tabelle 23.

Tabelle 23. Vergleich Klinischer Daten zwischen Patienten mit einem SIC-Score von 3 (nicht-lebensbedrohlich) und einem SIC-Score von 4/5 (lebensbedrohlich).

	Kinder mit einem nicht lebensbedrohlichen SIC-Score (3) n=124	Kinder mit einem lebensbedrohlichen SIC-Score (4,5) n=26	p-Wert
Fälle männlich; n (%)	61 (49)	15 (58)	0,519
Altersgruppe; n (%)			0,238
Kinder ≤ 3 Jahre	107 (86)	20 (78)	
Kinder > 3 - 17 Jahre	17 (14)	6 (23)	
Patientenalter in Monaten bei ICU-Aufnahme; Median (IQR)	2,0 (1,5 – 10,4)	20,9 (1,9 – 38,2)	0,002*
Hospitalisation in Tagen; Median (IQR)	8 (6 - 10)	11 (7 - 26)	0,002*
Intensivstationsdauer in Tagen; Median (IQR)	3 (2 - 6)	9 (5 - 16)	< 0,001*
RSV-Typ; n (%)			1,000
A	54 (63)	10 (63)	
B	32 (37)	6 (38)	
„viral load“; n (%)			0,573
stark positiv (Ct-Wert < 24)	60 (71)	11 (65)	
mäßig positiv (Ct-Wert 25 - 35)	24 (29)	6 (35)	
Kinder mit			1,000
RSV-Monoinfektion; n (%)	59 (66)	12 (71)	
viraler Mehrfachinfektion; n (%)	30 (34)	5 (29)	
Symptome; n (%)			
Husten	98 (79)	20 (77)	0,796
Atemnot	115 (93)	25 (96)	1,000
<i>resp. Partialinsuffizienz</i>	74 (60)	20 (77)	0,121
Trink- und Nahrungsverweigerung	82 (66)	13 (50)	0,178
Fieber	42 (34)	14 (54)	0,074
Apnoen	6 (5)	0 (0)	0,591
Diagnosen; n (%)			
Bronchitis/Bronchiolitis	109 (88)	20 (78)	0,209
Infektion der oberen Atemwege	100 (81)	14 (54)	0,010*
Pneumonie	67 (54)	21 (81)	0,015*
ARDS	6 (5)	5 (19)	0,024*

Sepsis	1 (1)	6 (23)	< 0,001*
Fieberassoziierter Krampfanfall	4 (3)	1 (4)	1,000
Vorerkrankung/prädisponierende Faktoren; n (%)	52 (42)	16 (62)	0,084
Frühgeburtlichkeit	28 (23)	5 (20)	1,000
Neurologische Vorerkrankungen	16 (13)	9 (35)	0,017*
Pneumologische Vorerkrankungen	14 (11)	7 (27)	0,057
Kardiologische Vorerkrankungen	6 (5)	5 (20)	0,024*
Nephrologische Vorerkrankungen	0 (0)	3 (12)	0,005*
Syndromale Vorerkrankungen	7 (6)	5 (19)	0,036*
Auffällige Röntgendiagnostik; n (%)	102 (82)	26 (100)	0,015*
Behandlung; n (%)			
Antibiotika (oral/intravenös)	96 (77)	25 (96)	0,028*
CPAP-Beatmung	47 (39)	7 (29)	0,490
endotracheale Beatmung	7 (6)	14 (54)	< 0,001*
Outcome; n (%)			0,033*
bei Entlassung keine Folgeschäden	122 (98)	23 (89)	
bei Entlassung Folgeschäden erwartet/möglich	1 (1)	2 (8)	
Tod	1 (1)	1 (4)	

* p-Wert < 0,05 (exakte Signifikanz 2-seitig)

4.2.6 Inzidenzabschätzung für Kinder ≤ 3 Jahre mit schwerer RSV-assoziiertes ARE in Bayern

Eine Inzidenzabschätzung für Kinder ≤ 3 Jahre mit einer schweren RSV-assoziiertes ARE auf Intensivstation in Bayern wurde mit Bevölkerungszahlen des Bayerischen Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung durchgeführt (Stand: 31. Dezember 2012). Die Anzahl der Kinder ≤ 3 Jahre zum Zeitpunkt der jeweiligen Saison zeigt Tabelle 24. Insgesamt konnten bei 158 Kindern ≤ 3 Jahre durch eine zentrale Multiplex-PCR- oder durch eine lokale Untersuchungen (PCR, IFT, Schnelltest) eine RSV-PICU-ARE nachgewiesen werden (Saison 1: 66 Kinder, Saison 2: 39 Kinder, Saison 3: 53 Kinder). In der Saison 1 haben von den 30 möglichen Krankenhäusern 20 (67%) Kliniken Proben und Fragebögen eingeschickt, in der Saison 2 waren es 14 (47%) Kliniken und in der Saison 3 17 (57%) Kliniken.

Tabelle 24. Anzahl der Kinder ≤ 3 Jahre in Bayern und Erhebungsdatum

Datum der Erhebung	Saison	Anzahl der Kinder ≤ 3J
31.12.2010 [69]	1 (Oktober 2010 – September 2011)	319189
31.12.2011 [70]	2 (Oktober 2011 – September 2012)	312288
31.12.2012 [71]	3 (Oktober 2012 – September 2013)	318350

Die Inzidenzabschätzung wurde mithilfe der Daten aus den Fragebögen und der Labordaten durchgeführt. Da bei der Studie der „Bavarian PICU Study Group on Influenza and other viral ARI“, aus der die verwendeten Daten stammen, in keinem der Erhebungsjahre alle 30 Kliniken mit pädiatrischer Intensivstation/Intensivbetten teilgenommen haben, wurden die Zahlen auf 100% der Kliniken extrapoliert. Damit waren für die Saison 1 etwa 99 Kinder (66 Kinder /67% der Kliniken*100% der Kliniken) auf bayerischen Intensivstationen aufgrund einer schweren RSV-assoziierten ARE in Behandlung, in der Saison 2 waren es etwa 83 (39/47*100) Kinder und in der Saison 3 etwa 93 (53/57*100) Kinder. Die Anzahl der Intensivbetten in allen 30 bayerischen Kliniken belief sich auf 432 (nach Auskunft der Kliniken). In Saison 1 haben die 20 teilnehmenden Kliniken 307 intensivmedizinische Bettenplätze gehabt, in Saison 2 haben die 14 teilnehmenden Kliniken 211 intensivmedizinische Bettenplätze gehabt und in Saison 3 haben die 17 teilnehmenden Kliniken 229 intensivmedizinische Bettenplätze gehabt.

Tabelle 25 zeigt die Inzidenzabschätzungen und Anzahl Patienten pro 100 Intensivbetten der verschiedenen Saisons für Kinder ≤ 3 Jahre mit intensivstationärer Aufnahme aufgrund einer RSV-Erkrankung.

Tabelle 25. Inzidenzabschätzung für Kinder ≤ 3 Jahre in Bayern mit schwerer RSV-PICU-ARE.

Saison	Anzahl Aufnahmen auf Intensivstation bei Kindern ≤ 3 Jahren mit RSV, in Bayern (Hochrechnung)	Inzidenzabschätzung für Aufnahmen auf Intensivstation bei Kindern ≤ 3 Jahren mit RSV in Bayern	RSV-Patienten ≤ 3 Jahre pro 100 intensivmedizinische Bettenplätze (IB)
1	99	31/100000/Jahr	23/100 IB/Jahr
2	83	27/100000/Jahr	19/100 IB/Jahr
3	93	29/100000/Jahr	22/100 IB/Jahr

5 Diskussion

Das RSV ist in der nördlichen Hemisphäre ein sehr häufiger Erreger von Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern. [4] In Deutschland werden jährlich fast 8% aller Kinder bis zu drei Jahren aufgrund einer RSV-Infektion ambulant behandelt. Hospitalisiert werden 1,1% aller Kinder unter drei Jahren. [2] Eine Erhebung zu Kindern mit nicht-nosokomialer, RSV-assoziiertes, intensivpflichtiger akuter respiratorischer Erkrankung (RSV-PICU-ARE) wurde in Deutschland bislang noch nicht durchgeführt.

Ziel dieser Dissertation war die Ermittlung von epidemiologischen und klinischen Charakteristika von Patienten mit RSV-PICU-ARE, und deren Vergleich mit anderen viralen PICU-ARE.

Stärken der vorliegenden Studie sind der multizentrische Ansatz, die ganzjährige Erhebung über einen Zeitraum von mehreren Jahren, der breite Altersbereich (<17 Jahre), die auch im internationalen Vergleich große Anzahl an untersuchten intensivstationspflichtigen RSV-Patienten, und die simultane hochsensitive PCR-Testung auf 19 virale Einzelerreger bei dem Großteil der Patienten (vergleiche dazu Tabelle 26 mit einer Auswahl verschiedener Studien mit ähnlicher Methodik zum Nachweis verschiedener viraler respiratorischer Erreger im Krankenhaus und auf Intensivstationen).

Eine Limitation der Studie ist, dass nicht alle im Studienzeitraum in bayerischen Kinderkliniken behandelten Patienten mit RSV-PICU-ARE Patienten vollständig erfasst werden konnten (nicht alle Kliniken nahmen teil oder nur in einzelnen Studienjahren, Eltern mancher Patienten verweigerten die Einwilligung, organisatorische Probleme auf einzelnen Intensivstationen, etc.), so dass die errechneten Inzidenzen die wahre Häufigkeit von RSV-ARE-PICU unterschätzen und eher einen Minimalwert darstellen. Es wäre auch wünschenswert gewesen, RSV-ARE-PICU-Patienten mit gegebenenfalls erfolgter Palivizumab-Prophylaxe zu identifizieren, aber diese Information lag in den Kinderkliniken zumeist nicht vor.

Tabelle 26. Auswahl von Studien mit ähnlicher Methodik zum Nachweis verschiedener viraler respiratorischer Erreger im Krankenhaus und auf Intensivstationen.

Pub.- Jahr	Autor	Design	Methode	Prozentueller Anteil von RSV	Anzahl untersuchter viraler Erreger
2004 [24]	Forster et al. (PRIDE)	MuP	Pat. n=2386 (A), n=2924 (K) Alter < 3 Jahre PCR	RSV A 31,9% RSV B 6,1%	7 (RSV A/B, PIV 1/2/3, IV A/B)
2007 [63]	Pierangeli et al.	MoP	Pat. n= 227 (K) Alter (Median) 15 Monate PCR	17,2%	13 (RSV, IVA/B, CoV OC43/NL63/HKU1/229E, AV, RV, PIV 1/2/3, HMPV)
2008 [37]	Hon et al.	MoR	Pat. n=49 (PICU) Alter: K.A. PCR, IFT, Kultur	RSV+PIV+IV 86%	3 (RSV, IV, PIV)
2008 [67]	Richard et al.	MoR	Pat. n=88 (PICU) Alter < 1 Jahr PCR	PICU: 73,6% KH: 70,6%	14 (RSV A/B, IV A/B, PIV 1/2/3/4A/4B, RV, AV, HMPV, EV, CoV NL63)
2008 [31]	Hamano- Hasegawa et al.	MuP	Pat. n= 1700 (K, A) Alter < 19 Jahre PCR	9,4%	13 (RV, RSV A/B, IV A/B, PIV 1/2/3, AdV, EV, CoV OC43, HMPV, HBoV)
2008 [9]	Bonzel et al.	MuP	Pat. n= 254 (K) Alter: K.A. PCR	44,1%	14 (RSV, HMPV, AV, CoV 229E/OC43/NL63, RV, IV A/B, PIV 1/2/3, EV, HBoV)
2009 [53]	Louie et al.	MoP	Pat. n=43 (PICU) Alter < 18 Jahre PCR	2%	11 (RV, RSV, IV A/B, PIV 1/2/3/4, AV, HMPV, EV)
2010 [14]	Calvo et al.	MoP	Pat. n=318 (K) Alter: Kleinkinder PCR	53%	16 (RSV A/B, RV, HBoV, HMPV, AV, IV A/B/C, PIV 1/2/3/4, EV, CoV 229E/OC43)
2011 [27]	Frobert et al.	MoP	Pat. n=53 (PICU) Alter < 2 Jahre PCR	RSV A 35% RSV B 14%	17 (RSV A/B, IV A/B/C, PIV 1/2/3/4A/4B, RV, AV, HMPV A/B, EV, CoV 229E, HBoV)

2012 [80]	Suzuki et al.	MoP	Pat. n= 819 (K) Alter: 8d-13y PCR	24,1%	17 (RV A/B/C, RSV A/B, IVA/B, HMPV, CoV OC43/NL63, HBoV, WUV, KIV, PIV 1/2/3, AV)
2013 [29]	Guerrier et al.	MuP	Pat. n= 1006 (K) Alter: < 5 Jahre PCR	35%	20 (RV, RSV A/B, IVA/B/C, PIV 1/2/3/4, AV, EV, HMPV A/B, HBoV, CoV OC43/229E/HKU1/NL63/SARS)

MuP= multizentrisch prospektiv, MoP= monozentrisch prospektiv, MoR=monozentrisch retrospektiv, A= ambulant, K= Krankenhaus, PICU= Pädiatrische Intensivstation, IFT= Immunfluoreszenztestung, PCR= Polymerasekettenreaktion, KH= Krankenhaus

5.1 Häufigkeit und Bedeutung von resp. Viren bei Intensivstationspatienten

Im Kindes- und Jugendalter sind virale Infektionen des Respirationstrakts der häufigste Grund einer Hospitalisierung und zeigen eine hohe Mortalität. Ätiologisch gibt es eine Vielzahl an Erregern, die dieses Krankheitsbild verursachen können, den Hauptteil macht aber RSV aus. Es sterben geschätzt deutschlandweit ca. 4,4% der intensivmedizinischen und endotracheal beatmeten Kinder mit einer RSV-Bronchiolitis. [4]. Auch die vorliegende 3-jährigen Studie an pädiatrischen Intensivstationspatienten in Bayern zeigt die hohe Bedeutung von RSV, mit einem Anteil von 31% aller nachgewiesenen Einzelerreger der mittels einer Multiplex-PCR positiv getesteten Atemwegssekrete bei Kindern, die wegen einer ARE auf der Intensivstation behandelt wurden (bzw. 151 (29%) von 527 teilnehmenden PICU-ARE-Kindern mit klinischen Daten; bzw. 150 (28%) von 545 Patientenproben in der Multiplex-PCR).

5.2 Patienten mit RSV-assoziiertes ARE in anderen Studien

In einer Zusammenfassung verschiedener Studien im Zeitraum von 2004 - 2013 (s. Tabelle 26) konnte gezeigt werden, dass RSV einer der Haupterreger bei stationär behandelten Kindern mit respiratorischen Atemwegserkrankungen ist. Dabei wurde in elf Studien auf mehrere virale Erreger getestet (Median: 14; IQR: 11-17; Min.: 3; Max.: 20). Der Anteil von RSV lag in den Studien bei 2-74%. In sieben Studien war RSV der am häufigste nachgewiesene Erreger, in vier Studien wurde dagegen RV nachgewiesen.

Von diesen elf Studien waren neun prospektiv und zwei retrospektiv, sieben waren monozentrisch und vier multizentrisch. Zwei Studien untersuchten Kinder im ambulanten und normalstationären Bereich, fünf Kinder nur im normalstationären Bereich und in vier Studien waren auf Intensivstationen behandelte Kinder Gegenstand der Untersuchung. Die Fallzahlen der im intensivstationären Bereich durchgeführten Studien lagen zwischen 43-88 Kindern mit ARE.

In den PICU-Studien mit jüngeren Kindern (<2 Jahre) [27, 67] lag der RSV-Anteil erwartungsgemäß höher (49%-74%) als in der vorliegenden Arbeit. In der PICU-Studie von *Louie et al.* [53] mit einem ähnlichen Altersbereich für den Patienteneinschluss wie in der vorliegenden Studie wurde dagegen RV als häufigster Erreger ermittelt, RSV kam hier nur in einem Fall vor. In dieser Studie lag der Studienzeitraum jedoch von Februar 2007 bis Oktober 2007, sodass der Studienzeitraum außerhalb der typischen RSV-Saison lag. Die Fallzahl dieser Studie war mit insgesamt 43 Kindern jedoch eher gering, zudem war das mediane Alter mit 1,4 Jahren höher als in unserer Studie.

In den Nicht-PICU-Studien hatte RSV in der Regel ebenfalls einen relevanten Anteil. In der Studie von *Suzuki et al.* [80] betrug der Studienzeitraum 12 Monate (Mai 2008 bis Mai 2009). Dort lag der Häufigkeitsnachweis von an RSV-erkrankter Kinder mit 24% hinter RV-erkrankter Kinder (31%). Jedoch zeigte RSV eine klare Saisonalität von September bis Dezember. Bei *Guerrier et al.* [29] lag der Nachweis von RSV ebenfalls an zweiter Stelle hinter RV. Der Studienzeitraum lag zwischen März 2007 und Februar 2010. RSV kam mit einem Anteil von 35% (30% Monoinfektionen) vor, RV mit 37% (Monoinfektionen 31%). In der Studie von *Hamano-Hasegawa et al.* [31] kam ebenfalls RV am häufigsten vor (15%), RSV lag mit 9% an zweiter Stelle. Ausgewertet wurden in dieser Studie Kinder mit einer viralen ambulant erworbenen Pneumonie. Der Studienzeitraum lag zwischen Januar 2005 und Dezember 2006.

5.2.1 Alter von Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE

In der vorliegenden Dissertation wurden Kinder ab dem Alter von 1 Monat bis zu <17 Jahren eingeschlossen; Kinder mit RSV-assoziiertes ARE waren im Median 2,5 Monate alt. Das mediane Alter der Kinder unterscheidet sich in den verschiedenen Studien je nach Studienmethodik, prinzipiell kann jedoch gesagt werden, dass fast alle der

untersuchten Kinder mit RSV jünger als drei Jahre waren. Bei der PRIDE-Studie von *Forster et al.* [24] wurden von vornherein nur Kinder jünger als 3 Jahre eingeschlossen; in der Studie von *Pierangeli et al.* [63] waren 90% aller Kinder mit RSV jünger als drei Jahre. *Calvo* [14] und *Frobert et al.* [27] untersuchten in ihrer Studie dagegen nur Kinder mit einem Alter unter zwei Jahren, *Richard et al.* [67] nur Kinder unter einem Jahr. Bei *Hon et al.* [37] waren die Kinder mit RSV im Median 1,2 Jahre alt und signifikant jünger als die Kinder mit IV (5,6 Jahre) und PIV (2,4 Jahre). Bei *Suzuki et al.* [80] wurden die Studienteilnehmer im Median 9 Monate (IQR 3-20) alt, eine genaue Aufgliederung bezüglich der viralen Erreger wurde nicht durchgeführt. Bei *Hamano-Hasegawa et al.* [31] waren 92% (Medianes Alter 1,6 Monate) der an RSV erkrankten Kinder jünger als drei Jahre. Bei *Guerrier et al.* [29] waren die Kinder im Median 9 Monate (IQR 4-17) alt. Bei *Bonzel et al.* [40] waren die Kinder mit RSV im Mittel 135 Tage alt (ca. 4,5 Monate).

In den Studienergebnissen der Dissertation zeigte sich, ähnlich wie in den verglichenen Studien [63, 37, 31, 9, 80, 29] dass 85% der Kinder mit RSV jünger als drei Jahre waren. Ein Grund hierfür könnte sein, dass jüngere Kinder mit RSV-assoziierten ARE, eher eine intensivpflichtige Betreuung brauchen, als ältere Kinder. Eine Erklärung dafür könnte der noch geringe Durchmesser der Bronchien bei Säuglingen und jungen Kleinkindern sein. Aufgrund der Infektion des Bronchialepithels kommt es im Rahmen der Entzündungsreaktion zu einem Ödem der Schleimhaut, was wiederum zur Verlegung der Atemwege führen kann. Einher gehen schwere Atemnotzustände bis hin zur intubationspflichtigen respiratorischen Globalinsuffizienz.

Die Fallzahlen der anderen vier PICU-Studien waren eher gering, sodass ein direkter Vergleich der Kollektive nur schwer bzw. nicht möglich ist.

5.2.2 Symptome bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE

In dieser Dissertation waren die häufigsten Symptome bei intensivstationär behandelten Patienten mit RSV-assoziierten ARE Atemnot/Tachypnoe mit einer Häufigkeit von 93%. Husten trat bei 78% und Trink- und Nahrungsverweigerung bei 63% der Kinder ebenfalls sehr häufig auf. Fieber kam bei 38% der Kinder vor. Bei *Calvo et al.* [14] konnte bei 63% der Kinder mit RSV Fieber nachgewiesen werden, eine respiratorische

Insuffizienz hatten in dieser Studie 63% der Kinder. Bei *Guerrier et al.* [29] konnte bei 84% der Kinder mit RSV Fieber, bei 79% der Kinder Husten und eine respiratorische Insuffizienz bei 16% der Kinder nachgewiesen werden. Bei *Simon et al.* [75], der in seiner Studie einen Vergleich zwischen RSV-erkrankten Kindern mit Frühgeburtlichkeit (FG) und Reifgeborenen (RG) gemacht hat, hatten 44% der RG und 55% der Kinder mit FG eine Tachypnoe. Atemnot hatten bei den RG 7%, bei den Kindern mit FG 20%. Respiratorische Insuffizienz (30%, 20%) und Fieber (26%, 20%) hingegen kamen bei den RG häufiger vor als bei den Kindern mit FG. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass allgemeine Krankheitssymptome, wie Husten, Atemnot und Fieber bei den Kindern mit RSV-assoziiertes ARE häufig vorkamen. Die Unterschiede der verschiedenen Studien lassen sich am ehesten mit der unterschiedlichen Altersverteilung in den einzelnen Studien erklären. In den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation kam die respiratorische Partialinsuffizienz signifikant häufiger bei Kindern über drei Jahre vor (p-Wert=0,009), Trink- und Nahrungsverweigerung häufiger bei Kindern unter drei Jahren (p-Wert=0,004).

5.2.3 Diagnosen bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE

In den vorliegenden Ergebnissen der Dissertation stellte Bronchitis/Bronchiolitis mit 86% der Kinder die häufigste Diagnose bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE dar. Die zweithäufigste Diagnose war Infektion der oberen Atemwege mit 76%. An dritter Stelle kam die Diagnose Pneumonie mit 58%. Bei den Diagnosen waren Mehrfachnennungen von Infektionen der oberen Atemwege und Infektionen der unteren Atemwege, wie Bronchiolitis oder Pneumonie häufig. RSV-Koinfektionen mit anderen viralen Erregern kamen in 34% der Fälle vor.

Bei *Forster et al.* [24] war ebenfalls Bronchitis/Bronchiolitis bei den hospitalisierten Kindern mit RSV-Nachweis mit 73% die häufigste Diagnose. Pneumonie kam bei 35% der Kinder vor. In der monozentrischen-retrospektiven PICU-Studie von *Hon et al.* [37] trat Bronchiolitis bei 53% (9 der 17 Fälle) der RSV-Fälle auf, die Diagnose Pneumonie bei 24%. *Bonzel et al.* [9] untersuchten, ob RSV-Kinder mit einer Doppelinfection andere Krankheitsbilder aufwiesen als Kinder mit einer Monoinfektion. Dort kam eine Infektion der oberen Atemwege in 4% der Fälle bei den RSV-Monoinfektionen vor, bei

den RSV-Mehrfachinfektionen in 0%. Die Bronchitis/Bronchiolitis konnte bei den Monoinfektionen in 43% der Fälle nachgewiesen werden, bei den Mehrfachinfektionen in 13%. Pneumonie trat bei den Kindern mit Monoinfektion in 21% der Fälle auf, bei jenen mit Mehrfachinfektion in 12%. Bei *Frobert et al* [27] kam in 82% der Fälle bei Kindern mit nachgewiesener RSV-Mono- oder Mehrfachinfektion eine Bronchiolitis vor. Die Diagnose Pneumonie kam in 41% der Fälle vor. Bei *Richard et al.* [67] wurde nach der Ätiologie schwerer intensiv- und nicht-intensivpflichtiger Bronchiolitiden gesucht. RSV kam in 72% der Fälle als Erreger vor. Andere zusätzliche Diagnosen wurden nicht erwähnt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Diagnose Bronchitis/Bronchiolitis das am häufigsten vorkommende Krankheitsbild ist. Die Diagnose Pneumonie kam mit 58% am zweithäufigsten vor.

5.2.4 Chronische Vorerkrankungen bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE

In den Daten dieser Dissertation hatten 46% der Kinder mindestens eine Vorerkrankung. Die Frühgeburtlichkeit kam mit 23% am Gesamtkollektiv am häufigsten vor. Die zweithäufigsten Diagnosen waren neurologische Defizite mit 17%. Die dritthäufigsten Diagnosen waren pulmonologische Vorerkrankungen mit 14%, Herzfehler kamen in 7% der Fälle vor. In der Studie von *Hon et al.* [37] kamen Frühgeburtlichkeit, neurologische Defizite und pulmonologische Vorerkrankungen mit je 18% vor. In der Studie von *Richard et al.* [67] hatten 15% der Kinder mindestens eine chronische Vorerkrankung. Frühgeburtlichkeit wurde bei *Richard et al.* gesondert aufgeführt und kam in seiner Studie in 53% der Fälle vor. *Simon et al.* [75], der in seiner Studie zwischen RG und FG unterschied, konnte zeigen, dass bei den RG in 5% der Fälle ein Herzfehler bestand und bei den Kindern mit FG in 17%. Neurologische Defizite fanden sich bei den RG in 4%, bei den Kindern mit FG in 7% der Fälle. Mehr als zwei Risikofaktoren/prädisponierende Erkrankungen hatten bei den RG 1% der Kinder, bei den Kindern mit FG 8%. Insgesamt hatten 26% aller Kinder in der Studie von *Simon et al.* FG als Risikofaktor. Kinder mit FG wurden bei *Simon et al.* häufiger endotracheal beatmet und hatten eine höhere Mortalität, ebenfalls war der Krankenhausaufenthalt verlängert und die Kinder wurden häufiger auf Intensivstation verlegt. In der Überschau lässt sich sagen, dass Frühgeburtlichkeit, neurologische

Grunderkrankung und pulmologische Erkrankungen häufige Vorerkrankungen bei Kindern mit RSV sind. Vor allem im Schweregrad der Erkrankung spielen sie eine Rolle.

In einer weiteren Studie von *Simon et al.* [77] wurde die Assoziation zwischen neurologischen Vorerkrankungen und akuten respiratorischen Erkrankungen untersucht. Kinder mit neurologischen Vorerkrankungen, die aufgrund eines Infektes des Respirationstraktes hospitalisiert werden mussten, hatten aufgrund verschiedener pathogenetischer Mechanismen (Mikroaspirationen, Immunschwäche, Kachexie, häufige Aufenthalte in Krankenhäuser, u.a.) ein erhöhtes Risiko eines schweren Krankheitsverlaufes. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus dieser Dissertation, dass u.a. neurologische Vorerkrankungen mit einem schwereren Krankheitsverlauf, d.h. längere Liegedauer auf der PICU und endotracheale Beatmung, im Zusammenhang stehen.

5.2.5 Diagnostik und Therapie bei Kindern mit schwerer RSV-assoziierter ARE

In dieser Dissertation wurden CRP-Wert, Anzahl der Leukozyten und Röntgen-Thorax-Diagnostik erhoben. Im Median lag der CRP-Wert bei 9,9 mg/l (IQR 2,7-29,0). In 62% der Fälle hatten die Kinder einen leicht erhöhten CRP-Wert. Die Leukozyten lagen bei den Säuglingen/Kleinkindern im Median bei 10000/ μ l (IQR 6800-12950). Bei den Schulkindern/Jugendlichen lagen die Leukozyten im Median bei 8200 (4315-11900). Bei den Leukozyten wäre vor allem in der akuten Phase der Erkrankung ein im Median erhöhter Wert durchaus denkbar gewesen. Ein Differentialblutbild zur Unterscheidung zwischen einer Lymphozytose und einer Neutrophilie wurde nur sporadisch bei den teilnehmenden Kliniken durchgeführt, sodass diesbezüglich eine Auswertung nicht möglich war. Eine auffällige Röntgen-Thorax-Diagnostik kam bei 85% der Kinder vor. Bei *Hon et al.* [37] hatten 76% der Kinder einen CRP-Wert über 10 mg/l. Eine auffällige Röntgendiagnostik hatten 71% der Kinder. Bei *Hamano-Hasegawa et al.* [31], der die Ätiologie bei 1700 Kindern mit CAP untersucht hat, lag der mediane CRP-Wert bei 0,8mg/dl (8mg/l). Der mediane Leukozyten-Wert lag bei 8,8/nl (8800/ μ l). Bei *Calvo et al.* [14] hatten 33% der Kinder mit RSV ein auffälliges Röntgenbild. Die Leukozytenzahl lag im Mittel bei 11633/ μ l. In der vorliegenden Dissertation hatte eine

größere Anzahl an Kindern ein auffälliges Röntgenbild. Ein Vergleich der Leukozytenzahlen und der CRP-Werte ist schwierig, da sich die Labormethoden unterscheiden.

In der vorliegenden Studie hatten 88% der Kinder eine Sauerstoffgabe erhalten, 36% eine CPAP-Beatmung und 14% eine endotracheale Beatmung. Eine Antibiotikagabe erhielten 80% der Patienten. Bei *Hon et al.* [37] erhielten 41% der Kinder eine endotracheale Beatmung. Eine Antibiotikagabe erhielten 94% der Kinder. *Hon et al.* macht keinen Unterschied zwischen endotrachealer Beatmung und CPAP-Beatmung, außerdem lag die Fallzahl nur bei 17 Kindern mit nachgewiesener RSV-ARE.

5.2.6 Liegedauer bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE

Die mediane Verweildauer im Krankenhaus betrug acht Tage (IQR 6 – 11 Tage). Darauf entfielen im Median vier Tage (IQR 2-7 Tage) auf die intensivstationäre Behandlung. Bei *Hon et al.* [37] lagen die RSV-Kinder im Median drei Tage auf Intensivstation (IQR 2-8). Bei *Forster et al.* [24] betrug die Liegedauer für die hospitalisierten Patienten auf Intensivstation mit RSV sechs Tage (IQR 2-16). Bei *Calvo et al.* [14] betrug die Krankenhausliegedauer im Mittel fünf Tage. In der multizentrischen-prospektiven Studie von *Guerrier et al.* [29] betrug die Hospitalisationsdauer vier Tage (IQR 3-5 Tage). In der Studie von *Simon et al.* [75] betrug die Liegedauer der RG sechs Tage und die der Kinder mit FG acht Tage. Die Hospitalisationsdauer auf Intensivstation lag bei vier (IQR 2-7) Tagen. Im Vergleich zu Deutschland verbrachten RSV-Patienten in den Studien aus anderen Ländern sowohl weniger Behandlungstage im Krankenhaus als auch auf der Intensivstation.

5.2.7 Nosokomiale Infektionen bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE

In der vorliegenden Dissertation lag eine nosokomiale Infektion bei drei Prozent der Kinder mit RSV-PICU-ARE vor. Bei *Forster et al.* [24] waren 37% von 105 nosokomialen Infektionen mit Erregernachweis in der PRIDE-Studie auf RSV-Erkrankungen zurückzuführen; vier der fünf Todesfälle der Kinder mit RSV-ARE in der PRIDE-Studie waren nosokomial. In einer weiteren Studie von *Simon et al.* [76] aus einer Studie über sechs RSV-Saisons (1999 – 2005) mit 14 teilnehmenden Kliniken

wurde der Unterschied zwischen ambulant erworbener viraler Pneumonien und nosokomialer Pneumonien untersucht. Dort konnte gezeigt werden, dass Kinder mit einer nosokomialen Infektion länger hospitalisiert werden mussten. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass chronische Vorerkrankung/prädisponierende Faktoren (FG, pulmologische Vorerkrankungen, Herzfehler und neurologische Erkrankungen) bei Kindern mit nosokomialer RSV-Infektion sehr viel häufiger vorkamen. Der vielleicht wichtigste Punkt ist das stark erhöhte Mortalitätsrisiko (8% der Kinder mit nosokomialer Infektion vs. 1% der Kinder mit ambulant erworbener Infektion) von Kindern mit nosokomialer Infektion, was auch bereits in der PRIDE-Studie von *Forster et al.* festgestellt werden konnte. Daher ist es unabdingbar, dass bei Kindern mit Verdacht auf eine RSV-Infektion ein Screening durchgeführt wird, um erkrankte Kinder zu isolieren oder zu kohortieren.

5.2.8 Outcome bei Kindern mit schwerer RSV-assoziiertes ARE

In dieser Studie verstarben zwei Patienten (1%) während des Krankenhausaufenthaltes an einer RSV-assoziierten ARE. Bei drei Kindern (2%) wurden mögliche Krankheitsfolgen diskutiert. Wie bereits erwähnt verstarben bei *Forster et al.* [24] fünf Kinder (0,27%) an der RSV-assoziierten ARE. Bei *Hon et al.* [37] verstarben 6% (1 Kind) der Patienten. Bei *Suzuki et al.* [80] verstarben insgesamt 9% der Patienten mit viraler ARE, dem gegenüber gestellt verstarben 7% der Kinder mit nachgewiesener RSV-assoziierten ARE. In den Teilergebnissen dieser Studie vom Zeitraum (Oktober 2010 – April 2012) waren die Mortalitätsraten der anderen viralen Erreger (IV, PIV, RV, CoV) höher als bei RSV. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Mortalitätsrate vergleichsweise gering war. In einer Studie von *Leung et al.* [51] wurde festgestellt, dass ein Großteil der RSV-infizierten Kinder keinen intensivstationären Aufenthalt benötigten. Kinder mit syndromalen oder neurologischen Erkrankungen hatten ein erhöhtes Risiko auf Intensivstation behandelt werden zu müssen. Pulmonologische Vorerkrankungen waren der einzige Risikofaktor für einen prolongierten PICU-Aufenthalt. In der Studie mit 4912 RSV-erkrankten Kindern mussten 118 (2,4%) auf Intensivstation behandelt werden. Acht von diesen 118 Kindern verstarben auf Intensivstation (6,8%).

6 Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurden die Häufigkeit und das klinische Erscheinungsbild von Kindern mit schwerer RSV-assoziierten akuten Atemwegserkrankung (ARE) auf pädiatrischen Intensivstationen untersucht. Die Daten stammen aus einer prospektiven multizentrischen Studie zu intensivstationär behandelten viralen ARE bei Kindern, die im Studienzeitraum von Oktober 2010 – September 2013 durchgeführt wurde und an der bayernweit 23 von 30 Kliniken (77%) mit pädiatrischen Intensivstationen teilnahmen.

RSV war mit 31% aller Erregernachweise in der Multiplex-PCR und mit 28% aller untersuchten PICU-ARE-Patienten der häufigste virale respiratorische Erreger auf pädiatrischen Intensivstationen. Die Hälfte der Patienten war männlich und das mediane Alter der betroffenen Kinder lag bei 2,5 Monaten mit einem (IQR von 1,5 bis 19,2 Monaten, min. 0,6 Monate alt, max. 193 Monate ~ 16,1 Jahre). Die hohe Bedeutung schwerer RSV-Infektionen im ersten Lebensjahr wurde dadurch belegt, dass 70% aller Patienten Säuglinge waren. Das häufigste Symptom bei Aufnahme auf die Intensivstation war Atemnot (93%). Es folgten an zweiter und dritter Stelle die Symptome Husten (78%) und Trink- und Nahrungsverweigerung (63%). Pathologische röntgenologische Befunde des Thorax wurden bei 85% der Kinder erhoben. In der Schweregradbeurteilung mittels SIC-Score wurden von den behandelnden Ärzten 17% der Kinder bei Aufnahme als lebensbedrohlich erkrankt eingestuft. Die häufigsten Diagnosen bei intensivstationär behandelten Kindern mit RSV-assoziiertes ARE waren mit 86% Bronchiolitis, Infektionen der oberen Atemwege (76%) und Pneumonie (58%). Von den erkrankten Kindern hatten 46% mindestens eine Grunderkrankung. Die häufigsten waren Frühgeburtlichkeit (23%), neurologische Vorerkrankungen (17%) und pulmonologische Vorerkrankungen (14%). Die häufigste Behandlungsmaßnahme war die Sauerstoffgabe (88%) für eine mediane Dauer von 4 Tagen (IQR 3-7 Tage). Eine CPAP-Behandlung erhielten 36% (mediane Dauer 3 Tage; IQR 2-5 Tage) und eine mechanische endotracheale Beatmung 14% der Patienten (mediane Dauer 7 Tage; IQR 5-10 Tage). Eine orale oder intravenöse Antibiotikagabe erhielten 80% aller Patienten. Die mediane Verweildauer im Krankenhaus betrug acht Tage (IQR 6 bis 11 Tage), darauf entfielen vier Tage (IQR von 2 bis 7 Tagen) auf die intensivstationäre Betreuung.

Von allen Kindern mit RSV-assoziiertes ARE konnten 97% das Krankenhaus ohne Krankheitsfolgen verlassen, bei drei (2%) Patienten konnten mögliche Folgeschäden nicht ausgeschlossen werden, und zwei Kinder (1%) mit vorbestehender schwerer Grunderkrankung (eine weibliche Patientin, Alter 1 Jahr mit spinaler Muskelatrophie und progredienter respiratorischer Insuffizienz; sowie ein männlicher Patient, Alter 5 Jahre mit spastischer Tetraparese bei Z.n. Asphyxie und hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie) verstarben während des intensivstationären Aufenthalts.

Interessanterweise war die stationäre Aufenthaltsdauer von älteren Kindern ($> 3-17$ Jahre) signifikant länger (2 Tage im Median) als die jüngerer Kinder (≤ 3 Jahre) (p-Wert=0,044). Dies könnte auf eine höhere Prävalenz von Grunderkrankungen bei den älteren Patienten (96% versus 37%; p-Wert= $<0,001$) zurückzuführen sein. Hier wurden v.a. deutliche Unterschiede bei neurologischen (57% versus 9% p-Wert= $<0,001$) und pulmonologischen (39% versus 9%; p-Wert=0,001) Grunderkrankungen beobachtet. Eine respiratorische Partialinsuffizienz war ein häufigeres Symptom bei den älteren Kindern (87% versus 58%; p-Wert=0,009), bei denen die Diagnose Pneumonie in der Tendenz (74% versus 56; p=0,113) und ARDS (22% versus 5%; p-Wert=0,013) signifikant häufiger vorkam. Eine Trink- und Nahrungsverweigerung kam, nicht überraschend, bei den jüngeren Kindern häufiger (68% versus 35%; p-Wert=0,004) vor, ebenso die Diagnosen Bronchitis/Bronchiolitis (92% versus 52%; p-Wert= $<0,001$) und Infektion der oberen Atemwege (80% versus 57%; p-Wert=0,030). Die Inzidenz schwerer RSV-assoziiertes ARE bei Kindern auf Intensivstationen lag für die erste Saison bei 31/100.000/Jahr, für die zweite Saison bei 27/100000/Jahr und für die dritte Saison bei 29/100.000/Jahr. In der prospektiven Studie von *Forster et al.* mussten 1117/100000 aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert werden [24], eine Inzidenzabschätzung zu intensivstationär behandelten Kindern mit RSV in Deutschland gibt es in dieser Form noch nicht.

Bei 24% der Kinder mit RSV-assoziiertes ARE konnte parallel in der durchgeführten Multiplex-PCR Untersuchung, die insgesamt 19 virale Erreger nachweisen kann, ein weiterer viraler Erreger nachgewiesen werden. Bei RSV waren 34% Mehrfachinfektionen (30% waren Doppelinfektionen, 4% waren Dreifachinfektionen). Das CoV war mit 9% der häufigste zusätzlich nachgewiesene Erreger, darauf folgten

RV mit 7% und hBoV mit 4%. Kinder mit viraler Mehrfachinfektion waren im Median 4,4 Monate älter als Kinder mit RSV-Monoinfektion (p-Wert=0,030). Die Symptome Atemnot (97% versus 83%; p-Wert=0,017) und Trink- und Nahrungsverweigerung (73% versus 42%; p-Wert=0,003) kamen bei Kindern mit RSV-Monoinfektion häufiger vor. Bezüglich des Schweregrades der Erkrankung gab es keinen Unterschied zwischen Kindern mit Mono- oder Mehrfachinfektion. Neurologische Vorerkrankungen waren jedoch häufiger bei Kindern mit viralen Mehrfachinfektionen (31% versus 9%; p-Wert=0,005) Prädisponierende Faktoren/chronische Vorerkrankungen kamen bei den viralen Mehrfachinfektionen häufiger vor (61% versus 31%; p-Wert=0,004). Insgesamt waren virale Mehrfachinfektionen mit einem Drittel aller RSV-ARE häufig.

Die vorliegende Dissertation bestätigt die Bedeutung von RSV als häufigen Erreger akuter respiratorischer Infektionen der Winter- und Frühlingsmonate in Deutschland und als häufige Ursache für Hospitalisationen, v.a. im frühen Kindesalter. In dieser Dissertation konnte die besondere Bedeutung von RSV als Ursache für intensivstationär behandlungspflichtige Atemwegserkrankungen im Kindesalter hervorgehoben werden. Es ist bemerkenswert, dass RSV mit fast 30% der häufigste Erreger bei Kindern mit respiratorischen Infektionen auf Intensivstationen war, die Letalität mit einem Prozent jedoch vergleichsweise gering war. Bei fast einem Viertel aller Patienten wurde zusätzlich zu RSV mindestens ein weiterer viraler Erreger nachgewiesen. In weiteren Untersuchungen ist zu klären, ob die parallel nachgewiesenen Erreger gemeinsam pathophysiologisch an der untersuchten schweren Atemwegserkrankung beteiligt sind oder ob sich bei Kleinkindern noch über zuvor abgelaufene virale Infektionserkrankungen Virus-DNA nachweisen lässt, die dann im Rahmen der nächsten Erkrankung weiterhin nachweisbar ist.

Die derzeitig verfügbare passive Immunisierung mit einem monoklonalen Antikörper kommt aufgrund der begrenzten Wirksamkeit und der hohen Kosten nur für eine kleine Zahl an Hochrisikopatienten in Frage. Ein geeigneter, möglichst im frühen Säuglingsalter zu applizierender aktiver Impfstoff gegen RSV oder eine maternale Impfung in der Schwangerschaft könnten theoretisch die RSV-Morbidität insgesamt und insbesondere auch die Zahl schwerer RSV-assoziiertes ARE senken.

7 Quellenverzeichnis

- [1] Abzug MJ: Chapter 242 – Nonpolio Enteroviruses. In: Nelson`s Textbook of Pediatrics. Editors: Kliegmann RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. 2007. 18th Edition. Saunders-Elsevier. S. 1350 ff.
- [2] Allander T. Human Bocavirus. J Clin Virol. 2008. 41(1). S. 29-33
- [3] Andy Field, Discovering statistics using spss, 3rd Edition 2009 SAGE
- [4] Ankermann T, Klein MO, Schwerk N: Atemnot bei Säuglingen und Kleinkinder Teil 1: Bronchiolitis. Consilium pneumologicum Sonderausgabe. 2010. 3. S. 1-13.
- [5] Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T: Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. J Allergy Clin Immunol. 2012. 130 (1): 91-100
- [6] Bartmann P, von Müller L: Adenovirusinfektionen. In: DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektionskrankheiten (DGPI) e.V. 2009. 5. Auflage, S. 138-141
- [7] Berner R, Forster J, Haas W: Influenza. In: DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektionskrankheiten (DGPI) e.V., 2009. 5. Auflage, S. 312-32
- [8] Bernstein DI, Malkin E, Abughali N: Phase 1 study of the safety and immunogenicity of a live, attenuated respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 3 vaccine in seronegative children. Pediatr Infect Dis J. 2012. 31(2). 109-114
- [9] Bonzel L, Tenenbaum T, Schrotten H: 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). S. 589-594

- [10] Breese Hall, C: Respiratory Syncytial Virus.. In: Feigin and Cherry`s Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Editors: Feigin and Cherry. Philadelphia. 2009. Pages 2315-2333
- [11] Breese-Hall C: The Burgeoning Burden of Respiratory Syncytial Virus Among Children. *Infectious Disorders – Drug Targets*. 2012. 12 (2). 92-97
- [12] Bruchelt G, Gerber CE: Bildgebende Verfahren und Referenzwerte. Kapitel 16. In: *Pädiatrie*. Editors: Speer CP, Gahr M. Heidelberg. Springer Verlag. 2005. 2. Auflage. 1277 ff.
- [13] Bruns R, Mentel R, Schildgen O: Metapneumovirus-Infektionen. In: *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektionskrankheiten (DGPI) e.V. 2009. 5. Auflage, S. 373-374
- [14] Calvo C, Pozo F, García-García ML: Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010. 99(6). 883-887
- [15] Chanock RM: Association of a new type of cytopathogenic myxovirus with infantile croup. *J Exp Med*. 1956. 104 (4). 555-576
- [16] Crowe Jr. JE. Human Metapneumovirus. Chapter 258 In: *Nelson`s Textbook of Pediatrics*. Editors: Kliegmann RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. 2007. 18th Edition. Saunders-Elsevier. S. 1319 ff.
- [17] Edwards KM, Zhy Y, Griffin MR: Burden of Human Metapneumovirus Infection in Young Children. 2013. *N Engl J Med*. 368 (7). 633-643
- [18] Egglestone HA, Gunville CF, Miller JI: A Comparison of Characteristics and Outcomes In Severe Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus Infection in Children Treated in an Intensive Care Unit. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013. Published ahead of print.
- [19] Engelmann I, Mordacq C, Gosset P: Rhinovirus and Asthma: Reinfection, Not Persistence. 2013. *Am J Respir Crit Care Med*. 188 (9). 1165-1167

- [20] Eshaghi A, Duvvuri V, Lai R, Nadarajah J: Genetic Variability of Human Respiratory Syncytial Virus A Strains Circulating in Ontario: A Novel Genotype with a 72 Nucleotide G Gene Duplication. PLoS ONE. 2012. Volume 7. Issue 3. e32807 [6]
- [21] Fast-track Diagnostics: Manual version 3 March 2012; 38, rue Hiehl; L-6131 Junglister; Luxemburg; zusätzlich Benedikt Weissbrich, Virologie der Universität Würzburg, mündlich
- [22] Feltes TF, Sondenheimer HM, Tulloh RM. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Res.* 2011. 70(2). 186-91.
- [23] Fleming DM, Elliot AJ: The management of acute bronchitis in children. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007. 8(4). 415-426
- [24] Forster J, Ihorst G, Rieger CHL: Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRIDE study). *Eur J Pediatr.* 2004. 163. 709-716
- [25] Forster J, Kreth HW: Rhinovirus-Infektionen. In: DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektionskrankheiten (DGPI) e.V. 2009. 5. Auflage, 446
- [26] Freihorst J, Berner R, Kreth HW: parainfluenza-Infektionen. In: DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektionskrankheiten (DGPI) e.V. 2009. 5. Auflage, S. 399 – 400
- [27] Frobert E, Escuret V, Javouhey E: Respiratory viruses in children admitted to hospital intensive care units: evaluating the CLART® Pneumovir DNA array. *J Med Virol.* 2011. 83(1). S. 150-155
- [28] Gadsby NJ, Hardie A, Claas ECJ. Comparison of the Luminex Respiratory Virus Panel fast assay with in-house real-time PCR for respiratory viral infection diagnosis. *JU Clin Microbiol.* 2010. 48: 2213-6.

- [29] Guerrier G, Goyet S, Cheng ET: Acute viral lower respiratory tract infections in Cambodian children: clinical and epidemiologic characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2013. 32(1). e8-13
- [30] Haidopoulou K, Goutaki M, Damianidou L: Human bocavirus infections in hospitalized Greek children, *Arch Med Sci*. 2010. 6(1).100-103
- [31] Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E: Acute Respiratory Diseases Study Group. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother*. 2008. 14(6). 424-32
- [32] Hannoun C: The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. 2013. *Expert Rev Vaccines*. 12 (9). 1085-94
- [33] Harvala H, Simmonds P: Human parechoviruses: Biology, epidemiology and clinical significance. 2009. *J Clin Virol*. 45 (1). 1-9
- [34] Harvala H, Wolthers KC, Simmonds P: Parechovirus in children: understanding a new infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2010. 23. 224-230
- [35] Heikkinen T, Österback R, Peltola V: Human Metapneumovirus Infections in Children. 2008. *Emerging Infectious Diseases*. 14 (1). 101-106
- [36] Hernes SS, Hagen E, Quarsten B: No impact of early real-time PCR screening for respiratory viruses on length of stay and use of antibiotics in elderly patients hospitalized with symptoms of a respiratory tract infection in a single center in Norway. *Eur j clin microbiol infect dis*. 2013. [Epub ahead of print]
- [37] Hon KL, Leung E, Tang J: Premorbid factors and outcome associated with respiratory virus infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Pulmonol*; 2008.43. 275-280
- [38] Hon KL, Leung TF, Cheng WY: Respiratory Syncytial virus morbidity, premorbid factors, seasonality, and implication for prophylaxis. *Journal of Critical Care*. 2012. 27. 464-468.

[39]

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048012l_S2k_Prophylaxe_von_schweren_RSV-Erkrankungen_bei_Risikokindern_07-2012-12-2016.pdf

[40]

<http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/unterschiede/zentral/mann.html>
Stand: 01.06.2013

[41]

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html
Stand: 11.01.2013

[42] [http://www.virologie.uni-](http://www.virologie.uni-wuerzburg.de/uploads/media/1321_Leistungsspektrum_Virusdiagnostik_V2.pdf)

[wuerzburg.de/uploads/media/1321_Leistungsspektrum_Virusdiagnostik_V2.pdf](http://www.virologie.uni-wuerzburg.de/uploads/media/1321_Leistungsspektrum_Virusdiagnostik_V2.pdf)

[43]

https://www.statistik.bayern.de/veroeffentlichungen/product_info.php?info=p40239_Altersstruktur-der-Bevoelkerung-Bayerns---2010--Dateiausgabe.html (Stand: 31.12.2010)

[44]

https://www.statistik.bayern.de/veroeffentlichungen/product_info.php?info=p40899_Altersstruktur-der-Bevoelkerung-Bayerns---2011--Dateiausgabe.html (Stand: 31.12.2011)

[45]

https://www.statistik.bayern.de/veroeffentlichungen/product_info.php?info=p41804_Altersstruktur-der-Bevoelkerung-Bayerns--Vorlaeufige-Ergebnisse---2012--Dateiausgabe.html (Stand: 31.12.2012)

[46] Jafri HS, Wu X, Makari D: Distribution of Respiratory Syncytial Virus Subtypes A and B among Infants Presenting to the Emergency Department With Lower Respiratory Tract Infection or Apnea. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2013. 32 (4)

- [47] Jarjour NN, Gern JE, Kelly EA. The effect of an experimental rhinovirus 16 infection on bronchial lavage neutrophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2000. 105 (6Pt1): 1169
- [48] Kahn, J.S. The widening scope of coronaviruses. *Curr Opin Pediatr.* 2006. 18 (1). 42 – 47
- [49] Kayser FH, Beinz KA, Eckert J: Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie. 2005. Thieme, Stuttgart. 11. Auflage 475 – 477
- [50] Kreth HW, Korn K, Pohl-Koppe A: Enterovirus-Infektionen (ohne Poliomyelitis). In: DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektionskrankheiten (DGPI) e.V. 2009. 5. Auflage, 230 – 232
- [51] Leung TF, Lam DS, Miu TY: Epidemiology and risk factors for severe respiratory syncytial virus infections requiring pediatric intensive care admission in Hong Kong children. *Infection.* 2014. 42 (2). 343-50.
- [52] Liese JG, Grill E, Fischer B: Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr.* 2003. 162: 230–236
- [53] Louie JK, Roy-Burman A, Guardia-Labar L: Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2009. 28(4). 337-339
- [54] Mahony JB: Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev.* 2008. 21(4). 716-747
- [55] Martin ET, Kuypers J, Wald A: Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. 2011. Blackwell Publishing Ltd. *Influenza and Other Respiratory Viruses.* 6. 71-77

- [56] McIntosh, Kenneth: Chapter 260 – Rhinoviruses. In: Nelson`s Textbook of Pediatrics. Editors: Kliegmann RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. 2007. 18th Edition. Saunders-Elsevier. 1395 ff.
- [57] Melnick JL: My role in the discovery and classification of the enteroviruses. 1996. Annu Rev Microbiol. 50. 1-24
- [58] Modrow S, Falke D, Truyen U: Labormethoden zum Nachweis von Virusinfektionen. Kapitel 13. In: Molekulare Virologie. Editors: Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H. Heidelberg. Spektrum, Akad. Verlag. 2010. 3. Auflage. 127-142.
- [59] Netzker R: Gentechnik und Nachweis bzw. Analyse von Nukleinsäuren. In: Duale-Reihe Biochemie. Editors: Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R.. 2006. Thieme, Stuttgart 1. Auflage. 493
- [60] Obladen M: Infektionen. Kapitel 17. In: Neugeborenenintensivmedizin. Editors: Obladen M, Maier RF. Heidelberg. Springer Medizin Verlag. 2006. 7. Auflage. 529 – 530.
- [61] Pabbaraju K, Wong S, Tokaryk KL: Comparison of the Luminex xTAG respiratory viral panel with xTAG respiratory viral panel fast for diagnosis of respiratory virus infections. J Clin Microbiol. 2011. 49: 1738-44.
- [62] Patel H, Platt R, Lozano JM: Glucocorticoids für acute viral bronchiolitis in infants and young children. The Cochrane Library-Online. 2004.
- [63] Pierangeli A, Gentile M, Di Marco P: 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). 463-8
- [64] Pohl-Koppe A, Heininger U: Coronavirus-Infektionen. In: DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektionskrankheiten (DGPI) e.V. 2009. 5. Auflage, 201 – 202

- [65] Price WH: The Isolation of a New Virus associated with Respiratory Clinical Disease in Humans. 1956. Proc Natl Acad Sci U S A. 42 (12). 892-896.
- [66] Prifert C, Streng A, Krempl CD: Novel Respiratory Syncytial Virus A Genotype, Germany, 2011-2012. Emerg Infect Dis. 2013. 19(6). 1029–1030.
- [67] Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E: 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
- [68] Robert Koch Institut: Respiratorische Synzytial-Viren (RSV) Aktualisierte Fassung vom Mai 2011; Erstveröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin 3/2004 Epidemiologisches Bulletin Nr. 19. 05/ 2011. 160-164
- [69] Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK: Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. 1953. Proc Soc Exp Biol Med. 84 (3). 570-573
- [70] Saglani S. Viral infections and the development of asthma in children. Ther Adv Infect Dis. 2013. 1 (4). 139-150.
- [71] Salemi C, Morgan JW, Kelleghan SI, Hiebert-Crape B. Severity of Illness classification for infection control departments: A study in nosocomial pneumonia. AJIC. 1993. 21. 117-126
- [72] Saraya T, Kurai D, Ishii H. Epidemiology of virus-induced asthma exacerbations: with special reference to the role of human rhinovirus. frontiers in microbiology. 2014. Volume 5. Article 226. 1-10.
- [73] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. Am J Respir Crit Care Med 2000.161.1501–1507
- [74] Sigurs N. clinical perspectives on the association between respiratory syncytial virus and reactive airway disease. Respir Res. 2002. Vol. 3 Suppl 1.

- [75] Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A: Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr.* 2007. 166. 1273-1283
- [76] Simon A, Müller A, Khurana K: Nosocomial Infection: A risk factor for a complicated course in children with respiratory syncytial virus infection – Results from a prospective multicenter German surveillance study. *Int. J. Hyg. Environ.-Health.* 2008. 211. 241 – 250.
- [77] Simon A, Prusseit J, Müller A: Respiratory Syncytial Virus Infection in Children with Neuromuscular Impairment. *The Open Microbiology Journal*, 2011, 5, (Suppl 2-M5) 155-158.
- [78] Stein RT, Sherill D, Morgan WJ: Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13. *Lancet.* 1999. 14. 541-5
- [79] Suarez-Arrabal MC, Arradaza N, Lopez SMC: Nasopharyngeal (NP) Colonization with pathogenic Bacteria (PB) is associated with increased disease severity in children with RSV-Bronchiolitis. (ESPID 2012)
- [80] Suzuki A, Lupisan S, Furuse Y: Respiratory viruses from hospitalized children with severe pneumonia in the Philippines. *BMC Infect Dis.* 2012. 12.267
- [81] Templeton KE, Scheltinga SA, Beersma MFC: Rapid and Sensitive Method Using Multiplex Real-Time PCR for Diagnosis of Infections by Influenza A and Influenza B Viruses, Respiratory Syncytial Virus, and Parainfluenza Viruses 1,2,3, and 4. *J Clin Microbiol.* 2004. 42(4). 1564-1569
- [82] Tijssam A, Franco D, Tucker S: The Capsid Binder Vapendavir and the Novel Inhibitor SG85 Inhibit Enterovirus 71 Replication. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014. 58 (11). 6990-6992.
- [83] Turner TL, Kopp BT, Grace P: Respiratory syncytial virus: current and emerging treatment options. *CEOR.* 2014. 6. 217-225.

- [84] Ursic T, Jevsnik M, Zigon N: Human Bocavirus and Other Respiratory Viral Infections in a 2-Year Cohort of Hospitalized Children. *J Med Vir.* 2012. 84. 99-108
- [85] van den Hoogen BG, De Long JC, Groen J: A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature Medicine*, 2011.7 (6). 719-724
- [86] Ventre K, Randolph AG: Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1)
- [87] Webster DL, Gardner AH, Dye TJ: Status epilepticus: a possible association with human metapneumovirus infection. *Pediatrics.* 2014. 133(3). e747-750.
- [88] Weiß C: Test zum Vergleich von Häufigkeiten. Kapitel 12. In: *Basiswissen Medizinische Statistik.* Heidelberg. Springer Verlag. 2005. 3. Auflage. 241-243.
- [89] Weitkamp JH, Crowe Jr. JE: Aktuelle Ansätze zur Impfstoffentwicklung gegen Respiratory-Syncytial-Virus (RSV). *Monatsschr Kinderheilkd* 2000. 148:980-989.
- [90] Wright M, Piedimonte G: Respiratory Syncytial Virus Prevention and Therapy: Past, Present, and Future. *Pediatr Pulmonol.* 2011. 46. S.324-347

8 Anhang

Patienten-ID: 7531021
Klinikum St. Marien Amberg

Universitätsklinikum Würzburg



SURVEILLANCE VON INFLUENZA UND ANDEREN AKUTEN VIRALEN INFESTIONEN AUF PÄDIATRISCHEN INTENSIVSTATIONEN (PICU) IN BAYERN

Berichtende Kinderklinik:

Stempel

Ansprechpartner für Rückfragen:

Name: _____

Tel.: _____

E-mail: _____

Fragebogen zu Patient 7531021

1 Patientendaten / Beginn Akute Respiratorische Erkrankung* (ARE)

Geschlecht: weiblich männlich Geburtsdatum: / XX / MM / JJ /
PLZ Wohnort: |_|_|_| XX XX |
Beginn ARE* / TT / MM / JJ / Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

2 Krankenhausaufenthalt

Frühere Meldung? Nein Ja → Pat.ID vorheriger Aufenthalt: _ _ _ _ _
Krankenhausaufnahme am: / TT / MM / JJ / Entlassung am: / TT / MM / JJ /
 Übernahme aus anderem Krankenhaus noch stationär
 verlegt in anderes Krankenhaus

Intensivstationaufnahme am: / TT / MM / JJ / Entlassung am: / TT / MM / JJ /
 Übernahme aus anderem Krankenhaus noch stationär

3 Diagnosen bei Intensivstationaufnahme (Mehrfachnennung möglich)

Pneumonie Otitis media sekundäre bakterielle Pneumonie
 Bronchitis/ Bronchiolitis Sepsis Infektion der oberen Atemwege
 Fieberkrampf ARDS Andere: _____

4 Symptome bei Intensivstationaufnahme (Mehrfachnennung möglich)

Fieber _____ °C Atemnot/ respiratorische Insuffizienz Myalgie
 Rhinitis Tachypnoe/ Dyspnoe: AF _____ /min Diarrhoe
 Pharyngitis Sat O₂ _____ % Erbrechen
 Konjunktivitis Kopfschmerzen Trink-/ Nahrungsverweigerung
 Husten Neurologische Symptomatik Sonstige _____

5 Schweregrad bei Intensivstationaufnahme

Schwere systemische Erkrankung, nicht lebensbedrohlich
 Schwere systemische Erkrankung, lebensbedrohlich, Tod nicht erwartet
 Schwere systemische Erkrankung, lebensbedrohlich, Tod erwartet

6 Prädisponierende Faktoren (Mehrfachnennung möglich)

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 ₁ : _____%
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 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.: _____

7 Impfstatus Influenza

Nicht bekannt

Impfung nur gegen <u>Saisonale Influenza</u>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<i>falls ja:</i> Handelsname der letzten Impfung: _____ am: /__ /__ /__ /__ /
		Anzahl bisheriger Impfungen: __ _
Impfung nur gegen <u>Neue Influenza A (H1N1) 2009</u>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<i>falls ja:</i> Handelsname: _____ zuletzt am: /__ /__ /__ /__ / __ . Dosis
<u>Kombinationsimpfstoff 2010/2011 gegen Influenza inklusive A (H1N1) 2009</u>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<i>falls ja:</i> Handelsname: _____ zuletzt am: /__ /__ /__ /__ / __ . Dosis

8.1 Influenza – Diagnostik

<u>Lokales Klinik Labor</u>	Durchgeführt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wenn ja:		Laborergebnis am: /__ /__ /__ /__ /
Laborbestätigte Influenza	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Influenza Typ <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B Subtyp: _____
Influenza-Nachweis mittels	<input type="checkbox"/> Antigennachweis	<input type="checkbox"/> Serologie <input type="checkbox"/> Schnelltest <input type="checkbox"/> PCR
Untersuchungsmaterial	<input type="checkbox"/> Nasen-Rachenabstrich <input type="checkbox"/> Sputum <input type="checkbox"/> Serum	<input type="checkbox"/> Rachensekret <input type="checkbox"/> Trachealsekret <input type="checkbox"/> andere: _____

Kostenfreie virale Diagnostik am Institut für Virologie der Universität Würzburg

Probe nach Würzburg gesendet	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Laborergebnis am: /__ /__ /__ /__ /
Laborbestätigte Influenza	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Influenza Typ <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B Subtyp: _____
Untersuchungsmaterial	<input type="checkbox"/> Nasen-Rachenabstrich <input type="checkbox"/> Sputum <input type="checkbox"/> Serum	<input type="checkbox"/> Rachensekret <input type="checkbox"/> Trachealsekret <input type="checkbox"/> andere: _____

8.2 Diagnostik anderer 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	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> PCR	<input type="checkbox"/> Kultur	Befund: _____
andere: _____	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> PCR	<input type="checkbox"/> Kultur	Befund: _____

Kostenfreie virale Diagnostik am Institut für Virologie der Universität Würzburg (Nachweis)

<input type="checkbox"/> RSV	<input type="checkbox"/> Parainfluenza	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> Rhinoviren	<input type="checkbox"/> Adenoviren
<input type="checkbox"/> hMPV	<input type="checkbox"/> Enteroviren		<input type="checkbox"/> Coronaviren	<input type="checkbox"/> Bocaviren
<input type="checkbox"/> Parechoviren	<input type="checkbox"/> Keine			

8.3 Weitere Diagnostik

Plasma	CRP: _____ [] bei Beginn ARE* (EINHEIT!)	
Differential-Blutbild bei Beginn ARE*	Leukozyten: _____ / μ L	Granulozyten: _____ / μ L
	Neutrophile: _____ / μ L	Lymphozyten: _____ / μ L
		Thrombozyten: _____ / μ L
Röntgen-Thorax bei Beginn ARE*	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> auffällig <input type="checkbox"/> unauffällig
		Befund: _____
Liquorpunktion bei Beginn ARE*	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Zellzahl: _____ / (EINHEIT!)
	Glukose: _____ mg/dL	Eiweiß: _____ mg/dL
	Influenza-Nachweis: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
	Bakterien-Nachweis: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Befund: _____

*ARE=Akute Respiratorische Erkrankung

9 OPS 2010 Intensivmedizinische Komplexbehandlung falls vorhanden

Kind unter 14 Jahre:	<input type="checkbox"/>	8-98d. _____ (bitte vervollständigen)
Kind ab 14 Jahre:	<input type="checkbox"/>	8-980. _____ (bitte vervollständigen)

10 Komplikationen

Pneumonie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	ARDS	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Sekundäre bakt. Pneumonie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Laryngitis/ Pseudokrapp	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Otitis media	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Myokarditis	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Status asthmaticus	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Sepsis	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Bronchitis/ Bronchiolitis	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Fieberkrampf	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Enzephalitis	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Tod	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Sonstiges	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	_____	

11 Behandlungsmaßnahmen

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 Handelsname(n): _____
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: _____
Antipyretische Therapie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Beginn: /__ /__ /__ / <small>TT MM JJ</small>	__ __ Tage
Sauerstoffgabe	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Beginn: /__ /__ /__ / <small>TT MM JJ</small>	__ __ Tage
Mechanische Beatmung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Beginn: /__ /__ /__ / <small>TT MM JJ</small>	__ __ Tage min. SaO ₂ (bei Raumluft) __ __ % max. PIP __ __ cm H ₂ O max. PCO ₂ (arteriell / kapillär) __ __ ml Hg max. PEEP __ __ cm H ₂ O
CPAP	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Beginn: /__ /__ /__ /	__ __ Tage
Andere: _____	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Beginn: /__ /__ /__ / <small>TT MM JJ</small>	__ __ Tage

12 Outcome

lebend, ohne bleibende Krankheitsfolgen	<input type="checkbox"/>	
lebend, mit bleibenden Krankheitsfolgen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> gesichert <input type="checkbox"/> möglich
		<i>falls zutreffend:</i> welche? _____ _____
Patient verstorben	<input type="checkbox"/>	<i>falls zutreffend:</i> Todesursache? _____ _____
Kommentar:	_____ _____	

Wir bitten zusätzlich um die Übersendung des anonymisierten Arztbriefes!
Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung! Rückfragen und Rücksendung bitte an:

Prof. Dr. med. Johannes Liese
Liese_J@klinik.uni-wuerzburg.de
Tel. 0931 / 201 277 31
Fax 0931 / 201 277 20

Christine Saam
Saam_C@klinik.uni-wuerzburg.de
Tel. 0931 / 201 277 84
Fax 0931 / 201 277 87

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

Patienteninformation

zur Erhebung „Surveillance von schweren Influenza-assoziierten Erkrankungen auf pädiatrischen Intensivstationen in bayerischen Kinderkliniken“*

Studienleiter Prof. Dr. Johannes Liese,
Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931-201 27725

Kinderklinik:
Studienarzt der Klinik/ Intensivstation:

Liebe Eltern, liebe Sorgeberechtigte!

Ihr Kind wird/wurde mit dem Verdacht auf eine akute Atemwegsinfektion bzw. auf eine durch diese Infektion hervorgerufene Komplikation auf unserer Intensivstation behandelt. Bei Ihrem Kind wird/wurde im Rahmen der medizinischen Behandlung Atemwegssekret (z.B. ein Nasen-Rachen-Abstrich) entnommen, um den Krankheitserreger zu identifizieren. Die Probe wird/wurde in einem Labor analysiert. Wir bitten Sie hiermit um Ihr Einverständnis, die Ergebnisse dieser Laboruntersuchung auch für wissenschaftliche Auswertungen im Rahmen der oben genannten Erhebung verwenden zu dürfen. Im Falle Ihrer Einwilligung wird der Studienarzt der Intensivstation noch einen Fragebogen zu Symptomen, Erkrankung und Therapie Ihres Kindes ausfüllen und an den Studienleiter weiterleiten. **Alle Daten werden pseudonymisiert, d.h. nicht unter dem Namen Ihres Kindes, erfasst und nach den aktuellen Bestimmungen des Datenschutzes behandelt. Die zuständige Ethikkommission der Universität Würzburg hat der Durchführung zugestimmt. Die Teilnahme an der Erhebung ist freiwillig. Es entstehen Ihnen und Ihrem Kind keinerlei Nachteile, wenn Sie nicht an der Erhebung teilnehmen möchten. Ein Widerruf des Einverständnisses kann jederzeit ohne Angabe von Gründen erfolgen.**

Studienarzt der Klinik/ Intensivstation

Prof. Dr. med. Johannes Liese, MSc

Einverständniserklärung

zur Teilnahme an der Erhebung „Surveillance von schweren Influenza-assoziierten Erkrankungen auf pädiatrischen Intensivstationen in bayerischen Kinderkliniken“*

Ich habe die Patienteninformation einschließlich der Information zum Datenschutz gelesen und erkläre mich hiermit einverstanden, dass die pseudonymisierten Daten meines Kindes

_____ (bitte den Namen des Kindes eintragen)

für die oben genannte Erhebung verwendet werden dürfen.

Ort, Datum

Unterschrift des / der Sorgeberechtigten

Patientenaufklärung wurde vom Studienarzt durchgeführt:

Ort, Datum

Unterschrift des Studienarztes / der Studienärztin

* Beobachtung von schweren Erkrankungen, die mit Grippe verbunden sind, auf Kinder-Intensivstationen in bayerischen Kinderkliniken

Danksagung

Eine Dissertation ist nie ein alleiniges Werk, deshalb möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mir bei der Umsetzung der Dissertation geholfen haben. Vor allem bei Herr Prof. Liese, der mir dieses spannende Thema zur Dissertation überlassen hat und mir zusammen mit Frau Dr. Streng zu jeder Zeit mit thematischen, inhaltlichen und formellen Hinweisen zur Seite stand. Auch bei Herr Dr. Weißbrich für die Bereitstellung der Multiplex-PCR-Analysen.

Nicht zuletzt bei meiner Frau Pamela, die dieses Werk in allen Phasen der Entstehung begleitet hat und mich auf viele Schreib- und Formatierungsfehler hingewiesen hat.