Aus der Abteilung für pädiatrische Infektiologie
in der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Retrospektive Analyse klinischer Verläufe von pädiatrischen Infektionen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)

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

vorgelegt von

Timo Böllinger
aus Sindelfingen

2022

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Johannes Hübner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Eva Grill, MPH
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Tilmann Schober
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	28.04.2022

Für meine lieben Eltern.

Vielen Dank für Eure kontinuierliche Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 9

1.1 Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) 9

1.1.1 Historie 9

1.1.2 Phylogenetische Klassifikation 9

1.1.3 Struktureller Aufbau 9

1.1.4 Gruppen und Subgruppen 11

1.1.5 Zytopathisches Charakteristikum – *Synzytienbildung* 11

1.2 Epidemiologie von RSV 11

1.2.1 Geographische Verteilung 11

1.2.2 Saisonalität 12

1.2.2.1 Saisonalität in Deutschland 12

1.2.3 Variation der Virusstämme 13

1.2.4 Übertragung und Ausbreitung 13

1.2.5 Krankheitslast 14

1.2.5.1 Krankheitslast – *Global* 14

1.2.5.2 Krankheitslast – *Westliche Welt und Deutschland* 15

1.2.6 Mortalität 17

1.3 Krankheitsbild durch RSV 18

1.3.1 Risikofaktoren 18

1.3.2 Klinische Manifestation 19

1.3.2.1 Inkubationszeit und Infektionsweg 19

1.3.2.2 Krankheitssymptome 19

1.3.2.3 Radiologie und Diagnostische Testung 20

1.3.3 Behandlung 21

1.3.4 Rekonvaleszenz und Reinfektion 23

1.3.5 RSV und pulmonale Folgeerkrankungen 24

1.3.6 Prävention 25

1.3.6.1 Protektive Faktoren 25

1.3.6.2 Prophylaxe 25
1.4 Zielsetzung 27
2 Material und Methoden 28
2.1 Material 28
2.1.1 Patientendaten 28
2.1.2 Immunfluoreszenzassays 28
2.1.3 Polymerasekettenreaktion (PCR) 29
2.1.4 Klinische Chemie und Hämatologie 30
2.2 Methoden 30
2.2.1 Auswahl der Patientenparameter 30
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten 30
2.2.3 Definition des Untersuchungszeitraums 31
2.2.4 Erfassung der Patientenparameter 31
2.2.5 Wiedervorstellung von Patienten 31
2.2.6 Umgang mit Mehrfacherfassungen von Patienten 32
2.2.7 Patientenparameter 32
2.2.7.1 Allgemeines und Epidemiologie 35
2.2.7.1.1 Stationär [Intern/Extern] 35
2.2.7.1.2 Krankenhaustage/Behandlungsdauer [Tage] 35
2.2.7.1.3 Letal [Ja/Nein/k.A.] 35
2.2.7.2 Patientencharakteristika 36
2.2.7.2.1 Körpergewicht [kg/k.A.] 36
2.2.7.2.2 Gestationsalter/SSW [Wochen/k.A.] 36
2.2.7.2.3 Frühgeburtlichkeit [Ja/Nein/k.A.] 36
2.2.7.2.4 Krankheitsdauer vor Vorstellung [Tage/k.A.] 37
2.2.7.2.5 Impfstatus (STIKO) [Komplett/Inkomplett/k.A.] 37
2.2.7.3 Diagnostik bei Vorstellung 37
2.2.7.3.1 CRP [mg/dl / k.A.] 37
2.2.7.3.2 Temperatur [°C/k.A.] 38
2.2.7.3.3 Fieber [Ja/Nein/k.A.] 38
2.2.7.3.4 Fieber anamnestisch [Ja/Nein/k.A.] 38

2.2.7.3.5 Leukozyten [G/l / k.A.] 38
2.2.7.3.6 Neutrophile Granulozyten absolut [G/l / k.A.] 39
2.2.7.3.7 Sauerstoffsättigung sO_2/SpO_2 [%/k.A.] 39
2.2.7.3.8 Apnoen [Ja/Nein/k.A.] 39
2.2.7.3.9 Sauerstoffgabe [Ja/Nein], Sauerstoff [l/min / k.A.] 40
2.2.7.3.10 Rekapillarisierungszeit $> \mathbf{2}$ Sekunden [Ja/Nein/k.A.] 40
2.2.7.3.11 Blutkultur [Ja/Nein], Ergebnis Blutkultur [Positiv/Negativ] 40
2.2.7.3.12 Ergebnis Influenza A/B-Immunfluoreszenztest [Positiv/Negativ/k.A.], Erreger Influenza-Immunfluoreszenztest [Influenza A/B] 40
2.2.7.3.13 Diagnose [ICD-10 Code/k.A./Otherwise Classified] 41
2.2.7.3.14 Relevante Dauermedikation [Ja/Nein], Wirkstoff der Dauermedikation 42
2.2.7.3.15 Palivizumabgabe [Ja/Nein] 42
2.2.7.3.16 Röntgen-Thorax bei ambulanter Vorstellung [Ja/Nein/k.A.], Ergebnis RTX [Unauffällig/Peribronchitis/Fragliche Pneumonie/Eindeutige Pneumonie] 42
2.2.7.4 Klinik/Grunderkrankungen bei ambulanter Vorstellung 43
2.2.7.4.1 Giemen [Ja/Nein/k.A.] 43
2.2.7.4.2 Feuchte Rasselgeräusche [Ja/Nein/k.A.] 43
2.2.7.4.3 (Inspiratorischer) Stridor [Ja/Nein/k.A.] 43
2.2.7.4.4 Einziehungen [Ja/Nein/k.A.] 44
2.2.7.4.5 Atemfrequenz [#/min / k.A.] 44
2.2.7.4.6 Tachypnoe [Ja/Nein/k.A.] 44
2.2.7.4.7 Herzfrequenz [#/min / k.A.] 45
2.2.7.4.8 Tachykardie [Ja/Nein/k.A.] 45
2.2.7.4.9 Husten [Ja/Nein/k.A.] 47
2.2.7.4.10 Allgemeinzustand bei Vorstellung [Gut/Reduziert/k.A.] 47
2.2.7.4.11 Nahrungsverweigerung [Ja/Nein/k.A.] 47
2.2.7.4.12 Erbrechen [Ja/Nein/k.A.] 47
2.2.7.4.13 Dehydratation [Ja/Nein/k.A.] 48
2.2.7.4.14 Bewusstseinszustand [Normal/Eingeschränkt/Bewusstlos/k.A.] 48
2.2.7.4.15 Vorerkrankungen [Ja/Nein], Kategorie Vorerkrankung [Neuromuskulär/Kardial/Pulmonal/Sonstige] 48
2.2.7.5 Stationäre Behandlung 49
2.2.7.5.1 Kategorien Sauerstoffgabe [Maske/Brille / Nicht-invasive Beatmung/ Invasive Beatmung/k.A.] 49

2.2.7.5.2 Maximaler Sauerstoffbedarf [l/min / k.A.] ... 49
2.2.7.5.3 Fieber [Ja/Nein], Dauer Fieber [Tage] ... 49
2.2.7.5.4 Antibiotikagruppen ... 49
2.2.8 Statistische Auswertung ... 50
3 Ergebnisse ... 51
3.1 Disposition der Studienpopulation ... 51
3.2 Demographie, Epidemiologie und klinische Charakteristika der Studienpopulation ... 52
3.2.1 Allgemeines und Epidemiologie ... 52
3.2.1.1 Saisonalität der Erkrankungsfälle ... 52
3.2.1.2 Epidemiologie der Behandlung der internen stationären Patienten ... 53
3.2.2 Patientencharakteristika ... 55
3.2.2.1 Verteilung des Erkrankungsalters ... 58
3.2.3 Diagnostik bei Vorstellung ... 59
3.2.4 Klinik/Grunderkrankungen bei ambulanter Vorstellung ... 65
3.2.5 Stationäre Behandlung ... 71
3.3 Demographie, Epidemiologie und klinische Charakteristika der Subgruppen A (Patienten $<$ 6 Monate) und B (Patienten $\geq$ 6 Monate) ... 74
3.3.1 Allgemeines, Epidemiologie und Patientencharakteristika der Subgruppen A und B ... 75
3.3.2 Diagnostik bei Vorstellung der Subgruppen A und B ... 78
3.3.3 Klinik/Grunderkrankungen bei ambulanter Vorstellung der Subgruppen A und B ... 84
3.3.4 Stationäre Behandlung der Subgruppen A und B ... 89
4 Diskussion ... 95
4.1 Allgemeines und Epidemiologie ... 95
4.2 Patientencharakteristika ... 99
4.3 Diagnostik bei Vorstellung ... 102
4.4 Klinik/Grunderkrankungen bei ambulanter Vorstellung ... 108
4.5 Stationäre Behandlung ... 112

5 Zusammenfassung 118

6 Literaturverzeichnis 120

7 Abkürzungsverzeichnis 131

8 Vielen Dank… 134

9 Affidavit 135

1 Einleitung

1.1 Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV)

1.1.1 Historie

Das *Humane Respiratorische Synzytial-Virus* (hRSV, hier: RSV) wurde im Jahr 1955 entdeckt als es das erste Mal von Schimpansen isoliert wurde, die an einer Coryza (Erkältung, Schnupfen) erkrankt waren. Entsprechend der klinischen Symptomatik wurde das neu identifizierte Virus als „Chimpanzee Corzya Agent“ (CCA) bezeichnet (Blount et al., 1956). Der erste Nachweis im Menschen gelang zwei Jahre später, als von zwei Kindern mit Erkrankungen der unteren Atemwege die Viren „Long“ und „Snyder“ isoliert wurden, welche nicht von CCA unterschieden werden konnten. Diese beiden Viren zeigten *in-vitro* identische zytopathische Effekte, die Bildung von Synzytien und vielkernigen Riesenzellen, und gleiche antigenische Eigenschaften wie CCA (Chanock et al., 1957).

1.1.2 Phylogenetische Klassifikation

Das *Humane Respiratorische Synzytial-Virus* (Synonym: *Humanes Orthopneumovirus*) wird zusammen mit den Spezies *Bovines Respiratorisches Synzytial-Virus* (Synonym: *Bovines Orthopneumovirus*) und *Murines Orthopneumovirus* (Synonym: *Murines Pneumonia-Virus*) in der Ordnung *Mononegavirales,* Familie *Pneumoviridae*, Gattung *Orthopneumovirus* eingeordnet. Die zweite Gattung innerhalb der Familie der *Pneumoviridae* stellt das Genus *Metapneumovirus* dar, welches die Spezies *Humanes Metapneumovirus* enthält (International Comittee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2019, International Comittee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2018).

1.1.3 Struktureller Aufbau

Das Virion von RSV besteht aus einem Nukleokapsid, das von einer Lipidbilayer-Hülle umgeben ist, welche von der Plasmamembran der Wirtszelle abstammt. Das Erbgut ist in Form einer nicht-segmentierten, antisense Einzelstrang-RNA ((−)ssRNA) organisiert und umfasst 15.222 Nukleotide (Stamm A2) (Welliver Sr and Hall, 2019, Rima et al., 2017). Es kodiert 11 Proteine

(s. Abbildung 1), die über 10 Messenger RNAs (mRNAs) transkribiert werden (die M2-mRNA besitzt zwei überlappende Open Reading Frames (ORF) und kodiert für die Proteine M2-1 und M2-2) (Welliver Sr and Hall, 2019).

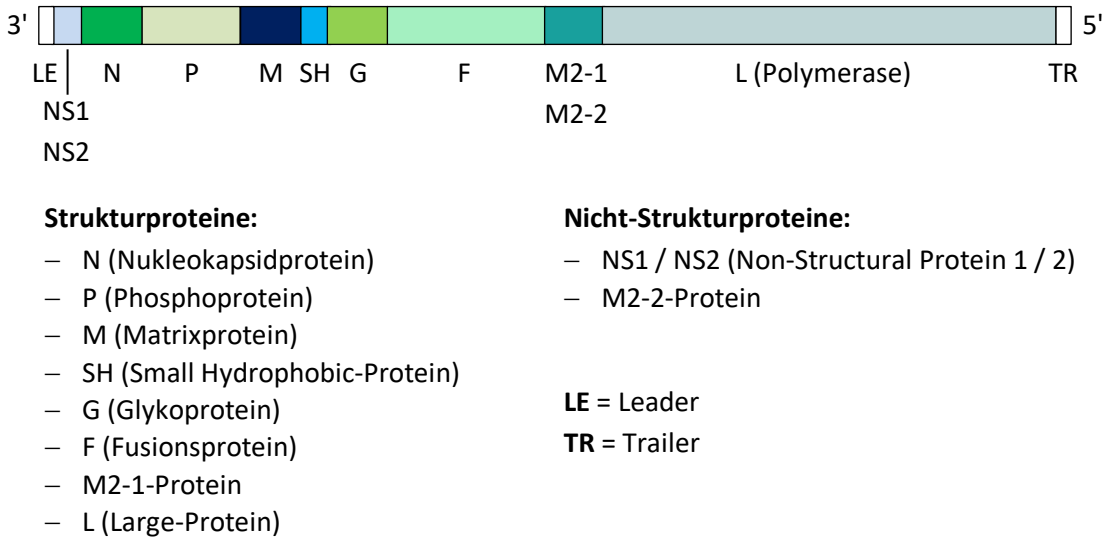

Abbildung 1: Genom des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) modifiziert nach Wertz GW et al. und Welliver Sr RC et al. (Wertz and Moudy, 2004, Welliver Sr and Hall, 2019).

Alle Proteine, bis auf NS1, NS2 (Non-Structural Protein 1 und 2) und M2-2, sind Strukturproteine. NS1 und NS2 fungieren als Antagonisten des Interferonsystems, während M2-2 einen Regulationsfaktor darstellt. Von den Strukturproteinen sind drei in der Virushülle integriert, das G-Protein (Glykoprotein), das F-Protein (Fusionsprotein) und das SH-Protein (Small Hydrophobic-Protein). Das G-Protein ist für die Anheftung des Virus an die Wirtszelle notwendig, während das F-Protein den Eintritt des Virus in die Wirtszelle durch Fusion mit deren Plasmamembran vermittelt (Wertz and Moudy, 2004, Welliver Sr and Hall, 2019). Das SH-Protein bewirkt durch Oligomerbildung als Viroporin eine Permeabilität der Virushülle (Carter et al., 2010). Die drei Strukturproteine N, P und L bilden das virale Capsid. Das N-Protein stellt das Nukleokapsidprotein dar, das P-Protein (Phosphoprotein) bildet eine Komponente des Polymerasekomplexes und das L-Protein (Large-Protein) fungiert als katalytische Untereinheit der RNA-abhängigen RNA-Polymerase. Die letzten beiden Strukturproteine sind die membran-assoziierten Matrixproteine M-Protein (Matrix-Protein) und M2-1-Protein (Transkriptionsfaktor) (Borchers et al., 2013, Welliver Sr and Hall, 2019,

Wertz and Moudy, 2004). Das M-Protein ist nach Eintritt des Virus in die Wirtszelle für die Produktion und Reifung neuer Virionen essentiell (Mitra et al., 2012).

1.1.4 Gruppen und Subgruppen

Aufgrund von Variationen der isolierten RSV-Stämme werden die beiden Hauptgruppen A und B unterschieden, die wiederum in die Subgruppen A1, A2 und B1, B2 unterteilt werden (Welliver Sr and Hall, 2019, Rima et al., 2017). Der primäre Unterschied zwischen den beiden Gruppen A und B liegt im Aufbau des G-Proteins, dessen Aminosäuresequenz sich zwischen RSV A und RSV B um ungefähr 50% unterscheidet. Auch die Unterschiede innerhalb einer Gruppe sind wesentlich auf Variationen innerhalb des G-Proteins zurückzuführen. Im Gegensatz dazu ist die Aminosäuresequenz des F-Proteins relativ konserviert, weshalb gegen das F-Protein gerichtete Antikörper zwischen RSV A und RSV B kreuzreaktiv sind (Welliver Sr and Hall, 2019).

1.1.5 Zytopathisches Charakteristikum – *Synzytienbildung*

Der charakteristische zytopathische Effekt von RSV in kontinuierlichen Zelllinien ist die Bildung von Synzytien mit eosinophilen, zytoplasmatischen Einschlüssen. Die Synzytien treten normalerweise 2 bis 7 Tage nach Inokulation auf und lösen sich innerhalb von etwa 4 Tagen wieder vollständig auf (Welliver Sr and Hall, 2019).

1.2 Epidemiologie von RSV

1.2.1 Geographische Verteilung

Infektionen mit RSV treten weltweit auf und alle Regionen können eine jährliche RSV-Aktivität verzeichnen. Der Zeitpunkt, die Länge und die Intensität der RSV-Ausbrüche unterliegen jedoch geographischen Unterschieden (Welliver Sr and Hall, 2019).

1.2.2 Saisonalität

In gemäßigten Gegenden treten Erkrankungen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus vor allem während der kälteren Jahreszeit auf (Welliver Sr and Hall, 2019, Obando-Pacheco et al., 2018). So beginnt in den Ländern der Nordhalbkugel die RSV-Epidemie typischerweise zwischen September und Dezember (Obando-Pacheco et al., 2018). Daten aus den USA belegen beispielhaft den typischen Start der RSV-Aktivität im November oder Dezember, den Gipfel im Januar oder Februar und das Ende im März oder April (Centers for Disease Control and Prevention, 2011, Centers for Disease Control and Prevention, 2013, Rose et al., 2018). In den meisten Ländern der südlichen Hemisphäre hingegen beginnt die RSV-Epidemie zwischen März und Juni (Obando-Pacheco et al., 2018).

Unabhängig von der geographischen Lage betragen in den meisten Ländern auf beiden Hemisphären die RSV-Saisons insgesamt $5-6$ Monate. Eine Ausnahme zu diesem Muster findet sich in Ländern in Äquatornähe und tropischen Regionen mit einer hohen Luftfeuchtigkeit. Hier kann primär während der Regenzeit, insgesamt bis zu 10 Monaten, RSV-Aktivität verzeichnet werden, wobei eine Grundaktivität das ganze Jahr besteht (Obando-Pacheco et al., 2018). Darüber hinaus zeigen auch Gegenden mit kälteren Temperaturen während des gesamten Jahres eine annährend kontinuierliche RSV-Aktivität (Yusuf et al., 2007).

Unabhängig von der Hemisphäre ist die beobachtete Saisonalität innerhalb der meisten Regionen weitestgehend konstant. Es können zwar Variationen von Jahr zu Jahr bestehen, jedoch unterscheidet sich in den meisten Ländern der Beginn, das Ende und/oder der Gipfel der RSV-Aktivität normalerweise nur um $1-3$ Wochen von Saison zu Saison (Obando-Pacheco et al., 2018).

1.2.2.1 Saisonalität in Deutschland

Eine Studie zur RSV-Saisonalität in Kiel untersuchte von Juli 1994 bis Juni 2001 die saisonalen Hospitalisationsraten RSV-positiver Kinder. Die RSV-Saisons von $1994/95$ bis $1996/97$ begannen zwischen Dezember und Januar und endeten zwischen März und Mai („späte Saisons“). Ab $1997/98$ konnte ein 2-Jahresrhythmus festgestellt werden, bei welchem eine späte Saison von einer „frühen Saison“ (Beginn zwischen September und Oktober) gefolgt

wurde. Unabhängig dieser Beobachtung betrug die Dauer der RSV-Saisons $5 - 7$ Monate (Weigl et al., 2002b).

1.2.3 Variation der Virusstämme

RSV A und RSV B zirkulieren gewöhnlicherweise gleichzeitig während eines Ausbruchs. Der Anteil der zirkulierenden Stämme jeder Gruppe kann hierbei saisonal und geographisch variieren, wie auch die Prädominanz der Subgruppen von RSV A und RSV B (Sato et al., 2005, Parveen et al., 2006, Anderson et al., 1991). In den meisten Gegenden gehören die gewöhnlicherweise vorherrschenden Stämme Gruppe A an (Welliver Sr and Hall, 2019, Shi et al., 2017). Beispielsweise zeigte eine Untersuchung von 1209 RSV-Isolaten hospitalisierter und ambulanter Kinder über einen Zeitraum von 15 Jahren in Rochester, New York, eine starke Prädominanz von RSV A-Stämmen während 9 Jahren und relative gleiche Anteile von RSV A- und RSV B-Stämmen während 4 Jahren. Ein Vorherrschen von RSV B-Stämmen konnte lediglich während 2 Jahren festgestellt werden (Hall et al., 1990). Ebenfalls ist RSV A mit schwerwiegenderen Krankheitsverläufen assoziiert (Shi et al., 2017).

1.2.4 Übertragung und Ausbreitung

RSV scheint üblicherweise durch ein älteres Kind mit täglichem Kontakt zu anderen Kindern in eine Familie eingeführt zu werden, wo anschließend eine effektive Ausbreitung erfolgt. Aus diesem Grund tritt eine ernsthafte RSV-assoziierte Erkrankung im Säuglingsalter häufig nach einer milden Erkältung eines älteren Geschwisterkindes auf (Hall et al., 1976b).

Die Übertragung von RSV scheint hauptsächlich über 2 Modi zu erfolgen: (1) Direkte Inokulation großer Tröpfchen ($Ø\ 10 - 100\ \mu m$) über engen Kontakt ($\leq 0{,}9\ m$) durch z.B. Niesen oder Husten. (2) Auto-Inokulation nach der Berührung kontaminierter Oberflächen. Eine Infektion durch kleine Tröpfchen ($Ø < 10\ \mu m$) über eine größere Distanz ($\geq 1{,}8\ m$) hinweg scheint hingegen unwahrscheinlicher (Hall and Douglas, 1981, Hall, 2007). Vor diesem Hintergrund ist eine stationäre Isolation infizierter Säuglinge aus wissenschaftlicher Sicht nicht unbedingt sinnvoll (Hall and Douglas, 1981), wird jedoch üblicherweise empfohlen (Robert Koch-Institut, 2011).

RSV aus frisch isoliertem Nasensekret von an einer Bronchiolitis oder Pneumonie erkrankten Säuglingen konnte in einem Experiment für bis zu 6 Stunden von Arbeitsflächen, für bis zu 1,5 Stunden von Gummihandschuhen, für $30 - 45\,min$ von Arbeitskitteln und Papiertaschentüchern und für bis zu $20\,min$ von Haut isoliert werden. Weitere Untersuchungen zeigten, dass infektiöses Virus von kontaminierten Gegenständen auf Hände übertragen werden kann und von diesen wiederum für bis zu $25\,min$ isolierbar ist. Ebenfalls konnte RSV von Haut, die Kontakt mit infizierten Händen hatte, isoliert werden, was die Möglichkeit einer Hand-zu-Hand-Übertragung veranschaulicht (Hall et al., 1980).
Das virale Shedding (nachgewiesen durch Virusisolierung in Zellkultur) von RSV durch Kleinkinder beträgt durchschnittlich 6,7 Tage (Range: $1 - 21$ Tage). Kinder < 1 Monat und mit pulmonaler Konsolidierung zeigen eine quantitativ höhere Virusausscheidung, während eine Erkrankung der unteren im Vergleich zu den oberen Atemwegen mit einem längeren Shedding korreliert (Hall et al., 1976a). Darüber hinaus besteht auch bei einer RSV-Erkrankung eine Korrelation zwischen Erkrankungsschwere und Höhe der Viruslast (DeVincenzo et al., 2005).

1.2.5 Krankheitslast

1.2.5.1 Krankheitslast – *Global*

Akute Erkrankungen der unteren Atemwege (ALRI = Acute Lower Respiratory Tract Infection) stellen global eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität im Kleinkindalter dar (Liu et al., 2016, Nair et al., 2013). Das Respiratorische Synzytial-Virus ist weltweit die häufigste Ursache einer ALRI im Kindesalter und eine der Hautpursachen für Hospitalisationen aufgrund von schwerwiegenden, akuten Erkrankungen der unteren Atemwege (Nair et al., 2010). In 2015 verursachte RSV global $33{,}1\,Mio.$ ALRI-Episoden und $3{,}2\,Mio.$ Hospitalisationen bei Kindern < 5 Jahren. Hierbei bestand die größte Inzidenz von RSV-ALRI bei Kindern < 6 Monaten, auf welche $1{,}4\,Mio.$ Krankenhausaufenthalte entfielen. Insgesamt lag im weltweiten Vergleich mit $30\,Mio.$ RSV-ALRI-Episoden die Hauptkrankheitslast bei Kindern im Alter von $0 - 4$ Jahren in „Low and Middle Income Countries“ (LMIC). $2{,}8\,Mio.$ RSV-ALRI-Fälle traten in „High-Income Countries“ auf. 5 Länder, Indien, China, Nigeria, Pakistan und

Indonesien, machten ungefähr die Hälfte der globalen RSV-ALRI-Krankheitslast aus (Shi et al., 2017).

Zusammenfassend ist damit das Respiratorische Synzytial-Virus der wichtigste respiratorische Krankheitserreger des Säuglings- und Kleinkindalters und stellt weltweit die Hauptursache von Hospitalisationen aufgrund von Bronchiolitiden und Pneumonien bei Säuglingen dar (Welliver Sr and Hall, 2019).

1.2.5.2 Krankheitslast – *Westliche Welt und Deutschland*

In den USA werden jährlich ca. $2{,}1\ Mio.$ Kinder unter 5 Jahren aufgrund einer RSV-Infektion medizinisch behandelt (Hall et al., 2009). Ungefähr 57.000 bis 125.000 Kinder werden aufgrund ihrer RSV-assoziierten Erkrankung bzw. Bronchiolitis oder Pneumonie pro Jahr hospitalisiert (Hall et al., 2009, Shay et al., 1999, Welliver Sr and Hall, 2019). Dabei ist die jährliche Rate an stationären Behandlungen aufgrund von RSV im Vergleich zu jener durch Influenza ungefähr 3-mal so hoch für Kinder < 5 Jahren und ungefähr $6 - 8$-mal so hoch während des ersten Lebensjahres (Iwane et al., 2004, Nicholson et al., 2006). Hinzu kommen RSV-assoziierte Notfallambulanzaufenthalte und ambulante Arztbesuche, die bei Kindern < 5 Jahren ungefähr 9- bzw. 27-mal so häufig auftreten wie Krankenhausbehandlungen. Insgesamt werden 3% der < 5 Jahre alten Kinder mit RSV-Erkrankungen hospitalisiert, 25% werden in Notfallambulanzen und 73% in Arztpraxen behandelt (Hall et al., 2009).

Populationsbasierte Daten aus den USA ergeben geschätzte, RSV-assoziierte Hospitalisationsraten von $17 - 18{,}5/1.000$ für Kinder < 6 Monaten und von $5{,}1 - 7{,}4/1.000$ für Säuglinge im Alter von $6 - 11$ Monaten. Für Kinder < 5 Jahren liegt die Rate an stationären Behandlungen insgesamt bei $3 - 3{,}5/1.000$ (Iwane et al., 2004, Hall et al., 2009). Höhere populationsbasierte US-Hospitalisationsraten für RSV ergeben sich bei der Analyse von Krankenhausentlassungsdiagnosen. Hier ergeben sich für Kinder < 6 Monaten Hospitalisationsraten von $41{,}9/1.000$, für $6 - 11$ Monate alte Säuglinge von $12{,}8/1.000$ und für Kinder < 1 Jahr von $23{,}5 - 27{,}4/1.000$ (Holman et al., 2004, Zhou et al., 2012). Kinder der Urbevölkerung Amerikas und Alaskas besitzen ein höheres Hospitalisationsrisiko (Holman et al., 2004). Die populationsbasierten, geschätzten Daten für RSV-bedingte Besuche der

Notfallambulanz und von Arztpraxen ergeben für < 5-Jährige $27/1.000$ respektive $80/1.000$ (Hall et al., 2009).

In Deutschland werden ungefähr 10.000 Säuglinge pro Jahr aufgrund einer RSV-assoziierten Erkrankung hospitalisiert (Weigl et al., 2001). Jährliche, stationäre Aufenthalte aufgrund einer RSV-LRTI (Lower Respiratory Tract Infection) bei Kindern im Alter von $0 - 3$ Jahren betragen 26.524 (Forster et al., 2004). Die populationsbezogenen, RSV-bedingten Hospitalisationsraten für die Stadt Kiel und Umgebung ergeben für Kinder < 1 Jahr $12{,}1/1.000$ und für < 2-Jährige $7{,}3/1.000$ (Weigl et al., 2001). Für Kinder im Alter von $0 - 3$ Jahren werden die nationalen Hospitalisationsraten aufgrund einer RSV-assoziierten Erkrankung der unteren Atemwege mit $11{,}2/1.000$ angegeben. Damit sind die Raten an deutschlandweiten Krankenhausaufenthalten in der Altersgruppe $0 - 3$ Jahre aufgrund einer RSV-LRTI $4{,}3$-mal so hoch wie die Hospitalisationen aufgrund einer Parainfluenza-LRTI und $9{,}3$-mal so hoch wie die Krankenhausaufenthalte aufgrund einer LRTI durch Influenza (Forster et al., 2004).
Für Kinder mit geringerem Gestationsalter ergeben sich für Kiel und Umgebung leicht erhöhte Hospitalisationsraten. So werden die Raten an Krankenhausaufenthalten aufgrund einer RSV-assoziierten Erkrankung für Kinder < 2 Jahren mit einem Gestationsalter von < 32 Wochen bzw. $32 - 37$ Wochen mit $20{,}3/1.000$ bzw. $12/1.000$ angegeben (Weigl et al., 2001).
Die Rate an RSV-assoziierten Infekten der unteren Atemwege in pädiatrischen Praxen beträgt für Kinder in der Altersgruppe $0 - 3$ Jahre deutschlandweit $7{,}7/100$. Analog zu den nationalen Hospitalisationsraten aufgrund einer RSV-LRTI ist hierbei die Rate an Infektionen der unteren Atemwege durch RSV im Vergleich zu Parainfluenza $2{,}1$-fach und im Vergleich zu Influenza 7-fach erhöht (Forster et al., 2004).

Europäische Daten zeigen ähnliche Ergebnisse wie aus Deutschland und den USA. Eine Studie aus Nordspanien ergab Hospitalisationsraten aufgrund einer RSV-assoziierten, akuten Infektion der Atemwege von $39{,}4/1.000$ bei < 6 Monate alten Kindern, von $10{,}8/1.000$ bei Säuglingen im Alter von $6 - 11$ Monaten und von $3/1.000$ bei Kindern im Alter von $1 - 2$ Jahren (Cilla et al., 2009). Daten aus Stockholm und Lyon zeigen Raten stationärer Behandlungen aufgrund einer Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus bei < 1-

Jährigen von $8 - 14/1.000$ bzw. $14{,}5/1.000$ (Eriksson et al., 2002, Kramer et al., 2018). Und auch Studienresultate aus Dänemark, welche RSV-assoziierte Hospitalisationsraten bei Kindern im Alter von $6 - 11$ Monaten von $13{,}1/1.000$, bei Säuglingen < 1 Jahr von $29{,}4/1.000$ und bei $1 - 2$-jährigen Kindern von $6{,}3/1.000$ zeigen, sind mit den bisher dargestellten Daten vergleichbar (Jepsen et al., 2018).

1.2.6 Mortalität

In 2010 starben weltweit geschätzt 234.000 Kinder < 5 Jahren aufgrund einer RSV-assoziierten Infektion der unteren Atemwege (Lozano et al., 2012). Für das Jahr 2017 werden in der gleichen Altersgruppe die Todesfälle aufgrund einer RSV-Pneumonie mit 104.410 $(15{,}3/100.000)$ angegeben (GBD 2017 Causes of Death Collaborators, 2018). Bei Kindern im Alter von $28 - 364$ Tagen sind global $6{,}7\%$ der Todesfälle auf eine RSV-LRTI zurückzuführen. Damit verursacht in dieser Altersgruppe nur Malaria als singulärer Krankheitserreger mehr Todesfälle als das Respiratorische Synzytial-Virus (Lozano et al., 2012). Es ist allerdings zu beachten, dass die verfügbaren RSV-Morbiditäts- und -Mortalitätsdaten substantielle jährliche Schwankungen aufweisen (Shi et al., 2017, Nair et al., 2010). Insgesamt haben die weltweiten Todesfälle aufgrund einer RSV-assoziierten Infektion der unteren Atemwege bzw. RSV-Pneumonie seit 1990 um mehr als die Hälfte abgenommen (Lozano et al., 2012, GBD 2017 Causes of Death Collaborators, 2018).
Für das Jahr 2015 wird geschätzt, dass global 59.600 hospitalisierte Patienten < 5 Jahren aufgrund einer RSV-vermittelten ALRI starben (Shi et al., 2017). Insgesamt ereignen sich allerdings 81% der Todesfälle bei < 5-Jährigen aufgrund einer akuten, schwerwiegenden Infektion der unteren Atemwege außerhalb des Krankenhauses (Nair et al., 2013).

Im weltweiten Vergleich liegt die Hauptkrankheitslast durch das Respiratorische Synzytial-Virus mit den höchsten Mortalitätsraten in Entwicklungsländern, wo sich 99% der Todesfälle aufgrund einer RSV-ALRI ereignen (Shi et al., 2017, Nair et al., 2010). In der industrialisierten Welt sind tödlich verlaufende RSV-Infektionen bei Kindern selten (Shi et al., 2017, Welliver Sr and Hall, 2019). Daten aus den USA bei Kindern < 2 Jahren, die aufgrund einer RSV-Infektion 2010 und 2011 hospitalisiert wurden, ergaben beispielsweise < 70 Todesfälle/Jahr, wobei

die meisten letalen Verläufe bei Kindern mit chronischen Grunderkrankungen oder akuten Begleiterkrankungen auftraten (Byington et al., 2015). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich ebenfalls in einer deutschen Studie zur RSV-LRTI-Krankheitslast bei Patienten < 3 Jahren, in welcher die Case Fatality Rate (CFR) $0{,}27\%$ betrug und alle 5 Todesfälle bei Kindern mit einer chronischen Grunderkrankung auftraten (Forster et al., 2004).

1.3 Krankheitsbild durch RSV

1.3.1 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren einer RSV-assoziierten Infektion der unteren Atemwege und/oder Hospitalisierung zählen: Niedriges Geburtsgewicht (Shi et al., 2015), männliches Geschlecht (Shi et al., 2015, Homaira et al., 2016), Geschwisterkinder/Kinder im Haushalt im Alter von $4 - 5$ Jahren (Shi et al., 2015, Stranak et al., 2016), Rauchexposition durch Familienmitglieder im Haushalt/durch die Mutter während der Schwangerschaft (Shi et al., 2015, Stranak et al., 2016, Homaira et al., 2016), positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen (Shi et al., 2015, Stranak et al., 2016), fehlendes Stillen (Shi et al., 2015), Leben vieler Personen im gleichen Haushalt („Crowding“) (Shi et al., 2015), mütterliches Alter ≤ 25 Jahre bei Entbindung (Stranak et al., 2016, Homaira et al., 2016), Alter < 6 Monaten zur Beginn der RSV-Saison/Geburt während der ersten Hälfte der RSV-Saison (Sommer et al., 2011, Homaira et al., 2016), Mehrlingsgeburt (Homaira et al., 2016), Multiparität (Homaira et al., 2016) und Aufwachsen in Höhenlagen (Choudhuri et al., 2006). Als umstritten gelten die Risikofaktoren niedriges Bildungsniveau der Eltern (Sommer et al., 2011, Shi et al., 2015, Stranak et al., 2016), Krippenbesuch (Shi et al., 2015, Sommer et al., 2011) und Verunreinigung der Innenraumluft (Holzofen im Haushalt) (Shi et al., 2015).

Neben den dargestellten Risikofaktoren für eine RSV-vermittelte LRTI und/oder Hospitalisierung erhöhen eine Reihe verschiedener Grunderkrankungen bzw. Konditionen das Risiko für schwerwiegende RSV-Verläufe. Zu diesen zählen: Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Kongenitale Herzerkrankung (CHD), neuromuskuläre Erkrankung (neuromuscular Impairment), Immundefizienz/Immunsuppression, Trisomie 21 und Frühgeburtlichkeit (Sommer et al., 2011, Shi et al., 2015).

1.3.2 Klinische Manifestation

1.3.2.1 Inkubationszeit und Infektionsweg

Die experimentelle Infektion von erwachsenen Freiwilligen mit RSV zeigte in zwei Studien eine Inkubationszeit von durchschnittlich $3{,}5 - 4{,}6$ Tagen (Range: $3 - 6$ Tage). Nach diesem Zeitraum stiegen die Viruslast und die Krankheitsbeschwerden an, gipfelten ungefähr gleichzeitig $5 - 6$ Tage *post infectionem* und nahmen daraufhin wieder gemeinsam ab (Bagga et al., 2013, DeVincenzo et al., 2010). Eine ähnliche Inkubationszeit ergab ebenfalls die experimentelle Infektion von Paviansäuglingen mit RSV im Tiermodell. Hier zeigten sich ca. $2 - 4$ Tage *post infectionem* als erste Krankheitssymptome ein Anstieg der Respirationsrate und ein Abfall der O_2-Sättigung (Papin et al., 2013).

Die Eintrittspforte für das Respiratorische Synzytial-Virus in den menschlichen Körper stellt der obere Respirationstrakt dar. Die Hauptrouten der Infektion sind hierbei Nase und Augen. Eine Inokulation über den Mund führt deutlich seltener zu einer Infektion (Welliver Sr and Hall, 2019).

1.3.2.2 Krankheitssymptome

Die Primärinfektion eines Kindes mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus ist fast immer symptomatisch. Das klinische Erscheinungsbild kann hierbei von einer milden Erkrankung der oberen Atemwege (URTI) oder Otitis media bis hin zu einer schwerwiegenderen Infektion der unteren Atemwege (LRTI) in Form einer Bronchiolitis oder Pneumonie reichen (Welliver Sr and Hall, 2019, Borchers et al., 2013). Eine Beteiligung der unteren Atemwege tritt bei ca. $15 - 50\%$ der Säuglinge und Kleinkinder mit einer primären RSV-Infektion auf und bedarf bei $1 - 3\%$ einer jährlichen Geburtenkohorte einer Hospitalisierung. Das höchste Risiko tragen hierbei Säuglinge im Alter von $2 - 6$ Monaten (Borchers et al., 2013).

Die Bronchiolitis ist die häufigste Form einer RSV-assoziierten Infektion der unteren Atemwege und tritt typischerweise bei Säuglingen und Kleinkindern in den ersten beiden Lebensjahren auf (Borchers et al., 2013, Smith et al., 2017). Gleichzeitig stellt RSV den häufigsten Erreger einer Bronchiolitis dar (Smith et al., 2017). Patienten mit einer RSV-Bronchiolitis zeigen üblicherweise für $2 - 4$ Tage Symptome des oberen Respirationstraktes,

wie Fieber, Rhinorrhoe oder eine verstopfte Nase, auf welche dann Symptome des unteren Respirationstraktes folgen. Das erste Anzeichnen einer Beteiligung des unteren Respirationstraktes ist das Zunehmen von Husten. Später folgen dann Symptome wie Tachypnoe, Dyspnoe, angestrengte Atmung und Nahrungsverweigerung. In der klinischen Untersuchung zeigen sich gewöhnlicherweise Giemen und Rasselgeräusche sowie Zeichen einer verstärkten Atemarbeit, wie Stöhnen, Nasenflügeln oder interkostale/subkostale/ juguläre Einziehungen (Smith et al., 2017, Welliver Sr and Hall, 2019). Insgesamt verläuft eine RSV(+) Bronchiolitis schwerwiegender als eine RSV(−) Bronchiolitis und ist mit einer längeren Hospitalisierung assoziiert (Stollar et al., 2014, Garcia et al., 2010).

1.3.2.3 Radiologie und Diagnostische Testung

Bronchiolitis und Pneumonie sind klinisch und radiologisch nur sehr schwer zu unterscheiden und liegen häufig gleichzeitig vor. Röntgenologisch zeigt sich bei einer Bronchiolitis typischerweise eine Überblähung der Lunge mit einer erhöhten Strahlendurchlässigkeit kombiniert mit abgeflachten Zwerchfellen und peribronchiolären Verdickungen. Darüber hinaus können fleckige Atelektasebereiche bestehen, die in ihrem Aussehen pneumonischen Infiltraten ähneln und daher fehlinterpretiert werden können. Seltener werden interstitielle Infiltrate einer Pneumonitis beobachtet (Welliver Sr and Hall, 2019). Trotz der radiologischen Zeichen ist die Bronchiolitis eine klinische Diagnose und sollte laut aktueller, amerikanischer Bronchiolitis-Leitlinie aufgrund von Anamnese und körperlicher Untersuchung gestellt werden. Die Anfertigung einer röntgenologischen Lungenaufnahme sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden, sondern Fällen mit Anzeichen einer Atemwegskomplikation (wie z.B. Pneumothorax) oder deutlich angestrengter Atmung, die eine Aufnahme auf die Intensivstation erfordert, vorbehalten bleiben (Ralston et al., 2015). Es konnte gezeigt werden, dass die Durchführung eines Röntgen-Thorax bei Kindern mit Erkrankungen der unteren Atemwege, die sich ambulant vorstellten, mit einer erhöhten Antibiotika-verabreichung, bei fehlendem verbesserten klinischen Verlauf, assoziiert ist (Swingler et al., 1998, Schuh et al., 2007). Ebenfalls sind Daten, die eine gute Korrelation von Krankheitsschwere einer Bronchiolitis und röntgenologischem Lungenbild belegen, insuffizient (Ralston et al., 2015).

Die routinemäßige Durchführung einer virologischen Diagnostik bei Kindern mit Bronchiolitis wird laut aktueller, amerikanischer Bronchiolitis-Leitlinie nicht empfohlen. Eine Ausnahme hiervon stellen hospitalisierte Säuglinge mit Bronchiolitis dar, die eine monatliche Prophylaxe mit Palivizumab erhalten. Hier sollte eine virologische Testung durchgeführt werden, da aufgrund einer geringen Wahrscheinlichkeit einer zweiten RSV-Infektion im selben Jahr im Falle einer RSV-Durchbruchsinfektion die monatliche Prophylaxe mit Palivizumab beendet werden kann (Ralston et al., 2015). Eine deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung pädiatrischer RSV-Erkrankungen liegt bislang nicht vor.

1.3.3 Behandlung

Für die meisten Kinder mit einer RSV-assoziierten Infektion der unteren Atemwege ist eine supportive Therapie („supportive care“) ausreichend (Welliver Sr and Hall, 2019, Smith et al., 2017). Diese besteht bei einer akuten RSV-Bronchiolitis aus der Aufrechterhaltung einer Sauerstoffsättigung $\geq 90\%$ sowie des Ernährungs- und Hydrierungsstatus (Smith et al., 2017). Überschreitet die Oxyhämoglobinsättigung 90% kann sich nach aktueller Bronchiolitis-Leitlinie der American Academy of Pediatrics (AAP) der behandelnde Arzt dafür entscheiden keinen Sauerstoff zu verabreichen. Es bleibt allerdings festzuhalten, dass es sich hierbei um eine schwache Empfehlung handelt, die auf Evidenz geringer Qualität beruht. Ebenfalls beim behandelnden Arzt liegt nach amerikanischer Leitlinie die Entscheidung bei Kindern mit diagnostizierter Bronchiolitis auf eine kontinuierliche, pulsoxymetrische Überwachung zu verzichten (Ralston et al., 2015).

Die Aufrechterhaltung des Ernährungs- und Hydrierungsstatus ist bei Kleinkindern mit Bronchiolitis ein wichtiger Bestandteil der Behandlung. Übersteigt die Respirationsrate $60 - 70$ Atemzüge/Minute kann die orale Nahrungsaufnahme beeinträchtigt sein, insbesondere wenn eine starke Rhinorrhoe vorliegt (Smith et al., 2017, Ralston et al., 2015). Darüber hinaus besteht in der akuten Phase einer RSV-Bronchiolitis ein erhöhtes Aspirationsrisiko, selbst wenn sich das Kind klinisch stabil präsentiert (Khoshoo and Edell, 1999). Vor diesem Hintergrund sollte bei Säuglingen mit einer diagnostizierten Bronchiolitis, bei denen der Erhalt

der Hydrierung oral nicht gewährleistet ist, eine nasogastrische oder intravenöse Flüssigkeitsverabreichung erfolgen (Ralston et al., 2015).

Säuglingen mit einer diagnostizierten Bronchiolitis sollten keine Bronchodilatatoren, wie z.B. Salbutamol, verabreicht werden (Ralston et al., 2015, Smith et al., 2017). In einem Cochrane Review konnte trotz einer leichten Verbesserung von klinischen Symptom-Scores im ambulanten Setting kein Anstieg der Sauerstoffsättigung, keine Abnahme an stationären Aufnahmen, keine Verkürzung der Hospitalisationsdauer und keine Reduktion der Krankheitsdauer durch den Einsatz von Bronchodilatatoren gezeigt werden. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der beobachteten Nebenwirkungen, wie Tachykardie, Sauerstoff-entsättigung und Tremor, sowie der assoziierten Behandlungskosten sind Bronchodilatatoren in der Routinebehandlung von Bronchiolitiden nicht effektiv (Gadomski and Scribani, 2014). Ebenfalls sollten bei Konformität mit der amerikanischen Leitlinie Säuglingen und Kindern mit einer Bronchiolitis weder Epinephrin noch systemische Kortikosteroide verabreicht werden (Ralston et al., 2015). Ein Cochrane Review ergab keinen Effekt von systemischen oder inhalativen Glukokortikoiden auf die Hospitalisationsrate oder die Länge des stationären Aufenthaltes (Fernandes et al., 2013). Es besteht zwar keine Evidenz für kurzfristige Nebenwirkungen durch eine Kortikosteroidtherapie bei einer Bronchiolitis, jedoch konnte gezeigt werden, dass sich durch deren Anwendung die Dauer und das Ausmaß des viralen Sheddings verlängert bzw. erhöht (Ralston et al., 2015, Hall et al., 1986).

In der Notaufnahme wird die Anwendung vernebelter, hypertoner Kochsalzlösung zur Behandlung von Säuglingen und Kindern mit einer diagnostizierten Bronchiolitis nicht empfohlen, während eine stationäre Nutzung erwogen werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von 3%-tiger Kochsalzlösung für > 24 Stunden die Symptome einer milden bis moderaten Bronchiolitis verbessert und in Situationen, in welchen die durchschnittliche Hospitalisationsdauer 3 Tage überschreitet, zu einer Verkürzung des stationären Aufenthaltes führt. Eine Effektivität bei kurzzeitiger Anwendung oder eine Reduktion der Hospitalisationsrate bei Gebrauch in der Notfallambulanz konnte nicht festgestellt werden (Ralston et al., 2015).

Antibiotika sollten bei Säuglingen und Kleinkinder mit diagnostizierter Bronchiolitis laut amerikanischer Bronchiolitis-Leitlinie nicht angewandt werden, es sei denn es besteht eine

gleichzeitige bakterielle Infektion oder ein starker Hinweis hierfür. Ebenfalls wird bei einer Bronchiolitis die Durchführung physiotherapeutischer Anwendungen der Brust nicht empfohlen (Ralston et al., 2015). Widersprüchliche Ergebnisse bestehen bezüglich des Absaugens von Schleim aus dem Nasopharynx. Obwohl das Absaugen von Nasensekret eine vorrübergehende Erleichterung bei einer verstopften Nase oder Verlegung der oberen Atemwege darstellen kann, konnten Mussman GM et al. zeigen, dass eine erhöhte Rate an „tiefem“ Absaugen mit einer verlängerten Hospitalisationsdauer von Säuglingen mit Bronchiolitis assoziiert ist (Ralston et al., 2015, Mussman et al., 2013). Andererseits belegt die gleiche Studie, dass bei Säuglingen mit Bronchiolitis ein fehlendes, regelmäßiges, nicht-invasives Absaugen von Nasensekret alle 4 Stunden ebenfalls zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes führt (Mussman et al., 2013).

1.3.4 Rekonvaleszenz und Reinfektion

Säuglinge, die mit einer RSV-assoziierten Bronchiolitis oder Pneumonie hospitalisiert werden, zeigen gewöhnlicherweise innerhalb von 24 bis 48 Stunden eine klinische Besserung (Welliver Sr and Hall, 2019). Die mittlere Dauer bis zur Symptomfreiheit beträgt bei Kindern < 12 Monaten mit erstmaliger Bronchiolitis 15 Tage, wobei 25% der Säuglinge nach 21 Tagen noch symptomatisch sind (Petruzella and Gorelick, 2010). Die *Restitutio ad integrum* auf histologischer Ebene nimmt deutlich mehr Zeit in Anspruch. In einer 2005 veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass Zilienverlust und epitheliale Abnormalitäten nach einer Bronchiolitis mit Hospitalisierung bei Kindern im 1. Lebensjahr im Durchschnitt für $13 - 17$ Wochen bestehen (Wong et al., 2005).

Reinfektionen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus treten das gesamte Leben auf, vom Kleinkind- bis zum höheren Erwachsenenalter (Welliver Sr and Hall, 2019). Bei Kindern, die in ihren ersten 12 Lebensmonaten mit RSV infiziert werden kommt es bei ca. 75% im zweiten Lebensjahr zu einer Reinfektion. Mit zunehmendem Alter sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Reinfektion, sodass diese im 3. Lebensjahr nur noch bei ca. 45% und im 4. Lebensjahr lediglich bei ca. 33% der Kinder auftritt. Dabei sinkt das Risiko einer Reinfektion mit der Anzahl der vorausgegangenen Infektionen und ist invers mit dem präexistierenden Antikörpertiter

korreliert (Glezen et al., 1986). Ca. 98% der Kinder erleiden eine Primärinfektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus und jeweils ca. 75% bzw. ca. 65% eine zweite und dritte Infektion (Henderson et al., 1979). Obgleich die Avidität und die Titer RSV-spezifischer Antikörper bei Kindern mit steigendem Alter zunehmen konnte eine Studie bei Erwachsenen mit experimenteller, repetitiver RSV-Inokulation zeigen, dass selbst bei den höchsten Antikörpertitern in 25% der Fälle eine Reinfektion auftritt und der antikörpervermittelte Reinfektionsschutz inkomplett und nur von kurzer Dauer ist (Meurman et al., 1992, Hall et al., 1991).

Das Alter und die Gesamtzahl an Infektionen beeinflussen die klinische Manifestation einer RSV-Infektion bei Kindern. Mit zunehmendem Alter bei Primärinfektion steigt die Rate an milden oder auf den oberen Respirationstrakt begrenzten Erkrankungen, während die Beteiligung des unteren Respirationstraktes zurückgeht. Ein ähnliches Bild zeigt sich bezüglich wiederholt auftretender RSV-Infektionen bei Kindern. Von der Primärinfektion über wiederholte Reinfektionen nimmt der Anteil an Erkrankungen des unteren Respirationstraktes, an Paukenergüssen sowie an febrilen Verläufen ab. Der Anteil an Erkrankungen mit einer milden oder auf den oberen Respirationstrakt begrenzten Symptomatik nimmt zu. Dennoch bleiben im Alter von $1-3$ Jahren ca. 97% der Infektionen symptomatisch (Henderson et al., 1979). Auch im Erwachsenenalter treten bei 84% der RSV-Infektionen Symptome auf, wobei in 74% der Fälle nur der obere Respirationstrakt und in 26% der Fälle auch der untere Respirationstrakt beteiligt ist (Hall et al., 2001). Allerdings können ältere Personen und Erwachsene mit bestimmten Grunderkrankungen einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf zeigen und die RSV-vermittelte Morbidität und Mortalität in diesen Populationen ist hoch (Walsh and Falsey, 2012, Jansen et al., 2007).

1.3.5 RSV und pulmonale Folgeerkrankungen

Kinder, die im 1. Lebensjahr schwerwiegend an einer RSV-Bronchiolitis erkranken und vor diesem Hintergrund stationär aufgenommen werden zeigen in den darauffolgenden Monaten und Jahren eine erhöhte Rate an (rezidivierendem) Giemen und Asthma (Henderson et al., 2005, Schauer et al., 2002, Kneyber et al., 2000, Osundwa et al., 1993). Eine persönliche und/oder familiäre Anamnese für Atopie und/oder Asthma liegt bei diesen Patienten jedoch

nicht vermehrt vor (Kneyber et al., 2000, Henderson et al., 2005). Ein häufigeres Auftreten dieser Konditionen zeigt sich allerdings nicht nur nach einer RSV-Bronchiolitis. Auch bei Patienten, die aufgrund jeglicher viraler Bronchiolitiden im 1. Lebensjahr hospitalisiert werden besteht in den nächsten Jahren eine erhöhte Rate an Giemen und Asthma sowie eine eingeschränkte Lungenfunktion. Ein vermehrtes Auftreten dieser pulmonalen Symptome bei Patienten mit RSV$(+)$ Bronchiolitis im Vergleich zu jenen mit RSV$(-)$ Bronchiolitis konnte nicht festgestellt werden (Fjaerli et al., 2005, Murray et al., 1992).

1.3.6 Prävention

1.3.6.1 Protektive Faktoren

Stillen und maternale Antikörper stellen protektive Faktoren einer (RSV-vermittelten) Infektion der Atemwege bei Kindern < 1 Jahr dar (Bachrach et al., 2003, Holberg et al., 1991, Ochola et al., 2009). Das Stillen von Säuglingen ist mit einem reduzierten Risiko einer Hospitalisation aufgrund einer LRTI assoziiert. Eine Meta-Analyse konnte zeigen, dass Säuglinge, die für ≥ 4 Monate ausschließlich gestillt wurden, ein ungefähr 3-fach verringertes Risiko besitzen aufgrund einer Infektion der unteren Atemwege hospitalisiert zu werden im Vergleich zu Säuglingen, die nicht gestillt wurden (Relatives Risiko $0{,}28$) (Bachrach et al., 2003). Einen weiteren schützenden Faktor stellen maternale Antikörper dar (Roca et al., 2002, Stensballe et al., 2009). Die Titer der von der Mutter stammenden Antikörper bei Säuglingen sind invers mit einer RSV-Infektion korreliert (Roca et al., 2002, Ochola et al., 2009). Darüber hinaus besteht ebenfalls eine inverse Assoziation zwischen dem Level maternaler, neutralisierender Antikörper bei Kindern < 1 Jahr und der Schwere einer RSV-Erkrankung (Stensballe et al., 2009, Lamprecht et al., 1976).

1.3.6.2 Prophylaxe

Seit August 1999 ist in der Europäischen Union der monoklonale Antikörper Palivizumab zugelassen, der unter dem Handelsnamen *Synagis®* vertrieben wird (European Medicines Agency, 2019). Palivizumab ist gegen das F-Protein des Respiratorischen Synzytial-Virus gerichtet und ist indiziert zur Prävention von RSV-assoziierten, schweren, hospitalisations-

pflichtigen Erkrankungen der unteren Atemwege bei Hoch-Risiko-Kindern (Abbvie, 2019). Die deutsche „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ empfiehlt die Anwendung von Palivizumab für folgende Patientengruppen: Frühgeborene im Alter ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison, die wegen mittelschwerer oder schwerer BPD/chronischer Lungenerkrankung in den letzten 3 Monaten vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoff behandelt oder beatmet wurden; Kinder mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie im Alter von < 6 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison; Patienten mit syndromalen oder neurologischen Grunderkrankungen, die durch zusätzliche Risikofaktoren beeinträchtigt sind (Off-Label-Use). Bei folgenden Patientenpopulationen *kann* laut Leitlinie eine Palivizumabgabe erfolgen: Frühgeborene mit einem Gestationsalter von $\leq 28 + 6$ SSW im Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison; Frühgeborene mit einem Gestationsalter von $29 + 0$ bis $34 + 6$ SSW im Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison bei Vorliegen weiterer bestimmter Risikofaktoren; Kinder mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie im Alter von $6 - 12$ Monaten bei Beginn der RSV-Saison; Kinder mit schwerer Immunsuppression oder schweren angeborenen Immundefekten (Off-Label-Use). Nicht empfohlen wird die Anwendung einer Palivizumab-Prophylaxe durch die Leitlinie u.a. bei Kindern, die zu Beginn der RSV-Saison ≥ 2 Jahre alt sind oder kein erhöhtes Risiko einer schweren RSV-Erkrankung haben. Die erste Palivizumabgabe sollte Anfang November erfolgen mit jeweils einer weiteren Verabreichung im 4-wöchentlichen Abstand, sodass die letzte $(5.)$ Dosis zwischen Ende Februar und Anfang März appliziert wird (Liese et al., 2018).

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es die klinischen Verläufe von pädiatrischen Infektionen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus deskriptiv darzustellen. Hierzu wurden RSV-positive Kinder, die sich in der RSV-Saison 2017/2018 im Dr. von Haunerschen Kinderspital vorstellten, retrospektiv analysiert. Die Daten der Patienten wurden nach anamnestischen, epidemiologischen, klinischen und stationären Parametern ausgewertet. Es sollte untersucht werden, wie sich an RSV erkrankte Kinder typischerweise klinisch präsentieren, welche epidemiologischen und anamnestischen Charakteristika die Patienten aufweisen und wie sich stationäre Verläufe von an RSV erkrankten Kindern darstellen. Diese Untersuchungen sind von besonderem Interesse, da diese Art von Daten für Deutschland bisher nur unzureichend zur Verfügung stehen und sich Ergebnisse aus anderen Ländern, beispielsweise aufgrund unterschiedlicher Lebensbedingungen und medizinischer Versorgungssysteme, nur bedingt übertragen lassen.

Ein Schwerpunkt war zu untersuchen, inwieweit Unterschiede zwischen ambulanten und stationären Patienten sowie zwischen Kindern verschiedenen Alters bestehen. Hierzu wurden Subgruppen gebildet und nach den oben dargestellten Parametern ausgewertet. Es sollte analysiert werden, ob sich die Subgruppen charakteristisch unterscheiden und wo genau diese Differenzen liegen.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Patientendaten

Für die in dieser Arbeit erhobenen Daten wurde eine Liste aller im Bakteriologischen Labor der Abteilung für pädiatrische Infektiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital durch Immunfluoreszenz positiv auf RSV getesteten Patienten der Jahre $\mathbf{2017}$ und $\mathbf{2018}$ erstellt. Das Dokument umfasste folgende Parameter: *Vor- und Nachname des Patienten, Geburtsdatum, Stationsname, Fallnummer, Befundkennung, Erregercode, Erregername, Einsendedatum, Entnahmedatum* und *Art des eingesandten Materials.* Bei dem analysierten Material handelte es sich um: *Nasensekret, Nasen-Rachensekret, Nasenabstrich* oder *Rachenabstrich.* Teilweise war die Art des untersuchten Materials nicht erfasst. Dies war entsprechend durch den Eintrag „keine Angabe“ gekennzeichnet.

2.1.2 Immunfluoreszenzassays

Zur Durchführung der RSV- und Influenza A/B-Immunfluoreszenztests wurde ein Sofia® Fluorescent Immunoassay (FIA) Analyzer mit entsprechenden Sofia® RSV- und Influenza A/B-Fluorescent Immunoassays der Marke Quidel® verwendet. Die Sensitivitäten und Spezifitäten der RSV- bzw. Influenza A/B-Fluorescent Immunoassays im Vergleich zu Viruszellkultur gefolgt von DFA sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt (Quidel, 2018b, Quidel, 2018a).

Tabelle 1: Gütekriterien des RSV-Immunfluoreszenzassays im Vergleich zu Viruszellkultur gefolgt von DFA (Quidel, 2018b)

RSV-Immunfluoreszenzassay ($0 - < 19\ Jahre$)		
	Sensitivität	Spezifität
Nasenrachenabstrich [%] (95%-KI)	$86\ (80 - 91)$	$97\ (96 - 98)$
Nasenrachenaspirat/-spülung [%] (95%-KI)	$89\ (79 - 95)$	$98\ (97 - 99)$

Tabelle 2: Gütekriterien der Influenza A/B-Immunfluoreszenzassays im Vergleich zu Viruszellkultur gefolgt von DFA (Quidel, 2018a)

Influenza A-Immunfluoreszenzassay ($Alle\ Altersgruppen$)		
	Sensitivität	Spezifität
Nasenabstrich [%] (95%-KI)	90 (84 – 94)	95 (93 – 96)
Nasenrachenabstrich [%] (95%-KI)	97 (91 – 99)	95 (93 – 96)
Nasenrachenaspirat/-spülung [%] (95%-KI)	99 (91 – 100)	96 (93 – 97)
Influenza B-Immunfluoreszenzassay ($Alle\ Altersgruppen$)		
Nasenabstrich [%] (95%-KI)	89 (82 – 94)	96 (94 – 97)
Nasenrachenabstrich [%] (95%-KI)	90 (83 – 95)	97 (95 – 98)
Nasenrachenaspirat/-spülung [%] (95%-KI)	88 (77 – 95)	96 (94 – 98)

2.1.3 Polymerasekettenreaktion (PCR)

Die RSV-PCR wurde mit einem der folgenden 3 Systeme durchgeführt: (1) bioMérieux® FilmArray™ Multiplex PCR System mit respiratorischem Panel (RSV-Sensitivität/-Spezifität: 100%/89,1%) (Biomérieux, 2019). (2) Cepheid® GeneXpert® Multiplex Real-time RT-PCR System mit Test Reagent Kit Xpert® Xpress Flu/RSV (RSV-Sensitivität/-Spezifität Nasenabstrich: 98,2%/99,1%, RSV-Sensitivität/-Spezifität Nasenrachenabstrich: 98,4%/ 99,3%) (Cepheid, 2019b). (3) Cepheid® GeneXpert® Multiplex Real-time RT-PCR System mit Test Reagent Kit Xpert® Flu/RSV XC (RSV-Sensitivität/-Spezifität Nasenaspirat/-spülung: 97,2%/99,6%, RSV-Sensitivität/-Spezifität Nasenrachenabstrich: 91,9%/99,4%) (Cepheid, 2019a).

2.1.4 Klinische Chemie und Hämatologie

Proben zur Erfassung der Parameter der klinischen Chemie und Hämatologie wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München analysiert.

2.2 Methoden

2.2.1 Auswahl der Patientenparameter

Die unter 2.2.7 definierten Patientenparameter wurden in einem mehrstufigen Verfahren ausgewählt. Zunächst wurde bei PubMed eine Literatursuche nach Artikeln, die verwandte Fragestellungen wie in dieser Arbeit untersuchten, durchgeführt. Die aus diesen Veröffentlichungen erfassten Parameter wurden anschließend durch die routinemäßig bei (stationären) RSV-positiven Patienten im Dr. von Haunerschen Kinderspital festgehaltenen Parameter erweitert. Abschließend wurde diese Aufstellung durch einige weitere Parameter von Interesse ergänzt, diskutiert und mit kleinen Änderungen für die Auswertung angepasst.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Es wurden nur Patienten ausgewertet, die die folgenden Kriterien erfüllten:

1. Positive RSV-Immunfluoreszenz bei ambulanter Vorstellung (bei Durchführung mehrerer RSV-Immunfluoreszenzen mit positiven und negativen Ergebnissen wurde das Vorliegen mindestens eines positiven Ergebnisses als hinreichend für die Erfüllung dieses Kriteriums definiert).[1]
2. Vorliegen einer respiratorischen Symptomatik bei ambulanter Vorstellung.
3. Alter ≤ 6 Jahre (bis zum 7. Geburtstag).
4. Vollständiges Vorliegen der Dokumente des Patienten (Aufnahmebogen, (bei stationärer Behandlung zusätzlich) Arztbrief und Kurve der Normalstation, (bei intensivmedizinischer Behandlung zusätzlich) Arztbrief und Kurve der Intensivstation).

[1] Bei widersprüchlichen Ergebnissen der RSV-Immunfluoreszenz wurde teilweise eine Kontroll-PCR durchgeführt. War das Ergebnis negativ wurde der entsprechende Fall nicht ausgewertet. Dabei musste die Kontroll-PCR innerhalb eines Zeitraumes von max. 72 Stunden nach der ersten Immunfluoreszenz durchgeführt worden sein. Dieser Zeitraum wurde gewählt, um eine Erfassung von Fällen an

Wochenenden zu ermöglichen. Während dieses Zeitraums werden in der infektiologischen Abteilung des Dr. von Haunerschen Kinderpitals keine PCRs durchgeführt.

2.2.3 Definition des Untersuchungszeitraums

Der Zeitraum für die zu analysierenden Patientenfälle wurde vom $01.11.2017$ bis zum $30.04.2018$ festgelegt. Die Rationale hierfür war die typische RSV-Saisonalität in Deutschland, im Speziellen in der Saison $2017/2018$ (Buda et al., 2018, Obando-Pacheco et al., 2018).

2.2.4 Erfassung der Patientenparameter

Unter Nutzung der Fallnummern der unter $2.1.1$ erläuterten Liste wurden die entsprechenden Patientenfälle des Zeitraums $01.11.2017$ bis $30.04.2018$ im IT-System des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München aufgerufen. Anschließend wurden die Patienten auf die Erfüllung der unter $2.2.2$ definierten Einschlusskriterien überprüft. ≤ 6-jährige Patienten, die die übrigen Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden zwar erfasst, aber als „unvollständig“ kategorisiert und nicht ausgewertet. Bei Erfüllen der Einschlusskriterien wurden die unter $2.2.7$ definierten Patientenparameter aus dem jeweiligen Fall extrahiert. Waren allgemeine Parameter, wie z.B. „Gestationsalter“, „Geburtsgewicht“ oder „Vorerkrankungen“, nicht im jeweiligen Fall erhebbar, so wurden, falls vorhanden, ältere Fälle des jeweiligen Patienten durchsucht, um diese Parameter zu erfassen.
Für stationäre Patienten wurden, im Vergleich zu rein ambulanten Patienten, zusätzliche Parameter erhoben.

2.2.5 Wiedervorstellung von Patienten

Stellten sich Patienten nach einem initialen Besuch kurz darauf erneut in der Notaufnahme vor (beispielsweise bei einer „Wiedervorstellung am nächsten Tag“), wurden die Daten dieser beiden Besuche als eine Vorstellung ausgewertet. Voraussetzung hierfür war, dass der Zeitraum zwischen den beiden Besuchen 24 Stunden nicht überschritt. Betrug der Abstand zwischen beiden Vorstellungen > 24 Stunden, wurden diese als zwei getrennte Besuche ausgewertet.[1]

[1] In einem Fall stellte sich ein Patient zweimalig mit einem Abstand von ca. 31 Stunden vor. Da die Symptomatik eindeutig zusammengehörig war und sich ein progredient verschlechternder Verlauf zeigte, wurden diese beiden Besuche, entgegen der dargestellten Definition, als eine Vorstellung ausgewertet.

2.2.6 Umgang mit Mehrfacherfassungen von Patienten

Wurden bei einem Patienten während einer Krankheitsepisode mehrere RSV-Immunfluoreszenztests durchgeführt (beispielsweise am 25.12.2017 und am 08.01.2018) und er deshalb mehrfach erfasst, wurden die Doppelungen entfernt. Waren hingegen Mehrfacherfassungen von Patienten nach 2.2.5 auf separate und abgeschlossene Besuche zurückzuführen, so wurden sie beibehalten.

2.2.7 Patientenparameter

Die in dieser Arbeit erhobenen Parameter der (stationären) RSV-positiven Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Patientenparameter und ihre Erfassungskriterien

Patientenparameter	Erfassungskriterien
Allgemeines und Epidemiologie	
Vorstellungsdatum	
Geburtsdatum	
Stationäre Behandlung	Ja / Nein
Stationär[1]	Intern / Extern
Aufnahmedatum[1]	
Entlassungsdatum[2]	
Krankenhaustage / Behandlungsdauer[2]	Tage
Aufnahme auf ICU[2]	Ja / Nein
Dauer in ICU[3]	Tage
Letal	Ja / Nein / k.A.
Patientencharakteristika	
Geschlecht	M / W
Körpergewicht	kg / k.A.
Geburtsgewicht	g / k.A.
Gestationsalter / SSW	Wochen / k.A.

Patientenparameter	Erfassungskriterien
Frühgeburtlichkeit	Ja / Nein / k.A.
Erkrankungsalter	Monate
Krankheitsdauer vor Vorstellung	Tage / k.A.
Impfstatus (STIKO)	Komplett / Inkomplett / k.A.
Diagnostik bei Vorstellung	
CRP	mg/dl / k.A.
Temperatur	°C / k.A.
Fieber	Ja / Nein / k.A.
Fieber anamnestisch	Ja / Nein / k.A.
Leukozyten	G/l / k.A.
Neutrophile Granulozyten absolut	G/l / k.A.
Sauerstoffsättigung sO_2/SpO_2	% / k.A.
Apnoen	Ja / Nein / k.A.
Sauerstoffgabe	Ja / Nein
Sauerstoff	l/min / k.A.
Rekapillarisierungszeit $>$ 2 Sekunden	Ja / Nein / k.A.
Blutkultur	Ja / Nein
Ergebnis Blutkultur	Positiv / Negativ
Ergebnis Influenza A/B-Immunfluoreszenztest	Positiv / Negativ / k.A.
Erreger Influenza-Immunfluoreszenztest	Influenza A/B
Diagnose	ICD-10 Code / k.A. / Otherwise Classified
Relevante Dauermedikation	Ja / Nein
Wirkstoff der Dauermedikation	
Palivizumabgabe	Ja / Nein
Röntgen-Thorax bei ambulanter Vorstellung	Ja / Nein / k.A.
Ergebnis RTX	Unauffällig / Peribronchitis / Fragliche Pneumonie / Eindeutige Pneumonie
Klinik/Grunderkrankungen bei ambulanter Vorstellung	
Giemen	Ja / Nein / k.A.
Feuchte Rasselgeräusche	Ja / Nein / k.A.
(Inspiratorischer) Stridor	Ja / Nein / k.A.
Dyspnoe	Ja / Nein / k.A.
Einziehungen	Ja / Nein / k.A.
Nasenflügeln	Ja / Nein / k.A.
Atemfrequenz	#/min / k.A.

Patientenparameter	Erfassungskriterien
Tachypnoe	Ja / Nein / k.A.
Herzfrequenz	#/min / k.A.
Tachykardie	Ja / Nein / k.A.
Husten	Ja / Nein / k.A.
Allgemeinzustand bei Vorstellung	Gut / Reduziert / k.A.
Nahrungsverweigerung	Ja / Nein / k.A.
Erbrechen	Ja / Nein / k.A.
Dehydratation	Ja / Nein / k.A.
Bewusstseinszustand	Normal / Eingeschränkt / Bewusstlos / k.A.
Vorerkrankungen	Ja / Nein
Kategorie Vorerkrankung	Neuromuskulär / Kardial / Pulmonal / Sonstige
Stationäre Behandlung[2]	
Sauerstoffgabe	Ja / Nein
Kategorien Sauerstoffgabe	Maske/Brille / Nicht-invasive Beatmung / Invasive Beatmung / k.A.
Dauer Sauerstoffgabe	Tage
Maximaler Sauerstoffbedarf	l/min / k.A.
Fieber	Ja / Nein
Dauer Fieber	Tage
Antibiotikumgabe	Ja / Nein
Dauer Antibiotikumgabe	Tage
Antibiotikagruppen	
Steroidgabe	Ja / Nein
Steroidgabe Applikationsform	Rektal / I.v. / Inhalativ
Steroidgabe Wirkstoff	
Dauer Steroidgabe	Tage
Bronchodilatator	Ja / Nein
Bronchodilatator Wirkstoff	
Dauer Bronchodilatator	Tage
Steroidgabe und Bronchodilatator	Ja / Nein
Ribavirin	Ja / Nein
Dauer Ribavirin	Tage
Parenterale Flüssigkeitsgabe	Ja / Nein
Dauer parenterale Flüssigkeitsgabe	Tage
Künstliche Ernährung (Nasogastrische Sonde/PEG-Sonde)	Ja / Nein

k.A. = keine Angabe, **ICU** = Intensive Care Unit, **SSW** = Schwangerschaftswochen, **#** = Anzahl, **STIKO** = Ständige Impfkommission, **CRP** = C-reaktives Protein, **RTX** = Röntgen-Thorax, **i.v.** = intravenös, **PEG** = Perkutane Endoskopische Gastrostomie.

[1] Nur für stationäre Patienten erfasst.

[2] Nur für interne, stationäre Patienten erfasst.

[3] Nur für interne, stationäre Patienten auf ICU erfasst.

Im Folgenden sind die Definitionskriterien für verschiedene Patientenparameter ausführlich beschrieben.

2.2.7.1 Allgemeines und Epidemiologie

2.2.7.1.1 Stationär [Intern/Extern]

Anhand des Parameters „Stationär [Intern/Extern]“ wurde erfasst, ob Patienten mit Indikation zur stationären Aufnahme intern, d.h. im Dr. von Haunerschen Kinderspital, oder extern, d.h. in einem externen Krankenhaus, aufgenommen wurden. Eine externe Aufnahme bzw. Verlegung erfolgte, wenn im Dr. von Haunerschen Kinderspital kein Bett zur Verfügung stand.

2.2.7.1.2 Krankenhaustage/Behandlungsdauer [Tage]

Zur Berechnung der Krankenhaustage/Behandlungsdauer von stationären, internen Patienten wurde jeder angefangene Tag im Krankenhaus als ganzer Tag gezählt. War ein Patient beispielsweise vom $06.01.2018 - 11.01.2018$ stationär, so wurde er, unabhängig von Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt, mit 6 stationären Tagen erfasst.

2.2.7.1.3 Letal [Ja/Nein/k.A.]

Der Patientenparameter „Letal [Ja/Nein/k.A.]“ wurde für ambulante Patienten mit „Nein“, für interne, stationäre Patienten, je nach Verlauf, mit „Ja/Nein“ und für externe, stationäre Patienten, aufgrund fehlender Informationen, mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.2 Patientencharakteristika

2.2.7.2.1 Körpergewicht [kg/k.A.]

Für die (hospitalisierten) RSV-positiven Patienten wurde das Körpergewicht $[kg]$ erfasst, welches bei Vorstellung in der Notaufnahme im Aufnahmebogen notiert wurde. Wenn dieses nicht eingetragen war, so wurde im Fall einer Hospitalisierung das Körpergewicht festgehalten, das bei der stationären Aufnahme erhoben wurde. Wurde sowohl in der Ambulanz als auch bei der stationären Aufnahme das Körpergewicht des Patienten dokumentiert, so wurde im Fall von unterschiedlichen Angaben das schwerere Gewicht erfasst.
War in den Dokumenten das Körpergewicht des Patienten mit „ca.“ angegeben, z.B. „ca. $12\ kg$“, wurde das Gewicht ohne das „ca.“ festgehalten. Im dargestellten Fall also mit $12\ kg$. Patienten, für die kein Körpergewicht dokumentiert war, wurden mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.2.2 Gestationsalter/SSW [Wochen/k.A.]

Das erfasste Gestationsalter der Patienten wurde auf vollendete Wochen abgerundet. War in den Dokumenten das Gestationsalter beispielsweise mit $33 + 5$ SSW dokumentiert, wurde dieses mit 33 SSW erfasst. Wenn das Gestationsalter eines Patienten gar nicht oder nicht exakt angegeben war, z.B. lediglich durch den Vermerk „Frühgeburtlichkeit“, wurde es mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.2.3 Frühgeburtlichkeit [Ja/Nein/k.A.]

Als Frühgeburtlichkeit wurde eine Geburt $\leq 36 + 6$ SSW, also vor der vollendeten $37.$ SSW, definiert. Wenn die Schwangerschaftswoche der Geburt nicht dokumentiert, sondern lediglich angegeben war, dass das Kind „früh-„ bzw. „reifgeboren“ wurde, wurde dieser Fall mit „Ja“ bzw. „Nein“ erfasst. Für Patienten mit fehlender Angabe zu einer Frühgeburtlichkeit wurde „k.A.“ dokumentiert.

2.2.7.2.4 Krankheitsdauer vor Vorstellung [Tage/k.A.]

Die Krankheitsdauer der Patienten vor Vorstellung in der Ambulanz wurde aus der in den Dokumenten zur Verfügung stehenden Anamnese erhoben. Es wurden lediglich vollendete Tage bis zur Vorstellung gezählt. Wurde beispielsweise angegeben „Seit gestern Fieber“, wurde 1 Tag, „Seit 2 Tagen Fieber“, wurden 2 Tage, oder „Seit heute Mittag Fieber“, wurden 0 Tage, erfasst. Bei Angaben wie „Seit $2-3$ Tagen krank“ oder „Seit Donnerstag/Freitag krank“ wurde der längere Krankheitszeitraum gezählt, also als Bezugspunkt „3 Tage“ bzw. „Donnerstag“ gewählt.
Patienten, deren Krankheitsdauer vor Vorstellung nicht dokumentiert oder nicht eindeutig erschließbar war, beispielsweise durch die Angabe „Seit ein paar Tagen krank“, wurden mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.2.5 Impfstatus (STIKO) [Komplett/Inkomplett/k.A.]

Als Referenz für die Beurteilung der Vollständigkeit des Impfstatus der Patienten wurden die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut herangezogen, welche im Epidemiologischen Bulletin $34/2017$ veröffentlicht worden waren. Entsprechend des Alters des Patienten wurden dessen Impfungen mit dem Impfkalender abgeglichen und folglich als „Komplett“ oder „Inkomplett“ dokumentiert. War der Impfstatus als „anamnestisch komplett“ angegeben, wurde er als „Komplett“ erfasst.
Patienten, für welche kein Impfstatus angegeben oder bei denen nicht klar ersichtlich war, ob die Impfungen entsprechend der STIKO-Empfehlungen $34/2017$ verabreicht worden waren, z.B. durch die Angabe „Impfung individuell“, wurden mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.3 Diagnostik bei Vorstellung

2.2.7.3.1 CRP [mg/dl / k.A.]

Es wurde der maximal dokumentierte, nicht stationäre CRP-Wert $[mg/dl]$ innerhalb der ersten 24 Stunden seit Vorstellung des Patienten erfasst. CRP-Werte im Sinne von „$<$ $0{,}2\ mg/dl$“ oder „$>$ $20\ mg/dl$“ wurden als „$0{,}2\ mg/dl$“ bzw. „$20\ mg/dl$“ festgehalten. Patienten, für welche kein CRP-Wert erhoben wurde, wurden mit „k.A.“ erfasst.

Referenzbereich CRP: $\leq 0{,}5\ mg/dl$

2.2.7.3.2 Temperatur [°C/k.A.]

Für diesen Parameter wurde die maximal dokumentierte, nicht stationäre Körpertemperatur $[°C]$ innerhalb der ersten 24 Stunden seit Vorstellung des Patienten festgehalten. Patienten, für welche keine Temperatur erhoben wurde, wurden mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.3.3 Fieber [Ja/Nein/k.A.]

Als Fieber wurde in Anlehnung an die Definition eines „Fever of Unknown Origin (FUO)“ durch Petersdorf RG et al. 1961 eine erhobene Körpertemperatur (vgl. $2.2.7.3.2$) von $> 38{,}3\ °C$ definiert (Petersdorf and Beeson, 1961). Für Patienten, bei welchen keine Temperatur (vgl. $2.2.7.3.2$) ermittelt wurde, wurde dieser Parameter entsprechend mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.3.4 Fieber anamnestisch [Ja/Nein/k.A.]

Für diesen Parameter wurde erfasst, ob die anamnestische Temperatur des Patienten in den letzten 24 Stunden vor Vorstellung $> 38{,}3\ °C$ (in Anlehnung an die Definition eines FUO durch Petersdorf RG et al. 1961) (Petersdorf and Beeson, 1961)) betrug. Wenn in den Dokumenten lediglich festgehalten war, dass der Patient in den letzten 24 Stunden Fieber hatte (ohne konkrete Temperaturangabe), wurde „Ja“ dokumentiert. Wenn die Temperatur in den Unterlagen nicht oder nicht eindeutig festgehalten war, z.B. „Immer noch Temperatur $> 38\ °C$“, wurde dieser Parameter für den entsprechenden Patienten mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.3.5 Leukozyten [G/l / k.A.]

Es wurde der maximal dokumentierte, nicht stationäre Leukozytenwert $[G/l]$ innerhalb der ersten 24 Stunden seit Vorstellung des Patienten festgehalten. Kinder, für welche kein Leukozytenwert erhoben wurde, wurden mit „k.A.“ erfasst.

Referenzbereich Leukozyten: Es wurden die altersabhängigen, geschlechtsspezifischen Referenzbereiche des Instituts für Labormedizin des Klinikums der Universität München verwendet.

2.2.7.3.6 Neutrophile Granulozyten absolut [G/l / k.A.]

Für diesen Parameter wurde der maximal dokumentierte, nicht stationäre neutrophile Granulozyten absolut-Wert $[G/l]$ innerhalb der ersten 24 Stunden seit Vorstellung des Patienten festgehalten. Kinder, für welche kein neutrophile Granulozyten absolut-Wert erhoben wurde, wurden mit „k.A.“ erfasst.

Referenzbereich neutrophile Granulozyten absolut: Es wurden die altersabhängigen, geschlechtsspezifischen Referenzbereiche des Instituts für Labormedizin des Klinikums der Universität München verwendet.

2.2.7.3.7 Sauerstoffsättigung sO_2/SpO_2 [%/k.A.]

Es wurde die minimal dokumentierte, nicht stationäre Sauerstoffsättigung $[\%]$ innerhalb der ersten 24 Stunden seit Vorstellung des Patienten erfasst. Hierbei wurde nicht unterschieden, ob der Patient wach war oder schlief. Wurde die Sauerstoffsättigung mit „$>$“ oder „$<$“ angegeben, z.B. „Sauerstoffsättigung wiederholt $< 90\%$“, wurde der reine Wert, in diesem Fall also 90%, dokumentiert. Patienten, für welche keine Sauerstoffsättigung erhoben wurde, wurden mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.3.8 Apnoen [Ja/Nein/k.A.]

Anhand dieses Parameters wurde erfasst, ob die Patienten bei ihrer ambulanten Vorstellung Apnoen zeigten. Eine Differenzierung bezüglich Länge oder Häufigkeit wurde nicht vorgenommen. Patienten mit einer fehlenden Angabe zum Auftreten von Apnoen, wurden mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.3.9 Sauerstoffgabe [Ja/Nein], Sauerstoff [l/min / k.A.]

Mit dem Parameter „Sauerstoffgabe [Ja/Nein]“ wurde dokumentiert, ob die Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden seit Vorstellung (nicht stationär) Sauerstoff erhielten. Bestand kein Sauerstoffbedarf bzw. war keine Sauerstoffgabe in der Akte vermerkt wurde der Parameter mit „Nein“ erfasst. Für die Patienten, die Sauerstoff erhielten, wurde zusätzlich anhand des Parameters „Sauerstoff [l/min / k.A.]“ der maximal dokumentierte, nicht stationäre Sauerstoffbedarf $[l/min]$ innerhalb der ersten 24 Stunden seit Vorstellung erfasst. Erhielt der Patient zwar Sauerstoff, aber war der exakte Sauerstoffbedarf aus den Dokumenten nicht ersichtlich, z.B. durch die Angabe „etwas Sauerstoff gegeben“, wurde dies mit „k.A.“ dokumentiert.

2.2.7.3.10 Rekapillarisierungszeit > 2 Sekunden [Ja/Nein/k.A.]

Anhand dieses Parameters wurde die Rekapillarisierungszeit der Patienten bei ambulanter Vorstellung beurteilt. Wenn „KFZ prompt“ angegeben war, wurde der Parameter mit „Nein“ erfasst. „Ca.“-Werte, z.B. Angaben wie „Rekapillarisierungszeit ca. 2 Sekunden“, wurden als reine Zahl, in diesem Fall also „2 Sekunden“, gezählt und die Rekapillarisierungszeit entsprechend ausgewertet.
Patienten, für welche keine Rekapillarisierungszeit erhoben wurde, wurden mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.3.11 Blutkultur [Ja/Nein], Ergebnis Blutkultur [Positiv/Negativ]

War keine Abnahme einer Blutkultur in den Dokumenten vermerkt, wurde der Parameter „Blutkultur [Ja/Nein]“ mit „Nein“ erfasst.
Im Falle einer positiven Blutkultur wurde der angezüchtete Erreger dokumentiert.

2.2.7.3.12 Ergebnis Influenza A/B-Immunfluoreszenztest [Positiv/Negativ/k.A.], Erreger Influenza-Immunfluoreszenztest [Influenza A/B]

Wurde kein Influenza-Immunfluoreszenztest durchgeführt oder war kein Ergebnis des Tests aufgeführt, wurde dies für den entsprechenden Patienten mit „k.A.“ erfasst.

Im Falle eines positiven Influenza-Immunfluoreszenztests wurde die Art des Erregers dokumentiert.

2.2.7.3.13 Diagnose [ICD-10 Code/k.A./Otherwise Classified]

In der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) finden sich 4 Verschlüsselungen für RSV-assoziierte Krankheiten. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: ICD-10 Codes für RSV-assoziierte Krankheiten

ICD-10 Code	Krankheitsbezeichnung
$J12.1$	Pneumonie durch Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren]
$J20.5$	Akute Bronchitis durch Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren]
$J21.0$	Akute Bronchiolitis durch Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren]
$B97.4!$	Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren] als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind

Für die Erfassung dieses Parameters wurden die in Tabelle 4 dargestellten RSV-spezifischen ICD-10 Kodierungen herangezogen. Alle verschlüsselten Diagnosen der Patienten, die keiner der in Tabelle 4 dargestellten Kodierungen entsprachen (z.B. J06.9: Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet), wurden als „Otherwise classified“ dokumentiert.
Bei Patienten, deren Diagnose nicht verschlüsselt war, allerdings die exakte zu verschlüsselnde Diagnose angegeben war, z.B. „RSV-Bronchiolitis“, erfolgte eine Nachverschlüsselung (im Beispiel entsprechend J21.0). War die Information nicht eindeutig bzw. die exakte ausgeschriebene Verschlüsselung erfolgte keine Nachverschlüsselung und die Diagnose des Patienten wurde mit „k.A.“ erfasst. War keine Diagnose in den Unterlagen vorhanden erfolgte ebenfalls eine Dokumentation in Form von „k.A.“.
Für ambulante Patienten wurden die Diagnosen des Aufnahmebogens der Notaufnahme, für ambulante und stationäre Patienten die Diagnosen des Entlassungsbriefes erfasst.

2.2.7.3.14 Relevante Dauermedikation [Ja/Nein], Wirkstoff der Dauermedikation

Als relevante Dauermedikation wurden Medikamente mit einer therapeutischen Signifikanz für Atemwegserkrankungen, wie z.B. Anticholinergika oder β_2-Sympathomimetika, definiert. Vor diesem Hintergrund stellte beispielsweise eine topische Kortisonbehandlung, im Rahmen einer atopischen Dermatitis, keine relevante Dauermedikation dar. Wurde keine relevante Dauermedikation angegeben oder erhielt der Patient eine Dauermedikation, die jedoch nicht relevant war, wurde der Parameter mit „Nein“ erfasst.
Im Falle der Verabreichung einer als relevant erachteten Dauermedikation wurde deren Wirkstoff dokumentiert.

2.2.7.3.15 Palivizumabgabe [Ja/Nein]

Anhand dieses Parameters wurde erhoben, ob der jeweilige Patient mindesteins einmalig Palivizumab erhielt, unabhängig davon, ob die Verabreichung stationär oder ambulant erfolgte. Hierbei wurde lediglich die „mindestens einmalige Gabe“ erfasst, da genauere Informationen, wie Häufigkeit der Verabreichung oder Verabreichungsort, anhand der Dokumente nicht nachvollzogen werden konnten.
Mit „Nein“ wurde die Palivizumabgabe dokumentiert, wenn in der Akte keine Verabreichung des Medikamentes angegeben war.

2.2.7.3.16 Röntgen-Thorax bei ambulanter Vorstellung [Ja/Nein/k.A.], Ergebnis RTX [Unauffällig/Peribronchitis/Fragliche Pneumonie/Eindeutige Pneumonie]

Wurde bei ambulanter Vorstellung ein Röntgen-Thorax durchgeführt wurde dies mit „Ja“ erfasst. Erhielt der Patient kein Röntgen-Thorax wurde dies mit „Nein“ festgehalten, wobei eine fehlende Dokumentation in der Patientenakte als „nicht durchgeführt“ (entsprechend also „Nein“) klassifiziert wurde. „k.A.“ wurde für Patienten angegeben, bei denen aus den Unterlagen ersichtlich war, dass eine Röntgenuntersuchung des Thorax angemeldet wurde, aber bei welchen kein Befund im System zu finden war.
Die Auswertung der Beurteilungen der durchgeführten Röntgenaufnahmen erfolgte verblindet durch zwei verschiedene Ärzte. Hierbei wurde eine Klassifikation in Form der 4

Kategorien „Unauffällig“, „Peribronchitis“, „Fragliche Pneumonie“ und „Eindeutige Pneumonie“ durchgeführt. „Fragliche Pneumonie“ wurde für Röntgenaufnahmen mit unsicheren bzw. fraglichen Pneumoniezeichen angegeben. Bei Vorliegen von eindeutigen bzw. sicheren Pneumoniezeichen wurde die Kategorie „Eindeutige Pneumonie“ verwendet.

2.2.7.4 Klinik/Grunderkrankungen bei ambulanter Vorstellung

2.2.7.4.1 Giemen [Ja/Nein/k.A.]

Dieser Parameter wurde entsprechend den Informationen in der Patientenakte mit „Ja“, „Nein“ oder „k.A.“ erfasst. Wenn ohne explizite Informationen zum Vorliegen von Giemen angegeben war, dass keine Obstruktion bestand, wurde „Nein“ dokumentiert. Wenn im Umkehrschluss, ohne nähere Angaben, lediglich festgehalten war, dass eine Obstruktion vorlag, wurde der Parameter für den jeweiligen Patienten jedoch mit „k.A.“ erfasst. Die Rationale hierfür war, dass anhand dieser alleinigen Aussage nicht beurteilt werden konnte, ob ein „Giemen“ oder ein „Stridor“ vorlag.

2.2.7.4.2 Feuchte Rasselgeräusche [Ja/Nein/k.A.]

Entsprechend den Informationen in der Patientenakte wurde dieser Parameter mit „Ja“, „Nein“ oder „k.A.“ erfasst. Wurde angegeben, dass „Von nasal weitergeleitete Rasselgeräusche“ vorlagen, wurde dieser Parameter mit „Nein“ dokumentiert.

2.2.7.4.3 (Inspiratorischer) Stridor [Ja/Nein/k.A.]

Dieser Parameter wurde entsprechend den Informationen in der Patientenakte mit „Ja“, „Nein“ oder „k.A.“ erfasst. Wenn ohne explizite Angaben zum Vorliegen eines (inspiratorischen) Stridors festgehalten war, dass keine Obstruktion bestand, wurde „Nein“ dokumentiert. Wenn im Umkehrschluss, ohne nähere Informationen, angegeben war, dass eine Obstruktion vorlag, wurde der Parameter für den jeweiligen Patienten jedoch mit „k.A.“ erfasst. Die Rationale hierfür war, dass anhand dieser alleinigen Aussage nicht beurteilt werden konnte, ob ein „Giemen“ oder ein „Stridor“ vorlag.

Das Wort „inspiratorisch“ wurde in Klammern gesetzt, da in den Patientenakten entweder allgemein das Vorliegen eines Stridors oder explizit eines inspiratorischen Stridors dokumentiert war.

2.2.7.4.4 Einziehungen [Ja/Nein/k.A.]

Anhand dieses Parameters wurde das Vorliegen interkostaler und/oder jugulärer und/oder subkostaler Einziehungen erhoben. „Nein“ wurde dokumentiert, wenn in den Unterlagen explizit angegeben war, dass keine Einziehungen bestanden. Patienten, für welche keine Aussage zum Vorliegen von Einziehungen getroffen wurde, wurden mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.4.5 Atemfrequenz [#/min / k.A.]

Anhand dieses Parameters wurde die maximal gemessene Atemfrequenz $[\#/min]$ bei ambulanter Vorstellung erfasst.
Patienten, für welche keine Atemfrequenz erhoben wurde, wurden mit „k.A.“ dokumentiert.

2.2.7.4.6 Tachypnoe [Ja/Nein/k.A.]

Zur Beurteilung des Vorliegens einer Tachypnoe wurden die Referenzwerte für physiologische Atemfrequenzen nach Alter nach EPLS (Fleming et al., 2011) herangezogen. Diese sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 5: Referenzbereiche für physiologische Atemfrequenzen nach Alter nach EPLS (Fleming et al., 2011)

Alter $[Jahre]$	Referenzbereich für physiologische Atemfrequenz $[\#/min]$
$0-1$	$30-40$
$1-2$	$26-34$
$2-3$	$24-30$
$3-4$	$24-30$
$4-5$	$24-30$
$5-6$	$20-24$

Alter $[Jahre]$	Referenzbereich für physiologische Atemfrequenz $[\#/min]$
$6-12$	$20-24$
$12-13$	$12-20$
$13-18$	$12-20$

Lag die unter 2.2.7.4.5 dokumentierte Atemfrequenz über dem in Tabelle 5 aufgeführten altersspezifischen Referenzbereich wurde für den entsprechenden Patienten das Vorliegen einer Tachypnoe erhoben. Des Weiteren wurde eine Tachypnoe erfasst, wenn, bei fehlender Angabe einer konkreten Atemfrequenz in den Unterlagen, angegeben war, dass eine Tachypnoe bestand. War in der Patientenakte eine konkrete Atemfrequenz mit der Diagnose einer Tachypnoe dokumentiert, die nach EPLS (Fleming et al., 2011) keiner Tachypnoe entsprach (beispielsweise ein Patient im Alter von 6 Monaten mit einer Atemfrequenz von $35/min$), wurde keine Tachypnoe erfasst.
Wenn weder eine Atemfrequenz zur Beurteilung einer Tachypnoe angegeben war noch anderweitig in den Unterlagen eine Aussage zum Vorliegen einer Tachypnoe getroffen wurde, wurde der Patient mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.4.7 Herzfrequenz [#/min / k.A.]

Anhand dieses Parameters wurde die maximal gemessene Herzfrequenz $[\#/min]$ bei ambulanter Vorstellung erfasst. War in den Unterlagen keine exakte Zahl für die Herzfrequenz angegeben, wurde diese aus dem Diagramm des Aufnahmebogens abgelesen.
Patienten, für welche keine Herzfrequenz erhoben wurde, wurden mit „k.A.“ dokumentiert.

2.2.7.4.8 Tachykardie [Ja/Nein/k.A.]

Zur Beurteilung des Vorliegens einer Tachykardie wurde das Herzfrequenzspektrum im Ruhe-EKG abhängig vom Lebensalter entsprechend der AWMF-S2k-Leitlinie „Bradykarde Herzrhythmusstörungen im Kindes- und Jugendalter“ (Paul et al., 2013) herangezogen.

Tabelle 6: Herzfrequenzspektrum im Ruhe-EKG abhängig vom Lebensalter (Paul et al., 2013)

Alter	Herzfrequenzspektrum (Mittelwert) $[\#/min]$
$< 1\ Tag$	$93 - 154\ (123)$
$1 - 2\ Tage$	$91 - 159\ (123)$
$3 - 6\ Tage$	$91 - 166\ (129)$
$1 - 3\ Wochen$	$107 - 182\ (148)$
$1 - 2\ Monate$	$121 - 179\ (149)$
$3 - 5\ Monate$	$106 - 186\ (141)$
$6 - 11\ Monate$	$109 - 169\ (134)$
$1 - 2\ Jahre$	$89 - 151\ (119)$
$3 - 4\ Jahre$	$73 - 137\ (108)$
$5 - 7\ Jahre$	$65 - 133\ (100)$
$8 - 11\ Jahre$	$62 - 130\ (91)$
$12 - 15\ Jahre$	$60 - 119\ (85)$

Lag die unter 2.2.7.4.7 erhobene Herzfrequenz über dem in Tabelle 6 aufgeführten altersspezifischen Referenzbereich wurde für den jeweiligen Patienten das Vorliegen einer Tachykardie dokumentiert. Darüber hinaus wurde eine Tachykardie erfasst, wenn, bei fehlender Angabe einer konkreten Herzfrequenz in der Patientenakte, angegeben war, dass eine Tachykardie vorlag. War in den Unterlagen eine konkrete Herzfrequenz mit der Diagnose einer Tachykardie aufgeführt, die nach Paul T et al. keiner Tachykardie entsprach (z.B. ein 7 Monate alter Patient mit einer Herzfrequenz von $120/min$), wurde keine Tachykardie erfasst. War keine Herzfrequenz dokumentiert oder wurde keine Aussage zum Bestehen einer Tachykardie getroffen, wurde dies mit „k.A.“ für den entsprechenden Patienten festgehalten.

2.2.7.4.9 Husten [Ja/Nein/k.A.]

Anhand dieses Parameters wurde das Auftreten von Husten bei Vorstellung oder innerhalb der letzten 24 Stunden erfasst. „k.A.“ wurde dokumentiert, wenn diese Information in der Patientenakte nicht festgehalten war.

2.2.7.4.10 Allgemeinzustand bei Vorstellung [Gut/Reduziert/k.A.]

Dieser Parameter erfasste den schlechtesten, nicht stationären Allgemeinzustand der Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden seit Vorstellung. Ein „stabiler“ oder „ordentlicher“ Allgemeinzustand wurde als „gut“ kategorisiert. Jeder weitere Allgemeinzustand, der nicht explizit als „gut“ dokumentiert war (beispielsweise „Allgemeinzustand herabgesetzt“), wurde als „reduziert“ klassifiziert.
Stand keine Information zum Allgemeinzustand des Patienten zur Verfügung wurde dieser mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.4.11 Nahrungsverweigerung [Ja/Nein/k.A.]

Anhand dieses Parameters wurde eine Nahrungsverweigerung innerhalb der letzten 24 Stunden vor Vorstellung dokumentiert. Dabei wurde als Nahrungsverweigerung jede Angabe, die nicht auf eine normale und uneingeschränkte Nahrungsaufnahme schließen ließ (beispielsweise Angaben wie „Isst und trinkt schlecht“) definiert. Solange das Kind gestillt wurde, wurde Stillen unter „Nahrung“ bzw. „Nahrungsverweigerung“ miteingeschlossen (z.B. Aussagen wie „Seit heute weniger getrunken“ oder „Reduzierte Trinkmenge“).
Patienten, für welche keine Information zur Nahrungsaufnahme zur Verfügung stand, wurden mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.4.12 Erbrechen [Ja/Nein/k.A.]

Mit diesem Parameter wurde ein Erbrechen innerhalb der letzten 24 Stunden vor Vorstellung dokumentiert. Patienten, für welche diesbezüglich keine Information zur Verfügung stand, wurden mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.4.13 Dehydratation [Ja/Nein/k.A.]

Anhand dieses Parameters wurde eine potenzielle Dehydratation des Patienten erfasst. Jede Information, die nicht auf einen normalen Hydratationszustand hinwies, wurde als „Ja“ kategorisiert. Hierzu zählten beispielsweise Angaben, wie „Windeln nass, aber weniger als normal“ oder „Urinmenge geringer“. Hingegen wurden Auskünfte, wie „Windeln regelmäßig feucht“, „Miktion normal“ oder „Mundschleimhäute feucht“, als das Vorliegen eines normalen Hydratationszustandes interpretiert und entsprechend mit „Nein“ erfasst. Evaluiert wurden Angaben zu den letzten 24 Stunden vor Vorstellung des Patienten.
Stand keine Information bezüglich einer potenziellen Dehydratation des Kindes zur Verfügung, wurde dies mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.4.14 Bewusstseinszustand [Normal/Eingeschränkt/Bewusstlos/k.A.]

Jeder Bewusstseinszustand eines Patienten, der als unauffällig und uneingeschränkt beschrieben werden konnte, wurde als „normal“ klassifiziert. Traf dies nicht zu wurde der Bewusstseinszustand als „eingeschränkt“ kategorisiert. Ein fehlendes Vorhandensein des Bewusstseins, gekennzeichnet durch eine ausbleibende Reaktion auf Ansprache, körperliche Berührung und Schmerzreize sowie durch einen schlaffen Muskeltonus, wurde als „bewusstlos“ dokumentiert. Bei fehlender Information zum Bewusstseinszustand des Patienten wurde dieser mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.4.15 Vorerkrankungen [Ja/Nein], Kategorie Vorerkrankung [Neuromuskulär/Kardial/Pulmonal/Sonstige]

Der Parameter „Vorerkrankungen [Ja/Nein]“ wurde für Patienten, in deren Unterlagen keine Grunderkrankungen aufgeführt waren, mit „Nein“ erfasst. Waren hingegen bei einem Patienten Vorerkrankungen angegeben wurde für den Parameter „Ja“ vermerkt und die Grunderkrankungen in die folgenden 4 Kategorien eingeteilt und diese dokumentiert: (1) Neuromuskulär (z.B. Hemiparese), (2) Kardial (z.B. Vorhofseptumdefekt), (3) Pulmonal (z.B. Bronchopulmonale Dysplasie), (4) Sonstige (z.B. Small for Gestational Age).

2.2.7.5 Stationäre Behandlung

2.2.7.5.1 Kategorien Sauerstoffgabe [Maske/Brille / Nicht-invasive Beatmung/ Invasive Beatmung/k.A.]

Für die Erfassung der Art der stationären Sauerstoffverabreichung wurden 4 Kategorien definiert: (1) Maske/Brille: Sauerstoffgabe über eine Maske oder Nasenbrille, (2) Nicht-invasive Beatmung: Sauerstoffapplikation über HFNC oder CPAP, (3) Invasive Beatmung: Sauerstoffverabreichung mittels intratrachealer Beatmung, (4) Keine Angabe („k.A.“): Keine Information über die Art der Sauerstoffgabe. Wurde Sauerstoff auf unterschiedliche Arten verabreicht wurde die invasivste Applikationsart erfasst.

2.2.7.5.2 Maximaler Sauerstoffbedarf [l/min / k.A.]

Anhand dieses Parameters wurde der maximale, stationäre Sauerstoffbedarf $[l/min]$ erfasst. „Ca.“-Werte (z.B. ca. $0{,}1\ l/min$) wurden als reine Zahl (im Beispiel $0{,}1\ l/min$) dokumentiert. Stand keine Information zum maximalen, stationären Sauerstoffbedarf $[l/min]$ zur Verfügung wurde dieser mit „k.A.“ erfasst.

2.2.7.5.3 Fieber [Ja/Nein], Dauer Fieber [Tage]

Diese Parameter erfassten, ob die Patienten während ihrer Hospitalisierung Fieber hatten und wie lange dies in stationären Tagen andauerte. In Anlehnung an die Definition eines FUO durch Petersdorf RG et al. 1961 wurde als Fieber hierbei eine Temperatur $> 38{,}3\ °C$ definiert (Petersdorf and Beeson, 1961).

2.2.7.5.4 Antibiotikagruppen

Verabreichte Antibiotika wurden entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit kategorisiert und erfasst. Dabei wurden die in nachfolgender Tabelle aufgeführten Antibiotikagruppen unterschieden.

Tabelle 7: Antibiotikagruppen (modifiziert nach Karow T et al.) (Karow and Lang-Roth, 2020)

Antibiotikagruppe	Zur Gruppe zählende Antibiotika
Penicilline	Penicillin G, Penicillin V, Flucloxacillin, Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam
Cephalosporine Gruppe 1	Cefaclor, Cefalexin, Cefazolin
Cephalosporine Gruppe 2	Cefuroxim
Cephalosporine Gruppe 3	Cefixim, Cefpodoxim, Ceftibuten, Ceftriaxon, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftozolan
Cephalosporine Gruppe 4	Cefepim
Cephalosporine Gruppe 5	Ceftarolin
Carbapeneme	Imipenem, Meropenem, Ertrapenem
Chinolone	Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin
Makrolide	Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin
Glykopeptide	Vancomycin, Teicoplanin
Aminoglykoside	Gentamicin, Tobramycin, Amikacin
Tetracycline	Doxycyclin, Tetracyclin, Minocyclin
Diverse	Clindamycin, Cotrimoxazol, Metronidazol, Linezolid, Daptomycin, Colistin, Rifampicin, Fosfomycin, Tigecyclin

2.2.8 Statistische Auswertung

Basisstatistische Analysen wurden mit *Excel* durchgeführt. Für die darüber hinaus gehenden statistischen Berechnungen wurde das Programm *GraphPad Prism* 8 verwendet. Die Auswertung kategorischer Variablen mit 2 Ergebnissen erfolgte anhand des *Fisher's Exact Test*. Für diskrete Variablen mit > 2 Ergebnissen wurde der χ^2-Test verwendet. Kontinuierlich verteilte Variablen wurden anhand des *Mann-Whitney-U-Test* ausgewertet. Es wurde jeweils ein zweiseitiger p-Wert berechnet. Werte $< 0{,}05$ wurden als statistisch signifikant definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Disposition der Studienpopulation

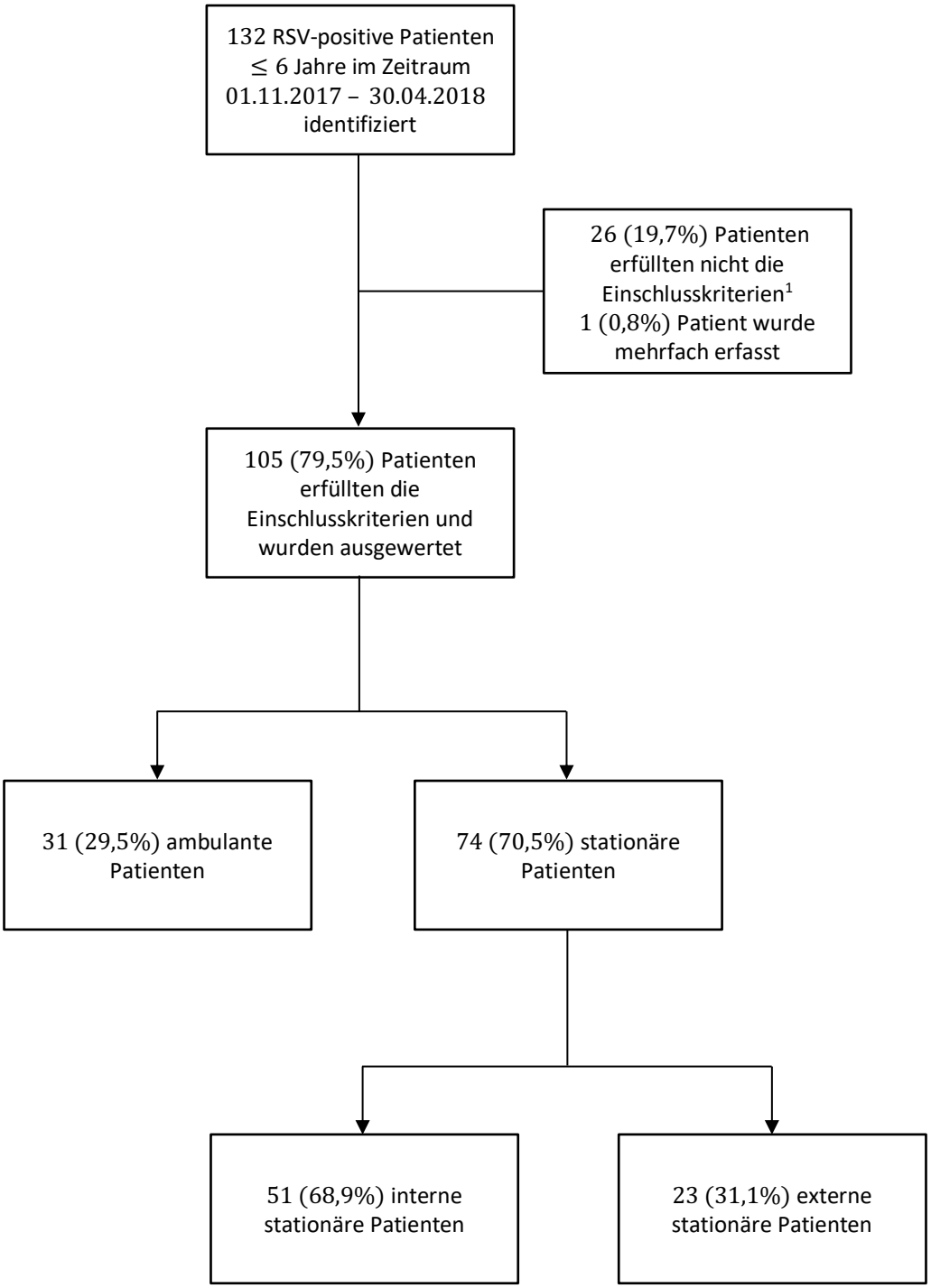

Abbildung 2: Disposition der Studienpopulation. [1]RSV-positive Patienten ≤ 6 Jahre, deren Dokumente unvollständig waren und/oder die keine respiratorische Symptomatik bei ambulanter Vorstellung zeigten

und/oder keine positive RSV-Immunfluoreszenz bei ambulanter Vorstellung besaßen, wurden aufgrund einer Verletzung der Einschlusskriterien nicht ausgewertet.

Im definierten Untersuchungszeitraum vom $01.11.2017 - 30.04.2018$ wurden insgesamt 132 Patienten ≤ 6 Jahre identifiziert, die im Dr. von Haunerschen Kinderspital positiv auf RSV getestet worden waren (s. Abbildung 2). Von diesen 132 Kindern erfüllten 26 $(19{,}7\%)$ die definierten Einschlusskriterien nicht. 1 $(0{,}8\%)$ Patient wurde mehrfach erfasst. Nach Abzug dieser Mehrfacherfassung und der Fälle mit Verletzung der Einschlusskriterien konnten insgesamt 105 $(79{,}5\%)$ der identifizierten Kinder anhand der definierten Parameter ausgewertet werden. Bei 74 $(70{,}5\%)$ der 105 Fälle handelte es sich um stationäre Patienten, während 31 $(29{,}5\%)$ der 105 Kinder nicht aufgenommen und in der Notaufnahme ambulant behandelt wurden. Von den 74 stationären Patienten wurden 51 $(68{,}9\%)$ im Dr. von Haunerschen Kinderspital behandelt („intern“). 23 $(31{,}1\%)$ Kinder mussten aufgrund von Platzmangel in umliegende Krankenhäuser verlegt werden („extern“) und flossen daher nicht in die Auswertung der stationären Parameter der hospitalisierten Patienten ein.
Bei einem Kind wurde bei Vorstellung die Indikation zur stationären Aufnahme gestellt, was allerdings von der Familie abgelehnt wurde. Es wurde daher als ambulanter Patient ausgewertet.

3.2 Demographie, Epidemiologie und klinische Charakteristika der Studienpopulation

3.2.1 Allgemeines und Epidemiologie

3.2.1.1 Saisonalität der Erkrankungsfälle

In Abbildung 3 sind die erfassten 105 Erkrankungsfälle durch das Respiratorische Synzytial-Virus im definierten Untersuchungszeitraum vom $01.11.2017 - 30.04.2018$, in Abhängigkeit ihrer monatlichen Verteilung, dargestellt. Bei den stationären Patienten zeigt sich ein kontinuierlicher An- und Abstieg der erfassten Krankheitsfälle von November bis April, wobei die meisten Patienten in den Monaten Februar und März behandelt wurden. Ein ähnliches Bild stellt sich auch bei den ambulanten Patienten dar. Allerdings wurden im Unterschied zu den stationären Patienten die meisten ambulanten Fälle im Monat Dezember verzeichnet. Bei

der additiven Darstellung der ambulanten und stationären Patienten liegen die Peaks mit den meisten Erkrankungsfällen in den Monaten Dezember, Februar und März, bei ansonsten annähernd glockenförmiger Verteilung.

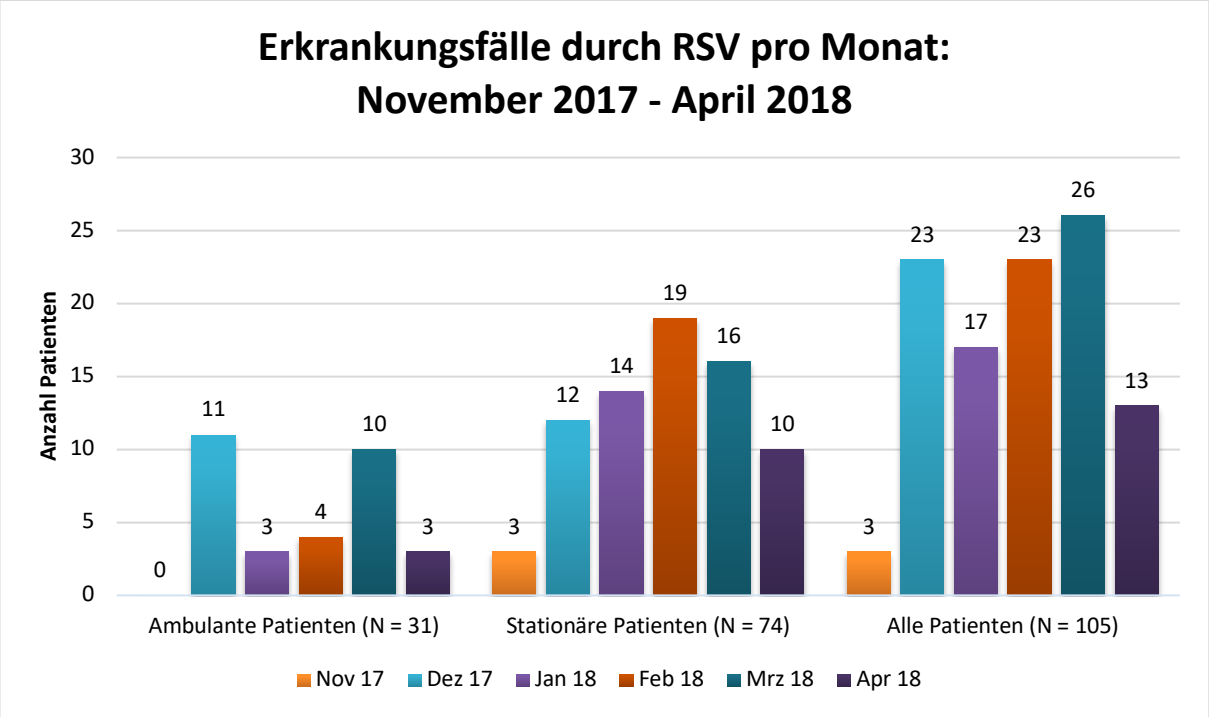

Abbildung 3: Erkrankungsfälle durch RSV pro Monat: November 2017 – April 2018. Darstellung der saisonalen Verteilung der Erkrankungsfälle der Studienpopulation und deren Aufteilung in ambulante und stationäre Behandlungen.

3.2.1.2 Epidemiologie der Behandlung der internen stationären Patienten

Die Behandlungsdauer der 51 stationären Patienten, die im Dr. von Haunerschen Kinderspital hospitalisiert waren („intern“), betrug im Mittel 4,5 Tage (95%-KI: 3,9 – 5,1; Median: 4 Tage). Wie in Abbildung 4 ersichtlich ist lag die kürzeste Behandlungsdauer bei 2 Tagen, während die meisten Kinder jeweils 3 bzw. 4 Tage hospitalisiert waren. Der längste erfasste stationäre Aufenthalt betrug 11 Tage. Hierbei handelte es sich zum einen um einen ehemaligen frühgeborenen Jungen (Gestationsalter 28 Wochen) mit Bronchopulmonaler Dysplasie, der sich im Alter von 13 Monaten vorstellte und 5 Tage vor Aufnahme zuletzt Palivizumab erhalten hatte. Zum anderen um ein reifgeborenes Mädchen ohne Vorerkrankungen, das im Alter von 1 Monat hospitalisiert wurde und 1 Tag auf der Normalstation und 10 Tage in der

Intensive Care Unit (ICU) behandelt wurde. Die Hospitalisationsdauer von Patienten mit Grunderkrankungen (Mittelwert + 95%-KI: 4,9 (3,7 − 6,1) Tage; Median: 4 Tage) war etwas länger als die von Kindern ohne Vorerkrankungen (Mittelwert + 95%-KI: 4,3 (3,6 − 5) Tage; Median: 4 Tage), unterschied sich aber nicht signifikant ($p = 0{,}26$).

Von den 51 internen, stationären Patienten wurde 1 (2%) Kind in der ICU behandelt (Aufenthalt in ICU: 10 Tage). Es gilt allerdings zu beachten, dass in der Gesamtstudienpopulation der 131 RSV-positiven Kinder ≤ 6 Jahren weitere 4 Patienten intensivmedizinisch behandelt wurden, welche allerdings aufgrund von Verletzungen der Einschlusskriterien nicht in die Auswertung einflossen. 3 dieser Kinder hatten unvollständige Dokumente. 1 Patient besaß inkomplette Unterlagen und zusätzliche keine positive RSV-Immunfluoreszenz bei ambulanter Vorstellung, sondern erst im weiteren stationären Verlauf. Keines der 51 internen, stationär behandelten Kinder verstarb.

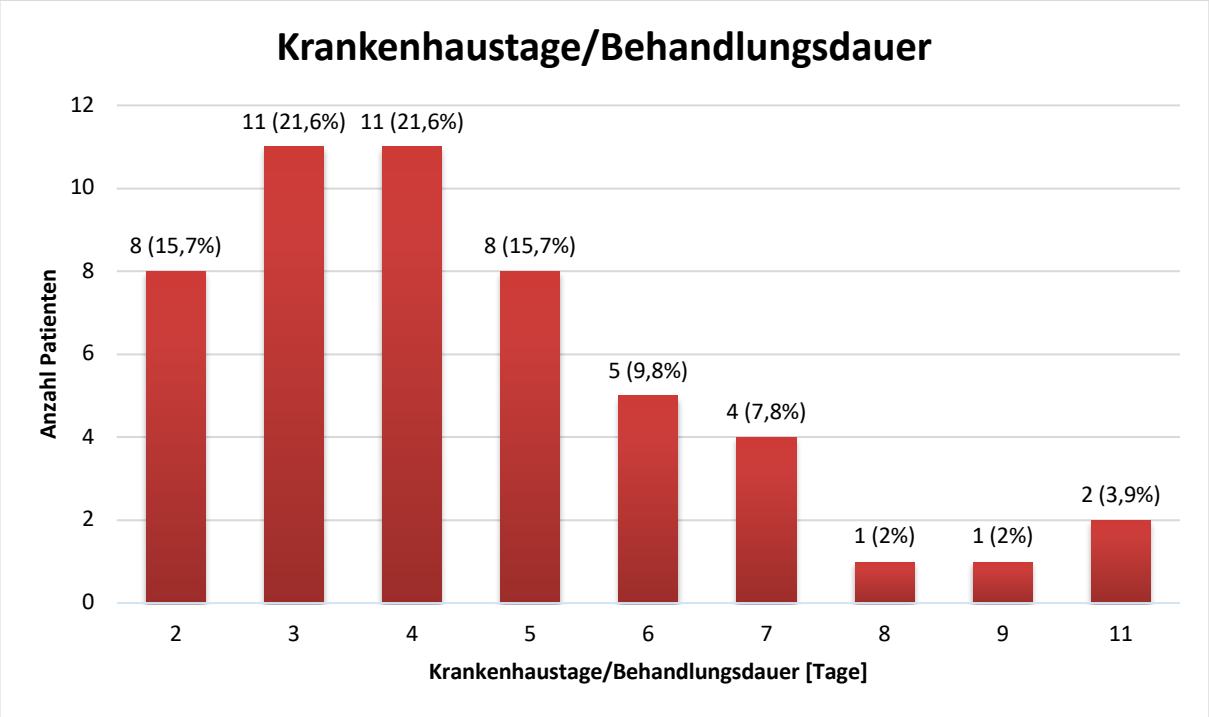

Abbildung 4: Krankenhaustage/Behandlungsdauer. Darstellung der Verteilung der Behandlungsdauer der 51 internen, stationären Patienten in Tagen.

3.2.2 Patientencharakteristika

Tabelle 8: Ergebnisse Patientencharakteristika

Variable	Ambulante Patienten ($N = 31$)	Stationäre Patienten ($N = 74$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Ambulante *vs.* stationäre Patienten
Geschlecht [M/W]				
Männlich, *no. (%)*	22 (71)	47 (63,5)	69 (65,7)	$p = 0{,}51$
Weiblich, *no. (%)*	9 (29)	27 (36,5)	36 (34,3)	
Körpergewicht [kg/k.A.]				
# Erfasste Patienten	26	70	96	
# Patienten mit „k.A.“	5	4	9	
Mittelwert (95%-KI)	11,3 (9,8 – 12,8)	7,9 (7,1 – 8,7)	8,8 (8 – 9,6)	$p < 0{,}0001$
Median	10,3	7,4	8,2	
Geburtsgewicht [g/k.A.]				
# Erfasste Patienten	16	46	62	
# Patienten mit „k.A.“	15	28	43	
Mittelwert (95%-KI)	3058,1 (2704,6 – 3411,6)	3014,4 (2792,1 – 3236,7)	3025,7 (2843,7 – 3207,7)	$p = 0{,}98$
Median	3165	3167,5	3167,5	
Gestationsalter/SSW [Wochen/k.A.]				
# Erfasste Patienten	17	47	64	
# Patienten mit „k.A.“	14	27	41	
Mittelwert (95%-KI)	37,8 (36,2 – 39,4)	37,7 (36,7 – 38,7)	37,7 (36,9 – 38,5)	$p = 0{,}88$
Median	38	39	38,5	
Frühgeburtlichkeit [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	18	53	71	
# Patienten mit „k.A.“	13	21	34	
Frühgeburtlichkeit, *no. (%)*	3 (16,7)	7 (13,2)	10 (14,1)	$p = 0{,}71$
Erkrankungsalter [Monate]				
Mittelwert (95%-KI)	18,5 (12,3 – 24,7)	9,8 (7,3 – 12,3)	12,4 (9,8 – 15)	$p = 0{,}0003$

Variable	Ambulante Patienten ($N = 31$)	Stationäre Patienten ($N = 74$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Ambulante *vs.* stationäre Patienten
Median	10	4	8	
Krankheitsdauer vor Vorstellung [Tage/k.A.]				
# Erfasste Patienten	29	68	97	
# Patienten mit „k.A.“	2	6	8	
Mittelwert (95%-KI)	2,6 ($2 - 3{,}2$)	2,9 ($2{,}3 - 3{,}5$)	2,8 ($2{,}3 - 3{,}3$)	$p = 0{,}92$
Median	3	3	3	
Impfstatus STIKO [Komplett/Inkomplett/k.A.]				
# Erfasste Patienten	23	61	84	
# Patienten mit „k.A.“	8	13	21	
Komplett, *no. (%)*	19 (82,6)	41 (67,2)	60 (71,4)	$p = 0{,}19$
Inkomplett, *no. (%)*	4 (17,4)	20 (32,8)	24 (28,6)	

= Anzahl, ***no.*** = Patientenzahl, **KI** = Konfidenzintervall, **k.A.** = keine Angabe; Patienten mit „k.A.“ wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Insgesamt wurden 105 RSV-positive Patienten ≤ 6 Jahre ausgewertet, wovon 31 Kinder ambulant behandelt und 74 Patienten stationär aufgenommen wurden. 43 (41%) der 105 Kinder waren < 6 Monate, 66 (62,9%) < 1 Jahr und 86 (81,9%) < 2 Jahre alt. Von den 74 hospitalisierten Patienten waren 39 (52,7%) < 6 Monate, 50 (67,6%) < 1 Jahr und 63 (85,1%) < 2 Jahre alt. Für die 31 ambulanten Kinder ergab diese Aufteilung 4 (12,9%) < 6 Monate, 16 (51,6%) < 1 Jahr und 23 (74,2%) < 2 Jahre. In der Gesamtkohorte ($N = 105$) befanden sich ungefähr doppelt so viele Jungen wie Mädchen (65,7% $vs.$ 34,3%). Diese Beobachtung konnte in ähnlicher Form auch in den Subgruppen der ambulanten und stationären Fälle gemacht werden. Allerdings bestand kein statistisch signifikanter Unterschied der Geschlechterverteilung zwischen diesen beiden Untergruppen ($p = 0{,}51$).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten betrug 12,4 Monate, wobei die stationär behandelten Kinder mit einem Alter von 9,8 Monaten signifikant jünger waren als

die ambulanten Patienten (Durchschnittsalter 18,5 Monate) ($p = 0{,}0003$). Dies zeigte sich ebenfalls anhand des Körpergewichtes der Kinder, welches bei stationären Patienten, im Vergleich zu den ambulanten Fällen, deutlich niedriger war ($p < 0{,}0001$). Unterschiede im Geburtsgewicht, dem Gestationsalter und der Frühgeburtlichkeit konnten zwischen diesen beiden Kohorten nicht festgestellt werden. Es gilt allerdings zu beachten, dass diese Parameter für eine große Anzahl von Kindern nicht erfasst werden konnten. Im Mittel lag das Gestationsalter bei 37,7 Wochen, mit einem durchschnittlichen Anteil an Frühgeborenen von 14,1%.

Die Krankheitsdauer vor ambulanter Vorstellung in der Notaufnahme des Dr. von Haunerschen Kinderspitals betrug im Mittel 2,8 Tage, mit einem sehr geringen Unterschied zwischen ambulanten (2,6 Tage) und stationären (2,9 Tage) Patienten ($p = 0{,}92$). 71,4% der Gesamtkohorte war bei Vorstellung entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission aus dem Epidemiologischen Bulletin 34/2017 komplett geimpft. Bei den ambulanten Patienten zeigte sich mit 82,6% ein hoher Anteil an komplett geimpften Kindern, während bei den hospitalisierten Kindern ungefähr ein Drittel der Patienten unvollständig geimpft war. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Impfstatus ambulanter und stationärer Kinder bestand nicht ($p = 0{,}19$).

3.2.2.1 Verteilung des Erkrankungsalters

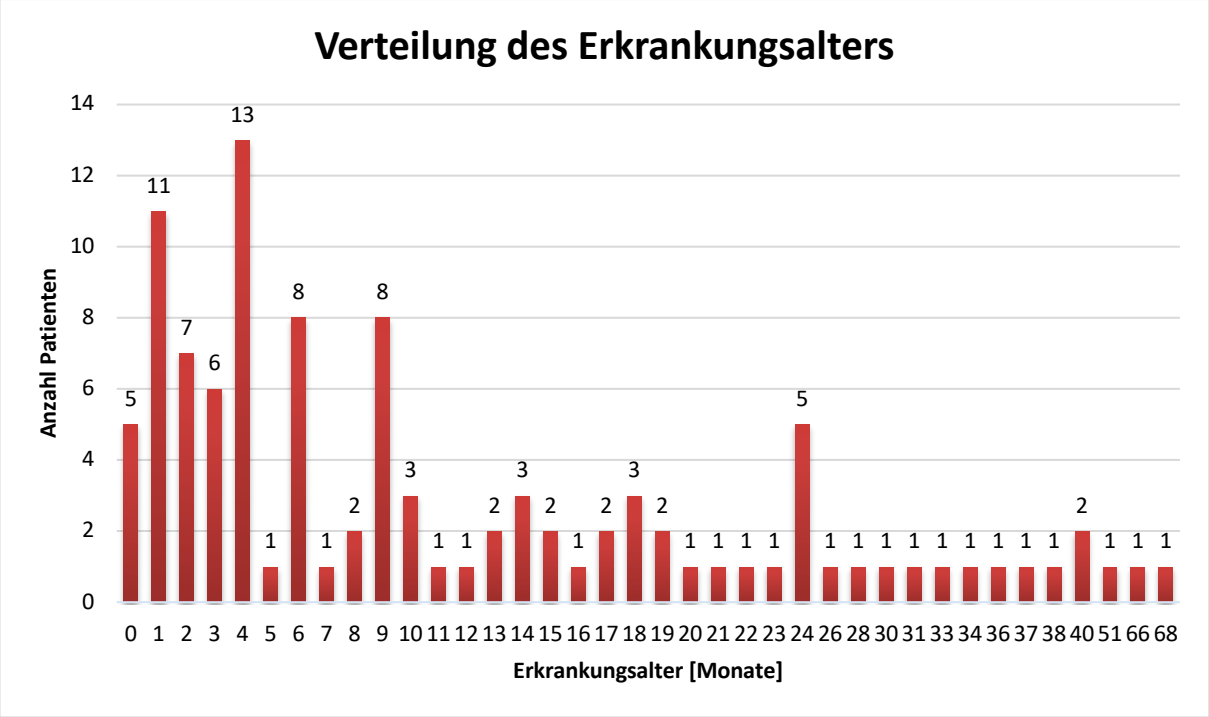

Abbildung 5: Verteilung des Erkrankungsalters. Darstellung der Distribution des Erkrankungsalters der Studienpopulation ($N = 105$) in Monaten.

Die Abbildungen 5 und 6 stellen die Distribution des Erkrankungsalters der Studienpopulation ($N = 105$) dar. Es zeigt sich, dass die Hauptkrankheitslast bei sehr jungen Patienten liegt, mit jeweils einem Peak der Erkrankungsfälle im Alter von 1 und 4 Monaten. Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der Krankheitsfälle deutlich ab.

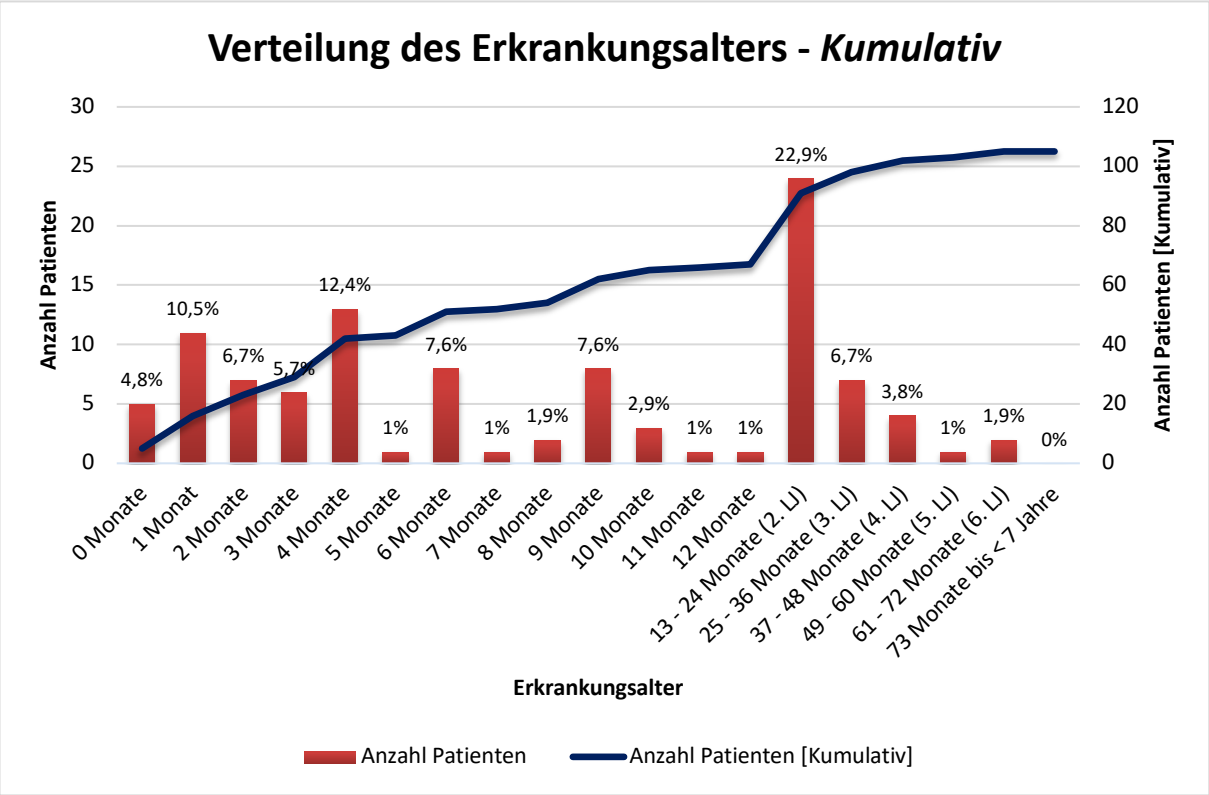

Abbildung 6: Verteilung des Erkrankungsalters – *Kumulativ*. LJ = Lebensjahr. Darstellung der Distribution des Erkrankungsalters der Studienpopulation ($N = 105$) und kumulative Veranschaulichung der Gesamtzahl der Patienten mit zunehmendem Krankheitsalter. Im ersten Lebensjahr ist das Erkrankungsalter in Monaten dargestellt, danach wurde es jahresweise zusammengefasst. Auf den abgebildeten Balken ist der prozentuale Anteil der im jeweiligen Alter erkrankten Kinder in Bezug auf alle ausgewerteten Patienten ($N = 105$) dargestellt.

3.2.3 Diagnostik bei Vorstellung

Für die 105 RSV-positiven Kinder $\leq$ 6 Jahre, die sich in der Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals vorstellten, wurden retrospektiv verschiedene Parameter der durchgeführten Diagnostik bei Vorstellung erfasst und ausgewertet (s. Tabelle 9). Hierbei wurden die Patientenpopulationen „Ambulante Patienten“, „Stationäre Patienten“ und „Alle Patienten“ unterschieden.

Tabelle 9: Ergebnisse Diagnostik bei Vorstellung

Variable	Ambulante Patienten ($N = 31$)	Stationäre Patienten ($N = 74$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Ambulante *vs.* stationäre Patienten
CRP [mg/dl / k.A.]				
# Erfasste Patienten	18	59	77	
# Patienten mit „k.A.“	13	15	28	
Mittelwert (95%-KI)	2,4 ($1{,}1 - 3{,}7$)	2,4 ($1{,}4 - 3{,}4$)	2,4 ($1{,}6 - 3{,}2$)	$p = 0{,}25$
Median	2	0,7	1,2	
CRP $> 0{,}5\ mg/dl$, *no. (%)*	14 (77,8)	32 (54,2)	46 (59,7)	$p = 0{,}10$
Temperatur [°C/k.A.]				
# Erfasste Patienten	30	68	98	
# Patienten mit „k.A.“	1	6	7	
Mittelwert (95%-KI)	38,4 ($38 - 38{,}8$)	37,9 ($37{,}7 - 38{,}1$)	38 ($37{,}8 - 38{,}2$)	$p = 0{,}0365$
Median	38,3	37,9	38,1	
Fieber [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	30	68	98	
# Patienten mit „k.A.“	1	6	7	
Fieber, *no. (%)*	12 (40)	18 (26,5)	30 (30,6)	$p = 0{,}24$
Fieber anamnestisch [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	30	67	97	
# Patienten mit „k.A.“	1	7	8	
Fieber anamnestisch, *no. (%)*	27 (90)	45 (67,2)	72 (74,2)	$p = 0{,}0228$
Leukozyten [G/l / k.A.]				
# Erfasste Patienten	17	58	75	
# Patienten mit „k.A.“	14	16	30	
Mittelwert (95%-KI)	11,5 ($8{,}4 - 14{,}6$)	11,1 ($10 - 12{,}2$)	11,2 ($10{,}1 - 12{,}3$)	$p = 0{,}92$
Median	10,8	10,1	10,2	

Variable	Ambulante Patienten ($N = 31$)	Stationäre Patienten ($N = 74$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Ambulante *vs.* stationäre Patienten
Leukozyten > altersabh. Ref-Bereich, *no. (%)*	4 (23,5)	13 (22,4)	17 (22,7)	N/A
Leukozyten innerhalb altersabh. Ref-Bereich, *no. (%)*	12 (70,6)	41 (70,7)	53 (70,7)	
Leukozyten < altersabh. Ref-Bereich, *no. (%)*	1 (5,9)	4 (6,9)	5 (6,7)	
Neutrophile Granulozyten absolut [G/l / k.A.]				
# Erfasste Patienten	15	55	70	
# Patienten mit „k.A.“	16	19	35	
Mittelwert (95%-KI)	6 (3,5 − 8,5)	4,7 (4 − 5,4)	5 (4,3 − 5,7)	$p = 0{,}25$
Median	5,4	4,2	4,5	
Neutrophile > altersabh. Ref-Bereich, *no. (%)*	5 (33,3)	10 (18,2)	15 (21,4)	N/A
Neutrophile innerhalb altersabh. Ref-Bereich, *no. (%)*	8 (53,3)	42 (76,4)	50 (71,4)	
Neutrophile < altersabh. Ref-Bereich, *no. (%)*	2 (13,3)	3 (5,5)	5 (7,1)	
Sauerstoffsättigung sO_2/SpO_2 [%/k.A.]				
# Erfasste Patienten	31	72	103	
# Patienten mit „k.A.“	0	2	2	
Mittelwert (95%-KI)	95,6 (94,7 − 96,5)	92,9 (90,8 − 95)	93,7 (92,2 − 95,2)	$p = 0{,}0017$
Median	96	92	94	
Apnoen [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	0	1	1	
# Patienten mit „k.A.“	31	73	104	
Apnoen, *no. (%)*	N/A	1 (100)	1 (100)	N/A
Sauerstoffgabe [Ja/Nein]				

Variable	Ambulante Patienten ($N = 31$)	Stationäre Patienten ($N = 74$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Ambulante *vs.* stationäre Patienten
Sauerstoffgabe, *no. (%)*	1 (3,2)	20 (27)	21 (20)	$p = 0{,}0061$
Sauerstoff [l/min / k.A.]				
# Erfasste Patienten	1	17	18	
# Patienten mit „k.A.“	0	3	3	
Mittelwert (95%-KI)	6 (N/A)	2,3 ($0{,}9 - 3{,}7$)	2,5 ($1{,}2 - 3{,}8$)	N/A
Median	6	2	2	
Rekapillarisierungszeit $>$ 2 Sekunden [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	27	67	94	
# Patienten mit „k.A.“	4	7	11	
Rekapillarisierungszeit $>$ 2 Sekunden, *no. (%)*	1 (3,7)	7 (10,4)	8 (8,5)	$p = 0{,}43$
Diagnose [ICD-10 Code/k.A./Otherwise classified]				
# Erfasste Patienten	30	71	101	
# Patienten mit „k.A.“	1	3	4	
Pneumonie durch Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren] *(J12.1), no. (%)**	2 (6,7)	0 (0)	2 (2)	N/A
Akute Bronchitis durch Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren] *(J20.5), no. (%)**	7 (23,3)	8 (11,3)	15 (14,9)	
Akute Bronchiolitis durch Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren] *(J21.0), no. (%)**	7 (23,3)	58 (81,7)	65 (64,4)	
Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren] als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind *(B97.4!), no. (%)**	1 (3,3)	0 (0)	1 (1)	
Otherwise classified, *no. (%)**	15 (50)	7 (9,9)	22 (21,8)	

Variable	Ambulante Patienten ($N = 31$)	Stationäre Patienten ($N = 74$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Ambulante *vs.* stationäre Patienten
Palivizumabgabe [Ja/Nein]				
Palivizumabgabe, *no. (%)*	1 (3,2)	2 (2,7)	3 (2,9)	$p > 0{,}99$
Röntgen-Thorax bei ambulanter Vorstellung [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	30	73	103	
# Patienten mit „k.A.“	1	1	2	
Röntgen-Thorax, *no. (%)*	7 (23,3)	15 (20,5)	22 (21,4)	$p = 0{,}79$
Ergebnis RTX [Unauffällig/Peribronchitis/Fragliche Pneumonie/Eindeutige Pneumonie]				
Unauffällig, *no. (%)*	3 (42,9)	1 (6,7)	4 (18,2)	N/A
Peribronchitis, *no. (%)*	4 (57,1)	10 (66,7)	14 (63,6)	
Fragliche Pneumonie, *no. (%)*	0 (0)	4 (26,7)	4 (18,2)	
Eindeutige Pneumonie, *no. (%)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

= Anzahl, ***no.*** = Patientenzahl, **N/A** = Not available, **KI** = Konfidenzintervall, **k.A.** = keine Angabe, **altersabh.** = altersabhängig, **Ref-Bereich** = Referenzbereich, *****Mehr als eine Diagnose möglich; Patienten mit „k.A.“ wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Die durchschnittliche Körpertemperatur der ambulanten Patienten betrug $38{,}4\ °C$ und war damit signifikant höher als die der stationären Patienten (Mittelwert: $37{,}9\ °C$) ($p = 0{,}0365$). Dies zeigte sich ebenfalls anhand des Anteils an Kindern mit Fieber, welcher für ambulante Patienten 40% und für hospitalisierte Patienten $26{,}5\%$ betrug ($p = 0{,}24$). Ein deutlich höherer Anteil febriler Kinder ergab die Auswertung des Parameters „Fieber anamnestisch [Ja/Nein/k.A.]“, welcher die anamnestische Angabe einer Temperatur $> 38{,}3\ °C$ in den letzten 24 Stunden vor Vorstellung erfasste. Auch hier zeigte sich ein höherer Anteil an Kindern mit Fieber unter den ambulanten im Vergleich zu den stationären Patienten ($90\%\ vs.\ 67{,}2\%$) ($p = 0{,}0228$). Die durchschnittliche Körpertemperatur der Gesamtkohorte ($N = 105$) lag bei $38\ °C$, mit $30{,}6\%$ fieberhaften und $74{,}2\%$ anamnestisch fieberhaften Kindern.

Die gemessene, durchschnittliche Sauerstoffsättigung der stationären Patienten (92,9%) war signifikant niedriger als die der ambulanten Patienten (95,6%) ($p = 0{,}0017$). Ebenfalls wurde stationären Kindern mit 27% signifikant häufiger Sauerstoff verabreicht als Patienten, die nicht hospitalisiert wurden (3,2%) ($p = 0{,}0061$). Bezüglich der Menge des applizierten Sauerstoffes gilt es zu berücksichtigen, dass sich der durchschnittliche Wert der stationären Subgruppe (2,3 l/min) von 17 Kindern ableitet, während lediglich 1 ambulanter Patient Sauerstoff erhielt (6 l/min). Apnoen bei ambulanter Vorstellung wurden nur bei einem Kind beobachtet, das sich in der stationären Kohorte befand. Eine verlängerte Rekapillarisierungszeit wurde mit einem Anteil von 8,5% aller Patienten ebenfalls selten erfasst, wobei dies bei stationären Kindern geringfügig häufiger der Fall war als in der ambulanten Kohorte (10,4% $vs.$ 3,7%) ($p = 0{,}43$).

Neben Temperatur und Sauerstoff wurden ebenfalls verschiedene Laborparameter der Studienpopulation ausgewertet. Der Mittelwert des CRP-Wertes unterschied sich nicht zwischen ambulanten, stationären und allen Patienten, wohingegen die Mediane deutliche Unterschiede zeigten. 77,8% der ambulanten und 54,2% der stationären Kinder besaßen einen erhöhten CRP-Wert (CRP $> 0{,}5\ mg/dl$) ($p = 0{,}10$). Bei den Leukozyten konnten keine Differenzen zwischen den verschiedenen Kohorten festgestellt werden. Im Unterschied dazu lagen die Neutrophilen Granulozyten absolut bei ambulanten Patienten häufiger außerhalb des altersabhängigen Referenzbereiches als bei stationären Kindern. 19 (18,1%) der 105 Patienten wurde eine Blutkultur abgenommen, von welchen 1 (5,3%) positiv war. Der Keim dieser positiven Blutkultur war *Staphylococcus epidermidis* und wurde daher als Kontamination gewertet. Eine daraufhin abgenommene, zweite Blutkultur war steril. Mit 18 (24,3%) von 74 Patienten wurden in der stationären Kohorte signifikant mehr Blutkulturen abgenommen als bei den ambulanten Patienten, bei welchen dies nur für 1 (3,2%) der 31 Patienten erfolgte ($p = 0{,}0110$). Die Ergebnisse der Blutkulturen zwischen diesen beiden Kohorten unterschieden sich nicht ($p > 0{,}99$), mit einem einzigen bereits beschriebenen positiven Ergebnis in der stationären Kohorte. Auch bezüglich der Influenzadiagnostik zeigten sich zwischen stationären und ambulanten Patienten keine wesentlichen Unterschiede. Bei den ambulanten Patienten wurde bei 26 Kindern eine Influenzaimmunfluoreszenz erfasst, welche in 2 Fällen positiv war (7,7%; $2x$ Influenza B). In

der stationären Kohorte konnten 72 Influenzaimmunfluoreszenztests ausgewertet werden, von welchen 5 positiv waren (6,9%; $3x$ Influenza A, $2x$ Influenza B). Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Ergebnisse der Influenzaimmunfluoreszenz oder der Verteilung von Influenza A und B zwischen den beiden Untergruppen ($p > 0{,}99$ bzw. $p = 0{,}43$). Von allen Patienten wurde bei insgesamt 98 Kindern eine Influenzaimmunfluoreszenz ausgewertet, welche in 7 Fällen positiv war (7,1%; $3x$ Influenza A, $4x$ Influenza B).
5 (4,8%) der 105 erfassten Patienten erhielten eine relevante Dauermedikation. Dies waren in der ambulanten Kohorte 2 (6,5%) der 31 Kinder (Viani® + Mometason-Nasenspray; Salbutamol bei Bedarf) sowie 3 (4,1%) der 74 stationären Patienten (Salbutamol bei Bedarf; Salbutamol + Fluticason + Ipratropiumbromid; Salbutamol). Es bestand kein Unterschied hinsichtlich der Anwendung einer relevanten Dauermedikation zwischen ambulanten und stationären Kindern ($p = 0{,}63$). Auch bezüglich der Häufigkeit einer Verabreichung von Palivizumab konnte zwischen diesen beiden Gruppen keine Differenz festgestellt werden.
Die Auswertung der Diagnosen der Patienten zeigte, dass bei stationären Kindern deutlich häufiger als bei ambulanten Patienten eine Bronchiolitis diagnostiziert wurde. Andersherum wurden eine Bronchitis und sonstige Diagnosen (Otherwise classified) in der ambulanten Kohorte häufiger gestellt als bei stationären Patienten. Die beiden in der Gruppe der ambulanten Kinder diagnostizierten Pneumonien wurden nicht radiologisch bestätigt. In einem Fall wurde kein Röntgenbild angefertigt und im anderen Fall war dies unauffällig. Insgesamt erhielten 21,4% aller erfassten Patienten ein Röntgen-Thorax bei ambulanter Vorstellung. Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Durchführung einer Röntgenaufnahme des Thorax zwischen ambulanten und stationären Kindern ($p = 0{,}79$). Ein deutlich höherer Anteil der Röntgenuntersuchungen der ambulanten Patienten zeigte, im Vergleich zu denen der stationären Kinder, einen unauffälligen Befund, während alle diagnostizierten, fraglichen Pneumonien stationäre Patienten betrafen.

3.2.4 Klinik/Grunderkrankungen bei ambulanter Vorstellung

Bei den 105 RSV-positiven Kindern ≤ 6 Jahre, die sich in der Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals vorstellten, wurden retrospektiv verschiedene klinische Parameter erfasst und ausgewertet. Des Weiteren erfolgten eine retrospektive Dokumentation und

Klassifikation der Vorerkrankungen der Patienten (s. Tabelle 10). Es wurden die Gruppen „Ambulante Patienten“, „Stationäre Patienten“ und „Alle Patienten“ unterschieden.

Tabelle 10: Ergebnisse Klinik/Grunderkrankungen bei ambulanter Vorstellung

Variable	Ambulante Patienten ($N = 31$)	Stationäre Patienten ($N = 74$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Ambulante *vs.* stationäre Patienten
Giemen [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	23	56	79	
# Patienten mit „k.A.“	8	18	26	
Giemen, *no. (%)*	4 (17,4)	21 (37,5)	25 (31,6)	$p = 0{,}11$
Feuchte Rasselgeräusche [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	26	61	87	
# Patienten mit „k.A.“	5	13	18	
Feuchte Rasselgeräusche, *no. (%)*	11 (42,3)	31 (50,8)	42 (48,3)	$p = 0{,}49$
(Inspiratorischer) Stridor [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	22	40	62	
# Patienten mit „k.A.“	9	34	43	
Inspiratorischer Stridor, *no. (%)*	4 (18,2)	3 (7,5)	7 (11,3)	$p = 0{,}23$
Dyspnoe [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	26	54	80	
# Patienten mit „k.A.“	5	20	25	
Dyspnoe, *no. (%)*	7 (26,9)	26 (48,1)	33 (41,3)	$p = 0{,}09$
Einziehungen [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	29	66	95	
# Patienten mit „k.A.“	2	8	10	
Einziehungen, *no. (%)*	8 (27,6)	35 (53)	43 (45,3)	$p = 0{,}0262$
Nasenflügeln [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	4	12	16	

Variable	Ambulante Patienten ($N = 31$)	Stationäre Patienten ($N = 74$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Ambulante *vs.* stationäre Patienten
# Patienten mit „k.A.“	27	62	89	
Nasenflügeln, *no. (%)*	0 (0)	5 (41,7)	5 (31,3)	$p = 0{,}24$
Atemfrequenz [#/min / k.A.]				
# Erfasste Patienten	11	34	45	
# Patienten mit „k.A.“	20	40	60	
Mittelwert (95%-KI)	47,9 (37,6 – 58,2)	52,1 (47,4 – 56,8)	51 (46,9 – 55,1)	$p = 0{,}45$
Median	48	51	50	
Tachypnoe [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	31	69	100	
# Patienten mit „k.A.“	0	5	5	
Tachypnoe, *no. (%)*	14 (45,2)	41 (59,4)	55 (55)	$p = 0{,}20$
Herzfrequenz [#/min / k.A.]				
# Erfasste Patienten	29	71	100	
# Patienten mit „k.A.“	2	3	5	
Mittelwert (95%-KI)	150,7 (142,1 – 159,3)	157,8 (151,7 – 163,9)	155,7 (150,8 – 160,6)	$p = 0{,}31$
Median	155	157	156	
Tachykardie [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	29	71	100	
# Patienten mit „k.A.“	2	3	5	
Tachykardie, *no. (%)*	10 (34,5)	25 (35,2)	35 (35)	$p > 0{,}99$
Husten [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	27	65	92	
# Patienten mit „k.A.“	4	9	13	
Husten, *no. (%)*	25 (92,6)	62 (95,4)	87 (94,6)	$p = 0{,}63$
Allgemeinzustand bei Vorstellung [Gut/Reduziert/k.A.]				
# Erfasste Patienten	30	73	103	

Variable	Ambulante Patienten ($N = 31$)	Stationäre Patienten ($N = 74$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Ambulante *vs.* stationäre Patienten
# Patienten mit „k.A.“	1	1	2	
Gut, *no. (%)*	26 (86,7)	40 (54,8)	66 (64,1)	$p = 0{,}0029$
Reduziert, *no. (%)*	4 (13,3)	33 (45,2)	37 (35,9)	
Nahrungsverweigerung [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	25	65	90	
# Patienten mit „k.A.“	6	9	15	
Nahrungsverweigerung, *no. (%)*	20 (80)	44 (67,7)	64 (71,1)	$p = 0{,}31$
Erbrechen [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	18	40	58	
# Patienten mit „k.A.“	13	34	47	
Erbrechen, *no. (%)*	7 (38,9)	18 (45)	25 (43,1)	$p = 0{,}78$
Dehydratation [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	20	49	69	
# Patienten mit „k.A.“	11	25	36	
Dehydratation, *no. (%)*	3 (15)	11 (22,4)	14 (20,3)	$p = 0{,}74$
Bewusstseinszustand [Normal/Eingeschränkt/Bewusstlos/k.A.]				
# Erfasste Patienten	22	54	76	
# Patienten mit „k.A.“	9	20	29	
Normal, *no. (%)*	22 (100)	53 (98,1)	75 (98,7)	N/A
Eingeschränkt, *no. (%)*	0 (0)	1 (1,9)	1 (1,3)	
Bewusstlos, *no. (%)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Vorerkrankungen [Ja/Nein]				
Vorerkrankungen, *no. (%)*	17 (54,8)	22 (29,7)	39 (37,1)	$p = 0{,}0258$
Kategorie Vorerkrankung [Neuromuskulär/Kardial/Pulmonal/Sonstige]				
Neuromuskulär, *no. (%)**	0 (0)	4 (18,2)	4 (10,3)	N/A
Kardial, *no. (%)**	1 (5,9)	6 (27,3)	7 (17,9)	

Variable	Ambulante Patienten ($N = 31$)	Stationäre Patienten ($N = 74$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Ambulante *vs.* stationäre Patienten
Pulmonal, *no. (%)**	10 (58,8)	12 (54,5)	22 (56,4)	
Sonstige, *no. (%)**	9 (52,9)	16 (72,7)	25 (64,1)	

= Anzahl, ***no.*** = Patientenzahl, **N/A** = Not available, **KI** = Konfidenzintervall, **k.A.** = keine Angabe, ***Mehr als eine Vorerkrankungskategorie möglich; Patienten mit „k.A.“ wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Bei den RSV-positiven Kindern ≤ 6 Jahre, die sich in der Ambulanz vorstellten, wurden retrospektiv verschiedene respiratorische Parameter erfasst. Bei jeweils ungefähr einem Drittel aller Patienten konnten Giemen und Nasenflügeln festgestellt werden. Bei Vergleich der Kohorten der ambulanten und stationären Kinder zeigte sich allerdings für beide Symptome eine höhere Prävalenz unter den stationären Patienten. Giemen trat bei $37{,}5\%$ der stationären und $17{,}4\%$ der ambulanten Kinder auf ($p = 0{,}11$). Nasenflügeln war mit einem Anteil von $41{,}7\%$ in der stationären Kohorte und 0% in der ambulanten Population ($p = 0{,}24$) bei stationären Patienten ebenfalls deutlich erhöht. Es gilt allerdings zu beachten, dass bei vielen Kindern keine Angabe zum Vorliegen von Nasenflügeln gemacht wurde. Auch eine Dyspnoe konnte bei Patienten, die im Verlauf stationär aufgenommen wurden, häufiger festgestellt werden als bei nicht hospitalisierten Kindern ($48{,}1\%\ vs.\ 26{,}9\%$; $p = 0{,}09$). Insgesamt konnte bei $41{,}3\%$ aller Patienten eine Dyspnoe beobachtet werden. Geringer ausgeprägt waren die Unterschiede zwischen der ambulanten und stationären Kohorte bei den Parametern „Feuchte Rasselgeräusche [Ja/Nein/k.A.]“ und „(Inspiratorischer) Stridor [Ja/Nein/k.A.]“. Feuchte Rasselgeräusche konnten mit einem Anteil von $50{,}8\%$ bei stationären Kindern etwas häufiger beobachtet werden als bei ambulanten Patienten ($42{,}3\%$) ($p = 0{,}49$). Umgekehrt wurde ein (inspiratorischer) Stridor bei ambulanten Kindern geringfügig häufiger auskultiert als bei stationären Kindern ($18{,}2\%\ vs.\ 7{,}5\%$) ($p = 0{,}23$). Allerdings gilt auch hier anzumerken, dass dieser Parameter für viele Patienten in den Unterlagen nicht angegeben war („k.A.“). Husten konnte mit durchschnittlich $94{,}6\%$ bei fast

allen Kindern beobachtet werden und zeigte kein unterschiedlich häufiges Auftreten bei ambulanten und stationären Patienten ($p = 0{,}63$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten der stationären und ambulanten Kinder zeigte der Parameter „Einziehungen [Ja/Nein/k.A.]“. Bei 53% aller im Verlauf stationär aufgenommen Patienten konnten Einziehungen beobachtet werden, während diese mit $27{,}6\%$ in der ambulanten Kohorte seltener auftraten ($p = 0{,}0262$). Insgesamt bestanden bei $45{,}3\%$ aller Kinder Einziehungen.
Die Atemfrequenz der 105 RSV-positiven Kinder ≤ 6 Jahre lag im Mittel bei $51/min$. Zwischen ambulanten und stationären Patienten bestand nur ein geringer Unterschied ($47{,}9/min\ vs.\ 52{,}1/min$) ($p = 0{,}45$). Da die Diagnose einer Tachypnoe altersabhängig erfolgt und die stationären Patienten signifikant jünger waren als die ambulanten Kinder zeigte sich bei diesem Parameter trotz der ähnlichen Atemfrequenzen dennoch ein Unterschied zwischen den beiden Populationen. $59{,}4\%$ aller stationären und $45{,}2\%$ aller ambulanten Kinder waren tachypnoisch ($p = 0{,}20$). Es gilt jedoch zu beachten, dass die Atemfrequenz für viele Patienten nicht erfasst werden konnte („k.A.“). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich beim Parameter „Herzfrequenz [#/min / k.A.]“. Die durchschnittliche Herzfrequenz aller Kinder betrug $155{,}7/min$ und war bei der stationären Population minimal höher als bei nicht hospitalisierten Patienten ($157{,}8/min\ vs.\ 150{,}7/min$) ($p = 0{,}31$). Dennoch war im Unterschied zum Parameter „Tachypnoe [Ja/Nein/k.A.]“ der Anteil tachykarder Kinder zwischen den drei Gruppen „ambulante Patienten“, „stationäre Patienten“ und „alle Patienten“ mit ca. 35% nahezu identisch.
Eine Nahrungsverweigerung lag bei $71{,}1\%$ aller Kinder vor. Dabei zeigten mit einem Anteil von 80% ambulante Patienten etwas häufiger eine Nahrungsverweigerung als stationäre Kinder ($67{,}7\%$) ($p = 0{,}31$). Erbrechen in der Anamnese und das Vorliegen einer Dehydratation bei ambulanter Vorstellung bestanden bei $43{,}1\%$ bzw. $20{,}3\%$ aller Patienten. Es zeigten sich bei diesen beiden Parametern nur geringe Unterschiede zwischen ambulanten und stationären Kindern, mit jeweils einer etwas höheren Ausprägung innerhalb der hospitalisierten Kohorte.
Signifikante Unterschiede zwischen „ambulanten Patienten“ und „stationären Patienten“ zeigten sich hinsichtlich des Allgemeinzustandes bei Vorstellung und den Vorerkrankungen der Kinder. $86{,}7\%$ aller ambulanten Patienten waren in gutem Allgemeinzustand, während

dies nur für ca. die Hälfte der stationären Kinder zutraf. Umgekehrt war der Anteil an Patienten in reduziertem Allgemeinzustand in der stationären Kohorte mit $45{,}2\%$ deutlich höher als jener in der ambulanten Population $(13{,}3\%)$ $(p = 0{,}0029)$. Auch bei den Vorerkrankungen zeigten sich deutliche Unterschiede. Für $54{,}8\%$ der ambulanten und $29{,}7\%$ der stationären Kinder wurden Grunderkrankungen angegeben $(p = 0{,}0258)$. Dabei gilt allerdings zu beachten, dass die stationären, vorerkrankten Patienten häufiger Grunderkrankungen ≥ 1 Kategorie aufwiesen als die ambulanten, vorerkrankten Kinder. Bei ihnen litten prozentual mehr Patienten an neuromuskulären, kardialen und „sonstigen" Grunderkrankungen als in der ambulanten, vorerkrankten Kohorte. Einzig pulmonale Grunderkrankungen waren anteilig unter den ambulanten, vorerkrankten Kindern etwas häufiger als in der stationären, grunderkrankten Population. Unterschiede hinsichtlich des Bewusstseinszustandes der Patienten bei ambulanter Vorstellung zeigten sich nicht.

3.2.5 Stationäre Behandlung

Von den 105 RSV-positiven Kindern ≤ 6 Jahre, die sich in der Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals vorstellten, wurden 51 Patienten im Dr. von Haunerschen Kinderspital stationär aufgenommen („intern"). Für diese hospitalisierten Kinder wurden retrospektiv verschiedene Parameter erfasst und ausgewertet, die in Tabelle 11 dargestellt sind.

Tabelle 11: Ergebnisse der stationären Parameter der internen hospitalisierten Patienten

Variable	Interne stationäre Patienten $(N = 51)$
Sauerstoffgabe [Ja/Nein], *no. (%)*	$30\ (58{,}8)$
Kategorien Sauerstoffgabe, *no. (%)*[1]	
Maske/Brille	$18\ (94{,}7)$
Nicht-invasive Beatmung	$1\ (5{,}3)$
Invasive Beatmung	$0\ (0)$
Dauer Sauerstoffgabe [Tage], *Mittelwert (95%-KI), Median*	$3{,}7\ (3{,}1 - 4{,}3), 3$
Maximaler Sauerstoffbedarf [l/min], *Mittelwert (95%-KI), Median*[2]	$1{,}6\ (0{,}8 - 2{,}4), 1$

Variable	Interne stationäre Patienten ($N = 51$)
Fieber [Ja/Nein], *no. (%)*	27 (52,9)
Dauer Fieber [Tage], *Mittelwert (95%-KI), Median*	1,8 (1,5 – 2,1), 2
Antibiotikumgabe [Ja/Nein], *no. (%)*	11 (21,6)
Dauer Antibiotikum [Tage], *Mittelwert (95%-KI), Median*	4,9 (3,8 – 6), 5
Antibiotikagruppen, *no. (%)*	
Penicilline	7 (63,6)
Cephalosporine Gruppe 2	2 (18,2)
Cephalosporine Gruppe 2 und 3	1 (9,1)
Penicilline und Cephalosporine Gruppe 3	1 (9,1)
Steroidgabe [Ja/Nein], *no. (%)*	6 (11,8)
Steroidgabe Applikationsform, *no. (%)*	
Rektal	1 (16,7)
I.v.	2 (33,3)
Inhalativ	3 (50)
Steroidgabe Wirkstoff, *no. (%)*	
Prednisolon	3 (50)
Budesonid	2 (33,3)
Fluticason	1 (16,7)
Dauer Steroidgabe [Tage], *Mittelwert (95%-KI), Median*	3,5 (1,2 – 5,8), 2,5
Bronchodilatator [Ja/Nein], *no. (%)*	29 (56,9)
Bronchodilatator Wirkstoff, *no. (%)*	
Salbutamol	27 (93,1)
Salbutamol, Ipratropiumbromid	2 (6,9)
Dauer Bronchodilatator [Tage], *Mittelwert (95%-KI), Median*	3,5 (2,6 – 4,4), 3
Steroidgabe und Bronchodilatator [Ja/Nein], *no. (%)*	6 (11,8)
Ribavirin [Ja/Nein], *no. (%)*	0 (0)
Dauer Ribavirin [Tage], *Mittelwert (95%-KI), Median*	N/A
Parenterale Flüssigkeitsgabe [Ja/Nein], *no. (%)*	24 (47,1)
Dauer parenterale Flüssigkeitsgabe [Tage], *Mittelwert (95%-KI), Median*	2,6 (1,9 – 3,3), 2

Variable	Interne stationäre Patienten ($N = 51$)
Künstliche Ernährung (Nasogastrische Sonde/PEG-Sonde) [Ja/Nein], *no. (%)*	3 (5,9)

No. = Patientenzahl, **N/A** = Not available, **KI** = Konfidenzintervall, **k.A.** = keine Angabe.

[1] Bei der prozentualen Auswertung des Parameters „Kategorien Sauerstoffgabe" wurden Patienten mit fehlender Angabe zur Art der Sauerstoffverabreichung („k.A.") nicht berücksichtigt. Dies betraf 11 der 30 internen, stationären Patienten mit Sauerstoffgabe.

[2] Bei einem Patienten, der Sauerstoff erhielt, konnte der maximale Sauerstoffbedarf nicht erfasst werden („k.A."). Dieser Patient wurde bei der Berechnung des Mittelwertes, des 95%-Konfidenzintervalls und des Medians des maximalen Sauerstoffbedarfs entsprechend nicht berücksichtigt.

Ungefähr 60% der hospitalisierten, RSV-positiven Kinder wurde während ihres stationären Aufenthaltes im Dr. von Haunerschen Kinderspital Sauerstoff verabreicht. Die mittlere Dauer der Sauerstoffgabe betrug 3,7 Tage und die häufigste Applikationsform stellte, mit einem Anteil von 94,7%, die Sauerstoffverabreichung über eine Maske oder Sauerstoffbrille dar. Eine nicht-invasive Beatmung erfolgte lediglich bei einem Kind. Hierbei handelte es sich um ein Mädchen im Alter von 1 Monat, welches intensivmedizinisch behandelt wurde. Kein Patient wurde invasiv beatmet. Der maximale Sauerstoffbedarf der Kinder lag bei durchschnittlich 1,6 l/min.

Eine Verabreichung von Antibiotika erfolgte bei 21,6% der hospitalisierten Patienten. Es wurden ausschließlich β-Lactam-Antibiotika appliziert, wobei Penicilline mit Abstand am häufigsten verwendet wurden. Die mittlere Dauer der Antibiotikagabe betrug 4,9 Tage. Neben Antibiotika fanden auch Glukokortikoide und Bronchodilatatoren in der Behandlung der hospitalisierten, RSV-positiven Kinder Anwendung. Mit einem Anteil von 56,9% wurden Bronchodilatatoren deutlich häufiger appliziert als Steroide, welche bei 11,8% der Patienten eingesetzt wurden. Allen Kindern, die Glukokortikoide erhielten, wurden ebenfalls Bronchodilatatoren verabreicht. Die mittlere Applikationsdauer betrug für beide Medikamentengruppen jeweils 3,5 Tage. 93,1% der Patienten, die Bronchodilatatoren erhielten, wurde Salbutamol verabreicht. Salbutamol in Kombination mit Ipratropiumbromid wurde bei 2 (6,9%) Kindern eingesetzt. Bei den Glukokortikoiden wurden Prednisolon, Budesonid oder Fluticason verwendet, welche bei jeweils 50%, 33,3% bzw. 16,7% der

Patienten mit Steroidgabe appliziert wurden. 50% der Kinder erhielten die Glukokortikoide in einer inhalativen, $33{,}3\%$ in einer intravenösen und $16{,}7\%$ in einer rektalen Form. Keinem Patienten wurde Ribavirin verabreicht.

Bei ungefähr der Hälfte der hospitalisierten, RSV-positiven Kinder erfolgte ein parenterale Flüssigkeitsgabe, die durchschnittlich $2{,}6$ Tage andauerte. Eine künstliche Ernährung erfolgte bei $5{,}9\%$ der Patienten. Fieber wurde bei ca. 53% der Kinder beobachtet, welches im Mittel $1{,}8$ Tage anhielt. Hierbei gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass febrilen Patienten antipyretische Medikamente verabreicht wurden.

3.3 Demographie, Epidemiologie und klinische Charakteristika der Subgruppen A (Patienten < 6 Monate) und B (Patienten ≥ 6 Monate)

Eine beträchtliche Krankheitslast akuter, RSV-assoziierter Infektionen des unteren Respirationstraktes liegt bei Kindern < 6 Monaten. In 2015 traten in dieser Altersgruppe jeweils ca. 45% der weltweiten Hospitalisationen und stationären Todesfälle aufgrund einer RSV-ALRI auf (Shi et al., 2017).

Um zu analysieren, wie sich die Krankheitslast und die klinischen Verläufe in der Studienpopulation der 105 RSV-positiven Kinder ≤ 6 Jahre in Abhängigkeit des Alters bei Vorstellung verteilen, und inwieweit sich bekannte Charakteristika der RSV-Epidemiologie in der Studienpopulation wiederfinden, wurden für die weitere Auswertung 2 Subgruppen gebildet: (1) *Subgruppe A* = Patienten mit einem Alter < 6 Monate, (2) *Subgruppe B* = Patienten mit einem Alter ≥ 6 Monate. Dabei wurden als Referenz für diese Altersaufteilung der Subgruppen neben den bereits dargestellten, epidemiologischen Verhältnissen auch andere Studien herangezogen (Hall et al., 2009, Van de Steen et al., 2016).

Die definierten Erfassungsparameter wurden anschließend für die Subgruppen A und B ausgewertet.

3.3.1 Allgemeines, Epidemiologie und Patientencharakteristika der Subgruppen A und B

Tabelle 12: Ergebnisse Allgemeines, Epidemiologie und Patientencharakteristika der Subgruppen A und B

Variable	Subgruppe A (Patienten < 6 Monate) ($N = 43$)	Subgruppe B (Patienten ≥ 6 Monate) ($N = 62$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Subgruppe A *vs.* Subgruppe B
Stationäre Behandlung [Ja/Nein]				
Stationäre Behandlung, *no (%)*	39 (90,7)	35 (56,5)	74 (70,5)	$p = 0{,}0002$
Stationär [Intern/Extern]				
# Interne Patienten	26 (66,7)	25 (71,4)	51 (68,9)	$p = 0{,}80$
# Externe Patienten	13 (33,3)	10 (28,6)	23 (31,1)	
Krankenhaustage/Behandlungsdauer [Tage]				
Mittelwert (95%-KI)	4,4 (3,5 – 5,3)	4,6 (3,8 – 5,4)	4,5 (3,9 – 5,1)	$p = 0{,}44$
Median	4	4	4	
Geschlecht [M/W]				
Männlich, *no. (%)*	26 (60,5)	43 (69,4)	69 (65,7)	$p = 0{,}41$
Weiblich, *no. (%)*	17 (39,5)	19 (30,6)	36 (34,3)	
Körpergewicht [kg/k.A.]				
# Erfasste Patienten	38	58	96	
# Patienten mit „k.A.“	5	4	9	
Mittelwert (95%-KI)	5,4 (5 – 5,8)	11 (10,1 – 11,9)	8,8 (8 – 9,6)	$p < 0{,}0001$
Median	5,3	10,1	8,2	
Geburtsgewicht [g/k.A.]				
# Erfasste Patienten	31	31	62	
# Patienten mit „k.A.“	12	31	43	
Mittelwert (95%-KI)	3156,6 (2938,3 – 3374,9)	2894,7 (2594 – 3195,4)	3025,7 (2843,7 – 3207,7)	$p = 0{,}33$
Median	3290	3140	3167,5	
Gestationsalter/SSW [Wochen/k.A.]				
# Erfasste Patienten	31	33	64	

Variable	Subgruppe A (Patienten < 6 Monate) ($N = 43$)	Subgruppe B (Patienten ≥ 6 Monate) ($N = 62$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Subgruppe A *vs.* Subgruppe B
# Patienten mit „k.A.“	12	29	41	
Mittelwert (95%-KI)	38,3 (37,5 – 39,1)	37,2 (35,8 – 38,6)	37,7 (36,9 – 38,5)	$p = 0{,}76$
Median	38	39	38,5	
Frühgeburtlichkeit [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	35	36	71	
# Patienten mit „k.A.“	8	26	34	
Frühgeburtlichkeit, *no. (%)*	2 (5,7)	8 (22,2)	10 (14,1)	$p = 0{,}08$
Erkrankungsalter [Monate]				
Mittelwert (95%-KI)	2,3 (1,8 – 2,8)	19,4 (15,9 – 22,9)	12,4 (9,8 – 15)	$p < 0{,}0001$
Median	2	15,5	8	
Krankheitsdauer vor Vorstellung [Tage/k.A.]				
# Erfasste Patienten	40	57	97	
# Patienten mit „k.A.“	3	5	8	
Mittelwert (95%-KI)	2,9 (2,1 – 3,7)	2,7 (2,1 – 3,3)	2,8 (2,3 – 3,3)	$p = 0{,}76$
Median	3	3	3	
Impfstatus STIKO [Komplett/Inkomplett/k.A.]				
# Erfasste Patienten	34	50	84	
# Patienten mit „k.A.“	9	12	21	
Komplett, *no. (%)*	17 (50)	43 (86)	60 (71,4)	$p = 0{,}0005$
Inkomplett, *no. (%)*	17 (50)	7 (14)	24 (28,6)	

= Anzahl, ***no.*** = Patientenzahl, **KI** = Konfidenzintervall, **k.A.** = keine Angabe; Patienten mit „k.A.“ wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

43 (41%) der 105 RSV-positiven Kinder ≤ 6 Jahre waren < 6 Monate alt und gehören damit zu Subgruppe A, während 62 (59%) der 105 Kinder bei Vorstellung ≥ 6 Monate alt waren und damit Subgruppe B bilden. Das Geschlechterverhältnis war in beiden Kohorten zugunsten

männlicher Patienten verschoben, wobei in Subgruppe B ungefähr 10% mehr Jungen vorkamen als in Subgruppe A ($p = 0{,}41$). Etwas stärkere Unterschiede zwischen den beiden Kohorten zeigten sich bei Auswertung der Geburtsanamnese. Kinder aus Gruppe B waren mit einem Anteil von $22{,}2\%$ deutlich häufiger frühgeboren als Patienten aus Gruppe A ($5{,}7\%$) ($p = 0{,}08$). Dies zeigte sich auch anhand des Parameters „Geburtsgewicht [g/k.A.]“. Kinder aus Subgruppe B besaßen ein durchschnittliches Geburtsgewicht von $2894{,}7\ g$ und waren damit etwas leichter als Patienten der Subgruppe A, deren durchschnittliches Geburtsgewicht bei $3156{,}6\ g$ lag ($p = 0{,}33$). Das mittlere Gestationsalter war bei Kohorte B im Vergleich zu Kohorte A marginal reduziert ($p = 0{,}76$). Insgesamt gilt es bei der Interpretation der dargestellten Werte allerdings zu beachten, dass für viele Kinder die geburtsanamnestischen Parameter nicht erfasst werden konnten.

Patienten aus Subgruppe A wurden signifikant häufiger hospitalisiert als Kinder aus Subgruppe B. $90{,}7\%$ der Patienten < 6 Monate wurde stationär aufgenommen, während Kinder ≥ 6 Monate in $56{,}5\%$ der Fälle hospitalisiert wurden ($p = 0{,}0002$). Ein Unterschied in der Dauer der stationären Behandlung, als auch in der Krankheitsdauer vor Vorstellung zwischen den beiden Kohorten, zeigte sich nicht ($p = 0{,}44$ bzw. $p = 0{,}76$). Differenzen zwischen einer internen oder externen Hospitalisierung konnten zwischen den beiden Subgruppen ebenfalls nicht festgestellt werden ($p = 0{,}80$). Ein Patient aus Gruppe A wurde in die ICU aufgenommen und verblieb dort 10 Tage.

Unterschiede zwischen den Kindern verschiedenen Alters konnten ebenfalls bei der Impfanamnese festgestellt werden. Patienten aus Kohorte B waren mit einem Anteil von 86% signifikant häufiger vollständig, altersentsprechend geimpft als Kinder aus Kohorte A ($p = 0{,}0005$). Diese waren zu jeweils 50% komplett bzw. inkomplett geimpft. Entsprechend der Definition der Subgruppen A und B bestanden bei den Parametern „Körpergewicht [kg/k.A.]“ und „Erkrankungsalter [Monate]“ ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen.

3.3.2 Diagnostik bei Vorstellung der Subgruppen A und B

Für die Subgruppen A (Patienten < 6 Monate) und B (Patienten ≥ 6 Monate) wurden retrospektiv verschiedene Parameter der durchgeführten Diagnostik bei Vorstellung erfasst und ausgewertet. Diese sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse Diagnostik bei Vorstellung der Subgruppen A und B

Variable	Subgruppe A (Patienten < 6 Monate) ($N = 43$)	Subgruppe B (Patienten ≥ 6 Monate) ($N = 62$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Subgruppe A *vs.* Subgruppe B
CRP [mg/dl / k.A.]				
# Erfasste Patienten	33	44	77	
# Patienten mit „k.A.“	10	18	28	
Mittelwert (95%-KI)	1,6 (0,6 – 2,6)	3,1 (1,9 – 4,3)	2,4 (1,6 – 3,2)	$p = 0{,}0028$
Median	0,4	1,8	1,2	
CRP $> 0{,}5\ mg/dl$, *no. (%)*	14 (42,4)	32 (72,7)	46 (59,7)	$p = 0{,}0100$
Temperatur [°C/k.A.]				
# Erfasste Patienten	39	59	98	
# Patienten mit „k.A.“	4	3	7	
Mittelwert (95%-KI)	37,7 (37,5 – 37,9)	38,2 (37,9 – 38,5)	38 (37,8 – 38,2)	$p = 0{,}0139$
Median	37,6	38,2	38,1	
Fieber [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	39	59	98	
# Patienten mit „k.A.“	4	3	7	
Fieber, *no. (%)*	8 (20,5)	22 (37,3)	30 (30,6)	$p = 0{,}12$
Fieber anamnestisch [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	39	58	97	
# Patienten mit „k.A.“	4	4	8	
Fieber anamnestisch, *no. (%)*	20 (51,3)	52 (89,7)	72 (74,2)	$p < 0{,}0001$
Leukozyten [G/l / k.A.]				

Variable	Subgruppe A (Patienten < 6 Monate) ($N = 43$)	Subgruppe B (Patienten ≥ 6 Monate) ($N = 62$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Subgruppe A *vs.* Subgruppe B
# Erfasste Patienten	32	43	75	
# Patienten mit „k.A.“	11	19	30	
Mittelwert (95%-KI)	11,8 (10,2 − 13,4)	10,7 (9,2 − 12,2)	11,2 (10,1 − 12,3)	$p = 0{,}26$
Median	11,6	10	10,2	
Leukozyten > altersabh. Ref-Bereich, *no. (%)*	10 (31,3)	7 (16,3)	17 (22,7)	N/A
Leukozyten innerhalb altersabh. Ref-Bereich, *no. (%)*	18 (56,3)	35 (81,4)	53 (70,7)	
Leukozyten < altersabh. Ref-Bereich, *no. (%)*	4 (12,5)	1 (2,3)	5 (6,7)	
Neutrophile Granulozyten absolut [G/l / k.A.]				
# Erfasste Patienten	29	41	70	
# Patienten mit „k.A.“	14	21	35	
Mittelwert (95%-KI)	3,9 (3,1 − 4,7)	5,7 (4,6 − 6,8)	5 (4,3 − 5,7)	$p = 0{,}0137$
Median	3,6	5,4	4,5	
Neutrophile > altersabh. Ref-Bereich, *no. (%)*	4 (13,8)	11 (26,8)	15 (21,4)	N/A
Neutrophile innerhalb altersabh. Ref-Bereich, *no. (%)*	23 (79,3)	27 (65,9)	50 (71,4)	
Neutrophile < altersabh. Ref-Bereich, *no. (%)*	2 (6,9)	3 (7,3)	5 (7,1)	
Sauerstoffsättigung sO_2/SpO_2 [%/k.A.]				
# Erfasste Patienten	43	60	103	
# Patienten mit „k.A.“	0	2	2	
Mittelwert (95%-KI)	94,4 (91 − 97,8)	93,3 (92,3 − 94,3)	93,7 (92,2 − 95,2)	$p = 0{,}20$
Median	95	93,5	94	
Apnoen [Ja/Nein/k.A.]				

Variable	Subgruppe A (Patienten < 6 Monate) ($N = 43$)	Subgruppe B (Patienten ≥ 6 Monate) ($N = 62$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Subgruppe A *vs.* Subgruppe B
# Erfasste Patienten	1	0	1	
# Patienten mit „k.A.“	42	62	104	
Apnoen, *no. (%)*	1 (100)	N/A	1 (100)	N/A
Sauerstoffgabe [Ja/Nein]				
Sauerstoffgabe, *no. (%)*	6 (14)	15 (24,2)	21 (20)	$p = 0{,}22$
Sauerstoff [l/min / k.A.]				
# Erfasste Patienten	5	13	18	
# Patienten mit „k.A.“	1	2	3	
Mittelwert (95%-KI)	3,3 (-2,8 – 9,4)	2,2 (1,3 – 3,1)	2,5 (1,2 – 3,8)	$p = 0{,}46$
Median	1	2	2	
Rekapillarisierungszeit > 2 Sekunden [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	39	55	94	
# Patienten mit „k.A.“	4	7	11	
Rekapillarisierungszeit > 2 Sekunden, *no. (%)*	7 (17,9)	1 (1,8)	8 (8,5)	$p = 0{,}0082$
Diagnose [ICD-10 Code/k.A./Otherwise classified]				
# Erfasste Patienten	42	59	101	
# Patienten mit „k.A.“	1	3	4	
Pneumonie durch Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren] *(J12.1)*, *no. (%)**	0 (0)	2 (3,4)	2 (2)	N/A
Akute Bronchitis durch Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren] *(J20.5)*, *no. (%)**	6 (14,3)	9 (15,3)	15 (14,9)	
Akute Bronchiolitis durch Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren] *(J21.0)*, *no. (%)**	30 (71,4)	35 (59,3)	65 (64,4)	
Respiratory-Syncytial-Viren [RS-Viren] als Ursache von	0 (0)	1 (1,7)	1 (1)	

Variable	Subgruppe A (Patienten < 6 Monate) ($N = 43$)	Subgruppe B (Patienten ≥ 6 Monate) ($N = 62$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Subgruppe A *vs.* Subgruppe B
Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind *(B97.4!)*, *no. (%)**				
Otherwise classified, *no. (%)**	7 (16,7)	15 (25,4)	22 (21,8)	
Palivizumabgabe [Ja/Nein]				
Palivizumabgabe, *no. (%)*	1 (2,3)	2 (3,2)	3 (2,9)	$p > 0{,}99$
Röntgen-Thorax bei ambulanter Vorstellung [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	42	61	103	
# Patienten mit „k.A.“	1	1	2	
Röntgen-Thorax, *no. (%)*	4 (9,5)	18 (29,5)	22 (21,4)	$p = 0{,}0159$
Ergebnis RTX [Unauffällig/Peribronchitis/Fragliche Pneumonie/Eindeutige Pneumonie]				
Unauffällig, *no. (%)*	1 (25)	3 (16,7)	4 (18,2)	N/A
Peribronchitis, *no. (%)*	3 (75)	11 (61,1)	14 (63,6)	
Fragliche Pneumonie, *no. (%)*	0 (0)	4 (22,2)	4 (18,2)	
Eindeutige Pneumonie, *no. (%)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

= Anzahl, ***no.*** = Patientenzahl, **N/A** = Not available, **KI** = Konfidenzintervall, **k.A.** = keine Angabe, **altersabh.** = altersabhängig, **Ref-Bereich** = Referenzbereich, *****Mehr als eine Diagnose möglich; Patienten mit „k.A.“ wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Kinder aus Subgruppe B besaßen mit $38{,}2\,°C$ eine signifikant höhere, durchschnittliche Körpertemperatur als Patienten aus Subgruppe A ($37{,}7\,°C$) ($p = 0{,}0139$). Dieses Verhältnis spiegelte sich auch im Parameter „Fieber [Ja/Nein/k.A.]“ wider. In Kohorte B konnte bei $37{,}3\%$ der Kinder bei Vorstellung Fieber erfasst werden, während dies in Kohorte A nur bei $20{,}5\%$ der Patienten der Fall war ($p = 0{,}12$). Ein insgesamt höherer Anteil febriler Kinder ergab die Auswertung des Parameters „Fieber anamnestisch [Ja/Nein/k.A.]“, wobei sich auch hier die bereits dargestellten Verhältnisse zwischen Gruppe A und B wiederfanden. Mit einem Anteil

von 89,7% aller Patienten wurde für Kinder ≥ 6 Monate signifikant häufiger das Vorliegen von Fieber innerhalb der letzten 24 Stunden vor Vorstellung erfasst als für Patienten < 6 Monate (51,3%) ($p < 0{,}0001$).

Ein Unterschied in der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung konnte zwischen Kohorte A und B nicht festgestellt werden (94,4% $vs.$ 93,3%) ($p = 0{,}20$). Kinder ≥ 6 Monate erhielten mit einem Anteil von 24,2% etwas häufiger eine Sauerstoffsupplementation als Patienten < 6 Monate, bei welchen dies auf 14% der Kinder zutraf ($p = 0{,}22$). Die Menge des verabreichten Sauerstoffs war mit durchschnittlich 3,3 l/min in Subgruppe A etwas höher als in Subgruppe B (2,2 l/min) ($p = 0{,}46$). Allerdings gilt es hierbei zu beachten, dass die errechneten Mediane ein umgekehrtes Verhältnis ergaben. Apnoen zeigten sich bei ambulanter Vorstellung nur bei einem Patienten, der zu Gruppe A gehörte. Die Rekapillarisierungszeit war bei 17,9% der Kinder aus Kohorte A und 1,8% der Kinder aus Kohorte B verlängert ($p = 0{,}0082$).

Neben Temperatur und Sauerstoff wurden auch verschiedene labordiagnostische Parameter für die Subgruppen A und B erfasst. Der durchschnittlich gemessene CRP-Wert war für Patienten ≥ 6 Monate ungefähr doppelt so hoch wie für Kinder < 6 Monate (3,1 mg/dl $vs.$ 1,6 mg/dl) ($p = 0{,}0028$). Dies spiegelte sich auch im Prozentsatz der Patienten mit einem CRP $> 0{,}5$ mg/dl wider. Mit einem Anteil von 72,7% der Kinder in Gruppe B und 42,4% der Kinder in Gruppe A wurde dieses Kriterium von Patienten ≥ 6 Monate signifikant häufiger erfüllt als von Kindern < 6 Monate ($p = 0{,}0100$). Neben dem CRP-Wert wurden auch Leukozyten und Neutrophile Granulozyten absolut ausgewertet. Die durchschnittlichen Leukozytenwerte unterschieden sich nicht zwischen Kohorte A und B ($p = 0{,}26$). Allerdings konnte beobachtet werden, dass die Werte von Patienten < 6 Monate signifikant häufiger außerhalb des altersabhängigen Referenzbereiches lagen als von Kindern ≥ 6 Monate ($p = 0{,}0227$). Die Neutrophilen Granulozyten absolut waren mit einem durchschnittlichen Wert von 5,7 G/l in Subgruppe B signifikant höher als in Subgruppe A (3,9 G/l) ($p = 0{,}0137$). Darüber hinaus lagen sie bei den älteren Patienten häufiger über dem altersabhängigen Referenzbereich als bei den jüngeren Kindern. Auch bei den Blutkulturen zeigten sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen. 13 (30,2%) der 43 Patienten < 6 Monate wurde eine Blutkultur abgenommen, von welchen 12 (92,3%) steril und 1 (7,7%) positiv waren. Von den 62 Kindern ≥ 6 Monate wurde 6 (9,7%) Patienten eine Blutkultur

abgenommen, welche alle negativ waren. Mit einem p-Wert von $0{,}0098$ wurde daher Kindern aus Gruppe A signifikant häufiger eine Blutkultur abgenommen als Kindern aus Gruppe B. Eine Differenz hinsichtlich des Ergebnisses der Blutkulturen konnte zwischen den beiden Untergruppen allerdings nicht festgestellt werden ($p > 0{,}99$). Der Erreger der einen positiven Blutkultur in Subgruppe A war *Staphylococcus epidermidis* und wurde, vor dem Hintergrund der Art des Erregers und des negativen Ergebnisses einer zweiten abgenommen Blutkultur, als Kontamination gewertet. Für die Auswertung der Ergebnisse der Influenzimmunfluoreszenz konnten in Kohorte A 39 und in Kohorte B 59 Patienten erfasst werden. In Gruppe A hatten 2 ($5{,}1\%$) Kinder ein positives Testergebnis ($1x$ Influenza A, $1x$ Influenza B) und in Gruppe B 5 ($8{,}5\%$) Kinder ($2x$ Influenza A, $3x$ Influenza B). Zwischen den beiden Untergruppen bestand weder hinsichtlich des Ergebnisses der Influenzaimmunfluoreszenz noch bezüglich der Art des Erregers ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0{,}70$ bzw. $p > 0{,}99$).

1 ($2{,}3\%$) Patient < 6 Monate und 4 ($6{,}5\%$) Kinder ≥ 6 Monate erhielten eine relevante Dauermedikation. Dies war für Subgruppe A „Salbutamol“ und für Subgruppe B „Salbutamol $+$ Fluticason $+$ Ipratropiumbromid“, „Viani® $+$ Mometason-Nasenspray“ sowie zweimal „Salbutamol bei Bedarf“. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anwendung einer relevanten Dauermedikation zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden ($p = 0{,}65$). Ebenfalls bestand zwischen den beiden Kohorten keine Differenz bezüglich der Häufigkeit einer Applikation von Palivizumab ($p > 0{,}99$).

Die Auswertung der Diagnosen der Patienten zeigte nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen. Bronchiolitiden wurden bei Kindern < 6 Monate ca. 12% häufiger diagnostiziert als bei Kindern ≥ 6 Monate. Umgekehrt wurden sonstige Diagnosen („Otherwise classified“) in Kohorte B ca. 9% häufiger gestellt als in Kohorte A. Beide Patienten, bei welchen eine Pneumonie diagnostiziert wurde, waren ≥ 6 Monate alt und befanden sich somit in Subgruppe B. Allerdings wurden diese Diagnosen nicht radiologisch bestätigt. In einem Fall wurde kein Röntgenbild angefertigt und im anderen Fall war dies unauffällig. Dennoch wurde bei 4 ($22{,}2\%$) Kindern aus Gruppe B, die bei Vorstellung ein Röntgen-Thorax erhielten, eine fragliche Pneumonie diagnostiziert, während dies bei 0% der Patienten aus Gruppe A der Fall war. Insgesamt erhielten mit einem Anteil von $29{,}5\%$ signifikant mehr Kinder ≥ 6 Monate bei Vorstellung eine Röntgenaufnahme des Thorax als Patienten < 6

Monate (9,5%) ($p = 0{,}0159$). Hierbei wurden für Kohorte A die Befunde „Unauffällig“ und „Peribronchitis“ häufiger erhoben als für Kohorte B. Keine der durchgeführten Röntgenaufnahmen zeigte Zeichen einer eindeutigen Pneumonie.

3.3.3 Klinik/Grunderkrankungen bei ambulanter Vorstellung der Subgruppen A und B

Für die Subgruppen A (Patienten < 6 Monate) und B (Patienten ≥ 6 Monate) wurden retrospektiv verschiedene klinische Parameter erfasst und ausgewertet, die bei der ambulanten Vorstellung der Kinder erhoben worden waren. Darüber hinaus wurden die Vorerkrankungen der Patienten retrospektiv dokumentiert und klassifiziert. Die Ergebnisse dieser Auswertungen sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse Klinik/Grunderkrankungen bei ambulanter Vorstellung der Subgruppen A und B

Variable	Subgruppe A (Patienten $<$ 6 Monate) ($N = 43$)	Subgruppe B (Patienten $\geq$ 6 Monate) ($N = 62$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Subgruppe A *vs.* Subgruppe B
Giemen [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	39	40	79	
# Patienten mit „k.A.“	4	22	26	
Giemen, *no. (%)*	13 (33,3)	12 (30)	25 (31,6)	$p = 0{,}81$
Feuchte Rasselgeräusche [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	36	51	87	
# Patienten mit „k.A.“	7	11	18	
Feuchte Rasselgeräusche, *no. (%)*	15 (41,7)	27 (52,9)	42 (48,3)	$p = 0{,}38$
(Inspiratorischer) Stridor [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	29	33	62	
# Patienten mit „k.A.“	14	29	43	
Inspiratorischer Stridor, *no. (%)*	2 (6,9)	5 (15,2)	7 (11,3)	$p = 0{,}43$
Dyspnoe [Ja/Nein/k.A.]				

Variable	Subgruppe A (Patienten < 6 Monate) ($N = 43$)	Subgruppe B (Patienten ≥ 6 Monate) ($N = 62$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Subgruppe A *vs.* Subgruppe B
# Erfasste Patienten	32	48	80	
# Patienten mit „k.A.“	11	14	25	
Dyspnoe, *no. (%)*	11 (34,4)	22 (45,8)	33 (41,3)	$p = 0{,}36$
Einziehungen [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	39	56	95	
# Patienten mit „k.A.“	4	6	10	
Einziehungen, *no. (%)*	17 (43,6)	26 (46,4)	43 (45,3)	$p = 0{,}84$
Nasenflügeln [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	9	7	16	
# Patienten mit „k.A.“	34	55	89	
Nasenflügeln, *no. (%)*	3 (33,3)	2 (28,6)	5 (31,3)	$p > 0{,}99$
Atemfrequenz [#/min / k.A.]				
# Erfasste Patienten	12	33	45	
# Patienten mit „k.A.“	31	29	60	
Mittelwert (95%-KI)	56,1 (45,4 – 66,8)	49,2 (44,8 – 53,6)	51 (46,9 – 55,1)	$p = 0{,}26$
Median	57	48	50	
Tachypnoe [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	41	59	100	
# Patienten mit „k.A.“	2	3	5	
Tachypnoe, *no. (%)*	18 (43,9)	37 (62,7)	55 (55)	$p = 0{,}07$
Herzfrequenz [#/min / k.A.]				
# Erfasste Patienten	42	58	100	
# Patienten mit „k.A.“	1	4	5	
Mittelwert (95%-KI)	155,7 (149,9 – 161,5)	155,7 (148,2 – 163,2)	155,7 (150,8 – 160,6)	$p = 0{,}75$
Median	156	155	156	
Tachykardie [Ja/Nein/k.A.]				

Variable	Subgruppe A (Patienten < 6 Monate) ($N = 43$)	Subgruppe B (Patienten ≥ 6 Monate) ($N = 62$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Subgruppe A *vs.* Subgruppe B
# Erfasste Patienten	42	58	100	
# Patienten mit „k.A.“	1	4	5	
Tachykardie, *no. (%)*	4 (9,5)	31 (53,4)	35 (35)	$p < 0{,}0001$
Husten [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	41	51	92	
# Patienten mit „k.A.“	2	11	13	
Husten, *no. (%)*	39 (95,1)	48 (94,1)	87 (94,6)	$p > 0{,}99$
Allgemeinzustand bei Vorstellung [Gut/Reduziert/k.A.]				
# Erfasste Patienten	43	60	103	
# Patienten mit „k.A.“	0	2	2	
Gut, *no. (%)*	29 (67,4)	37 (61,7)	66 (64,1)	$p = 0{,}68$
Reduziert, *no. (%)*	14 (32,6)	23 (38,3)	37 (35,9)	
Nahrungsverweigerung [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	42	48	90	
# Patienten mit „k.A.“	1	14	15	
Nahrungsverweigerung, *no. (%)*	26 (61,9)	38 (79,2)	64 (71,1)	$p = 0{,}10$
Erbrechen [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	22	36	58	
# Patienten mit „k.A.“	21	26	47	
Erbrechen, *no. (%)*	11 (50)	14 (38,9)	25 (43,1)	$p = 0{,}43$
Dehydratation [Ja/Nein/k.A.]				
# Erfasste Patienten	32	37	69	
# Patienten mit „k.A.“	11	25	36	
Dehydratation, *no. (%)*	3 (9,4)	11 (29,7)	14 (20,3)	$p = 0{,}0417$
Bewusstseinszustand [Normal/Eingeschränkt/Bewusstlos/k.A.]				
# Erfasste Patienten	28	48	76	
# Patienten mit „k.A.“	15	14	29	

Variable	Subgruppe A (Patienten < 6 Monate) ($N = 43$)	Subgruppe B (Patienten ≥ 6 Monate) ($N = 62$)	Alle Patienten ($N = 105$)	*p*-Wert: Subgruppe A *vs.* Subgruppe B
Normal, *no. (%)*	27 (96,4)	48 (100)	75 (98,7)	N/A
Eingeschränkt, *no. (%)*	1 (3,6)	0 (0)	1 (1,3)	
Bewusstlos, *no. (%)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Vorerkrankungen [Ja/Nein]				
Vorerkrankungen, *no. (%)*	9 (20,9)	30 (48,4)	39 (37,1)	$p = 0{,}0045$
Kategorie Vorerkrankung [Neuromuskulär/Kardial/Pulmonal/Sonstige]				
Neuromuskulär, *no. (%)**	0 (0)	4 (13,3)	4 (10,3)	N/A
Kardial, *no. (%)**	3 (33,3)	4 (13,3)	7 (17,9)	
Pulmonal, *no. (%)**	5 (55,6)	17 (56,7)	22 (56,4)	
Sonstige, *no. (%)**	5 (55,6)	20 (66,7)	25 (64,1)	

= Anzahl, ***no.*** = Patientenzahl, **N/A** = Not available, **KI** = Konfidenzintervall, **k.A.** = keine Angabe, ***Mehr als eine Vorerkrankungskategorie möglich; Patienten mit „k.A.“ wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Für Subgruppe A (Patienten < 6 Monate) und B (Patienten ≥ 6 Monate) wurden retrospektiv verschiedene respiratorische Parameter erfasst und ausgewertet, die bei der ambulanten Vorstellung der Kinder erhoben worden waren. Für Giemen und Einziehungen konnte kein Unterschied zwischen den beiden Patientenpopulationen festgestellt werden ($p = 0{,}81$ bzw. $p = 0{,}84$). Giemen wurde bei ca. einem Drittel aller Kinder beobachtet, während Einziehungen bei $45{,}3\%$ aller Patienten auftraten. Es gilt allerdings zu beachten, dass der Parameter „Giemen [Ja/Nein/k.A.]“ für viele Kinder ≥ 6 Monate nicht erfasst werden konnte. Eine Differenz zwischen den beiden Kohorten zeigte sich bei den Parametern „Feuchte Rasselgeräusche [Ja/Nein/k.A.]“, „(Inspiratorischer) Stridor [Ja/Nein/k.A.]“ und „Dyspnoe [Ja/Nein/k.A.]“, die jeweils in Gruppe B häufiger festgestellt werden konnten. Diese traten bei jeweils $52{,}9\%$, $15{,}2\%$ bzw. $45{,}8\%$ aller Patienten ≥ 6 Monate auf und konnten, mit einem Anteil von jeweils $41{,}7\%$, $6{,}9\%$ bzw. $34{,}4\%$, bei Kindern < 6 Monate seltener beobachtet

werden. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen bestanden für diese 3 Parameter nicht ($p = 0{,}38$, $p = 0{,}43$ bzw. $p = 0{,}36$). Es gilt jedoch zu berücksichtigten, dass für einen hohen Anteil an Patienten ≥ 6 Monate keine Angabe zum Vorliegen eines (inspiratorischen) Stridors gemacht wurde. Dies traf ebenfalls für den Parameter „Nasenflügeln [Ja/Nein/k.A.]“ zu, der insgesamt lediglich für 16 Kinder ausgewertet werden konnte. Mit einem Anteil von 33,3% wurde Nasenflügeln in Subgruppe A marginal häufiger beobachtet als in Subgruppe B (28,6%) ($p > 0{,}99$). Husten konnte mit 94,6% bei fast allen Patienten festgestellt werden und zeigte kein unterschiedlich häufiges Auftreten zwischen den beiden Untergruppen ($p > 0{,}99$).

Die durchschnittliche Atemfrequenz war mit $56{,}1/min$ in Kohorte A höher als in Kohorte B ($49{,}2/min$) ($p = 0{,}26$). Da die Diagnose einer Tachypnoe altersabhängig erfolgt zeigte sich dennoch unter den Kindern ≥ 6 Monate mit 62,7% ein höherer Anteil tachypnoischer Patienten als unter den Kindern < 6 Monate (43,9%) ($p = 0{,}07$). Ein ähnliches Bild ergab die Auswertung der Herzfrequenz. Mit durchschnittlich $155{,}7/min$ war diese in beiden Gruppen identisch ($p = 0{,}75$). Da eine Tachykardie allerdings ebenfalls altersabhängig diagnostiziert wird konnten mit einem Anteil von 53,4% in Subgruppe B und 9,5% in Subgruppe A dennoch deutlich mehr tachykarde Patienten ≥ 6 Monate als < 6 Monate beobachtet werden ($p < 0{,}0001$).

Die Parameter „Dehydratation [Ja/Nein/k.A.]“ und „Nahrungsverweigerung [Ja/Nein/k.A.]“ waren ebenfalls in Kohorte B stärker ausgeprägt als in Kohorte A. Eine Dehydration zeigten 29,7% aller Kinder ≥ 6 Monate, während diese nur bei 9,4% aller Patienten < 6 Monate festgestellt werden konnte ($p = 0{,}0417$). Auch eine Nahrungsverweigerung in der Anamnese wurde für Kinder in Gruppe B mit einem Anteil von 79,2% häufiger berichtet als für Patienten in Gruppe A (61,9%) ($p = 0{,}10$). Ein umgekehrtes Verhältnis ergab die Auswertung des Parameters „Erbrechen [Ja/Nein/k.A.]“. Ein Erbrechen innerhalb der letzten 24 Stunden vor Vorstellung konnte für 50% der Kinder in Subgruppe A und 38,9% der Patienten in Subgruppe B erfasst werden ($p = 0{,}43$). Es gilt allerdings zu beachten, dass aufgrund einer fehlenden Angabe („k.A.“) ein Erbrechen und eine Dehydratation für viele Kinder nicht evaluiert werden konnte.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen zeigte sich hinsichtlich der Vorerkrankungen der Patienten. Für ungefähr jedes 2. Kind ≥ 6 Monate konnten Grunderkrankungen erfasst werden, während unter Patienten < 6 Monate nur ca. jedes 5. Kind vorerkrankt war ($p = 0{,}0045$). Dabei hatten die grunderkrankten Patienten in Kohorte B zusätzlich häufiger Vorerkrankungen aus mehr als einer Kategorie als die grunderkrankten Kinder in Kohorte A. Prozentual litten sie häufiger unter neuromuskulären, pulmonalen und „sonstigen“ Vorerkrankungen als grunderkrankte Patienten < 6 Monate. Einzig kardiale Vorerkrankungen kamen anteilig bei grunderkrankten Kindern < 6 Monate häufiger vor als bei vorerkrankten Patienten ≥ 6 Monate.

Hinsichtlich des Allgemeinzustandes bei ambulanter Vorstellung der Kinder konnte nur ein minimaler Unterschied zwischen den beiden Untergruppen festgestellt werden. Im Verhältnis zur jeweiligen Referenzgruppe zeigten Patienten in Subgruppe B etwas häufiger einen reduzierten und Kinder in Subgruppe A etwas häufiger einen guten Allgemeinzustand ($p = 0{,}68$). Unterschiede hinsichtlich des Bewusstseinszustandes der beiden Altersgruppen bei ambulanter Vorstellung konnten nicht festgestellt werden.

3.3.4 Stationäre Behandlung der Subgruppen A und B

Von den 51 RSV-positiven Kindern ≤ 6 Jahre, die im Dr. von Haunerschen Kinderspital stationär behandelt wurden, waren $26 < 6$ Monate (Subgruppe A) und $25 \geq 6$ Monate (Subgruppe B) alt. Für diese hospitalisierten Patienten wurden retrospektiv verschiedene stationäre Parameter erfasst und entsprechend den beiden Subgruppen ausgewertet (s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse der stationären Parameter der internen hospitalisierten Patienten aus Subgruppe A und B

Variable	Stationäre int. Patienten Subgruppe A (Patienten < 6 Monate) ($N = 26$)	Stationäre int. Patienten Subgruppe B (Patienten ≥ 6 Monate) ($N = 25$)	Alle internen stationären Patienten ($N = 51$)	*p*-Wert: Subgruppe A *vs.* Subgruppe B
Sauerstoffgabe [Ja/Nein]				
No. (%)	13 (50)	17 (68)	30 (58,8)	$p = 0{,}26$
Kategorien Sauerstoffgabe[1]				
Maske/Brille, *no. (%)*	6 (85,7)	12 (100)	18 (94,7)	N/A
Nicht-invasive Beatmung, *no. (%)*	1 (14,3)	0 (0)	1 (5,3)	
Invasive Beatmung, *no. (%)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Dauer Sauerstoffgabe [Tage]				
Mittelwert (95%-KI), Median	3,8 (2,5 – 5,1), 3	3,5 (2,9 – 4,1), 3	3,7 (3,1 – 4,3), 3	$p = 0{,}80$
Maximaler Sauerstoffbedarf [l/min][2]				
Mittelwert (95%-KI), Median	1,8 (-0,3 – 3,9), 1	1,4 (1 – 1,8), 1,5	1,6 (0,8 – 2,4), 1	$p = 0{,}18$
Fieber [Ja/Nein]				
No. (%)	6 (23,1)	21 (84)	27 (52,9)	$p < 0{,}0001$
Dauer Fieber [Tage]				
Mittelwert (95%-KI), Median	1,5 (0,6 – 2,4), 1	1,9 (1,5 – 2,3), 2	1,8 (1,5 – 2,1), 2	$p = 0{,}41$
Antibiotikumgabe [Ja/Nein]				
No. (%)	5 (19,2)	6 (24)	11 (21,6)	$p = 0{,}74$
Dauer Antibiotikum [Tage]				
Mittelwert (95%-KI), Median	5,6 (3 – 8,2), 6	4,3 (3 – 5,6), 4,5	4,9 (3,8 – 6), 5	$p = 0{,}32$
Antibiotikagruppen				
Penicilline, *no. (%)*	2 (40)	5 (83,3)	7 (63,6)	N/A
Cephalosporine Gruppe 2, *no. (%)*	2 (40)	0 (0)	2 (18,2)	
Cephalosporine Gruppe 2 und 3,	0 (0)	1 (16,7)	1 (9,1)	

Variable	Stationäre int. Patienten Subgruppe A (Patienten < 6 Monate) ($N = 26$)	Stationäre int. Patienten Subgruppe B (Patienten ≥ 6 Monate) ($N = 25$)	Alle internen stationären Patienten ($N = 51$)	*p*-Wert: Subgruppe A *vs.* Subgruppe B
no. (%)				
Penicilline und Cephalosporine Gruppe 3, *no. (%)*	1 (20)	0 (0)	1 (9,1)	
Steroidgabe [Ja/Nein]				
No. (%)	1 (3,8)	5 (20)	6 (11,8)	$p = 0{,}10$
Steroidgabe Applikationsform				
Rektal, *no. (%)*	1 (100)	0 (0)	1 (16,7)	N/A
I.v., *no. (%)*	0 (0)	2 (40)	2 (33,3)	
Inhalativ, *no. (%)*	0 (0)	3 (60)	3 (50)	
Steroidgabe Wirkstoff				
Prednisolon, *no. (%)*	1 (100)	2 (40)	3 (50)	N/A
Budesonid, *no. (%)*	0 (0)	2 (40)	2 (33,3)	
Fluticason, *no. (%)*	0 (0)	1 (20)	1 (16,7)	
Dauer Steroidgabe [Tage]				
Mittelwert (95%-KI), Median	1 (N/A), 1	4 (1,1 – 6,9), 3	3,5 (1,2 – 5,8), 2,5	N/A
Bronchodilatator [Ja/Nein]				
No. (%)	15 (57,7)	14 (56)	29 (56,9)	$p > 0{,}99$
Bronchodilatator Wirkstoff				
Salbutamol, *no. (%)*	14 (93,3)	13 (92,9)	27 (93,1)	$p > 0{,}99$
Salbutamol, Ipratropiumbromid, *no. (%)*	1 (6,7)	1 (7,1)	2 (6,9)	
Dauer Bronchodilatator [Tage]				
Mittelwert (95%-KI), Median	3,2 (2 – 4,4), 3	3,9 (2,5 – 5,3), 3,5	3,5 (2,6 – 4,4), 3	$p = 0{,}56$
Steroidgabe und Bronchodilatator [Ja/Nein]				
No. (%)	1 (3,8)	5 (20)	6 (11,8)	$p = 0{,}10$

Variable	Stationäre int. Patienten Subgruppe A (Patienten < 6 Monate) ($N = 26$)	Stationäre int. Patienten Subgruppe B (Patienten ≥ 6 Monate) ($N = 25$)	Alle internen stationären Patienten ($N = 51$)	*p*-Wert: Subgruppe A *vs.* Subgruppe B
Ribavirin [Ja/Nein]				
No. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	$p > 0{,}99$
Dauer Ribavirin [Tage]				
Mittelwert (95%-KI), Median	N/A	N/A	N/A	N/A
Parenterale Flüssigkeitsgabe [Ja/Nein]				
No. (%)	11 (42,3)	13 (52)	24 (47,1)	$p = 0{,}58$
Dauer parenterale Flüssigkeitsgabe [Tage]				
Mittelwert (95%-KI), Median	2,2 (1,8 – 2,6), 2	2,9 (1,6 – 4,2), 2	2,6 (1,9 – 3,3), 2	$p = 0{,}55$
Künstliche Ernährung (Nasogastrische Sonde/PEG-Sonde) [Ja/Nein]				
No. (%)	2 (7,7)	1 (4)	3 (5,9)	$p > 0{,}99$

No. = Patientenzahl, **N/A** = Not available, **KI** = Konfidenzintervall, **k.A.** = keine Angabe.

[1] Bei der prozentualen Auswertung des Parameters „Kategorien Sauerstoffgabe“ wurden Patienten mit fehlender Angabe zur Art der Sauerstoffverabreichung („k.A.“) nicht berücksichtigt. Dies betraf bei Subgruppe A 6 und bei Subgruppe B 5 (insgesamt entsprechend also 11) Patienten.

[2] Bei einem Patienten, der Sauerstoff erhielt, konnte der maximale Sauerstoffbedarf nicht erfasst werden („k.A.“). Dieser Patient wurde bei der Berechnung des Mittelwertes, des 95%-Konfidenzintervalls, des Medians und des *p*-Wertes des maximalen Sauerstoffbedarfs entsprechend nicht berücksichtigt.

Kinder aus Subgruppe B erhielten während ihres stationären Aufenthaltes im Dr. von Haunerschen Kinderspital, mit einem Anteil von 68%, häufiger eine Sauerstoff-supplementation als Patienten aus Subgruppe A (50%) ($p = 0{,}26$). Dabei erfolgte die Sauerstoffgabe für beide Altersgruppen anhand einer Maske oder Sauerstoffbrille, mit Ausnahme eines Kindes < 6 Monate, bei welchem eine nicht-invasive Beatmung erfolgte. Hierbei handelte es sich um ein Mädchen im Alter von 1 Monat, welches intensivmedizinisch behandelt wurde. Kein Patient wurde invasiv beatmet. Kinder < 6 Monate erhielten mit

durchschnittlich 3,8 Tagen eine marginal längere Sauerstoffgabe als Patienten ≥ 6 Monate, bei welchen die Sauerstoffapplikation im Mittel für 3,5 Tage durchgeführt wurde ($p = 0{,}80$). Ebenfalls war der maximale Sauerstoffbedarf der jüngeren Kohorte, mit durchschnittlich $1{,}8\ l/min$, im Vergleich zur älteren Kohorte ($1{,}4\ l/min$), leicht erhöht ($p = 0{,}18$). Es gilt allerdings anzumerken, dass die ermittelten Mediane des Parameters „Maximaler Sauerstoffbedarf [l/min]“ ein inverses Ergebnis zeigten.

Antibiotika wurden in Gruppe B geringfügig häufiger verabreicht als in Gruppe A ($24\%\ vs.\ 19{,}2\%$) ($p = 0{,}74$). Dabei erhielten Kinder ≥ 6 Monate hauptsächlich Penicilline, während bei Patienten < 6 Monate Penicilline und/oder Cephalosporine verwendet wurden. Die Dauer der Antibiotikapplikation war in der jüngeren Subgruppe, mit durchschnittlich 5,6 Tagen, über 1 Tag länger als in der älteren Subgruppe, in welcher Antibiotika im Mittel für 4,3 Tage verabreicht wurden ($p = 0{,}32$). Neben Antibiotika fanden auch Glukokortikoide und Bronchodilatatoren in der Behandlung der RSV-positiven Kinder Anwendung. Mit einem Anteil von 20% bei Patienten ≥ 6 Monate und $3{,}8\%$ bei Kindern < 6 Monate wurden Steroide in der älteren Kohorte deutlich häufiger appliziert ($p = 0{,}10$). In Gruppe A erfolgte die Glukokortikoidgabe ausschließlich rektal, während in Gruppe B entweder eine intravenöse oder inhalative Verabreichung erfolgte. Die verwendeten Wirkstoffe waren bei Patienten ≥ 6 Monate Prednisolon, Budesonid oder Fluticason, während bei Kindern < 6 Monate ausschließlich Prednisolon eingesetzt wurde. Die mittlere Anwendungsdauer der Steroide betrug in Kohorte B 4 und in Kohorte A 1 Tag und war damit bei älteren Patienten deutlich länger als bei jüngeren Kindern. Für die Interpretation dieser Werte gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass nur 1 Patient < 6 Monate Glukokortikoide erhielt. Hinsichtlich der Häufigkeit einer Verabreichung von Bronchodilatatoren konnte zwischen den beiden Untergruppen kein Unterschied festgestellt werden (Subgruppe A: $57{,}7\%$; Subgruppe B: 56%) ($p > 0{,}99$). Auch bezüglich des verwendeten Wirkstoffes bestanden zwischen den beiden Altersgruppen keine Differenzen ($p > 0{,}99$). In beiden Kohorten wurde Salbutamol genutzt, mit jeweils einem Kind, das zusätzlich Ipratropiumbromid erhielt. Die mittlere Anwendungsdauer war mit 3,9 Tagen bei Patienten ≥ 6 Monate etwas länger als bei Kindern < 6 Monate, bei welchen diese 3,2 Tage betrug ($p = 0{,}56$). Alle Patienten, welchen

Glukokortikoide verabreicht wurden, bekamen zusätzlich Bronchodilatatoren. Kein Kind erhielt Ribavirin.

Bei Patienten aus Gruppe B erfolgte, mit einem Anteil von 52%, etwas häufiger eine parenterale Flüssigkeitsgabe als bei Kindern aus Gruppe A ($42{,}3\%$) ($p = 0{,}58$). Ebenfalls war diese in der älteren Untergruppe, mit durchschnittlich $2{,}9$ Tagen, geringfügig länger als in der jüngeren Untergruppe, in welcher Patienten im Mittel für $2{,}2$ Tage Flüssigkeit parenteral verabreicht wurde ($p = 0{,}55$). Eine künstliche Ernährung erhielten 2 ($7{,}7\%$) der 26 Kinder $<$ 6 Monate und 1 (4%) der 25 Patienten ≥ 6 Monate ($p > 0{,}99$). Ein deutlicherer Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen zeigte sich bei der Auswertung des Parameters „Fieber [Ja/Nein]“. 84% der Kinder in Subgruppe B und lediglich $23{,}1\%$ der Patienten in Subgruppe A zeigten während ihres stationären Aufenthaltes eine Temperatur $> 38{,}3\ °C$ ($p < 0{,}0001$). Dabei dauerte das Fieber bei Kindern ≥ 6 Monate, mit durchschnittlich $1{,}9$ Tagen, ebenfalls etwas länger an als bei Kindern < 6 Monate (Mittelwert: $1{,}5$ Tage) ($p = 0{,}41$). Hierbei gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass febrilen Patienten antipyretische Medikamente verabreicht wurden.

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die klinischen Charakteristika von pädiatrischen Infektionen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus deskriptiv darzustellen. Zu diesem Zweck erfolgte eine retrospektive Auswertung der Daten RSV-positiver Kinder ≤ 6 Jahre, die sich im Zeitraum vom $01.11.2017 - 30.04.2018$ im Dr. von Haunerschen Kinderspital vorstellten. Die durchgeführte Analyse erfolgte hierbei anhand von anamnestischen, epidemiologischen, klinischen und stationären Parametern. Zur weiteren Differenzierung wurden bei der Auswertung zwei Altersgruppen (Subgruppe A: Kinder < 6 Monate und Subgruppe B: Kinder ≥ 6 Monate) sowie ambulante und stationäre Patienten unterschieden.

4.1 Allgemeines und Epidemiologie

Die Saisonalität der Erkrankungsfälle der 105 ausgewerteten RSV-positiven Kinder ≤ 6 Jahre zeigt einen typischen Verlauf. Mit lediglich 3 Fällen im November kann dieser Monat als Beginn der RSV-Saison $2017/2018$ innerhalb der Studienpopulation interpretiert werden. Dies lässt sich gut in den Kontext bereits publizierter Daten einordnen, in welchen der Start der RSV-Aktivität in den Ländern der Nordhalbkugel zwischen September und Dezember beschrieben wird (Obando-Pacheco et al., 2018). Ebenfalls ist explizit für Deutschland ein Beginn der RSV-Saison zwischen Ende September und Januar gezeigt worden (Weigl et al., 2002b). Der Peak der Erkrankungsfälle der RSV-positiven, stationären Patienten ≤ 6 Jahre lag in den Monaten Februar und März. Ein Gipfel an RSV-assoziierten Hospitalisationen in diesem Zeitraum konnte auch jeweils in einer in Kiel, einer in Ontario und zwei in den USA durchgeführten Studien beobachtet werden (Weigl et al., 2002b, Purcell and Fergie, 2004, Leader and Kohlhase, 2003, Buchan et al., 2019). Neben diesem Erkrankungspeak in den Monaten Februar und März stellten sich ebenfalls viele Kinder im Dezember im Dr. von Haunerschen Kinderspital vor, die vorwiegend ambulant behandelt wurden. Dieses Charakteristikum spiegelt sich auch in den Daten der Virologischen Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza des Robert Koch-Instituts wider. Im „Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison $2017/2018$“, in welchem auch Analysen zum Respiratorischen Synzytial-Virus enthalten sind, wird die höchste RSV-Aktivität für Ende

Dezember beschrieben. Die dargelegten Fallzahlen steigen Anfang Dezember langsam an, bilden in den Monaten Januar, Februar und März ein Plateau, um ab Mitte April wieder zu sinken (Buda et al., 2018). Eine Abnahme an RSV-assoziierten Erkrankungsfällen im Monat April konnte auch in dieser Arbeit festgestellt werden. Darüber hinaus reflektiert auch der allgemeine von Buda S et al. dargestellte Verlauf RSV-positiver Krankheitsfälle die erhobenen Daten der Studienpopulation.

Von den identifizierten 105 RSV-positiven Patienten ≤ 6 Jahre wurden 31 ($29{,}5\%$) ambulant behandelt, während 74 ($70{,}5\%$) stationär aufgenommen wurden. Ein vergleichbares Ergebnis zeigte auch eine Studie aus den USA, welche die Behandlungsart von 919 RSV-infizierten Kindern < 5 Jahre untersuchte. Von diesen Patienten wurden 61% hospitalisiert und 39% ambulant behandelt (Notaufnahme: 52%, pädiatrische Praxis: 48%) (Hall et al., 2009). Eine deutliche höhere Rate an stationären Behandlungen ergab die durchgeführte Subgruppenanalyse. $90{,}7\%$ der Kinder < 6 Monate wurden hospitalisiert, während unter den Patienten ≥ 6 Monate, mit einem Anteil von $56{,}5\%$, weniger Kinder stationär aufgenommen wurden ($p = 0{,}0002$). Eine ähnlich hohe Hospitalisationsrate unter RSV-infizierten, jungen Patienten zeigten auch Stollar F et al. In der von ihnen durchgeführten Studie wurden 83% der Kinder < 1 Jahr mit einer RSV-Bronchiolitis, die sich in der Notaufnahme vorgestellt hatten, stationär aufgenommen (Stollar et al., 2014).
Die Hospitalisationsdauer der Studienpopulation betrug im Mittel $4{,}5$ Tage (95%-KI: $3{,}9 - 5{,}1$; Median: 4 Tage). Damit ist diese mit den Daten verschiedener anderer Studien aus Frankreich, der Schweiz und den USA vergleichbar, bei welchen die stationäre Behandlung RSV-positiver Kinder durchschnittlich $3{,}9 - 5{,}5$ Tage andauerte (Kramer et al., 2018, Duppenthaler et al., 2003, Purcell and Fergie, 2004, Leader and Kohlhase, 2003, Moler and Ohmit, 1999). Allerdings wurde in weiteren Publikationen mit im Median $1{,}96 - 2$ Tagen auch eine kürzere (Mansbach et al., 2012b, Jepsen et al., 2018) oder mit durchschnittlich $10{,}3$ Tagen auch deutlich längere (Kneyber et al., 2002) Hospitalisationsdauer gezeigt. Andere deutsche Studien konnten mit einer stationären Behandlungsdauer von im Median 9 bzw. 7 Tagen längere Hospitalisationsdauern ermitteln, welche nicht mit dem Ergebnis dieser Arbeit kongruent sind (Weigl et al., 2002a, Forster et al., 2004).

Als Ursache für die unterschiedlich langen, stationären Aufenthalte RSV-positiver Patienten in den verschiedenen Untersuchungen können mehrere Gründe diskutiert werden. Einerseits gilt es zu berücksichtigen, dass sich die Aufnahmepolitik und die Versorgung RSV-positiver Kinder in unterschiedlichen Krankenhäusern und Ländern unterscheiden kann. Andererseits variieren die dargestellten Daten ebenfalls hinsichtlich ihrer Aktualität, sodass auch eine Veränderung im Umgang mit RSV-positiven, stationären Patienten im Laufe der Zeit in Betracht gezogen werden muss. Beide Aspekte könnten, je nach Studie, in verschiedenem Ausmaß die Hospitalisationsdauer der RSV-positiven Kinder beeinflusst haben.

Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt innerhalb der Subgruppen der Studienpopulation betrug für Patienten < 6 Monate $4{,}4$ Tage (95%-KI: $3{,}5 - 5{,}3$; Median: 4 Tage) und für Kinder ≥ 6 Monate $4{,}6$ Tage (95%-KI: $3{,}8 - 5{,}4$; Median: 4 Tage) ($p = 0{,}44$). Es konnte damit ein nur marginaler Unterschied zwischen den beiden Untergruppen festgestellt werden, mit einer minimal längeren Hospitalisationsdauer der älteren Kohorte. Bei Vergleich mit anderen Veröffentlichungen ergibt sich ein heterogenes Bild. Beispielsweise zeigte eine Studie aus Frankreich für RSV-positive Patienten < 1 Monat eine durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes von im Median 5 Tagen und für Kinder im Alter von $1 - 11$ Monaten von im Median 4 Tagen (Kramer et al., 2018). Bei Auswertung der in dieser Arbeit erhobenen Daten nach denselben Kriterien ergibt sich analog für Patienten < 1 Monat eine Hospitalisationsdauer von im Median 5 Tagen und für Kinder im Alter von $1 - 11$ Monaten von im Median 4 Tagen ($p = 0{,}32$). Andererseits beschreibt eine Veröffentlichung aus Dänemark für RSV-positive Patienten < 3 Monate einen über 1 Tag längeren stationären Aufenthalt als für Kinder ≥ 3 Monate, was für die hier erhobenen Daten nicht nachvollzogen werden kann (mediane Hospitalisationsdauer für Kinder $< 3/\geq 3$ Monate: 4 Tage). Es gilt allerdings zu beachten, dass in dieser Publikation, mit im Median $1{,}96$ Tagen, die stationäre Behandlungsdauer insgesamt deutlich kürzer war als für die hier vorliegende Studienpopulation gezeigt werden konnte (Jepsen et al., 2018).

Da junges Alter ein Risikofaktor für schwere Verläufe RSV-assoziierter Erkrankungen darstellt (Liese et al., 2018, Shi et al., 2017) ist eine längere Hospitalisationsdauer junger, RSV-positiver Kinder plausibel. Die Tatsache, dass in dieser Arbeit die älteren Patienten eine minimal längere stationäre Behandlungsdauer besaßen als die jüngeren Kinder, könnte vor allem auf eine

Ursache zurückzuführen sein. Unter den Patienten ≥ 6 Monate befanden sich, mit einem Anteil von $48{,}4\%$, signifikant mehr Kinder mit Grunderkrankungen als unter den Patienten $<$ 6 Monate ($20{,}9\%$) ($p = 0{,}0045$). Dies könnte zu einer Verlängerung der durchschnittlichen Hospitalisationsdauer der älteren Kohorte geführt haben, sodass diese letztendlich sogar die der jüngeren Kohorte geringfügig übertraf. Kinder mit Vorerkrankungen besaßen, mit im Mittel $4{,}9$ Tagen (95%-KI: $3{,}7 - 6{,}1$; Median: 4 Tage), einen längeren, stationären Aufenthalt als Patienten ohne Grunderkrankungen (Mittelwert $+$ 95%-KI: $4{,}3$ ($3{,}6 - 5$) Tage; Median: 4 Tage) ($p = 0{,}26$). Dabei stimmt diese Beobachtung mit den Daten aus anderen Studien überein, in welchen für Kinder mit Vorerkrankungen eine längere, RSV-assoziierte Hospitalisationsdauer gezeigt werden konnte als für Patienten ohne Grunderkrankungen bzw. dem Durchschnitt (Purcell and Fergie, 2004, Kneyber et al., 2002, Moler and Ohmit, 1999). Viele Vorerkrankungen stellen Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf einer RSV-Infektion dar (Sommer et al., 2011), wodurch längere, stationäre Behandlungsdauern erklärt werden können.

Von den 51 internen, stationären Patienten, die in dieser Arbeit analysiert wurden, wurde 1 (2%) Kind auf der Intensivstation behandelt. Hierbei handelte es sich um ein reifgeborenes Mädchen im Alter von 1 Monat ohne Vorerkrankungen, welches primär auf der Normalstation betreut und sekundär auf die ICU verlegt wurde. Für alle reifgeborenen, hospitalisierten Patienten ≤ 12 Monate ohne Vorerkrankungen, die sekundär auf die Intensivstation verlegt wurden, ergibt sich damit für die Studienpopulation ein Anteil von 5%. Dieses Ergebnis lässt sich gut in den Kontext einer amerikanischen Studie einordnen, in welcher für eine vergleichbare Konstellation ein Wert von $1{,}8\%$ ermittelt wurde (Brooks et al., 1999). Darüber hinaus konnten gute Übereinstimmungen mit den Daten weiterer Veröffentlichungen ausgemacht werden. Eine weitere Studie zeigte, dass $3{,}2\%$ aller hospitalisierten, RSV-positiven Kinder ohne Risikofaktoren auf die ICU aufgenommen werden (Purcell and Fergie, 2004). Dieses Resultat ergibt eine gute Kongruenz mit dem Ergebnis der analysierten Studienpopulation, in welcher dies auf $4{,}8\%$ der reifgeborenen, stationären Patienten ohne Grunderkrankungen zutraf.

Bei Betrachtung der Resultate verschiedener Veröffentlichungen werden ungefähr $5 - 15{,}1\%$ aller aufgrund einer Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus hospitalisierten Patienten ≤ 6 Jahre intensivmedizinisch behandelt (Borchers et al., 2013, Duppenthaler et al., 2003, Chi et al., 2011, Purcell and Fergie, 2004, Moler and Ohmit, 1999). In der vorliegenden Arbeit wurden 3 in der ICU versorgte Kinder mit positivem RSV-Test bei ambulanter Vorstellung aufgrund einer Unvollständigkeit ihrer Dokumente nicht in die Auswertung eingeschlossen. Zählt man diese 3 Patienten zu dem bereits beschriebenen einen intensivmedizinisch behandelten Kind hinzu, so lässt sich mit einem Anteil von $7{,}4\%$ in der ICU versorgten Patienten, an allen internen, stationären Kindern, eine gute Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Daten ausmachen. Darüber hinaus kann anhand dieser Zahlen festgestellt werden, dass die intensivmedizinische Behandlung von Kindern aufgrund einer RSV-Infektion ein eher seltenes Ereignis darzustellen scheint.

4.2 Patientencharakteristika

Von den 105 ausgewerteten RSV-positiven Patienten ≤ 6 Jahre waren 43 $(41\%) < 6$ Monate, 66 $(62{,}9\%) < 1$ Jahr und 86 $(81{,}9\%) < 2$ Jahre alt. Dies veranschaulicht deutlich, dass die Hauptlast RSV-assoziierter, pädiatrischer Erkrankungen bei sehr jungen Kindern liegt (Shi et al., 2017). Ungefähr $50 - 70\%$ aller Kinder infizieren sich im ersten Lebensjahr mit RSV und bis zu einem Alter von 2 Jahren haben fast alle Kinder mindestens einmalig eine RSV-Infektion durchgemacht (Glezen et al., 1986, Welliver Sr and Hall, 2019). Dabei passt es zu den dargestellten Daten, dass die Krankheitsschwere mit steigendem Alter und damit auch mit wiederholten Infektionen abnimmt (Glezen et al., 1986, Henderson et al., 1979). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass mit zunehmendem Alter des Kindes weniger Eltern das Bedürfnis haben dieses bei einer RSV-Erkrankung ärztlich vorzustellen, was dem Rückgang der erhobenen Fallzahlen mit steigendem Alter entsprechen würde.

Ebenfalls interessante Ergebnisse konnten bei separater Auswertung der Altersverteilung der hospitalisierten Patienten erhoben werden. Von den 74 RSV-positiven, stationären Kindern ≤ 6 Jahre waren 39 $(52{,}7\%) < 6$ Monate, 50 $(67{,}6\%) < 1$ Jahr und 63 $(85{,}1\%) < 2$ Jahre alt. Damit spiegeln die in dieser Arbeit erhobenen Daten die Ergebnisse anderer Veröffentlichungen wider. Hall CB et al. ermittelten in einer Studie bei Kindern < 5 Jahren,

dass 58% der aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisierten Patienten < 6 Monate alt waren (Hall et al., 2009). Ferner waren in einer deutschen und zwei amerikanischen Studien $74 - 79{,}4\%$ der aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisieren Patienten < 1 Jahr und $85 - 95\% <$ 2 Jahre alt (Weigl et al., 2002a, Purcell and Fergie, 2004, Buchan et al., 2019). Damit zeigt sich für die Kohorte der Kinder < 6 Monate in industrialisierten Ländern mit einem Anteil von $> 50\%$ der stationären Behandlungen eine besonders hohe Hospitalisationsrate, was ebenfalls durch globale Daten zur RSV-Krankheitslast bestätigt wird. Weltweit entfallen ungefähr 45% aller stationären Behandlungen aufgrund einer RSV-ALRI bei < 5-Jährigen auf die Gruppe der Kinder < 6 Monate (Shi et al., 2017).

Männliches Geschlecht stellt einen Risikofaktor RSV-assoziierter Erkrankungen der unteren Atemwege und Hospitalisationen dar (Shi et al., 2015, Homaira et al., 2016), obgleich sich die Infektionsraten von Jungen und Mädchen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus nicht unterscheiden (Welliver Sr and Hall, 2019, Parrott et al., 1973). Mit einem in der Literatur angegebenen Anteil von $55{,}9 - 60\%$ werden Jungen aufgrund einer RSV-Infektion häufiger stationär aufgenommen als Mädchen (Hall et al., 2013, Mansbach et al., 2012b, Jepsen et al., 2018, Moler and Ohmit, 1999, Purcell and Fergie, 2004).
In der analysierten Studienpopulation waren $63{,}5\%$ aller hospitalisierten Kinder männlich. Dieser Wert kann daher gut in den Kontext der dargestellten Veröffentlichungen eingeordnet werden. Darüber hinaus befand sich auch unter den ambulanten, RSV-positiven Patienten ein höherer Anteil an Jungen, was ebenfalls die erhöhte Vulnerabilität männlicher Kinder gegenüber einer RSV-vermittelten Erkrankung widerspiegelt. Die grundsätzliche Ursache warum männliches Geschlecht einen Risikofaktor RSV-assoziierter Erkrankungen der unteren Atemwege und Hospitalisationen darstellt (Shi et al., 2015, Homaira et al., 2016) könnte auf anatomische Unterschiede zwischen den Geschlechtern zurückzuführen sein. So werden die in jungem Alter, im Vergleich zu Mädchen, kleineren Atemwege von Jungen als Ursache für höhere Hospitalisationsraten und eine stärker ausgeprägte respiratorische Symptomatik männlicher Kinder bei viralen Infekten der unteren Atemwege diskutiert (Holberg et al., 1991, Nair et al., 2013).

Die durchschnittliche Krankheitsdauer vor ambulanter Vorstellung der 105 RSV-positiven Patienten ≤ 6 Jahre betrug $2{,}8$ Tage (95%-KI: $2{,}3 - 3{,}3$; Median: 3 Tage). Bei Vergleich mit anderen Studien kann für dieses Ergebnis eine gute Übereinstimmung festgestellt werden. Die Symptomdauer RSV-positiver Kinder vor Vorstellung betrug in einer schweizer Veröffentlichung im Mittel $2{,}78$ ($\pm 2{,}06$) Tage (Stollar et al., 2014), in einer amerikanischen Publikation durchschnittlich $3{,}6$ ($\pm 1{,}4$) – $4{,}2$ ($\pm 2{,}1$) Tage (Buckingham et al., 2002) und in einer deutschen Studie im Mittel $4{,}7$ (Median: 4) Tage (Weigl et al., 2002a).
Eine mögliche Erklärung für den ermittelten Wert der Krankheitsdauer vor Vorstellung von $2{,}8$ Tagen könnte der typische Krankheitsverlauf einer RSV-Bronchiolitis sein, welche bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten diagnostiziert wurde. Kinder mit einer RSV-Bronchiolitis leiden üblicherweise zunächst für $2 - 4$ Tage unter Symptomen des oberen Respirationstraktes, wie Fieber, Rhinorrhoe oder einer verstopften Nase, bevor die schwereren Erkrankungszeichen des unteren Respirationstraktes, wie Dyspnoe oder Einziehungen, beginnen (Smith et al., 2017). Das Einsetzen dieser schwerwiegenderen Symptome nach $2 - 4$ Tagen könnte für viele Eltern die Veranlassung einer ärztlichen Abklärung gewesen sein, sodass sich eine durchschnittliche Symptomdauer vor Vorstellung von $2{,}8$ Tagen ergab. Dabei weist die Tatsache, dass kein Unterschied in der Krankheitsdauer vor Vorstellung zwischen ambulanten und stationären Patienten sowie zwischen Kindern < 6 bzw. ≥ 6 Monaten bestand darauf hin, dass sich die Krankheitsschwere zwischen den einzelnen Untergruppen zunächst nicht wesentlich unterschieden haben könnte. Dies wäre ebenfalls mit den charakteristischen Symptomen des oberen Respirationstraktes bei einer RSV-Bronchiolitis vereinbar.

Die Auswertung des Impfstatus der Kinder < 6 bzw. ≥ 6 Monate zeigt, dass die älteren Patienten mit einem Anteil von 86% signifikant häufiger komplett geimpft waren als die jüngeren Kinder (50%) ($p = 0{,}0005$). Dabei verdeutlicht der Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen vor allem das Problem einer zeitgerechten Impfung in sehr jungem Alter. Der hohe Anteil komplett geimpfter, älterer Patienten veranschaulicht, dass letztendlich für die meisten Kinder eine empfehlungskonforme Impfung erfolgt. Da gleichzeitig der Wert

an komplett geimpften Patienten in der jüngeren Altersgruppe sehr gering ist, scheinen bei sehr jungen Kindern allerdings viele Impfungen zu spät verabreicht zu werden.

Bei der Interpretation der erhobenen Werte gilt es zu beachten, dass diese die vollständige, altersentsprechende Konformität mit den Impfempfehlungen der STIKO $2017/2018$ widerspiegeln. Es erfolgte keine separate Auswertung einzelner Impfungen. Daher muss bei einem Vergleich mit Publikationen, in welchen die Impfraten der verschiedenen Impfungen getrennt aufgeführt sind, die Impfung mit der niedrigsten Impfrate als Referenz herangezogen werden. Insgesamt konnte für die hier erhobenen Daten eine gute Übereinstimmung mit den für Deutschland veröffentlichten, altersentsprechenden Impfraten festgestellt werden (Poethko-Muller et al., 2007).

Der Impfstatus der RSV-positiven Kinder ≤ 6 Jahre, die sich im Dr. von Haunerschen Kinderspital vorstellten, wurde entsprechend der durch die Eltern gemachten Angaben erfasst. Ein Impfpass wurde nicht vorgelegt. Dies birgt das Risiko einer Über- als auch Unterschätzung komplett geimpfter Kinder. Einerseits besteht die Möglichkeit, dass sich die Eltern nicht richtig an den Impfstatus ihres Kindes erinnern konnten. Andererseits kann auch eine fehlende Kenntnis des Impfkalenders zu falschen Annahmen bezüglich der Aktualität des Impfstatus des Kindes geführt haben. Darüber hinaus muss auch bedacht werden, dass manche Impfungen, wie z.B. die Rotavirusimpfung, unter medizinischen Laien weniger bekannt sind, was ebenfalls die Angaben zum Impfstatus des Kindes beeinflusst haben könnte.

4.3 Diagnostik bei Vorstellung

Die bei Vorstellung in der Notaufnahme erhobene Körpertemperatur der 31 ambulanten Patienten war mit durchschnittlich $38{,}4\ °C$ (95%-KI: $38 - 38{,}8$; Median: $38{,}3\ °C$) signifikant höher als die der 74 stationär aufgenommenen Kinder (Mittelwert $+$ 95%-KI: $37{,}9\ °C$ ($37{,}7 - 38{,}1$); Median: $37{,}9\ °C$) ($p = 0{,}0365$). Dies spiegelte sich ebenfalls in einem höheren Anteil febriler Patienten unter den ambulanten im Vergleich zu den hospitalisierten Kindern wider ($40\%\ vs.\ 26{,}5\%$) ($p = 0{,}24$). Dieses Ergebnis wird durch eine in den USA durchgeführte Studie bestätigt, in welcher unter ambulanten, RSV-positiven Patienten ebenfalls ein höherer Anteil fieberhafter Kinder als unter stationären, RSV-positiven Patienten beobachtet werden konnte (Welliver Sr and Hall, 2019). Darüber hinaus konnte bei gesunden Kindern ≤ 12

Monate gezeigt werden, dass das Vorliegen von Fieber bei einer RSV-Infektion nicht mit der Krankheitsschwere korreliert und mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verschlechterung assoziiert ist (Brooks et al., 1999).

Ein passendes Ergebnis zu dem bereits dargestellten Verhältnis der Körpertemperatur und des Bestehens von Fieber zwischen ambulanten und stationären Patienten ergab auch die Auswertung des Parameters „Fieber anamnestisch [Ja/Nein/k.A.]“. Für ambulante Kinder konnte signifikant häufiger das Vorliegen von Fieber innerhalb der letzten 24 Stunden vor Vorstellung erfasst werden als für hospitalisierte Patienten ($90\%\ vs.\ 67{,}2\%$; $p = 0{,}0228$). Dabei ist festzustellen, dass, unabhängig von einer ambulanten oder stationären Versorgung, der Anteil anamnestisch febriler Kinder in beiden Untergruppen deutlich höher war als der Anteil fieberhafter Patienten, der bei Vorstellung in der Ambulanz ermittelt werden konnte. Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass Eltern die Körpertemperatur ihres Kindes lediglich palpatorisch auf der Stirn erfühlten und kein Fieberthermometer verwendeten. Hierdurch kann sich der Anteil anamnestisch febriler Patienten fälschlicherweise erhöht haben. Darüber hinaus können auch das Fiebermessen an unterschiedlichen Körperstellen oder unterschiedliche Fieberdefinitionen zu einem erhöhten Anteil anamnestisch fieberhafter Kinder beigetragen haben. Andererseits ist Fieber vor allem mit der beginnenden Krankheitsphase einer RSV-Infektion assoziiert, sodass die Möglichkeit besteht, dass dieses zwar von den Eltern daheim festgestellt wurde aber zum Zeitpunkt der ambulanten Vorstellung bereits abgeklungen war (Welliver Sr and Hall, 2019, Smith et al., 2017).

Zwischen den Patienten < 6 und ≥ 6 Monate konnten ebenfalls Unterschiede hinsichtlich der Körpertemperatur und des Vorliegens von Fieber beobachtet werden. Ältere Kinder hatten eine signifikant höhere Körpertemperatur, waren häufiger febril und signifikant häufiger anamnestisch febril als jüngere Patienten. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss allerdings beachtet werden, dass $90{,}7\%$ der Kinder < 6 Monate hospitalisiert wurden, sodass sich beinahe alle ambulanten Patienten in der Kohorte der Kinder ≥ 6 Monate befanden. Da für ambulante Patienten in dieser Arbeit, als auch in anderen Studien (Welliver Sr and Hall, 2019), ein höherer Anteil febriler Kinder gezeigt werden konnte wurden die Ergebnisse der älteren Patienten dadurch beeinflusst. Dennoch stellten ca. 56% der Kinder ≥ 6 Monate keine ambulanten Patienten dar, sodass die hohe durchschnittliche Körpertemperatur und

der hohe Anteil an Kindern mit (anamnestischem) Fieber in dieser Subgruppe nicht allein hierdurch erklärt werden können. Darüber hinaus konnten für ältere Patienten signifikant höhere CRP-Werte und ein signifikant höherer Anteil an Kindern mit einem CRP $> 0{,}5\ mg/dl$ ermittelt werden als für jüngere Patienten. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit dem hohen Anteil (anamnestisch) fieberhafter Kinder in dieser Subgruppe. Eine Erklärung für diese Beobachtungen könnte der mit $48{,}4\%$ hohe Anteil an Patienten mit Grunderkrankungen in der älteren Kohorte sein. Es könnte überlegt werden, dass die Kinder durch diese Prädisposition bei einer RSV-Infektion schwerer erkranken und daher höhere CRP-Werte und Körpertemperaturen aufweisen. Vor diesem Hintergrund gilt es zu beachten, dass die fehlende Korrelation zwischen Fieber und Erkrankungsschwere bei einer RSV-Infektion für gesunde Kinder ≤ 12 Monate gezeigt wurde (Brooks et al., 1999), was auf die Gruppe der Patienten ≥ 6 Monate nur unvollständig zutrifft. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für das erhöhte CRP und den erhöhten Prozentsatz (anamnestisch) febriler Kinder in der älteren Subgruppe könnte ein höherer Anteil an respiratorischen Koinfektionen innerhalb der älteren im Vergleich zur jüngeren Kohorte sein. Dies könnte wiederum auf einen altersassoziierten, vermehrten Kita- bzw. Kindergartenbesuch der älteren im Vergleich zu den jüngeren Patienten zurückgeführt werden. Der Besuch einer Kinderbetreuung ist mit einer erhöhten Rate an Infektionen des oberen als auch des unteren Respirationstraktes assoziiert (Koopman et al., 2001).

Respiratorische, virale Koinfektionen bei einer RSV-Infektion sind keine Seltenheit. Jedoch variiert die in der Literatur angegebene Rate stark und reicht von 6% bei RSV-infizierten Kindern < 5 Jahre (Hall et al., 2009) bis zu 32% bei aufgrund einer RSV-Bronchiolitis hospitalisierten Patienten < 2 Jahre (Mansbach et al., 2012b). Bei den identifizierten Viren handelt es sich hierbei um Influenzaviren, Parainfluenzaviren, Rhinoviren, Adenoviren oder auch um Humane Metapneumoviren (Hall et al., 2009). Einer Metaanalyse zufolge scheint allerdings bei einer respiratorischen, viralen Erkrankung eine virale Koinfektion, im Vergleich zu einer singulären viralen Infektion, nicht mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert zu sein (Asner et al., 2014). Vor diesem Hintergrund lassen sich durch die Annahme einer respiratorischen, viralen Koinfektion die höheren CRP-Werte und der höhere Anteil

(anamnestisch) fieberhafter Kinder, unter den älteren im Vergleich zu den jüngeren Patienten, ebenfalls nur ungenügend erklären.
Die in dieser Arbeit erhobene Rate an Koinfektionen mit Influenza A/B von $7{,}1\%$ lässt sich gut in den oben dargestellten Kontext der Koinfektionsrate bei einer RSV-Infektion einordnen. Gleichzeitig gilt es auch zu beachten, dass je nach Probenart die Falsch-Positiv-Rate des verwendeten Influenzaimmunfluoreszenzassays $3 - 5\%$ beträgt (Quidel, 2018a). Dies könnte das erhobene Ergebnis ebenfalls beeinflusst haben.

Eine reduzierte Sauerstoffsättigung bei ambulanter Vorstellung aufgrund einer RSV-Infektion ist mit einer verstärkten Krankheitsschwere und einem erhöhten Risiko einer klinischen Verschlechterung assoziiert (Shaw et al., 1991, Brooks et al., 1999). Dies spiegelt sich ebenfalls in der erhobenen Sauerstoffsättigung bei Vorstellung der 105 erfassten, RSV-positiven Patienten wider. Mit durchschnittlich $92{,}9\%$ (95%-KI: $90{,}8 - 95$; Median: 92%) war diese bei den stationären Kindern signifikant niedriger als bei den ambulanten Patienten (Mittelwert $+$ 95%-KI: $95{,}6\%$ ($94{,}7 - 96{,}5$); Median: 96%) ($p = 0{,}0017$). Dabei konnten für beide Kohorten in anderen Studien ähnliche Werte erhoben werden (Brooks et al., 1999, Mansbach et al., 2008). Entsprechend der niedrigeren, durchschnittlichen Sauerstoffsättigung der hospitalisierten im Vergleich zu den ambulanten Kindern erhielten bei Vorstellung ebenfalls signifikant mehr Patienten der stationären Subgruppe eine Sauerstoff-supplementation als unter den ambulanten Kindern ($27\%\ vs.\ 3{,}2\%$; $p = 0{,}0061$). Ein inverses Bild zeigte sich allerdings für die applizierte Sauerstoffmenge. Diese war in der ambulanten Kohorte höher als in der hospitalisierten Gruppe. Da allerdings nur ein einziges ambulantes Kind Sauerstoff erhielt stellt diese ihm verabreichte Sauerstoffmenge kein repräsentatives Ergebnis dar.
Unter den Kindern ≥ 6 Monate war, im Vergleich zu den Patienten < 6 Monate, die durchschnittliche Sauerstoffsättigung bei Vorstellung leicht reduziert. Darüber hinaus war in der älteren Kohorte der Anteil an Kindern mit einer Sauerstoffsupplementation höher als in der jüngeren Kohorte. In beiden Fällen war der Unterschied jedoch nur gering ausgeprägt und nicht signifikant. Dennoch kann aufgrund dieser Beobachtungen eine erhöhte Krankheitsschwere der älteren Patienten diskutiert werden. Dies stünde in Einklang mit der

signifikant höheren Rate an Grunderkrankungen in der älteren im Vergleich zur jüngeren Subgruppe, da bestimmte Vorerkrankungen einen Risikofaktor für schwerwiegende Krankheitsverläufe bei einer RSV-Infektion darstellen (Sommer et al., 2011). Im Gegensatz zur Sauerstoffsättigung und zum Anteil der Kinder, die eine Sauerstoffsupplementation erhielten, war die verabreichte, ambulante, durchschnittliche Sauerstoffmenge bei den jüngeren höher als bei den älteren Patienten. Da die Mediane allerdings ein inverses Ergebnis zeigten besitzt dieses Resultat nur eine begrenzte Aussagekraft.

$81{,}7\%$ der hospitalisierten, RSV-positiven Patienten ≤ 6 Jahre erhielten die Diagnose einer RSV-Bronchiolitis. Dieses Ergebnis wird durch 2 amerikanische Studien bestätigt, in welchen bei stationär behandelten, RSV-positiven Kindern < 5 Jahre mit einem Anteil von 79% bzw. 70% in einer ähnlichen Häufigkeit die Diagnose einer Bronchiolitis gestellt wurde (Iwane et al., 2004, Hall et al., 2009). Allerdings konnten, je nach angewandtem Studiendesign und Alter, auch abweichende Daten erhoben werden. So konnten Jepsen MT et al. in einer Studie bei $<$ 5-Jährigen, die aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert wurden, bei nur $20{,}8\%$ der Kinder eine RSV-Bronchiolitis feststellen (Jepsen et al., 2018). Des Weiteren ergab eine deutsche Studie an RSV-positiven, stationären Patienten im Alter von $0 - 16$ Jahren in lediglich $27{,}3\%$ der Fälle das Ergebnis einer Bronchiolitis/giemenden Bronchitis (Weigl et al., 2002a). Dennoch scheint der in dieser Arbeit mit $81{,}7\%$ erhobene, hohe Anteil an hospitalisierten Kindern mit einer RSV-Bronchiolitis grundsätzlich plausibel. Zum einen konnten, wie bereits dargestellt, ähnliche Ergebnisse auch in anderen Studien beobachtet werden (Iwane et al., 2004, Hall et al., 2009). Zum anderen da $85{,}1\%$ der stationären Patienten < 2 Jahre alt waren und eine RSV-Bronchiolitis typischerweise bei Kindern < 2 Jahre auftritt (Smith et al., 2017). Ältere Kinder entwickeln bei einer RSV-Infektion seltener das Bild einer Bronchiolitis (Welliver Sr and Hall, 2019). Dies spiegelt sich ebenfalls in den in dieser Arbeit erhobenen Daten wider. Bei den Patienten < 6 Monate wurde häufiger die Diagnose einer RSV-Bronchiolitis gestellt als bei den Patienten ≥ 6 Monate ($71{,}4\%$ $vs.$ $59{,}3\%$). Von den ambulanten Kindern erhielten $23{,}3\%$ die Diagnose einer RSV-Bronchiolitis. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer vergleichbaren Studie überein (Hall et al., 2009).

Eine RSV-Pneumonie konnte bei hospitalisierten Kindern < 5 Jahre in der Literatur mit einer Häufigkeit von $27 - 31{,}2\%$ erfasst werden (Iwane et al., 2004, Jepsen et al., 2018). Darüber hinaus ermittelte auch eine deutsche Studie an aufgrund einer RSV-Infektion stationär behandelten Patienten im Alter von $0 - 16$ Jahren bei $29{,}3\%$ der Fälle eine Pneumonie (Weigl et al., 2002a). Diese Resultate stimmen nicht mit den erfassten Diagnosen der ausgewerteten Studienpopulation überein. In der hier vorliegenden Arbeit erhielten lediglich 2 der 105 RSV-positiven Kinder die Diagnose einer RSV-Pneumonie. Dabei waren diese beiden Diagnosen nicht radiologisch bestätigt und auch bei den Patienten, die ein Röntgen-Thorax erhielten, konnte in keinem Fall eine eindeutige Pneumonie festgestellt werden. Dies stellt sich besonders vor dem Hintergrund paradox dar, dass $81{,}9\%$ der Kinder < 2 Jahre alt waren und in diesem Alter RSV-Pneumonien häufiger auftreten als unter älteren Kindern (Welliver Sr and Hall, 2019). Darüber hinaus wurde mit Kindern, die in der Notaufnahme eines Krankenhauses vorstellig wurden, eine Population ausgewertet, bei der schwerwiegendere Krankheitsfälle zu erwarten sind, was Pneumonien einschließt. Eine mögliche Ursache für dieses Ergebnis ist, dass RSV-Bronchiolitiden und -Pneumonien häufig gleichzeitig vorliegen und sowohl klinisch als auch radiologisch nur sehr schwer zu unterscheiden sind (Welliver Sr and Hall, 2019). Dies könnte die klinische Diagnosestellung und Befundung der Röntgenbilder beeinflusst haben. Darüber hinaus ist zu beachten, dass nicht alle Patienten ein Röntgen-Thorax erhielten, sodass die Möglichkeit besteht, dass ein gewisser Anteil an Pneumonien „unentdeckt“ geblieben ist. Allerdings gilt es anzumerken, dass eine routinemäßige, röntgenologische Diagnostik bei Kindern mit Bronchiolitis nach der Leitlinie der American Academy of Pediatrics (AAP) nicht empfohlen wird (Ralston et al., 2015) und bei Patienten mit einer ALRI mit einem vermehrten Einsatz von Antibiotika, bei fehlendem Gesamtbenefit, assoziiert ist (Swingler et al., 1998). Eine weitere Ursache dafür, dass nur 2 Kinder die Diagnose einer RSV-Pneumonie erhalten haben könnte auch die fast vollständige, routinemäßige RSV-Schnelltestdiagnostik darstellen. Hierbei könnte die Tatsache, dass den behandelten Ärzten und Radiologen bereits bekannt war, dass eine RSV-Infektion vorliegt, dazu geführt haben, dass diese dann eher als Bronchiolitis interpretiert wurde als als Pneumonie.

Von den stationären Kindern wurde bei $11{,}3\%$ eine RSV-Bronchitis diagnostiziert. Dieses Ergebnis lässt sich gut mit einem Anteil von 12% aufgrund einer RSV-assoziierten Bronchitis

hospitalisierter Patienten im Alter von $0 - 16$ Jahren in einer deutschen Publikation vergleichen (Weigl et al., 2002a). Da eine RSV-Bronchitis bei älteren Kindern häufiger auftritt als bei jüngeren Kindern (Welliver Sr and Hall, 2019), wäre allerdings bei der Auswertung der Diagnosen der Patienten < 6 bzw. ≥ 6 Monate ein anderes als das erhobene Ergebnis zu erwarten gewesen. Für beide Altersgruppen wurde mit jeweils ungefähr 15% gleich häufig eine RSV-Bronchitis diagnoszitiert. Die Ursache hierfür könnte zum Beispiel in einer zu geringen Stichprobengröße liegen.

4.4 Klinik/Grunderkrankungen bei ambulanter Vorstellung

Husten stellte bei Vorstellung der ambulanten und stationären Kinder, sowie bei den Patientensubgruppen < 6 bzw. ≥ 6 Monate, ein ubiquitär auftretendes Symptom dar. Dies wird durch die Ergebnisse anderer Veröffentlichungen zur Symptomatik RSV-positiver Kinder bestätigt (Welliver Sr and Hall, 2019, Weigl et al., 2002a, Hall et al., 2009, Mansbach et al., 2008). Ein ähnliches Resultat zeigte sich für die Parameter „Feuchte Rasselgeräusche [Ja/Nein/k.A.]“ und „(Inspiratorischer) Stridor [Ja/Nein/k.A.]“. Diese konnten bei Vorstellung für $50{,}8\%$ bzw. $7{,}5\%$ der hospitalisierten Kinder erfasst werden, was die Ergebnisse einer deutschen Studie zu stationären, RSV-positiven Patienten im Alter von $0 - 16$ Jahren widerspiegelt (Weigl et al., 2002a). Allerdings konnte in einer amerikanischen Untersuchung, mit einem Anteil von ca. 80%, auch ein deutlich häufigeres Auftreten von Rasselgeräuschen bei RSV-infizierten, hospitalisierten Kindern beobachtet werden (Welliver Sr and Hall, 2019). Eine nur bedingte Übereinstimmung der in dieser Arbeit erhobenen Daten mit der Literatur ergab die Auswertung des Anteils der Patienten mit Giemen. Einerseits wird dieses in Publikationen für RSV-positive, stationäre Kinder mit einer Häufigkeit von $62{,}4 - 78\%$ (Weigl et al., 2002a, Hall et al., 2009) und für RSV-positive, ambulante Kinder mit einem Prozentsatz von $65 - 73\%$ (Hall et al., 2009, Mansbach et al., 2008) beschrieben. Andererseits wurden in anderen Erhebungen für RSV-positive Kinder mit ca. $38{,}5\%$ giemenden Patienten bei Vorstellung in der Notaufnahme, die im Verlauf zumeist hospitalisiert wurden, auch deutlich niedrigere Werte beobachtet (Stollar et al., 2014, Brooks et al., 1999). Die in dieser Arbeit ermittelten Daten, mit einem Anteil von $17{,}4\%$ giemenden, ambulanten Kindern und $37{,}5\%$ giemenden, stationären Patienten bei Vorstellung, lassen sich daher nur teilweise in den oben

dargestellten Kontext einordnen. Als Ausdruck einer erhöhten Krankheitsschwere unter den hospitalisierten im Vergleich zu den ambulanten Kindern scheint allerdings, wie beobachtet, ein höherer Anteil giemender Patienten in der stationären im Vergleich zur ambulanten Kohorte grundsätzlich plausibel. Dies wird auch durch andere Untersuchungen bestätigt (Welliver Sr and Hall, 2019). Unter Beachtung der Tatsache, dass 81,7% der hospitalisierten Kinder die Diagnose einer RSV-Bronchiolitis erhalten haben scheint der Wert von 37,5% giemender, stationärer Patienten bei ambulanter Vorstellung dennoch fraglich niedrig. Giemen stellt ein typisches Symptom einer RSV-Bronchiolitis dar (Smith et al., 2017), weshalb ein höherer Prozentsatz giemender, hospitalisierter Kinder bei Vorstellung zu erwarten gewesen wäre. Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass ein Giemen nicht bei allen Patienten mit einer RSV-Bronchiolitis auskultiert werden kann (Smith et al., 2017) und in seiner klinischen Diagnostizierbarkeit bei einer RSV-LRTI charakteristischerweise fluktuiert (Welliver Sr and Hall, 2019). Darüber hinaus können auch unterschiedliche Einschätzungen der behandelnden Ärzte, bei welcher Charakteristik und ab welcher Ausprägung ein Atemgeräusch als Giemen klassifiziert wird, diesen Parameter beeinflusst haben. Dies trifft auch auf weitere klinische Parameter zu, die bei ambulanter Vorstellung erhoben wurden. So wurden beispielsweise auch die Parameter „Feuchte Rasselgeräusche [Ja/Nein/k.A.]“, „(Inspiratorischer) Stridor [Ja/Nein/k.A.]“, „Dyspnoe [Ja/Nein/k.A.]“ oder „Dehydratation [Ja/Nein/k.A.]“ durch die Klassifikation des behandelnden Arztes potentiell beeinflusst. Vor dem Hintergrund der klinischen Routine und medizinischen Expertise der behandelnden Ärzte scheint dieser Aspekt, bezüglich einer Beeinflussung der hier erhobenen Ergebnisse, allerdings von tendenziell untergeordneter Bedeutung zu sein.

Für stationäre Kinder konnten bei Vorstellung in der Notaufnahme häufiger als für ambulante Patienten Giemen, feuchte Rasselgeräusche, Nasenflügeln, eine Dyspnoe, eine Tachypnoe, eine Dehydratation oder ein Erbrechen innerhalb der letzten 24 Stunden vor Vorstellung erhoben werden. Dies kann als Ausdruck einer erhöhten Krankheitsschwere der hospitalisierten im Vergleich zu den ambulanten Kindern interpretiert werden, vor deren Hintergrund diese aufgenommen wurden. Zwar waren die Unterschiede zwischen den ambulanten und stationären Patienten nicht signifikant, jedoch zeigten sich hinsichtlich der Ausprägung der Parameter eindeutige Tendenzen, sodass die fehlende Signifikanz

möglicherweise auf eine zu geringe Stichprobengröße zurückzuführen ist. Eine erhöhte Krankheitsschwere der hospitalisierten im Vergleich zur ambulanten Subgruppe konnte zudem auch anhand des Allgemeinzustandes der Kinder bei Vorstellung ausgemacht werden. Dieser war bei stationären Patienten signifikant häufiger „reduziert“ als bei ambulanten Kindern. Darüber hinaus konnten auch Einziehungen unter den hospitalisierten Patienten signifikant häufiger beobachtet werden als unter den ambulanten Kindern. Das Vorliegen von Einziehungen ist bei einer Bronchiolitis mit einer erhöhten Krankheitsschwere assoziiert (Smith et al., 2017, Walsh et al., 2004), was sich beispielsweise in einer längeren Hospitalisationsdauer (Mansbach et al., 2012b) oder einer häufigeren Intubation bzw. CPAP-Beatmung (Mansbach et al., 2012a) äußert. Auch dies veranschaulicht somit die erhöhte Krankheitsschwere der stationären im Vergleich zur ambulanten Kohorte. Einziehungen wurden in der vorliegenden Arbeit für ambulante und hospitalisierte Patienten mit einem Anteil von jeweils $27{,}6\%$ bzw. 53% erfasst. Dabei stimmen diese Zahlen weitestgehend mit den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen überein. Diese konnten für ambulante, RSV-positive Kinder Werte von ca. 20% (Shi et al., 2017, Mansbach et al., 2008) und für stationäre, RSV-positive Patienten von $37{,}6 - 85\%$ (Weigl et al., 2002a, Shi et al., 2017) erheben.

Zwischen den Kindern < 6 und ≥ 6 Monate bestand hinsichtlich des Vorliegens von Einziehungen bei ambulanter Vorstellung kein Unterschied. Dennoch konnten bei Vorstellung feuchte Rasselgeräusche, eine anamnestische Nahrungsverweigerung, ein (inspiratorischer) Stridor und eine Dyspnoe häufiger, sowie eine Tachykardie und eine Dehydratation signifikant häufiger, für die ältere im Vergleich zur jüngeren Subgruppe erfasst werden. Vor dem Hintergrund dieser Beobachtung kann eine erhöhte Krankheitsschwere der Patienten ≥ 6 Monate, verglichen mit den Kindern < 6 Monate, diskutiert werden. Dies wird zusätzlich dadurch unterstrichen, dass bei der älteren Kohorte eine Tachypnoe bei Vorstellung ebenfalls deutlich häufiger beobachtet werden konnte als bei der jüngeren Kohorte ($p = 0{,}07$). Obgleich unterschiedlicher Studiendesigns und untersuchter Altersgruppen konnte in anderen Untersuchungen eine Assoziation zwischen einer erhöhten Atemfrequenz und der Krankheitsschwere bei einer (RSV)-LRTI festgestellt werden (Shaw et al., 1991, Brooks et al., 1999). Darüber hinaus besteht bei einer Bronchiolitis auch für das Vorliegen einer Dehydratation, einer Tachykardie (Smith et al., 2017, Walsh et al., 2004) und einer

inadäquaten, oralen Nahrungsaufnahme (Mansbach et al., 2012a) ein Zusammenhang mit der Krankheitsschwere. Da diese Parameter bei den Patienten ≥ 6 Monate (signifikant) häufiger erfasst werden konnten als bei den Kindern < 6 Monate, wird hierdurch die erhöhte Krankheitsschwere der älteren im Vergleich zur jüngeren Subgruppe weiter unterstrichen.

Schwere Krankheitsfälle einer RSV-ALRI ereignen sich weltweit bei < 5-Jährigen hauptsächlich bei Kindern < 6 Monate (Shi et al., 2017). Eine mögliche Erklärung für die in dieser Arbeit beobachtete erhöhte Krankheitsschwere der älteren Patienten, bei Vergleich der Kinder ≥ 6 und < 6 Monate, könnte der hohe Anteil an Patienten mit Vorerkrankungen in der älteren Kohorte sein. In der älteren Gruppe konnten mit $48{,}4\%$ für signifikant mehr Kinder Grunderkrankungen erfasst werden als in der jüngeren Gruppe ($20{,}9\%$) ($p = 0{,}0045$). Dabei ist ein höherer Prozentsatz an Patienten mit Vorerkrankungen unter RSV-infizierten, älteren im Vergleich zu jüngeren Kindern auch in anderen Untersuchungen gezeigt worden (Weigl et al., 2002a, Svensson et al., 2015, Hall et al., 2013). Das Vorliegen verschiedener Grunderkrankungen stellt einen Risikofaktor für schwerwiegende RSV-Verläufe dar (Sommer et al., 2011), was die erhöhte Krankheitsschwere der Patienten ≥ 6 Monate, im Vergleich zu den Kindern < 6 Monate, erklären würde. Darüber hinaus waren die älteren Patienten häufiger frühgeboren als die jüngeren Kinder ($p = 0{,}08$). Da eine Frühgeburtlichkeit, neben dem Vorliegen verschiedener Vorerkrankungen, ebenfalls einen Risikofaktor für eine erhöhte Krankheitsschwere bei einer RSV-Infektion darstellt (Sommer et al., 2011), könnte dieser Umstand ebenfalls zur schwerwiegenderen Erkrankung der älteren im Vergleich zu den jüngeren Patienten beigetragen haben.

Die Hauptlast pädiatrischer, RSV-assoziierter Erkrankungen liegt bei reifgeborenen Kindern ohne bekannte Risikofaktoren (Hall et al., 2009, Garcia et al., 2010, Purcell and Fergie, 2004). Dies wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt, in welcher $62{,}9\%$ der Patienten keine Vorerkrankungen besaßen und $85{,}9\%$ reifgeboren waren. In Abhängigkeit des Studiendesigns sowie der untersuchten Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren besitzen $12 - 27\%$ aller ambulanten (Hall et al., 2009, Mansbach et al., 2008) und $15 - 44\%$ aller hospitalisierten (Svensson et al., 2015, Weigl et al., 2001, Garcia et al., 2010, Hall et al., 2009, Purcell and Fergie, 2004, Buchan et al., 2019), RSV-positiven Kinder Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren für eine RSV-Erkrankung. In der untersuchten Studienpopulation konnten für

54,8% der ambulanten und 29,7% der stationären Patienten Grunderkrankungen erfasst werden. Daher lässt sich der für die hospitalisierte Subgruppe erhobene Wert gut in den dargestellten Kontext einordnen, während der Anteil an Kindern mit Vorerkrankungen unter den ambulanten Patienten deutlich erhöht war. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die Altersstruktur der ambulanten Kohorte darstellen. Das Alter der ambulanten Kinder war mit durchschnittlich 18,5 Monaten signifikant höher als jenes der stationären Patienten. Da in dieser als auch in anderen Arbeiten (Weigl et al., 2002a, Svensson et al., 2015) gezeigt werden konnte, dass ältere, RSV-erkrankte Kinder einen erhöhten Anteil an Grunderkrankungen aufweisen, könnte dies den hohen Anteil an Patienten mit Vorerkrankungen in der ambulanten Gruppe erklären.

4.5 Stationäre Behandlung

In der vorliegenden Arbeit erhielten 58,8% der hospitalisierten Patienten während ihres stationären Aufenthaltes eine Sauerstoffsupplementation. Dies kann gut in den Kontext anderer Untersuchungen eingeordnet werden, in welchen $53{,}5 - 72\%$ der aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisierten Kinder Sauerstoff verabreicht wurde (Garcia et al., 2010, Stollar et al., 2014, Chi et al., 2011). Allerdings erhielten in anderen Publikationen, mit einem Anteil von 95% (Hall et al., 2009), auch deutlich mehr oder, mit einem Prozentsatz von 32,3% (Weigl et al., 2002a), auch deutlich weniger RSV-positive, stationäre Kinder eine Sauerstoffgabe. Diese Unterschiede könnten zum Beispiel auf unterschiedliche Sauerstoffsättigungswerte, ab welchen in den verschiedenen Studien eine Sauerstoffsupplementation erfolgte, zurückzuführen sein. Die Dauer der Sauerstoffverabreichung betrug in der vorliegenden Arbeit im Durchschnitt 3,7 Tage (Median: 3 Tage). Sie stellt sich damit als kongruent mit dem Ergebnis vergleichbarer Studien dar (Garcia et al., 2010, Weigl et al., 2002a, Svensson et al., 2015).
Ungeachtet der Dauer und der Häufigkeit einer Sauerstoffsupplementation ist eine Beatmung RSV-erkrankter, stationärer Kinder ein eher seltenes Ereignis (Garcia et al., 2010, Weigl et al., 2002a, Buchan et al., 2019). So wurden beispielsweise in einer schweizer Studie an aufgrund einer RSV-Bronchiolitis hospitalisierten Kindern lediglich 7% der Patienten nicht-invasiv und 0,6% invasiv, mittels Intubation, beatmetet (Stollar et al., 2014). Dies spiegelt die Ergebnisse

der vorliegenden Arbeit wider, in welcher bei den stationären Kindern in $5{,}3\%$ eine nicht-invasive und in 0% eine invasive Beatmung erfolgte.
Bei Vergleich der hospitalisierten, RSV-positiven Patienten < 6 und ≥ 6 Monate konnte bei der Auswertung der Parameter der Sauerstoffapplikation nur bei der Sauerstoffgabe ein relevanter Unterschied festgestellt werden. Eine Sauerstoffsupplementation konnte für die älteren im Vergleich zu den jüngeren Kindern ungefähr 20% häufiger verzeichnet werden. Diese Beobachtung kann im Kontext der bereits diskutierten erhöhten Krankheitsschwere der älteren im Vergleich zur jüngeren Kohorte interpretiert werden. Die fehlende Signifikanz des beobachteten Unterschiedes könnte hierbei auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen sein.

In Deutschland und weiteren Ländern der westlichen Welt werden RSV-infizierten, hospitalisierten Kindern häufig Antibiotika verabreicht (Purcell and Fergie, 2004, Wang et al., 1995, Weigl et al., 2002a, Hall et al., 1988). Dies konnte auch in der vorliegenden Arbeit festgestellt werden, in welcher $21{,}6\%$ der stationären, RSV-positiven Patienten eine Antibiotikatherapie erhielten. Dieser erfasste Anteil ist dennoch deutlich geringer als in anderen Untersuchungen festgestellt werden konnte. So erfolgte in vergleichbaren Studien bei bis zu $65{,}4\%$ der hospitalisierten, RSV-infizierten Kinder eine Antibiotikagabe (Purcell and Fergie, 2004, Weigl et al., 2002a).
Im Kontrast zu dem häufigen Einsatz von Antibiotika bei der untersuchten, stationären Studienpopulation sind bakterielle Infektionen bei RSV-positiven Kindern sehr selten. In einer amerikanischen Studie entwickelten lediglich $7\,(1{,}2\%)$ von 565 hospitalisierten, RSV-infizierten Kindern eine bestätigte bakterielle Sekundärinfektion (Hall et al., 1988). Zudem konnte eine weitere Veröffentlichung zeigen, dass das Risiko einer bakteriellen Infektion des Blutes oder der Cerebrospinalflüssigkeit bei stationären Kindern mit RSV-Bronchiolitis $< 1\%$ beträgt (Garcia et al., 2010). Diese Ergebnisse werden durch die in dieser Arbeit erhobenen Resultate bestätigt. Zum einen zeigte keine der abgenommen Blutkulturen ein glaubhaft positives Ergebnis. Zum anderen konnte für keinen Patienten mit Röntgen-Thorax die Diagnose einer bakteriellen Pneumonie gestellt werden. Vor dem Hintergrund dieser sehr niedrigen Raten bakterieller Infektionen bei RSV-positiven Kindern scheint die Sinnhaftigkeit

einer großzügigen Indikationsstellung einer Antibiose bei Therapie derselbigen fraglich. Dies wird ebenfalls durch die Empfehlung der American Academy of Pediatrics zur Behandlung einer Bronchiolitis unterstrichen. Entsprechend der AAP-Leitlinie sollte eine antibakterielle Medikation bei Säuglingen und Kindern mit der Diagnose einer Bronchiolitis nur dann erfolgen, wenn eine gleichzeitige bakterielle Infektion vorliegt oder ein starker Verdacht dafür besteht (Ralston et al., 2015). Da in dieser Arbeit keine der abgenommenen Blutkulturen glaubhaft positiv war und röntgenologisch kein Hinweis auf eine bakterielle Pneumonie bestand scheint dieses Kriterium für die untersuchte, hospitalisierte Studienpopulation allerdings nur fraglich erfüllt. In diesem Kontext könnte der Anteil von $21{,}6\%$ antibiotisch behandelter, stationärer Patienten als zu hoch interpretiert werden und es gelte die Anwendung einer leitlinienkonformeren Therapie zu prüfen. Allerdings könnten von den behandelnden Ärzten, neben den Ergebnissen einer Blutkultur oder eines Röntgen-Thorax, auch andere Kriterien für die Entscheidung einer Antibiotikagabe herangezogen worden sein. Dies würde den erhöhten Prozentsatz antibakteriell behandelter, hospitalisierter Kinder erklären. So könnten beispielsweise die Gesamtpräsentation bei ambulanter Vorstellung oder auch das Vorliegen von Fieber für die Indikationsstellung einer antibiotischen Therapie während des stationären Aufenthaltes berücksichtigt worden sein. Diese Annahme wird durch die Beobachtung unterstützt, dass der hospitalisierten Kohorte ≥ 6 Monate, im Vergleich zur stationären Kohorte < 6 Monate, etwas häufiger Antibiotika verabreicht wurden ($24\%\ vs.\ 19{,}2\%$, $p = 0{,}74$). Wie bereits dargelegt kann aufgrund verschiedener erhobener Parameter eine erhöhte Krankheitsschwere der älteren im Vergleich zu den jüngeren Patienten angenommen werden, weshalb diese etwas häufiger eine antibakterielle Therapie erhalten haben könnten. Dieser Zusammenhang wäre ebenfalls auf den Anteil febriler Kinder in den unterschiedlichen Altersgruppen übertragbar. Ältere, stationäre Patienten wiesen während ihrer Hospitalisierung signifikant häufiger eine Körpertemperatur $> 38{,}3\ °C$ auf als jüngere, stationäre Kinder. Dies könnte von den behandelnden Ärzten als weiterer Parameter in der Entscheidung der Verabreichung einer Antibiose herangezogen worden sein, weshalb ältere, hospitalisierte Patienten etwas häufiger antibakteriell behandelt wurden als jüngere, stationäre Kinder. Da die Stichprobengröße der hospitalisierten Patienten, und speziell der Subgruppen < 6 bzw. ≥ 6 Monate, allerdings sehr gering war können Interpretationen hier

nur äußerst vorsichtig erfolgen. Darüber hinaus gilt es auch die teilweise fehlenden Signifikanzen der beschriebenen Unterschiede in diesen Kontext einzuordnen.

Hinsichtlich der Dauer der Anwendung der verabreichten Antibiotika lag ebenfalls ein Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen vor. Bei der jüngeren Kohorte erfolgte die antibakterielle Therapie durchschnittlich 1,3 Tage länger als bei der älteren Kohorte. Einerseits könnte dies auf eine vorsichtigere und daher längere antibiotische Behandlung der Kinder mit geringem Alter hinweisen. Andererseits stünde auch eine langsamere Rekonvaleszenz der Patienten < 6 Monate, im Vergleich zu den Kindern ≥ 6 Monate, mit einem späteren Absetzen einer antibakteriellen Therapie in Einklang. Allerdings ist ebenfalls die typische Anwendungsdauer der jeweils applizierten, verschiedenen Antibiotika zu beachten, was das Ergebnis ebenfalls beeinflusst haben könnte.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Applikation von Antibiotika bei einer Bronchiolitis nicht zu einer Verkürzung der Krankheitsdauer, der Länge des stationären Aufenthaltes oder der Dauer der Sauerstoffsupplementation führt (Spurling et al., 2011, Farley et al., 2014). Obgleich in der vorliegenden Arbeit lediglich ein Fünftel aller hospitalisierten Patienten eine antibiotische Therapie erhielt, kann dieses Ergebnis dennoch dahingehend bestätigt werden, dass trotz der Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen in Anteil und Dauer der verabreichten Antibiotika zwischen diesen ebenfalls keine Differenzen hinsichtlich Hospitalisationsdauer und Länge der Sauerstoffverabreichung festgestellt werden konnten.

Bronchodilatatoren sind in der Routinebehandlung von Bronchiolitiden nicht effektiv. Trotz einer leichten Verbesserung klinischer Symptom-Scores im ambulanten Setting konnte durch deren Einsatz kein Anstieg der Sauerstoffsättigung, keine Abnahme an stationären Aufnahmen, keine Verkürzung der Hospitalisierung und keine Reduktion der Krankheitsdauer gezeigt werden. Darüber hinaus ist deren Anwendung mit Nebenwirkungen wie Tremor, Tachykardie oder einer Sauerstoffentsättigung assoziiert (Gadomski and Scribani, 2014). Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Applikation von systemischen oder inhalativen Glukokortikoiden in der Behandlung von Bronchiolitiden. Deren Verabreichung zeigt keinen Effekt auf die Hospitalisationsrate oder die Länge des stationären Aufenthaltes (Fernandes et

al., 2013). Obgleich bei einer Bronchiolitis keine Evidenz für kurzfristige Nebenwirkungen durch eine Kortikosteroidtherapie besteht verlängert bzw. erhöht sich durch deren Anwendung dennoch die Dauer und das Ausmaß des viralen Sheddings (Ralston et al., 2015, Hall et al., 1986). Vor dem Hintergrund des dargestellten fehlenden Nutzens von Bronchodilatatoren und Glukokortikoiden in der Behandlung von Bronchiolitiden werden Salbutamol und systemische Kortikosteroide in der Leitlinie der American Academy of Pediatrics zur Behandlung von Säuglingen und Kindern mit Bronchiolitiden nicht empfohlen (Ralston et al., 2015).

Trotz des erwiesenen fehlenden Nutzens von Bronchodilatatoren und Glukokortikoiden in der Therapie von Bronchiolitiden (Gadomski and Scribani, 2014, Fernandes et al., 2013), wurden diese in der vorliegenden Arbeit bei der Behandlung von $56{,}9\%$ bzw. $11{,}8\%$ der RSV-positiven, hospitalisierten Patienten eingesetzt. Vor diesem Hintergrund sollte die Anwendung einer evidenzbasierteren Therapie eruiert werden. Dennoch veranschaulichen andere Studien, dass die Verabreichung von Bronchodilatatoren und Kortikosteroiden zur Behandlung RSV-infizierter Kinder weit verbreitet ist (Svensson et al., 2015, Van de Steen et al., 2016, Stollar et al., 2014). In einer deutschen Studie erhielten beispielsweise $80{,}5\%$ bzw. $28{,}6\%$ der RSV-positiven, hospitalisierten Kinder Bronchodilatatoren bzw. Steroide (Weigl et al., 2002a). Eine mögliche Ursache für die dargestellte häufige Applikation dieser Medikamente bei pädiatrischen RSV-Erkrankungen, trotz mangelndem Benefit, könnte deren Anwendung bei anderen respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter sein. So werden Bronchodilatatoren und Kortikosteroide beispielsweise zur Therapie des kindlichen Asthmas empfohlen und auch bei der Behandlung eines Krupp im Kindesalter sind Glukokortikoide effektiv (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2018, Gates et al., 2018). Dies könnte zu der fälschlichen Annahme geführt haben, dass diese auch bei Kindern mit RSV-assoziierten Atemwegserkrankungen wirksam sind, was deren hohe Verabreichungsrate in der untersuchten, hospitalisierten Studienpopulation erklären würde.

Insgesamt konnte bei Vergleich der stationären Parameter der hospitalisierten Patienten < 6 und ≥ 6 Monate nur für das Vorliegen von Fieber ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die restlichen beobachteten Differenzen zwischen den beiden Altersgruppen waren

entweder gering ausgeprägt oder nicht signifikant. Da die Kohorte der stationären Kinder < 6 Monate lediglich aus 26 und die Kohorte der hospitalisierten Kinder ≥ 6 Monate aus nur 25 Patienten bestand, könnte eine fehlende Signifikanz der beobachteten Unterschiede auf eine zu geringe Stichprobengröße zurückzuführen sein. Für viele Parameter konnte in der älteren im Vergleich zur jüngeren Subgruppe eine stärkere Ausprägung beobachtet werden. Dies unterstreicht den bereits diskutierten Aspekt einer erhöhten Krankheitsschwere der älteren im Vergleich zu den jüngeren Kindern. Beispielsweise erhielten unter den älteren Patienten mehr Kinder eine Sauerstoffsupplementation, eine Steroidgabe oder eine parenterale Flüssigkeitssubstitution als unter den jüngeren Patienten. Darüber hinaus wurden Glukokortikoide, Bronchodilatatoren oder auch eine parenterale Flüssigkeitsgabe bei den Kindern ≥ 6 Monate länger angewandt als bei den Patienten < 6 Monate.

5 Zusammenfassung

Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) stellt den wichtigsten respiratorischen Krankheitserreger des Säuglings- und Kleinkindalters dar und ist global eine der Hauptursachen von Hospitalisationen bei jungen Kindern (Welliver Sr and Hall, 2019, Shi et al., 2017). Da in Deutschland epidemiologische und klinische Daten zu kindlichen RSV-Erkrankungen limitiert sind, war das Ziel dieser Arbeit die klinischen Verläufe von pädiatrischen RSV-Infektionen deskriptiv darzustellen. Hierzu wurden RSV-positive Kinder $\leq$ 6 Jahre, die sich in der RSV-Saison $2017/2018$ im Dr. von Haunerschen Kinderspital vorstellen, retrospektiv analysiert und nach anamnestischen, epidemiologischen, klinischen und stationären Parametern ausgewertet.

Unter den hospitalisierten Patienten wurden in den Monaten Februar und März und unter den ambulanten Kindern im Monat Dezember die meisten Fälle verzeichnet. Hierbei war das mittlere Erkrankungsalter unter den stationär behandelten Patienten signifikant niedriger als unter den ambulanten Kindern. Insgesamt lagen die Peaks der Erkrankungsfälle im Alter von 1 und 4 Monaten. Hospitalisierte Patienten wiesen bei Vorstellung eine signifikant niedrigere Sauerstoffsättigung auf als ambulante Kinder und erhielten entsprechend signifikant häufiger einer Sauerstoffsupplementation. Umgekehrt war die bei Vorstellung erfasste, mittlere Körpertemperatur bei ambulanten signifikant höher als bei stationären und bei älteren signifikant höher als bei jüngeren Patienten.

Die Krankheitsschwere der hospitalisierten Kinder war höher als die der ambulanten Patienten, was sich bspw. durch ein signifikant häufigeres Vorliegen von Einziehungen oder eines reduzierten Allgemeinzustandes zeigte. Hinsichtlich der Vorerkrankungen der Kinder ergaben sich ebenfalls Unterschiede zwischen den verschiedenen untersuchten Populationen. Für ambulante konnten signifikant häufiger als für stationäre und für ältere signifikant häufiger als für jüngere Patienten Grunderkrankungen erfasst werden. Darüber hinaus konnte anhand der erhobenen Parameter ebenfalls eine höhere Krankheitsschwere der älteren im Vergleich zu den jüngeren Kindern diskutiert werden.

Die durchschnittliche Hospitalisationsdauer der internen, stationär behandelten Patienten betrug $4{,}5$ Tage. 60% der hospitalisierten Kinder wurde Sauerstoff verabreicht. Antibiotika erhielten $21{,}6\%$, Bronchodilatatoren $56{,}9\%$ und Steroide $11{,}8\%$ der Patienten. Bei ungefähr

der Hälfte der Kinder erfolgte eine parenterale Flüssigkeitsgabe. Bei Vergleich der stationären Parameter der jüngeren und älteren Patienten konnten im Wesentlichen keine Unterschiede festgestellt werden.

6 Literaturverzeichnis

ABBVIE 2019. Synagis Fachinformation. November 2019 ed. Online.

ANDERSON, L. J., HENDRY, R. M., PIERIK, L. T., TSOU, C. & MCINTOSH, K. 1991. Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis,* 163**,** 687-92.

ASNER, S. A., SCIENCE, M. E., TRAN, D., SMIEJA, M., MERGLEN, A. & MERTZ, D. 2014. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One,* 9**,** e99392.

BACHRACH, V. R., SCHWARZ, E. & BACHRACH, L. R. 2003. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med,* 157**,** 237-43.

BAGGA, B., WOODS, C. W., VELDMAN, T. H., GILBERT, A., MANN, A., BALARATNAM, G., LAMBKIN-WILLIAMS, R., OXFORD, J. S., MCCLAIN, M. T., WILKINSON, T., NICHOLSON, B. P., GINSBURG, G. S. & DEVINCENZO, J. P. 2013. Comparing influenza and RSV viral and disease dynamics in experimentally infected adults predicts clinical effectiveness of RSV antivirals. *Antivir Ther,* 18**,** 785-91.

BIOMÉRIEUX. 2019. *bioMérieux® FilmArray™ Multiplex PCR System mit respiratorischem Panel* [Online]. Available: https://www.biomerieux.de/klinische-diagnostik/filmarraytm-respiratorisches-panel [Accessed 30.08.2019].

BLOUNT, R. E., JR., MORRIS, J. A. & SAVAGE, R. E. 1956. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med,* 92**,** 544-9.

BORCHERS, A. T., CHANG, C., GERSHWIN, M. E. & GERSHWIN, L. J. 2013. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol,* 45**,** 331-79.

BROOKS, A. M., MCBRIDE, J. T., MCCONNOCHIE, K. M., AVIRAM, M., LONG, C. & HALL, C. B. 1999. Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics,* 104**,** 463-7.

BUDA, S., PRAHM, K., DÜRRWALD, R., BIERE, B., SCHILLING, J., BUCHHOLZ, U., AN DER HEIDEN, M. & HAAS, W. 2018. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2017/18. Robert Koch-Institut.

BUCHAN, S. A., CHUNG, H., KARNAUCHOW, T., MCNALLY, J. D., CAMPITELLI, M. A., GUBBAY, J. B., KATZ, K., MCGEER, A. J., RICHARDSON, D. C., RICHARDSON, S. E., SIMOR, A., SMIEJA, M., ZAHARIADIS, G., TRAN, D., CROWCROFT, N. S., ROSELLA, L. C. & KWONG, J. C. 2019. Characteristics and Outcomes of Young Children Hospitalized With Laboratory-confirmed Influenza or Respiratory Syncytial Virus in Ontario, Canada, 2009-2014. *Pediatr Infect Dis J,* 38**,** 362-369.

BUCKINGHAM, S. C., JAFRI, H. S., BUSH, A. J., CARUBELLI, C. M., SHEERAN, P., HARDY, R. D., OTTOLINI, M. G., RAMILO, O. & DEVINCENZO, J. P. 2002. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: effects on RSV quantity and clinical outcome. *J Infect Dis,* 185**,** 1222-8.

BUNDESÄRZTEKAMMER (BÄK), KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV) & ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN (AWMF) 2018. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 3. Auflage. Version 1.

BYINGTON, C. L., WILKES, J., KORGENSKI, K. & SHENG, X. 2015. Respiratory syncytial virus-associated mortality in hospitalized infants and young children. *Pediatrics,* 135**,** e24-31.

CARTER, S. D., DENT, K. C., ATKINS, E., FOSTER, T. L., VEROW, M., GORNY, P., HARRIS, M., HISCOX, J. A., RANSON, N. A., GRIFFIN, S. & BARR, J. N. 2010. Direct visualization of the small hydrophobic protein of human respiratory syncytial virus reveals the structural basis for membrane permeability. *FEBS Lett,* 584**,** 2786-90.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION 2011. Respiratory syncytial virus--United States, July 2007-June 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep,* 60**,** 1203-6.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION 2013. Respiratory syncytial virus activity--United States, July 2011-January 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep,* 62**,** 141-4.

CEPHEID 2019a. Datasheet Cepheid® Xpert® Flu/RSV XC. 3022-01 ed. Online.

CEPHEID 2019b. Datasheet Cepheid® Xpert® Xpress Flu/RSV. 3078-03 ed. Online.

CHANOCK, R., ROIZMAN, B. & MYERS, R. 1957. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg,* 66**,** 281-90.

CHI, H., CHANG, I. S., TSAI, F. Y., HUANG, L. M., SHAO, P. L., CHIU, N. C., CHANG, L. Y. & HUANG, F. Y. 2011. Epidemiological study of hospitalization associated with respiratory syncytial virus infection in Taiwanese children between 2004 and 2007. *J Formos Med Assoc,* 110**,** 388-96.

CHOUDHURI, J. A., OGDEN, L. G., RUTTENBER, A. J., THOMAS, D. S., TODD, J. K. & SIMOES, E. A. 2006. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics,* 117**,** 349-56.

CILLA, G., ONATE, E., PEREZ-YARZA, E. G., MONTES, M., VICENTE, D. & PEREZ-TRALLERO, E. 2009. Hospitalization rates for human metapneumovirus infection among 0- to 3-year-olds in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. *Epidemiol Infect,* 137**,** 66-72.

DEVINCENZO, J. P., EL SALEEBY, C. M. & BUSH, A. J. 2005. Respiratory syncytial virus load predicts disease severity in previously healthy infants. *J Infect Dis,* 191**,** 1861-8.

DEVINCENZO, J. P., WILKINSON, T., VAISHNAW, A., CEHELSKY, J., MEYERS, R., NOCHUR, S., HARRISON, L., MEEKING, P., MANN, A., MOANE, E., OXFORD, J., PAREEK, R., MOORE, R., WALSH, E., STUDHOLME, R., DORSETT, P., ALVAREZ, R. & LAMBKIN-WILLIAMS, R. 2010. Viral load drives disease in humans experimentally infected with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med,* 182**,** 1305-14.

DUPPENTHALER, A., GORGIEVSKI-HRISOHO, M., FREY, U. & AEBI, C. 2003. Two-year periodicity of respiratory syncytial virus epidemics in Switzerland. *Infection,* 31**,** 75-80.

ERIKSSON, M., BENNET, R., ROTZEN-OSTLUND, M., VON SYDOW, M. & WIRGART, B. Z. 2002. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr,* 91**,** 593-8.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2019. *Synagis* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synagis#authorisation-details-section [Accessed 14.12. 2019].

FARLEY, R., SPURLING, G. K., ERIKSSON, L. & DEL MAR, C. B. 2014. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev***,** Cd005189.

FERNANDES, R. M., BIALY, L. M., VANDERMEER, B., TJOSVOLD, L., PLINT, A. C., PATEL, H., JOHNSON, D. W., KLASSEN, T. P. & HARTLING, L. 2013. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev***,** Cd004878.

FJAERLI, H. O., FARSTAD, T., ROD, G., UFERT, G. K., GULBRANDSEN, P. & NAKSTAD, B. 2005. Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr,* 5**,** 31.

FLEMING, S., THOMPSON, M., STEVENS, R., HENEGHAN, C., PLUDDEMANN, A., MACONOCHIE, I., TARASSENKO, L. & MANT, D. 2011. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet,* 377**,** 1011-8.

FORSTER, J., IHORST, G., RIEGER, C. H., STEPHAN, V., FRANK, H. D., GURTH, H., BERNER, R., ROHWEDDER, A., WERCHAU, H., SCHUMACHER, M., TSAI, T. & PETERSEN, G. 2004. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr,* 163**,** 709-16.

GADOMSKI, A. M. & SCRIBANI, M. B. 2014. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev***,** Cd001266.

GARCIA, C. G., BHORE, R., SORIANO-FALLAS, A., TROST, M., CHASON, R., RAMILO, O. & MEJIAS, A. 2010. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics,* 126**,** e1453-60.

GATES, A., GATES, M., VANDERMEER, B., JOHNSON, C., HARTLING, L., JOHNSON, D. W. & KLASSEN, T. P. 2018. Glucocorticoids for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev,* 8**,** Cd001955.

GBD 2017 CAUSES OF DEATH COLLABORATORS 2018. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet,* 392**,** 1736-1788.

GLEZEN, W. P., TABER, L. H., FRANK, A. L. & KASEL, J. A. 1986. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child,* 140**,** 543-6.

HALL, C. B. 2007. The spread of influenza and other respiratory viruses: complexities and conjectures. *Clin Infect Dis,* 45**,** 353-9.

HALL, C. B. & DOUGLAS, R. G., JR. 1981. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr,* 99**,** 100-3.

HALL, C. B., DOUGLAS, R. G., JR. & GEIMAN, J. M. 1976a. Respiratory syncytial virus infections in infants: quantitation and duration of shedding. *J Pediatr,* 89**,** 11-5.

HALL, C. B., DOUGLAS, R. G., JR. & GEIMAN, J. M. 1980. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis,* 141**,** 98-102.

HALL, C. B., GEIMAN, J. M., BIGGAR, R., KOTOK, D. I., HOGAN, P. M. & DOUGLAS, G. R., JR. 1976b. Respiratory syncytial virus infections within families. *N Engl J Med,* 294**,** 414-9.

HALL, C. B., LONG, C. E. & SCHNABEL, K. C. 2001. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis,* 33**,** 792-6.

HALL, C. B., POWELL, K. R., MACDONALD, N. E., GALA, C. L., MENEGUS, M. E., SUFFIN, S. C. & COHEN, H. J. 1986. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med,* 315**,** 77-81.

HALL, C. B., POWELL, K. R., SCHNABEL, K. C., GALA, C. L. & PINCUS, P. H. 1988. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr,* 113**,** 266-71.

HALL, C. B., WALSH, E. E., LONG, C. E. & SCHNABEL, K. C. 1991. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis,* 163**,** 693-8.

HALL, C. B., WALSH, E. E., SCHNABEL, K. C., LONG, C. E., MCCONNOCHIE, K. M., HILDRETH, S. W. & ANDERSON, L. J. 1990. 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,* 162**,** 1283-90.

HALL, C. B., WEINBERG, G. A., BLUMKIN, A. K., EDWARDS, K. M., STAAT, M. A., SCHULTZ, A. F., POEHLING, K. A., SZILAGYI, P. G., GRIFFIN, M. R., WILLIAMS, J. V., ZHU, Y., GRIJALVA, C. G., PRILL, M. M. & IWANE, M. K. 2013. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics,* 132**,** e341-8.

HALL, C. B., WEINBERG, G. A., IWANE, M. K., BLUMKIN, A. K., EDWARDS, K. M., STAAT, M. A., AUINGER, P., GRIFFIN, M. R., POEHLING, K. A., ERDMAN, D., GRIJALVA, C. G., ZHU, Y. & SZILAGYI, P. 2009. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med,* 360**,** 588-98.

HENDERSON, F. W., COLLIER, A. M., CLYDE, W. A., JR. & DENNY, F. W. 1979. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med,* 300**,** 530-4.

HENDERSON, J., HILLIARD, T. N., SHERRIFF, A., STALKER, D., AL SHAMMARI, N. & THOMAS, H. M. 2005. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol,* 16**,** 386-92.

HOLBERG, C. J., WRIGHT, A. L., MARTINEZ, F. D., RAY, C. G., TAUSSIG, L. M. & LEBOWITZ, M. D. 1991. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol,* 133**,** 1135-51.

HOLMAN, R. C., CURNS, A. T., CHEEK, J. E., BRESEE, J. S., SINGLETON, R. J., CARVER, K. & ANDERSON, L. J. 2004. Respiratory syncytial virus hospitalizations among American Indian and Alaska Native infants and the general United States infant population. *Pediatrics,* 114**,** e437-44.

HOMAIRA, N., MALLITT, K. A., OEI, J. L., HILDER, L., BAJUK, B., LUI, K., RAWLINSON, W., SNELLING, T. & JAFFE, A. 2016. Risk factors associated with RSV hospitalisation in the first 2 years of life, among different subgroups of children in NSW: a whole-of-population-based cohort study. *BMJ Open,* 6**,** e011398.

INTERNATIONAL COMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES (ICTV). 2018. *ICTV 2018b Master Species List (MSL34) Version 2,* [Online]. Available: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/ [Accessed 20.11. 2019].

INTERNATIONAL COMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES (ICTV). 2019. *ICTV Virus Taxonomy: The Online (10th) Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Genus: Orthopneumovirus* [Online]. Available: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/pneumoviridae/738/genus-orthopneumovirus [Accessed 20.11. 2019].

IWANE, M. K., EDWARDS, K. M., SZILAGYI, P. G., WALKER, F. J., GRIFFIN, M. R., WEINBERG, G. A., COULEN, C., POEHLING, K. A., SHONE, L. P., BALTER, S., HALL, C. B., ERDMAN, D. D., WOOTEN, K. & SCHWARTZ, B. 2004. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics,* 113**,** 1758-64.

JANSEN, A. G., SANDERS, E. A., HOES, A. W., VAN LOON, A. M. & HAK, E. 2007. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated mortality and hospitalisations. *Eur Respir J,* 30**,** 1158-66.

JEPSEN, M. T., TREBBIEN, R., EMBORG, H. D., KRAUSE, T. G., SCHONNING, K., VOLDSTEDLUND, M., NIELSEN, J. & FISCHER, T. K. 2018. Incidence and seasonality of respiratory syncytial virus hospitalisations in young children in Denmark, 2010 to 2015. *Euro Surveill,* 23.

KAROW, T. & LANG-ROTH, R. 2020. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 28. Auflage,* Köln.

KHOSHOO, V. & EDELL, D. 1999. Previously healthy infants may have increased risk of aspiration during respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatrics,* 104**,** 1389-90.

KNEYBER, M. C., MOONS, K. G., DE GROOT, R. & MOLL, H. A. 2002. Prediction of duration of hospitalization in respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol,* 33**,** 453-7.

KNEYBER, M. C. J., STEYERBERG, E. W., DE GROOT, R. & MOLL, H. A. 2000. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr,* 89**,** 654-60.

KOOPMAN, L. P., SMIT, H. A., HEIJNEN, M. L., WIJGA, A., VAN STRIEN, R. T., KERKHOF, M., GERRITSEN, J., BRUNEKREEF, B., DE JONGSTE, J. C. & NEIJENS, H. J. 2001. Respiratory infections in infants: interaction of parental allergy, child care, and siblings-- The PIAMA study. *Pediatrics,* 108**,** 943-8.

KRAMER, R., DUCLOS, A., LINA, B. & CASALEGNO, J. S. 2018. Cost and burden of RSV related hospitalisation from 2012 to 2017 in the first year of life in Lyon, France. *Vaccine,* 36**,** 6591-6593.

LAMPRECHT, C. L., KRAUSE, H. E. & MUFSON, M. A. 1976. Role of maternal antibody in pneumonia and bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *J Infect Dis,* 134**,** 211-7.

LEADER, S. & KOHLHASE, K. 2003. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr,* 143**,** S127-32.

LIESE, J., FORSTER, J., ADAMS, O., BROSI, W., HAGER, A., EGLIN, K., HERTING, E., SEIDENBERG, J., STOCK, P. & DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE 2018. S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ Aktualisierung 2017/2018. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI).

LIU, L., OZA, S., HOGAN, D., CHU, Y., PERIN, J., ZHU, J., LAWN, J. E., COUSENS, S., MATHERS, C. & BLACK, R. E. 2016. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet,* 388**,** 3027-3035.

LOZANO, R., NAGHAVI, M., FOREMAN, K., LIM, S., SHIBUYA, K., ABOYANS, V., ABRAHAM, J., ADAIR, T., AGGARWAL, R., AHN, S. Y., ALVARADO, M., ANDERSON, H. R., ANDERSON, L. M., ANDREWS, K. G., ATKINSON, C., BADDOUR, L. M., BARKER-COLLO, S., BARTELS, D. H., BELL, M. L., BENJAMIN, E. J., BENNETT, D., BHALLA, K., BIKBOV, B., BIN ABDULHAK, A., BIRBECK, G., BLYTH, F., BOLLIGER, I., BOUFOUS, S., BUCELLO, C., BURCH, M., BURNEY, P., CARAPETIS, J., CHEN, H., CHOU, D., CHUGH, S. S., COFFENG, L. E., COLAN, S. D., COLQUHOUN, S., COLSON, K. E., CONDON, J., CONNOR, M. D., COOPER, L. T., CORRIERE, M., CORTINOVIS, M., DE VACCARO, K. C., COUSER, W., COWIE, B. C., CRIQUI, M. H., CROSS, M., DABHADKAR, K. C., DAHODWALA, N., DE LEO, D., DEGENHARDT, L., DELOSSANTOS, A., DENENBERG, J., DES JARLAIS, D. C., DHARMARATNE, S. D., DORSEY, E. R., DRISCOLL, T., DUBER, H., EBEL, B., ERWIN, P. J., ESPINDOLA, P., EZZATI, M., FEIGIN, V., FLAXMAN, A. D., FOROUZANFAR, M. H., FOWKES, F. G., FRANKLIN, R., FRANSEN, M., FREEMAN, M. K., GABRIEL, S. E., GAKIDOU, E., GASPARI, F., GILLUM, R. F., GONZALEZ-MEDINA, D., HALASA, Y. A., HARING, D., HARRISON, J. E., HAVMOELLER, R., HAY, R. J., HOEN, B., HOTEZ, P. J., HOY, D., JACOBSEN, K. H., JAMES, S. L., JASRASARIA, R., JAYARAMAN, S., JOHNS, N., KARTHIKEYAN, G., KASSEBAUM, N., KEREN, A., KHOO, J. P., KNOWLTON, L. M., KOBUSINGYE, O., KORANTENG, A., KRISHNAMURTHI, R., LIPNICK, M., LIPSHULTZ, S. E., OHNO, S. L., et al. 2012. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet,* 380**,** 2095-128.

MANSBACH, J. M., MCADAM, A. J., CLARK, S., HAIN, P. D., FLOOD, R. G., ACHOLONU, U. & CAMARGO, C. A., JR. 2008. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med,* 15**,** 111-8.

MANSBACH, J. M., PIEDRA, P. A., STEVENSON, M. D., SULLIVAN, A. F., FORGEY, T. F., CLARK, S., ESPINOLA, J. A. & CAMARGO, C. A., JR. 2012a. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics,* 130**,** e492-500.

MANSBACH, J. M., PIEDRA, P. A., TEACH, S. J., SULLIVAN, A. F., FORGEY, T., CLARK, S., ESPINOLA, J. A. & CAMARGO, C. A., JR. 2012b. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med,* 166**,** 700-6.

MEURMAN, O., WARIS, M. & HEDMAN, K. 1992. Immunoglobulin G antibody avidity in patients with respiratory syncytial virus infection. *J Clin Microbiol,* 30**,** 1479-84.

MITRA, R., BAVISKAR, P., DUNCAN-DECOCQ, R. R., PATEL, D. & OOMENS, A. G. 2012. The human respiratory syncytial virus matrix protein is required for maturation of viral filaments. *J Virol,* 86**,** 4432-43.

MOLER, F. W. & OHMIT, S. E. 1999. Severity of illness models for respiratory syncytial virus-associated hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med,* 159**,** 1234-40.

MURRAY, M., WEBB, M. S., O'CALLAGHAN, C., SWARBRICK, A. S. & MILNER, A. D. 1992. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child,* 67**,** 482-7.

MUSSMAN, G. M., PARKER, M. W., STATILE, A., SUCHAREW, H. & BRADY, P. W. 2013. Suctioning and length of stay in infants hospitalized with bronchiolitis. *JAMA Pediatr,* 167**,** 414-21.

NAIR, H., NOKES, D. J., GESSNER, B. D., DHERANI, M., MADHI, S. A., SINGLETON, R. J., O'BRIEN, K. L., ROCA, A., WRIGHT, P. F., BRUCE, N., CHANDRAN, A., THEODORATOU, E., SUTANTO, A., SEDYANINGSIH, E. R., NGAMA, M., MUNYWOKI, P. K., KARTASASMITA, C., SIMOES, E. A., RUDAN, I., WEBER, M. W. & CAMPBELL, H. 2010. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet,* 375**,** 1545-55.

NAIR, H., SIMOES, E. A., RUDAN, I., GESSNER, B. D., AZZIZ-BAUMGARTNER, E., ZHANG, J. S. F., FEIKIN, D. R., MACKENZIE, G. A., MOIISI, J. C., ROCA, A., BAGGETT, H. C., ZAMAN, S. M., SINGLETON, R. J., LUCERO, M. G., CHANDRAN, A., GENTILE, A., COHEN, C., KRISHNAN, A., BHUTTA, Z. A., ARGUEDAS, A., CLARA, A. W., ANDRADE, A. L., OPE, M., RUVINSKY, R. O., HORTAL, M., MCCRACKEN, J. P., MADHI, S. A., BRUCE, N., QAZI, S. A., MORRIS, S. S., EL ARIFEEN, S., WEBER, M. W., SCOTT, J. A. G., BROOKS, W. A., BREIMAN, R. F. & CAMPBELL, H. 2013. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet,* 381**,** 1380-1390.

NICHOLSON, K. G., MCNALLY, T., SILVERMAN, M., SIMONS, P., STOCKTON, J. D. & ZAMBON, M. C. 2006. Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine,* 24**,** 102-8.

OBANDO-PACHECO, P., JUSTICIA-GRANDE, A. J., RIVERO-CALLE, I., RODRIGUEZ-TENREIRO, C., SLY, P., RAMILO, O., MEJIAS, A., BARALDI, E., PAPADOPOULOS, N. G., NAIR, H., NUNES, M. C., KRAGTEN-TABATABAIE, L., HEIKKINEN, T., GREENOUGH, A., STEIN, R. T., MANZONI, P., BONT, L. & MARTINON-TORRES, F. 2018. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis,* 217**,** 1356-1364.

OCHOLA, R., SANDE, C., FEGAN, G., SCOTT, P. D., MEDLEY, G. F., CANE, P. A. & NOKES, D. J. 2009. The level and duration of RSV-specific maternal IgG in infants in Kilifi Kenya. *PLoS One,* 4**,** e8088.

OSUNDWA, V. M., DAWOD, S. T. & EHLAYEL, M. 1993. Recurrent wheezing in children with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in Qatar. *Eur J Pediatr,* 152**,** 1001-3.

PAPIN, J. F., WOLF, R. F., KOSANKE, S. D., JENKINS, J. D., MOORE, S. N., ANDERSON, M. P. & WELLIVER, R. C., SR. 2013. Infant baboons infected with respiratory syncytial virus develop clinical and pathological changes that parallel those of human infants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,* 304**,** L530-9.

PARROTT, R. H., KIM, H. W., ARROBIO, J. O., HODES, D. S., MURPHY, B. R., BRANDT, C. D., CAMARGO, E. & CHANOCK, R. M. 1973. 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,* 98**,** 289-300.

PARVEEN, S., SULLENDER, W. M., FOWLER, K., LEFKOWITZ, E. J., KAPOOR, S. K. & BROOR, S. 2006. Genetic variability in the G protein gene of group A and B respiratory syncytial viruses from India. *J Clin Microbiol,* 44**,** 3055-64.

PAUL, T., RUSCHEWSKI, W., JANOUŠEK, J. & DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE KARDIOLOGIE 2013. S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Bradykarde Herzrhythmusstörungen im Kindes- und Jugendalter. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie.

PETERSDORF, R. G. & BEESON, P. B. 1961. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore),* 40**,** 1-30.

PETRUZELLA, F. D. & GORELICK, M. H. 2010. Duration of illness in infants with bronchiolitis evaluated in the emergency department. *Pediatrics,* 126**,** 285-90.

POETHKO-MULLER, C., KUHNERT, R. & SCHLAUD, M. 2007. [Vaccination coverage and predictors for vaccination level. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz,* 50**,** 851-62.

PURCELL, K. & FERGIE, J. 2004. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect Dis J,* 23**,** 418-23.

QUIDEL 2018a. Sofia® Influenza A+B FIA. Package Insert - German. 1346829DE00 (08/18) ed. Online.

QUIDEL 2018b. Sofia® RSV FIA. Package Insert - German. 1361223DE00 (08/18) ed. Online.

RALSTON, S. L., LIEBERTHAL, A. S. & MEISSNER, H. C. 2015. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. Pediatrics. 2014;134(5):e1474-e1502. *Pediatrics,* 136**,** 782.

RIMA, B., COLLINS, P., EASTON, A., FOUCHIER, R., KURATH, G., LAMB, R. A., LEE, B., MAISNER, A., ROTA, P., WANG, L. & ICTV REPORT, C. 2017. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. *J Gen Virol,* 98**,** 2912-2913.

ROBERT KOCH-INSTITUT. 2011. *Respiratorische Synzytial-Virus-Infektionen (RSV), RKI-Ratgeber* [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html [Accessed 07.03.2021].

ROCA, A., ABACASSAMO, F., LOSCERTALES, M. P., QUINTO, L., GOMEZ-OLIVE, X., FENWICK, F., SAIZ, J. C., TOMS, G. & ALONSO, P. L. 2002. Prevalence of respiratory syncytial virus IgG antibodies in infants living in a rural area of Mozambique. *J Med Virol,* 67**,** 616-23.

ROSE, E. B., WHEATLEY, A., LANGLEY, G., GERBER, S. & HAYNES, A. 2018. Respiratory Syncytial Virus Seasonality - United States, 2014-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep,* 67**,** 71-76.

SATO, M., SAITO, R., SAKAI, T., SANO, Y., NISHIKAWA, M., SASAKI, A., SHOBUGAWA, Y., GEJYO, F. & SUZUKI, H. 2005. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus infections among children with acute respiratory symptoms in a community over three seasons. *J Clin Microbiol,* 43**,** 36-40.

SCHAUER, U., HOFFJAN, S., BITTSCHEIDT, J., KOCHLING, A., HEMMIS, S., BONGARTZ, S. & STEPHAN, V. 2002. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J,* 20**,** 1277-83.

SCHUH, S., LALANI, A., ALLEN, U., MANSON, D., BABYN, P., STEPHENS, D., MACPHEE, S., MOKANSKI, M., KHAIKIN, S. & DICK, P. 2007. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr,* 150**,** 429-33.

SHAW, K. N., BELL, L. M. & SHERMAN, N. H. 1991. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child,* 145**,** 151-5.

SHAY, D. K., HOLMAN, R. C., NEWMAN, R. D., LIU, L. L., STOUT, J. W. & ANDERSON, L. J. 1999. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *Jama,* 282**,** 1440-6.

SHI, T., BALSELLS, E., WASTNEDGE, E., SINGLETON, R., RASMUSSEN, Z. A., ZAR, H. J., RATH, B. A., MADHI, S. A., CAMPBELL, S., VACCARI, L. C., BULKOW, L. R., THOMAS, E. D., BARNETT, W., HOPPE, C., CAMPBELL, H. & NAIR, H. 2015. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health,* 5**,** 020416.

SHI, T., MCALLISTER, D. A., O'BRIEN, K. L., SIMOES, E. A. F., MADHI, S. A., GESSNER, B. D., POLACK, F. P., BALSELLS, E., ACACIO, S., AGUAYO, C., ALASSANI, I., ALI, A., ANTONIO, M., AWASTHI, S., AWORI, J. O., AZZIZ-BAUMGARTNER, E., BAGGETT, H. C., BAILLIE, V. L., BALMASEDA, A., BARAHONA, A., BASNET, S., BASSAT, Q., BASUALDO, W., BIGOGO, G., BONT, L., BREIMAN, R. F., BROOKS, W. A., BROOR, S., BRUCE, N., BRUDEN, D., BUCHY, P., CAMPBELL, S., CAROSONE-LINK, P., CHADHA, M., CHIPETA, J., CHOU, M., CLARA, W., COHEN, C., DE CUELLAR, E., DANG, D. A., DASH-YANDAG, B., DELORIA-KNOLL, M., DHERANI, M., EAP, T., EBRUKE, B. E., ECHAVARRIA, M., DE FREITAS LAZARO EMEDIATO, C. C., FASCE, R. A., FEIKIN, D. R., FENG, L., GENTILE, A., GORDON, A., GOSWAMI, D., GOYET, S., GROOME, M., HALASA, N., HIRVE, S., HOMAIRA, N., HOWIE, S. R. C., JARA, J., JROUNDI, I., KARTASASMITA, C. B., KHURI-BULOS, N., KOTLOFF, K. L., KRISHNAN, A., LIBSTER, R., LOPEZ, O., LUCERO, M. G., LUCION, F., LUPISAN, S. P., MARCONE, D. N., MCCRACKEN, J. P., MEJIA, M., MOISI, J. C., MONTGOMERY, J. M., MOORE, D. P., MORALEDA, C., MOYES, J., MUNYWOKI, P., MUTYARA, K., NICOL, M. P., NOKES, D. J., NYMADAWA, P., DA COSTA OLIVEIRA, M. T., OSHITANI, H., PANDEY, N., PARANHOS-BACCALA, G., PHILLIPS, L. N., PICOT, V. S., RAHMAN, M., RAKOTO-ANDRIANARIVELO, M., RASMUSSEN, Z. A., RATH, B. A., ROBINSON, A., ROMERO, C., RUSSOMANDO, G., SALIMI, V., SAWATWONG, P., SCHELTEMA, N., SCHWEIGER, B., et al. 2017. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory

infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet,* 390**,** 946-958.

SMITH, D. K., SEALES, S. & BUDZIK, C. 2017. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician,* 95**,** 94-99.

SOMMER, C., RESCH, B. & SIMOES, E. A. 2011. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J,* 5**,** 144-54.

SPURLING, G. K., DOUST, J., DEL MAR, C. B. & ERIKSSON, L. 2011. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev***,** Cd005189.

STENSBALLE, L. G., RAVN, H., KRISTENSEN, K., AGERSKOV, K., MEAKINS, T., AABY, P. & SIMOES, E. A. 2009. Respiratory syncytial virus neutralizing antibodies in cord blood, respiratory syncytial virus hospitalization, and recurrent wheeze. *J Allergy Clin Immunol,* 123**,** 398-403.

STOLLAR, F., ALCOBA, G., GERVAIX, A. & ARGIROFFO, C. B. 2014. Virologic testing in bronchiolitis: does it change management decisions and predict outcomes? *Eur J Pediatr,* 173**,** 1429-35.

STRANAK, Z., SALIBA, E., KOSMA, P., POSFAY-BARBE, K., YUNIS, K., FARSTAD, T., UNNEBRINK, K., VAN WYK, J., WEGZYN, C., NOTARIO, G., KALUS, S. & CAMPBELL, F. J. 2016. Predictors of RSV LRTI Hospitalization in Infants Born at 33 to 35 Weeks Gestational Age: A Large Multinational Study (PONI). *PLoS One,* 11**,** e0157446.

SVENSSON, C., BERG, K., SIGURS, N. & TROLLFORS, B. 2015. Incidence, risk factors and hospital burden in children under five years of age hospitalised with respiratory syncytial virus infections. *Acta Paediatr,* 104**,** 922-6.

SWINGLER, G. H., HUSSEY, G. D. & ZWARENSTEIN, M. 1998. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet,* 351**,** 404-8.

VAN DE STEEN, O., MIRI, F., GUNJACA, M., KLEPAC, V., GROSS, B., NOTARIO, G. & WEGZYN, C. M. 2016. The Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease Among Children Younger than 1 Year in Central and Eastern Europe. *Infect Dis Ther,* 5**,** 125-37.

WALSH, E. E. & FALSEY, A. R. 2012. Respiratory syncytial virus infection in adult populations. *Infect Disord Drug Targets,* 12**,** 98-102.

WALSH, P., ROTHENBERG, S. J., O'DOHERTY, S., HOEY, H. & HEALY, R. 2004. A validated clinical model to predict the need for admission and length of stay in children with acute bronchiolitis. *Eur J Emerg Med,* 11**,** 265-72.

WANG, E. E., LAW, B. J. & STEPHENS, D. 1995. 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,* 126**,** 212-9.

WEIGL, J. A., PUPPE, W., ROCKAHR, S. & SCHMITT, H. J. 2002a. Burden of disease in hospitalized RSV-positive children in Germany. *Klin Padiatr,* 214**,** 334-42.

WEIGL, J. A., PUPPE, W. & SCHMITT, H. J. 2001. Incidence of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis,* 20**,** 452-9.

WEIGL, J. A., PUPPE, W. & SCHMITT, H. J. 2002b. Seasonality of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period. *Infection,* 30**,** 186-92.

WELLIVER SR, R. C. & HALL, C. B. 2019. Respiratory Syncytial Virus. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Eight Edition.* Philadelphia: Elsevier.

WERTZ, G. W. & MOUDY, R. M. 2004. Antigenic and genetic variation in human respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J,* 23**,** S19-24.

WONG, J. Y., RUTMAN, A. & O'CALLAGHAN, C. 2005. Recovery of the ciliated epithelium following acute bronchiolitis in infancy. *Thorax,* 60**,** 582-7.

YUSUF, S., PIEDIMONTE, G., AUAIS, A., DEMMLER, G., KRISHNAN, S., VAN CAESEELE, P., SINGLETON, R., BROOR, S., PARVEEN, S., AVENDANO, L., PARRA, J., CHAVEZ-BUENO, S., MURGUIA DE SIERRA, T., SIMOES, E. A., SHAHA, S. & WELLIVER, R. 2007. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol Infect,* 135**,** 1077-90.

ZHOU, H., THOMPSON, W. W., VIBOUD, C. G., RINGHOLZ, C. M., CHENG, P. Y., STEINER, C., ABEDI, G. R., ANDERSON, L. J., BRAMMER, L. & SHAY, D. K. 2012. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis,* 54**,** 1427-36.

7 Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Pediatrics
ALRI	Acute Lower Respiratory Tract Infection
Altersabh.	Altersabhängig
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BÄK	Bundesärztekammer
CCA	Chimpanzee Coryza Agent
CFR	Case Fatality Rate
CHD	Congenital Heart Disease
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
DFA	Direct Fluorescent Assay
EKG	Elektrokardiogramm
EPLS	European Pediatric Life Support
FIA	Fluorescent Immunoassay
FUO	Fever of Unknown Origin
HFNC	High Flow Nasal Cannula
hRSV	Humanes Respiratorisches Synzytial-Virus
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision
ICTV	International Comittee on Taxonomy of Viruses
ICU	Intensive Care Unit
Int.	Intern
g	Gramm
h	Stunde
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall

KFZ	Kapilläre Füllzeit
kg	Kilogramm
k.A.	Keine Angabe
LJ	Lebensjahr
LMIC	Low and Middle Income Countries
LRTI	Lower Respiratory Tract Infection
M	Männlich
Max	Maximal
Min	Minimal
min	Minute
Mio.	Million
mRNA	Messenger RNA (Ribonucleic Acid)
No.	Patientenzahl
N/A	Not Available
ORF	Open Reading Frame
PCR	Polymerasekettenreaktion
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
Ref-Bereich	Referenzbereich
RNA	Ribonucleic Acid
RR	Relatives Risiko
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RTX	Röntgen-Thorax
s.	Siehe
SH	Small Hydrophobic
sO_2	Sauerstoffsättigung
SpO_2	Pulsoxymetrische gemessene Sauerstoffsättigung

SSW	Schwangerschaftswochen
STIKO	Ständige Impfkommission
URTI	Upper Respiratory Tract Infection
Vs.	Versus
W	Weiblich
(-)ssRNA	Antisense single-stranded RNA (Ribonucleic Acid)
Ø	Durchmesser
#	Anzahl

8 Vielen Dank…

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Johannes Hübner für die Möglichkeit meine Doktorarbeit in seiner Abteilung anfertigen zu können bedanken. Für seine herzliche und kontinuierliche Unterstützung, die ausgezeichnete Hilfe bei den verschiedensten Fragestellungen, die Möglichkeit jederzeit an ihn herantreten zu können und sein Vertrauen in meine Fähigkeiten.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein, dass ich diese Arbeit an der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München durchführen konnte.

Bei Frau Prof. Dr. med. Eva Grill, MPH bedanke ich mich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Besonderer Dank geht zudem an Herrn Dr. med. Tilmann Schober für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit, die Möglichkeit mit allen Fragen auf ihn zukommen zu können, für seine wissenschaftliche Anleitung und die tolle Unterstützung.

Abschließend dürfen natürlich auch Frau Elena Jaszkowski und Frau Dr. rer. nat. Melanie Meyer-Bühn nicht vergessen werden. Ihnen danke ich herzlich für die Beantwortung meiner Fragen, für ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft. Zudem danke ich meiner Kollegin Frau Dr. rer. nat. Marion de Lepper für die Kontaktherstellung zu Herrn Prof. Dr. med. Johannes Hübner.

9 Affidavit

LMU LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN | Promotionsbüro Medizinische Fakultät | MMRS

Eidesstattliche Versicherung

Böllinger, Timo

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Retrospektive Analyse Klinischer Verläufe Von
Pädiatrischen Infektionen Mit Dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annährend übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 07.05.2022 **Unterschrift Doktorand: Timo Böllinger**