

**Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Vorstand: Prof. Dr. D. Reinhardt

**Respiratory Syncytial Virus-bedingte Hospitalisationen
bei einer Kohorte von Frühgeborenen
im Münchner Raum**

**Häufigkeit, Risikofaktoren und Verlauf der Hospitalisationen
Betrachtung einer Unterkohorte von mit Palivizumab behandelten Patienten**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

Birgit Fischer

aus

Heidelberg

2004

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. B. H. Belohradsky

**Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Conzelmann
Priv. Doz. Dr. A. Peters**

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. J. G. Liese**

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

**Tag der mündlichen
Prüfung: 06.05.2004**

Meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
2	Zielsetzung	12
3	Patienten und Methode	12
3.1	Patienten	12
3.2	Methode	12
3.2.1	Studiendesign, Bildung der Kohorte	12
3.2.2	Erfassung der Daten der postpartalen Primärhospitalisation	13
3.2.3	Erfassung der Inzidenz von Sekundärhospitalisationen und Erfassung soziodemographischer Risikofaktoren der Gesamtkohorte	15
3.2.3.1	Erstellung und Versand eines Fragebogens	15
3.2.3.2	Erfassung der Inzidenz von Sekundärhospitalisationen	16
3.2.3.3	Erfassung zusätzlicher Risikofaktoren der Gesamtkohorte	16
3.2.4	Auswertung der Sekundärhospitalisationen im Bezug auf Verursachung durch RSV	16
3.2.4.1	Arztbriefe der Sekundärhospitalisationen	16
3.2.4.2	Auswertung der Hospitalisationsdaten	17
3.3	Statistik	18
4	Ergebnisse	18
4.1	Gesamtkohorte und Responder	18
4.1.1	Anzahl der Patienten	18
4.1.2	Demographische Daten der Gesamtkohorte	20
4.1.3	Diagnosen und Risikofaktoren aus der Primärhospitalisation	22
4.1.3.1	Beatmung und Sauerstofftherapie	22
4.1.3.2	Pulmonale Erkrankungen	23
4.1.3.3	Herzvitien	25
4.1.3.4	Neurologische Erkrankungen	26
4.1.3.5	Retinopathia praematurorum, Nekrotisierende Enterokolitis	27
4.1.3.6	Syndrome, Stoffwechseldefekte, Endokrinologische Erkrankungen	27

4.1.3.7	Nosokomiale RSV-Infektion	27
4.1.3.8	Dauer der Primärhospitalisation	28
4.1.4	Vergleich der Patienten mit und ohne Fragebogen	28
4.1.5	Soziodemographische Risikofaktoren	33
4.1.5.1	Charakterisierung des Haushalts	33
4.1.5.2	Kinderkrippenbetreuung	33
4.1.5.3	Muttermilchernährung	33
4.1.5.4	Familiäre Belastung mit allergischen Erkrankungen	33
4.1.6	Charakterisierung der 717 eingeschlossenen Responder	35
4.2	RSV-bedingte Hospitalisationen	38
4.2.1	Häufigkeit RSV-bedingter Hospitalisationen	38
4.2.1.1	Hospitalisationsrisiko insgesamt	38
4.2.1.2	Hospitalisationsrisiko im 1. Lebensjahr	38
4.2.1.3	Hospitalisationsrisiko in der 1. und 2. RSV-Saison nach Entlassung aus der Primärhospitalisation	39
4.2.1.4	Hospitalisationsrisiko in der RSV-Saison 1998/1999 und 1999/2000	40
4.2.1.5	Inzidenzdichte für RSV-Hospitalisationen	41
4.2.1.6	Hospitalisationsrisiko für verschiedene Risikokonstellationen	41
4.2.1.6.1	Gestationsalter, Geburtsgewicht	41
4.2.1.6.2	BPD und Herzvitien	42
4.2.1.6.3	Monat der Entlassung	43
4.2.2	Potentielle Risikofaktoren für eine RSV-Hospitalisation	44
4.2.2.1	Vergleich der Patienten mit und ohne RSV-Hospitalisation	44
4.2.2.2	Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren	49
4.2.3	Klinischer Verlauf der RSV-Infektionen	50
4.2.3.1	Stationäre Aufenthaltsdauer und Komplikationen	50
4.2.3.2	Symptome	50
4.2.3.3	Diagnostik und Befunde	51
4.2.3.4	Diagnosen	52
4.2.3.5	Therapie	53
4.2.3.6	Alter zum Zeitpunkt der RSV-Infektion	54
4.2.3.7	Monat der RSV-Hospitalisation	54
4.3	Frühgeborene mit RSV-Prophylaxe	55

4.3.1	Vergleich der Patienten mit und ohne RSV-Prophylaxe	56
4.3.2	Häufigkeit der RSV-Prophylaxe	61
4.3.3	Hospitalisationen mit RSV-Prophylaxe	61
4.3.4	Kosten und Nutzen der RSV-Prophylaxe	62
5	Diskussion	64
5.1	Gesamtkohorte und Responder	64
5.1.1	Anzahl der Patienten	64
5.1.2	Demographische Daten der Gesamtkohorte	65
5.1.3	Diagnosen und Risikofaktoren aus der Primärhospitalisation	66
5.1.3.1	Beatmung und Sauerstofftherapie	66
5.1.3.2	Pulmonale Erkrankungen	66
5.1.3.3	Andere Erkrankungen	67
5.1.3.4	Dauer der Primärhospitalisation	68
5.1.4	Vergleich der Patienten mit und ohne Fragebogen	68
5.1.5	Soziodemographische Risikofaktoren	69
5.1.6	Charakterisierung der 717 eingeschlossenen Responder	69
5.2	RSV-bedingte Hospitalisationen	69
5.2.1	Häufigkeit RSV-bedingter Hospitalisationen	71
5.2.1.1	Hospitalisationsrisiko insgesamt	72
5.2.1.2	Hospitalisationsrisiko im 1. Lebensjahr	73
5.2.1.3	Hospitalisationsrisiko in der 1. und 2. RSV-Saison	73
5.2.1.4	Hospitalisationsrisiko in der RSV-Saison 1998/1999 und 1999/2000	74
5.2.1.5	Inzidenzdichte für RSV-Hospitalisationen	74
5.2.1.6	Hospitalisationsrisiko für verschiedene Risikokonstellationen	75
5.2.1.6.1	Gestationsalter und Geburtsgewicht	75
5.2.1.6.2	BPD und Herzvitien	76
5.2.1.6.3	Monat der Entlassung	77
5.2.2	Potentielle Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisation	77
5.2.2.1	Vergleich der Patienten mit und ohne RSV-Hospitalisation	77
5.2.2.2	Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren	80
5.2.3	Klinischer Verlauf der RSV-Infektionen	81
5.2.3.1	Stationäre Aufenthaltsdauer und Komplikationen	81

5.2.3.2	Symptome, Befunde, Diagnosen und Therapie	82
5.2.3.3	Alter zum Zeitpunkt der RSV-Infektion	83
5.2.3.4	Monat der RSV-Hospitalisation	84
5.3	Frühgeborene mit RSV-Prophylaxe	84
5.3.1	Vergleich der Patienten mit und ohne RSV-Prophylaxe	84
5.3.2	Häufigkeit der RSV-Prophylaxe	85
5.3.3	Hospitalisationen mit RSV-Prophylaxe	86
5.3.4	Kosten und Nutzen der RSV-Prophylaxe	86
6	Zusammenfassung	88
7	Literaturverzeichnis	90
	Anhang	103
	Danksagung	108
	Lebenslauf	109

Abkürzungen

ASD	Vorhofseptumdefekt
AWI	Atemwegsinfektion
AWI-RH	Rehospitalisation aufgrund einer Atemwegsinfektion
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
Erkr.	Erkrankung
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
ROP	Retinopathia Praematurorum
RR	Relatives Risiko
RSV	Respiratory Syncytial Virus
RSV-RH	Rehospitalisation aufgrund einer Infektion mit dem RS-Virus
SSW	Schwangerschaftswoche
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1 Einleitung

Das Respiratory Syncytial Virus (RSV) ist der wichtigste Erreger von Atemwegsinfektionen im Säuglings- und Kleinkindesalter ^{13, 28, 54, 80}. Es wurde 1956 erstmals von einer Kohorte von Schimpansen isoliert, die die Symptome einer Erkältung zeigten. Bald darauf konnte es in den Rachenabstrichen eines Kindes mit Bronchopneumonie und eines Kindes mit Laryngotracheobronchitis nachgewiesen werden ³⁸. Aufgrund der typischen Manifestationsform in infizierten Zellverbänden entstand der Name Respiratory Syncytial Virus. Das Virus ist der häufigste Erreger schwerer Infektionen des unteren Respirationstraktes im ersten Lebensjahr. RSV verursacht ungefähr die Hälfte aller Pneumonien im Säuglingsalter und 50 – 90 % der Bronchiolitiden ^{27, 38}. Am Ende ihres zweiten Lebensjahres haben praktisch alle Kinder eine RSV-Infektion hinter sich ³². Infektionen mit dem RS-Virus treten regelmäßig jedes Jahr in den Wintermonaten während der sogenannten RSV-Saison von Oktober / November bis April / Mai auf. Der Haupterkrankungsgipfel liegt in Deutschland meist zwischen Dezember und März ¹⁰³. Es gibt Unterschiede von Land zu Land und von Saison zu Saison. 1 bis 2 % aller RSV-Infektionen erfordern eine Hospitalisation.

Risikopatienten für einen schweren Verlauf der Infektion mit dem Respiratory Syncytial Virus sind Säuglinge im Alter von unter 6 Monaten, vor allem Frühgeborene, außerdem Säuglinge und Kleinkinder mit pulmonalen und kardialen Vorerkrankungen wie bronchopulmonalen Dysplasien und kongenitalen Herzfehlern und Patienten mit Immundefekten ³⁹. Bei diesen Kindern verlaufen RSV-Infektionen meist als schweres und zum Teil auch lebensbedrohliches Krankheitsbild. Zwischen 5 und 25 % der Kinder, die wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert werden müssen, benötigen eine Intensivtherapie ⁴³. Die Mortalitätsrate aufgrund von RSV-Infektionen wird im Durchschnitt auf zwischen 0,2 % und 1 % geschätzt, variiert aber je nach Risikogruppe ^{8, 9, 74, 76, 87}. Kinder, die Infektionen der unteren Atemwege durch RSV hinter sich haben, leiden häufig an einem hyperreagiblen Bronchialsystem ^{52, 64}. Hierbei sind Ursache und Wirkung jedoch noch unklar.

Es existieren zwei passive Immunisierungen gegen RSV-Infektionen, die für die Prophylaxe einer RSV-Infektion bei Risikokindern entwickelt wurden. RSV-Immunglobulin (RSV-IGIV, Respigam®) ist in Deutschland nicht erhältlich ^{33, 36, 45}. Seit 1999 in Deutschland zugelassen ist der humanisierte monoklonale Antikörper Palivizumab (Synagis™) ^{3, 71, 83}. Palivizumab wird während der RSV-Saison einmal monatlich intramuskulär appliziert. In

einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit Frühgeborenen und Patienten mit bronchopulmonaler Dysplasie konnte die Anzahl der stationären Aufnahmen aufgrund einer RSV-Infektion unter der RSV-Prophylaxe mit Palivizumab um 55 % gesenkt werden³. Das Medikament gilt als sicher und gut verträglich, nachteilig sind die hohen Kosten. Die American Academy of Pediatrics hat im Dezember 1998 Empfehlungen für die Anwendung von Palivizumab herausgegeben⁴. Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) hat diese Leitlinien übernommen und tritt dafür ein, die Entscheidung über die Durchführung einer RSV-Prophylaxe mit Palivizumab bei Frühgeborenen und Kindern mit einer chronischen Lungenerkrankung fallbezogen unter Einbeziehung der individuellen Risikofaktoren und nach Möglichkeit in Kenntnis der lokalen RSV-bedingten Hospitalisationsrate zu treffen²⁵. Die Häufigkeiten für RSV-Hospitalisationen bei Frühgeborenen variieren je nach Studie zwischen 2,7 % und 37 %^{2, 3, 9, 11, 15, 21, 22, 34, 36, 37, 49, 75, 91, 93, 100} (Tabelle 1-1.). Diese weit auseinander liegenden Ergebnisse lassen sich in erster Linie durch Unterschiede in den einzelnen Studienpopulationen, lokale Gegebenheiten, Besonderheiten der verschiedenen Gesundheitssysteme und wahrscheinlich auch durch die unterschiedliche Virulenz der beiden RSV-Subtypen erklären^{42, 65, 67}. Daher sind, um die Indikationen für eine RSV-Prophylaxe bei Risikopatienten genauer stellen zu können, regionale Studien zur Erfassung lokaler Daten zu Inzidenz, Risikofaktoren und Verlauf RSV-bedingter Hospitalisationen notwendig.

Tabelle 1-1.

Studien zur Inzidenz von RSV-bedingten Hospitalisationen bei Frühgeborenen

Autor	Jahr	Journal	RSV- Hospitalisationen	Methode
PREVENT Study Group	1997	Pediatrics	13,5 %	Prospektive klinische Studie
IMpact-RSV Study Group	1998	Pediatrics	10,6 %	Prospektive klinische Studie
Berner et al.	2001	Eur. J. Pediatr.	8,9 %	Retrospektive Studie
Boyce et al.	2000	J. Pediatr.	5,7 %	Retrospektive Kohortenstudie
Carbonell-Estrany et al.	2001	Pediatr. Infect. Dis. J.	13,4 % bzw. 13,1 %	Prospektive Kohortenstudie
Clark et al.	2000	Arch. Dis. Child	8,1 %	Prospektive Kohortenstudie
Cunningham et al.	1991	Pediatrics	36,0 %	Prospektive Kohortenstudie
Groothius et al.	1988	Pediatrics	36,6 %	Prospektive Kohortenstudie
Groothius et al.	1993	N. Engl. J. Med.	20,2 %	Prospektive klinische Studie
Groothius et al.	1995	Pediatrics	22,4 %	Prospektive klinische Studie
Joffe et al.	1999	Pediatrics	3,2 % bzw. 3,5 %	Retrospektive Kohortenstudie
Nachman et al.	1997	Pediatrics	2,7 %	Retrospektive Kohortenstudie
Stevens et al.	2000	Arch. Pediatr. Adolesc. Med.	11,2 %	Retrospektive Kohortenstudie
Thomas et al.	2000	Arch. Dis. Child	4,0 %	Retrospektive Kohortenstudie
Wang et al.	1997	Pediatrics	3,0 % bzw. 6,0 %	Prosp. Studie

2 Zielsetzung

- Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist die Bestimmung der Häufigkeit RSV-bedingter Hospitalisationen bei Frühgeborenen in München, Augsburg und Rosenheim.
- Ein weiteres wichtiges Ziel dieser Arbeit ist die Erfassung von Risikofaktoren für RSV-bedingte Hospitalisationen.
- Außerdem soll eine Beschreibung des Verlaufes der durch RSV-Infektionen verursachten Krankenhausaufenthalte erfolgen.
- Die Frühgeborenen, die aufgrund des Erhalts einer RSV-Prophylaxe mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab aus einem Teil der Studie ausgeschlossen wurden, sollen charakterisiert werden.

3 Patienten und Methode

3.1 Patienten

In die Studie wurden Patienten aus neun neonatologischen Zentren in München, Augsburg und Rosenheim einbezogen; Universitätsklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital München; Universitäts-Frauenklinik München; Universitätsklinikum München-Großhadern; Städtisches Krankenhaus München-Harlaching; Städtisches Krankenhaus München-Schwabing; Universitätsklinikum Rechts der Isar München; Kinderklinik an der Lachnerstraße München; Kinderklinik Rosenheim und Kinderklinik Augsburg.

3.2 Methode

3.2.1 Studiendesign, Bildung der Kohorte

Die Arbeit wurde als retrospektive Kohortenstudie konzipiert.

In die Kohorte eingeschlossen wurden alle Frühgeborenen (Geburt in der 35.

Schwangerschaftswoche oder früher), die direkt postpartal zwischen dem 01.11.1998 und dem 31.10.1999 in einem der beteiligten neonatologischen Zentren aufgenommen worden waren.

Ausgeschlossen wurden die Frühgeborenen, die während ihres primären postpartalen stationären Aufenthaltes verstorben waren und zwei Frühgeborene, von denen keine Informationen über die postpartale Primärhospitalisation erhältlich waren.

Aus der Analyse zur Bestimmung der RSV-bedingten Hospitalisationsrate ausgeschlossen wurden alle Frühgeborenen, die im Winter 1998 / 1999 bzw. im Winter 1999 / 2000 eine RSV-Prophylaxe mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis™) erhalten hatten

und die Patienten, die erst nach dem 30.05.2000. aus der postpartalen Primärhospitalisation entlassen worden waren.

Es wurden alle Zwillinge und Drillinge in die Auswertung einbezogen, obwohl somit die Möglichkeit der Paarbildung besteht, da die Geschwister unter Umständen dieselben Risikofaktoren haben. Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit anderen publizierten Frühgeborenenkohorten sowie der Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf Einlinge und Mehrlinge wurde jedoch entschieden, Zwillinge und Drillinge gemeinsam mit Einlingen auszuwerten. Eine getrennte Analyse ergab keine wesentliche Änderung der Schätzwerte.

3.2.2 Erfassung der Daten der postpartalen Primärhospitalisation

Die Daten und Diagnosen, die in den an der Studie beteiligten Kliniken während der postpartalen Primärhospitalisation erhoben wurden, wurden aus den Aufnahmebüchern, EDV-Programmen (Neo-Link und NeoDat) und Entlassungsbriefen der jeweiligen Neonatologie-Stationen übernommen. Die Daten aus den Aufnahmebüchern und Arztbriefen wurden zunächst in ein dafür erstelltes Excel-Datenblatt eingegeben, dieses wurde dann mit den demographischen Daten aus den EDV-Programmen verknüpft und zu einer Gesamtdatei zusammengefügt.

An demographischen Daten wurden Angaben zu Geburtsdatum, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, erst- bzw. zweitgeborener Zwilling, erst-, zweit- bzw. drittgeborener Drilling, Postleitzahl, Wohnort, Klinik und Entlassungsdatum nach Hause erfasst.

An Therapien während der Primärhospitalisation wurden intratracheale Beatmung, pharyngeale Beatmung, Sauerstoff-Substitution und die Beatmungsdauer bzw. Dauer der Sauerstoffsubstitution notiert. Folgende Diagnosen wurden übernommen: Atemnotsyndrom, Grad des Atemnotsyndroms, Surfactantmangelsyndrom, bronchopulmonale Dysplasie, Tracheal- und Lungenfehlbildungen, kongenitale Herzvitien (Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt, Foramen ovale apertum, Ductus arteriosus persistens, Pulmonalstenose, Trikuspidalklappenatresie, andere Herzvitien), Hirnblutung, Grad der Hirnblutung, periventrikuläre Leukomalazie, andere neurologische Erkrankungen als Hirnblutungen und Leukomalazie, Syndrome, Stoffwechselstörungen, endokrinologische Erkrankungen, nekrotisierende Enterokolitis, Frühgeborenen-Retinopathie, Grad der Retinopathie und nosokomiale RSV-Infektion. Auch Verdachtsdiagnosen wurden übernommen.

Die Diagnose Atemnotsyndrom wurde synonym mit dem Begriff „Respiratory Distress Syndrome“ verwendet. Der Grad des Atemnotsyndroms wurde nach einer röntgenologischen Stadieneinteilung festgelegt, es gab Stadien von Grad 1 bis Grad 4.

Die Diagnose bronchopulmonale Dysplasie (BPD) wurde in den beteiligten Kliniken aufgrund unterschiedlicher Kriterien gestellt. Die meisten neonatologischen Zentren (Dr. von Haunersches Kinderspital, Universitäts-Frauenklinik München, Universitätsklinikum München-Großhadern, Städtisches Krankenhaus München-Harlaching, Universitätsklinikum Rechts der Isar, Kinderklinik an der Lachnerstraße und Kinderklinik Rosenheim; insgesamt 733 Patienten) gebrauchten die Definition nach Shennan⁸⁸, wonach die Diagnose BPD gestellt wird, wenn nach Erreichen eines postkonzeptionellen Alters von 36 Wochen ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf besteht. In der Kinderklinik Augsburg (180 Patienten) wurde ebenfalls die Definition nach Shennan benutzt, zusätzlich wurde die Diagnose BPD erhoben, wenn der röntgenologische Lungenbefund mehrmals auffällig war. Das städtische Krankenhaus München-Schwabing (190 Patienten) definierte BPD über einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf über den 28. Lebensstag hinaus. Diese in den einzelnen Zentren aufgrund unterschiedlicher Kriterien gestellten Diagnosen wurden in der vorliegenden Arbeit einheitlich unter der Diagnose Bronchopulmonale Dysplasie zusammengefasst.

Der Begriff Trachealfehlbildung schloss die Diagnosen Trachealstenose, Tracheomalazie und hypoplastischer Larynx mit ein. Bei den Lungenfehlbildungen kamen Lungenhypoplasien vor. Vorhofseptumdefekte umfassten Ostium-primum-Defekte, Ostium-secundum-Defekte und Sinus-venosus-Defekte.

Bei den Pulmonalstenosen wurden subvalvuläre, valvuläre und supra-valvuläre periphere Stenosen berücksichtigt. In der Variable „andere Herzvitien“ wurden weniger häufig vorkommende Herzfehler zusammengefasst, in unserer Kohorte gab es die Diagnosen Aortenstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Mitralklappeninsuffizienz, D-Malposition der großen Gefäße, komplette und imkomplette Form der Transposition der großen Arterien, AV-Kanal, Azyanotischer Herzfehler, Linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion und Kardiomyopathie. Hirnblutungen umfassten peri- und intraventrikuläre Hirnblutungen der Frühgeborenen. Die Einteilung erfolgte nach sonographischen Befunden. Eine Hirnblutung Grad 1 bedeutete eine isolierte Subependymalblutung, Grad 2 eine Subependymalblutung mit Ventrikeleinblutung in unter 50% des Ventrikelvolumens, Grad 3 eine Subependymalblutung mit Ventrikeleinblutung in über 50% des Ventrikelvolumens und eine Hirnblutung Grad 4 eine Hirnparenchymblutung. Alle Erkrankungen des Nervensystems außer Hirnblutungen und Periventrikulärer Leukomalazie wurden unter dem Oberbegriff „andere neurologische Krankheiten“ eingeordnet. In der Studienpopulation kamen die Diagnosen zerebrale Krampfanfälle, Neugeborenenkrämpfe, Hydrozephalus, Enzephalopathie, beginnende Hirnatrophie, Porenzephalie, Septum-Pellucidum-Agenesie, Partielle Balkenagenesie und

Pachygyrie, Neuroporus, Meningomyelozele, Gliose der Basalganglien, Ischämie des Frontalhirns, Subarachnoidalblutung, Statomotorische Retardierung und Verdacht auf Entwicklung einer Zerebralparese vor.

Unter der Variablen „Syndrome“ wurden verschiedene Fehlbildungssyndrome zusammengefasst, hier wurden die Diagnosen Fehlbildungssyndrom, unklares Syndrom, Adrenogenitales Syndrom, Trisomie 21, Klinefelter-Syndrom, Lejeune-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Robinow-Syndrom, Franceschetti-Syndrom, Apert-Syndrom und Mohr-Syndrom übernommen.

An Stoffwechselstörungen gab es die Diagnosen Stoffwechseldefekt, Mukopolidose, Antitrypsinmangel und Carnitinmangel. Bei den endokrinologischen Erkrankungen kamen Hypothyreose, Hyperaldosteronismus und Hypocortisolismus vor.

Die Frühgeborenen-Retinopathie wurde nach dem Netzhautbefund in die Stadien 1 bis 5 eingeteilt.

Als nosokomiale RSV-Infektion wurde eine RSV-Infektion während der postpartalen Primärhospitalisation auf einer neonatologischen Station bezeichnet.

3.2.3 Erfassung der Inzidenz von Sekundärhospitalisationen und Erfassung soziodemographischer Risikofaktoren der Gesamtkohorte

3.2.3.1 Erstellung und Versand eines Fragebogens

Zur Erfassung weiterer Daten wurde ein Fragebogen erstellt und an die Eltern der Frühgeborenen aus der Kohorte verschickt. Der Fragebogen ist im Anhang abgebildet (siehe Seite 105 ff). Auf Seite 1 des Fragebogens wurden die Eltern über die Befragung informiert, insbesondere über die Ziele der Studie, freiwillige Teilnahme und Datenschutz. Auf Seite 2 standen Anmerkungen zur Beantwortung der Fragen. Die Seiten 2 bis 4 umfassten die Fragen und auf Seite 5 war die Einwilligungserklärung zur anonymisierten Verarbeitung der Fragebogendaten und ggf. zur Nachfrage bei den behandelnden Ärzten abgedruckt.

Das wichtigste Ziel der Befragung war die Ermittlung der Hospitalisationsrate für Atemwegsinfektionen nach Entlassung aus der postpartalen Primärhospitalisation. Es wurden zunächst alle Hospitalisationen bis zum 30.05.2000 erfragt. Desweiteren wurde gefragt, ob die jeweilige Hospitalisation aufgrund des Vorliegens von Symptomen einer Atemwegsinfektion erfolgte. Zusätzlich wurden Einflussfaktoren und Risikofaktoren, die nicht aus den Daten der Primärhospitalisation ersichtlich waren, erfasst.

Der Versand des Fragebogens erfolgte per Post; im August 2000 wurden Briefe an die Eltern aller Frühgeborenen aus der Kohorte verschickt, im November 2000 bekamen die Eltern, die

bis dahin noch nicht geantwortet hatten, einen zweiten Brief mit nochmals demselben Fragebogen. Bis März 2001 wurden zurückgeschickte Fragebögen angenommen. Die Angaben im Fragebogen wurden in eine Excel-Datei eingegeben, die mit der Gesamtdatei verknüpft wurde.

3.2.3.2 Erfassung der Inzidenz von Sekundärhospitalisationen

Zur Erfassung der Inzidenz von Sekundärhospitalisationen war im Fragebogen anzugeben, ob das betreffende Kind seit seiner Entlassung aus der Frühgeborenenpflege bis zum 30.05.2000 einmal oder mehrmals stationär im Krankenhaus aufgenommen werden musste. Falls dies der Fall war, wurde nach der Anzahl der stationären Aufenthalte und jeweils beim 1., 2., bzw. 3. stationären Aufenthalt nach dem Namen und dem Ort des Krankenhauses, dem Aufnahmedatum, dem Namen des betreuenden Arztes, und danach, ob die Aufnahme aufgrund des Vorliegen von Symptomen einer Atemwegsinfektion (Husten, Schnupfen, Atemnot, Bronchitis / Bronchiolitis, Lungenentzündung und / oder Mittelohrentzündung) erfolgte, gefragt.

3.2.3.3 Erfassung zusätzlicher Risikofaktoren der Gesamtkohorte

Zur Erfassung zusätzlicher Risikofaktoren und Einflussfaktoren war in dem Fragebogen auszufüllen, ob das betreffende Kind bzw. seine Geschwister eine Kinderkrippe, einen Kindergarten und / oder eine Schule besuchen, außerdem wurde nach der Gesamtzahl der Kinder im Haushalt, der Gesamtzahl aller Personen im Haushalt, nach Tabakrauchexposition im Haushalt, nach einer familiären Disposition für allergische Erkrankungen wie Asthma, allergische Rhinitis oder Neurodermitis, nach Ernährung mit Muttermilch, nach dem Erhalt einer RSV-Prophylaxe mit Palivizumab im Winterhalbjahr 1998/1999 bzw. 1999/2000 und nach dem Erhalt der allgemein empfohlenen Impfungen gefragt. Der Erhalt einer RSV-Prophylaxe mit Palivizumab stellte ein sekundäres Ausschlusskriterium dar.

3.2.4 Auswertung der Sekundärhospitalisationen im Bezug auf Verursachung durch RSV

3.2.4.1 Arztbriefe der Sekundärhospitalisationen

Falls die Eltern im Fragebogen einen oder mehrere stationäre Aufenthalte ihres Kindes wegen Atemwegsinfektionen angegeben hatten, wurden die betreffenden Kliniken angeschrieben und um Übersendung der jeweiligen Arztbriefe gebeten.

Die nachfolgenden Daten wurden aus den angeforderten Arztbriefen übernommen, in eine Excel-Datei eingegeben und mit der Gesamtdatei verbunden. Zur Auswertung des stationären

Verlaufes wurden der Name des Krankenhauses, Aufnahmedatum und Entlassungsdatum, die stationäre Aufenthaltsdauer, Daten zum Aufenthalt auf der Intensivstation, zu Beatmung und Sauerstoffsubstitution notiert. An Symptomen wurde Husten, Fieber, Erbrechen, Einziehungen, Dyspnoe, Giemen, Rasselgeräusche, Zyanose, Stridor und Apnoe erfasst. An Diagnostik und Befunden wurden Racheninspektion, Otoskopie, Röntgen Thorax, Sauerstoffsättigung unter 98%, RSV-Test und der Nachweis anderer Lungenkeime als RSV berücksichtigt. Die Diagnosen Rhinitis, Konjunktivitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis, oberer Luftwegsinfekt, hochfieberhafter Infekt, Otitis media, Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie, Bronchopulmonale Dysplasie, Pulmonale Herzinsuffizienz und „RSV-Infektion laut Arztbrief“ wurden übernommen.

Die Therapie betreffend wurden Inhalationen, die Gabe von Antibiotika, Steroiden per inhalationem, Steroiden per os, Steroiden intravenös und Diuretika aufgelistet.

3.2.4.2 Auswertung der Hospitalisationsdaten

Die klinischen Symptome und Diagnosen aus den Arztbriefen wurden im Hinblick darauf, ob sie typisch bzw. untypisch für eine RSV-Infektion sind, ausgewertet.

In die Auswertung der potentiell RSV-bedingten Sekundärhospitalisationen wurden alle Hospitalisationen aufgrund von Atemwegsinfektionen vom 01.10.1998 bis zum 30.05.1999 und vom 01.10.1999 bis zum 30.05.2000 eingeschlossen. Diese Zeiträume wurden anhand eigener Daten aus dem Labor des Dr. von Haunerschen Kinderspitals und Daten weiterer deutscher Studien^{9, 103} zum zeitlichen Verlauf der RSV-Saisons der letzten Jahre gewählt. Es sollten möglichst alle Infektionen während der RSV-Saison 1998/1999 und während der RSV-Saison 1999/2000 erfasst werden. Ausgeschlossen wurden alle Hospitalisationen zu einem anderen Zeitpunkt und alle Hospitalisationen, die nicht aufgrund von Atemwegsinfektionen erfolgten.

Alle Hospitalisationen aufgrund von Atemwegsinfektionen während der oben angegebenen Zeiträume wurden mittels eines Score-Systems in nachgewiesene, wahrscheinliche und nicht-wahrscheinliche RSV-Infektionen eingeteilt. Basierend auf den Angaben in den Arztbriefen wurde ein RSV-Score gebildet, der die Werte 1, 2 oder 3 annehmen konnte.

Ein RSV-Score gleich 1 entsprach einer mittels RSV-Test nachgewiesenen Infektion mit dem RS-Virus. Alle in den Arztbriefen angegebenen RSV-Tests wurden akzeptiert. Zum Teil wurde in den Arztbriefen lediglich angegeben, dass ein RSV-Test durchgeführt wurde, zum Teil wurde genauer angegeben, ob es sich z. B. um einen RSV-Schnelltest^{44, 48} oder ob es sich um einen RSV-Immunfluoreszenztest¹⁸ oder um einen RSV-ELISA-Test⁷² handelte.

Ein RSV-Score gleich 2 entsprach einer wahrscheinlichen RSV-Infektion. Dies war dann der Fall, wenn im Arztbrief die folgenden Diagnosen und Symptome angegeben waren:

Bronchiolitis oder obstruktive Bronchitis, Pneumonie in Kombination mit Giemen, Apnoe in Kombination mit Giemen oder RSV-Infektion.

Ein RSV-Score gleich 3 entsprach einer nicht-wahrscheinlichen RSV-Infektion. Er entsteht dann, wenn die Erkrankung keine Symptomatik zeigte, die typisch für eine Infektion mit dem RS-Virus ist, und dann, wenn ein RSV-Test durchgeführt wurde, der negativ war und es keine anderen Hinweise auf eine RSV-Infektion gab.

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Datenverarbeitungsprogramms SPSS 10.0. Für die statistischen Analysen wurden zum Vergleich quantitativer Variablen der Mann-Whitney-U-Test und zum Vergleich kategorialer Variablen der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher benutzt. Die stetigen Daten sind im Normalfall mit Mittelwert, Standardabweichung, Median und Bereich angegeben. In den Boxplots sind Median, 25. und 75. Perzentile, Minimum und Maximum gekennzeichnet.

4 Ergebnisse

Im ersten Teil der Ergebnisse wird die Gesamtkohorte anhand von demographischen Daten, Diagnosen und Risikofaktoren beschrieben. Es wird ein Vergleich zwischen den Patienten, von denen ein Fragebogen zurückerhalten wurde, und den Patienten ohne Fragebogen durchgeführt. Bei denjenigen Patienten, von denen ein Fragebogen zur Verfügung steht, werden weitere soziodemographische Daten aus dem Fragebogen dargestellt.

Der zweite Teil der Ergebnisse betrifft die RSV-bedingten Hospitalisationen. Die Hospitalisationsraten für Atemwegsinfektionen und für RSV-Infektionen werden ausgewertet, potentielle Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisation dargelegt und der Krankheitsverlauf bei RSV-bedingten Hospitalisationen beschrieben.

Im dritten Teil der Ergebnisse wird der Teil der Frühgeborenen aus der Gesamtkohorte dargestellt, der im Winter 1998 / 1999 bzw. im Winter 1999 / 2000 eine RSV-Prophylaxe mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab erhalten hatte.

4.1 Gesamtkohorte und Responder

4.1.1 Anzahl der Patienten

Aufgrund der im Methodenteil beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienpopulation wurde eine Gesamtkohorte von 1103 Patienten gebildet. Die Eltern dieser

1103 Frühgeborenen wurden angeschrieben und 754 Eltern schickten einen ausgefüllten Fragebogen zurück. Von diesen 754 Respondern wurden 37 aus der Analyse zur Bestimmung der RSV-bedingten Hospitalisationsrate ausgeschlossen. 35 der 37 ausgeschlossenen Patienten hatten eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erhalten. 2 der 37 ausgeschlossenen Patienten waren erst nach dem 30.05.2000 aus der postpartalen Primärhospitalisation entlassen worden, sie erlebten also keine der beiden in der Studie ausgewerteten RSV-Saisons mit. So ergab sich eine Anzahl von 717 Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, die in die endgültige Auswertung einbezogen wurden. (Tabelle 4-1.). An der Studie beteiligt waren 7 Kliniken im Stadtgebiet von München, eine Klinik in Augsburg und eine Klinik in Rosenheim. (Tabelle 4-2.).

Tabelle 4-1.

Gesamtkohorte, zurückerhaltene Fragebögen und in die Auswertung aufgenommene Patienten

	Anzahl	Anteil an der Kohorte
Fragebögen versendet	1103	
Fragebögen zurückerhalten	754	68,4 %
Ausgeschlossen (Palivizumab)	35	3,2 %
Ausgeschlossen (Andere)	2	0,2 %
Aufgenommen in die Auswertung	717	65,0 %

Tabelle 4-2.

Beteiligte Kliniken und ihr Anteil an der Gesamtkohorte

Klinik	Anzahl	Anteil an der Kohorte
Städt. Krankenhaus München-Schwabing	190	17,2 %
Kinderklinik Augsburg	180	16,8 %
Städt. Krankenhaus München-Harlaching	162	14,7 %
Universitätsklinikum München-Großhadern	141	12,8 %
Kinderklinik an der Lachnerstraße, München	121	11,0 %
Kinderklinik Rosenheim	107	9,7 %
Universitäts-Frauenklinik München	105	9,5 %
Dr. von Haunersches Kinderspital München	91	8,2 %
Universitätsklinikum Rechts der Isar, München	6	0,5 %
Gesamtkohorte	1103	

4.1.2 Demographische Daten der Gesamtkohorte

Von den 1103 Frühgeborenen der Gesamtkohorte sind 580 (52,6%) männlich und 523 (47,4%) weiblich. 752 Kinder (68,2%) sind Einlinge, 284 (25,7%) sind Zwillinge und 67 (6,1%) sind Drillinge.

Das Gestationsalter reicht von der vollendeten 22. bis zur vollendeten 35.

Schwangerschaftswoche, der Median beträgt 33,0 Schwangerschaftswochen. (Abbildung 4-1., Abbildung 4-2.) Der Mittelwert ergibt $31,6 \pm 3$ Schwangerschaftswochen.

Das Geburtsgewicht liegt zwischen 350 Gramm und 4050 Gramm. Der Median liegt bei 1780 Gramm, das mittlere Geburtsgewicht beträgt 1733 ± 578 Gramm. (Abbildung 4-3., Abbildung 4-4.) 374 Patienten (33,9%) wurden mit einem Gewicht von unter 1500 Gramm geboren.

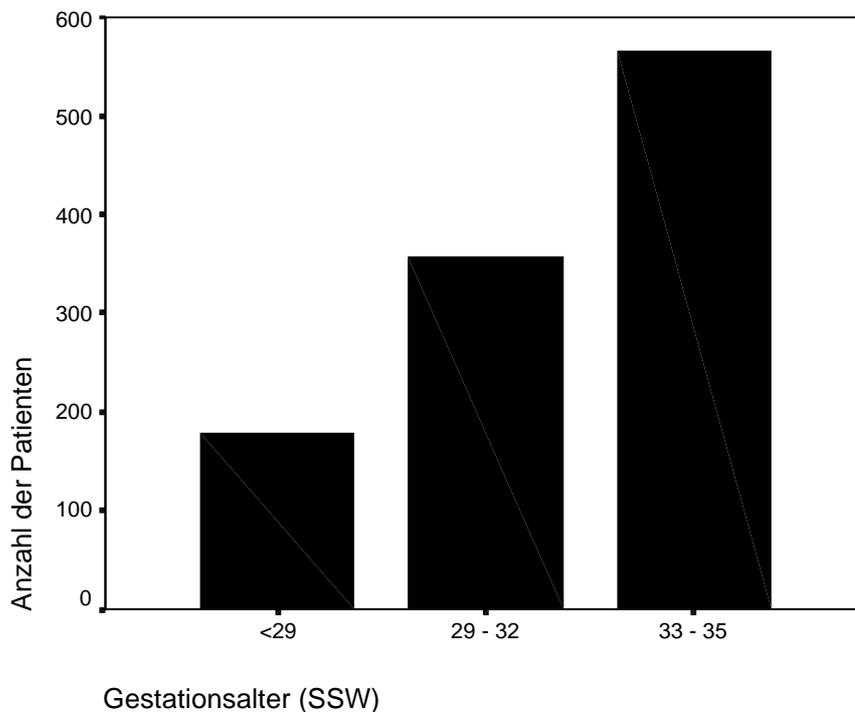


Abbildung 4-1.

Verteilung des Gestationsalters innerhalb der Gesamtkohorte (n=1103)

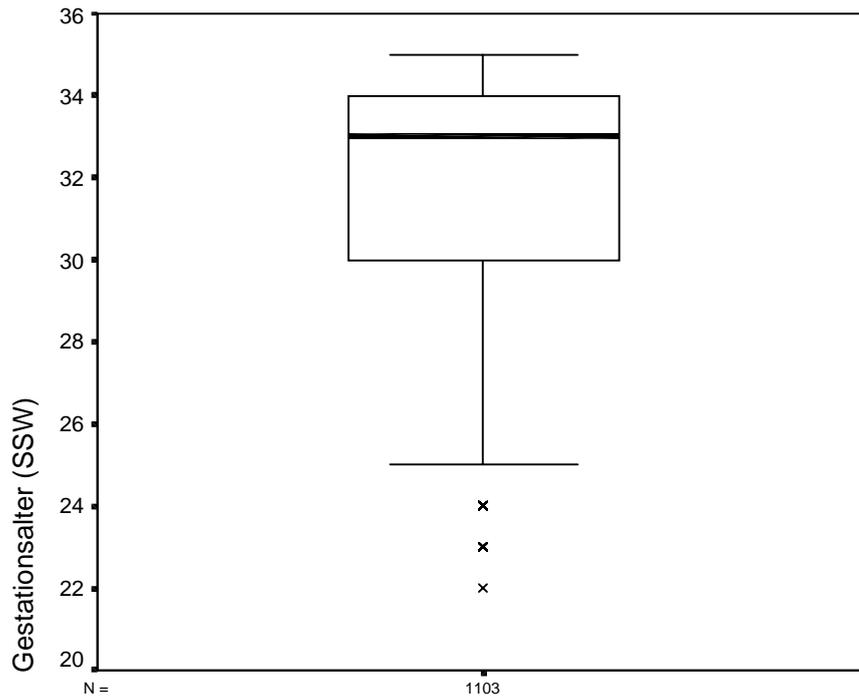


Abbildung 4-2.

Boxplot zur Verteilung des Gestationsalters innerhalb der Gesamtkohorte (n=1103)

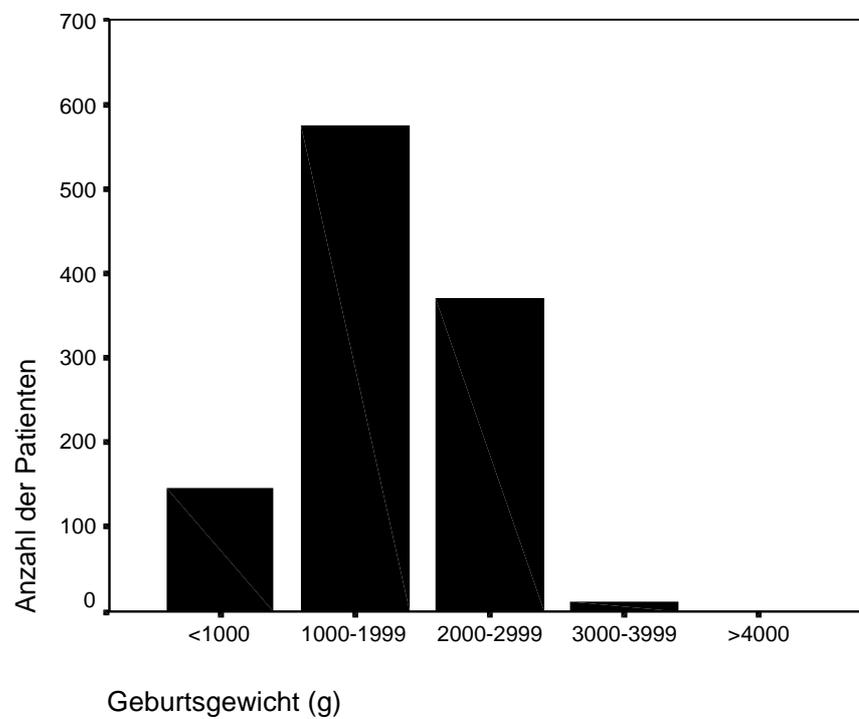


Abbildung 4-3.

Verteilung des Geburtsgewichts innerhalb der Gesamtkohorte (n=1103)

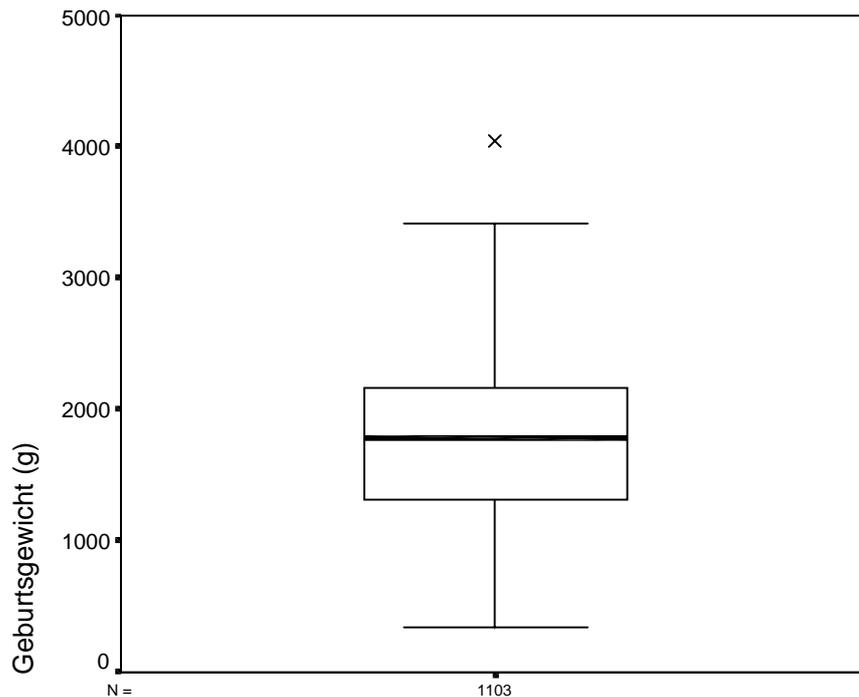


Abbildung 4-4.

Boxplot zur Verteilung des Geburtsgewichts innerhalb der Gesamtkohorte (n=1103)

4.1.3 Diagnosen und Risikofaktoren aus der Primärhospitalisation

4.1.3.1 Beatmung und Sauerstofftherapie

In Tabelle 4-3. sind Beatmung und Sauerstofftherapie in der Gesamtkohorte dargestellt. Eine zusätzliche Spalte gibt an, wie viele der beatmeten bzw. Sauerstoff-substituierten Frühgeborenen die Diagnose einer bronchopulmonalen Dysplasie hatten.

27,1% der Frühgeborenen wurden intratracheal beatmet. Die intratracheale Beatmungsdauer variierte zwischen einem Tag und 100 Tagen (Median: 5,0 Tage, Mittelwert \pm Standardabweichung: $13,0 \pm 16,9$ Tage.)

31,9% der Frühgeborenen wurden pharyngeal beatmet. Die pharyngeale Beatmungsdauer variierte zwischen einem Tag und 145 Tagen. (Median: 3,0 Tage, Mittelwert \pm Standardabweichung: $8,3 \pm 12,2$ Tage.)

43,4% der Frühgeborenen erhielten zusätzlichen Sauerstoff, d.h. bei ihnen war eine Sauerstoffzufuhr von über 21% notwendig. Die Dauer der Sauerstoffgabe variierte zwischen einem Tag und 197 Tagen. (Median: 5,5 Tage, Mittelwert \pm Standardabweichung: $22,3 \pm 31,5$ Tage.)

Tabelle 4-3.

Beatmung und Sauerstofftherapie der Gesamtkohorte

	Anzahl (n=1103)	Prozent	Davon mit BPD	
			N	%
Intracheale Beatmung	299	27,1 %	83	27,8 %
Keine intratracheale Beatmung	781	70,8 %	8	1,0 %
Intratracheale Beatmung nicht bekannt	23	2,1 %	4	17,4 %
Intratracheale Beatmung \geq 2 Tage	252	22,8 %	82	32,5 %
Intratracheale Beatmung $>$ 7 Tage	119	10,8 %	68	57,1 %
Intratracheale Beatmung \geq 28 Tage	48	4,4%	36	75,0 %
Pharyngeale Beatmung	352	31,9 %	63	17,9 %
Keine pharyngeale Beatmung	720	65,3 %	25	3,5 %
Pharyngeale Beatmung nicht bekannt	31	2,8 %	7	22,6 %
Pharyngeale Beatmung \geq 2 Tage	245	22,2 %	60	24,5 %
Pharyngeale Beatmung $>$ 7 Tage	111	10,1 %	42	37,8 %
Pharyngeale Beatmung \geq 28 Tage	24	2,2%	13	54,2 %
Zusätzliche Sauerstoffzufuhr	479	43,4 %	87	18,2 %
Keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr	578	52,4 %	1	0,2 %
Zusätzl. Sauerstoffzufuhr nicht bekannt	46	4,2 %	7	15,2 %
Zusätzliche Sauerstoffzufuhr \geq 2 Tage	390	35,4 %	86	22,1 %
Zusätzliche Sauerstoffzufuhr $>$ 7 Tage	202	18,3 %	82	40,6 %
Zusätzliche Sauerstoffzufuhr \geq 28 Tage	141	12,8 %	76	53,9 %

4.1.3.2 Pulmonale Erkrankungen

Die am häufigsten in der Kohorte vorkommenden Lungenerkrankungen sind in Tabelle 4-4. zusammengestellt.

Von den pulmonalen Erkrankungen ist in dieser Studie insbesondere die bronchopulmonale

Dysplasie (BPD) von Bedeutung, da sie einen wichtigen Risikofaktor für schwere Verläufe einer RSV-Infektion darstellt. Bei 8,7% der Frühgeborenen (96 Patienten) wurde eine BPD diagnostiziert. Diese Diagnosen wurden wie schon erwähnt von den behandelnden Ärzten der jeweiligen Neonatologiestationen gestellt (siehe 4.2.2) und, soweit es die vorhandenen Daten zuließen, überprüft. Im städtischen Krankenhaus München-Schwabing wurde eine andere Definition für die Diagnosestellung einer BPD gebraucht als in den übrigen Kliniken, unter den 190 Schwabinger Frühgeborenen fand sich ein Anteil von 10,5% an BPD-Patienten. In Tabelle 4-5. werden die 96 Patienten mit BPD mit den 1007 Patienten ohne BPD hinsichtlich Beatmung und Sauerstofftherapie verglichen, um einen Überblick darüber zu bekommen, inwiefern die Diagnosestellung einer BPD mit der Durchführung einer Beatmung bzw. einer Sauerstoffsubstitution korreliert.

302 Kinder (27,4%), litten postnatal unter einem Surfactantmangel- bzw. Atemnotsyndrom.

Bei 10 Patienten wurde eine Trachealfehlbildung (8 Frühgeborene; 0,7%) oder eine Lungenfehlbildung (2 Frühgeborene; 0,2%) festgestellt. Bei 3 der Patienten mit Trachealfehlbildung und einem Patienten mit Lungenfehlbildung lag gleichzeitig eine BPD vor.

Tabelle 4-4.

Pulmonale Erkrankungen

	Anzahl (n=1103)	Prozent
Bronchopulmonale Dysplasie	96	8,7%
Surfactantmangelsyndrom	62	5,6 %
Atemnotsyndrom	240	21,8 %
	Anzahl (n=240)	Prozent
Atemnotsyndrom Grad 1 bis Grad 2	67	27,9 %
Atemnotsyndrom Grad 2-3 bis Grad 4	55	22,9 %
Grad d. Atemnotsyndroms nicht bekannt	118	49,2 %

Tabelle 4-5.

Vergleich der Patienten mit und ohne BPD hinsichtlich Beatmung und Sauerstofftherapie

	BPD (n=96)		Keine BPD (n=1007)	
	N	%	N	%
Intracheale Beatmung	84	87,5 %	215	21,4 %
Keine intratracheale Beatmung	8	8,3 %	773	76,8 %
Intratracheale Beatmung nicht bekannt	4	4,2 %	19	1,9 %
Intratracheale Beatmung ≥ 2 Tage	83	86,5 %	169	16,8 %
Intratracheale Beatmung > 7 Tage	69	71,9 %	50	5,0 %
Intratracheale Beatmung ≥ 28 Tage	36	37,5 %	12	1,2 %
Pharyngeale Beatmung	64	66,7 %	288	28,6 %
Keine pharyngeale Beatmung	25	26,0 %	695	69,0 %
Pharyngeale Beatmung nicht bekannt	7	7,3 %	24	2,4 %
Pharyngeale Beatmung ≥ 2 Tage	61	63,5 %	184	18,3 %
Pharyngeale Beatmung > 7 Tage	43	44,8 %	68	6,8 %
Pharyngeale Beatmung ≥ 28 Tage	13	13,5 %	11	1,1 %
Zusätzliche Sauerstoffzufuhr	88	91,7 %	391	38,8 %
Keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr	1	1,0 %	577	57,3 %
Zusätzl. Sauerstoffzufuhr nicht bekannt	7	7,3 %	39	3,9 %
Zusätzliche Sauerstoffzufuhr ≥ 2 Tage	87	90,6 %	303	30,1 %
Zusätzliche Sauerstoffzufuhr > 7 Tage	83	86,5 %	119	11,8 %
Zusätzliche Sauerstoffzufuhr ≥ 28 Tage	77	80,2 %	64	6,4 %

4.1.3.3 Herzvitien

19,9% der in die Studie eingeschlossenen Frühgeborenen hatten einen oder mehrere angeborene Herzfehler. (Tabelle 4-6.). Der am häufigsten in der Kohorte vorkommende

Herzfehler ist der persistierende Ductus arteriosus (PDA). Am zweithäufigsten fanden sich Vorhofseptumdefekte.

Tabelle 4-6.

Herzvitien

	Anzahl (n=1103)	Prozent
Ein oder mehrere Herzvitien	219	19,9 %
Ductus arteriosus persistens	136	12,3 %
Ventrikelseptumdefekt	32	2,9 %
Vorhofseptumdefekt	56	5,1 %
Foramen ovale apertum	28	2,5 %
Pulmonalstenose	26	2,4 %
Andere Herzvitien	14	1,3 %

4.1.3.4 Neurologische Erkrankungen

Bei 12,2% der Frühgeborenen wurden eine oder mehrere neurologische Erkrankungen diagnostiziert. (Tabelle 4-7.) 8,9% der Patienten aus der Gesamtkohorte hatten eine Hirnblutung. Die Mehrzahl dieser Blutungen wurde als Hirnblutung Grad 1 und Grad 2 eingestuft. Eine periventriculäre Leukomalazie wurde bei 1,7% der Kinder festgestellt.

Tabelle 4-7.

Neurologische Erkrankungen

	Anzahl (n=1103)	Prozent
Eine oder mehrere neurologische Erkrankungen	135	12,2 %
Hirnblutung	98	8,9 %
Periventriculäre Leukomalazie	19	1,7 %
Andere neurologische Erkrankungen	50	4,5 %
	Anzahl (n=98)	Prozent
Hirnblutung Grad 1 bis Grad 2	62	63,3 %
Hirnblutung Grad 2-3 bis Grad 4	16	16,3 %
Grad der Hirnblutung nicht bekannt	20	20,4 %

4.1.3.5 Retinopathia praematurorum, Nekrotisierende Enterokolitis

An einer Frühgeborenenretinopathie litten 12,2% der Patienten. 2,4% der Frühgeborenen machten eine nekrotisierende Enterokolitis durch. (Tabelle 4-8.)

Tabelle 4-8.

Retinopathia praematurorum, Nekrotisierende Enterokolitis

	Anzahl (n=1103)	Prozent
Nekrotisierende Enterokolitis	27	2,4 %
Retinopathia praematurorum	135	12,2 %
	Anzahl (n=135)	Prozent
Retinopathie Grad 0 bis Grad 2	33	24,4 %
Retinopathie Grad 2-3 bis Grad 4	15	11,1 %
Retinopathie Grad nicht bekannt	87	64,4 %

4.1.3.6 Syndrome, Stoffwechseldefekte, Endokrinologische Erkrankungen

Syndrome, Stoffwechseldefekte und endokrinologische Erkrankungen wurden in sehr wenigen Fällen während der postpartalen Primärhospitalisation diagnostiziert. Bei 19 Patienten (1,7%) wurden Syndrome verschiedener Ätiologie festgestellt, bei 5 Patienten (0,5%) fiel ein Stoffwechseldefekt auf und bei 6 Patienten (0,5%) wurde eine endokrinologische Erkrankung entdeckt.

4.1.3.7 Nosokomiale RSV-Infektion

Während der postpartalen Primärhospitalisation machten 15 Kinder aus der Gesamtkohorte (1,4%) eine RSV-Infektion durch. Diese Kinder unterschieden sich hinsichtlich des Gestationsalters (Median: 32,0 SSW, Bereich: 25. – 34. SSW), des Geburtsgewichts (Median: 1890 g, Bereich: 800 – 2189 g) und der Anzahl an Fällen von BPD (n= 1; 6,7%) nicht wesentlich vom Durchschnitt der Gesamtkohorte. Jeweils ein Patient wurde im August, Oktober und November, 5 Patienten im Dezember, 5 Patienten im Januar und jeweils ein Patient im Februar und im Mai geboren. 6 Patienten waren Zwillinge. Die Frühgeborenen waren postpartal zwischen 31 und 125 Tage hospitalisiert (Mittelwert \pm Standardabweichung: $53,4 \pm 25,2$ Tage). Nach Entlassung aus der Primärhospitalisation kam es bei keinem der Patienten zu einer Rehospitalisation aufgrund einer RSV-Infektion.

4.1.3.8 Dauer der Primärhospitalisation

Bei 1011 von 1103 Patienten konnte bei Vorliegen des Entlassungsdatums die Dauer der postpartalen Primärhospitalisation errechnet werden. Die Dauer des stationären Aufenthaltes in der Neonatologie lag zwischen 2 Tagen und 355 Tagen (Median: 36 Tage, Mittelwert \pm Standardabweichung: $46,8 \pm 37,0$ Tage).

4.1.4 Vergleich der Patienten mit und ohne Fragebogen

Von 754 Patienten aus der Gesamtkohorte (68,4%) sind Angaben aus dem Fragebogen vorhanden („Responder“), von den übrigen 349 Patienten wurde kein Fragebogen zurückerhalten („Non-Responder“). Es wurde geprüft, ob die demographischen Daten und die Daten aus der Primärhospitalisation der Patienten mit Fragebogen mit den Daten der Patienten ohne Fragebogen vergleichbar sind. (Tabelle 4-9., Tabelle 4-10., Fortsetzung Tabelle 4-11., Fortsetzung Tabelle 4-12.) Hierbei zeigte sich, dass sich die Responder und Non-Responder bei 27 von 33 Werten nicht statistisch signifikant unterscheiden. Insbesondere bei den Parametern Gestationsalter, Geburtsgewicht, Beatmungsdauer und Dauer der Sauerstoffsubstitution gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei 6 von 33 Werten fanden sich statistisch signifikante Unterschiede. Die Responder waren signifikant häufiger intratracheal beatmet worden ($p=0,048$) und bei ihnen wurden signifikant häufiger ein Surfactantmangelsyndrom ($p=0,015$), eine Hirnblutung ($p=0,012$), eine Retinopathia praematurorum ($p=0,034$) und eine nosokomiale RSV-Infektion ($p=0,047$) diagnostiziert. Zusätzlich hatten die Responder häufiger eine bronchopulmonale Dysplasie und eine nekrotisierende Enterokolitis, diese Unterschiede waren jedoch statistisch grenzwertig nicht signifikant ($p=0,054$ bzw. $0,057$). Bei den Non-Respondern kam die Diagnose Pulmonalstenose statistisch signifikant häufiger vor ($p=0,004$).

Tabelle 4-9.

Vergleich Patienten mit Fragebogen / Patienten ohne Fragebogen 1

	Gesamt- zahl	Fehlende Werte	Responder (n=754)			Nonresponder (n=349)			p- Wert*
			<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	
Gestationsalter (SSW)	1103	0	31,5	3,0	33	31,7	2,8	33	0,581
Geburtsgewicht (g)	1103	0	1726	582	1780	1748	569	1780	0,630
Intratr. Beatmung (Tage)	1080	23	13,4	17,0	5	12,0	16,5	5	0,381
Phar. Beatmung (Tage)	1072	31	8,3	13,2	3	8,3	9,4	4	0,281
Zusätzl.O2-Zufuhr (Tage)	1057	46	23,3	31,6	6	20,1	31,1	5	0,127
Primärhospitalisation(Tage)	1011	92	47,3	38,2	36	45,6	33,8	37	0,988

*Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 4-10.

Vergleich Patienten mit Fragebogen / Patienten ohne Fragebogen 2

	Gesamt- zahl	Fehlende Werte	Responder (n=754)		Nonresponder (n=349)		p-Wert
			<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	
Männliches Geschlecht	1103	0	395	52,4	185	53,0	0,848 ¹
Einling	1103	0	510	67,6	242	69,3	0,573 ¹
Zwilling	1103	0	197	26,1	87	24,9	0,672 ¹
Drilling	1103	0	47	6,2	20	5,7	0,745 ¹
Intratracheale Beatmung	1080	23	218	28,9	81	23,3	0,048 ¹
Intratr. Beatm. > 7 Tage	1080	23	89	11,8	30	8,6	0,110 ¹
Intratr. Beatm. ≥ 28 Tage	1080	23	37	4,9	11	3,2	0,166 ¹
Pharyngeale Beatmung	1072	31	247	32,8	105	30,1	0,376 ¹
Phar. Beatmung > 7 Tage	1072	31	73	9,7	38	10,9	0,536 ¹
Phar. Beatm. ≥ 28 Tage	1072	31	19	2,5	5	1,4	0,239 ¹
Zusätzliche O2-Zufuhr	1057	46	328	43,5	151	43,3	0,942 ¹
Zus.O2-Zufuhr > 7 Tage	1057	46	148	19,6	54	15,5	0,097 ¹
Zus.O2-Zufuhr ≥ 28 Tage	1057	46	102	13,5	39	11,2	0,215 ¹

Fortsetzung Tabelle 4-11.

Vergleich Patienten mit Fragebogen / Patienten ohne Fragebogen 2

	Gesamt- zahl	Fehlende Werte	Responder (n=754)		Nonresponder (n=349)		p-Wert
			<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	
BPD	1103	0	74	9,8	22	6,3	0,054 ¹
Surfactantmangelsydr.	1103	0	51	6,8	11	3,2	0,015 ¹
Atemnotsyndrom	1103	0	174	23,1	66	18,9	0,119 ¹
Ein od. mehrere Herzvitien	1103	0	158	21,0	72	20,6	0,902 ¹
PDA	1103	0	100	13,3	36	10,3	0,166 ¹
VSD	1103	0	20	2,7	12	3,4	0,470 ¹
ASD	1103	0	33	4,4	23	6,6	0,119 ¹
Foramen ovale apertum	1103	0	19	2,5	9	2,6	0,954 ¹
Pulmonalstenose	1103	0	11	1,5	15	4,3	0,004 ¹
Andere Herzvitien	1103	0	8	1,1	5	1,4	0,563 ²
Neurolog. Erkrankung(en)	1103	0	101	13,4	34	9,7	0,085 ¹

Fortsetzung Tabelle 4-12.

Vergleich Patienten mit Fragebogen / Patienten ohne Fragebogen 2

	Gesamt- zahl	Fehlende Werte	Responder (n=754)		Nonresponder (n=349)		p-Wert
			<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	
Hirnblutung	1103	0	78	10,3	20	5,7	0,012 ¹
Leukomalazie	1103	0	14	1,9	5	1,4	0,615 ¹
Andere neurolog.Erkr.	1103	0	33	4,4	17	4,9	0,714 ¹
NEC	1103	0	23	3,1	4	1,1	0,057 ¹
ROP	1103	0	103	13,7	32	9,2	0,034 ¹
Syndrom	1103	0	13	1,7	6	1,7	0,995 ¹
Stoffwechseldefekt	1103	0	4	0,5	1	0,3	1,000 ²
Endokrinolog.Erkr.	1103	0	5	0,7	1	0,3	0,671 ²
Nosokomiale RSV- Infektion	1103	0	14	1,9	1	0,3	0,047 ²

¹ Chi-Quadrat nach Pearson,

² Exakter Test nach Fisher

4.1.5 Soziodemographische Risikofaktoren

4.1.5.1 Charakterisierung des Haushalts

59,4 % der in die Studie eingeschlossenen Frühgeborenen hatten Geschwister (Mittelwert \pm Standardabweichung: $0,9 \pm 0,9$ Geschwisterkinder; Median: 1, Bereich: 0 – 3 Geschwister) .

3,9 Personen lebten durchschnittlich in einem Haushalt (Mittelwert \pm Standardabweichung: $3,9 \pm 1,0$ Personen; Median: 4, Bereich: 2 – 6 Personen).

33,0 % der Kinder waren zu Hause Tabakrauch ausgesetzt (Mittelwert \pm Standardabweichung: $0,5 \pm 0,7$ Raucher pro Haushalt; Median: 0,0, Bereich: 0 – 3 Raucher).

4.1.5.2 Kinderkrippenbetreuung

19 Frühgeborene aus der Kohorte (2,5 %) wurden zum Zeitpunkt der Befragung in einer Kinderkrippe betreut. 207 Frühgeborene (30,3 %) hatten Geschwister, die in einer Kinderkrippe betreut wurden bzw. einen Kindergarten oder eine Schule besuchten.

4.1.5.3 Muttermilchernährung

80,1 % der Säuglinge wurden gestillt. Der Mittelwert \pm Standardabweichung der Stilldauer betrug $5,1$ Monate \pm $4,0$ Monate (Median: 4,0 Monate, Bereich: 1 – 25 Monate).

4.1.5.4 Familiäre Belastung mit allergischen Erkrankungen

In 47,5 % der Fragebögen (n=356) gaben die Eltern der Frühgeborenen an, dass Familienmitglieder an allergischen Erkrankungen wie z.B. Asthma, allergischer Rhinitis oder allergischen Hauterkrankungen litten.

Tabelle 4-13.

Soziodemographische Daten

	Anzahl	Prozent	n	Fehlende Werte
Geschwister vorhanden	447	59,4 %	753	1
1 Geschwisterkind	265	35,2 %	447	0
2 Geschwister	127	16,9 %	447	0
3 Geschwister	55	7,3 %	447	0
Haushalt mit 2 Personen	20	2,7 %	752	2
Haushalt mit 3 Personen	284	37,8 %	752	2
Haushalt mit 4 Personen	243	32,3 %	752	2
Haushalt mit 5 Personen	135	18,0 %	752	2
Haushalt mit 6 Personen	70	9,3 %	752	2
Raucher vorhanden	247	33,0 %	749	5
Haushalt mit 1 Raucher	162	21,6 %	247	0
Haushalt mit 2 Rauchern	81	10,8 %	247	0
Haushalt mit 3 Rauchern	4	0,5 %	247	0
Betreuung i. einer Kinderkrippe	19	2,5%	750	4
Geschwister i. einer Kinderkrippe od. Schule	207	30,3%	683	71
Muttermilchgabe	603	80,1 %	753	1
Muttermilchgabe ≤ 1 Monat	92	15,7 %	587	16
Muttermilchgabe 2-6 Monate	340	57,9 %	587	16
Muttermilchgabe 7-12 Monate	123	21,0 %	587	16
Muttermilchgabe > 12 Monate	32	5,5 %	587	16
Allergien in der Familie	356	47,5%	749	5

4.1.6 Charakterisierung der 717 eingeschlossenen Responder

Wie unter 4.2.1 erläutert, wurden 37 von den 754 Patienten mit ausgefüllten Fragebögen aufgrund sekundärer Kriterien ausgeschlossen. Die endgültige Auswertung wurde mit 717 eingeschlossenen Respondern durchgeführt. Diese 717 eingeschlossenen Responder werden in Tabelle 4-14. und Fortsetzung Tabelle 4-15. charakterisiert. Sie unterscheiden sich von der Gruppe der insgesamt 754 Responder durch eine geringere Anzahl von Patienten mit Beatmung und Sauerstofftherapie, eine kürzere Dauer von Beatmung und Sauerstofftherapie, weniger Fälle von Bronchopulmonaler Dysplasie und Retinopathia praematurorum und eine kürzere Dauer der Primärhospitalisation. Der Anteil von Patienten mit einer Beatmungsdauer von ≥ 28 Tagen fiel von 4,9 % auf 3,2 %, der Anteil von Patienten mit einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr von ≥ 28 Tagen Dauer fiel von 13,5 % auf 11,6 % und der Anteil von Patienten mit BPD fiel von 9,8 % auf 7,5 %. Diese Unterschiede kommen daher, dass durch den Ausschluss der 35 Patienten, die eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erhalten hatten, eine Hochrisikogruppe, die durch vermehrte Beatmungspflichtigkeit und Sauerstoffpflichtigkeit und das Vorhandensein einer BPD charakterisiert ist, aus der Gruppe der Responder wegfiel. Die übrigen Daten zeigen keine wesentlichen Unterschiede.

Tabelle 4-14. Eingeschlossene Responder

	Responder (n=717)	
	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>
Gestationsalter (SSW)	31,7	2,9
Geburtsgewicht (g)	1747	570
Intratr. Beatmung (Tage)	11,3	14,7
Phar. Beatmung (Tage)	7,8	13,1
Zusätzl.O2-Zufuhr (Tage)	20,0	27,6
Primärhospitalisation(Tage)	44,8	33,3
Geschwister (n)	0,9	0,9
Personen im Haushalt (n)	3,9	1,0
Raucher im Haushalt (n)	0,5	0,7
Muttermilchgabe (Monate)	5,1	4,0
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Gestationsalter < 29.SSW	114	15,9
Gestationsalter 29.-32.SSW	228	31,8
Gestationsalter 33.-35.SSW	375	52,3
Geburtsgewicht unter 1000g	86	12,0
Männliches Geschlecht	375	52,3
Einling	484	67,5
Zwilling	189	26,4
Drilling	44	6,1
Intratracheale Beatmung	193	26,9
Intratr. Beatmung > 7 Tage	70	9,8
Intratr. Beatmung ≥ 28 Tage	23	3,2
Pharyngeale Beatmung	228	31,8
Phar. Beatmung > 7 Tage	63	8,8
Phar. Beatmung ≥ 28 Tage	15	2,1
	36	

Fortsetzung Tabelle 4-15. Eingeschlossene Responder

	Responder (n=717)	
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Zusätzliche O2-Zufuhr	305	42,5
Zusätzl.O2-Zufuhr > 7 Tage	126	17,6
Zusätzl.O2-Zufuhr ≥ 28 Tage	83	11,6
BPD	54	7,5
Surfactantmangelsyndrom	45	6,3
Atemnotsyndrom	159	22,2
Ein od. mehrere Herzvitien	144	20,1
PDA	91	12,7
VSD	19	2,6
ASD	30	4,2
Foramen ovale apertum	18	2,5
Pulmonalstenose	11	1,5
Andere Herzvitien	8	1,1
Neurolog. Erkrankung(en)	93	13,0
Hirnblutung	74	10,3
Leukomalazie	14	2,0
Andere neurolog. Erkr.	28	3,9
NEC	21	2,9
ROP	86	12,0
Syndrom	12	1,7
Stoffwechseldefekt	3	0,4
Endokrinolog. Erkrankung	2	0,3
Besuch einer Kinderkrippe	19	2,6
Geschwister	423	59,0
Geschwister in Kinderkrippe	198	27,6
Muttermilchgabe	569	79,4
Allergien in der Familie	340	47,4

4.2 RSV-bedingte Hospitalisationen

Insgesamt gab es in der Studienpopulation während der Monate Oktober bis Mai der Jahre 1998/1999 und 1999/2000 76 Hospitalisationen aufgrund von Atemwegsinfektionen. Von diesen 76 Infektionen wurden 37 Infektionen als RSV-bedingt eingestuft.

Bei 13 der 37 Patienten mit RSV-Infektion fand sich ein positiver RSV-Test, sie erhielten einen RSV-Score gleich 1.

24 Patienten hatten die typischen Diagnosen und Symptome einer RSV-Infektion und bekamen einen RSV-Score gleich 2 zugeteilt. 19 von ihnen (79,2 %) hatten im Rahmen ihrer Infektion eine Bronchiolitis oder obstruktive Bronchitis, 3 Patienten (12,5 %) litten an einer Pneumonie mit auskultatorischem Giemen, 2 Patienten (8,3 %) hatten Apnoen in Kombination mit dem Symptom Giemen und bei 5 Patienten (20,8 %) wurde die Diagnose RSV-Infektion ausdrücklich im Arztbrief erwähnt. Bei 15 der 24 Patienten mit RSV-Score 2 (62,5 %) war kein RSV-Test durchgeführt worden, bei 9 der 24 Patienten (37,5 %) war der durchgeführte RSV-Test negativ gewesen.

Bei den übrigen 39 Patienten, die aufgrund einer Atemwegsinfektion hospitalisiert worden waren, gab es keine Anzeichen dafür, dass es sich bei ihrer Erkrankung um eine RSV-bedingte Infektion handelte. Sie erhielten einen RSV-Score gleich 3. (Tabelle 4-16.)

4.2.1 Häufigkeit RSV-bedingter Hospitalisationen

4.2.1.1 Hospitalisationsrisiko insgesamt

Das Hospitalisationsrisiko für Atemwegsinfektionen ergab 10,6 % (76 von 717 Patienten). Das Hospitalisationsrisiko für RSV-Infektionen in der untersuchten Kohorte von Frühgeborenen betrug 5,2 % (37 von 717 Patienten) (Tabelle 4-17.).

Diese Berechnungen schlossen alle Hospitalisationen im Zeitraum der RSV-Saisons 1998/1999 und 1999/2000 ein.

4.2.1.2 Hospitalisationsrisiko im 1. Lebensjahr

32 der 37 Patienten (86,5%) wurden innerhalb ihres 1. Lebensjahres aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert. Es ergab sich ein RSV-bedingtes Hospitalisationsrisiko im 1. Lebensjahr von 4,5%.

Tabelle 4-16.

RSV-Infektionen mit RSV-Score 1 und 2

	n (37)	Prozent
Test-positive RSV-Infektion (RSV-Score = 1)	13	35,1
Wahrscheinliche RSV-Infektion (RSV-Score = 2)	24	64,9
Diagnose Bronchiolitis oder obstruktive Bronchitis	19	51,4
Diagnose Pneumonie und Symptom Giemen	3	8,1
Diagnose Apnoe und Symptom Giemen	2	5,4
Diagnose RSV-Infektion im Arztbrief	5	13,5

Tabelle 4-17.

Hospitalisationsrisiko aufgrund von Atemwegs- und RSV-Infektionen

	n	Prozent
Responder	717	
Hospitalisationen wegen Atemwegsinfektionen	76	10,6
Hospitalisationen wegen RSV-Infektion	37	5,2

4.2.1.3 Hospitalisationsrisiko in der 1. und 2. RSV-Saison nach Entlassung aus der Primärhospitalisation

Bei den Frühgeborenen, die vor dem 31.05.1999 aus der postpartalen Primärhospitalisation entlassen worden waren und damit sowohl die RSV-Saison 98/99 als auch die RSV-Saison 99/00 erlebt hatten, wurde geprüft, ob die RSV-bedingte Hospitalisation in der 1. oder 2. durchgemachten RSV-Saison stattfand. Von den 325 Patienten, die während der RSV-Saison 1998 / 1999 nach Hause entlassen wurden und somit beide Saisons erlebten, wurden 4 (1,2%) während ihrer 1. RSV-Saison und 9 (2,8%) während ihrer 2. RSV-Saison stationär aufgenommen. Dies lässt sich vor allem dadurch erklären, dass die meisten während der RSV-Saison 1998 / 1999 entlassenen Patienten nur während einem Teil dieser Saison exponiert waren, während sie in der Saison 1999 / 2000 während der gesamten Saison exponiert waren. Insgesamt hatten die Patienten, die beide RSV-Saisons miterlebten, eine Hospitalisationsrate von 4,0%.

Von den 370 Patienten, die zwischen dem 31.05.1999 und dem 30.05.2000 aus der

postpartalen Primärhospitalisation entlassen wurden und daher nur die RSV-Saison 1999 / 2000 mitbekamen, wurden 22 (6,0%) aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert.

Das gesamte Hospitalisationsrisiko für die 1. RSV-Saison, die nach Entlassung aus der Primärhospitalisation miterlebt wurde (egal ob es sich um die Saison 1998 / 1999 oder 1999 / 2000 handelte), betrug 3,7% (Tabelle 4-18.)

Zählt man nur die RSV-Saisons, die relativ vollständig miterlebt wurden (d.h. der Patient musste vor dem 01.12. des jeweiligen Winters nach Hause entlassen worden sein, kommt man zu dem Ergebnis, dass 34 der auswertbaren Hospitalisationen während der 1. Saison stattfanden (Hospitalisationsrisiko: 4,9 %) und sich nur eine Hospitalisation während der 2. Saison ereignete (Hospitalisationsrisiko: 0,1 %).

Tabelle 4-18.

Hospitalisationsrisiko in der 1. und 2. RSV-Saison nach Entlassung aus der Primärhospitalisation

	1. RSV-Saison (98/99 bzw. 99/00)		2. RSV-Saison (99/00)		1. volle RSV-Saison (Entlassung vor 01.12.)	
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Responder	695		325		695	
RSV-RH	26	3,7	9	2,8	34	4,9

4.2.1.4 Hospitalisationsrisiko in der RSV-Saison 1998/1999 und 1999/2000

Die RSV-bedingten Hospitalisationen wurden getrennt nach der RSV-Saison 1998 / 1999 und der RSV-Saison 1999 / 2000 ausgewertet. (Tabelle 4-19.)

Während der RSV-Saison 1998 / 1999 wurden bereits 325 Patienten entlassen (Entlassungsdatum früher als 31.05.1999), von ihnen wurden 4 aufgrund einer RSV-Infektion rehospitalisiert. Der Mittelwert (\pm Standardabweichung) der Expositionsdauer in der Saison 98 / 99 betrug $95,5 \pm 51,5$ Tage (Median: 96 Tage, Bereich: 1 – 194 Tage).

Von der Gesamtzahl der 717 Patienten, die in die Auswertung eingeschlossen wurden, wurden 33 RSV-bedingt während der RSV-Saison 1999 / 2000 in ein Krankenhaus aufgenommen.

Tabelle 4-19.

Hospitalisationsrisiko in der RSV-Saison 98/99 und in der RSV-Saison 99/00

	RSV-Saison 98 /99		RSV-Saison 99 / 00	
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Responder	325		717	
RSV-RH	4	1,2	33	4,6

4.2.1.5 Inzidenzdichte für RSV-Hospitalisationen

Die Inzidenzdichte für RSV-bedingte Hospitalisationen wurde in Bezug auf verschiedene Expositionszeiträume berechnet.

Bezieht man sich auf den gesamten Studienzeitraum, gibt es 37 Hospitalisationen innerhalb von 250.201 Studientagen, dies ergibt eine Inzidenzdichte von 53,98 Fällen pro 1.000 Personenjahre.

Zählt man nur die Monate von Oktober bis einschließlich Mai, also nur die beiden RSV-Saisons an sich, kommt man bei 37 Hospitalisationen innerhalb von 189.235 RSV-Saison-Tagen auf eine Inzidenzdichte von 71,37 Fällen pro 1.000 Personenjahre.

Für die RSV-Saison 1998 / 1999 ergibt sich bei 4 Hospitalisationen innerhalb von 30.165 Tagen eine Inzidenzdichte von 48,40 Fällen pro 1.000 Personenjahre. In der RSV-Saison 1999 / 2000 gab es bei 33 Hospitalisationen in 159.070 Tagen eine Inzidenzdichte von 75,72 Fällen pro 1.000 Personenjahre.

4.2.1.6 Hospitalisationsrisiko für verschiedene Risikokonstellationen

4.2.1.6.1 Gestationsalter, Geburtsgewicht

Betrachtet man die Hospitalisationsrisiken stratifiziert nach Gestationsalter, findet sich bei den Frühgeborenen, die vor Vollendung der 29. Schwangerschaftswoche geboren wurden, eine deutlich höheres Risiko für Hospitalisationen aufgrund von Atemwegsinfektionen und ebenso eine höheres Risiko für Hospitalisationen aufgrund von RSV-Infektionen (Tabelle 4-20.). Analysiert man jedoch nur die Frühgeborenen ohne Bronchopulmonale Dysplasie, fällt auf, das das Risiko für eine Hospitalisation aufgrund einer Atemwegsinfektion bzw. aufgrund einer RSV-Infektion unabhängig vom Gestationsalter ungefähr gleich bleibt (Tabelle 4-21.). Hinsichtlich des Geburtsgewichts haben die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g ein erhöhtes Hospitalisationsrisiko in Bezug auf Atemwegsinfektionen und auf RSV-Infektionen. (Tabelle 4-22.)

Tabelle 4-20.

Hospitalisationsrisiko aller Patienten nach Gestationsalter aufgeschlüsselt

	< 29. SSW		29.-32.SSW		33.-35.SSW	
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Responder	114		228		375	
AWI-RH	18	15,8	20	8,8	38	10,1
RSV-RH	10	8,8	9	3,9	18	4,8

Tabelle 4-21.

Hospitalisationsrisiko der Patienten ohne BPD nach Gestationsalter aufgeschlüsselt

	< 29. SSW ohne BPD		29.-32.SSW ohne BPD		33.-35.SSW ohne BPD	
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Responder	66		224		373	
AWI-RH	7	10,6	19	8,5	37	9,9
RSV-RH	3	4,5	8	3,6	18	4,8

Tabelle 4-22.

Hospitalisationsrisiko nach Geburtsgewicht aufgeschlüsselt

	< 1500 g		≥ 1500 g	
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Responder	237		480	
AWI-RH	29	12,2	47	9,8
RSV-RH	15	6,3	22	4,5

4.2.1.6.2 BPD und Herzvitien

Betrachtet man die Hospitalisationsrisiken bei Kindern mit und ohne Bronchopulmonale Dysplasie, fallen die deutlich erhöhten Hospitalisationsrisiken für Atemwegsinfektionen und für RSV-Infektionen bei Kindern mit dieser Diagnose auf. (Tabelle 4-23). Ebenso haben Frühgeborene, die nach Geburt längerfristig intratracheal beatmet wurden bzw. eine längerfristige Sauerstofftherapie bekamen, ein erhöhtes Hospitalisationsrisiko. Bei Frühgeborenen mit einer Beatmungsdauer von 28 Tagen oder länger ist das Hospitalisationsrisiko am stärksten erhöht, allerdings ist hier die Fallzahl relativ klein. Auch bei Frühgeborenen mit angeborenen Herzfehlern fällt auf, dass sie deutlich häufiger

wegen Atemwegsinfektion und wegen RSV-Infektionen stationär aufgenommen werden mussten als die Vergleichsgruppe ohne Herzvitien. (Tabelle 4-24.).

Tabelle 4-23.

Hospitalisationsrisiko nach BPD und langfristiger Beatmungstherapie und Sauerstoffsubstitution aufgeschlüsselt

	BPD		Keine BPD		Intracheale Beatmung \geq 28 Tage		Zusätzl. O2 \geq 28 Tage	
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Responder	54		663		23		83	
AWI-RH	13	24,1	63	9,5	7	30,4	18	21,7
RSV-RH	8	14,8	29	4,4	5	21,7	11	13,3

Tabelle 4-24.

Hospitalisationsrisiko nach der Diagnose Herzvitium aufgeschlüsselt

	Herzvitium		Kein Herzvitium	
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Responder	144		573	
AWI-RH	24	16,6	52	9,1
RSV-RH	12	8,3	25	4,4

4.2.1.6.3 Monat der Entlassung

Die Patienten wurden nach dem Monat, in dem sie aus der postpartalen Primärhospitalisation nach Hause entlassen worden waren, in vier Gruppen aufgeteilt (Tabelle 4-25.). Die Kinder, die zwischen Januar und Juni aus der Neonatologie nach Hause gekommen waren, hatten das niedrigste RSV-bedingte Hospitalisationsrisiko. Die Frühgeborenen, die in den Monaten Oktober, November und Dezember entlassen worden waren, hatten das höchste Hospitalisationsrisiko für RSV-Infektionen.

Tabelle 4-25.**Hospitalisationsrisiko nach Monat der Entlassung aufgeschlüsselt**

	Januar-März		April-Juni		Juli-September		Oktober-Dez.	
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Responder	180		177		153		185	
(N=695)								
AWI-RH	12	6,7	20	11,3	16	10,5	26	14,1
(N=74)								
RSV-RH	6	3,3	6	3,4	8	5,2	15	8,1
(N=35)								

4.2.2 Potentielle Risikofaktoren für eine RSV-Hospitalisation**4.2.2.1 Vergleich der Patienten mit und ohne RSV-Hospitalisation**

Um herauszufinden, ob bestimmte Daten und Diagnosen Risikofaktoren für RSV-bedingte Hospitalisationen darstellen, wurden die 680 Frühgeborenen ohne RSV-Hospitalisation mit den 37 Frühgeborenen mit RSV-Hospitalisation verglichen (Tabelle 4-26., Tabelle 4-27., Fortsetzung Tabelle 4-28., Fortsetzung Tabelle 4-29.).

Es ergaben sich einige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den RSV-Patienten und den Kindern, die keine RSV-bedingte Hospitalisation hinter sich haben.

Diejenigen Frühgeborenen, die aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert werden mussten, waren länger während der Primärhospitalisation beatmet worden und hatten länger zusätzlichen Sauerstoff erhalten (Dauer d. intratrachealen Beatmung: $p=0,005$; Dauer d. pharyngealen Beatmung: $p=0,049$; Dauer der zusätzl.Sauerstoffzufuhr: $p=0,001$) als die Vergleichsgruppe ohne RSV. Die RSV-Patienten waren signifikant häufiger männlichen Geschlechts ($p<0,001$; Relatives Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisation: 7,524). Die Diagnosen Bronchopulmonale Dysplasie ($p=0,004$; RR= 3,387) und persistierender Ductus arteriosus ($p=0,001$; RR= 3,302) wurden bei ihnen häufiger gestellt. Sie hatten im Durchschnitt eine größere Anzahl von Geschwistern ($p=0,010$), sie hatten häufiger Geschwisterkinder, die in einer Kinderkrippe, einem Kindergarten oder einer Schule betreut wurden ($p<0,001$; RR= 3,587) und sie lebten mit einer größeren Anzahl von Personen in einem Haushalt zusammen ($p=0,016$) als die Kinder ohne RSV-Hospitalisation. Die RSV-Patienten waren signifikant häufiger in den Monaten Oktober, November und Dezember und signifikante seltener während des übrigen Jahres aus der stationären Frühgeborenenpflege nach Hause entlassen worden ($p=0,026$; RR bei Entlassung Okt.-Dez.=2,068).

Tabelle 4-26.

Vergleich Patienten ohne RSV-Hospitalisation / Patienten mit RSV-Hospitalisation 1

	Gesamt- zahl	Fehlende Werte	Kein RSV (n=680)			RSV (n=37)			p-Wert*
			Mittelwert	SD	Median	Mittelwert	SD	Median	
Gestationsalter (SSW)	717	0	31,7	2,9	33	30,9	3,8	32	0,547
Geburtsgewicht (g)	717	0	1749	563	1800	1707	686	1660	0,752
Intratr. Beatmung (Tage)	193	20	10,3	13,8	4	23,6	20,7	18,5	0,005
Phar. Beatmung (Tage)	228	23	7,5	13,1	3	14,3	13,5	12,5	0,049
Beatmung (Tage)	289	24	12,9	20,4	5	26,1	21,5	23	0,010
Zusätzl.O2-Zufuhr (Tage)	305	35	18,5	26,5	5	46,0	35,7	47	0,001
Primärhospitalisation(Tage)	693	24	44,6	32,2	35	50,1	50,7	21,5	0,229
Geschwister (n)	716	1	0,9	0,9	1	1,4	1,1	1	0,010
Personen im Haushalt (n)	715	2	3,9	1,0	4	4,4	1,2	4	0,016
Raucher im Haushalt (n)	712	5	0,4	0,7	0	0,6	0,8	0	0,316
Muttermilchgabe (Monate)	554	15	5,1	4,0	4	5,8	3,6	6	0,139

*Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 4-27.

Vergleich Patienten ohne RSV-Hospitalisation / Patienten mit RSV-Hospitalisation 2

	Gesamt- zahl	Fehlende Werte	Kein RSV (n=680)		RSV (n=37)		p-Wert	Rel. Risiko	95%-Konfidenz- intervall	
			<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>			<i>Untere</i>	<i>Obere</i>
Gestationsalter < 29.SSW	717	0	104	15,3	10	27,0	0,057 ¹	1,959	0,975	3,935
Gestationsalter 29.-32.SSW	717	0	219	32,2	9	24,3	0,316 ¹	0,689	0,331	1,437
Gestationsalter 33.-35.SSW	717	0	357	52,5	18	48,6	0,648 ¹	0,864	0,461	1,619
Geburtsgew. unter 1000g	717	0	78	11,5	8	21,6	0,071 ²	2,024	0,956	4,283
Männliches Geschlecht	717	0	342	50,3	33	89,2	<0,001 ¹	7,524	2,693	21,018
Einling	717	0	454	66,9	30	81,1	0,070 ¹	2,063	0,920	4,627
Zwilling	717	0	182	26,8	7	18,9	0,291 ¹	0,652	0,291	1,459
Drilling	717	0	44	6,5	0	0,0	0,159 ²			
Intratracheale Beatmung	697	20	179	26,4	14	37,8	0,124 ¹	1,653	0,868	3,145
Intratr. Beatmung > 7 Tage	193	20	61	9,0	9	24,3	0,006 ²	2,971	1,462	6,039
Intratr. Beatmg. ≥ 28 Tage	193	20	18	2,6	5	13,5	0,005 ²	4,715	2,023	10,987
Pharyngeale Beatmung	694	23	220	32,4	8	21,6	0,172 ¹	0,592	0,275	1,274
Phar. Beatmung > 7 Tage	228	23	58	8,5	5	13,5	0,363 ²	1,622	0,655	4,015
Phar. Beatmung ≥ 28 Tage	228	23	14	2,1	1	2,7	0,552 ²	1,300	0,191	8,868
Zusätzliche O2-Zufuhr	682	35	289	42,6	16	43,2	0,929 ¹	1,029	0,546	1,939

Fortsetzung Tabelle 4-28.

Vergleich Patienten ohne RSV-Hospitalisation / Patienten mit RSV-Hospitalisation 2

	Gesamt- zahl	Fehlende Werte	Kein RSV (n=680)		RSV (n=37)		p-Wert	Rel. Risiko	95%-Konfidenz- intervall	
			<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>			<i>Untere</i>	<i>Obere</i>
Zus. O2-Zufuhr > 7 Tage	305	35	114	16,8	12	32,4	0,015 ¹	2,251	1,163	4,360
Zus. O2-Zufuhr ≥ 28 Tage	305	35	72	10,6	11	29,7	0,002 ²	3,232	1,659	6,295
BPD	717	0	46	6,8	8	21,6	0,004 ²	3,387	1,629	7,042
Surfactantmangelsyndrom	717	0	43	6,3	2	5,4	1,000 ²	0,853	0,212	3,435
Atemnotsyndrom	717	0	151	22,2	8	21,6	0,934 ¹	0,968	0,452	2,076
Ein od. mehrere Herzvitien	717	0	132	19,4	12	32,4	0,054 ¹	1,910	0,984	3,709
PDA	717	0	79	11,6	12	32,4	0,001 ²	3,302	1,720	6,339
VSD	717	0	19	2,8	0	0,0	0,617 ²			
ASD	717	0	26	3,8	4	10,8	0,063 ²	2,776	1,051	7,331
Foramen ovale apertum	717	0	18	2,6	0	0,0	0,617 ²			
Pulmonalstenose	717	0	10	1,5	1	2,7	0,444 ²	1,783	0,268	11,868
Andere Herzvitien	717	0	8	1,2	0	0,0	1,000 ²			
Neurolog. Erkrankung(en)	717	0	93	13,7	7	18,9	0,310 ²	0,639	0,289	1,412
Hirnblutung	717	0	71	10,4	3	8,1	1,000 ²	0,767	0,241	2,435

Fortsetzung Tabelle 4-29.

Vergleich Patienten ohne RSV-Hospitalisation / Patienten mit RSV-Hospitalisation 2

	Gesamt- zahl	Fehlende Werte	Kein RSV (n=680)		RSV (n=37)		p-Wert	Rel. Risiko	95%-Konfidenz- intervall	
			<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>			<i>Untere</i>	<i>Obere</i>
Leukomalazie	717	0	12	1,8	2	5,4	0,160 ²	2,869	0,764	10,775
Andere neurolog. Erkr.	717	0	25	3,7	3	8,1	0,171 ²	2,171	0,710	6,643
NEC	717	0	20	2,9	1	2,7	1,000 ²	0,921	0,132	6,400
ROP	717	0	78	11,5	8	21,6	0,071 ²	2,024	0,956	4,283
Besuch einer Kinderkrippe	713	4	18	2,6	1	2,7	1,000 ²	1,015	0,147	7,018
Geschwister	716	1	397	58,4	26	70,3	0,155 ¹	1,637	0,822	3,261
Geschw. i. Kinderkrippe	650	67	176	25,9	22	59,5	<0,001 ¹	3,587	1,875	6,864
Muttermilchgabe	716	1	538	79,1	31	83,8	0,505 ¹	1,335	0,568	3,139
Allergien in der Familie	712	5	318	46,8	22	59,5	0,143 ¹	1,605	0,846	3,042
Raucher im Haushalt	712	5	219	32,2	15	40,5	0,249 ¹	1,459	0,766	2,778
Entlassung Jan.-Sept.	695	22	490	72,1	20	54,1	0,026 ¹	0,484	0,253	0,925
Entlassung Okt.-Dez.	695	22	170	25,0	15	40,5	0,026 ¹	2,068	1,082	3,953

¹ Chi-Quadrat nach Pearson; ² Exakter Test nach Fisher

4.2.2.2 Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren

Um herauszufinden, welche der Risikofaktoren unabhängig voneinander für eine RSV-bedingte Hospitalisation prädisponieren, wurde in Ergänzung zu der bivariaten Analyse eine multivariate Analyse mittels logistischer Regression durchgeführt⁶² (Tabelle 4-30.). In die logistische Regression wurden alle Einlinge und von den Mehrlingen jeweils der erste Zwilling bzw. der erste Drilling einbezogen. Alle Risikofaktoren mit einem p-Wert von <0,20 aus dem univariaten Vergleich der RSV-Patienten mit den Kindern ohne RSV wurden in das Modell eingeschlossen.

Als unabhängiger Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisation wurde die Diagnose Bronchopulmonale Dysplasie (p= 0,009) identifiziert. Als weiterer Risikofaktor wurde in dieser Analyse das männliche Geschlecht bestimmt (p<0,001). Außerdem erwies sich der Besuch einer Kinderkrippe, eines Kindergartens bzw. einer Schule durch Geschwisterkinder als unabhängiger Risikofaktor (p<0,001).

Die Entlassung aus der stationären Frühgeborenenpflege in den Monaten Oktober, November und Dezember war mit einem statistisch grenzwertig nicht signifikanten Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisation assoziiert (p=0,0528).

Tabelle 4-30.

Unabhängige Risikofaktoren

	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		<i>Untere</i>	<i>Obere</i>	
BPD	3,99	1,4	11,2	0,009
Männliches Geschlecht	8,7	2,6	29,1	<0,001
Geschwister in Kindergarten od. Schule	3,9	1,9	8,3	<0,001
Entlassung zwischen Oktober und Dezember	2,1	0,99	4,4	0,0528

4.2.3 Klinischer Verlauf der RSV-Infektionen

Im folgenden wird der Verlauf der 37 RSV-Infektionen, die innerhalb der Gesamtkohorte zu stationären Krankenhausaufnahmen geführt haben, beschrieben.

4.2.3.1 Stationäre Aufenthaltsdauer und Komplikationen

Die Dauer der RSV-bedingten Hospitalisationen lag zwischen 2 und 48 Tagen. Der Median beträgt 8 Tage, der Mittelwert beträgt 11,2 Tage (Standardabweichung 9,6).

6 von 37 Patienten (16,2 %) mussten auf die Intensivstation verlegt werden. Der Aufenthalt dort dauerte im Mittel 6,8 Tage (Standardabweichung 1,5; Median: 6,5 Tage), die kürzeste Dauer waren 5 Tage, die längste Dauer 9 Tage.

2 von 37 Patienten (5,4 %) mussten beatmet werden, ein Kind wurde 5 Tage, das andere 6 Tage lang beatmet. Die beiden beatmeten Patienten waren Zwillinge und hatten eine bakterielle Superinfektion mit *Streptococcus pneumoniae*. Eine zusätzliche bakterielle Pneumonie stellt nach einer internationalen Studie eine häufige Komplikation von RSV-Infektionen dar, sie kam im Rahmen dieser Studie bei 26,4 % der europäischen und 8,6 % der amerikanischen und australischen Patienten vor ⁸.

14 von 37 Patienten (37,8 %) benötigten eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr. Die Sauerstofftherapie dauerte zwischen 2 und 16 Tage, der Median ist 5,5 Tage, der Mittelwert ergibt 6,8 Tage (Standardabweichung 4,1).

4.2.3.2 Symptome

95% der 37 RSV-infizierten Patienten litten unter Husten, 60% der Patienten hatten Fieber und bei der Lungenauskultation fanden sich Rasselgeräusche. Bei ca. 45% der Kinder konnten eine Dyspnoe, Giemen und / oder Einziehungen festgestellt werden. Erbrechen, Zyanose, Stridor und Apnoen kamen seltener vor. (Abbildung 4-5.)

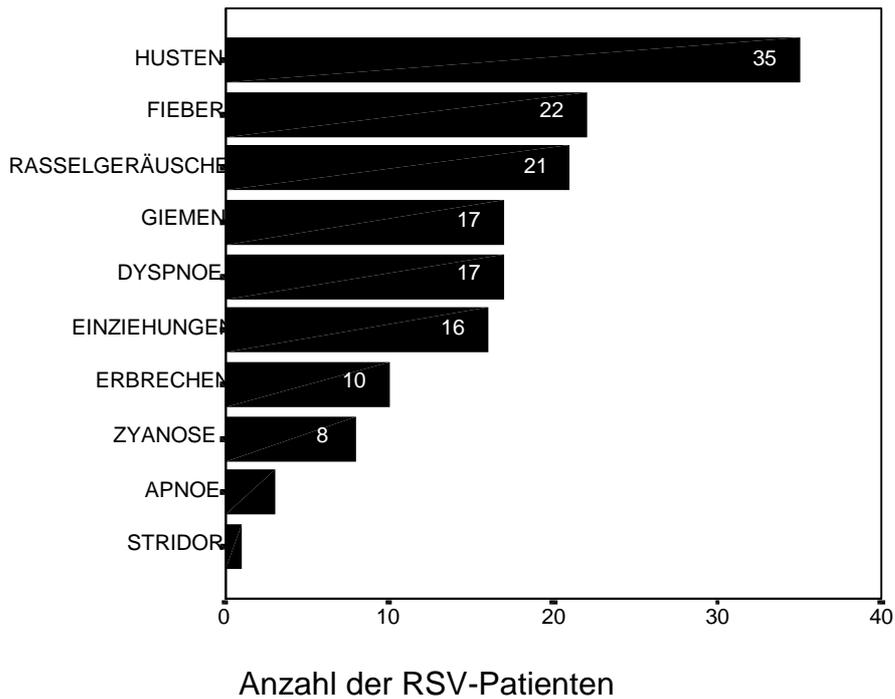


Abbildung 4-5.: Symptome der 37 RSV-Infektionen

4.2.3.3 Diagnostik und Befunde

Bei 22 der 37 Patienten wurde ein RSV-Test durchgeführt, der in 13 Fällen (59,1% der Tests) positiv war (Tabelle 4-31.). Bei 9 Patienten war der veranlasste RSV-Test negativ, bei 15 Patienten wurde kein RSV-Test gemacht.

Bei 22 Kindern wurde eine Röntgenaufnahme des Thorax gemacht, die in 21 Fällen (95,5% der Aufnahmen) auffällig war.

Bei insgesamt 15 Patienten (40,5% der RSV-Fälle) wurden andere Erreger von Atemwegsinfektionen nachgewiesen. 6 dieser Patienten (16,2% der RSV-Fälle) hatten gleichzeitig einen positiven RSV-Test.

Tabelle 4-31.**Dokumentierte Diagnostik und Befunde bei den 37 RSV-Infektionen**

	Anzahl (n=37)	Prozent
Auffälliger Rachenbefund	16	43,2
Auffälliger Trommelfellbefund	5	13,5
Röntgen Thorax durchgeführt	22	59,9
Auffälliger Röntgenbefund	21	56,8
Auffälliger Röntgenbefund	21	95,5 (von 22 veranlassten Röntgenbildern)
O2-Sättigung unter 98%	12	32,4
RSV-Test durchgeführt	22	59,9
Positiver RSV-Test	13	35,1
Positiver RSV-Test	13	59,1 (von 22 veranlassten RSV-Tests)
Nachweis anderer Lungenkeime	15	40,5
Positiver RSV-Test und Nachweis anderer Lungenkeime	6	16,2

4.2.3.4 Diagnosen

Bei 73% der RSV-Infektionen wurde eine Rhinitis festgestellt. In 67,6% der RSV-Fälle wurde die Diagnose Bronchitis, in 56,8% der Fälle die Diagnose obstruktive Bronchitis und in 10,8% der Fälle die Diagnose Bronchiolitis gestellt. Eine Pneumonie wurde bei 27,0% der Patienten diagnostiziert. 27,0% der Kinder hatten eine Pharyngitis, 18,9% einen oberen Luftwegsinfekt und 2,7% eine Laryngitis. Bei 8,1% der RSV-Patienten wurde die Diagnose hochfieberhafter Infekt, bei 5,4% die Diagnose Konjunktivitis und bei 2,7% die Diagnose Otitis media gestellt. In 17 von 37 Arztbriefen (45,9%) stand die Diagnose RSV-Infektion. (Abbildung 4-6.)

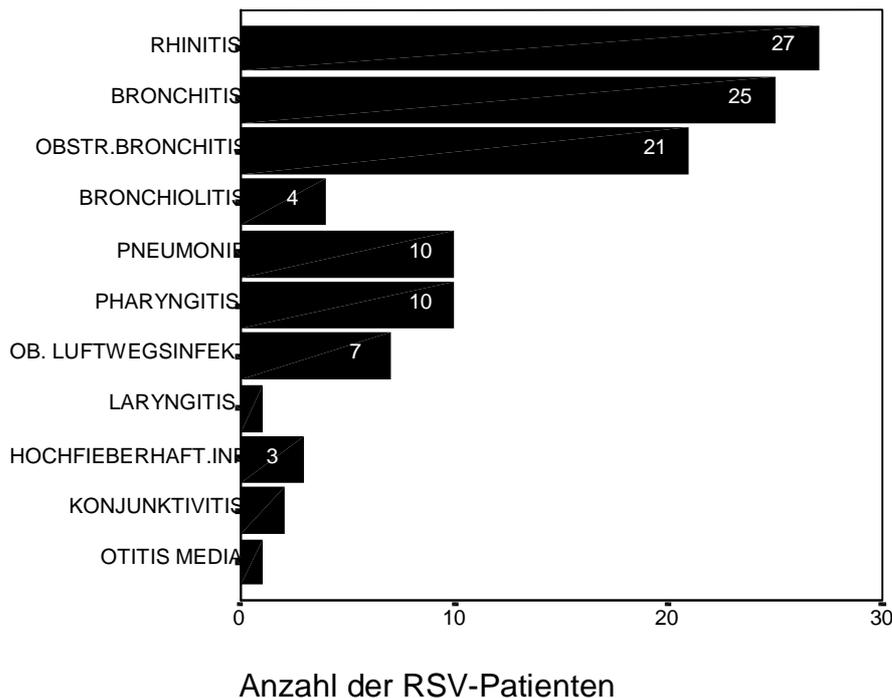


Abbildung 4-6.

Diagnosen bei den 37 RSV-Infektionen (Mehrfachnennungen möglich)

4.2.3.5 Therapie

Bei 91,9% der Kinder, die aufgrund einer RSV-Infektion stationär im Krankenhaus aufgenommen wurden, wurde eine Inhalationstherapie durchgeführt. Die Mehrheit der Patienten bekam Steroide verabreicht. 62% der Patienten erhielten ein Antibiotikum. 37,8 % der Kinder benötigten die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff. (Tabelle 4-32.)

Tabelle 4-32.

Therapie bei den 37 RSV-Infektionen

	N (37)	Prozent
Inhalation	34	91,9
Antibiotikum	23	62,2
Steroid per inhalationem	19	51,4
Steroid per os	2	5,4
Steroid intravenös	6	16,2
Diuretikum	3	8,1
Zusätzlicher Sauerstoff	14	37,8

4.2.3.6 Alter zum Zeitpunkt der RSV-Infektion

Das durchschnittliche Alter der Kinder, die aufgrund einer RSV-Infektion stationär aufgenommen wurden, betrug 7,4 Monate (Standardabweichung 4,1; Median 7,0 Monate). Das jüngste Kind war zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme 4 Wochen alt, das älteste Kind war 15,2 Monate alt. (Abbildung 4-7.)

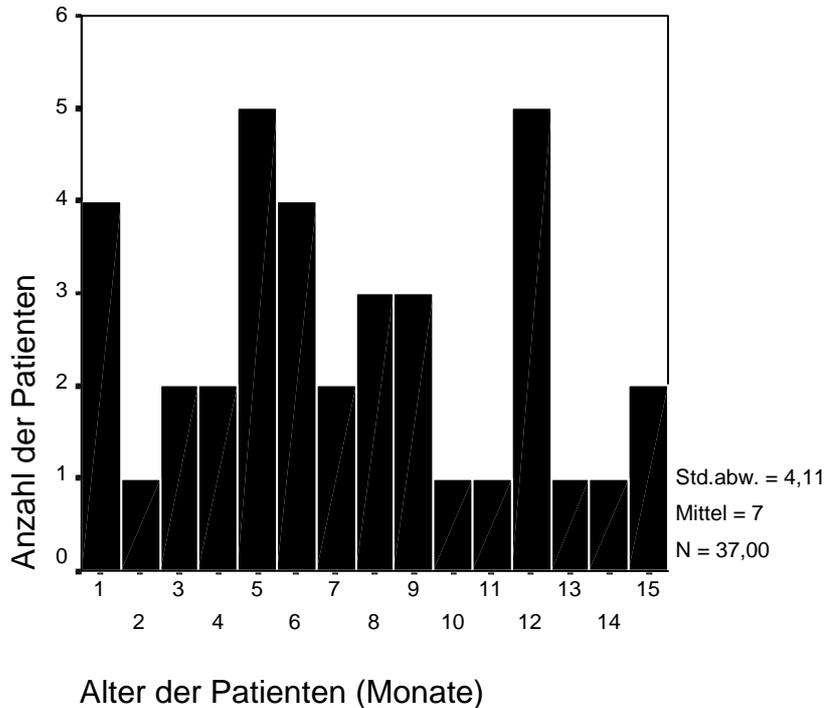


Abbildung 4-7.

Alter zum Zeitpunkt der RSV-Hospitalisation

4.2.3.7 Monat der RSV-Hospitalisation

72,9 % der 37 in dieser Studie erfassten RSV-Hospitalisationen fanden in den Monaten Januar (21,6%), Februar (24,3%) und März (27,0%) statt. (Abbildung 4-8.) Eine Hospitalisation fand im Dezember 1998 und 3 Hospitalisationen fanden im Januar 1999 statt, alle übrigen Hospitalisationen ereigneten sich in der RSV-Saison 1999 / 2000.

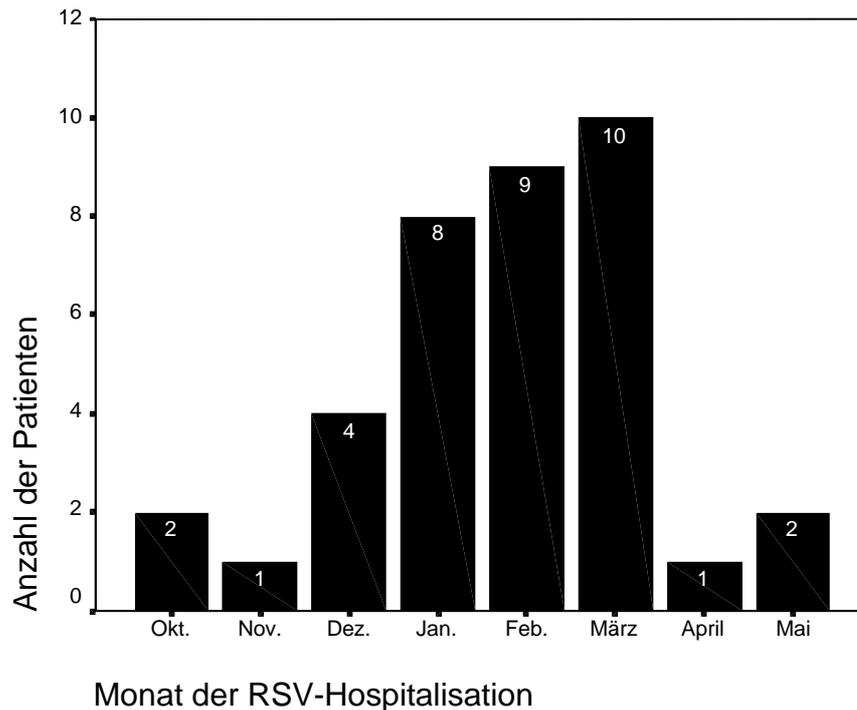


Abbildung 4-8.

Monat der RSV-Hospitalisation

4.3 Frühgeborene mit RSV-Prophylaxe

35 von den 754 Frühgeborenen mit Fragebogen (4,6%) erhielten laut Elternangaben im Winter 1998 / 1999 bzw. im Winter 1999 / 2000 eine RSV-Prophylaxe mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis™).

19 der Patienten mit RSV-Prophylaxe (54,3 %) hatten die Diagnose Bronchopulmonale Dysplasie, 14 Patienten (40,0%) litten unter einem Herzvitium und 10 Patienten (28,6%) hatten sowohl eine BPD als auch ein Herzvitium.

In Bezug auf die weiteren in der multivariaten Analyse der vorliegenden Arbeit signifikanten und grenzwertig nicht signifikanten Risikofaktoren waren 19 der Palivizumab-Patienten (54,3 %) männlich, 7 der Patienten (20,0 %) hatten Geschwister, die eine Kinderkrippe, einen Kindergarten oder eine Schule besuchten und 17 der Patienten (48,6 %) waren in den Monaten Oktober, November und Dezember aus der stationären Frühgeborenenpflege nach Hause entlassen worden.

32 der 35 Patienten (91,4 %), die eine RSV-Prophylaxe mit Synagis™ erhalten hatten, erfüllten soweit nachvollziehbar die Kriterien, die von der American Academy of Pediatrics und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie als Indikationen für den

Durchführung einer RSV-Prophylaxe empfohlen wurden (siehe 5.3.1).

4.3.1 Vergleich der Patienten mit und ohne RSV-Prophylaxe

Um die Frühgeborenen, die eine RSV-Prophylaxe erhalten hatten, genauer beschreiben zu können, wurden sie mit den übrigen Frühgeborenen ohne RSV-Prophylaxe verglichen. (Tabelle 4-33., Tabelle 4-34., Fortsetzung Tabelle 4-35., Fortsetzung Tabelle 4-36.) Dieser Vergleich weist viele statistisch signifikante Unterschiede auf. Die Palivizumab-Gruppe hat deutlich mehr Risikofaktoren als die Vergleichsgruppe ohne Erhalt von Palivizumab. Die 35 Kinder mit RSV-Prophylaxe haben ein signifikant niedrigeres Gestationsalter ($p < 0,001$) und ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht ($p < 0,001$). Sie wurden häufiger und länger beatmet (intratracheale Beatmung: $p < 0,001$) und bekamen häufiger und länger zusätzlichen Sauerstoff appliziert (Sauerstoffzufuhr: $p = 0,018$; Dauer der Sauerstoffzufuhr: $p < 0,001$). Deutlich mehr Kinder als in der Vergleichsgruppe haben die Diagnosen Bronchopulmonale Dysplasie ($p < 0,001$), Atemnotsyndrom ($p = 0,005$), Herzvitium ($p = 0,005$), persistierender Ductus arteriosus ($p = 0,038$), Retinopathia praematurorum ($p < 0,001$) und Endokrinologische Erkrankung ($p = 0,001$). Die Frühgeborenen, die Palivizumab bekamen, hatten außerdem eine signifikant längere Dauer der postpartalen Primärhospitalisation ($p < 0,001$).

Tabelle 4-33.

Vergleich Patienten mit RSV-Prophylaxe und Patienten ohne RSV-Prophylaxe 1

	Gesamt- zahl	Fehlende Werte	RSV-Prophylaxe (n=35)			Keine RSV-Prophylaxe (n=717)			p-Wert*
			Mittelwert	SD	Median	Mittelwert	SD	Median	
Gestationsalter (SSW)	752	0	28,9	3,9	29	31,7	2,9	33	<0,001
Geburtsgewicht (g)	752	0	1336	670	1200	1747	570	1800	<0,001
Intratr. Beatmung (Tage)	216	20	28,4	20,2	29	11,3	14,7	5	<0,001
Phar. Beatmung (Tage)	246	24	14,7	13,9	10,5	7,8	13,1	3	0,010
Zus. O2-Zufuhr (Tage)	327	36	68,5	46,8	65	20,0	27,6	5	<0,001
Primärhospitalisat.(Tage)	728	24	81,4	54,1	88	44,8	33,3	35	<0,001
Geschwister (n)	751	1	0,9	0,9	1	0,9	0,9	1	0,981
Personen im Haushalt (n)	750	2	3,7	0,9	4	3,9	1,0	4	0,132
Raucher im Haushalt (n)	747	5	0,4	0,5	0	0,5	0,7	0	0,837
Muttermilchgabe (Monate)	586	15	4,7	4,1	3	5,1	4,0	4	0,326

*Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 4-34.

Vergleich Patienten mit RSV-Prophylaxe und Patienten ohne RSV-Prophylaxe 2

	Gesamt- zahl	Fehlende Werte	RSV-Prophylaxe (n=35)		Keine RSV-Prophylaxe (n=717)		p-Wert
			<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	
Gestationsalter < 29.SSW	752	0	17	48,6	114	15,9	<0,001 ¹
Gestationsalter 29.-32.SSW	752	0	7	20,0	228	31,8	0,141 ¹
Gestationsalter 33.-35.SSW	752	0	11	31,4	375	52,3	0,016 ¹
Geburtsgew. unter 1000g	752	0	14	40,0	86	12,0	<0,001 ²
Männliches Geschlecht	752	0	19	54,3	375	52,3	0,818 ¹
Einling	752	0	24	68,6	484	67,5	0,895 ¹
Zwilling	752	0	8	22,9	189	26,4	0,645 ¹
Drilling	752	0	3	8,6	44	6,1	0,475 ²
Intratratr. Beatmung	732	20	23	65,7	193	26,9	<0,001 ¹
Intratr. Beatm. > 7 Tage	216	20	18	51,4	70	9,8	<0,001 ²
Intratr. Beatm. ≥ 28 Tage	216	20	13	37,1	23	3,2	<0,001 ²
Pharyngeale Beatmung	728	24	18	51,4	228	31,8	0,016 ¹
Phar. Beatmung > 7 Tage	246	24	10	28,6	63	8,8	0,001 ²
Phar. Beatmung ≥ 28 Tage	246	24	4	11,4	15	2,1	0,009 ²
Zusätzliche O2-Zufuhr	716	36	22	62,9	305	42,5	0,018 ¹

Fortsetzung Tabelle 4-35.

Vergleich Patienten mit RSV-Prophylaxe und Patienten ohne RSV-Prophylaxe 2

	Gesamt- zahl	Fehlende Werte	RSV-Prophylaxe (n=35)		Keine RSV-Prophylaxe (n=717)		p-Wert
			<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	
Zus. O2-Zufuhr > 7 Tage	327	36	21	60,0	126	17,6	<0,001 ¹
Zus. O2-Zufuhr ≥ 28 Tage	327	36	18	51,4	83	11,6	<0,001 ²
BPD	752	0	19	54,3	54	7,5	<0,001 ²
Surfactantmangelsyndrom	752	0	5	14,3	45	6,3	0,075 ²
Atemnotsyndrom	752	0	15	42,9	159	22,2	0,005 ¹
Ein od. mehrere Herzvitien	752	0	14	40,0	144	20,1	0,005 ¹
PDA	752	0	9	25,7	91	12,7	0,038 ²
VSD	752	0	1	2,9	19	2,6	1,000 ²
ASD	752	0	3	8,6	30	4,2	0,194 ²
Foramen ovale apertum	752	0	1	2,9	18	2,5	0,600 ²
Pulmonalstenose	752	0	0	0,0	11	1,5	1,000 ²
Andere Herzvitien	752	0	0	0,0	8	1,1	1,000 ²
Neurolog. Erkrankung(en)	752	0	7	20,0	93	13,0	0,211 ²
Hirnblutung	752	0	4	11,4	74	10,3	0,777 ²

Fortsetzung Tabelle 4-36.

Vergleich Patienten mit RSV-Prophylaxe und Patienten ohne RSV-Prophylaxe 2

	Gesamt- zahl	Fehlende Werte	RSV-Prophylaxe (n=35)		Keine RSV-Prophylaxe (n=717)		p-Wert
			<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	
Leukomalazie	752	0	0	0,0	14	2,0	1,000 ²
Andere neurolog. Erkr.	752	0	4	11,4	28	3,9	0,056 ²
NEC	752	0	2	5,7	21	2,9	0,291 ²
ROP	752	0	16	45,7	86	12,0	<0,001 ²
Syndrom	752	0	1	2,9	12	1,7	0,465 ²
Stoffwechseldefekt	752	0	1	2,9	3	0,4	0,174 ²
Endokrinolog. Erkr.	752	0	3	8,6	2	0,3	0,001 ²
Besuch einer Kinderkrippe	748	4	0	0,0	19	2,6	1,000 ²
Geschwister	751	1	22	62,9	423	59,0	0,657 ¹
Geschw. i. Kinderkrippe	681	71	7	20,0	198	27,6	0,350 ¹
Muttermilchgabe	751	2	32	91,4	569	79,4	0,084 ¹
Allergien in der Familie	747	5	15	42,9	340	47,4	0,571 ¹

¹ Chi-Quadrat nach Pearson; ² Exakter Test nach Fisher

4.3.2 Häufigkeit der RSV-Prophylaxe

Insgesamt 35 Patienten erhielten im Winter 1998 / 1999 bzw. im Winter 1999 / 2000 eine RSV-Prophylaxe mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis™). In Tabelle 4-37. ist dargestellt, wie viele Applikationen von Palivizumab in den RSV-Saisons 98/99 und 99/00 erfolgten. 3 Patienten erhielten in beiden RSV-Saisons eine Prophylaxe, die übrigen 32 Patienten erhielten bis auf eine Ausnahme jeweils in dem Winter Palivizumab, während dem sie aus der Primärhospitalisation entlassen wurden bzw. der ihrer Entlassung aus der Primärhospitalisation folgte. 33 der 35 Kinder waren zu Beginn der RSV-Saison, in der sie die Prophylaxe bekamen, unter einem Jahr alt und 25 Kinder (71,4%) waren jünger als 6 Monate.

Tabelle 4-37.

Häufigkeit der RSV-Prophylaxe mit Synagis im Winter 1998 / 99 und 1999 / 2000

Erhalt von Synagis im Winter 98/99	12 Patienten	
	<i>N</i>	<i>Prozent</i>
1 Applikation	2	16,7
2 Applikationen	1	8,3
3 Applikationen	4	33,3
4 Applikationen	1	8,3
5 Applikationen	3	25,0
Anzahl der Applikationen nicht bekannt	1	8,3

Erhalt von Synagis im Winter 99/00	26 Patienten	
	<i>N</i>	<i>Prozent</i>
1 Applikation	3	11,5
2 Applikationen	2	7,7
3 Applikationen	3	11,5
4 Applikationen	5	19,2
5 Applikationen	10	38,5
Anzahl der Applikationen nicht bekannt	3	11,5

4.3.3 Hospitalisationen mit RSV-Prophylaxe

Unter den 35 Frühgeborenen mit RSV-Prophylaxe gab es 4 Hospitalisationen aufgrund von

Atemwegsinfektionen bei 3 verschiedenen Kindern, die jeweils in dem Winter stattfanden, in dem die Kinder ihre Prophylaxe erhielten. Zwei dieser Kinder wurden im November 1999 bzw. im Mai 2000 aufgrund von Atemwegsinfektionen stationär aufgenommen, die einen RSV-Score gleich 3 erhielten und somit als Nicht-RSV-Infektionen eingestuft wurden. Das dritte Kind wurde zweimal wegen einer Atemwegsinfektion hospitalisiert, einmal im Januar 2000 und zum zweiten Mal im März 2000. Die Krankenhausaufnahme im Januar 2000 wurde nach dem Score-System dieser Arbeit als wahrscheinlich RSV-bedingt gewertet, d.h. es lag kein RSV-Nachweis vor, die im Arztbrief aufgeführten klinischen Symptome waren jedoch typisch für eine RSV-Infektion. Die zweite Krankenhausaufnahme dieses Kindes im März 2000 wurde als nicht RSV-bedingt gewertet.

Es fanden sich demnach bei den Patienten mit RSV-Prophylaxe 4 Hospitalisationen aufgrund von Atemwegsinfektionen, von diesen 4 Atemwegsinfektionen war eine Erkrankung wahrscheinlich eine RSV-Infektion.

Ein Kind aus der Gruppe mit RSV-Prophylaxe erhielt im Winter 1998 / 1999 eine einmalige Palivizumab-Gabe und wurde in der RSV-Saison 1999 / 2000 zweimal aufgrund einer Atemwegsinfektion hospitalisiert, einer dieser beiden Krankenhausaufenthalte fand aufgrund einer nachgewiesenen RSV-Infektion statt.

4.3.4 Kosten und Nutzen der RSV-Prophylaxe

Zur Berechnung der Reduktion des RSV-bedingten Hospitalisationsrisikos durch eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab wurden die Angaben zur relativen Risikoreduktion aus der IMPact-Studie ³, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 1502 Kindern, die Frühgeborene waren oder die Diagnose Bronchopulmonale Dysplasie hatten, verwendet. Die Studie ergab eine Reduktion des Hospitalisationsrisiko um 55 % für die gesamte Studienpopulation, um 78 % für die Gruppe der Frühgeborenen und um 39 % für die Gruppe der Kinder mit BPD.

Aus diesen Zahlen folgt für die vorliegende Untersuchung eine „Number needed to treat“ von 35 für die gesamte Studienpopulation, von 29 für Frühgeborene ohne BPD und von 17 für Kinder mit einer Bronchopulmonalen Dysplasie (Tabelle 4-38.). Es müssten also zwischen 17 und 35 Patienten eine RSV-Prophylaxe mit Palvizumab erhalten, um eine Hospitalisation aufgrund einer RSV-Infektion zu verhindern.

Tabelle 4-38.

Reduktion des Hospitalisationsrisikos durch RSV-Prophylaxe und Zahl der durchzuführenden Prophylaxen zur Vermeidung einer Hospitalisation

	Relative Risikoreduktion	Absolute Risikoreduktion	„Number needed to treat“
Alle Patienten	55 %	2,9 %	34,5
Frühgeborene ohne BPD	78 %	3,4 %	29,4
Kinder mit BPD	39 %	5,8 %	17,2

Um die Kosten einer verhinderten RSV-bedingten Hospitalisation zu berechnen, wurden die Kosten für die Durchführung einer RSV-Prophylaxe während eines Winterhalbjahres von 3.789 Euro aus einer Münchner Studie ⁸² übernommen. Ebenso wurden die Kosten für eine RSV-bedingte Hospitalisation von 3.615 Euro pro Tag aus dieser Arbeit verwendet. Die durchschnittliche Dauer einer Hospitalisation mit einer RSV-Infektion betrug nach einer internationalen Studie ⁸ in Deutschland 9 Tage, daraus ergaben sich durchschnittliche Kosten von 32.535 Euro für eine RSV-Hospitalisation. Bei den Kosten für Prophylaxe und Hospitalisation wurden der Verdienstaussfall der Eltern der betroffenen Kinder nicht berücksichtigt.

Es ergaben sich für die Gesamtkohorte der Frühgeborenen Kosten von 98.120 Euro, für Frühgeborene ohne BPD Kosten von 78.906 Euro und für Frühgeborene mit BPD Kosten von 32.793 Euro, um eine RSV-bedingte Hospitalisation zu verhindern (Tabelle 4-39.).

Tabelle 4-39.

Kosten pro verhinderte RSV-Hospitalisation bei 1000 Frühgeborenen

	Anzahl der Hospitalisationen ohne Prophylaxe	Anzahl der verhinderten Hospitalisationen	Kosten insgesamt	Kosten pro verhinderte Hospitalisation
Alle Frühgeborenen	52	29	2.845.485 €	98.120 €
Frühgeborene ohne BPD	44	34	2.682.810 €	78.906 €
Frühgeborene mit BPD	148	58	1.901.970 €	32.793 €

5 Diskussion

Nach Entwicklung und Zulassung der Prophylaxe von RSV-Infektionen mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis™) sind Studien zur Erfassung der lokalen Gegebenheiten wie zum Beispiel Hospitalisationsraten und Risikofaktoren von RSV-Infektionen notwendig. Sie sollen dazu dienen, möglichst genaue Indikationen für die RSV-Prophylaxe stellen zu können. Bisher gibt es einige Studien zur Häufigkeit von RSV-bedingten Hospitalisationen, die hauptsächlich in Europa ^{9, 15, 16, 21, 93, 103} und in den USA ^{2, 3, 11, 22, 49, 75, 91} durchgeführt wurden.

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive populationsbezogene Studie zur Erfassung der RSV-bedingten Hospitalisationsrate und von Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisation. Hierfür wurden aktuelle lokale Daten einer Kohorte von Frühgeborenen aus dem Raum München, Augsburg und Rosenheim gewonnen. Der Vorteil des retrospektiven Ansatzes dieser Arbeit liegt darin, dass auf diese Weise Daten für eine große Studienpopulation, in diesem Fall eine Kohorte von 1103 Patienten, erfasst werden können. Eine Kohorte dieser Größe ist retrospektiv einfacher und schneller zu verfolgen, ein prospektiver Ansatz wäre viel komplizierter und aufwändiger, da ein Follow-up für jeden einzelnen Patienten notwendig wäre. Der Nachteil ist, dass Daten, die auf nicht standardisierte Art und Weise erhoben wurden, übernommen werden.

Die vorliegende Studie ist die einzige Kohortenstudie, die in Deutschland bzw. im gesamten deutschsprachigen Raum zur Bestimmung des Risikos ehemaliger Frühgeborener für eine RSV-bedingte Hospitalisation durchgeführt wurde und liefert damit wichtige regionale Daten. 2001 wurden zwei deutsche Studien ^{9, 103} publiziert, die Zahlen zu RSV-bedingten Hospitalisationen in Deutschland enthalten, aber aufgrund der jeweiligen Studienansätze nur indirekte Aussagen zu Risiko, Rate bzw. Inzidenz von Hospitalisationen machen können.

5.1 Gesamtkohorte und Responder

5.1.1 Anzahl der Patienten

Die Gesamtkohorte bestand aus 1103 Patienten. Hieraus ergab sich schließlich eine Anzahl von 717 Patienten, bei denen Hospitalisationsrisiko und Risikofaktoren ausgewertet werden konnten. Diese Untersuchung ist damit die zweitgrößte Arbeit in Bezug auf vergleichbare Studien zu RSV-bedingten Hospitalisationen. In diesen finden sich Studienpopulationen von 130 ²², 1721 und 769 ⁴⁹, 584 und 999 ^{15, 16}, 370 und 286 ²¹, 1029 ⁹¹, bzw. von 82 ⁹³ Patienten.

5.1.2 Demographische Daten der Gesamtkohorte

Die demographischen Daten der Gesamtkohorte werden im folgenden mit den Daten verglichen, die im Rahmen der Bayerischen Neonatalerhebung im Qualitätsbericht Krankenhaus Bayern 1999 / 2000 durch die Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung (BAQ) veröffentlicht wurden⁶⁰. Diese Daten wurden in 44 neonatologischen Abteilungen in Bayern erhoben und charakterisieren ein Patientenkollektiv von 5018 Kindern. Diese Kinder stammen aus dem Geburtenjahrgang 1999 und haben ein Gestationsalter bis zur vollendeten 36. Schwangerschaftswoche. Sie stellen damit ein typisches Kollektiv Frühgeborener aus dem süddeutschen Raum dar. Ungefähr ein Fünftel des Patientenkollektivs der Bayerischen Neonatalerhebung 1999 ist in der Gesamtkohorte der vorliegenden Arbeit vertreten. Die Kliniken unserer Untersuchung waren ebenfalls an der Bayerischen Neonatalerhebung beteiligt, in der Frühgeborene des Geburtenjahrgangs 1999 eingeschlossen wurden. In die vorliegende Studie wurden Frühgeborene aufgenommen, die zwischen dem 01.11.1998 und dem 31.10.1999 in eines der beteiligten neonatologischen Zentren aufgenommen wurden.

Die Studienpopulation unserer Untersuchung besteht zu 68,2% aus Einlingen, zu 25,7% aus Zwillingen und zu 6,1% aus Drillingen. Sie hat somit eine etwa gleiche Verteilung von Mehrlingen wie das Patientenkollektiv von 5018 Kindern mit einem Gestationsalter bis zu 36 vollendeten Schwangerschaftswochen aus der Bayerischen Neonatalerhebung aus dem Geburtenjahrgang 1999, das aus 72,5% Einlingen, 23,7% Zwillingen und 3,9% Drillingen besteht. In unserer Untersuchung haben 12,2% der Frühgeborenen ein Gestationsalter unter 28 Schwangerschaftswochen, 26,5% haben ein Gestationsalter zwischen der vollendeten 28. und 31. Schwangerschaftswoche und 61,3% ein Gestationsalter zwischen der vollendeten 32. und 35. Schwangerschaftswoche. Von den Frühgeborenen, die in der Bayerischen Neonatalerhebung erfasst sind, wurden 7,0% vor Vollendung der 28. Schwangerschaftswoche, 15,8% in der 28. bis 31. Schwangerschaftswoche und 77,2% in der 32. bis 36.

Schwangerschaftswoche geboren. Die Frühgeborenen der vorliegenden Arbeit haben somit ein etwas niedrigeres Gestationsalter als das bayerische Gesamtkollektiv. Allerdings wurden dort auch Frühgeburten bis zur vollendeten 36. Woche eingeschlossen, während in unserer Studie Frühgeborene nur bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche erfasst sind. In unserer Untersuchung hatten 33,9% der Patienten ein Geburtsgewicht von unter 1500g, während aus dem Kollektiv der Bayerischen Neonatalerhebung 1999 21,0% der Patienten mit einem Gewicht von unter 1500g geboren wurden. Insgesamt haben die Frühgeborenen unserer Kohorte also ein niedrigeres Gestationsalter und ein niedrigeres Geburtsgewicht als das

Gesamtkollektiv der Bayerischen Neonatalerhebung. Aus diesen Faktoren kann man schliessen, dass unsere Kohorte etwas mehr Risikokinder umfasst. Der Grund hierfür kann sein, dass die Mehrheit der beteiligten Kliniken unserer Arbeit große neonatologische Zentren in München sind, in die besonders gefährdete Frühgeborene aufgenommen werden.

In ähnlichen Studien zur Erfassung der RSV-bedingten Hospitalisationsrate wurde, wie in der vorliegenden Arbeit, das Gestationsalter als Einschlusskriterium gewählt. Einige Studien schlossen Frühgeborene mit einem Gestationsalter von bis zu bzw. unter 32

Schwangerschaftswochen ein ^{15, 16, 22, 49, 91, 93}, andere erfassten alle Frühgeborenen bis zu einem Gestationsalter von 35 Schwangerschaftswochen ^{2, 3, 11, 21}.

5.1.3 Diagnosen und Risikofaktoren aus der Primärhospitalisation

Um die Eigenschaften der Gesamtkohorte genau betrachten zu können und um später feststellen zu können, ob bestimmte Eigenschaften so wie in der Literatur berichtet ^{7, 10, 22, 30, 35, 38, 39, 59, 61, 68-70, 74, 76, 77, 89, 101} Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisation darstellen, wurden Befunde und Maßnahmen aus der postpartalen Primärhospitalisation erfasst und ausgewertet.

5.1.3.1 Beatmung und Sauerstofftherapie

27,1% der Frühgeborenen der Studienkohorte wurden intratracheal beatmet, während 21,0% des Kollektivs der 5018 Patienten aus der Bayerischen Neonatalerhebung maschinell beatmet wurden. 43,4% der Frühgeborenen unserer Studienpopulation erhielten eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr und bei 12,8% der Kohorte dauerte diese Sauerstoffzufuhr 28 Tage oder länger. Im Vergleich dazu bekamen 40,5% der Patienten des bayerischen Patientenkollektivs zusätzlichen Sauerstoff appliziert und 5,7% der Patienten bekamen länger als 28 Tage zusätzlichen Sauerstoff. Auch hier zeigt sich, dass die Studienpopulation der vorliegenden Untersuchung im Durchschnitt etwas unreifere und kränkere Frühgeborene umfasst als das bayerische Gesamtkollektiv.

5.1.3.2 Pulmonale Erkrankungen

Bei 8,7% der Patienten unserer Kohorte wurde eine bronchopulmonale Dysplasie diagnostiziert, in der Bayerischen Neonatalerhebung war dies bei 2,3% der Patienten der Fall. Diese Zahlen zeigen einen deutlich höheren Anteil an BPD-Fällen in unserer Kohorte, wenn auch diese Diagnosen nicht exakt miteinander verglichen werden können. In unserer Kohorte wurden nämlich in den einzelnen neonatologischen Abteilungen zum Teil verschiedene Definitionen für die Diagnose einer BPD verwendet, während in der Neonatalerhebung eine

zusätzliche Sauerstoffzufuhr im Alter von 36 Wochen post menstruationem bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g als Definition für die BPD galt. Der höhere Anteil an BPD-Patienten in unserer Arbeit kann daran liegen, dass in unserer Kohorte vor allem große neonatologische Zentren vertreten sind, in die viele extrem Frühgeborene und Frühgeborene mit besonderen Risikokonstellationen aufgenommen werden. Ein Schwachpunkt der vorliegenden Studie ist sicherlich, dass die Diagnose Bronchopulmonale Dysplasie aufgrund des retrospektiven Studienansatzes nicht einheitlich gestellt werden konnte. Der Anteil an BPD-Patienten im städtischen Krankenhaus München-Schwabing, in dem eine andere Definition für die Diagnose BPD verwendet wurde als in den übrigen Kliniken, unterscheidet sich allerdings nicht wesentlich von den anderen Kliniken.

Atemnot- und Surfactantmangelsyndrome wurden bei 27,4% der Kinder unserer Kohorte und bei 15,2% der Kinder des bayerischen Gesamtkollektivs festgestellt.

Insgesamt sieht man, dass unsere Studienpopulation Frühgeborene mit einem niedrigeren Gestationsalter und Geburtsgewicht und daher auch mit einem größeren Anteil an durch die Unreife bedingten pulmonalen Erkrankungen umfasst. Daraus könnte man schließen, dass die in unserer Studie erfasste Hospitalisationsrate für RSV-bedingte Infektionen auf das bayerische Gesamtkollektiv bezogen etwas niedriger wäre.

5.1.3.3 Andere Erkrankungen

Bei 19,9% der Frühgeborenen, also einem beachtlichen Anteil der Studienpopulation, wurden ein oder mehrere Herzvitien festgestellt. Die tatsächliche Bedeutung dieser Herzvitien ist allerdings schwer nachzuvollziehen, da nur die Diagnosen an sich erfasst sind, aus denen oft das Ausmaß der hämodynamischen Beeinträchtigung nicht abzusehen ist, und da nicht bekannt ist, welche Herzvitien operativ, bzw. im Falle eines Ductus arteriosus persistens auch medikamentös, behandelt worden sind.

Immerhin 12,2% der Kinder hatten eine oder mehrere neurologische Erkrankungen und bei 8,9% der Kinder kam es zu einer typischen Komplikation bei Frühgeburten, einer intraventrikulären Hämorrhagie. Dass unsere Kohorte einen relativ großen Anteil sehr unreifer Frühgeborener hat, zeigt auch die Anzahl der Fälle einer Frühgeborenen-Retinopathie, nämlich 12,2%. Dieses Krankheitsbild entsteht unter anderem durch die Toxizität von Sauerstoff und korreliert in etwa mit dem Anteil von 43,4% bzw. 12,8% der Patienten, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr bzw. eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr über 28 Tage oder länger erhielten.

Die geringe Anzahl von diagnostizierten Syndromen, Stoffwechseldefekten und endokrinologischen Erkrankungen (n= 30; 2,7%) führt dazu, dass diese Erkrankungen

eigentlich nicht als Risikofaktoren ausgewertet werden können. Viele dieser Krankheitsbilder werden außerdem erst im Laufe der ersten Lebensjahre festgestellt, so dass diese Diagnosen wahrscheinlich in unserer Kohorte unvollständig erfasst sind.

Interessant ist, dass 15 Frühgeborene aus der Gesamtkohorte (1,4%) bereits während der postpartalen Primärhospitalisation eine RSV-Infektion bekamen. Sie waren postpartal zwischen 31 und 125 Tagen auf einer neonatologischen Station. 10 Kinder waren weniger als 60 Tage hospitalisiert, d.h. dass sie bereits in ihren ersten beiden Lebensmonaten an einer RSV-Infektion erkrankten. Normalerweise erkranken die meisten Kinder in einem Alter zwischen 6 Wochen und 6 Monaten zum ersten Mal an einer RSV-Infektion. Es kommen jedoch immer wieder Infektionen bei jüngeren Kindern vor, gerade auch nosokomiale Infektionen, die oft atypisch verlaufen ³⁸.

5.1.3.4 Dauer der Primärhospitalisation

Die Frühgeborenen unserer Kohorte mussten zwischen 2 und 355 Tage, im Durchschnitt $46,8 \pm 37,0$ Tage (Median: 36 Tage) nach ihrer Geburt im Krankenhaus bleiben. Dies zeigt, dass es sich bei diesen Kindern um relativ unreife und auch kranke Frühgeborene handelt, die über eine längere Zeitspanne medizinisch versorgt werden mussten. Zum anderen sieht man an den Zahlen, dass die Dauer der postpartalen Primärhospitalisation erheblich variierte, dass es also sehr unterschiedliche postpartale Verläufe gab.

5.1.4 Vergleich der Patienten mit und ohne Fragebogen

Um herauszufinden, ob sich die Ergebnisse der Studie hinsichtlich Häufigkeit und Risikofaktoren RSV-bedingter Hospitalisationen von den Patienten, von denen ein Fragebogen zurückerhalten wurde und somit die Hospitalisationsdaten ausgewertet werden konnten, auf die Gesamtkohorte übertragen lassen, wurden die Patienten mit und ohne Fragebogen verglichen. Es ergaben sich nur wenige statistisch signifikante Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern. Die Responder waren tendenziell etwas kränker, sie waren häufiger intratracheal beatmet worden und hatten mehr Surfactantmangelsyndrome, Hirnblutungen, Frühgeborenenretinopathien und nosokomiale RSV-Infektionen. Die Non-Responder hatten mehr Pulmonalstenosen. An diesem Vergleich sieht man, dass sich die Frühgeborenen mit und ohne Fragebogen relativ ähnlich sind und man daher für die Gesamtkohorte ähnliche Hospitalisationszahlen wie für die 717 Patienten mit Fragebogen erwarten würde. Frühgeborene mit intratrachealer Beatmung hatten ein relatives Risiko von 1,7, Frühgeborene mit Surfactantmangelsyndrom ein relatives Risiko von 0,9, Frühgeborene mit Hirnblutung ein relatives Risiko von 0,7 und Frühgeborene mit Retinopathie ein relatives

Risiko von 2,0 für eine RSV-bedingte Rehospitalisation. Daraus lässt sich schließen, dass das Risiko für eine Hospitalisation für die Gesamtkohorte tendenziell geringfügig niedriger ist als für die Gruppe der Responder.

5.1.5 Soziodemographische Risikofaktoren

Da sich in früheren Publikationen einige soziodemographische Faktoren wie zum Beispiel Geschwister, die in den Kindergarten bzw. in die Schule gehen⁶⁶, ein Haushalt mit vielen Personen^{34, 84, 89}, Tabakrauch^{34, 40, 66}, Verzicht auf Stillen⁴⁷ und Allergien in der Familie^{59, 66, 95} als Risikofaktoren für RSV-bedingte Hospitalisationen erwiesen hatten, wurden diese Umweltbedingungen im Fragebogen unserer Studie erfasst. Fast ein Drittel der Frühgeborenen hatte Geschwister in einer Kinderkrippe, einem Kindergarten oder einer Schule und ein Drittel der Frühgeborenen war zu Hause Tabakrauch ausgesetzt. 80% der Säuglinge wurden gestillt. Auffällig ist, dass fast die Hälfte der Kinder eine Familienanamnese mit allergischen Erkrankungen aufweist.

5.1.6 Charakterisierung der 717 eingeschlossenen Responder

Da nicht alle Patienten, von denen ein Fragebogen zurückerhalten wurde, in die Analyse zur Bestimmung der Häufigkeit und Risikofaktoren RSV-bedingter Hospitalisationen aufgenommen werden konnten, wurden die Eigenschaften der 717 Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden, noch einmal getrennt beschrieben. Da genau die Risikokinder, die bereits eine RSV-Prophylaxe mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis™) erhalten hatten, aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten, verwundert es nicht, dass die 717 übrigen Patienten postpartal nicht so lange hospitalisiert waren, seltener und kürzer eine maschinelle Beatmung und eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erhielten und weniger bronchopulmonale Dysplasien und Frühgeborenenretinopathien hatten als die Gesamtgruppe der 754 Patienten mit Fragebogen. Eine Beatmungsdauer von 28 Tagen oder länger bedeutete ein relatives Risiko von 4,7, eine Sauerstofftherapie-Dauer von 28 Tagen oder länger ein relatives Risiko von 3,2 und die Diagnose einer Bronchopulmonalen Dysplasie ein relatives Risiko von 3,4 für eine RSV-bedingte Hospitalisation.

Es ist daher wahrscheinlich, dass es in der Gesamtgruppe der Patienten mit Fragebogen zu mehr RSV-bedingten Hospitalisationen gekommen wäre, wenn die ausgeschlossenen Risikokinder keine RSV-Prophylaxe erhalten hätten.

5.2 RSV-bedingte Hospitalisationen

Es gab innerhalb der Gesamtkohorte der vorliegenden Studie 76 Hospitalisationen aufgrund

von Atemwegsinfektionen, von denen 37 Hospitalisationen als RSV-bedingt klassifiziert wurden.

Die Eltern der Frühgeborenen wurden in den von uns versandten Fragebögen danach gefragt, ob ihre Kinder aufgrund von Atemwegsinfektionen stationär im Krankenhaus aufgenommen werden mussten. Diese Vorgehensweise birgt die Gefahr, dass falsche Angaben gemacht werden. Es bot sich aber keine andere Möglichkeit, alle Sekundärhospitalisationen einer Kohorte dieser Größenordnung zuverlässig nachzuvollziehen. Es ist möglich, dass unter den Infektionen, die von den Eltern als Nicht-Atemwegsinfektionen bezeichnet wurden, doch Atemwegsinfektionen waren, die auf diese Weise nicht erfasst wurden, dass die Eltern sich an die Hospitalisation, nicht aber an die Symptomatik der Atemwegsinfektion erinnerten bzw. dass die Eltern eine Atemwegsinfektion, die zu einer stationären Krankenhausaufnahme führte, nicht erwähnten.

Für alle Hospitalisationen aufgrund von Atemwegsinfektionen, die die Eltern im Fragebogen angegeben hatten, wurden Arztbriefe bei den betreffenden Kliniken angefordert. Auf diese Art und Weise wurde bei allen Hospitalisationen, die laut Elternangaben wegen einer Atemwegsinfektion stattfanden, überprüft, ob dies wirklich der Fall war. Alle stationären Krankenhausaufenthalte, die tatsächlich aufgrund einer Infektion der Luftwege erfolgt waren, wurden mittels eines Scoresystems in nachgewiesene, wahrscheinliche und nicht-wahrscheinliche RSV-Infektionen eingeteilt. Da aufgrund des retrospektiven Studienansatzes kein Einfluss auf die Durchführung eines RSV-Tests bzw. die Dokumentation bestimmter Befunde und Diagnosen genommen werden konnte, war dies die einzige Möglichkeit, die RSV-bedingten Erkrankungen zu erfassen. Möglicherweise wurde durch diese Vorgehensweise im Einzelfall eine RSV-Infektion nicht erkannt oder im umgekehrten Fall eine Atemwegsinfektion mit einem anderen Erreger fälschlicherweise als RSV-Infektion klassifiziert. In einigen anderen Arbeiten wurden nur durch einen RSV-Test nachgewiesene Infektionen gezählt 15, 16, 49, 93.

In unserer Studie fand sich bei 13 von 37 Patienten (35,1%) ein positiver RSV-Test, so dass diese Infektionen als gesicherte RSV-Infektionen gelten können. Die übrigen 24 Patienten hatten typische klinische Symptome für eine RSV-Infektion, sie waren in dem Alter, in dem die meisten symptomatischen RSV-Infektionen stattfinden und sie wurden während einer RSV-Saison stationär im Krankenhaus aufgenommen. Die Kombination dieser Faktoren spricht sehr stark für eine RSV-Infektion³⁸. Bei 9 dieser 24 Patienten war allerdings ein RSV-Test durchgeführt worden, der negativ ausfiel. Bedenkt man aber, dass die üblicherweise verwendeten RSV-Tests nur eine Sensitivität zwischen 71 und 94% haben¹⁹.

44, 73 ist es durchaus wahrscheinlich, dass es sich in diesen Fällen um RSV-Infektionen handelte, bei denen das Virus nicht nachgewiesen werden konnte.

48,7% der Atemwegsinfektionen (37 von 76), die zwischen Oktober 1998 und Mai 1999 bzw. zwischen Oktober 1999 und Mai 2000 eine stationäre Krankenhausaufnahme erforderlich machten, wurden in der vorliegenden Arbeit als durch das RS-Virus verursacht angesehen. C.B. Hall gibt an, dass ungefähr die Hälfte aller Pneumonien in der frühen Kindheit und 50-90% der Bronchiolitiden durch das Respiratory Syncytial Virus verursacht werden³⁸. In einigen europäischen Studien wurde ausgewertet, in welchem Prozentsatz das RS-Virus bei viralen Atemwegsinfektionen im Kindesalter, die zu einer Hospitalisation führten, nachgewiesen werden konnte^{26, 51, 53, 85}. Unter den Infektionen, bei denen ein Virusnachweis gelang, wurde RSV in 20% bis 84% der Fälle als Erreger bestimmt. In mehreren Studien wurde RSV unter verschiedenen Erregern von Atemwegsinfektionen bei Kindern unter 2 Jahren am häufigsten entdeckt^{57, 102, 103}. Zu diesen Veröffentlichungen passt das Resultat der vorliegenden Untersuchung, dass während der RSV-Saison etwas die Hälfte aller Hospitalisationen aufgrund von Atemwegsinfektionen durch eine Infektion mit RSV verursacht wurde.

5.2.1 Häufigkeit RSV-bedingter Hospitalisationen

Die Angaben zur Häufigkeit RSV-bedingter Hospitalisationen bei Frühgeborenen variieren in der Literatur erheblich. In europäischen und amerikanischen Studien wurden Hospitalisationsraten zwischen 2,7% und 37% veröffentlicht^{2, 3, 9, 11, 15, 21, 22, 34, 36, 37, 49, 75, 91, 93, 100}. Eine Studie aus dem Jahr 1995³⁶ gibt eine Hospitalisationsrate von 22,4%, zwei Studien aus dem Jahr 1997^{2, 75} geben Hospitalisationsraten von 2,7% bzw. 13,5% an. 1998 wurde eine Hospitalisationsrate von 10,6%³ und 1999 in einer anderen Arbeit eine Rate von 3,2%⁴⁹ publiziert. Im Jahr 2000 gab es 4 Veröffentlichungen zur Inzidenz von RSV-Infektionen mit Hospitalisationsraten von 4%⁹³, 10,4%²¹, 11,2%⁹¹ bzw. 13,4%¹⁶. Diese relativ weit auseinanderliegenden Ergebnisse lassen sich größtenteils durch Unterschiede in der Zusammensetzung der Studienpopulation, der Größe der Studien, der Vorgehensweise der einzelnen Studien und auch durch Unterschiede in den lokalen Gegebenheiten wie zum Beispiel Indikationen für eine stationäre Krankenhausaufnahme erklären. Außerdem ändert sich die Virulenz des RS-Virus von Region zu Region und von Jahr zu Jahr^{31, 76} und der jeweilige Subtyp spielt eine Rolle^{43, 65}.

5.2.1.1 Hospitalisationsrisiko insgesamt

In der vorliegenden Arbeit ergab sich ein Hospitalisationsrisiko von 10,6% für Atemwegsinfektionen bei Frühgeborenen bis zu einem Gestationsalter von 35 Schwangerschaftswochen. Diese Zahl ist allerdings eingeschränkt zu beurteilen, da nur Hospitalisationen von Oktober bis Mai erfasst wurden. Daher überrascht es nicht, dass dieses Ergebnis niedriger ist als zum Beispiel das Rehospitalisationsrisiko für Atemwegsinfektionen von 36% in einer amerikanischen Studie von Cunningham et al.²², die prospektiv über 2 Jahre in einer Kohorte von 133 Frühgeborenen bis zu einem Gestationsalter von unter 32 Schwangerschaftswochen durchgeführt wurde.

Das Hospitalisationsrisiko für RSV-Infektionen in unserer Münchner Untersuchung beträgt 5,2%. Zur Berechnung dieses Risikos wurden alle RSV-bedingten Hospitalisationen gezählt, die im Zeitraum von Oktober 1998 bis Mai 1999 bzw. von Oktober 1999 bis Mai 2000, also in zwei aufeinanderfolgenden RSV-Saisons stattfanden. Es wurden alle Frühgeborenen eingeschlossen, unabhängig von ihrem Geburtsdatum und ihrem Entlassungsdatum aus der postpartalen Primärhospitalisation. Die Kinder wurden zwischen dem 15.09.98 und dem 30.10.99 geboren und zwischen dem 18.11.98 und dem 24.05.2000 aus der Neonatologie nach Hause entlassen. Es gab also Patienten, die nur eine RSV-Saison bzw. nur einen Teil davon erlebten und Patienten, die beide RSV-Saisons mitbekamen. Bei manchen Patienten wurden nur Hospitalisationen im 1. Lebensjahr erfasst, während bei anderen Hospitalisationen im 1. und 2. Lebensjahr berücksichtigt wurden. Bei einer relativ großen Kohorte von 717 Patienten kann man jedoch davon ausgehen, dass die Hospitalisationsrate trotz dieser unterschiedlichen Bedingungen der einzelnen Patienten einen repräsentativen Wert darstellt.

Zur Zeit wird am Dr. von Haunerschen Kinderspital in München eine Fortsetzung der vorliegenden Untersuchung durchgeführt, die für alle Patienten die Hospitalisationen auch im 2. Lebensjahr erfasst. Es wird interessant sein, die vollständigen Hospitalisationsraten für das 1. und 2. Lebensjahr direkt vergleichen zu können.

Eine britische Studie von Clark et al., die ebenfalls die RSV-Saisons 98/99 und 99/00 untersuchte, kam auf eine Hospitalisationswahrscheinlichkeit von 10,4% für beide Saisons zusammen²¹. In diese Arbeit wurden Frühgeborene unter 36 Wochen, die zu Beginn der RSV-Saison unter 6 Monate alt waren und Kinder unter 2 Jahren, die zu Hause eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigten, eingeschlossen. Diese Studienpopulation umfasst mehr Risikokinder als die vorliegende Arbeit, was das höhere Hospitalisationsrisiko erklären könnte.

Eine amerikanische Studie von Nachmann et al.⁷⁵ bestimmte das Rehospitalisationsrisiko für

2506 Kinder, die aus einer neonatologischen Intensivstation entlassen wurden, in den ersten 3 Jahren nach Entlassung. Die Wahrscheinlichkeit für eine Rehospitalisation betrug 2,7% für alle Kinder, nicht nur Frühgeborene, wobei interessanterweise alle Krankenhausaufnahmen innerhalb des ersten Lebensjahres erfolgten. Für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g betrug das Hospitalisationsrisiko in dieser Arbeit 6,4%.

5.2.1.2 Hospitalisationsrisiko im 1. Lebensjahr

Im ersten Lebensjahr betrug das RSV-bedingte Hospitalisationsrisiko in unserer Studie 4,5%. Dazu ist anzumerken, dass die jüngsten, in die Studie aufgenommen Kinder im Oktober 1999 geboren wurden. Sie könnten innerhalb ihres ersten Lebensjahres auch am Anfang der RSV-Saison 2000 / 2001, die in dieser Arbeit nicht erfasst wurde, eine RSV-bedingte Hospitalisation durchgemacht haben. Der Monat Oktober zählt andererseits nicht zu den Monaten mit einer besonders hohen Inzidenz an RSV-Infektionen. (Innerhalb unserer Arbeit gab es 2 Hospitalisationen im Oktober 1999.)

In einer amerikanischen Studie von Stevens et al.⁹¹ wurde das RSV-bedingte Hospitalisationsrisiko im ersten Lebensjahr auf 11,2% geschätzt. Die Kohorte dieser Studie bestand allerdings aus Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 33 Schwangerschaftswochen und das Hospitalisationsrisiko wurde für das erste Lebensjahr nach korrigiertem Alter berechnet. Dies sind zwei Faktoren, die ein etwas höheres Hospitalisationsrisiko erklären könnten.

Eine weitere amerikanische Veröffentlichung¹¹ schätzt das Hospitalisationsrisiko zwischen 5,7% für Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 33 bis 35 Wochen und 7,0% für Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 28 oder weniger Schwangerschaftswochen. Dies sind Werte, die unseren Ergebnissen nahe kommen.

5.2.1.3 Hospitalisationsrisiko in der 1. und 2. RSV-Saison

Es fand sich je nach Definition der „1. RSV-Saison“ ein Hospitalisationsrisiko von 3,7% bzw. 4,9% für die 1. RSV-Saison, die die jeweiligen Frühgeborenen nach Entlassung aus der Klinik miterlebten. Für die 325 Patienten, deren RSV-bedingte Hospitalisationen im Rahmen dieser Untersuchung für 2 RSV-Saisons erfasst wurden, ergab sich ein Hospitalisationsrisiko von 2,8% für die zweite RSV-Saison.

In einer großen amerikanischen Studie von Joffe et al.⁴⁹ wurden 3,2% der Frühgeborenen, die innerhalb von 12 Monaten vor einer RSV-Saison aus der Primärhospitalisation entlassen wurden und 3,5% der Frühgeborenen, die während einer RSV-Saison entlassen wurden, aufgrund einer RSV-Infektion rehospitalisiert. Eine britische Veröffentlichung von Thomas et

al. ⁹³ gibt ein Hospitalisationsrisiko von 4% für die 1. RSV-Saison, die die jeweiligen Frühgeborenen miterlebten, an. Die Zahlen dieser beiden Studien korrelieren in etwa mit unseren Ergebnissen für Hospitalisationen in der 1. RSV-Saison.

5.2.1.4 Hospitalisationsrisiko in der RSV-Saison 1998/1999 und 1999/2000

Für die RSV-Saison 1998 / 1999 wurde ein Hospitalisationsrisiko von 1,2% ermittelt; während dieser Saison wurden 325 der Frühgeborenen entlassen. Für die RSV-Saison 1999 / 2000, vor bzw. während der alle 717 Frühgeborenen aus der Primärhospitalisation entlassen wurden, ergab sich ein Hospitalisationsrisiko von 4,6%.

In einer spanischen Untersuchung von Carbonell-Estrany et al. ¹⁵ wurden Hospitalisationsrisiken von 13,4% für die RSV-Saison 1998 / 99 bzw. 13,1% für die RSV-Saison 1999 / 00 festgestellt. Die IMPact-RSV Study Group ³ veröffentlichte ein Hospitalisationsrisiko von 10,6% und die PREVENT Study Group ² ein Hospitalisationsrisiko von 13,5% jeweils für die Patientengruppe ohne RSV-Prophylaxe in der RSV-Saison 1996 / 97 bzw. in der RSV-Saison 1994 / 95. Diese Studien ergaben eine größere Häufigkeit von RSV-Hospitalisationen als unsere Arbeit. Diese unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich zum Teil dadurch begründen, dass in den anderen Studienpopulationen der Anteil an Risikokindern größer war. Die Kohorten haben zum Beispiel im Durchschnitt ein niedrigeres Gestationsalter und ein niedrigeres Geburtsgewicht. Außerdem muß berücksichtigt werden, dass die Häufigkeit von RSV-bedingten Hospitalisationen von der Intensität der jeweiligen RSV-Epidemie abhängt, die von Jahr zu Jahr unterschiedlich ist ^{31, 76}.

5.2.1.5 Inzidenzdichte für RSV-Hospitalisationen

Da die Frühgeborenen aus der Kohorte zu sehr verschiedenen Zeitpunkten aus der postpartalen Primärhospitalisation entlassen wurden und daher unterschiedlich lange der Möglichkeit einer nicht-nosokomialen RSV-Infektion ausgesetzt waren, wurde die Inzidenzdichte für die RSV-Hospitalisationen berechnet. Sie berücksichtigt die Dauer der Exposition der einzelnen Patienten. Als Expositionszeitraum wurde zum einen der gesamte Studienzeitraum, also die Zeit zwischen Entlassung aus der Primärhospitalisation und Ende der RSV-Saison 1999 / 2000 gewählt. Zum zweiten wurde die Inzidenzdichte für den Zeitraum der beiden RSV-Saisons, also für die Monate Oktober bis Mai berechnet. Zum dritten wurde die Inzidenzdichte jeweils getrennt für die RSV-Saisons 1998 / 1999 und 1999 / 2000 berechnet. Die Monate, auf die sich die RSV-Saison erstreckt, als Expositionszeitraum zu werten, erscheint sinnvoller, da in die vorliegende Arbeit auch nur RSV-Infektionen, die

während einer RSV-Saison stattfanden, aufgenommen wurden.

Eine dänische Studie ⁵⁸ mit einer Inzidenz von 66 Fällen pro 1000 Frühgeborene pro RSV-Saison kommt der Inzidenzdichte von 71 pro 1000 Personenjahre bezogen auf die RSV-Saisons 1998 / 99 und 1999 / 2000 unserer Untersuchung sehr nahe.

5.2.1.6 Hospitalisationsrisiko für verschiedene Risikokonstellationen

Für verschiedene Risikokonstellationen, die bereits aus der Literatur bekannt sind ^{22, 61, 68-70, 77, 89}, wurde das Hospitalisationsrisiko gesondert berechnet, um die Bedeutung der Risikofaktoren im Rahmen dieser Studie zu verdeutlichen.

5.2.1.6.1 Gestationsalter und Geburtsgewicht

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich für die Gruppe der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 29 Schwangerschaftswochen eine deutlich höheres Hospitalisationsrisiko (8,8%) als für die Kinder mit einem Gestationsalter von 29 bis 32 (3,9%) bzw. von 33 bis 35 (4,8%) Schwangerschaftswochen. Die Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 29 und 32 Schwangerschaftswochen haben in dieser Arbeit erstaunlicherweise das niedrigste Hospitalisationsrisiko. In einer amerikanischen Studie von Boyce et al. ¹¹ wurden Hospitalisationsrisiken von 7,0% für Frühgeborene mit einem Gestationsalter von unter 29 Schwangerschaftswochen, 6,6% für ein Gestationsalter von 29 bis 32 Wochen und 5,7% für 33 bis 35 Wochen errechnet. Diese Ergebnisse legen den Eindruck nahe, dass extreme Frühgeburten ein höheres Risiko für einen schwereren Verlauf einer RSV-Infektion haben, der zu einer stationären Krankenhausaufnahme führt.

Berechnet man aber die Hospitalisationsrisiken nur für Frühgeborene ohne Bronchopulmonale Dysplasie, sieht man interessanterweise, dass sich die Wahrscheinlichkeiten für eine Hospitalisation in Abhängigkeit vom Gestationsalter nicht wesentlich ändern. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die IMPact-Studie ³, die ein Hospitalisationsrisiko von 8,1% für Frühgeborene ohne BPD publizierte und in der das Gestationsalter keinen Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisation darstellte. Dieses Ergebnis, das von den Resultaten der meisten früheren Studien abweicht, kann an der limitierten Fallzahl unserer Arbeit liegen, aber auch eventuell daran, dass durch große Fortschritte in der neonatologischen Intensivmedizin immer mehr extreme Frühgeborene in gutem Allgemeinzustand und ohne chronische Erkrankungen nach Hause entlassen werden.

Die Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (unter 1500g) hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit für RSV-bedingte Hospitalisationen (6,3%) als die übrigen Kinder.

Dies ist den Ergebnissen von Nachman et al. ⁷⁵ sehr ähnlich, die in ihrer Arbeit die Hospitalisationsrisiken für verschiedene Geburtsgewichtsklassen veröffentlichten. Es ergab sich ein Hospitalisationsrisiko von 6,4% für Kinder, die mit einem Gewicht von unter 1500g zur Welt kamen. In dieser Arbeit ist allerdings das Hospitalisationsrisiko insgesamt niedriger (2,7%) als in unserer, so dass der Unterschied im Hospitalisationsrisiko zwischen den sehr kleinen Frühgeborenen und dem Rest der Studienkohorte noch größer ist.

5.2.1.6.2 BPD und Herzvitien

Chronische Lungenerkrankungen und kongenitale Herzvitien stellen neben angeborenen und erworbenen Immundefekten die wichtigsten Risikofaktoren für schwere Verläufe einer RSV-Infektion dar ^{7, 10, 30, 35, 39, 59, 74, 76, 101}. Aus diesem Grund werden die Hospitalisationsrisiken von Kindern mit diesen Erkrankungen hier gesondert aufgeführt. Das RSV-bedingte Hospitalisationsrisiko ist bei den Patienten mit bronchopulmonaler Dysplasie in dieser Arbeit ungefähr dreimal so hoch wie bei den Patienten ohne BPD. Dieses Ergebnis stimmt in etwa mit den Resultaten der Studie von Stevens et al. ⁹¹ überein, die ein 2,5-fach erhöhtes Hospitalisationsrisiko (16,8% im Vergleich zu 6,2%) für Patienten angibt, die im postkonzeptionellen Alter von 36 Wochen eine Atemunterstützung erhielten. In der Impact-Studie ³ wird für Patienten mit BPD ein Hospitalisationsrisiko von 12,8% (im Vergleich zu 8,1% ohne BPD) publiziert, die dem Wert von 14,8% in der vorliegenden Untersuchung relativ nahe kommt. In anderen Veröffentlichungen werden für Patienten mit bronchopulmonaler Dysplasie Hospitalisationsrisiken zwischen 12% und 26% beschrieben ^{2, 34, 79, 94}. Unser Ergebnis liegt daher für diese Risikogruppe im unteren Bereich der vergleichbaren Studien.

Als Parameter, der der Diagnose einer BPD relativ nahe kommt, wurde wie in einer vergleichbaren Arbeit von Joffe et al. ⁴⁹ eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr über den 28. Lebensstag hinaus gewählt. Es zeigte sich, dass Patienten mit dieser Konstellation in unserer Untersuchung ein Hospitalisationsrisiko von 13,3% hatten, das dem Hospitalisationsrisiko von 14,8% von BPD-Patienten sehr ähnlich ist. Frühgeborene, die respiratorisch so eingeschränkt waren, dass sie eine langfristige Beatmung von 28 Tagen oder länger benötigten, hatten ein hohes Hospitalisationsrisiko von 21,7%. In ähnlichen Studien ^{22, 49} wurde eine längerfristige Beatmung ebenfalls als Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisation angegeben.

Frühgeborene mit angeborenen Herzfehlern haben in unserer Untersuchung ein fast doppelt so hohe Hospitalisationsrisiko wie Frühgeborene ohne Herzvitium (8,3% im Vergleich zu 4,4%).

In der Studie von Boyce et al. ¹¹ wurde ein Hospitalisationsrisiko von 9,2% für Patienten mit Herzvitium geschätzt.

In der vorliegenden Arbeit scheint sich also die Annahme zu bestätigen, dass vor allem eine bronchopulmonale Dysplasie und auch angeborene Herzvitien für schwerere Verläufe bei Infektionen mit dem RS-Virus prädisponieren und daher häufiger zu Hospitalisationen führen. Allerdings ist zu überlegen, ob die Anzahl von 37 RSV-bedingten Hospitalisationen in unserer Untersuchung groß genug ist, um solche Aussagen treffen zu können.

5.2.1.6.3 Monat der Entlassung

Die in den Monaten Oktober, November und Dezember entlassenen Frühgeborenen hatten das höchste Risiko, aufgrund einer RSV-Infektion rehospitalisiert zu werden. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in vergleichbaren Studien. So geben Carbonell-Estrany et al. ¹⁶ die Entlassung zwischen Oktober und Dezember und Joffe et al. ⁴⁹ die Entlassung zwischen September und November als signifikanten Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisation an. Cunningham et al. ²² nimmt ein dreifach erhöhtes Risiko für eine stationäre Krankenhausaufnahme aufgrund einer Atemwegsinfektion an, wenn ein Frühgeborenes zwischen September und Dezember aus der Neonatologie entlassen wird.

5.2.2 Potentielle Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisation

Es sollte untersucht werden, ob bestimmte Erkrankungen, Befunde, Maßnahmen oder soziodemographische Faktoren in besonderem Maße für eine RSV-bedingte Hospitalisation prädisponieren. Es ergaben sich einige statistisch signifikante Charakteristika bei den Patienten, die aufgrund einer RSV-Infektion eine stationäre Krankenhausaufnahme benötigten. Die meisten Resultate unserer Arbeit stimmen mit anderen Veröffentlichungen überein, die sich mit Risikofaktoren für eine höhere Inzidenz RSV-bedingter Hospitalisationen beschäftigten.

5.2.2.1 Vergleich der Patienten mit und ohne RSV-Hospitalisation

Zunächst wurden die potentiellen Risikofaktoren in einer bivariaten Analyse verglichen. Was pulmonale Erkrankungen betrifft, waren diejenigen Frühgeborenen, die während der Primärhospitalisation eine Atemunterstützung benötigten, signifikant länger intratracheal bzw. pharyngeal beatmet worden und hatten länger eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erhalten. Eine bronchopulmonale Dysplasie war signifikant häufiger bei den RSV-Patienten zu finden und beinhaltet in unserer Studie ein relatives Risiko von 3,4 für eine RSV-bedingte Hospitalisation. Diese Ergebnisse passen gut zu anderen Veröffentlichungen ^{10, 30, 35, 59,}

76, 92, die eine chronische Lungenerkrankung als wichtigen Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisation ansehen. In den Studien zur Bestimmung der RSV-bedingten Hospitalisationsrate, die mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar sind, ergab sich bei Carbonell-Estrany et al. 16 „chronic lung disease“ als Risikofaktor, bei Joffe et al. 49 ein perinataler zusätzlicher Sauerstoffbedarf mit einer Dauer von 28 Tagen oder länger und bei Stevens et al. 91 eine Atemunterstützung im postkonzeptionellen Alter von über 36 Wochen. In der Studie von Cunningham et al. 22 erwiesen sich die Dauer der postnatalen Beatmung und die Diagnose BPD als Risikofaktoren für eine stationäre Aufnahme aufgrund einer Atemwegsinfektion.

Die Odds Ratio für eine RSV-Hospitalisation von 3,1 bei Vorhandensein einer „chronic lung disease“ in der Veröffentlichung von Carbonell-Estrany et al. 16 und die Odds Ratio von 3,7 bei einer zusätzlichen Sauerstoffsubstitution von 28 Tagen oder länger in der Veröffentlichung von Joffe et al. 49 sind mit dem relativen Risiko für eine RSV-Hospitalisation bei Vorhandensein einer BPD von 3,4 (bzw. der Odds Ratio von 4,0) und dem relativen Risiko von 3,2 bei einer zusätzlichen Sauerstoffsubstitution von 28 Tagen oder länger unserer Studie vergleichbar.

In der vorliegenden Untersuchung hatten die Frühgeborenen, die aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert werden mussten, signifikant häufiger einen persistierenden Ductus arteriosus gehabt. Dieser Herzfehler ist eine typische Erkrankung bei unreifen Frühgeborenen. In vergleichbaren Studien wurde diese Diagnose nicht gesondert als potentieller Risikofaktor aufgeführt. Angeborene Herzfehler, die meist nicht näher klassifiziert wurden, waren in einer Reihe von Veröffentlichungen ein Risikofaktor für schwerere Verläufe einer RSV-Infektion 5, 10, 35, 59, 74, 76, 80. Auch in unserer Untersuchung waren Herzvitien mit einem erhöhten Risiko für RSV-bedingte Hospitalisationen assoziiert (Relatives Risiko = 1,9), allerdings statistisch grenzwertig nicht signifikant, was sich eventuell anhand der begrenzten Kohortengröße erklären lässt.

Deutlich mehr männliche als weibliche Frühgeborene wurden aufgrund einer RSV-Infektion rehospitalisiert, 89,2% der aufgenommenen Patienten waren männlich. Männlich zu sein stellte sich in einer Studie von Holberg et al. 47 als Risikofaktor für RSV-Infektionen dar. In einigen anderen Veröffentlichungen wird ebenfalls bei RSV-bedingten Hospitalisationen ein Überwiegen von männlichen Patienten angegeben 38, 59, 80, 92, 103.

In der vorliegenden Arbeit erwiesen sich ein niedriges Gestationsalter bzw. ein niedriges Geburtsgewicht nicht als Risikofaktoren für eine RSV-bedingte stationäre

Krankenhausaufnahme. Betrachtet man die extremen Frühgeburten mit einem Gestationsalter von unter 29 Schwangerschaftswochen und die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1000 Gramm, sieht man, dass diese Gruppen ein deutlich höheres Risiko haben, hospitalisiert zu werden, auch wenn der statistische Vergleich grenzwertig nicht signifikant ausfiel. In der Studie von Carbonell-Estrany et al. ¹⁵, Joffe et al. ⁴⁹ und Stevens et al. ⁹¹ stellten sich ein niedriges Gestationsalter und in der Publikation von Nachman et al. ⁷⁵ ein Geburtsgewicht von unter 1500g als signifikante Risikofaktoren heraus.

Zwillinge und Drillinge hatten kein höheres Risiko für eine Hospitalisation als Einlinge. In einer Studie von Simoes et al. aus dem Jahr 1993 ⁸⁹ hatten Mehrlinge eine höhere Anzahl RSV-bedingter Pneumonien gehabt als Einlinge. Andere neuere Studien konnten kein höheres Risiko für RSV-bedingte Hospitalisationen bei Zwillingen belegen.

Eine Entlassung aus der stationären Frühgeborenenpflege in den Monaten Oktober, November und Dezember stellte einen Risikofaktor für eine RSV-Hospitalisation dar. Dies entspricht den Ergebnissen von Cunningham et al., Carbonell-Estrany et al. und Joffe et al. ^{16, 22, 49}. Die Dauer der Primärhospitalisation beeinflusste das Hospitalisationsrisiko nicht.

Einige soziodemographische Faktoren kamen in unserer Untersuchung signifikant häufiger bei den RSV-Patienten vor. Die Kinder mit RSV hatten eine größere Anzahl von Geschwistern und sie lebten in einem Haushalt mit einer größeren Anzahl von Personen zusammen als die Kinder ohne RSV. Sie hatten häufiger Geschwisterkinder, die eine Kinderkrippe, einen Kindergarten oder eine Schule besuchten. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Reihe von Veröffentlichungen überein, die das Vorhandensein älterer Geschwister ⁶⁶ und große Hausgemeinschaften ^{34, 84, 89, 92} als Risikofaktoren angeben. Auch in den Untersuchungen von Carbonell-Estrany et al. ^{15, 16} erwies sich das Zusammenleben mit Geschwistern im Schulalter als Risikofaktor.

Bei anderen soziodemographischen Faktoren, die von einigen Autoren als Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisation beschrieben werden, wie zum Beispiel der Besuch einer Kinderkrippe ^{6, 46, 84, 92}, Tabakrauchexposition ^{15, 34, 40, 66, 84}, keine Gabe von Muttermilch ^{47, 104} und eine allergische Familienanamnese ^{59, 66, 95} ergaben sich in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kindern, die aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert werden mussten und den Kindern, die keinen RSV-bedingten Krankenhausaufenthalt hatten. Es ist allerdings wahrscheinlich, dass die Fallzahlen in der vorliegenden Arbeit zu klein sind, um diese Unterschiede zu erfassen. Zum Beispiel ist der Besuch einer Kinderkrippe in Deutschland in der untersuchten Altersgruppe eher

ungewöhnlich. Der Faktor „Besuch einer Kinderkrippe“ kam in unserer Kohorte nur in 2,5% der Fälle vor und kann daher nicht bewertet werden.

Neurologische Erkrankungen, typische Erkrankungen von Frühgeborenen wie Hirnblutungen, periventrikuläre Leukomalazie, nekrotisierende Enterokolitis, Retinopathie praematurorum, und auch Syndrome, Stoffwechseldefekte und endokrinologische Erkrankungen stellten keine Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisation dar, wobei auch hier zu beachten ist, dass zumindest bei einigen dieser Erkrankungen die Fallzahlen zu klein sind, um statistisch relevante Ergebnisse zu liefern.

5.2.2.2 Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren

In der multivariaten Analyse, die dazu diente, die potentiellen Risikofaktoren unabhängig voneinander auszuwerten, erwiesen sich die Diagnose bronchopulmonale Dysplasie, das männliche Geschlecht und das Vorhandensein von Geschwistern, die eine Kinderkrippe, einen Kindergarten oder eine Schule besuchen, als Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisation. Die Entlassung aus der stationären Frühgeborenenpflege in den Monaten Oktober, November und Dezember war statistisch grenzwertig nicht signifikant.

Dass Kinder mit pulmonalen Erkrankungen gefährdeter sind, schwere Verläufe einer RSV-Infektion, die einer stationären Krankenhausaufnahme bedürfen, durchzumachen, wurde schon erläutert. Diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein. Die Odds Ratio von 4,0 bei Vorhandensein einer bronchopulmonalen Dysplasie kommt der Odds Ratio von 3,1 der Arbeit von Carbonell-Estrany et al. ¹⁶ relativ nah, die unserer Untersuchung sehr ähnlich ist. Ebenso gibt es, wie schon erwähnt, einige Studien, in denen Frühgeborene mit älteren Geschwistern eine höhere Inzidenz von RSV-bedingten Hospitalisationen hatten. Carbonell-Estrany et al. ^{15, 16} identifizierte das Zusammenleben mit Kindern im Schulalter als unabhängigen Risikofaktor.

Beeindruckend ist der sehr große Anteil an Jungen bei den 37 RSV-Patienten, der das männliche Geschlecht zu einem Risikofaktor für eine schwere RSV-Infektion macht und zu einer Odds Ratio von 8,7 (Konfidenzintervall: 2,6 – 29,1) führt. In der Literatur wurde in vielen Studien ^{17, 38, 47, 55, 59, 63, 78, 80, 92, 98, 103} weltweit bereits von einem Überwiegen von männlichen Patienten bei RSV-Hospitalisationen berichtet. Man geht davon aus, dass das Geschlecht die Ausprägung der Krankheit beeinflusst, dass männliche Kinder also nicht unbedingt häufiger, sondern schwerer erkranken und daher häufiger hospitalisiert werden müssen ^{23, 29}. Es handelt sich hier also ebenfalls um einen bereits bekannten Risikofaktor. Die Unterschiede in den Hospitalisationsrisiken zwischen dem männlichen und

weiblichen Geschlecht sind in der vorliegenden Arbeit relativ groß, wobei allerdings auch das Konfidenzintervall relativ weit ist.

Grenzwertig nicht signifikant ist die Entlassung aus der Neonatologie im Zeitraum zwischen Oktober bis Dezember. Diese Konstellation wurde wie schon erwähnt ebenso in einigen anderen Studien 15, 16, 22, 49 als Risikofaktor für eine RSV-bedingte Hospitalisation identifiziert.

5.2.3 Klinischer Verlauf der RSV-Infektionen

Bei ehemaligen Frühgeborenen und Kindern mit kardiopulmonalen Erkrankungen dauern die stationären Krankenhausaufenthalte oft länger und sind mit mehr Komplikationen verbunden als bei vorher gesunden Kindern 69, 70. Die genaue Charakterisierung der Hospitalisationen erlaubt eine bessere Beurteilung von Komplikationen der RSV-Infektionen wie Intensiv- bzw. Beatmungspflichtigkeit, bleibende Schäden und Tod und bildet die Voraussetzung für das Abwägen von Kosten und Nutzen einer RSV-Prophylaxe. Daher sollten die 37 RSV-bedingten Hospitalisationen ausgewertet werden.

5.2.3.1 Stationäre Aufenthaltsdauer und Komplikationen

Der Median der stationären Aufenthaltsdauer liegt in der vorliegenden Arbeit mit einem Wert von 8 Tagen (Mittelwert 11,2 Tage) höher als in anderen Studien. Der Median der Hospitalisationsdauer ist 7 Tage in der spanischen Studie von Carbonell-Estrany et al. 16, 4 Tage in der britischen Studie von Clark et al. 21, 4 Tage (Mittelwert 5,7 Tage) in der amerikanischen Studie von Joffe et al. 49, und der Mittelwert der Hospitalisationsdauer beträgt 5,9 Tage in der amerikanischen Studie von Stevens et al. 91.

In unserer Untersuchung wurden 16,2% der Patienten auf die Intensivstation verlegt, sie blieben dort im Mittel 6,8 Tage (Median 6,5 Tage). Im Vergleich dazu: 25,4% Aufnahmen bei Carbonell-Estrany et al. 16 mit einer Dauer von 6 Tagen (Median), 9,4% bei Clark et al. 21 mit einer Dauer von 4 Tagen (Median), 18,4% bei Joffe et al. 49 mit einer Dauer von 6 (Median) bzw. 9,5% (Mittelwert) und 15,4% bei Stevens et al. 91.

5,4% der Kinder in der Münchner Studie benötigten eine maschinelle Beatmung, dies war in der spanischen Veröffentlichung bei 5,1% der Fall und in der amerikanischen Studie von Joffe et al. bei 9,2%. 37,8% der Patienten in unserer Analyse bekamen eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr im Vergleich zu 77,9% der Patienten bei Carbonell-Estrany et al..

Diese Hospitalisationsdaten zu bewerten, ist schwierig, da unter Umständen die Anzahl der RSV-bedingten Hospitalisationen in den Arbeiten nicht groß genug ist, um gültige Aussagen

treffen zu können. In unserer Untersuchung gab es 37 Hospitalisationen, bei Carbonell-Estrany 59, bei Clark 53, bei Joffe 87 und bei Stevens 78. Auffällig ist die relativ lange Hospitalisationsdauer in unserer Studie, wobei beachtet werden muss, dass es sich um eine Risikogruppe handelt und dass bei dieser relativ kleinen Fallzahl einzelne lange und komplizierte stationäre Verläufe besonders ins Gewicht fallen. Es gab zum Beispiel einen einzelnen Patienten, der 48 Tage lang hospitalisiert war. Lässt man ihn als Ausnahme außer Betracht, liegt die stationäre Aufenthaltsdauer zwischen 2 und 20 Tagen und der Mittelwert bei 9,8 Tagen. Bei der Beurteilung der Hospitalisationen und ihrer Dauer ist es wichtig, die Unterschiede in den Gesundheitssystemen der einzelnen Länder zu beachten. Indikationen für eine stationäre Krankenhausaufnahme und auch für die Entlassung nach Hause werden verschieden gehandhabt, dies führt zu einer unterschiedlich langen Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Außerdem gibt es lokale Unterschiede in der Schwere der Verläufe von RSV-Infektionen¹². In einem großen internationalen Vergleich⁸ ergab sich eine Dauer von 4 Tagen (Median) bei RSV-bedingten Hospitalisationen in Großbritannien und den USA und 8 bis 9 Tagen (Median) in Deutschland, Belgien, den Niederlanden, Frankreich und Italien. Diese Zahlen stimmen mit den Ergebnissen unserer und der anderen hier aufgeführten Studien überein.

In einer großen deutschen Studie von Berner et al.⁹, in der unter anderem klinische Verläufe von RSV-Infektionen ausgewertet wurden, benötigten 12% der hospitalisierten Patienten eine Behandlung auf der Intensivstation und 6% der Patienten mussten beatmet werden. Diese Resultate kommen den Ergebnissen unserer Untersuchung sehr nahe, obwohl in dieser Studie die Verläufe von allen RSV-Patienten, nicht nur von Frühgeborenen, ausgewertet wurden. Der Anteil der Frühgeborenen an den RSV-Patienten betrug allerdings 24%. In einer kanadischen Studie von Wang et al.⁹⁹ wurden Unterschiede im stationären Verlauf zwischen gesunden und z.B. durch Frühgeburt oder Lungenerkrankungen beeinträchtigten Kindern festgestellt. Vorher gesunde Kinder hatten eine Hospitalisationsdauer von 4,6 bis 6,7 Tagen (Mittelwerte), Kinder mit Vorerkrankungen hatten eine Hospitalisationsdauer von 8,6 bis 11,8 Tagen (Mittelwerte). Die veröffentlichte stationäre Aufenthaltsdauer für Kinder mit Vorerkrankungen entspricht in etwa den Zahlen zur Hospitalisationsdauer unserer Frühgeborenenkohorte.

5.2.3.2 Symptome, Befunde, Diagnosen und Therapie

Die Symptome, Befunde und Diagnosen der 37 aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisierten Kinder entsprechen dem klinischen Bild, das in der Literatur beschrieben wird^{7, 38, 39, 41}.

Bei den meisten Patienten wurde eine Bronchitis diagnostiziert, bei 10,8% der Patienten eine Bronchiolitis und bei 27,0% eine Pneumonie. Apnoen, die zum Teil in der Literatur bei ehemaligen Frühgeborenen im Rahmen einer RSV-Infektion angegeben werden^{20, 69}, kamen bei unseren Patienten in 8,1% der Fälle vor. Eine erniedrigte Sauerstoffsättigung wurde bei 32,4% der RSV-Patienten festgestellt und mit der Zufuhr von zusätzlichem Sauerstoff behandelt. Die Therapie von RSV-Infektionen ist nach wie vor ein viel diskutiertes Thema. Steroide, Bronchodilatoren, Antibiotika und Ribavirin sind in ihrer Anwendung umstritten^{81, 96, 97}. Es finden sich Unterschiede in der Behandlung von RSV-Infektionen in den einzelnen Ländern und auch in den einzelnen Krankenhäusern^{8, 56, 99}. Die meisten RSV-Patienten in der vorliegenden Studie erhielten eine Inhalationstherapie und Steroide, wobei der Nutzen dieser Medikation nicht eindeutig bewiesen ist. Antibiotika wurden in 62% der Fälle verabreicht, in 41% der Fälle wurden andere Erreger von Atemwegsinfektionen nachgewiesen, wobei nicht dokumentiert wurde, ob es sich hierbei um Viren oder Bakterien handelte. Keines der Kinder bekam Ribavirin. 38% der Kinder bekam zusätzlichen Sauerstoff substituiert. In der spanischen Untersuchung von Carbonell-Estrany et al.¹⁶ waren alle Patienten mit Bronchodilatoren, ungefähr die Hälfte der Patienten mit Steroiden, 40% der Patienten mit Antibiotika, 0,8% der RSV-Patienten mit Ribavirin und 78% mit zusätzlichem Sauerstoff behandelt worden. In einem internationalen Vergleich der Behandlung aufgrund von RSV-Infektionen hospitalisierter Kinder von Behrendt et al.⁸ zeigten sich deutliche Unterschiede in der Therapie zwischen den verschiedenen Kliniken. Bronchodilatoren wurden in 78,7% der Fälle (Median) gegeben, systemische Steroide in 17,3% der Fälle (Median), intravenöse Antibiotika in 24,7% der Fälle (Median), Ribavirin in 0% der Fälle (Median) und zusätzlicher Sauerstoff in 60,4% der Fälle (Median). Man sieht also, dass die in unsere Studie eingeschlossenen Patienten im Vergleich relativ häufig eine medikamentöse Therapie mit Inhalativa, Steroiden und Antibiotika erhielten.

5.2.3.3 Alter zum Zeitpunkt der RSV-Infektion

Das Durchschnittsalter der Kinder unserer Kohorte zum Zeitpunkt ihrer RSV-bedingten stationären Aufnahme betrug 7,4 Monate (Median: 7 Monate). In der britischen Studie von Clark et al.²¹ wurden die Kinder am häufigsten im Alter von etwa 5 Monaten (Median) herum hospitalisiert. In anderen Veröffentlichungen wird ein Alter von 1 bis 3 Monaten¹, von 3 Monaten (Median)⁵⁹ bzw. von $6,8 \pm 7,1$ Monaten¹⁴ angegeben. C.B. Hall³⁸ schreibt, dass die meisten Hospitalisationen aufgrund von RSV-bedingten Bronchiolitiden und

Pneumonien im Alter von 2 bis 5 Monaten stattfinden. Damit liegt das Durchschnittsalter der RSV-Patienten unserer Untersuchung relativ hoch. Es ist jedoch zu bedenken, dass es sich bei unseren Patienten ausnahmslos um Frühgeborene handelt und daher das Risiko für schwere RSV-Infektionen und damit RSV-bedingte Hospitalisationen länger hoch bleibt.

5.2.3.4 Monat der RSV-Hospitalisation

Drei Viertel der RSV-bedingten Hospitalisationen in der Münchner Studie fanden zwischen Januar und März statt. In einer deutschen Studie von Weigl et al. ¹⁰³ wurde der Beginn der RSV-Saison mit zwischen September und Januar und das Ende der RSV-Saison mit zwischen März und Juli angegeben. Die Mehrzahl der Hospitalisationen fand sich im Zeitraum von November bis Mai, Beginn und Ende der RSV-Saison variierten von Jahr zu Jahr. Eine weitere deutsche Arbeit von Berner et al. über die RSV-Saisons von 1988 bis 1999 ⁹ beschreibt die Hauptsaison zwischen den Monaten Dezember und April mit einem Gipfel in den Monaten Januar und Februar. In anderen Publikationen ist der Hauptzeitpunkt der RSV-bedingten Hospitalisationen zwischen Dezember und März (94% aller Hospitalisationen) ⁹¹, zwischen November und Februar ¹⁴ bzw. in den Monaten Dezember und Januar ¹⁶. Diese Resultate korrelieren alle mit den Aussagen von C.B. Hall ³⁸, dass die „Kern-RSV-Saison“ im Winter ist und sich in den Frühling erstreckt und dass sich die Monate mit der höchsten Inzidenz an RSV-Infektionen von Jahr zu Jahr und von Region zu Region ändern können.

5.3 Frühgeborene mit RSV-Prophylaxe

Es sollte herausgearbeitet werden, welche Kinder aus der Gesamtkohorte bereits von ihrem Kinderarzt bzw. im Krankenhaus eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erhalten hatten, wie oft die Prophylaxe gegeben wurde und ob es in dieser kleinen Gruppe von 35 Patienten RSV-bedingte Hospitalisationen gab.

5.3.1 Vergleich der Patienten mit und ohne RSV-Prophylaxe

Im Vergleich der Patienten mit und ohne RSV-Prophylaxe sah man erwartungsgemäß, dass es sich bei den Kindern mit RSV-Prophylaxe um Risikopatienten handelt. Sie waren bereits signifikant länger postpartal hospitalisiert gewesen, waren länger beatmet und mit zusätzlichem Sauerstoff versorgt worden. Sie hatten ein niedrigeres Gestationsalter und ein niedrigeres Geburtsgewicht und daher auch häufiger Erkrankungen, die fast ausschließlich bei sehr unreifen Frühgeborenen vorkommen.

Die American Academy of Pediatrics hat im Dezember 1998 folgende Indikationen für die Anwendung von Palivizumab aufstellt ⁴: die Immunglobulin-Prophylaxe der RSV-

Erkrankung mit Palivizumab sollte Kindern mit CLD (chronische Lungenerkrankung als Folge einer bronchopulmonalen Dysplasie) bis zum Alter von 2 Jahren gegeben werden, falls diese Kinder in den letzten 6 Monaten vor Beginn der RSV-Saison eine Behandlung für die CLD erhalten haben. Die Prophylaxe kann von Nutzen sein bei Kindern, die vor Vollendung der 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison noch keine 12 Monate alt sind und bei Kindern, die vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison noch keine 6 Monate alt sind. Bei Kindern, die nach Ende der 32. und vor Ende der 35. Schwangerschaftswoche geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison noch keine 6 Monate alt sind, besteht eine mögliche Indikation nach Abwägung individueller Risikofaktoren, die für eine schwere pulmonale Erkrankung disponieren. Palivizumab ist nicht zugelassen für Kinder mit zyanotischen Herzvitien. Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) ²⁴ empfiehlt, die Entscheidung über die Durchführung einer RSV-Prophylaxe mit Palivizumab bei Frühgeborenen und Kindern mit einer chronischen Lungenerkrankung fallbezogen unter Einbeziehung der individuellen Risikofaktoren und nach Möglichkeit in Kenntnis der lokalen RSV-Hospitalisierungsrate zu treffen.

Versucht man nachzuvollziehen, in welche Kategorien der Empfehlung der American Academy of Pediatrics die 35 Frühgeborenen unserer Untersuchung, die eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erhielten, fallen, sieht man, dass 54,3% der Patienten die Diagnose einer Bronchopulmonalen Dysplasie hatten und unter 2 Jahre alt waren. Ob sie aufgrund dieser Erkrankung in den 6 Monaten vor Beginn der jeweiligen RSV-Saison eine Behandlung erhielten, ging aus den uns vorliegenden Daten nicht hervor. 14,3% der Patienten waren in der 29. bis 32. Schwangerschaftswoche geboren worden und bis auf einen Patienten waren sie zu Beginn der jeweiligen RSV-Saison jünger als 6 Monate. 11 Patienten (31,4%) waren in der 32. bis 35. Schwangerschaftswoche geboren worden, 9 von ihnen waren zu Beginn der jeweiligen RSV-Saison jünger als 6 Monate. 54,5% dieser Patienten waren männlich, 18,2% hatten ein azyanotisches Herzvitium, 18,2% hatten Geschwisterkinder, die eine Kinderkrippe, einen Kindergarten oder eine Schule besuchten, 63,6% der Patienten waren zu Hause Tabakrauch ausgesetzt.

5.3.2 Häufigkeit der RSV-Prophylaxe

Die meisten Patienten erhielten während einer RSV-Saison eine Prophylaxe. Von den 3 Patienten, die über 2 Saisons Palivizumab bekamen, hatten 2 Patienten eine bronchopulmonale Dysplasie, bei einem Patienten war nicht nachzuvollziehen, aus welchem Grund er während 2 RSV-Saisons eine Prophylaxe erhielt. Die Anzahl der Palivizumab-

Gaben schwankt zwischen einer und fünf Applikationen, bei der Mehrzahl der Kinder fanden 3 bis 5 Gaben statt. Bei diesen Auswertungen ist zu beachten, dass es sich bei den Angaben zur RSV-Prophylaxe um Aussagen der Eltern aus dem Fragebogen handelt, die unter Umständen auch einmal nicht korrekt sein können.

5.3.3 Hospitalisationen mit RSV-Prophylaxe

Es ist schwierig, bei der kleinen Gruppe mit RSV-Prophylaxe eine Aussage über das Hospitalisationsrisiko zu treffen. Innerhalb dieser Gruppe gab es eine Hospitalisation, die wahrscheinlich RSV-bedingt war. Dies würde ein Hospitalisationsrisiko von 2,9% bedeuten. Man könnte aus diesem Ergebnis auf eine 45%ige Reduktion des Hospitalisationsrisikos von 5,2% ohne RSV-Prophylaxe auf 2,9% mit RSV-Prophylaxe schließen. Dieses Resultat ist allerdings aufgrund der kleinen Fallzahl und der nicht durch einen Test nachgewiesenen RSV-Infektion mit Vorbehalt zu betrachten. In der IMPact-Studie ³ ergab sich eine 55%ige Reduktion des Hospitalisationsrisikos von 10,6% auf 4,8%. Bei dieser Studie gilt es immer zu berücksichtigen, dass sie überdurchschnittlich viele Kinder mit einer Bronchopulmonalen Dysplasie einschloss. Obwohl die RSV-bedingten Hospitalisationsrisiken doppelt so hoch waren wie in der Münchner Untersuchung, liegen die Werte der relativen Reduktion der beiden Studien nahe beieinander. In einer amerikanischen Veröffentlichung zur Überprüfung der Effektivität von Palivizumab ⁹⁰ beträgt das Hospitalisationsrisiko von 1502 Patienten mit RSV-Prophylaxe im Winter 1998 / 1999 2,3%. Dieses Ergebnis ist dem Resultat unserer kleinen Patientengruppe sehr ähnlich.

5.3.4 Kosten und Nutzen der RSV-Prophylaxe

In den Empfehlungen der American Academy of Pediatrics ⁴ und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie ²⁴ zur Verabreichung von Palivizumab wird betont, dass die Kenntnis lokaler Hospitalisationsrisiken notwendig ist, um eine Entscheidung darüber zu treffen, welche Patienten eine RSV-Prophylaxe erhalten sollen. Die Hospitalisationsrisiken haben sich in unserer Untersuchung und in einigen anderen Studien der letzten Jahre als niedriger als erwartet erwiesen. So betrug das Hospitalisationsrisiko in der vorliegenden Arbeit 5,2%, bei Boyce et al. 5,7% ¹¹, bei Joffe et al. 3,2% bzw. 3,5% ⁴⁹, bei Nachman et al. 2,7% ⁷⁵, bei Thomas et al. 4,0% ⁹³ und bei Wang et al. 3,0% bzw. 6,0% ¹⁰⁰ (siehe auch Tabelle 1-1). Daher lässt sich erwägen, ob die Indikationen für die Gabe von Palivizumab nicht enger gestellt werden sollten. Eventuell sollten die Hochrisikogruppen, die für eine RSV-Prophylaxe in Frage kommen, noch genauer definiert werden.

Diese Überlegungen stellen sich vor allem, weil die RSV-Prophylaxe mit Palivizumab sehr teuer ist. Es ist daher sinnvoll, zu berechnen, wie viele Patienten mit Palivizumab behandelt werden müssten, um eine RSV-bedingte Hospitalisation zu verhindern. Diese „number needed to treat“ betrug in der vorliegenden Arbeit 34,5 für alle Frühgeborenen, 29,2 für Frühgeborene ohne BPD und 17,2 für Frühgeborene mit BPD. In einer Veröffentlichung von Joffe et al. ⁵⁰ standen „numbers needed to treat“ zwischen 7,4 und 41 für Frühgeborene, die zusätzlichen Sauerstoff über den 28. Lebenstag hinaus benötigten und „numbers needed to treat“ zwischen 23 und 152 für Frühgeborene, die diese Sauerstoffs substitution über 28 Tage hinaus nicht benötigten. Stevens et al. ⁹¹ publizierten eine „number needed to treat“ von 16 für alle Frühgeborenen und von 10 für diejenigen Frühgeborenen, die über ein postkonzeptionelles Alter von 36 Wochen hinaus eine Atemunterstützung benötigten. In der IMPact-Studie ³ betrug die „numbers needed to treat“ 17,2 für die Gesamtkohorte, 15,9 für die Frühgeborenen ohne BPD und 20,4 für die BPD-Patienten. Man sieht, dass die „number needed to treat“ in allen Publikationen erheblich variiert, je nachdem welche Untergruppen von RSV-gefährdeten Patienten betrachtet werden. Am kleinsten ist die „number needed to treat“ jeweils bei der Patientengruppe mit bronchopulmonaler Dysplasie bzw. „chronic lung disease“, obwohl Palivizumab in der IMPact-Studie bei dieser Patientengruppe eine geringere Reduktion des Hospitalisationsrisikos als bei anderen Patientengruppen erzielte.

Bekanntermaßen sind ja die Frühgeborenen, die am meisten gefährdet sind, eine schwere RSV-Infektion zu erleiden, Patienten mit einer bronchopulmonalen Dysplasie. Besonders prädisponiert sind die Patienten, die im Rahmen der Behandlung der bronchopulmonalen Dysplasie zu Hause eine Sauerstofftherapie erhalten ⁹⁴. Dies ist ein Faktor, der in unserer Studie leider nicht untersucht wurde.

Weiterhin müssen die Kosten für eine RSV-bedingte Hospitalisation und für die Applikation der RSV-Prophylaxe berücksichtigt werden, die von Land zu Land unterschiedlich ausfallen. In unserer Arbeit und anderen bisher veröffentlichten Studien ^{21, 50, 86, 91} überstiegen die Kosten für die Durchführung einer RSV-Prophylaxe mit Palivizumab die Kosten der erwarteten RSV-bedingten Hospitalisationen bei weitem.

Aus diesem Grund plädieren die meisten Autoren ^{21, 50, 86, 94} dafür, die Empfehlungen für die Gabe einer RSV-Prophylaxe auf eine kleinere Gruppe von Hochrisikopatienten zu beschränken.

Es werden weitere Untersuchungen in verschiedenen Regionen gebraucht, um die Inzidenz und den Verlauf der RSV-bedingten Hospitalisationen gerade bei diesen besonders

gefährdeten Frühgeborenen genau zu erfassen.

6 Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund einer Prophylaxe von Infektionen durch das Respiratory Syncytial Virus, die mit dem seit 1999 in Deutschland zugelassenen monoklonalen Antikörper Palivizumab möglich ist, werden regionale Daten zu Häufigkeit und prädisponierenden Faktoren schwerer RSV-Infektionen benötigt.

Die vorliegende Arbeit liefert Ergebnisse zur Häufigkeit, zu Risikofaktoren und zum Verlauf RSV-bedingter Hospitalisationen bei Frühgeborenen in München, Augsburg und Rosenheim. Eine Gruppe von Frühgeborenen, die bereits eine RSV-Prophylaxe mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab erhielt, wurde gesondert betrachtet.

Es wurde eine Gesamtkohorte von 1103 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 36 Schwangerschaftswochen, die zwischen dem 01.11.1998 und dem 31.10.1999 in einem von 9 beteiligten neonatologischen Zentren stationär aufgenommen wurden, gebildet. Die Eltern dieser Frühgeborenen wurden nach erneuten Klinikaufhalten ihrer Kinder aufgrund von Atemwegsinfektionen befragt. Die Ergebnisse einer Gruppe von 717 Patienten (65,0% der Gesamtkohorte) konnten in die endgültige Analyse einbezogen werden. Es wurden Hospitalisationen in den Monaten von Oktober bis einschließlich Mai in den Jahren 1998 / 1999 und 1999 / 2000 ausgewertet.

Es ergab sich ein Hospitalisationsrisiko von 10,6% für Atemwegsinfektionen und ein Hospitalisationsrisiko von 5,2% für RSV-bedingte Infektionen. Die Inzidenzdichte, bezogen auf die RSV-Saisons 1998 / 1999 und 1999 / 2000, betrug 71,4 Fälle pro 1000 Frühgeborene pro RSV-Saison.

Als statistisch signifikante Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisation erwiesen sich eine intratracheale Beatmung von mehr als 7 Tagen Dauer, eine zusätzliche Sauerstoffsubstitution von mehr als 7 Tagen Dauer, das männliche Geschlecht, die Diagnosen bronchopulmonale Dysplasie und persistierender Ductus arteriosus und eine Entlassung aus der stationären Frühgeborenenpflege im Zeitraum von Oktober bis Dezember. Desweiteren hatten Frühgeborene, die aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert werden mussten, eine statistisch signifikant größere Anzahl von Geschwistern, sie hatten signifikant häufiger

Geschwister, die eine Kinderkrippe, einen Kindergarten oder eine Schule besuchten und sie lebten mit einer signifikant größeren Anzahl von Personen in einem Haushalt zusammen als die Kinder ohne RSV-Hospitalisation. Mittels logistischer Regression wurden die Diagnose bronchopulmonale Dysplasie, das männliche Geschlecht und der Besuch eines Kindergartens oder einer Schule durch Geschwisterkinder als unabhängige Risikofaktoren identifiziert. Die Entlassung aus der Neonatologie in den Monaten Oktober, November und Dezember war statistisch grenzwertig nicht signifikant.

Die 37 RSV-bedingten Hospitalisationen, zu denen es innerhalb der Studienpopulation kam, hatten eine durchschnittliche Dauer von $11,2 \pm$ Tagen (Mittelwert \pm Standardabweichung; Median: 8 Tage). 16,2% der Patienten mussten auf eine Intensivstation verlegt werden.

35 Frühgeborene erhielten laut Elternangaben im Winter 1998 / 1999 bzw. 1999 / 2000 eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab. 54,3% dieser Patienten hatten eine bronchopulmonale Dysplasie. Von den 35 Patienten wurde ein Frühgeborenes aufgrund einer Atemwegsinfektion, die wahrscheinlich RSV-bedingt war, hospitalisiert. Dies würde einem Hospitalisationsrisiko von 2,9% entsprechen.

Aus den Hospitalisationszahlen der vorliegenden Arbeit kann man folgern, dass 35 Frühgeborene eine RSV-Prophylaxe erhalten müssten, um eine RSV-bedingte Hospitalisation zu verhindern.

Da sich die Hospitalisationsrisiken in der vorliegenden Arbeit und in einigen anderen Studien der letzten Jahre als niedriger als erwartet erwiesen, ist vor dem Hintergrund der hohen Kosten einer RSV-Prophylaxe mit Palivizumab zu erwägen, die Indikationen für die Durchführung dieser Prophylaxe weiter einzuschränken. Weitere Studien zu Inzidenz und Verlauf von RSV-bedingten Hospitalisationen bei Risikopatienten werden nötig sein, um Patientengruppen, die von einer Prophylaxe profitieren, noch genauer definieren zu können.

7 Literaturverzeichnis

- 1. Autor fehlt. Respiratory syncytial virus infection: admissions to hospital in industrial, urban, and rural areas. Report to the Medical Research Council Subcommittee on Respiratory Syncytial Virus Vaccines. *Br Med J* 1978;2(6140):796-8.**
- 2. Autor fehlt. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics* 1997;99(1):93-9.**
- 3. Autor fehlt. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):531-7.**
- 4. Autor fehlt. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1998;102(5):1211-6.**
- 5. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, et al. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol* 2000;21(5):433-8. 3.htm.**
- 6. Anderson LJ, Parker RA, Strikas RA, Farrar JA, Gangarosa EJ, Keyserling HL, et al. Day-care center attendance and hospitalization for lower respiratory tract illness. *Pediatrics* 1988;82(3):300-8.**
- 7. Baker KA, Ryan ME. RSV infection in infants and young children. What's new in diagnosis, treatment, and prevention? *Postgrad Med* 1999;106(7):97-9, 103-4, 107-8 passim.**
- 8. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the**

management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus.
International RSV Study Group. *Eur J Pediatr* 1998;157(3):215-20.

9. Berner R, Schwoerer F, Schumacher RF, Meder M, Forster J. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German paediatric hospital from 1988 to 1999. *Eur J Pediatr* 2001;160(9):541-7.
10. Bonillo Perales A, DiezDelgado Rubio J, Ortega Montes A, Infante Marquez P, Jimenez Liria M, Batlles Garrido J, et al. [Perinatal history and hospitalization for bronchiolitis. A comparison with the impact-RSV Study Group]. *An Esp Pediatr* 2000;53(6):527-32.
11. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Jr., Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr* 2000;137(6):865-70.
12. Brandenburg AH, Jeannet PY, Steensel-Moll HA, Ott A, Rothbarth PH, Wunderli W, et al. Local variability in respiratory syncytial virus disease severity. *Arch Dis Child* 1997;77(5):410-4.
13. Brandt CD, Kim HW, Arrobio JO, Jeffries BC, Wood SC, Chanock RM, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. 3. Composite analysis of eleven consecutive yearly epidemics. *Am J Epidemiol* 1973;98(5):355-64.
14. Cabrera Roca G, Dominguez Ortega F, Lafarga Capuz B, Calvo Rosales J. [Clinical and epidemiological survey of RSV infection in infants]. *An Esp Pediatr* 1997;46(6):576-80.
15. Carbonell-Estrany X, Quero J. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(9):874-9.
16. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Coteró A, Domenech E, Figueras-Aloy J, et

- al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. IRIS Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(7):592-7.
17. Chan PK, Sung RY, Fung KS, Hui M, Chik KW, Adeyemi-Doro FA, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection among paediatric patients in Hong Kong: seasonality and disease impact. *Epidemiol Infect* 1999;123(2):257-62.
18. Chiparelli H, Russi JC, Martorell E, Arbiza JR, Canepa E, Hortal M. [Comparison between immunofluorescence and immunoenzymatic assay for the rapid diagnosis of the respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions]. *Rev Argent Microbiol* 1988;20(4):201-4.
19. Chonmaitree T, Bessette-Henderson BJ, Hepler RE, Lucia HL. Comparison of three rapid diagnostic techniques for detection of respiratory syncytial virus from nasal wash specimens. *J Clin Microbiol* 1987;25(4):746-7.
20. Church NR, Anas NG, Hall CB, Brooks JG. Respiratory syncytial virus-related apnea in infants. Demographics and outcome. *Am J Dis Child* 1984;138(3):247-50.
21. Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child* 2000;83(4):313-6.
22. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1991;88(3):527-32.
23. Denny FW, Collier AM, Henderson FW, Clyde WA, Jr. The epidemiology of bronchiolitis. *Pediatr Res* 1977;11(3 Pt 2):234-6.
24. Forster J. [Practice guideline by the German Society for Pediatric Infectious Diseases with respect to prevention of RSV infections through immunoglobulin administration]. *Klin Padiatr* 1999;211(6):476.

25. Forster J. Prophylaxe von RSV-Erkrankungen durch Immunglobuline. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1999;971.
26. Garcia Garcia ML, Ordobas Gabin M, Calvo Reya C, Gonzalez Alvarez M, Aguilar Ruiz J, Arregui Sierra A, et al. [Viral infection of the lower respiratory tract in hospitalized infants: etiology, clinical features and risk factors]. *An Esp Pediatr* 2001;55(2):101-7.
27. Gardner PS. How etiologic, pathologic, and clinical diagnoses can be made in a correlated fashion. *Pediatr Res* 1977;11(3 Pt 2):254-61.
28. Glezen P, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med* 1973;288(10):498-505.
29. Glezen WP. Pathogenesis of bronchiolitis--epidemiologic considerations. *Pediatr Res* 1977;11(3 Pt 2):239-43.
30. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283(4):499-505.
31. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low- income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981;98(5):708-15.
32. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140(6):543-6.
33. Groothuis JR. Role of antibody and use of respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin to prevent severe RSV disease in high-risk children. *J Pediatr* 1994;124(5 Pt 2):S28-32.
34. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in

- children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988;82(2):199-203.
35. Groothuis JR, Salbenblatt CK, Lauer BA. Severe respiratory syncytial virus infection in older children. *Am J Dis Child* 1990;144(3):346-8.
36. Groothuis JR, Simoes EA, Hemming VG. Respiratory syncytial virus (RSV) infection in preterm infants and the protective effects of RSV immune globulin (RSVIG). Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics* 1995;95(4):463-7.
37. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med* 1993;329(21):1524-30.
38. Hall CB. *Respiratory Syncytial Virus*. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
39. Hall CB. Respiratory syncytial virus: A continuing culprit and conundrum. *J Pediatr* 1999;135(2 Pt 2):2-7.
40. Hall CB, Hall WJ, Gala CL, MaGill FB, Leddy JP. Long-term prospective study in children after respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1984;105(3):358-64.
41. Hall CB, Hall WJ, Speers DM. Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia. Outcome of respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1979;133(8):798-802.
42. Hall CB, Stevens TP, Swantz RJ, Sinkin RA, McBride JT. Development of local guidelines for prevention of respiratory syncytial viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(10):850-3.
43. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW, et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and

- ambulatory children. *J Infect Dis* 1990;162(6):1283-90.
44. Halstead DC, Todd S, Fritch G. Evaluation of five methods for respiratory syncytial virus detection. *J Clin Microbiol* 1990;28(5):1021-5.
45. Hemming VG, Prince GA, Groothuis JR, Siber GR. Hyperimmune globulins in prevention and treatment of respiratory syncytial virus infections. *Clin Microbiol Rev* 1995;8(1):22-33.
46. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first 3 years of life. Group Health Medical Associates. *Pediatrics* 1993;91(5):885-92.
47. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1991;133(11):1135-51.
48. Hornsleth A. A rapid test for detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9(5):356-8.
49. Joffe S, Escobar GJ, Black SB, Armstrong MA, Lieu TA. Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. *Pediatrics* 1999;104(4 Pt 1):894-9.
50. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999;104(3 Pt 1):419-27.
51. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):293-8.
52. Kattan M. Epidemiologic evidence of increased airway reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr* 1999;135(2 Pt 2):8-13.

53. Kellner G, Popow-Kraupp T, Popow C, Kundi M, Kunz C. Surveillance of viral respiratory tract infections over a one year period in mainly hospitalized Austrian infants and children by a rapid enzyme-linked immunosorbent assay diagnosis. *Wien Klin Wochenschr* 1990;102(4):100-6.
54. Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Jeffries BC, Pyles G, Reid JL, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. I. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. *Am J Epidemiol* 1973;98(3):216-25.
55. Kim MR, Lee HR, Lee GM. Epidemiology of acute viral respiratory tract infections in Korean children. *J Infect* 2000;41(2):152-8.
56. Kimpen JL, Schaad UB. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(5):479-81.
57. Kok T, Micken LD, Burrell CJ. Routine diagnosis of seven respiratory viruses and *Mycoplasma pneumoniae* by enzyme immunoassay. *J Virol Methods* 1994;50(1-3):87-100.
58. Kristensen K, Dahm T, Frederiksen PS, Ibsen J, Iyore E, Jensen AM, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in East Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(11):996-1000.
59. La Via WV, Grant SW, Stutman HR, Marks MI. Clinical profile of pediatric patients hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Clin Pediatr (Phila)* 1993;32(8):450-4.
60. Lack N ZE. Qualitätsbericht BAQ Krankenhaus Bayern 1999/2000, Neonatologie. München: Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung (BAQ), 2000:41-60.

61. Law BJ, De Carvalho V. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian children: regional differences in patient populations and management practices. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(8):659-63.
62. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH, et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003;162(4):230-6.
63. Lowther SA, Shay DK, Holman RC, Clarke MJ, Kaufman SF, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among American Indian and Alaska Native children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(1):11-7.
64. McBride JT, McConnochie KM. RSV, recurrent wheezing, and ribavirin. *Pediatr Pulmonol* 1998;25(3):145-6.
65. McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr* 1990;117(1 Pt 1):52-62.
66. McConnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986;140(8):806-12.
67. McIntosh ED, De Silva LM, Oates RK. Clinical severity of respiratory syncytial virus group A and B infection in Sydney, Australia. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(10):815-9.
68. McMillan JA, Tristram DA, Weiner LB, Higgins AP, Sandstrom C, Brandon R. Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: use of clinical parameters. *Pediatrics* 1988;81(1):22-6.
69. Meert K, Heidemann S, Abella B, Sarnaik A. Does prematurity alter the course of respiratory syncytial virus infection? *Crit Care Med* 1990;18(12):1357-9.

70. Meert K, Heidemann S, Lieh-Lai M, Sarnaik AP. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections in healthy versus previously compromised host. *Pediatr Pulmonol* 1989;7(3):167-70.
71. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, Law BJ, Weisman LE, Dorkin HL, et al. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(3):223-31.
72. Mendoza J, Rojas A, Navarro JM, Plata C, de la Rosa M. Evaluation of three rapid enzyme immunoassays and cell culture for detection of respiratory syncytial virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(5):452-4.
73. Michaels MG, Serdy C, Barbadora K, Green M, Apalsch A, Wald ER. Respiratory syncytial virus: a comparison of diagnostic modalities. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(8):613-6.
74. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmisano J, Shope TC. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit Care Med* 1992;20(10):1406-13.
75. Nachman SA, Navaie-Waliser M, Qureshi MZ. Rehospitalization with respiratory syncytial virus after neonatal intensive care unit discharge: A 3-year follow-up. *Pediatrics* 1997;100(6):E8.
76. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high- risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J Pediatr* 1992;121(3):348-54.
77. Opavsky MA, Stephens D, Wang EE. Testing models predicting severity of respiratory syncytial virus infection on the PICNIC RSV database. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *Arch Pediatr*

Adolesc Med 1995;149(11):1217-20.

78. Orr P, McDonald S, Milley D, Brown R. Bronchiolitis in Inuit children from a Canadian central arctic community, 1995-1996. *Int J Circumpolar Health* 2001;60(4):649-58.
79. O'Shea TM, Sevick MA, Givner LB. Costs and benefits of respiratory syncytial virus immunoglobulin to prevent hospitalization for lower respiratory tract illness in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(7):587-93.
80. Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO, Hodes DS, Murphy BR, Brandt CD, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol* 1973;98(4):289-300.
81. Rodriguez WJ. Management strategies for respiratory syncytial virus infections in infants. *J Pediatr* 1999;135(2 Pt 2):45-50.
82. Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fischer B, Carr D, Belohradsky BH. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003;162(4):237-44
83. Saez-Llorens X, Castano E, Null D, Steichen J, Sanchez PJ, Ramilo O, et al. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. The MEDI-493 Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(9):787-91.
84. Sandritter TL, Kraus DM. Respiratory syncytial virus-immunoglobulin intravenous (RSV-IGIV) for respiratory syncytial viral infections: part I. *J Pediatr Health Care* 1997;11(6):284-91; quiz 292-3.
85. Schopfer K, Germann D, Eggenberger K, Bachler A, Wunderli W. [Viral respiratory infections in children: new diagnostic methods for early detection. Initial results

- of a pilot project in Switzerland]. *Schweiz Med Wochenschr* 1986;116(16):502-7.
86. Sharland M, Bedford-Russell A. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis. *BMJ* 2001;322(7278):62-63.
87. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis* 2001;183(1):16-22.
88. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82(4):527-32.
89. Simoes EA, King SJ, Lehr MV, Groothuis JR. Preterm twins and triplets. A high-risk group for severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Dis Child* 1993;147(3):303-6.
90. Sorrentino M, Powers T. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. The Palivizumab Outcomes Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(11):1068-71.
91. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(1):55-61.
92. Tammela OK. First-year infections after initial hospitalization in low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Scand J Infect Dis* 1992;24(4):515-24.
93. Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M. Hospitalisation for RSV infection in ex-preterm infants-implications for use of RSV immune globulin. *Arch Dis Child* 2000;83(2):122-7.

94. Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M. Prevention of respiratory syncytial virus infection with palivizumab. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000;55(4):333-8.
95. Trefny P, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol* 2000;30(4):302-6.
96. van Woensel J, Kimpen J. Therapy for respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus. *Eur J Pediatr* 2000;159(6):391-8.
97. Ventura F, Cheseaux JJ, Cotting J, Guignard JP. [Is the use of ribavirin aerosols in respiratory syncytial virus infections justified? Clinical and economic evaluation]. *Arch Pediatr* 1998;5(2):123-31.
98. Wahab AA, Dawod ST, Raman HM. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection in hospitalized healthy infants and young children in Qatar. *J Trop Pediatr* 2001;47(6):363-6.
99. Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1996;129(3):390-5.
100. Wang EE, Law BJ, Robinson JL, Dobson S, al Jumaah S, Stephens D, et al. PICNIC (Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada) study of the role of age and respiratory syncytial virus neutralizing antibody on respiratory syncytial virus illness in patients with underlying heart or lung disease. *Pediatrics* 1997;99(3):E9.
101. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126(2):212-9.

102. Weigl JA, Puppe W, Grondahl B, Schmitt HJ. Epidemiological investigation of nine respiratory pathogens in hospitalized children in Germany using multiplex reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(5):336-43.
103. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Incidence of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(7):452-9.
104. Wilczynski J, Torbicka E, Brzozowska-Binda A, Szymanska U. [Breast feeding for prevention of viral acute respiratory diseases in infants]. *Med Dosw Mikrobiol* 1997;49(3-4):199-206.

Anhang

Lungenentzündungen bei ehemaligen Frühgeborenen

Fragebogen zur Münchner RSV-Untersuchung

Liebe Eltern,

diese Befragung dient dazu, wichtige Daten über das Vorkommen von Lungenentzündungen (insbesondere Virusinfektionen durch das RS-Virus) bei ehemaligen Frühgeborenen zu sammeln. Wir hoffen, mit diesen Daten Frühgeborene in Zukunft gezielter vor einer schweren Lungenentzündung durch das RS-Virus schützen zu können.

An der Münchner RSV-Untersuchung beteiligen sich die folgenden 9 Kliniken:

Universitäts-Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital München
Universitäts-Frauenklinik München
Klinikum Großhadern
Städtisches Krankenhaus Harlaching
Klinikum Rechts der Isar
Kinderklinik Schwabing
Kinderklinik an der Lachnerstraße
Klinikum Rosenheim
Klinikum Augsburg

Die Datenauswertung erfolgt in der Universitäts-Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital.

- Die Teilnahme an dieser Befragung ist freiwillig. Falls Sie nicht daran teilnehmen wollen, entstehen Ihnen keine Nachteile. Für den Erfolg der Untersuchung ist Ihre Teilnahme allerdings sehr wichtig.
- Alle Ihre Angaben unterliegen der Geheimhaltungspflicht. Nach Eingang des Fragebogens wird die Einverständniserklärung vom Fragebogen getrennt aufbewahrt. Die Einwilligungserklärung und der Fragebogen werden nach der Eingabe der Daten, die in vollständig anonymisierter Form erfolgt, vernichtet. Die Ergebnisse werden anonym, d.h. ohne jeden Personenbezug veröffentlicht. Ihre Antworten im Fragebogen werden nur für diese Untersuchung verwendet und nicht an Dritte weitergereicht. Der Datenschutz ist gewährleistet.
- Es ist für uns sehr wichtig, daß der Fragebogen vollständig ausgefüllt wird, auch wenn Ihr Kind nach seiner Entlassung aus der Frühgeborenenstation nicht mehr stationär im Krankenhaus aufgenommen wurde. Nur so wird ein wissenschaftlich aussagekräftiges Ergebnis erzielt.

Sollten Sie oder Ihr Kinderarzt Fragen haben, stehen Ihnen Herr Dr. Liese, Tel. 089/ 5160-3120, oder Herr Prof. Belohradsky, Tel. 089/5160-2811, gerne zur Verfügung. Scheuen Sie sich nicht, bei Unklarheiten anzurufen.

Vielen herzlichen Dank für Ihre Mithilfe,

Dr. J. Liese

Prof. Dr. B. H. Belohradsky

Abteilung für antimikrobielle Therapie und Infektionsimmunologie
im Dr. von Haunerschen Kinderspital München

Einige Anmerkungen zur Beantwortung der Fragen:

- Bitte beantworten Sie die Fragen entweder durch ein Kreuz in den dafür vorgesehenen Kästchen (bitte so:) oder füllen Sie den freien Platz auf den dafür vorgesehenen Linien aus.
- Für die Beantwortung der Fragen benötigen Sie ca. 5-10 Minuten.
- Bitte lassen Sie sich nicht durch unbekannte medizinische Ausdrücke verunsichern. Falls Ihr Kind die angegebene Krankheiten nicht hat / hatte, brauchen Sie diese Ausdrücke nicht zu kennen.
- Sie können jederzeit eine Frage auslassen, falls Sie sie nicht beantworten können oder wollen.

Fragebogen:

1) Wurde Ihr Kind seit seiner Entlassung aus der Frühgeborenenstation bis zum 30.05.2000 noch einmal oder mehrmals stationär im Krankenhaus aufgenommen?

Ja → weiter mit Frage 2) bis Frage 13)

Nein → weiter mit Frage 4) bis Frage 13)

2) War ihr Kind nach Entlassung aus der Frühgeborenenstation einmal oder mehrmals stationär im Krankenhaus?

1x

2x oder mehrmals ..

3) Stationäre Aufenthalte seit der Entlassung aus der Frühgeborenenstation:

1. stationärer Aufenthalt:

Name des Krankenhauses: _____ Ort: _____

Aufnahmedatum: / / Betreuender Arzt: _____
 Tag Monat Jahr

Wurde Ihr Kind dort wegen einer Atemwegsinfektion (Husten, Schnupfen, Atemnot, Bronchitis / Bronchiolitis, Lungenentzündung und / oder Mittelohrentzündung) behandelt?

Ja

Nein

Seite 2

7) Hat Ihr Kind Muttermilch bekommen?

Ja → falls ja, wie viele Monate? ___ ___

Nein ..

8) Wieviele Kinder haben Sie insgesamt?

1 2 3 4 mehr als 4

9) Wird eines oder werden mehrere der Geschwisterkinder in einer Kinderkrippe, einem Kindergarten oder einer Schule betreut?

Ja

Nein ..

10) Gibt es in Ihrer Familie Personen, die an allergischen Erkrankungen wie Asthma, Heuschnupfen oder Ekzem leiden?

Ja

Nein ..

11) Wieviele Personen leben insgesamt in Ihrem Haushalt?

2 3 4 5 6 mehr als 6

12) Wieviele Personen rauchen in Ihrem Haushalt?

0 1 2 3 mehr als 3

13) Name und Adresse Ihres Kinderarztes: _____

Datum, an dem der Fragebogen ausgefüllt wurde: ___ ___ / ___ ___ / ___ ___

Tag Monat Jahr

An dieser Stelle sind Ihre Bemerkungen zum Fragebogen willkommen:

Vielen lieben Dank für Ihre Mühe beim Ausfüllen !

Seite 4

Name, Vorname, Geburtsdatum

Füllen Sie bitte die folgende Einwilligungserklärung aus:

Einwilligungserklärung

Ich habe den Elternbrief und den Fragebogen gelesen und zur Kenntnis genommen.

Ich willige in die anonymisierte Verarbeitung der in dem Fragebogen enthaltenen Daten durch die Universitätskinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital im Rahmen der „Münchener RSV-Untersuchung“ ein.

Ja.....

Nein.....

Falls Ihr Kind nach seiner Entlassung aus der Frühgeborenenstation stationär im Krankenhaus behandelt wurde, kreuzen Sie bitte auch folgendes an:

Die Mitarbeiter an dieser Studie dürfen an den Krankenhäusern, in denen mein Kind wegen einer Atemwegsinfektion behandelt wurde, und bei meinem behandelnden Kinderarzt nach Krankendaten meines Kindes (z.B. Grund, Dauer und Verlauf eines Krankenhausaufenthalts) nachfragen. Ich entbinde diese in dem für die „Münchener RSV-Untersuchung“ erforderlichen Umfang von der ärztlichen Schweigepflicht.

Ja.....

Nein.....

Datum

Unterschrift des/der Erziehungsberechtigten

Bitte schicken Sie den ausgefüllten Fragebogen und die Einwilligungserklärung jetzt im beiliegenden adressierten und vorfrankierten Rückumschlag ab. Vielen Dank !

Seite 5

Danksagung

Herrn Professor Dr. Belohradsky danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit in seiner Abteilung.

Herrn Dr. Liese danke ich für die hervorragende Betreuung und große Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau Roeckl-Wiedmann danke ich für die freundliche Überlassung von Daten zu den RSV-bedingten Hospitalisationen.

Herrn Carr danke ich für die große Hilfe beim Datenmanagement.

Frau Grill danke ich für ihre Hilfestellung in statistischen Fragen.

Frau Wittendorfer und Frau Asam danke ich für ihre unermüdliche Hilfe bei der Versendung der Fragebögen.

Bei folgenden Ärzten möchte ich mich für die freundliche Zusammenarbeit und Überlassung von Patientendaten bedanken:

Herrn Dr. Münch, Herrn Prof. Dr. Simbruner, Herrn Dr. Küster, Herrn Prof. Dr. Lipowsky, Herrn Prof. Dr. Schulze, Frau Priv. Doz. Dr. Genzel, Herrn Prof. Dr. Roos, Herrn Dr. Grimberg, Frau Dr. Zimmermann, Frau Dr. Engelsberger, Herrn Priv. Doz. Dr. Peters, Herrn Dr. Kumlien, Herrn Dr. Daunderer, Herrn Dr. John, Herrn Dr. von Andrian und Herrn Dr. Schenk.

Besonders danken möchte ich den Eltern der in die Studie eingeschlossenen Frühgeborenen für die Beantwortung der Fragebögen.

Das Projekt wurde von der Firma Abbott gefördert. Für diese finanzielle Hilfe möchte ich im Namen der Arbeitsgruppe unseren Dank sagen.

Lebenslauf

Name: Birgit Fischer

geb.: 24.02.1976 in Heidelberg

Eltern: Dr. med. Brigitta Fischer, Augenärztin
Dr. rer. nat. Rolf Fischer, Chemiker

Schulen: 1982 – 1986 Tiefburg-Grundschule Heidelberg
1986 – 1995 Kurfürst-Friedrich-Gymnasium Heidelberg
1993 Lycée Jean Monnet Montpellier, Frankreich
1996 Central Oregon Community College Bend, USA

Schulabschluss: Abitur 1995

Studium: Humanmedizin
1996 – 1998 Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1998 – 2003 Ludwig-Maximilians-Universität München

Prüfungen: 2003 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Ärztin im Praktikum: seit 1.11.2003
Park-Klinik Weissensee Berlin, Abteilung für Innere Medizin