

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Zemlin

Prospektive Evaluation des Quidel® Sofia® RSV Fluorescent Immunoassay (FIA) mit der Multiplex-PCR als Referenzmethode - retrospektiv im Vergleich zu dem BD Directigen™ EZ RSV

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von: Franziska Roth

geb. am 25.05.1993 in Gernersheim

Tag der Promotion: 07.07.2020
Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger
Berichterstatter: Prof. Dr. M. Zemlin
Prof. Dr. S. Smola

Abkürzungsverzeichnis

BD	Becton, Dickinson and Company
CPAP	Continous positive airway pressure
CT	Cycle treshold
FIA	Fluorescent Immunoassay
FTD	Fast Track Diagnostics
IBM	International Business Machines Corporation
KI	Konfidenzintervall
NPV	Negative predictive value
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PPV	Positive predictive value
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SpO ₂	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung des Blutes
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
UTM	Universal Transport Medium

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	7
1.1	Zusammenfassung	7
1.2	Abstract	7
2	Einleitung	11
2.1	RSV – Erreger der viralen Bronchiolitis	11
2.1.1	Epidemiologie	11
2.1.2	Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf	12
2.1.3	Prävention.....	13
2.1.4	Klinische Symptomatik	13
2.1.5	Diagnostik	14
2.2	Hintergrund	15
2.3	Fragestellungen	16
3	Material und Methodik	17
3.1	Studienaufbau	17
3.1.1	Atemfrequenz	18
3.1.2	Sauerstoffsättigung des Blutes.....	18
3.2	Diagnostik	18
3.2.1	Quidel® Sofia® RSV FIA	19
3.2.2	BD Directigen™ EZ RSV	19
3.2.3	Referenzmethode: Real-time Multiplex-PCR FTD Respiratory pathogens 21®	20
3.3	Statistik.....	21
3.4	Ethik	22
4	Ergebnisse	23
4.1	Patientenkollektiv	23
4.1.1	Quidel®	23
4.1.1.1	Geschlechterverteilung	23
4.1.1.2	Alter.....	23
4.1.1.3	Risikofaktoren	23
4.1.1.4	Klinische Symptomatik.....	24
4.1.1.5	Stationäre Verweildauer.....	24
4.1.1.6	Coinfektionen	24
4.1.2	BD Directigen™	25
4.1.2.1	Geschlechterverteilung	25

4.1.2.2	Alter	26
4.1.2.3	Risikofaktoren	26
4.1.2.4	Klinische Symptomatik.....	26
4.1.2.5	Stationäre Verweildauer.....	27
4.1.2.6	Coinfektionen	27
4.2	Diagnostische Kenngrößen	28
4.2.1	Quidel®	28
4.2.2	BD Directigen™	29
4.2.3	Vergleich	30
4.3	Verteilung der CT-Werte.....	30
4.3.1	Quidel®	30
4.3.2	BD Directigen™	31
4.3.3	Vergleich	33
4.4	Klinische Relevanz der Schnelldiagnostik.....	36
4.4.1	RSV-positive Patienten versus RSV-negative Patienten.....	36
4.4.1.1	Atemfrequenz	37
4.4.1.2	Sauerstoffsättigung	38
4.4.1.3	Sauerstoffsupplementation.....	39
4.4.1.4	Stationäre Verweildauer.....	41
4.4.2	Patienten ohne Risikofaktoren versus Patienten mit Risikofaktoren.....	42
4.4.2.1	PCR-Ergebnis	42
4.4.2.2	Atemfrequenz	42
4.4.2.3	Sauerstoffsättigung	43
4.4.2.4	Sauerstoffsupplementation.....	45
4.4.2.5	Stationäre Verweildauer.....	46
5	Diskussion.....	48
5.1	Patientenkollektiv	48
5.1.1	Geschlechterverteilung	49
5.1.2	Alter	49
5.1.3	Risikofaktoren	50
5.1.4	Klinische Symptomatik	50
5.1.5	Stationäre Verweildauer	51
5.1.6	Coinfektionen	51
5.2	Diagnostische Kenngrößen	52
5.3	Verteilung der CT-Werte.....	59
5.4	Klinische Relevanz der Schnelldiagnostik.....	61

5.4.1	RSV-positive versus RSV-negative Patienten	61
5.4.1.1	Klinische Parameter	62
5.4.1.2	Stationäre Verweildauer.....	63
5.4.2	Patienten ohne Risikofaktoren versus Patienten mit Risikofaktoren.....	65
5.4.2.1	PCR-Ergebnis	66
5.4.2.2	Klinische Parameter	66
5.4.2.3	Stationäre Verweildauer.....	67
5.5	Schlussfolgerung	68
6	Literaturverzeichnis.....	71
7	Publikation	78
8	Danksagung.....	79

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund

Einer der häufigsten Auslöser für Atemwegsinfekte bei Säuglingen und Kleinkindern weltweit ist das Respiratorische Synzytial-Virus. Insbesondere eine Erkrankung von Risikopatienten wie Frühgeborene oder Kinder mit chronisch pulmonaler Erkrankung oder Immundefekt kann durchaus letal enden und führt in nicht seltenen Fällen zu einer stationären Behandlungsbedürftigkeit. Ein sensitiver Schnelltest im Rahmen der stationären Aufnahme ist daher von großer Bedeutung, um eine adäquate Kohortierung RSV-positiver Patienten zu ermöglichen und somit Risikopatienten vor einer Ansteckung im stationären Umfeld zu schützen.

Zielsetzung

Ziel der Studie war der real-life Vergleich der Sensitivität und Spezifität des Quidel[®] Sofia[®] RSV Fluorescent Immunoassay mit dem bisher in der Notaufnahme der Kinderklinik des UKS verwendeten Test BD Directigen[™] EZ RSV als einen chromatographischen Immunoassay.

Methodik

Die prospektive Evaluation erstreckte sich über die RSV-Saisons 2015/2016 sowie 2016/2017, in denen alle Kinder, die aufgrund einer Atemwegserkrankung stationär vorstellig wurden, im Rahmen der Aufnahmeroutine in der Notaufnahme der Kinderklinik des UKS mit dem Quidel[®] Sofia[®] RSV FIA getestet wurden. Weil der BD Directigen[™] EZ RSV, der in den Jahren zuvor verwendet worden war, Anfang des Jahres 2015 bereits aus Mängeln in der Qualitätssicherung vom Markt genommen worden war, konnte kein direkter prospektiver Vergleich der beiden Testgeräte stattfinden. Für den Vergleich mit dem bisher verwendeten Gerät wurde daher auf eine retrospektive Analyse der saisonalen Perioden 2013/2014 sowie 2014/2015 zurückgegriffen. Als Referenzmethode zur Verifizierung der Schnelltestergebnisse diente für beide Geräte die real-Time Multiplex-PCR FTD Respiratory pathogens 21[®] der Firma fast-track Diagnostics.

Ergebnisse

Mit dem BD Directigen™ EZ RSV wurden über die RSV-Saisons 2013/2014 sowie 2014/2015 insgesamt 76 Proben getestet. 40 dieser Proben wurden mittels PCR RSV-positiv getestet, von denen das Schnelltestgerät 33 Proben richtig positiv detektierte. 26 Proben wurden richtig negativ erkannt. Die CT-Werte der richtig positiven Schnelltestergebnisse erstreckten sich über Werte von 21 - >35, die der falsch negativen über Werte von 20 - >35. Die Sensitivität lag bei 82,50%, die Spezifität bei 72,22%. Die prospektive Analyse des Quidel® Sofia® RSV FIA umfasste ebenfalls 76 Proben, von denen mit der PCR 39 RSV-positiv getestet wurden. Vom Schnelltestgerät wurden 28 Proben richtig positiv und 27 Proben richtig negativ erkannt. Die CT-Werte der PCR umfassten bei den richtig positiven Werte von 16 - 32, bei den falsch negativen Werte von 23 - 31. Bei Quidel® ließ sich somit eine Sensitivität von 71,80% und eine Spezifität von 72,97% errechnen.

Schlussfolgerung

Während die Sensitivität des BD Directigen™ EZ RSV mit 82,50% höher ausfiel als der vom Hersteller angegebene Wert (BD: Sensitivität: 76,9% Spezifität: 91,6%), lag die Sensitivität des Quidel® Sofia® RSV FIA mit 71,80% entgegen der Erwartung deutlich darunter (Quidel®: Sensitivität: 86%, Spezifität: 97%). Hinsichtlich der Spezifität erreichten beide Testgeräte lediglich einen Wert unter 75%. Allerdings wurde von beiden Herstellern als Referenzmethode jeweils die klassische Viruskultivierung verwendet, die heutzutage jedoch nicht mehr zum Standard in der Virusdiagnostik zählt. Nichtsdestotrotz war der Schnelltest Sofia® RSV FIA von Quidel® in dieser Studie hinsichtlich Sensitivität (71,80%) deutlich dem Gerät BD Directigen™ EZ RSV (82,50%) unterlegen.

1.2 Abstract

Prospective evaluation of Quidel[®] Sofia[®] RSV Fluorescent Immunoassay (FIA) with Multiplex PCR as reference method - retrospectively compared to BD Directigen[™] EZ RSV

Background

RSV is one of the leading causes of respiratory infections in infants and young children worldwide and is also involved in mortality in these age groups. Preterm infants and children with chronic lung disease, congenital heart failure or immunodeficiencies are at particular risk of developing a complicated course of the disease. Therefore, a sensitive rapid test for the detection of respiratory syncytial virus is of great importance in order to enable adequate cohortation in case of inpatient admission.

Objective

The aim of the study was to compare the real-life sensitivity and specificity of the Quidel[®] Sofia[®] RSV Fluorescent Immunassay (FIA) with the BD Directigen[™] EZ RSV test as a chromatographic immunoassay previously used in the emergency department of the UKS Children's Hospital.

Study design

For the prospective evaluation of the Quidel[®] device, all children in need of treatment for obstructive airway disease in the 2015/2016 and 2016/2017 RSV seasons were tested with the Sofia[®] RSV FIA as part of the admission routine. As BD Directigen[™] EZ RSV had already been withdrawn from the market in spring 2015 due to deficiencies in quality assurance, a retrospective analysis of the two preceding seasonal periods 2013/2014 and 2014/2015 was used for comparison. The reference method for verifying the rapid test results for both devices was the real-time multiplex PCR FTD Respiratory pathogens 21[®] from fast-track Diagnostics.

Results

A total of 76 samples were tested with BD Directigen[™] EZ RSV, 40 of which were RSV positive in PCR. The rapid test device detected 33 samples correctly positive and 26 correctly negative. The CT values of the true positives were 21 - >35, those of the false negatives were 20 - >35. A sensitivity of 82,50% and a specificity of 72,22% can be calculated. The prospective analysis using the Sofia[®] RSV FIA also included 76 samples. In this case, 39 samples were RSV positive in PCR, 28 of which were detected correctly positive by the rapid test device. 27 were detected correctly negative. The CT values

were 16 - 32 for the true positives, and 23 - 31 for the false negatives. The sensitivity of the Quidel[®] test device was 71,80% and the specificity was 72,97%.

Conclusion

The sensitivity of the Quidel[®] device, at 71,80%, was significantly lower than the value stated by the manufacturer (Quidel[®]: Sensitivity 86%, specificity: 97%), whereas the sensitivity of the BD Directigen[™] EZ RSV (82,50%) was higher (BD: Sensitivity 76,9%, specificity 91,6%). However, both test devices only achieved a specificity of less than 75%. In contrast to this study, virus cultivation was used as the reference method by both companies. However, due to the high time requirements involved, this is no longer standard in virus diagnostics. Nevertheless, the sensitivity of the Quidel[®] Sofia[®] RSV FIA in this study was clearly inferior to that of the BD Directigen[™] EZ RSV (82,50%).

2 Einleitung

2.1 RSV – Erreger der viralen Bronchiolitis

Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) ist ein einzelsträngiges RNA-Virus mit einer Hülle aus einer Lipiddoppelschicht und eingelagerten Glykoproteinen, darunter ein Fusions- (F-Protein) und Adhäsionsprotein (G-Protein). Es gehört der Familie der Paramyxoviridae (Unterfamilie: Pneumoviridae) an und befällt bevorzugt die zilienträgenden Schleimhautepithelien der mittleren und unteren Atemwege. Die zwei Subtypen des Erregers, Typ A und B, unterscheiden sich in der Struktur ihres Adhäsionsproteins.

Der Mensch dient als einziges Reservoir, allerdings verfügt das Virus trotz seiner Empfindlichkeit gegenüber Desinfektionsmitteln über eine hohe Umweltresistenz. So kann es lange Zeit auf kontaminierten Gegenständen und Oberflächen überleben, was die Einhaltung gewisser Hygienemaßnahmen besonders bedeutsam macht. So kann respiratorisches Sekret mit RSV bis zu 20 Minuten auf Händen, bis zu 45 Minuten auf Baumwollkleidung sowie bis zu mehrere Stunden auf Medizinprodukten wie Stethoskopen oder auch auf Einmalhandschuhen [58] infektiös bleiben. Außerdem kann das Virus insbesondere bei Risikopatienten über mehrere Wochen in den Atemwegen persistieren und dadurch auch nach Verschwinden der Symptomatik noch zu einer Übertragung auf Kontaktpersonen führen.

Weitere typische Erreger viraler Atemwegsinfekte neben RSV sind Inflenzaviren, Rhinoviren, Parainflenzaviren, Bocaviren, Metapneumoviren und Adenoviren [43, 44].

2.1.1 Epidemiologie

RSV ist weltweit eine der häufigsten Ursachen einer akuten Atemwegsinfektion [40, 41, 44, 47] und führt vor allem bei komorbiden Patienten mitunter auch zu einer signifikanten Mortalität [42]. Die Erkrankungen treten in zyklischen Epidemien auf. Auf der Nordhalbkugel in unseren Breitengraden dauert die typische Erkältungssaison von Oktober bis April an [44], außerhalb dieser Monate treten Erkrankungen nur spärlich auf.

Die akute Infektion mit deutlicher Symptomatik betrifft vor allem Säuglinge und Kleinkinder. So erkranken innerhalb der ersten 12 Monate ca. 70% aller Kinder an einer RSV-Infektion, bis zum vollendeten 2. Lebensjahr sind mit ca. 98% nahezu alle Kinder mit dem Virus in Kontakt gekommen [46, 62]. In 1 bis 2% führen Infekte der unteren Atemwege zur Notwendigkeit einer Hospitalisierung [44]. Nach einer Metaanalyse von Nair et al. gehen jährlich weltweit etwa 3 Millionen Krankenhausaufenthalte von Kleinkindern auf die Kosten des RSV [47]. Eine deutsche Studie zeigt, dass die stationär behandlungsbedürftigen Kinder mit viraler Bronchiolitis im Mittel 5 Tage im Krankenhaus verbringen [35], bei einer Untersuchung in den USA ergab sich ein Median von 2 Tagen stationären Aufenthalts aufgrund einer RSV-Infektion [44]. Während RSV bei älteren Kindern und Erwachsenen vor allem eine Rhinitis auslöst, befällt es bei jüngeren Patienten häufig die mittleren und unteren Atemwege und äußert sich dementsprechend als Tracheobronchitis oder Bronchiolitis. Allerdings kann das Virus auch bei immungeschwächten Erwachsenen eine schwere und durchaus letale Infektion auslösen [53, 54].

In einer US-amerikanischen Studie lag der Anteil der RSV-positiven Bronchiolitiden bei den stationären Kindern unter 12 Monaten bei 85%, wohingegen die RSV-Infektion nur bei 31% der 24 – 59 Monate alten Kinder zu einer Bronchiolitis führte [44]. Da nach überstandener Infektion keine dauerhafte Immunität besteht, treten Reinfektionen häufig und lebenslang auf. Allerdings weist die Primärinfektion in der Regel einen ausgeprägteren Krankheitsverlauf auf als die oft mildereren Folgeinfektionen [52]. Die Ansteckung erfolgt über Tröpfcheninfektion mit den Konjunktiven oder der Nasenschleimhaut als Eintrittspforte, kann aber durch die hohe Umweltresistenz des Erregers auch über kontaminierte Oberflächen stattfinden. Die Inkubationszeit beträgt 2 - 8 Tage und im Mittel bleibt ein Erkrankter über 3 – 8 Tage ansteckend.

2.1.2 Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf

Bestimmte Erkrankungen sind mit einem höheren Risiko für eine RSV-Infektion verbunden und prädisponieren für einen schweren Verlauf mit größerer Komplikationsrate und RSV-assoziiertes Mortalität. Ein solches Risiko weisen Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen [4, 19], kongenitalen Herzfehlbildungen [14, 15], neuromuskulären Erkrankungen [17, 18] und Immundefekt [20, 70] auf. Ein bekannter Risikofaktor ist ebenfalls die Trisomie 21 [20, 21, 22, 26] und auch Frühgeborene mit oder ohne bronchopulmonaler Dysplasie zeigen ein höheres Risiko für eine Hospitalisierung und bei der Notwendigkeit einer stationären Behandlung oft einen längeren Krankenhausaufenthalt und vermehrten Bedarf an Sauerstoffsupplementation [4, 16, 48, 50, 70]. Dies ist neben der mangelnden Lungenreife auch der verminderten Übertragungsrates von schützenden mütterlichen Antikörpern auf das Kind geschuldet [49].

Darüber hinaus ist die nosokomiale Infektion mit RSV an sich mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert als bei einer ambulant erworbenen Erkrankung [4, 19], was eine schnelle und effektive Erstdiagnostik mit nachfolgender Kohortierung RSV-positiver Patienten besonders bedeutsam macht [55]. Weitere Faktoren für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko stellen die häusliche Tabakexposition [23, 29], das männliche Geschlecht, eine kurze Stillzeit und die Präsenz von Geschwisterkindern [25] dar.

2.1.3 Prävention

Eine aktive Impfung gegen RSV zur Prävention existiert bislang nicht. Allerdings ist ein Wirkstoff zur passiven Immunisierung unter dem Namen Palivizumab (Synagis[®]) verfügbar. Es handelt sich hierbei um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, der gegen das Oberflächenantigen (F-Protein) des Virus gerichtet ist. Palivizumab wird in der RSV-Saison einmal monatlich intramuskulär injiziert. Laut der randomisierten, doppelblinden Impact-Studie [28] beruht der effektive Nutzen auf einer verminderten Hospitalisierungsrate und einer verkürzten Verweildauer derjenigen, die trotz passiver Immunisierung wegen einer RSV-Infektion stationär behandelt werden müssen. Dagegen scheint es keine deutlichen Vorteile bezüglich der Mortalität und der Beatmungspflichtigkeit zu geben [27, 28].

Aufgrund der Kosten-Nutzen-Relation empfiehlt die Leitlinie in Deutschland derzeit eine Prophylaxe mit Synagis[®] nur für ausgewählte Risikogruppen [29]. Eine Indikation zur Prophylaxe mit Synagis[®] ist demnach beispielsweise für Frühgeborene mit einem Alter von ≤ 24 Monaten gegeben, die aufgrund einer schweren Bronchpulmonalen Dysplasie innerhalb der letzten 3 Monate vor Beginn der RSV-Saison sauerstoffpflichtig waren [29]. Auch für Kinder mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung mit pulmonalarterieller Hypertonie oder einer Zyanose, die zu Beginn der RSV-Saison ein Alter von < 6 Monaten aufweisen, wird eine RSV-Prophylaxe empfohlen [29].

2.1.4 Klinische Symptomatik

Die Viren vermehren sich im Oberflächenepithel der Schleimhaut des Atemtraktes, was zur Zerstörung des zilienträgenden Epithels führt. Die klinischen Symptome resultieren aus der Verlegung der kleinen Atemwege durch Zelldetritus, muköses Sekret und einwandernde Zellen der Immunabwehr. Es kommt zur Ausbildung von Synzytien durch das F-Protein und auch die körpereigene Entzündungsreaktion schädigt das Flimmerepithel [33, 34]. Somit entstehen nicht- bzw. minderbelüftete Areale im Atemtrakt. Bis zur vollständigen Regeneration des Epithels vergehen in der Regel 4 – 8 Wochen. Die Symptome einer akuten RSV-Infektion sind im Allgemeinen unspezifischer Natur [69]. Symptome bei unkomplizierter Infektion oder zu Erkrankungsbeginn betreffen vor allem die oberen Atemwege mit

Rhinitis oder/und unproduktivem Husten [38, 43]. Auch Fieber [38, 44] kann ein Symptom sein. Im Verlauf kann es zur Beteiligung der unteren Atemwege kommen, was sich in stärkerem, produktivem Husten, Tachy- oder Tachydyspnoe [38, 43] mit obstruktiver Symptomatik äußert. Kommt es zu einer RSV-assoziierten Bronchiolitis, so führt dies häufig zu einem schweren Krankheitsbild mit interkostalen sowie jugulären Einziehungen und Nasenflügeln infolge einer ausgeprägten Dyspnoe, Trinkschwäche, Erbrechen und Dehydratation. Fehlt ein expiratorisches Giemen, so spricht man von einer sogenannten silenten Obstruktion. Dieses Phänomen erscheint vor allem bei schwer betroffenen Kleinkindern und geht mit einem pneumonieähnlichen Verlauf einher. Ein schlechtes Ventilations-Perfusions-Verhältnis führt zudem zu Hyperkapnie, Hypoxämie und Zyanose bis hin zur Beatmungspflichtigkeit [43]. Bei Kleinkindern oder Risikopatienten kann es zu Komplikationen wie einer Otitis media oder einer dann meist schwer verlaufenden Pneumonie kommen, insbesondere bei Säuglingen und Frühgeborenen zu Apnoen [43] mit eventuellem Auftreten eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms [36].

Die Erkrankungsdauer beträgt im Mittel 3 – 12 Tage bei selbstlimitierendem Verlauf.

Bakterielle Coinfektionen können in schweren Fällen vorkommen [45], bei noch nicht vollständig grundimmunisierten Kindern muss hier auch an Bordetella pertussis mit der Notwendigkeit einer Antibiotikumtherapie gedacht werden [30, 31, 32]. Virale Coinfektionen mit anderen Atemwegsviren wie dem Rhinovirus kommen dagegen häufiger vor [37, 39], gehen aber nicht unbedingt mit einem prolongierten oder gravierenderem Krankheitsverlauf einher [51].

2.1.5 Diagnostik

Ein milder Erkrankungsverlauf bei Immungesunden erfordert in der Regel keinen diagnostischen Erregernachweis, da die klinische Symptomatik hinreichend ist und die Infektion auch ohne spezifische Therapie oder Überwachung harmlos und selbstlimitierend verläuft. Dennoch ist eine gesicherte Diagnose vor allem bei Risikopatienten, die stationär vorstellig werden und aufgrund ihres Allgemeinzustandes einer intensivmedizinischen Betreuung oder symptomatischen Therapie wie einer Sauerstoffsupplementation bedürfen, von großer Bedeutung. Der Erregernachweis sollte zeitnah erfolgen, sodass die sofortige Isolierung der RSV-positiven Kinder zur Vermeidung nosokomialer Infektionen anderer Patienten stattfinden kann [55].

Verfahren der Wahl ist der direkte RSV-Nachweis. Dagegen hat die Detektion RSV-spezifischer Antikörper keine große Bedeutung, weil diese im Rahmen der Virusinfektion nur in geringem Maße gebildet werden.

Es stehen verschiedene Schnelltestgeräte zum Antigennachweis zur Verfügung, die innerhalb einer kurzen Zeit von ca. 20 Minuten [71] ein Ergebnis liefern. Diese beruhen zumeist auf Enzym-Immunoassays oder Immunfluoreszenztests.

Ebenfalls bedeutsam ist der Genomnachweis mittels realtime-PCR [72], der zwar aufgrund seines größeren Zeitaufwands nicht unbedingt als Screening-Methode im Rahmen der stationären Aufnahme geeignet ist, dafür aber mit seiner hohen Spezifität und Sensitivität punktet und heute nicht mehr aus der alltäglichen Diagnostik wegzudenken wäre. Er gilt in vielen Labors, so auch im Institut für Virologie am UKS, heutzutage als absolute Standardmethode. Der Goldstandard in früherer Zeit hingegen war die Viruskultivierung. Da bis zum Nachweis eines zytopathischen Effekts aber mitunter bis zu 10 Tage vergehen können [43] und die Virusanzucht mit einem größeren Aufwand verbunden ist, verliert sie heute immer mehr an Bedeutung. Des Weiteren weisen einige Studien darauf hin, dass die PCR der klassischen Viruskultur hinsichtlich Sensitivität überlegen ist [6, 61].

Als biologisches Material für die Testdurchführung kommen Nasopharyngealabstrich, -aspirat sowie -spülwasser infrage, wobei sich Aspirate und Spülwasser zur Virusisolation wohl besser eignen als Abstriche [55, 56].

2.2 Hintergrund

Nosokomiale Infektionen mit RSV nehmen nicht selten einen komplizierteren Verlauf als ambulant erworbene, was eine höhere Mortalität verdeutlicht [4, 13]. Um eine nosokomiale Ansteckung effektiv zu verhindern und somit vor allem die gefährdeten Risikogruppen mit chronischen Lungenerkrankungen oder kongenitalen Herzfehlern zu schützen, bedarf es besonderer Hygienemaßnahmen. Einen hohen Stellenwert hat hier neben strikter Händedesinfektion und dem Gebrauch eines Mundnasenschutzes auch die Isolierung der RSV-positiven Patienten in Einzelzimmern oder in Kohortenisolierung [9, 10, 11, 12]. Aufgrund dessen ist ein verlässliches Schnelltestergebnis von großer Bedeutung.

Bis zum Winter 2014/2015 wurde in der Notaufnahme der Kinderklinik des UKS zur ersten Diagnostik das Schnelltestgerät BD Directigen™ EZ RSV verwendet. Im Frühjahr 2015 wurde dieses allerdings wegen mangelnder Gewährleistung der Qualitätssicherung vom Markt genommen. Die Klinik sah sich konfrontiert mit der Suche nach einem neuen Gerät und die Wahl fiel auf den Sofia® RSV FIA der Marke Quidel®. Daraus entwickelte sich die Frage nach der diagnostischen Genauigkeit des Immunoassays und

im Anschluss daran die Planung dessen prospektiver Evaluation über die nachfolgenden zwei RSV-Saisons.

2.3 Fragestellungen

Diese komparative Studie dient dem Zweck, auf die folgenden Fragestellungen eine Antwort zu finden:

- 1.) Wie ist die diagnostische Genauigkeit des Quidel® Sofia® RSV FIA im alltäglichen klinischen Umfeld verglichen mit der realtime-PCR als Goldstandard?

- 2.) Ist der Quidel® Sofia® RSV FIA dem BD Directigen™ EZ RSV hinsichtlich der Sensitivität und des positiven prädiktiven Werts überlegen?

3 Material und Methodik

3.1 Studienaufbau

Zur prospektiven Evaluation des Schnelltestgeräts Sofia[®] RSV FIA der Firma Quidel[®] wurde dieses über zwei nachfolgende RSV-Saisons in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am UKS getestet. Alle Kinder, die dort vom 01.10.2015 – 30.04.2016 sowie vom 01.10.2016 – 30.04.2017 mit einem obstruktiven Atemwegsinfekt stationär behandelt wurden, sind in die Studie aufgenommen worden. Darüber hinaus wurden keine Ausschlusskriterien formuliert. Lediglich der stationär behandlungsbedürftige Allgemeinzustand (z.B. aufgrund von Trinkverweigerung, Tachydyspnoe, verlängerter Rekapillarierungszeit mit Sepsis-Verdacht, erniedrigter SpO₂ mit Sauerstoffbedarf) führte zum Einschluss in die Studie.

Hierzu wurden die Kinder noch bei ihrer Aufnahme in der Notfallambulanz im Rahmen der allgemeinen Schnelldiagnostik-Routine von dem aufnehmenden Arzt mithilfe des Sofia[®] FIA auf RSV getestet, woraufhin bei positivem Testergebnis eine Kohortierung stattfand. Gleichzeitig wurde ein Nasopharyngealstrich zur Durchführung der PCR als Goldstandard entnommen und sofort in das Institut für Virologie gesendet. Da die Multiplex-PCR als Referenzmethode fungierte, hat ihr Ergebnis über den RSV-Nachweis entschieden und somit zur Bestätigung oder Widerlegung des Schnelltestergebnisses geführt. RSV-positiv und RSV-negativ bezieht sich in der gesamten Arbeit somit immer auf das Ergebnis der PCR.

Ebenso wurde vom Dienstarzt noch vor Beginn einer Therapie die Sauerstoffsättigung des Blutes in % durch die Pulsoxymetrie und die Atemfrequenz /min gemessen und dokumentiert. Weitere klinische Daten wie die Dauer einer eventuellen Sauerstoffsupplementation während des Aufenthalts, virale Coinfektionen, die Verweildauer im Krankenhaus sowie risikobehaftete Vorerkrankungen wurden den jeweiligen Krankenakten entnommen, mit erhoben und dokumentiert.

Um die Ergebnisse des Gerätes der Firma Quidel[®] zu dem bisher in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKS verwendeten Modell von BD ins Verhältnis zu setzen, wurde die Studie um eine retrospektive Analyse erweitert. Dieser Teil beruht auf der Evaluation des Schnelltestgeräts BD Directigen[™] EZ RSV. Da der BD Directigen[™] EZ RSV Test zum Zeitpunkt der Studienplanung aber bereits vom Markt genommen worden war, wurde zur Evaluation dieses Gerätes auf die zwei RSV-Saisons zuvor zurückgegriffen. Somit wurden alle Kinder ausgewählt, bei denen im Zeitraum vom

01.10.2013 – 30.04.2014 und vom 01.10.2014 – 30.04.2015 ein Schnelltest auf RSV gemacht wurde und im Rahmen der stationären Aufnahme das Ergebnis durch die PCR in der Virologie verifiziert oder abgelehnt wurde.

Zur Sammlung der Daten für die retrospektive Untersuchung wurde somit ausschließlich auf elektronische Krankenakten, Arztbriefe und Aufnahmebögen zurückgegriffen.

Alle Patientendaten und Variablen wurden bei der Erfassung mit einer laufenden Nummer versehen und somit pseudonymisiert in einer EXCEL-Tabelle erfasst.

3.1.1 Atemfrequenz

Da es sich schwierig gestaltet, die absoluten Atemfrequenzen pro Minute von Kindern unterschiedlichen Alters miteinander zu vergleichen, wurde dieser Parameter in das Vorliegen von Tachypnoe oder Eupnoe überführt.

Die Grenzen für eine normgerechte Atemfrequenz wurden folgendermaßen gewählt [1]:

- Neugeborenes: 30 – 50/ Minute
- Säugling: 20 – 40/ Minute
- Kleinkind: 20 – 30/ Minute

Ein Überschreiten der jeweiligen Normwerte wurde als Tachypnoe gewertet.

3.1.2 Sauerstoffsättigung des Blutes

Die SpO₂ in % wurde weiter in „normale Sauerstoffsättigung“ und „erniedrigte Sauerstoffsättigung“ unterteilt. Hierbei galt eine initiale SpO₂ bei Raumluft $\leq 94\%$ als erniedrigt. Werte $\geq 95\%$ wurden als normal gewertet.

3.2 Diagnostik

Die diagnostischen Tests wurden nach den Anweisungen der Hersteller durchgeführt. Alle Angaben zu den Geräten von BD [2], Quidel[®] [3] und Fast Track Diagnostics wurden beachtet und befolgt.

3.2.1 Quidel® Sofia® RSV FIA

Das Schnelltestgerät Sofia® der Firma Quidel® [3] beruht auf dem direkten, qualitativen Nachweis des RSV-Nukleoprotein-Antigens mittels Immunfluoreszenz. Als Patientenprobe dienen Nasopharyngealabstrich, -aspirat oder -spülflüssigkeit. In dieser Studie sind Nasopharyngealabstriche verwendet worden, die mithilfe eines UTM Tupfers der Firma Copan™ (Copan Diagnostics, Murrieta, CA) entnommen und direkt dem Testgerät zugeführt wurden, ohne den Tupfer in das Universal Transport Medium des Röhrchens einzutauchen.

Durch Zugabe eines Reagenz werden die Viruspartikel gespalten und so die Nukleoproteine frei. Die Probe wird auf eine Testkassette pipettiert, in der die viralen Antigene nun an monoklonalen Maus-Anti-RSV-Antikörpern auf einem Teststreifen gebunden werden können. Das Sofia® Gerät scannt diesen Teststreifen nach 15 Minuten Einwirkzeit, misst das Fluoreszenzsignal und liefert so ein positives, negatives oder ungültiges Ergebnis. Bei ungültigem Ergebnis muss der Test mit einer neuen Patientenprobe wiederholt werden.

3.2.2 BD Directigen™ EZ RSV

Der BD Directigen™ EZ RSV [2] dient als chromatographischer Immunoassay ebenfalls dem qualitativen, direkten Nachweis des Virus.

RSV-A- bzw. RSV-B-Antigene aus einer Patientenprobe binden an ein Antikörper-Gold-Konjugat im Teststreifen, wodurch ein Antigen-Antikörper-Komplex entsteht. Dieser Komplex wandert auf dem Teststreifen und wird auf einer Membran an einer Linie (T-Linie) mit monoklonalen RSV-Antikörpern gebunden. Darüber hinaus wird überschüssiges Konjugat an einer zweiten Kontrolllinie (C-Linie) aus deaktiviertem RSV-Antigen gebunden.

Nach 15 Minuten kann das Ergebnis des Schnelltests manuell ausgelesen werden bzw. interpretiert werden: Erscheinen sowohl an der T-Linie als auch an der C-Linie eine rot-violette Linie, so ist der Test positiv. Erscheint lediglich die Kontrolllinie (C-Linie) rot-violett, so ist der Test negativ. Bei gänzlichem Fehlen eines rot-violetten Farbumschwungs gilt der Test als nicht interpretierbar und muss mit einer neuen Patientenprobe wiederholt werden.

Ein möglicher Nachteil der Testauswertung ist das manuelle Interpretieren des Ergebnisses: Bei schwach rot-violetter Linie, also „schwach positivem“ Ergebnis wurde der Test eventuell falsch positiv gedeutet.

Als Patientenproben sind vor allem Nasopharyngealaspirate verwendet worden. Da für diese retrospektive Analyse allerdings ausschließlich auf die Dokumentationen in den Krankenakten zurückgegriffen wurde, war dies - ebenso wie die Wahl des Materials für die Probenentnahme - nicht mehr sicher nachvollziehbar.

3.2.3 Referenzmethode: Real-time Multiplex-PCR FTD Respiratory pathogens 21[®]

Die PCR ist eine biochemische Methode zur Vervielfältigung bestimmter Gensequenzen und dient somit auch zum Nachweis des RSV-Genoms.

Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität gilt sie als Goldstandard in der Virusdetektion und hat die lange Zeit als Standard geltende Viruskultur abgelöst.

Die PCR findet auch am UKS in vielen Fragestellungen täglich Anwendung. So wird mit ihrer Hilfe bei Kindern mit Verdacht auf eine Infektion mit RSV das Ergebnis des Schnelltests verifiziert oder widerlegt. Dafür wird zeitgleich mit dem Schnelltest-Verfahren auch Probenmaterial in Form von Nasenrachenabstrichen, -aspiraten oder -spülwasser entnommen und zeitnah zur Durchführung der PCR in die Virologie transportiert.

Im UKS ist die real-time Multiplex-PCR FTD Respiratory pathogens 21[®] der Firma Fast Track Diagnostics [57] im Gebrauch, welche durch das Benutzen unterschiedlicher Primer gleichzeitig auf Gensequenzen verschiedener Viren testen kann [5]. So wird die Patientenprobe in einem Durchgang neben RSV A/B auch auf Influenzavirus A / A (H1N1) / B, humanes Rhinovirus, humanes Parainfluenzavirus 1 / 2 / 3 / 4, humanes Metapneumovirus A / B, humanes Bocavirus, humanes Coronavirus NL63 / 229E / OC43 / HKU1, humanes Adenovirus, Enterovirus sowie humanes Parechovirus untersucht.

Bei den Viren, deren Genom nachgewiesen wird, wird zusätzlich zum positiven Testergebnis ein CT-Wert zur Quantifizierung der Viruslast angezeigt. Dieser gibt an, nach wie vielen Zyklen die messbare Fluoreszenz exponentiell ansteigt, d.h., sie korreliert mit der Viruslast in der Patientenprobe. Ein niedrigerer CT-Wert deutet somit auf eine höhere Viruslast hin als ein höherer CT-Wert, weil dort weniger Zyklen zum exponentiellen Anstieg und damit Nachweis der gesuchten Gensequenzen notwendig waren.

Zur Probenentnahme sowie dem Probentransport in das Institut für Virologie des UKS sind in der Wintersaison 2015/2016 sowie 2016/2017 UTM[™] Tupfer der Firma COPAN verwendet worden. Das in

der retrospektiven Analyse des BD Directigen™ verwendete Material ist auch hier aufgrund der Erhebung der Daten aus Krankenakten nicht mehr sicher nachvollziehbar.

3.3 Statistik

In der deskriptiven Statistik wurden für die quantitativen Variablen die typischen Kenngrößen Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum berechnet und angegeben. Zur Auswertung der kategorialen Variablen dienten die absoluten Zahlen sowie die Prozentwerte.

Tabelle 1 zeigt die vier Möglichkeiten (jeweils angegeben als absolute und relative Häufigkeit), die sich beim Vergleich des Schnelltests zur PCR als Referenzmethode ergeben können.

	PCR positiv	PCR negativ
Schnelltest positiv	richtig positiv	falsch positiv
Schnelltest negativ	falsch negativ	richtig negativ

Tabelle 1: Erläuterung der Testergebnisse

Daraus wurden die diagnostischen Kenngrößen Sensitivität, Spezifität, Positiver Prädiktiver Wert (PPV) und Negativer Prädiktiver Wert (NPV) mitsamt der jeweiligen binomialen 95% - Konfidenzintervalle ermittelt. Alle diese Werte wurden in Prozentzahlen angegeben.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}}$$

$$\text{PPV} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv}}$$

$$\text{NPV} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ}}$$

Außerdem wurden die beiden Schnelltestgeräte mit dem Chiquadrattest verglichen. Um den Einfluss der Viruslast auf das Ergebnis der Schnelltestgeräte beurteilen zu können, wurden die Verteilungen der CT-Werte zwischen den richtig positiven und falsch negativen Ergebnissen (jeweils für BD und Quidel[®]) sowie die CT-Werte insgesamt zwischen BD und Quidel[®] mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Zum Vergleich der Parameter zwischen RSV-positiven und RSV-negativen Patienten sowie der Kinder mit und ohne Risikofaktoren diente als statistischer Test für die Variablen Tachypnoe sowie PCR-Ergebnis der Chiquadrattest, für die Sauerstoffsättigung, die Dauer der Sauerstoffgabe sowie die stationäre Verweildauer ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test.

Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde bei allen statistischen Tests als statistisch signifikant interpretiert.

Einige Ergebnisse wurden zur Veranschaulichung als Boxplot-Diagramme wiedergegeben. Die Whisker der Boxplots markieren stets das 1,5-fache des Interquartilsabstands. Werte, die außerhalb der Whisker liegen, werden als Ausreißer bezeichnet und sind in den Diagrammen als Sternchen gekennzeichnet.

Die Sensitivität, die Spezifität, der PPV und der NPV sowie deren 95%-Konfidenzintervalle und statistische Signifikanz wurden mittels Vierfeldertafel-Analyse über ein vom Campus der Universität Münster zur Verfügung gestelltes Online-Programm [7] erstellt.

Für alle anderen Berechnungen wurde das Programm IBM SPSS Statistics 23 verwendet.

3.4 Ethik

Bei den Maßnahmen, die im Rahmen der Studie durchgeführt wurden, handelt es sich ausschließlich um die alltägliche Handlungsweise der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKS im Rahmen der Aufnahmeroutine. Somit entstand für die teilnehmenden Probanden kein Nachteil, der ethisch nicht vertretbar gewesen wäre.

Zur Bewahrung der Anonymität und ärztlichen Schweigepflicht wurden alle erfassten Daten mit einer laufenden Nummer versehen und ohne Vor- und Nachname abgespeichert. Dadurch lässt sich die Identität und Herkunft der Daten für Dritte nicht mehr nachvollziehen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Quidel®

Mit dem Schnelltestgerät Sofia® von Quidel® wurden in der RSV Saison 2015/2016 sowie 2016/2017 insgesamt 76 Patientenproben von 73 Kindern getestet.

4.1.1.1 Geschlechterverteilung

Darunter waren 43 (58,90%) Jungen und 30 (41,10%) Mädchen. 1 Junge sowie 2 Mädchen wurden in dem Zeitraum zweimal stationär vorstellig und behandlungsbedürftig. Bei der Aufzählung der risikobehafteten Vorerkrankungen wurden die Kinder, die zweimal stationär behandelt wurden, je nur einmal gezählt. Bei allen anderen klinischen Daten sind die Kinder jeweils als einzelne Fälle behandelt worden und in die Auswertung mit eingeflossen, da sich sowohl das Alter als auch die klinischen Daten an den verschiedenen Zeitpunkten unterscheiden.

4.1.1.2 Alter

Die Kinder waren zwischen 2 Wochen und 10 Jahren alt, der Median lag bei 10,50 Monaten. Der Mittelwert betrug 17,34 Monate und die Standardabweichung 23,70 Monate. Mehr als 80% ($63 / 76 = 82,89\%$) hatten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ein Alter von < 2 Jahren.

4.1.1.3 Risikofaktoren

Erkrankungen, die als Risikofaktor gelten, waren bei 22 Kindern ($22 / 73 = 30,14\%$) zu finden. Mit 20 von 73 Kindern (27,40%) war jedes 4. Kind ein Frühgeborenes, eine Bronchopulmonale Dysplasie und Cystische Fibrose waren bei je einem Patienten vorhanden. 2 Kinder hatten eine Trisomie 21.

Darunter wiesen 2 Kinder je zwei Risikofaktoren auf: Ein Kind war ein Frühgeborenes mit Down-Syndrom, ein anderes war ein Frühgeborenes mit Bronchopulmonaler Dysplasie. Hämodynamisch relevante Herzerkrankungen waren bei keinen Kindern zu finden.

4.1.1.4 Klinische Symptomatik

Die initiale Atemfrequenz bei stationärer Aufnahme wurde in 51 der 76 Fälle dokumentiert. Bei 38 Kindern ($38 / 51 = 74,51\%$) lag eine Tachypnoe vor, nur 13 Kinder waren eupnoeisch ($13 / 51 = 25,49\%$).

Die initiale Sauerstoffsättigung bei Raumluft wurde in 51 Fällen dokumentiert. Sie nahm Werte zwischen 75% und 100% an. Der Median lag bei 95,00%, der Mittelwert bei 94,02% und die Standardabweichung betrug 5,42%. 29 von 51 Patienten und somit 56,86% lagen mit der Sättigung somit im Normbereich. 43,14% ($21 / 51$) zeigten eine erniedrigte Sauerstoffsättigung.

Bei 41 der 76 Kinder und somit 53,95% wurde im Rahmen des stationären Aufenthalts Sauerstoff supplementiert, in 35 Fällen (46,05%) wurde dies nicht nötig.

Wenn zusätzlicher Sauerstoff gegeben wurde, dann über einen Zeitraum von 1 bis 14 Tagen. Der Median derjenigen Fälle, in denen Sauerstoff gegeben wurde, lag bei 3,00 Tagen. Der Mittelwert betrug 4,00 Tage mit einer Standardabweichung von 2,78 Tagen.

4.1.1.5 Stationäre Verweildauer

Die mediane stationäre Verweildauer im Krankenhaus betrug 4,00 Tage. Der Mittelwert lag bei 4,59 Tagen, die Standardabweichung bei 3,11 Tagen. Die Patienten waren zwischen 1 Tag und 15 Tagen stationär behandlungsbedürftig. Bei einer Person fehlen die Angaben zur Aufenthaltsdauer.

4.1.1.6 Coinfektionen

In der PCR wurden 39 Patientenproben positiv und 37 Proben negativ auf RSV getestet.

Bei 31 der 39 RSV-Positiven war keine zusätzliche virale Coinfektion mit einem anderen Atemwegsvirus nachweisbar. Ein Kind wurde in der PCR zusätzlich positiv auf Adenovirus und je zwei auf Rhinovirus,

Bocavirus sowie Coronavirus getestet. Bei einem Kind wurde neben RSV im Nasopharyngealabstrich sowohl Adenovirus als auch Coronavirus nachgewiesen.

39 der 76 Proben wurden in der PCR positiv auf RSV getestet, in 37 Proben konnte keine RSV-RNA nachgewiesen werden. In 7 Fällen, also insgesamt 9,21% (7 / 76) bzw. 18,92% der RSV-Negativen (7 / 37) konnte gar kein viraler Atemwegserreger nachgewiesen werden. Bei 25 der 37 wurde je auf ein Atemwegsvirus positiv getestet (13x Rhinovirus, 6x Parainfluenzavirus, 3x Metapneumovirus, 2x Influenza A/H1N1, 1x Coronavirus), in 5 Fällen sogar auf je zwei verschiedene Virustypen (Adenovirus + Rhinovirus, Adenovirus + Bocavirus, Rhinovirus + Coronavirus, Metapneumovirus + Bocavirus, Influenza A + Metapneumovirus).

Virale Coinfektionen mit zwei viralen Erregern lagen also in 13 Fällen vor ($13 / 76 = 17,12\%$).

Ein antibiotikapflichtiger pulmonaler Erkrankungszustand ist bei 6 Kindern aufgetreten. Sie wurden aufgrund einer pulmonalen Infektion durch *Klebsiella oxytoca* (2 Fälle), *Hämophilus influenzae* (2 Fälle), *Pseudomonas aeruginosa* (1 Fall) und *Moraxella catarrhalis* (1 Fall) mit Antibiotika behandelt.

4.1.2 BD Directigen™

Retrospektiv konnten ebenfalls 76 Patientenproben erfasst werden, die mit dem Schnelltestgerät der Marke Becton, Dickinson und Company (BD) in der RSV-Saison 2013/2014 sowie 2014/2015 getestet wurden.

4.1.2.1 Geschlechterverteilung

Die Proben stammten von 23 Mädchen ($23 / 71 = 32,39\%$) und 48 Jungen ($48 / 71 = 67,61\%$). 5 Kinder, darunter 2 Mädchen und 3 Jungen, haben sich in der Studienzeit zweimalig in der Kinderklinik vorgestellt. Auch hier sind diese Kinder lediglich bei den Vorerkrankungen jeweils nur einmal gewertet worden, bei allen anderen Parametern wurden sie wie einzelne Patientenfälle behandelt.

4.1.2.2 Alter

Das Alter der Patienten erstreckte sich über 2 Wochen bis 8 Jahre mit einem Median von 6,00 Monaten. Der Mittelwert lag bei 13,82 Monaten mit einer Standardabweichung von 18,70 Monaten. Unter 2 Jahren waren 78,95% (60 / 76) der Studienteilnehmer.

4.1.2.3 Risikofaktoren

Jedes 5. Kind ($15 / 71 = 21,13\%$) wies einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion auf: 13 Kinder waren Frühgeborene, 3 litten an Bronchopulmonaler Dysplasie. 1 Kind war an Mukoviszidose erkrankt und 2 Kinder hatten eine Trisomie 21. Hämodynamisch relevante Herzfehler waren auch hier bei keinen Kindern zu finden.

Mehrere Risikofaktoren waren in 4 Fällen eruierbar: Ein Kind war ein Frühgeborenes mit einer Trisomie 21 und 3 der Frühgeborenen hatten eine Bronchpulmonale Dysplasie.

4.1.2.4 Klinische Symptomatik

In 28 Fällen wurde im Rahmen der stationären Aufnahme eine Atemfrequenz dokumentiert. Unter diesen waren mit 23 Kindern 82,14% tachypnoeisch und 5 Kinder ($5 / 23 = 17,88\%$) eupnoeisch.

Eine initiale Sauerstoffsättigung bei Raumluft wurde in 71 Fällen dokumentiert. Die Werte lagen zwischen 65% und 100%. Der Median betrug 95,00% und der Mittelwert 93,76%. Die Standardabweichung lag bei 5,18%. 37 der 71 Patienten und somit 52,11% hatten bei der stationären Aufnahme eine Sättigung im Normbereich. Eine erniedrigte Sauerstoffsättigung hatten 47,89% (34 / 71).

Sauerstoff wurde vorübergehend in 34 Fällen supplementiert ($34 / 76 = 44,74\%$). Wenn Sauerstoff verabreicht wurde, dann über 1 bis 11 Tage mit einem Median von 3,00 Tagen. Der Mittelwert der Sauerstoffsupplementation betrug 3,87 Tage, die Standardabweichung 2,49 Tage.

4.1.2.5 Stationäre Verweildauer

Der stationäre Aufenthalt erstreckte sich über 1 Tag bis 38 Tage. Der Median der stationären Verweildauer lag bei 4,00 Tagen und der Mittelwert bei 5,05 Tagen. Die Standardabweichung betrug 4,95 Tage.

4.1.2.6 Coinfektionen

In der PCR wurden 40 Patientenproben positiv und 36 Proben negativ auf RSV getestet.

In 10 Proben ($10 / 76 = 13,16\%$) wurde weder RSV, noch ein anderer viraler Atemwegserreger gefunden.

Bei 13 der 40 RSV-Positiven wurden in der PCR zusätzlich ein anderes Atemwegsvirus nachgewiesen: Viermal wurde positiv auf Rhinovirus, viermal auf Parechovirus, dreimal auf Bocavirus und zweimal auf Adenovirus getestet.

In 26 Fällen der 36 RSV-Negativen wurde in der PCR zwar negativ auf RSV getestet, allerdings wurden in je 5 Proben Parainfluenzavirus und Coronavirus, in je zwei Proben Rhinovirus und Influenzavirus A/H1N1 und in je einer Probe Adenovirus, Metapneumovirus und Bocavirus nachgewiesen. In 9 Fällen wurde je positiv auf zwei andere virale Erreger getestet (zweimal Rhinovirus und Coronavirus, zweimal Rhinovirus und Enterovirus, je einmal Rhinovirus und Parainfluenzavirus, Adenovirus und Metapneumovirus, Adenovirus und Bocavirus, Rhinovirus und Bocavirus sowie Rhinovirus und Parechovirus).

Virale Coinfektionen mit zwei verschiedenen viralen Erregern gab es also in 22 ($22 / 76 = 28,98\%$) Fällen.

Zu einer antibiotikapflichtigen pulmonalen Erkrankung aufgrund einer bakteriellen Infektion kam es in 6 Fällen. In 3 Fällen war *Hämophilus influenzae* der Auslöser, zweimal *Moraxella catarrhalis* sowie einmal *Klebsiella oxytoca*.

4.2 Diagnostische Kenngrößen

4.2.1 Quidel®

Tabelle 2 zeigt die Testergebnisse der Saison 2015/2016 sowie 2016/2017 mit dem Schnelltest der Firma Quidel®. 39 der 76 getesteten Proben (51,32%) wurden mit der PCR positiv auf RSV getestet. Davon lag das Schnelltestgerät in 28 Fällen richtig positiv. Die Falsch-negativ-Rate war somit 28,21% (11 / 39). Von den 37 in der PCR RSV-negativen Proben wurden in der Schnelldiagnostik 27 als richtig negativ detektiert. Falsch positiv lag das Gerät in 10 der 37 Fälle mit einer Falsch-positiv-Rate von 27,03%.

	PCR positiv	PCR negativ	Summe
Quidel® positiv	28	10	38
Quidel® negativ	11	27	38
Summe	39	37	76

Tabelle 2: Testergebnisse der Saison 2015/2016 sowie 2016/2017 (Quidel®)

Aus diesen Daten ergab sich eine Sensitivität von 71,80% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 55,13 – 85,00% sowie eine Spezifität von 72,97% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 55,88 – 86,21%, wie Tabelle 3 zeigt. Der positive prädiktive Wert (PPV) lag bei 73,68% (95%-KI: 56,90 – 86,60%), der negative prädiktive Wert (NPV) bei 71,05% (95%-KI: 54,10 – 84,58%).

	Sofia®
Sensitivität	71,80% (95%-KI: 55,13 - 85,00%)
Spezifität	72,97% (95%-KI: 55,88 - 86,21%)
PPV	73,68% (95%-KI: 56,90 – 86,60%)
NPV	71,05% (95%-KI: 54,10 – 84,58%)

Tabelle 3: Diagnostische Kenngrößen des Quidel® Sofia®

4.2.2 BD Directigen™

Wie in Tabelle 4 ersichtlich wird, sind 40 der 76 Proben (52,63%) mit der PCR positiv auf RSV getestet worden. Davon hat das Testgerät 33-mal richtig positiv gelegen, in 7 Fällen gab es ein falsch negatives Ergebnis ($7 / 40 = 17,50\%$). Von den 36 RSV-negativen Proben wurden vom Schnelltest 26 richtig negativ detektiert. Die Falsch-positiv-Rate lag mit 10 falsch positiven Proben bei 27,78% ($10 / 36$).

	PCR positiv	PCR negativ	Summe
BD positiv	33	10	43
BD negativ	7	26	33
Summe	40	36	76

Tabelle 4: Testergebnisse der Saison 2013/2014 sowie 2014/2015 (BD Directigen™)

Tabelle 5 zeigt die hieraus errechneten Kenngrößen. Es ergab sich eine Sensitivität von 82,50% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 67,22 – 92,66% und eine Spezifität von 72,22% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 54,81 – 85,80%. Der positive prädiktive Wert lag bei 76,74% (95%-KI: 61,37 – 88,25%), der negative prädiktive Wert bei 78,79% (95%-KI: 61,09 – 91,02%).

	BD Directigen™
Sensitivität	82,50% (95%-KI: 67,22 – 92,66%)
Spezifität	72,22% (95%-KI: 54,81 – 85,80%)
PPV	76,74% (95%-KI: 61,37 – 88,25%)
NPV	78,79% (95%-KI: 61,09 – 91,02%)

Tabelle 5: Diagnostische Kenngrößen des BD Directigen™

4.2.3 Vergleich

Der Unterschied zwischen den Sensitivitäten von Quidel[®] und BD ist mit $p = 0,39$ nicht statistisch signifikant. Der p-Wert der Spezifitäten lautet $p = 1$, auch hier ist der Unterschied demnach nicht statistisch signifikant.

Der Unterschied zwischen den Positiven Prädiktiven Werten ist mit $p = 0,95$ nicht statistisch signifikant. Auch der Unterschied zwischen den Negativen Prädiktiven Werten ist mit $p = 0,64$ nicht statistisch signifikant.

Tabelle 6 zeigt eine zusammenfassende Darstellung der diagnostischen Kenngrößen mitsamt der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen Quidel[®] und Sofia.

	Quidel [®]	BD	Statistische Signifikanz
Sensitivität	71,80%	82,50%	$p = 0,39$
Spezifität	72,97%	72,22%	$p = 1$
Positiver Prädiktiver Wert	73,68%	76,74%	$p = 0,95$
Negativer Prädiktiver Wert	71,05%	78,97%	$p = 0,64$

Tabelle 6: Statistische Relevanz der Unterschiede zwischen den diagnostischen Kenngrößen von Quidel[®] und BD

4.3 Verteilung der CT-Werte

4.3.1 Quidel[®]

Abbildung 1 zeigt die unterschiedliche Verteilung der CT-Werte bei richtig positivem und falsch negativem Schnelltestergebnis. Die CT-Werte der 28 richtig positiven Schnelltestergebnisse reichen von 16 bis 32 mit einem Median von 23,50. Der Mittelwert lag bei 24,29 und die Standardabweichung bei 4,94.

Bei den 11 Proben, bei denen der Schnelltest falsch negativ ausgefallen war, lagen die CT-Werte bei 23 bis 31 mit einem Median sowie Mittelwert von 27,00. Die Standardabweichung betrug 2,76. Der p -Wert

zwischen den richtig positiven und falsch negativen Testergebnissen lag für die Verteilung der CT-Werte bei 0,11 und ist somit nicht statistisch signifikant.

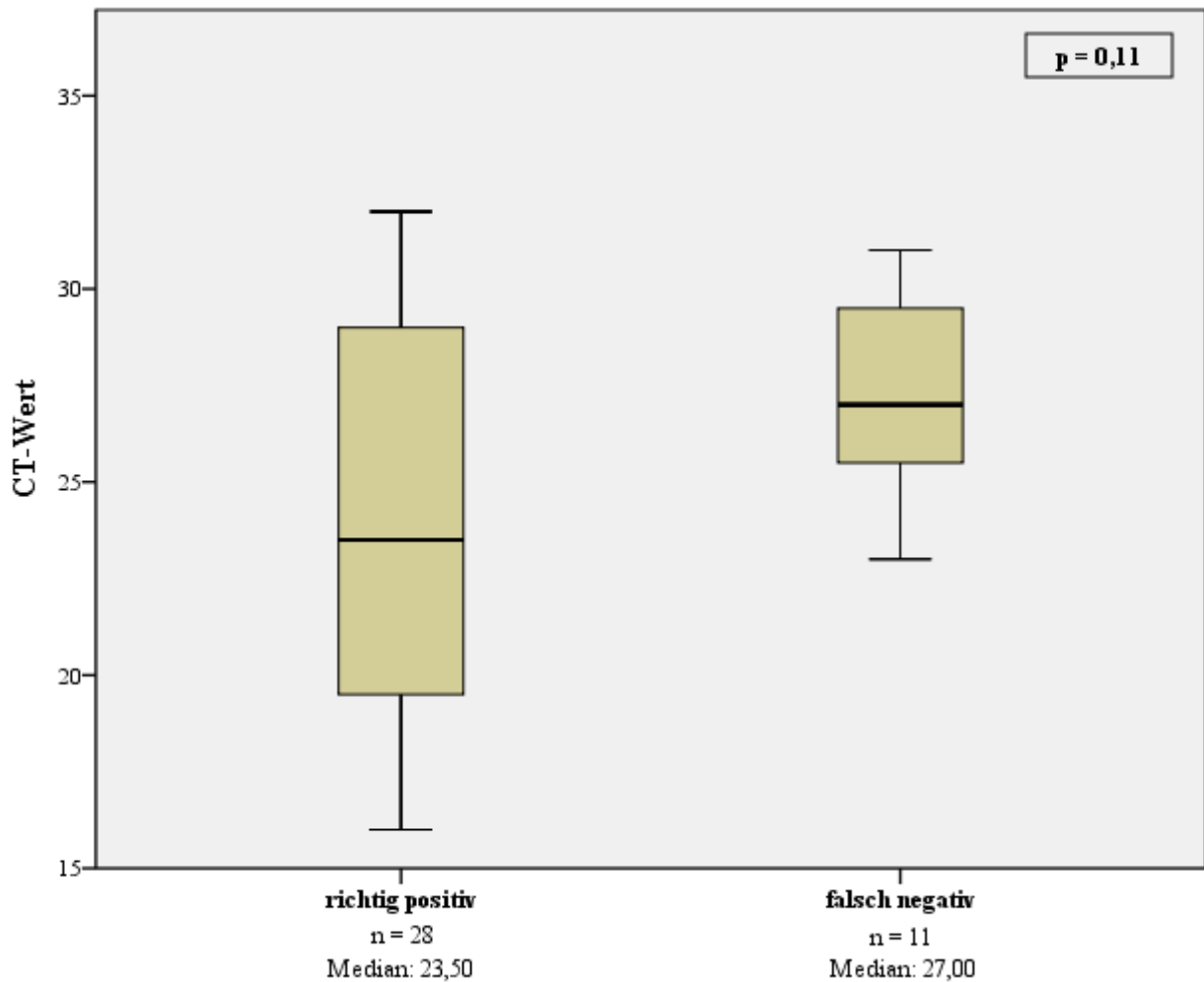


Abbildung 1: CT-Werte bei richtig positivem und falsch negativem Schnelltestergebnis im Vergleich (Quidel®)

4.3.2 BD Directigen™

Die unterschiedlichen CT-Werte bei richtig positivem und falsch negativem Schnelltestergebnis sind in Abbildung 2 dargestellt. Das Testgerät von BD lag in 33 Fällen richtig positiv, die CT-Werte erstreckten sich von 21 bis >35. Da die Ausprägung ">35" keinen numerischen Wert darstellt, wurden die zwei Fälle, in denen der CT-Wert ">35" lautete, bei der Berechnung des Median, des Mittelwerts, der

Standardabweichung und des p-Werts in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Auch in dem Boxplot wurden diese drei Fälle nicht mit aufgeführt.

Der mediane CT-Wert lag bei 25,00. Der Mittelwert betrug 27,10 mit einer Standardabweichung von 4,02.

Bei den 7 falsch negativen Ergebnissen reichten sie von 20 bis >35. Auch hier wurde ein Fall, der den CT-Wert ">35" aufwies, bei den folgenden Berechnungen nicht berücksichtigt. Der Median betrug 29,00. Der Mittelwert lag bei 28,33 und die Standardabweichung bei 5,05.

Der Unterschied für die Verteilung der CT-Werte ist mit $p = 0,41$ nicht statistisch signifikant.

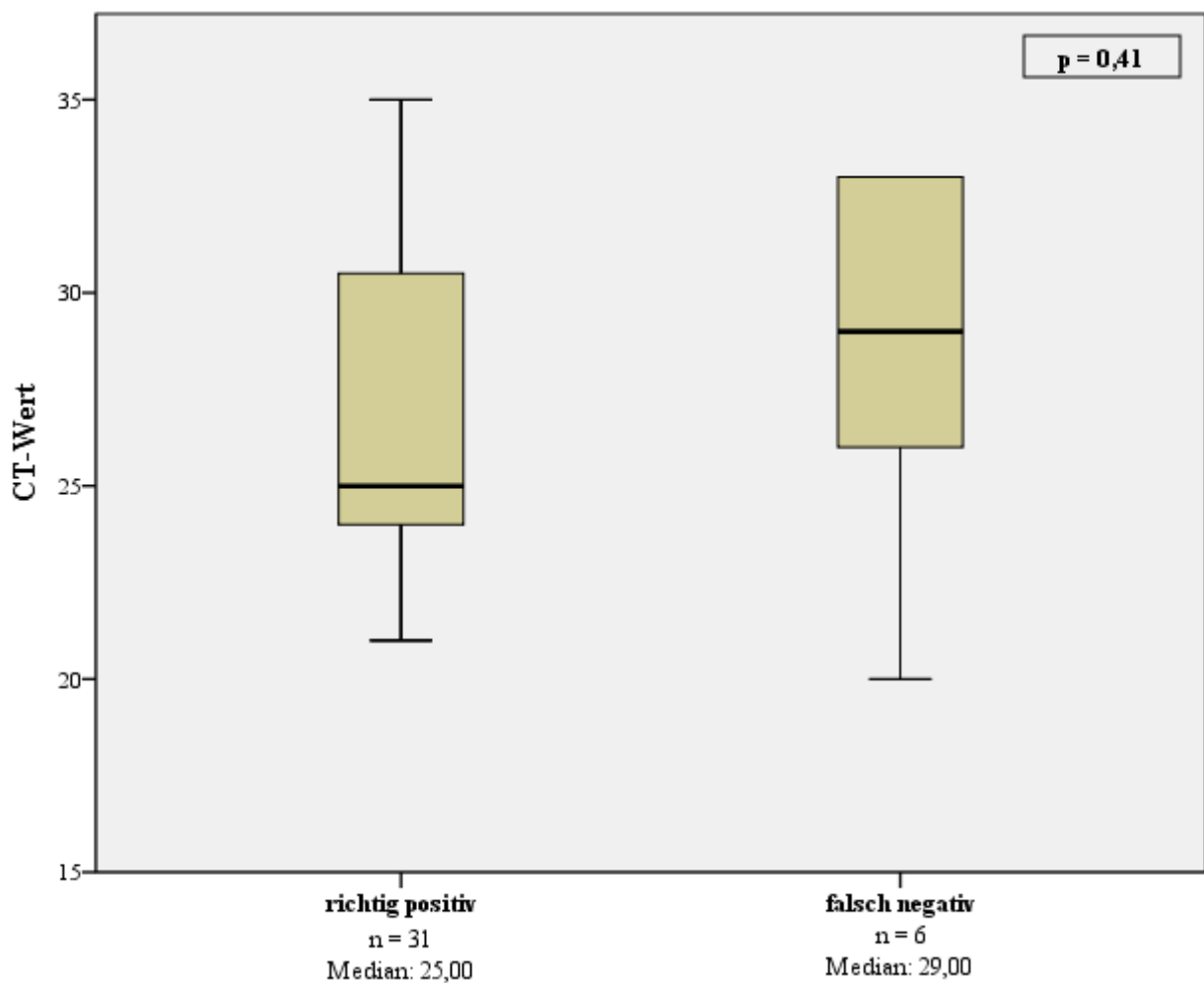


Abbildung 2: CT-Werte bei richtig positivem und falsch negativem Schnelltestergebnis im Vergleich (BD)

4.3.3 Vergleich

Auch beim direkten Vergleich der beiden Schnelltestgeräte wurden die drei Fälle, in denen der CT-Wert die Ausprägung ">35" aufwies, nicht berücksichtigt.

Die CT-Werte aller 39 RSV-positiver Proben, die 2015/2016 sowie 2016/2017 mit dem Testgerät von Quidel® getestet wurden, erstreckten sich von 16 bis 32 mit einem Median von 25,00 und einem Mittelwert von 25,05. Die Standardabweichung lag bei 4,57.

Die CT-Werte aller 40 RSV-positiven Proben aus 2013/2014 sowie 2014/2015 lagen zwischen 20 und >35. Der mediane CT-Wert lag bei 26,00, der Mittelwert bei 27,30 und die Standardabweichung bei 4,15. Abbildung 3 verdeutlicht die Verteilung aller CT-Werte.

Die unterschiedliche Verteilung der CT-Werte zwischen den zwei verschiedenen Testgeräten ist mit $p = 0,045$ statistisch signifikant.

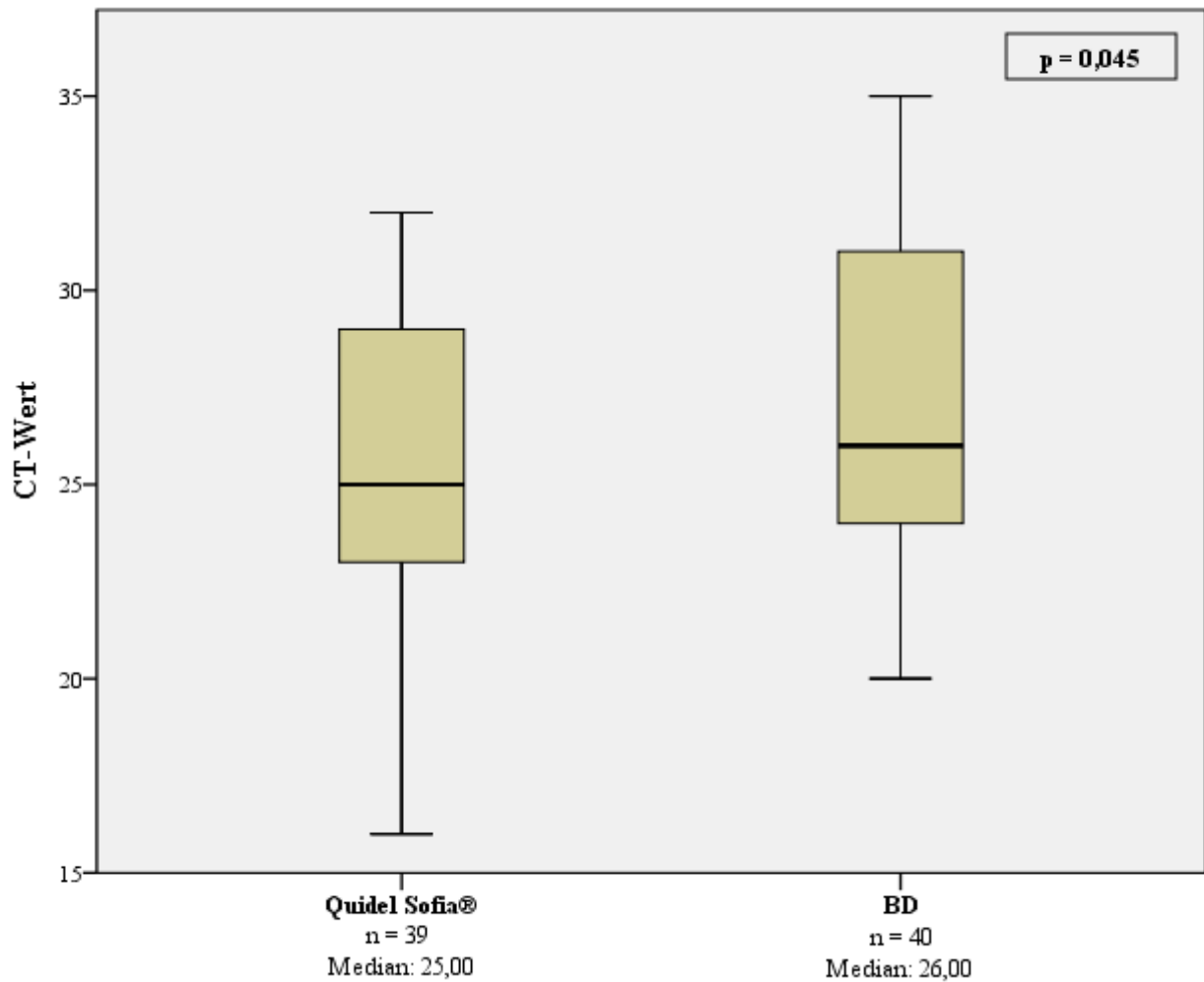


Abbildung 3: CT-Werte aller Proben von Quidel® und BD

Abbildung 4 zeigt die Unterschiede der CT-Werte zwischen Quidel® und BD bei den Proben mit richtig positivem Schnelltestergebnis. Die unterschiedliche Verteilung der CT-Werte ist mit $p = 0,02$ statistisch signifikant.

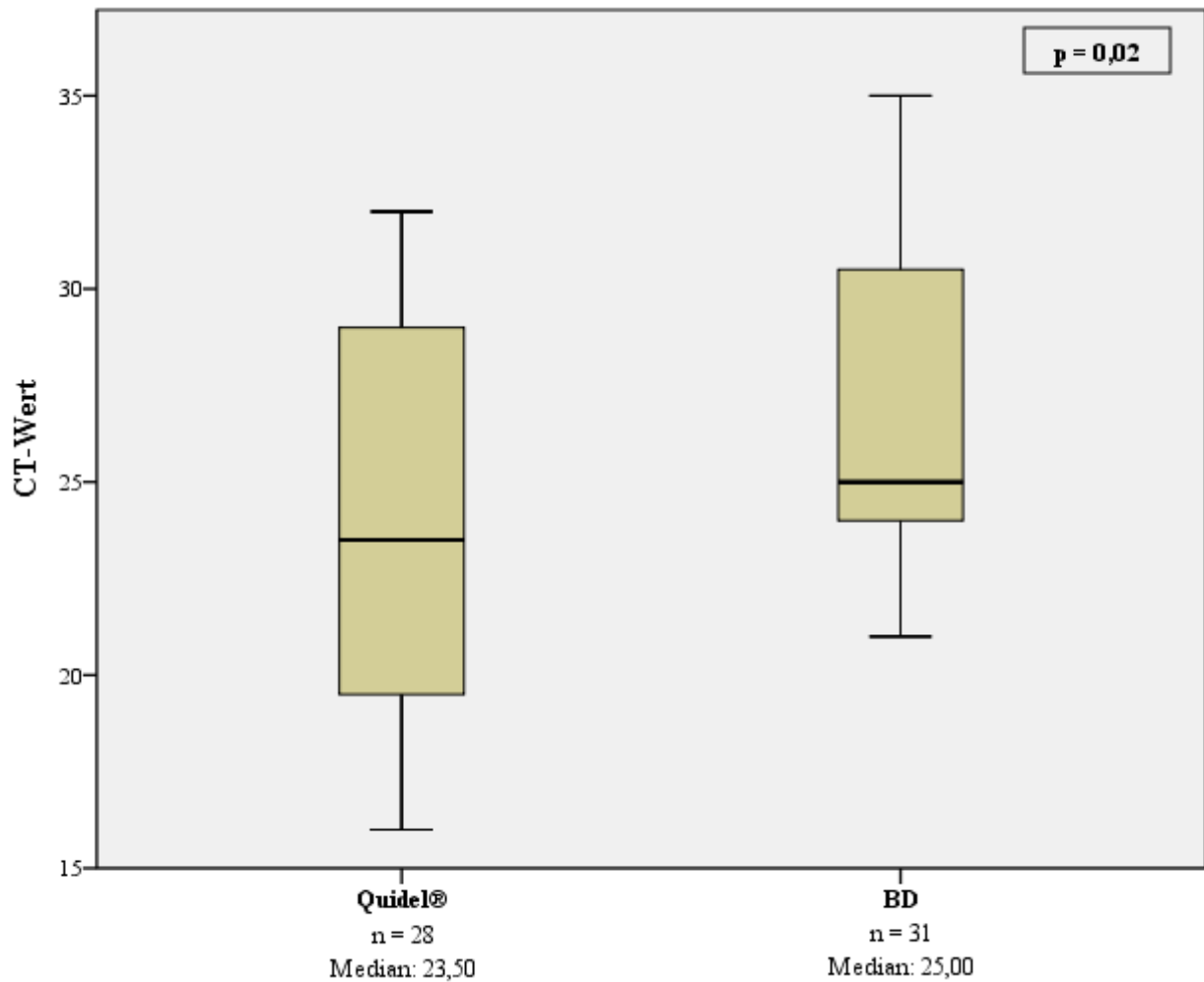


Abbildung 4: CT-Werte der Proben mit richtig positivem Testergebnis

Die Unterschiede der CT-Werte der Proben mit falsch negativem Schnelltestergebnis zeigt Abbildung 5. Mit $p = 0,35$ ist die unterschiedliche Verteilung der CT-Werte nicht statistisch signifikant.

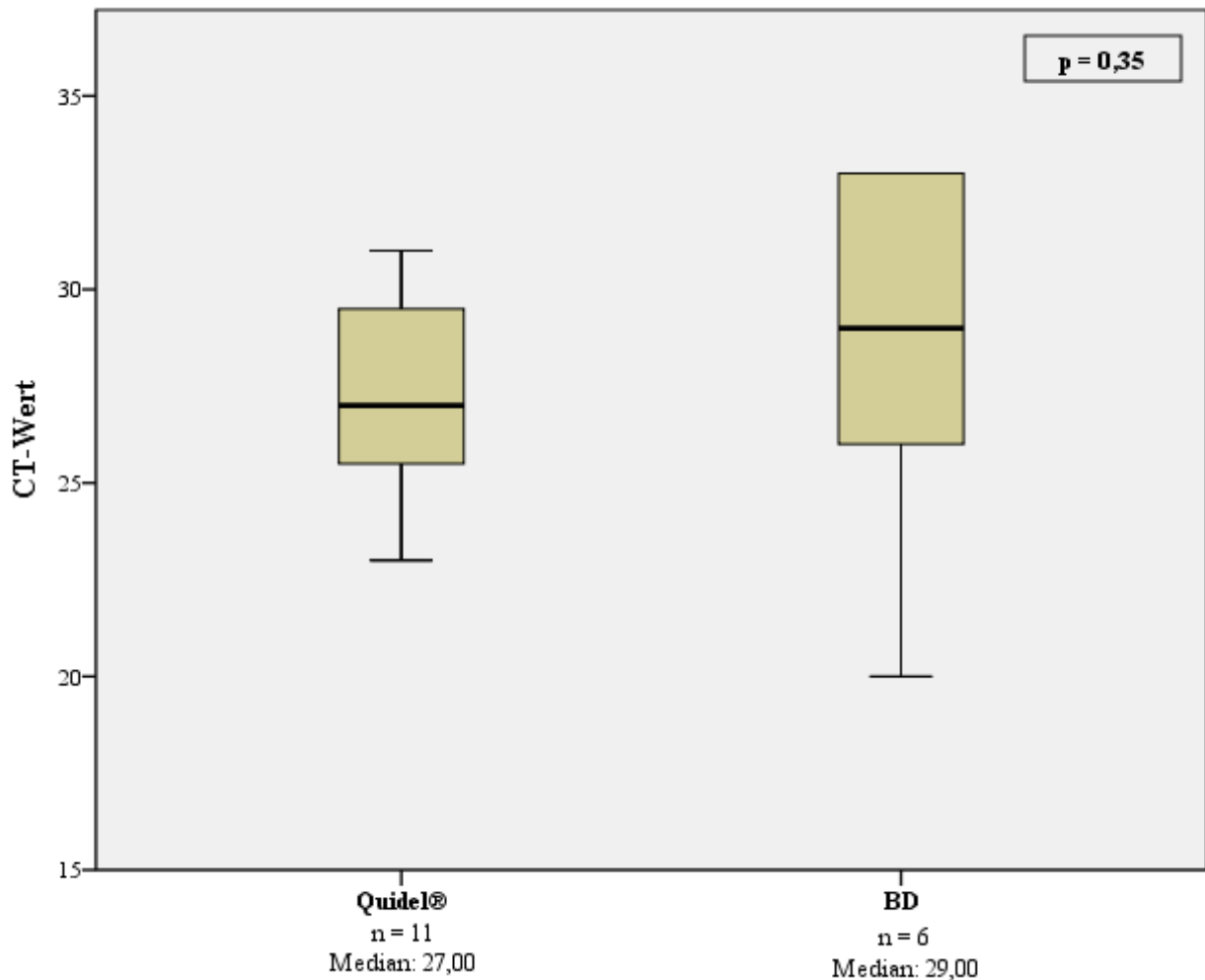


Abbildung 5: CT-Werte der Proben mit falsch negativem Testergebnis

4.4 Klinische Relevanz der Schnelldiagnostik

4.4.1 RSV-positive Patienten versus RSV-negative Patienten

Im folgenden Kapitel wurden die Fälle nicht mehr nach der Art des Schnelltestgerätes aufgeteilt und ausgewertet, sondern nach dem Ergebnis der PCR-Diagnostik. Die klinische Symptomatik im Rahmen der stationären Aufnahme, die Dauer der Sauerstoffsupplementation sowie die stationäre Verweildauer aller Fälle mit RSV-positivem Testergebnis aus allen vier RSV-Perioden wurden mit den Ergebnissen der RSV-Negativen verglichen.

79 der 152 Studienfälle (51,97%) wurden in der PCR positiv auf RSV getestet. In 73 Fällen (48,03%) wurde keine RSV-RNA nachgewiesen.

4.4.1.1 Atemfrequenz

Abbildung 6 stellt das Auftreten von Tachypnoe bei stationärer Aufnahme der Patienten dar. Bei den RSV-Positiven fehlt in 39 Fällen die Angabe hierzu. Von den 40 Kindern wiesen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 28 ($28 / 40 = 70,00\%$) eine Tachypnoe auf, 12 ($12 / 40 = 30,00\%$) waren somit eupnoeisch.

Im Gegensatz hierzu fehlen bei den RSV-Negativen in 34 Fällen die Angaben. 33 der 39 Kinder ($33 / 39 = 84,62\%$), bei denen die initiale Atemfrequenz angegeben wurde, waren tachypnoeisch, die restlichen 6 ($6 / 39 = 15,38\%$) hatten eine normale Atemfrequenz.

Der Unterschied ist mit $p = 0,20$ nicht statistisch signifikant.

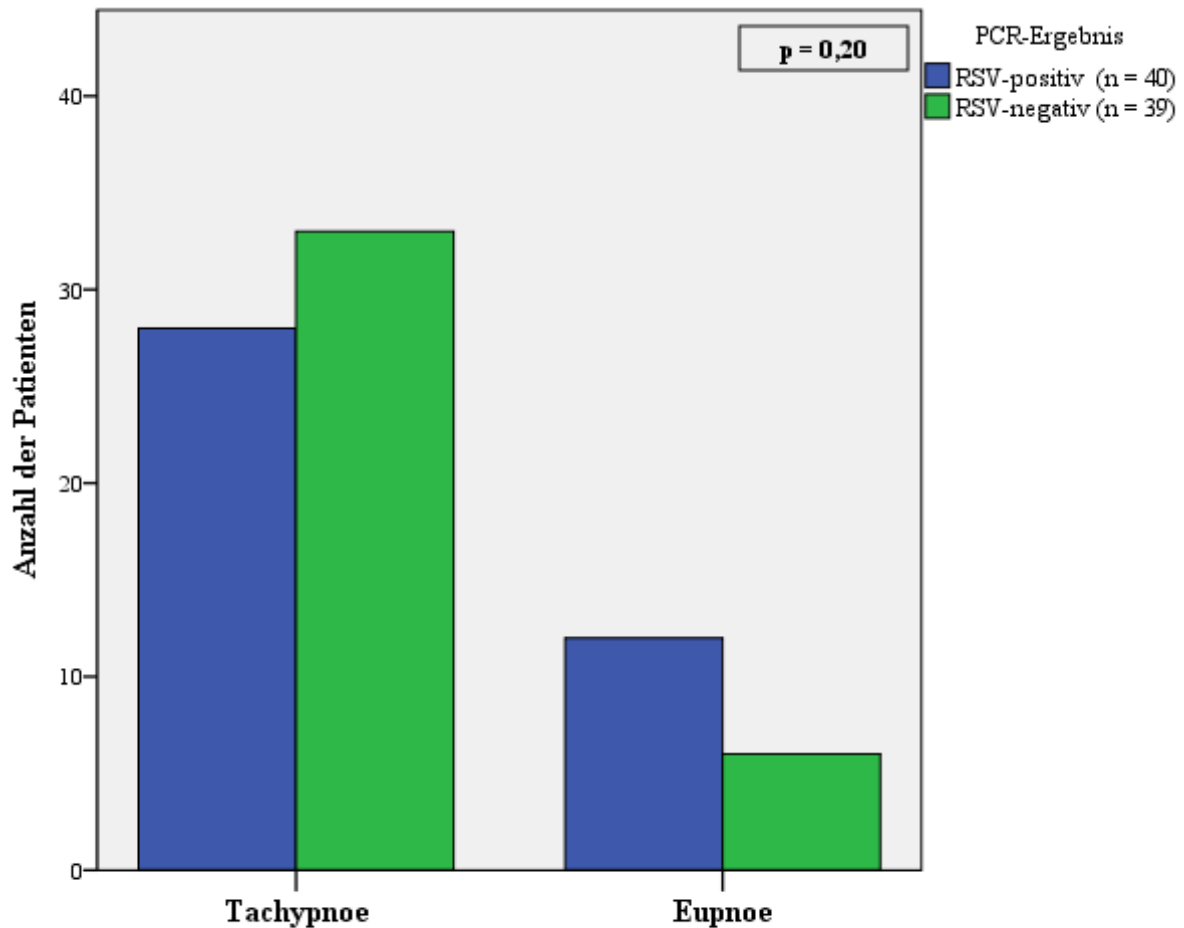


Abbildung 6: Auftreten von Tachypnoe bei stationärer Aufnahme RSV-positiver und RSV-negativer Patienten

4.4.1.2 Sauerstoffsättigung

Abbildung 7 zeigt die Sättigungswerte bei stationärer Aufnahme. Eine initiale Sauerstoffsättigung bei Raumluft wurde in 67 Fällen der RSV-Positiven dokumentiert, in 12 Fällen fehlt sie. Sie nahm Werte von 65% bis 100% an, wobei der Median bei 95,00% lag und der Mittelwert bei 93,91%. Die Standardabweichung betrug 5,05%. Bei 33 von 67 (33 / 67= 49,25%) Patienten war die Sättigung im Rahmen der stationären Aufnahme somit erniedrigt, bei 34 Patienten (34 / 67 = 50,75%) waren die Werte im Normbereich.

Bei den RSV-Negativen fehlt die Angabe bei 18 Kindern. Die übrigen 55 Patienten wiesen Sättigungswerte zwischen 75% und 100% auf. Der Median betrug 95,00%, der Mittelwert 93,82% mit

einer Standardabweichung von 5,55%. In 23 von 55 Fällen ($23 / 55 = 41,82\%$) war die Sättigung somit erniedrigt, bei den anderen 32 Kindern ($32 / 55 = 58,18\%$) im Normalbereich.

Der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ist mit $p = 0,68$ nicht statistisch signifikant.

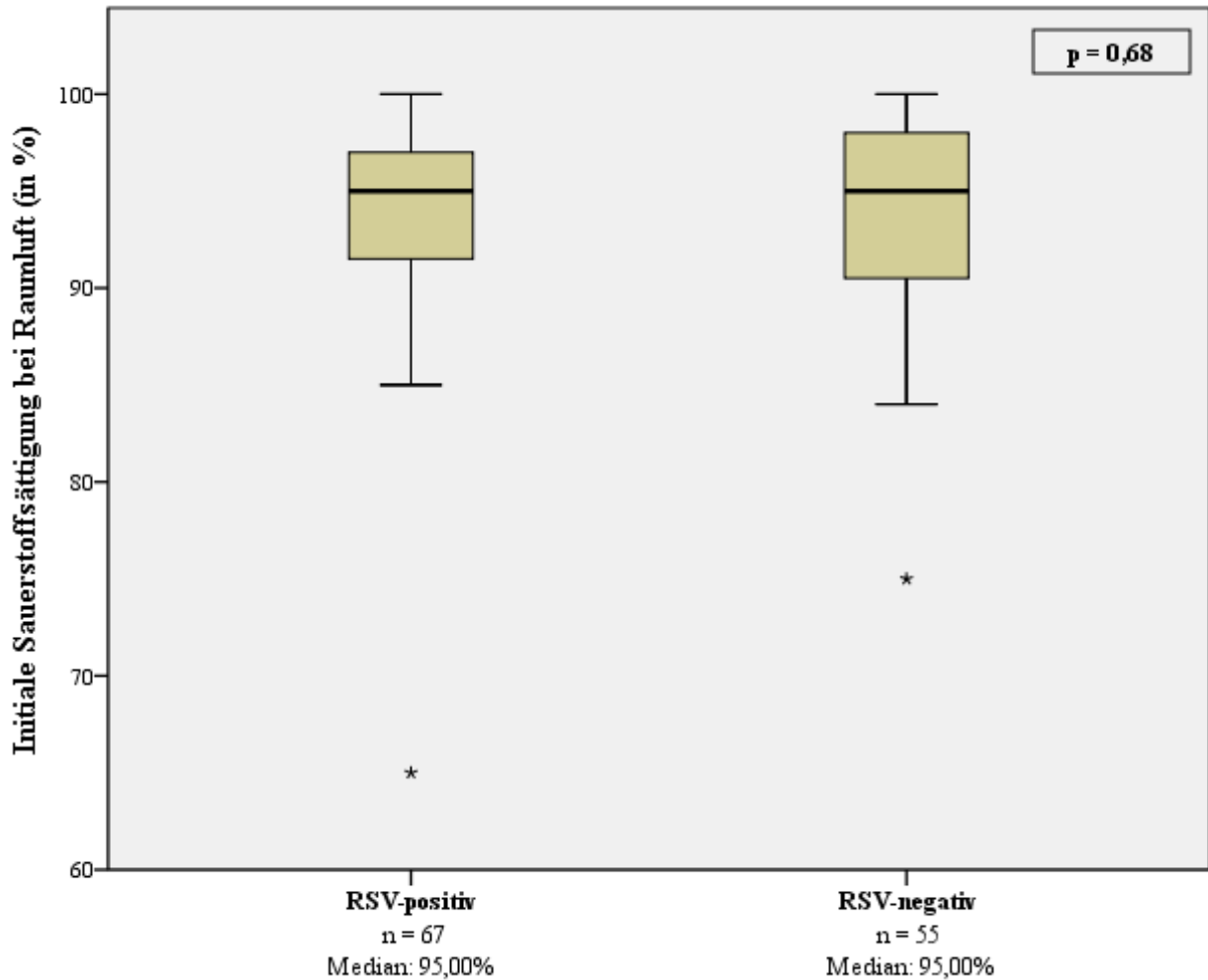


Abbildung 7: Initiale Sauerstoffsättigung bei RSV-positiven und RSV-negativen Patienten

4.4.1.3 Sauerstoffsupplementation

Sauerstoff musste bei den RSV-positiven Kindern vorübergehend in 50 Fällen ($50 / 79 = 63,29\%$) supplementiert werden. 29 der Patienten ($29 / 79 = 36,71\%$) wurden somit nicht sauerstoffpflichtig.

Wenn Sauerstoff zugeführt werden musste, so über 1 bis 14 Tage mit einer medianen Sauerstoffgabe von 3,00 Tagen, wie Abbildung 8 verdeutlicht. Der Mittelwert lag bei 4,10 Tagen, die Standardabweichung bei 2,60 Tagen.

48 RSV-negative Patienten ($48 / 73 = 65,75\%$) kamen ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr aus.

25 Kinder ($25 / 73 = 34,25\%$) wurden über 1 bis 11 Tage mit einem Median von 3,00 Tagen sauerstoffpflichtig. Der Mittelwert der zusätzlichen Sauerstoffzufuhr betrug 3,62 Tage, die Standardabweichung 2,73 Tage.

Der Unterschied ist mit $p = 0,32$ nicht statistisch signifikant.

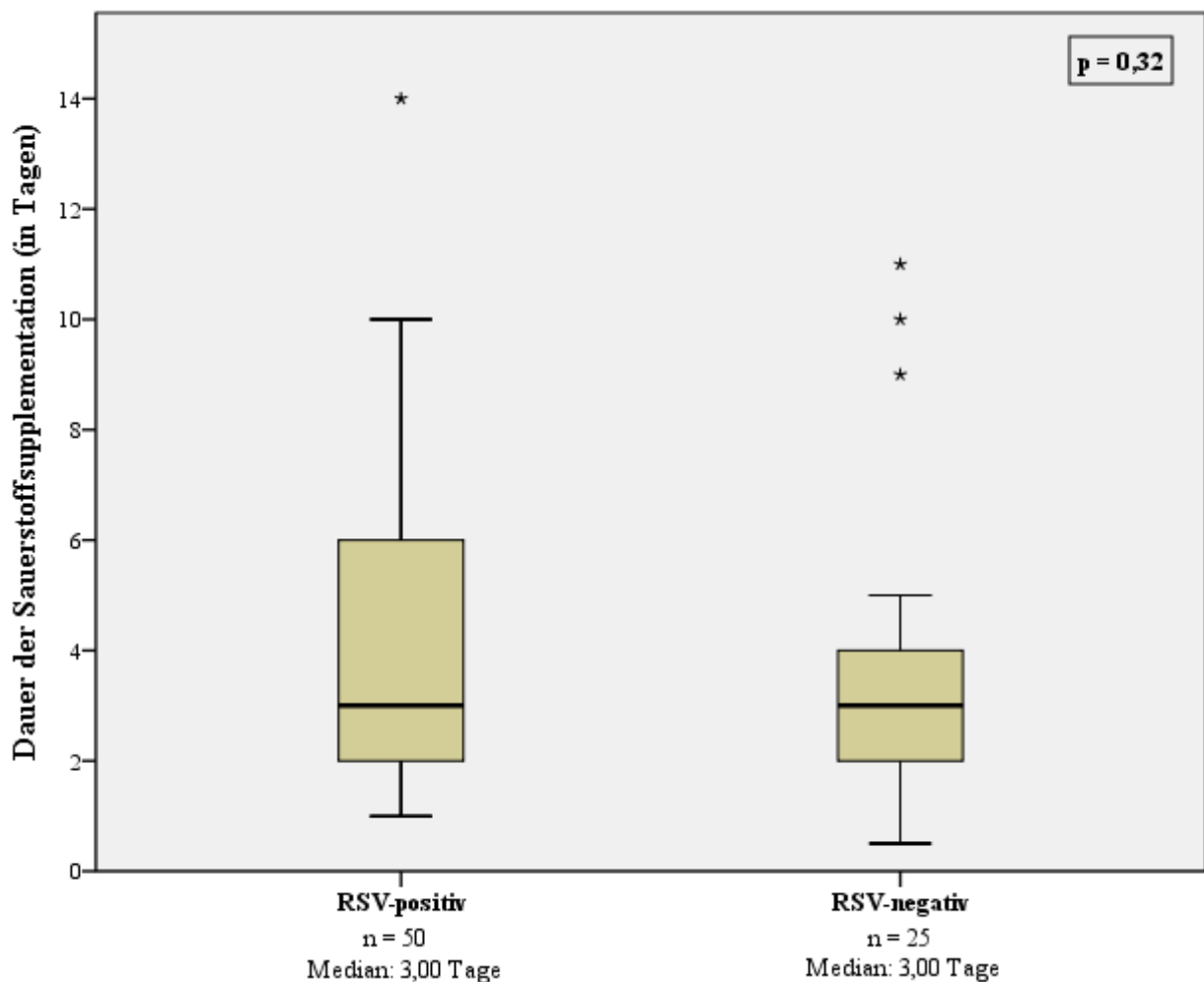


Abbildung 8: Dauer der Sauerstoffsupplementation bei RSV-positiven und RSV-negativen Patienten

4.4.1.4 Stationäre Verweildauer

Die stationäre Verweildauer der Patienten veranschaulicht Abbildung 9. Die 79 RSV-Positiven hatten einen stationären Krankenhausaufenthalt zwischen 1 und 15 Tagen mit einer medianen Verweildauer von 5,00 Tagen. Der Mittelwert betrug 4,96 Tage, die Standardabweichung 2,56 Tage.

Bei einem Patienten der RSV-Negativen fehlt die Angabe zur stationären Verweildauer. Diese erstreckte sich in den übrigen 72 Fällen über 1 bis 38 Tage. Der Median lag bei 3,00 Tagen und der Mittelwert bei 4,67 Tagen. Die Standardabweichung betrug 5,37 Tage.

Mit $p = 0,003$ ist der Unterschied statistisch signifikant.

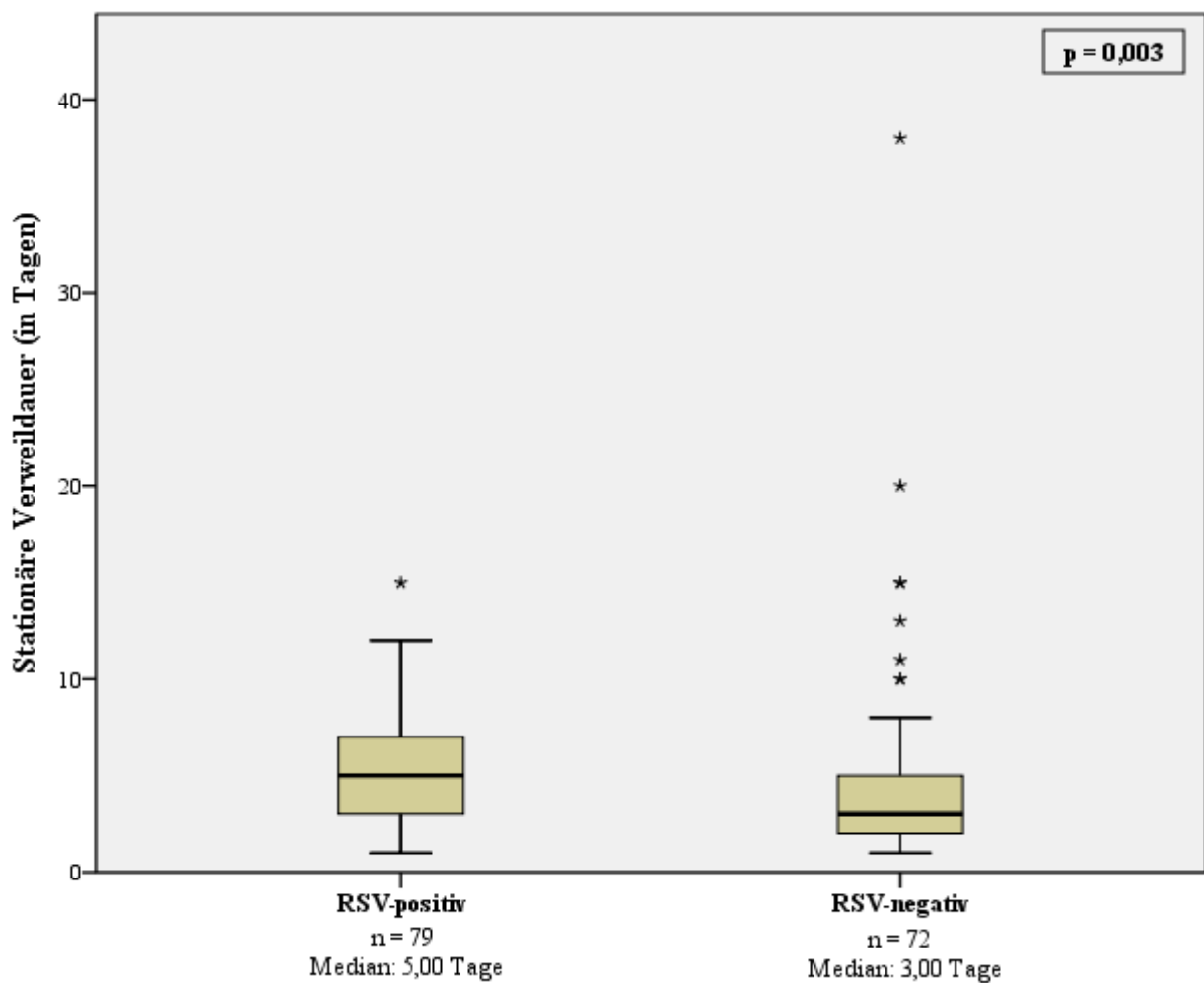


Abbildung 9: Stationäre Verweildauer bei RSV-positiven und RSV-negativen Patienten

4.4.2 Patienten ohne Risikofaktoren versus Patienten mit Risikofaktoren

Im folgenden Abschnitt wurden die Kinder, die Risikoerkrankungen aufwiesen, mit den Kindern ohne Risikofaktoren hinsichtlich des PCR-Ergebnisses, der Symptomatik, der Sauerstoffsupplementation und der stationären Verweildauer verglichen. Eine reine Auswertung der RSV-Positiven wäre zwar durchaus noch interessanter und aussagekräftiger gewesen. Hierauf wurde allerdings aufgrund der kleinen Fallzahl der RSV-positiven Kinder mit Risikofaktoren und den oft fehlenden klinischen Angaben zur initialen Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung wegen mangelnder Power bewusst verzichtet. Zur Definition der Risikofaktoren siehe Kapitel 2.1.2.

41 Patienten ($41 / 152 = 26,97\%$) wiesen risikobehaftete Vorerkrankungen auf, bei 111 Patienten ($111 / 152 = 73,03\%$) waren keine zu finden.

4.4.2.1 PCR-Ergebnis

60 Proben der Patienten ohne Risikofaktoren ($60 / 111 = 54,05\%$) wurde positiv auf RSV-RNA getestet, in den übrigen 51 Fällen ($51 / 111 = 45,95\%$) ist das Testergebnis negativ ausgefallen.

Dagegen wurden 19 Kinder mit Risikofaktoren ($19 / 41 = 46,34\%$) mit der PCR positiv auf RSV getestet, 22 Kinder ($22 / 41 = 53,66\%$) waren RSV-negativ.

Der Unterschied ist mit $p = 0,51$ nicht statistisch signifikant.

4.4.2.2 Atemfrequenz

Abbildung 10 zeigt das prozentuale Auftreten von Tachypnoe im Rahmen der stationären Aufnahme.

In der Gruppe ohne Risikofaktoren fehlen die Angaben zur Atemfrequenz in 55 Fällen. 42 Kinder ($42 / 56 = 75,00\%$) waren zum Zeitpunkt der Aufnahme tachypnoeisch, 14 Kinder ($14 / 56 = 25,00\%$) wiesen eine normale Atemfrequenz auf.

Bei 18 Kindern mit Risikofaktoren fehlen die Angaben. 19 der übrigen 23 Patienten ($19 / 23 = 82,61\%$) waren tachypnoeisch, 4 Kinder ($4 / 23 = 17,39\%$) waren eupnoeisch.

Der Unterschied ist mit $p = 0,66$ nicht statistisch signifikant.

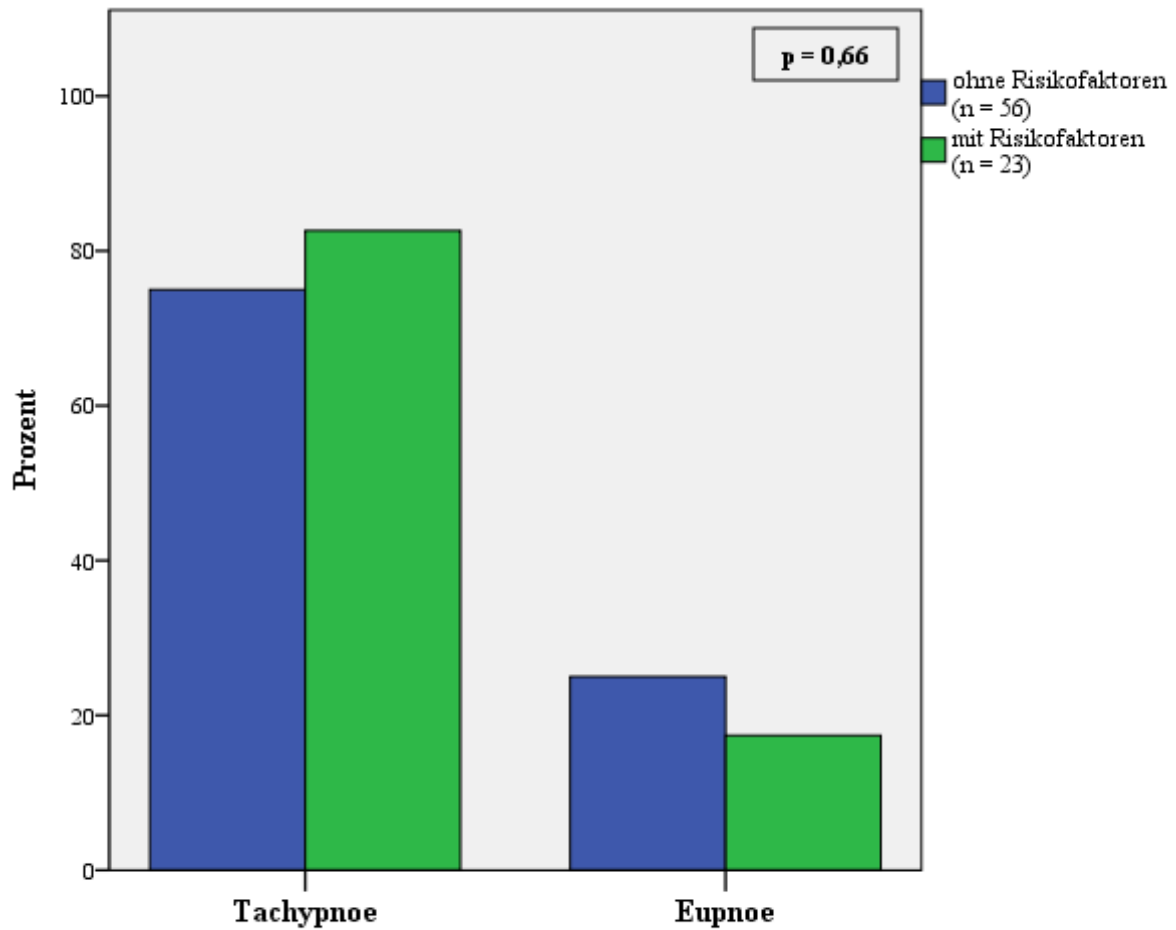


Abbildung 10: Auftreten von Tachypnoe bei stationärer Aufnahme der Patienten mit und ohne Risikofaktoren

4.4.2.3 Sauerstoffsättigung

Die initiale Sauerstoffsättigung bei stationärer Aufnahme stellt Abbildung 11 dar. Bei 21 Kindern ohne Risikofaktoren wurde die Sauerstoffsättigung nicht dokumentiert. Sie nahm bei den übrigen 90 Kindern

Werte zwischen 65% und 100% an. Der Median lag bei 96,00% und der Mittelwert bei 94,43%. Die Standardabweichung betrug 5,14%.

In 36 von 90 Fällen ($36 / 90 = 40,00\%$) war die SpO₂ somit erniedrigt, in 54 Fällen ($54 / 90 = 60,00\%$) nahm sie Normwerte an.

In der Gruppe der 41 Kinder mit Risikofaktoren fehlen die Angaben in 9 Fällen.

Die initiale Sauerstoffsättigung nahm Werte zwischen 75% und 100% an, der Median lag bei 94,00%. Der Mittelwert betrug 92,28% mit einer Standardabweichung von 5,35%.

20 Kinder ($20 / 32 = 62,50\%$) hatten eine erniedrigte initiale Sauerstoffsättigung, bei 12 Kindern ($12 / 32 = 37,50\%$) war sie normwertig.

Der Unterschied der initialen Sauerstoffsättigung zwischen beiden Gruppen ist mit $p = 0,02$ statistisch signifikant.

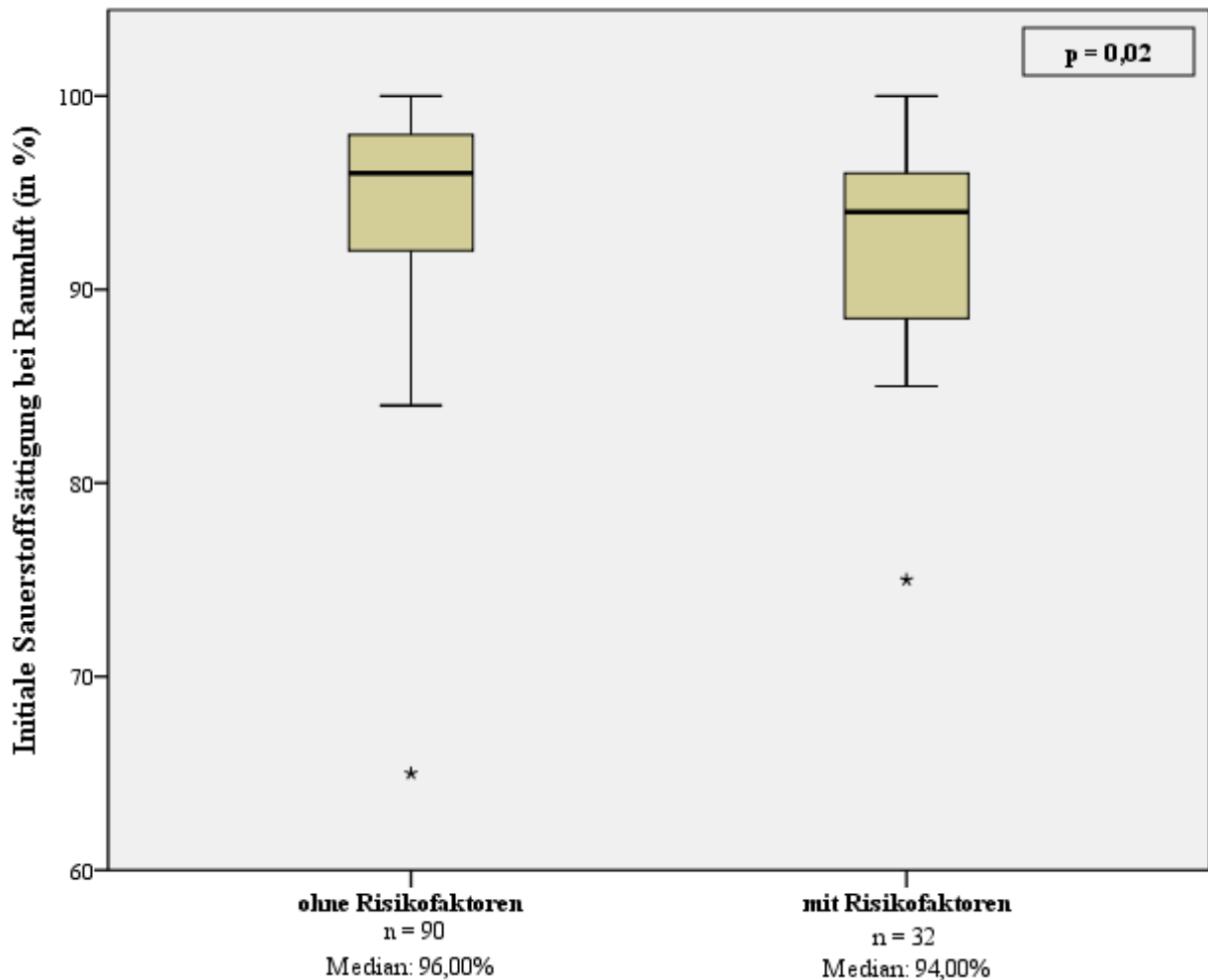


Abbildung 11: Initiale Sauerstoffsättigung bei Patienten mit und ohne Risikofaktoren

4.4.2.4 Sauerstoffsupplementation

Abbildung 12 veranschaulicht die Fälle, in denen Sauerstoff verabreicht wurde. Bei den Kindern ohne Risikofaktoren wurde eine Sauerstoffgabe in 54 Fällen ($54 / 111 = 48,65\%$) notwendig. 57 Kinder ($57 / 111 = 51,35\%$) kamen ohne zusätzlichen Sauerstoff aus. Wenn Sauerstoff gegeben wurde, so über 1 bis 10 Tage mit einem Median von 3,00 Tagen. Der Mittelwert lag bei 3,27 Tagen und die Standardabweichung bei 1,87 Tagen.

In der Gruppe mit Risikofaktoren wurde in 21 Fällen ($21 / 41 = 51,22\%$) Sauerstoff gegeben, 20 Kinder ($20 / 41 = 48,78\%$) wurden nicht sauerstoffpflichtig. Die Sauerstoffsupplementation erstreckte sich über 1

bis 14 Tage mit einem Median von 5,00 Tagen. Der Mittelwert betrug 5,67 Tage mit einer Standardabweichung von 3,47 Tagen.

Der Unterschied ist mit $p = 0,16$ nicht statistisch signifikant.

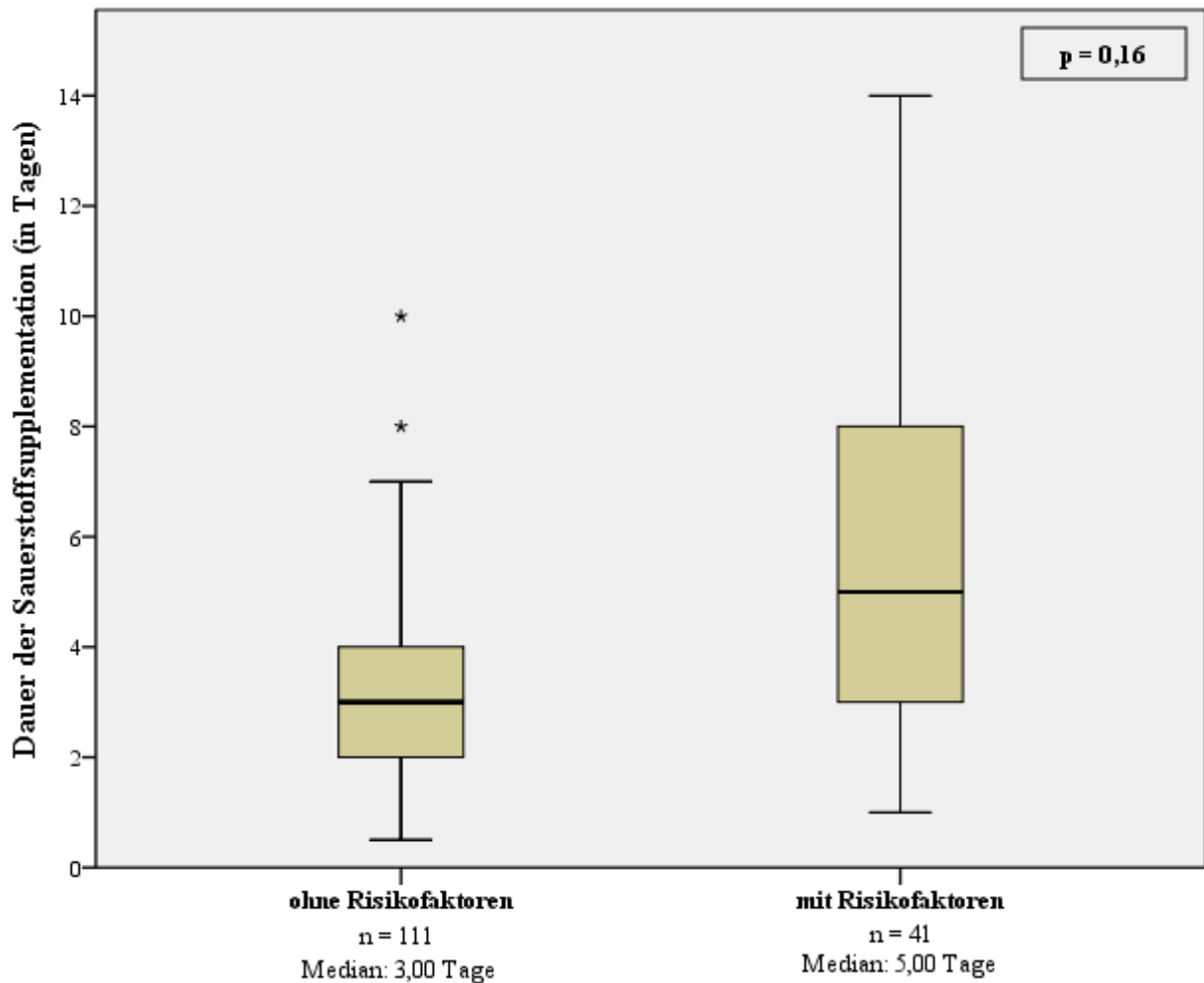


Abbildung 12: Dauer der Sauerstoffsupplementation bei Patienten mit und ohne Risikofaktoren

4.4.2.5 Stationäre Verweildauer

Die stationäre Verweildauer ist in Abbildung 13 dargestellt. In einem Fall der Kinder ohne Risikofaktoren fehlt die Angabe zur Dauer des Krankenhausaufenthalts. Die übrigen 110 Patienten waren zwischen 1 und

15 Tagen stationär behandlungsbedürftig, die mediane Verweildauer lag bei 4,00 Tagen. Der Mittelwert lag bei 4,09 Tagen und die Standardabweichung bei 2,38 Tagen.

Die Kinder mit Risikofaktoren waren zwischen 1 und 38 Tagen stationär behandlungsbedürftig. Der Median betrug 5,00 Tage und der Mittelwert 6,78 Tage. Die Standardabweichung lag bei 6,58 Tagen.

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist mit $p = 0,01$ statistisch signifikant.

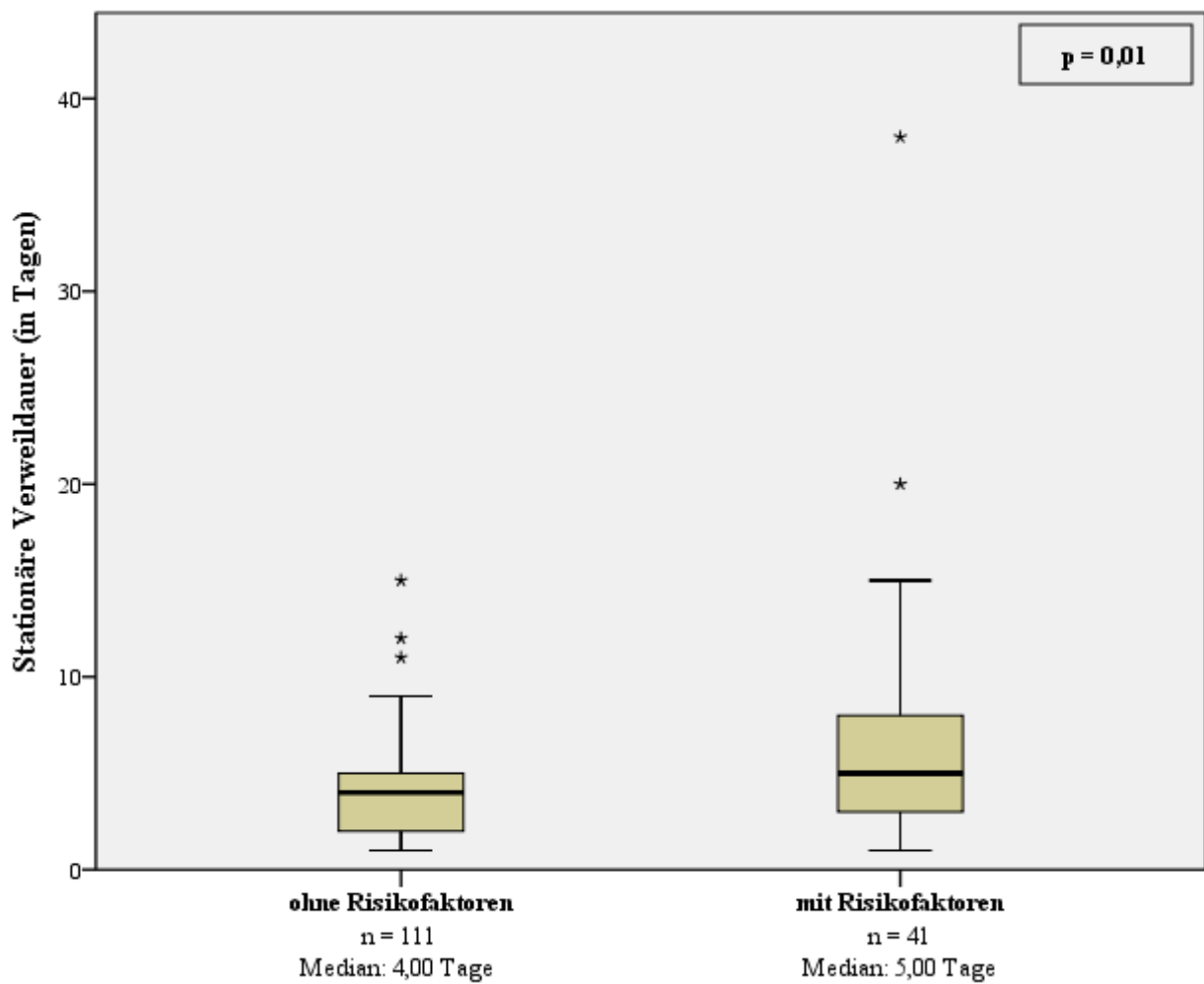


Abbildung 13: Stationäre Verweildauer bei Patienten mit und ohne Risikofaktoren

5 Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Da unsere Patientenkollektive in diesem Kapitel hauptsächlich mit den Kollektiven dreier Studien verglichen werden, folgt nun zuallererst eine nähere Erläuterung dieser Studien. Im Folgenden geht es nun um das jeweilige Gesamtkollektiv und somit um alle Studienteilnehmer, obgleich RSV-positiv oder RSV-negativ. Es wird daher in den erwähnten Studien nicht immer auf die jeweilige RSV-Rate eingegangen oder diese genannt.

Eine US-amerikanische Studie von Corneli et al. [34] befasste sich mit pädiatrischen Patienten, die mit einer Bronchiolitis - unabhängig des verursachenden viralen Erregers- in einer Notaufnahme vorstellig wurden. Ziel der Studie war die Identifizierung von Faktoren, die eng mit einer stationären Aufnahme und einer langen stationären Verweildauer zusammenhängen. Dazu wurden Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie über eine Behandlung mit Dexamethason bei Bronchiolitis [75] aus 20 verschiedenen Notaufnahmen zusammengetragen. Kinder mit einem Alter zwischen 2 und 12 Monaten, die sich innerhalb dreier saisonaler Perioden von Januar 2004 bis April 2006 (je von November bis April) mit Bronchiolitis vorstellten, wurden in die Studie aufgenommen. Von der Studie ausgeschlossen wurden Frühgeborene < 36. SSW, Kinder mit kongenitaler Herzerkrankung, chronischer Lungenerkrankung, einer Immunschwäche, einer Kortikosteroidbehandlung in den letzten 14 Tagen sowie einer aktiven Varizelleninfektion. Es wurden neben Herzfrequenz und Körpertemperatur auch die initiale Atemfrequenz sowie die initiale Sauerstoffsättigung durch Pulsoxymetrie gemessen und notiert. Das Patientenkollektiv bestand aus 598 Patienten. Die Daten der 240 Kinder, die im Rahmen der Vorstellung in der Notaufnahme auch stationär aufgenommen wurden, dienten zum Vergleich mit den Patientenkollektiven unserer Studie.

Eine europäische Studie von Petrarca et al. [37] untersuchte klinische und serologische Unterschiede bei Kindern mit Bronchiolitis zwischen Monoinfektionen und Coinfektionen verschiedener viraler Atemwegserreger. Nachgewiesene Erreger waren RSV, Rhinovirus, Bocavirus, Metapneumovirus, Influenzavirus, Parainfluenzavirus, Coronavirus sowie Adenovirus. Näher eingegangen wurde neben der allgemeinen Untersuchung unabhängig des bzw. der nachgewiesenen Erreger auf die Mono- sowie Coinfektionen bei RSV-positiven sowie bei Rhinovirus-positiven Patienten. Zum Vergleich mit unseren

Patientenkollektiven dienten allerdings die Daten des Gesamtkollektivs ohne genauere Differenzierung der verschiedenen Viren, da auch in unseren Patientenkollektiven neben RSV noch andere virale Erreger Ursache der Atemwegsinfekte darstellten. In die Studie aufgenommen wurden 486 Kinder, die über 12 aufeinander folgende saisonale Perioden (jeweils von Oktober bis Mai von 2004 bis 2016) in der Notaufnahme der Universitätsklinik La Sapienza in Rom aufgrund einer viralen Bronchiolitis vorstellig und hospitalisiert wurden. Die Patienten hatten ein Alter von < 12 Monaten. Auch hier wurden Frühgeborene und Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen, kongenitalen Herzfehlern und Immunschwäche ausgeschlossen. Mit 75,1% wurde RSV als häufigstes Virus nachgewiesen.

Eine prospektive deutsche Studie von Franz et al. [35] diente der Untersuchung der Korrelation von Viruslast und viraler und bakterieller Coinfektion mit der Krankheitsschwere aufgrund akuter Atemwegsinfekte hospitalisierter Kinder. In die Studie aufgenommen wurden alle Kinder ≤ 16 Jahre, die von November 2006 bis Oktober 2008 in der Universitätsklinik Düsseldorf oder im Evangelischen Krankenhaus in Düsseldorf aufgrund einer akuten Infektion der unteren Atemwege stationär aufgenommen wurden. Von der Studie ausgeschlossen wurden nur Patienten mit Immunschwäche.

5.1.1 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs bei Quidel[®] war nahezu ausgeglichen. Hier waren es 58,90% Jungen. Bei BD gab es mit 67,61% eine größere Anzahl männlicher Patienten. Das männliche Geschlecht an sich stellt einen Risikofaktor dar [25]. Somit macht die in unserer Studie vorliegende Geschlechterverteilung der aufgrund eines akuten Atemwegsinfektes hospitalisierten Kinder durchaus Sinn. Petrarca et al. [37] wies mit 54,12% männlichen Patienten eine eher ausgeglichene Geschlechterverteilung unter den stationär behandlungsbedürftigen Kindern auf. In der Studie von Franz et al. [35] gab es wie auch bei uns mit 60% eine etwas höhere Präsenz männlicher Patienten.

5.1.2 Alter

Obwohl das älteste Kind, das im Rahmen unserer Studie stationär behandlungsbedürftig wurde, bei Quidel[®] 10 Jahre und bei BD 8 Jahre alt war, befand sich der Großteil der Patienten im Säuglings- bzw. Kleinkindalter. Sowohl bei Quidel[®] (82,89%) als auch bei BD (78,95%) wiesen ca. 80% der Patienten ein Alter von < 2 Jahren auf. Das mediane Alter lag bei 10,50 Monaten (Quidel[®]) bzw. bei 6 Monaten (BD). Da mit der Vollendung des 2. Lebensjahres ca. 98% der Kinder bereits eine Primärinfektion mit RSV

durchlaufen haben [46, 62] und die Primärinfektion meist einen schwereren Verlauf mit ausgeprägterer Symptomatik nimmt [52], ist diese Altersverteilung schlüssig. Die jüngeren Patienten sind eher von einer stationären Behandlungsbedürftigkeit betroffen und daher in unserem Patientenkollektiv vertreten. Die mit einer Bronchiolitis stationär behandlungsbedürftigen Patienten von Corneli et al. [34] wiesen ein mittleres Alter von 4,8 Monaten auf, welches mit unseren Ergebnissen vergleichbar ist. Die italienische Studie von Petrarca et al. [37] zeigte ein medianes Alter von 2,03 Monaten. Die Patienten der deutschen Studie von Franz et al. [35] hatten ein medianes Alter von 0,8 Jahren, was umgerechnet einem Alter von 9,6 Monaten entspricht. Auch diese beiden Studien zeigen somit eine Altersverteilung zugunsten des Säuglings- und Kleinkindalters. 72% des Patientenkollektivs bei Franz et al. [35] war < 2 Jahren alt. Diese Zahl fällt etwas kleiner aus als die 82,89% bzw. 78,95% unserer Studie, ist aber mit diesen vergleichbar. Auch andere diagnostische RSV-Studien, die in Kapitel 5.2 näher erläutert werden, zeigen ein medianes Alter von 1,8 Jahren [67], 7,7 Monaten [59] und 11 Monaten [65], welches somit jeweils der Altersverteilung unserer Patientenkollektive ähnelt.

5.1.3 Risikofaktoren

Bei Quidel[®] waren bei einem Drittel, bei BD bei einem Fünftel der Patienten Risikofaktoren bzw. risikobehaftete Vorerkrankungen zu eruieren. Dabei waren mit 33 Fällen die meisten Risikokinder Frühgeborene. Eine bronchopulmonale Dysplasie wiesen vier von ihnen zusätzlich auf. Zwei Kinder litten an Mukoviszidose, vier an Trisomie 21. In 48% der Fälle und somit etwas häufiger als in unserer Studie hatten die Kinder der Studie von Franz et al. [35] Risikofaktoren. Allerdings stand auch hier neben pulmonalen Erkrankungen (18%) die Frühgeburtlichkeit (17%) an oberer Stelle, nachfolgend die Herzerkrankungen (7%). Letztere waren bei unseren Patienten keine zu finden.

5.1.4 Klinische Symptomatik

Mit 74,51% (Quidel[®]) und 82,14% (BD) waren die Kinder in der Mehrzahl der Fälle bei der stationären Aufnahme tachypnoeisch. In der US-amerikanischen Studie [34] zeigten die Kinder bei stationärer Aufnahme eine mittlere Atemfrequenz von 55,8 Atemzügen pro Minute. Da die Probanden dieser Studie allesamt < 12 Monate alt waren, entspricht dieser mittlere Wert also dem Vorliegen einer Tachypnoe. Dieser Mittelwert legt in Zusammenschau mit unseren Ergebnissen nahe, dass die Mehrheit der Kinder mit stationär behandlungsbedürftiger Atemwegsinfektion tachypnoeisch sind.

Etwas weniger als die Hälfte hatten sowohl bei Quidel® (43,14%) als auch bei BD (47,89%) eine initial erniedrigte Sauerstoffsättigung. Der mediane Sättigungswert lag mit 95,00% bei beiden auf gleicher Höhe. Die mittlere Sättigung lag bei 94,02% (Quidel®) und 93,76% (BD). In der Studie von Corneli et al. [34] lag der Mittelwert der initialen Sättigung der stationär behandlungsbedürftigen Kinder mit 95,7% in einem ähnlichen Bereich.

Ebenso etwa die Hälfte aller Kinder wurde während ihres stationären Aufenthalts sauerstoffpflichtig. In 53,95% (Quidel®) und 44,74% (BD) musste Sauerstoff vorübergehend supplementiert werden. In beiden Patientenkollektiven lag die mediane Dauer der Sauerstoffgabe bei 3,00 Tagen. In der Studie von Petrarca et al. [37] erhielt nur ein Viertel der Patienten zusätzlichen Sauerstoff (23,2% bei nur einem nachgewiesenen Virus, 23,6% bei mehreren nachgewiesenen Viren). Allerdings sei hier zu betonen, dass alle Kinder mit risikobehafteten Vorerkrankungen und somit möglicherweise diejenigen mit besonders ausgeprägter Symptomatik bereits im Voraus aus der Studie ausgeschlossen wurden.

5.1.5 Stationäre Verweildauer

Die Patienten waren sowohl bei Quidel® als auch bei BD über eine mediane Dauer von 4,00 Tagen stationär behandlungsbedürftig. Bei Corneli et al. [34] ergab sich eine mediane Verweildauer von 2 Tagen. Die Studie von Petrarca et al. [37] ergab eine mediane stationäre Verweildauer von 5 Tagen bei nur einem nachgewiesenen Virus bzw. von 4 Tagen bei mehreren nachgewiesenen Viren und deckt sich somit mit unserem Ergebnis.

5.1.6 Coinfektionen

Obwohl RSV mit 39 (Quidel®) bzw. 40 (BD) positiven PCR-Testungen und somit 46,20% (79 / 171) insgesamt der mit Abstand am häufigsten nachgewiesene Erreger war, wurde mittels PCR in einigen Fällen auch positiv auf andere virale Atemwegserreger getestet. Bei Quidel® folgen mit 17 Fällen das Rhinovirus, das Parainfluenzavirus (n = 6), das Metapneumovirus (n = 5), das Coronavirus (n = 5), das Bocavirus (n = 4), das Adenovirus (n = 4) und Influenza A/H1N1 (n = 3). In 8 Fällen handelte es sich um eine RSV-Infektion mit zusätzlicher viraler Coinfektion. Bei BD folgen RSV ebenfalls das Rhinovirus (n = 13), das Coronavirus (n = 7), das Parainfluenzavirus (n = 6), das Bocavirus (n = 6), das Parechovirus (n = 5), das Adenovirus (n = 5), Influenza A/H1N1 (n = 2), das Metapneumovirus (n = 2) und das Enterovirus (n = 2). 13 der RSV-Positiven wiesen eine zusätzliche virale Coinfektion auf. Insgesamt gab

es in 35 Fällen (Quidel[®]: 13 Fälle, BD: 22 Fälle) und somit bei 23,03% aller Kinder (35 / 152) eine Coinfektion mit zwei viralen Erregern.

Auch in der Studie von Franz et al. [35] war RSV mit 51% das häufigste nachgewiesene Virus, was dahingehend mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. In weiteren 28% wurde positiv auf Rhinovirus getestet, in je 9% auf Adenovirus und Bocavirus. Zählt man in unserer Studie die Häufigkeiten eines Rhinovirusnachweises bei Quidel[®] und BD zusammen, so war auch hier das Rhinovirus mit 30 Fällen (30 / 171 = 17,54%) nach RSV der zweithäufigste Erreger. Als dritthäufigster Erreger traten bei uns mit insgesamt je 12 Fällen (12 / 171 = 7,02%) Coronavirus sowie Parainfluenzavirus auf. Nachfolgend dann mit 10 Fällen (10 / 171 = 5,58%) Bocavirus sowie mit 9 Fällen (9 / 171 = 5,26%) Adenovirus. Darüber hinaus wurde bei Franz et al. [35] auch positiv auf Parainfluenzavirus, Enterovirus, Metapneumovirus, Influenza A-Virus, Coronavirus und Influenza B-Virus getestet (in absteigender Prozentzahl). Virale Coinfektionen gab es in 34% der Fälle, also etwas häufiger als in unserer Studie.

Ein bakterieller, mit Antibiotika zu behandelnder, pulmonaler Erkrankungszustand ist bei Quidel[®] und BD in je 6 Fällen aufgetreten: Insgesamt war in unserer Studie in 5 Fällen *Hämophilus influenzae* der Auslöser, in je 3 Fällen *Moraxella catarrhalis* und *Klebsiella oxytoca* und in einem Fall *Pseudomonas aeruginosa*. Auch in der Studie von Franz et al. [35] wurden bakterielle Erreger nachgewiesen. Hier wurden *Hämophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* am häufigsten detektiert. Obwohl in der Studie aus Düsseldorf nicht wie in unserer Studie unterschieden wurde, ob es sich bei den bakteriellen Nachweisen um eine antibiotikapflichtige pulmonale Infektion mit klinischer Relevanz und Konsequenz oder nur um eine harmlose bakterielle Besiedelung handelte, sind sowohl *Hämophilus influenzae* als auch *Moraxella catarrhalis* ebenfalls in unserer Evaluation die häufigsten beiden ursächlichen Bakterien für die Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie gewesen.

5.2 Diagnostische Kenngrößen

In unserer Studie zeigte der Schnelltest von Quidel[®] mit 71,80% eine deutlich niedrigere Sensitivität als der Schnelltest von BD mit 82,50%, obgleich dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war ($p = 0,39$). Der Hersteller Quidel[®] gibt in seiner Packungsbeilage bei Detektion des Virus aus Nasopharyngealabstrichen eine Sensitivität von 86% (95%-KI: 80 - 91%) [3] an. Allerdings diene bei dieser Testung nicht die PCR, sondern die Zellkultur als Referenzmethode. Die Ergebnisse zahlreicher

Studien weisen darauf hin, dass die PCR der klassischen Zellkultur hinsichtlich Sensitivität überlegen ist [6, 61, 68] und sich daher besser als Referenzmethode eignet als die Testung mittels Zellkultur. Der Hersteller BD gibt für die Verwendung von Nasopharyngealaspiraten eine Sensitivität von 76,9% (95%-KI: 68,2% - 84,2%) [2] an. Die genaue Art der von den von BD Directigen™ EZ RSV getesteten Proben lässt sich aufgrund der retrospektiven Erfassung dieser Daten aus Krankenakten nicht mehr exakt offenlegen. Da im allgemeinen Klinikalltag in der Regel Nasopharyngealaspirate verwendet wurden, wird hier mit diesem Wert verglichen. Für einzelne Testungen, bei denen Nasopharyngealabstriche genutzt wurden, soll allerdings auch der Wert für diese Art der Proben angegeben werden. Für Nasopharyngealabstriche wird vom Hersteller BD [2] sogar nur eine Sensitivität von 66,7% (95%-KI: 47,2 - 82,7%) angegeben. Auch bei BD wurde vom Hersteller als Referenzmethode auf die Zellkultur zurückgegriffen. Somit schneidet die Detektion mittels BD Directigen™ EZ RSV in unserer Studie überraschenderweise sogar besser ab als in der Packungsbeilage beschrieben. Die von den Herstellern angegebenen Spezifitäten lauten 97% (95%-KI: 96 - 98%) bei Quidel® sowie 91,7% (95%-KI: 87,7 - 94,5%) für Nasopharyngealaspirate bzw. 91,6% (95%-KI: 87,3 - 94,8%) für Nasopharyngealabstriche bei BD. Im Vergleich dazu fielen die Spezifitäten unserer Studie überraschenderweise deutlich schlechter aus (Quidel® 72,97%, BD 72,22%).

Eine amerikanische prospektive Studie von Kanwar et al. [59] testete am Children's Mercy Hospital and Clinics in Kansas City über 10 Wochen von Februar bis April 2014 200 Proben von Kindern unter 18 Jahren jeweils mit dem Quidel® Sofia® RSV FIA und dem BD™ Veritor System RSV und verglich die Ergebnisse mit der real-time PCR als Referenzmethode. Bei 30 (30 / 200 = 15,00%) Patientenproben handelte es sich um Nasopharyngealaspirate, 170 (170 / 200 = 85,00%) waren Nasopharyngealabstriche. Zur Probenentnahme wurden wie auch in unserer Studie UTM Tupfer der Firma Copan verwendet. Das mediane Alter der Kinder betrug 7,7 Monate (1 Woche - 7 Jahre). Es handelte sich um 101 Proben männlicher sowie 99 Proben weiblicher pädiatrischer Patienten. 104 der 200 Patientenproben (104 / 200 = 52,00%) wurden mittels PCR positiv auf RSV getestet. Von diesen Proben hat das Schnelltestgerät von Quidel® 84 richtig positiv detektiert. Falsch negativ lag das Testgerät in 20 Fällen. Die Falsch-Negativ-Rate lag somit bei 19,23% (20 / 104). Die Sensitivität lag bei 80,77% (95%-KI: 71,6 - 87,6) und somit deutlich höher als in unserer prospektiven Studie. Falsch positiv lag das Testgerät in keinem der Fälle. Die Spezifität von somit 100% deckt sich somit mit dem vom Hersteller Quidel® in der Packungsbeilage angegebenen Wert [3].

Eine europäische Studie von Bruning et al. [60] testete hingegen im Zeitraum von Dezember 2013 bis Februar 2014 am Academic Medical Center in Amsterdam 66 Proben von Kindern, die Symptome eines respiratorischen Atemwegsinfektes aufwiesen. Eine Multiplex real-time PCR diente als Referenzmethode.

Es wurden Nasopharyngealabstriche mit Tupfern der Firma COPAN sowie Nasopharyngealaspirate zur Testung verwendet. In 2 Fällen gab es ein ungültiges Ergebnis, diese beiden Proben wurden somit aus der Auswertung rausgenommen. 24 der 64 gültigen Proben wurden mittels PCR positiv auf RSV getestet. Von diesen 24 Proben detektierte das Testgerät von Quidel® 18 Proben richtig positiv, in 6 Fällen (25,00%) lag es somit falsch negativ. Die Sensitivität lag in dieser Studie bei 75,00%. Falsch positiv lag Quidel® Sofia® bei einer Probe, die Spezifität ergab somit 97,50%.

Eine französische Studie von Tran et al. [61] testete am Caen University Hospital 401 Nasopharyngealabstriche mit Quidel® Sofia® RSV FIA, mittels Zellkultivierung (MRC5-Zellen) sowie der PCR als Referenzmethode. Die Probengruppen wurden in eine Gruppe von Kindern unter 2 Jahren (n = 199), eine Gruppe von 2 - 15-jährigen Patienten (n = 100) sowie eine Gruppe von > 15-jährigen Patienten (Erwachsene, n = 102) aufgeteilt. Die Sensitivität der gesamten Kohorte von Tran et al. [61] ergab 78,8% (95%-KI: 70,6 - 85,7%). Diese spaltet sich in 95,0% (< 2-Jährige), 45,0% (2 - 15-Jährige) sowie 59,0% (> 15-Jährige) auf. Die Tatsache, dass die Sensitivität bei den < 2-jährigen Patienten nahe an 100% lag und im Vergleich zu den anderen Altersgruppen wesentlich höher ausfiel, wird damit erklärt, dass die virale Replikation während der ersten RSV-Infektion aufgrund der noch fehlenden Immunität stärker ausgeprägt ist als bei Zweitinfektionen [62]. Bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr sind nahezu alle Kinder mindestens einmal mit dem Virus in Kontakt gekommen [46] und haben somit ihre Primärinfektion bereits durchlebt. In unserer Studie hatten sowohl bei Quidel® als auch bei BD jeweils ca. 80% der Patienten ein Alter von < 2 Jahren (Quidel®: 82,89%, BD: 78,95%) und bildeten somit beste Voraussetzungen zur Testung. Hervorzuheben ist auch, dass die Sensitivität der Zellkultivierung im Vergleich zur PCR lediglich 42,2% beträgt. Die Spezifität der gesamten Kohorte von Tran et al. [61] lag bei 98,5% (95%-KI: 96,4 - 99,6%; < 2-Jährigen: 99,0%, 2 - 15-Jährigen: 97,5%, > 15-Jährigen: 100%). Hinsichtlich der Spezifität gab es also keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen.

In einer deutschen Studie von Tuttle et al. [67] wurden an der Charité in Berlin 696 Proben pädiatrischer Patienten < 18 Jahren mit dem Schnelltestgerät Quidel® Sofia® sowohl auf Influenza als auch auf RSV getestet. In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die mit Fieber und anderen Symptomen eines akuten Atemwegsinfekts wie beispielsweise Husten vom Dezember 2013 bis zum April 2014 vorstellig wurden. Die Kohorte hatte ein medianes Alter von 1,8 Jahren und bestand zu 55% aus männlichen Patienten. Es wurden Nasopharyngealabstriche verwendet. Als Referenzmethode diente eine real-time PCR sowie zum Vergleich die klassische Zellkultur. Die PCR detektierte 145 Proben RSV-positiv. Die Testung mittels Quidel® Sofia® ergab eine Sensitivität von 78,6% (95%-KI: 72,8 - 83,5%) sowie eine Spezifität von 93,9% (95%-KI: 92,3 - 95,2%). Wie auch in der Studie von Tran et al. [61] wurden die

Proben weiter unterteilt in Proben von Kindern < 2 Jahren sowie ≥ 2 Jahren. Vergleichbar mit der anderen Untersuchung zeigte sich auch hier erstaunlicherweise in der Gruppe < 2 Jahren eine höhere Sensitivität (81,8%) als in der Gruppe der älteren Kinder (68,6%). Mit der Viruskultur als Referenzmethode dagegen ergab sich eine Sensitivität von 90,4% bei der gesamten Kohorte. Dies wiederum betont, dass diese diagnostische Methode der RSV-Detektion eine weniger sensitivere darstellt als die der PCR und erklärt wiederum auch unsere im Vergleich zu den Herstellerangaben deutlich niedriger ausfallende Sensitivität des Quidel[®] Sofia[®]. Auffällig ist hierbei allerdings, dass das Testgerät von BD in unserer Studie wiederum mit 82,50% eine deutlich höhere Sensitivität aufweist als vom Hersteller angegeben (Sensitivität bei Verwendung von Nasopharyngealinspiraten: 76,9%, bei Verwendung von Nasopharyngealabstrichen: 66,7%) [2], obwohl dort nicht wie in unserer Studie die PCR, sondern ebenfalls die Zellkultivierung als Referenzmethode verwendet wurde.

Eine Studie, die sowohl das Schnelltestgerät von Quidel[®] als auch das von BD mit der PCR als Referenzmethode verglichen hat, ist von Leonardi et al. [63]. Hier wurden insgesamt 230 Nasopharyngealabstriche von Patienten mit symptomatischen Atemwegsinfekten (inklusive "flu-like symptoms" [63], Bronchiolitis und Pneumonie) mittels vier RSV-Schnelltestgeräten, darunter auch der BD Directigen[™] und der Quidel[®] Sofia[®] getestet und mit einer real-time PCR verglichen. Die Proben stammten allerdings nicht nur von pädiatrischen Patienten, sondern auch von Erwachsenen. 40 der 230 Proben (17,39%) wurden mit der PCR positiv auf RSV getestet. Von diesen 40 Proben hat das Gerät von Quidel[®] 34, das Gerät von BD 28 richtig positiv detektiert. 6 (Quidel[®]) bzw. 12 Proben (BD) wurden somit falsch negativ getestet. Die Sensitivität lag bei Quidel[®] bei 85,0%, bei BD bei 70%. Das Testgerät von Quidel[®] schnitt in dieser Studie folglich mit einer besseren Sensitivität ab als das Testgerät von BD. Falsch positiv waren bei Quidel[®] 7 getestete Proben, bei BD sogar nur eine, was bei 190 RSV-negativen Proben einer Falsch-Positiv-Rate von nur 3,68% (Quidel[®]) bzw. 0,53% (BD) entspricht. Es ergaben sich Spezifitäten von 96,3% bei Quidel[®] sowie 99,5% bei BD, welche somit vergleichbar waren.

Es existieren auch weitere Studien, die der Evaluation des Schnelltestgerätes BD Directigen[™] dienen. Kuroiwa et al. [65] verglich zwei immunchromatographische RSV-Schnelltests, darunter den BD Directigen[™], mit einer Multiplex RT-PCR als Referenzmethode. Insgesamt 102 Nasopharyngealabstriche von pädiatrischen Patienten, die zwischen 8 Tagen und 9 Jahren alt waren, wurden 2003 - 2004 auf RSV getestet. Virale RNA waren mittels PCR in 79 Fällen (77,5%) nachweisbar. Das Testgerät wies mit 55 richtig positiven Testergebnissen eine Sensitivität von 69,6% auf. Falsch negativ waren 24 Proben ($24 / 79 = 30,38\%$). Die Falsch-Negativ-Rate lag somit im höheren Bereich als in unserer Studie (17,50%). Die Spezifität lag mit 23 von 23 richtig negativen Testergebnissen bei 100%. Kuroiwa et al. [65] untergliederte die Anzahl der richtig positiv detektierten Proben noch in eine RSV-A-

und RSV-B-Untergruppe. Hier zeigte der höhere Anteil richtig positiver Testergebnisse bei dem RSV-B (12 / 16 = 75,0%) im Vergleich zu RSV-A (43 / 63 = 68,3%) auffällig. Diese Tendenz zeigte sich auch bei dem anderen getesteten Gerät in dieser Studie (SAS RSV Test, SA Scientific, San Antonio, Tex), war aber bei beiden Geräten nicht statistisch signifikant. Der Anteil der RSV-B-Untergruppe entsprach auch nur einem Fünftel aller RSV-Fälle, wodurch die Aussagekraft dieser Tendenzen auf jeden Fall kritisch betrachtet werden sollte, aber ein Zusammenhang sicherlich denkbar wäre.

Eine weitere Studie von Vaz-de-lima et al. [66] untersuchte in 3 verschiedenen Kliniken in São Paulo 306 Nasopharyngealabstriche und -aspirate von Kindern unter 5 Jahren, die an akuten Atemwegsinfekten erkrankt waren. 132 Proben (43,1%) wurden mittels RT-PCR positiv auf RSV getestet. Die Sensitivität des Schnelltests BD Directigen™ EZ RSV im Vergleich zur RT-PCR als Referenzmethode betrug 79,5%, die Spezifität 95,4%.

Zusammenfassend bewegen sich die Sensitivitäten des Quidel® Sofia® in anderen Studien mit einer Ausnahme [Bruning et al., 60] in einem durchaus höheren Bereich als unsere Sensitivität von 71,80%. Tabelle 7 veranschaulicht noch einmal die Ergebnisse der zitierten Studien. Die dort berechneten Sensitivitäten lagen allesamt unter dem vom Hersteller Quidel® angegebenen Wert von 86% [3]. Lediglich die Sensitivität der Studie von Leonardi et al. [63] gleicht mit 85,0% nahezu dem von Quidel® aufgeführten Wert. Dennoch fielen die Sensitivitäten aller anderen Studien höher aus als die unserer prospektiven Evaluation. Auffällig sind vor allem auch die Spezifitäten unserer Studie: Diese lagen bei beiden Schnelltestgeräten nur bei etwas mehr als 70%. Dagegen lagen die Spezifitäten der übrigen Studien allesamt in einem ähnlich hohen Bereich zwischen 90 und 100%.

	Quidel® Sofia®		BD Directigen™	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
Unsere Studie	71,80%	72,97%	82,50%	72,22%
Herstellerangaben [2, 3]	86%	97%	76,9%	91,6%
Kanwar et al. [59]	80,77%	100%		
Bruning et al. [60]	75,00%	97,50%		
Tran et al. [61]	78,8%	98,5%		
Tuttle et al. [67]	78,6%	93,9%		
Leonardi et al. [68]	85,0%	96,3%	70%	99,5%
Kuroiwa et al. [65]			69,6%	100%
Vaz-de-lima et al. [66]			79,5%	95,4%

Tabelle 7: Übersicht über die Sensitivitäten und Spezifitäten aller zitierten Studien

Ein Grund für die in unserer Studie vor allem bei Quidel® mit 28,21% (BD 17,50%) häufig aufgetretenen falsch negativen Testergebnisse, bei denen die Patienten irrtümlich als RSV-negativ getestet wurden, könnten falsch entnommene Patientenproben sein. Wurde im Rahmen der Aufnahmeroutine bei den jungen und oft unruhigen, kranken Kindern beispielsweise fälschlicherweise ein vorderer, nasaler Abstrich statt eines tieferen Abstrichs des Nasopharyngealraums genommen, könnte dies eine Auswirkung auf die Höhe der Viruslast in der gewonnenen Patientenprobe erzielt haben. Dies wiederum könnte die Testgenauigkeit des Schnelltestgerätes verringert haben, wohingegen die PCR dennoch zur Amplifikation des Virusgenoms im Stande gewesen sein könnte. Die Ergebnisse einiger Studien wie auch die oben beschriebene von Tuttle et al. [67] weisen darauf hin, dass die Viruslast im Nasopharyngealraum höher ist als im nasalen Raum [56, 64]. Die Sensitivität des Testgeräts von Quidel® fiel wie bereits zuvor erwähnt sowohl bei Tran et al. (95,0%) [61] als auch bei Tuttle et al. (81,8%) [67] gerade in den jüngeren Altersgruppen höher aus, wohingegen die in unserer Studie gemessene Sensitivität trotz eines Alters von < 2 Jahren bei mehr als 80% der Kinder mit 71,80% niedriger ausfiel. Diese Tatsache könnte ebenfalls durch die gerade in dieser Altersgruppe erhöhte Schwierigkeit der korrekten Probengewinnung im alltäglichen klinischen Umfeld erklärt werden.

Darüber hinaus wurden zur Evaluation des Gerätes von Quidel® jeweils zwei Patientenproben entnommen, je eine für den Schnelltest und eine für die PCR. Die Notwendigkeit der zweimaligen

Probengewinnung könnte ebenfalls in einigen Fällen zu nur oberflächlich entnommenen Abstrichen geführt haben.

Bei der retrospektiven Evaluation des Geräts von BD kommt erschwerend hinzu, dass es sich nicht nur um eine einheitliche Art der Probenentnahme handelt. Auch wurden für die Probenentnahme keine einheitlichen Tupfer wie die der Firma COPAN verwendet.

Außerdem werden bei beiden Schnelltestgeräten unterschiedliche Teile von RSV nachgewiesen: Während das Testgerät von BD RSV-A- und RSV-B-Antigene des Virus detektiert, weist das Testgerät von Quidel® RSV-Nukleoprotein-Antigene nach. Somit ist letzteres zuvor auf einen Virusaufschluss angewiesen und führt bei fehlerhaftem Ablauf dieses Schrittes unter Umständen trotz RSV-positiver Patientenprobe zu einem falsch negativen Testergebnis. Es handelt sich bei den Geräten von Quidel® und BD somit um verschiedene nachzuweisende Antigene, die es schwieriger gestalten, beide Testgeräte exakt miteinander zu vergleichen. Auch die Studie von Kuroiwa et al. [65] legt die Vermutung nahe, dass die Detektion unterschiedlicher Antigene des Virus zu unterschiedlichen Sensitivitäten führen. Darüber hinaus beruhen beide Testgeräte auf unterschiedlicher Technologie: Während bei Quidel® Immunfluoreszenz zur Anwendung kommt, handelt es sich bei BD um einen chromatographischen Immunoassay, was den direkten Vergleich beider Geräte ebenfalls schwieriger gestaltet.

Auch für die unerwartet hohe Zahl falsch positiver Testergebnisse (Quidel® 27,03%, BD 27,78%) und die daraus folgende niedrige Spezifität in unserer Studie muss es eine Erklärung geben. Laut beider Hersteller sollten die üblichen respiratorischen Viren sowie gängige Medikamente zu keinen Wechselwirkungen mit der Testmethodik führen [2, 3]. Möglicherweise existieren aber doch gewisse Einflussfaktoren, die trotz fehlender Viruspartikel in der Probe zu einem (falsch) positiven Testergebnis führen. Da das Einfangen anderer Einflussfaktoren allerdings nicht Bestandteil dieser Studie waren und im Nachhinein auch nicht mehr zu eruieren sind, wird an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen.

Ein denkbarer Grund für die falsch positiven Ergebnisse des BD Directigen™ EZ RSV könnte in der manuellen Interpretation des Schnelltestergebnisses liegen. Eine schwach sichtbare rotviolette Linie könnte in Einzelfällen ein "schwach positives" und somit unter Umständen ein falsch positives Ergebnis, bei Ablehnung und Interpretation als "negativ" jedoch auch ein falsch negatives Ergebnis bedingt haben. Die Schwierigkeit der richtigen Testdeutung fehlt bei dem Testgerät von Quidel®, da hier kein manuelles Auslesen bzw. keine Deutung des Ergebnisses vorliegt, sondern dieses bereits automatisiert von dem Gerät vorgegeben wird.

Als weiteren Grund sei unsere Fallzahl erwähnenswert, die kleiner war als in den meisten übrigen bekannten Studien. Auch diese könnte Anteil an der niedrigeren Sensitivität und Spezifität haben. In der einzigen Studie von Bruning et al. [60], in der die Sensitivität von Quidel[®] mit 75,00% schon näher an unserer gemessenen Sensitivität von 71,80% lag, wurden auch nur 66 Patientenproben getestet. Die Größe der Kohorte lag damit in dem Größenbereich unserer Studie (n = 76). Nichtsdestotrotz war unser Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Studien mit an akutem Atemwegsinfekt leidenden pädiatrischen Patienten aber durchaus repräsentativ (siehe 5.1). Die Sensitivität der Testgeräte in allen Studien mit größeren Kohorten [59, 61, 63, 67] fiel in der Regel höher aus. Allerdings war das Ziel unserer Studie insbesondere die real-life Testung der Schnelltestgeräte im alltäglichen klinischen Setting. Es sei ebenfalls anzumerken, dass die Sensitivitäten in den Studien mit real-life Testung, die in dieser Arbeit zitiert wurden, zwar teilweise besser als in unserer Studie, dennoch aber alle schlechter ausfielen als die vom Hersteller Quidel[®] angegebene Sensitivität von 86% [3]. Mängel in der Umsetzbarkeit der Testbedingungen bzw. Testausführung des Quidel[®] Sofia[®] im realen klinischen Setting sind also durchaus gegeben und bieten einen Angriffspunkt zur Verbesserung. In großen Studien hervorragend ausfallende Sensitivitäten führen letztendlich zu keinem Benefit im klinischen Alltag, wenn es dort trotz Schulung des Personals und Einhalten der Herstellervorgaben zu einem solch hohen Auftreten von falsch negativen und falsch positiven Testergebnissen kommt.

5.3 Verteilung der CT-Werte

Der nachfolgende Abschnitt bezieht sich auf das gesamte Kapitel 4.3.

Dass die Schnelltestgeräte vor allem bei Patientenproben mit niedrigerer Viruslast, also einem höherem CT-Wert, aufgrund der verminderten Konzentration der zu suchenden Antigene ein falsch negatives Testergebnis liefern, ist eine naheliegende Vermutung. In unserer Studie lagen sowohl bei Quidel[®] als auch bei BD die CT-Werte der falsch negativen Ergebnisse (Median Quidel[®]: 27,00; BD: 29,00) höher als die CT-Werte der richtig positiven Ergebnisse (Median Quidel[®]: 23,50; BD: 25,00). Die Studie von Kanwar et al. [59] zeigt ähnliche Ergebnisse. Hier lagen die CT-Werte der richtig positiven Testergebnisse des Quidel[®] Sofia[®] zwischen 15,01 und 30,47 (Median: 22,13), wohingegen die CT-Werte der falsch negativen Testergebnisse mit 27,61 - 36,28 (Median: 32,01) in einem deutlich höheren Bereich lagen. Auch die Studie von Tuttle et al. [67] bekräftigt diese Erwartung. Auch dort betrachtete man die Abhängigkeit eines richtig positiven bzw. falsch negativen Schnelltestergebnisses von der Höhe der Viruslast, also des CT-Wertes der PCR. Die Analyse von Tuttle et al. [67] erzielte folgendes Ergebnis: Je

höher die Viruslast in der Patientenprobe und somit je niedriger der CT-Wert der PCR, desto größer war die Sensitivität des Schnelltestgeräts. Bei CT-Werten ≤ 21 lag Quidel[®] Sofia[®] in 100% der RSV-positiven Proben richtig. Je höher die CT-Werte waren, desto höher war die Falsch-Negativ-Rate des Testgeräts. Die niedrigste Sensitivität mit nur 52% zeigte sich bei CT-Werten > 30 .

In unserer Studie fiel das Testgerät des Herstellers Quidel[®] schon bei niedrigeren CT-Werten falsch negativ aus als das in der Testung mit dem Gerät von BD. Allerdings ist hier der mediane CT-Wert der falsch negativen Ergebnisse von Quidel[®] mit 27,00 auch niedriger als in der Studie von Kanwar et al. (Median 32,01) [59], bei der die falsch negativen Schnelltestergebnisse somit offensichtlich erst bei höheren CT-Werten auftraten. Die unterschiedliche Verteilung der CT-Werte der falsch negativen Testergebnisse zwischen Quidel[®] und BD in unserer Studie war nicht statistisch signifikant. Außerdem existieren auch Unterschiede in der Verteilung aller CT-Werte zwischen den Patientenproben von Quidel[®] und BD. Die CT-Werte aller Proben, die 2015/2016 sowie 2016/2017 mit Quidel[®] getestet wurden, umfassen niedrigere Werte (16 - 32) als die CT-Werte der Proben, die 2013/2014 sowie 2014/2015 mit BD getestet wurden (20 - >35). Dies bedeutet, dass die Viruslast aller Proben, die 2015/2016 sowie 2016/2017 mit Quidel[®] getestet wurden, im Mittel höher lag als die Viruslast der Proben aus Saison 2013/2014 und 2014/2015. Der Unterschied der Verteilung war statistisch signifikant ($p = 0,045$). Dadurch lassen sich die beiden verschiedenen Testgeräte durchaus schwieriger miteinander vergleichen, als wenn jeweils dieselben Proben mit beiden Testgeräten getestet worden wären. Dennoch liegt der zu erwartende Wert der Falsch-Negativ-Rate bei der prospektiven Evaluation des Geräts von Quidel[®] aufgrund der generellen höheren Viruslast der Proben des RSV-positiven Patientenkollektivs 2015/2016 sowie 2016/2017 in einem niedrigeren Bereich, wenn man bedenkt, dass die Anzahl der falsch negativen Testergebnisse mit der Höhe der Viruslast korrelieren. Das Auftreten einer höheren Falsch-negativ-Rate bei Quidel[®] (28,21% bei Quidel[®] versus 17,50% bei BD) trotz höherer Viruslasten spricht für eine weniger sensitive Testung des Quidel[®] Sofia[®] im Vergleich zu dem Testgerät von BD. Die Annahme, dass das prozentuale Auftreten eines falsch negativen Ergebnisses im Schnelltestgerät durchaus auch von der Höhe der Viruslast in der Probe abhängt, verdeutlicht die Notwendigkeit einer sorgfältig entnommenen Patientenprobe des Nasenrachenraums mit unter Umständen nachfolgend höherer Viruslast zur Detektion von RSV als eine oberflächlich entnommene Probe.

5.4 Klinische Relevanz der Schnelldiagnostik

Das folgende Kapitel bezieht sich auf das gesamte Kapitel 4.4 des Ergebnisteils. Diese Auswertung diente der genaueren Untersuchung und dem Vergleich der Krankheitsschwere der RSV-positiven mit den RSV-negativen Patienten sowie der an akutem stationär behandlungsbedürftigen Atemwegsinfekt erkrankten Patienten mit oder ohne Risikofaktoren.

5.4.1 RSV-positive versus RSV-negative Patienten

Die Zahl der RSV-positiven Patienten ($79 / 152 = 51,97\%$) in unserer Studie glich nahezu der Zahl der RSV-negativen Patienten ($73 / 152 = 48,03\%$). Hierdurch lassen sich beide Untergruppen im Folgenden gut miteinander vergleichen. Dass die Parameter leider nicht immer bei allen Kindern erhoben bzw. im Rahmen der stationären Aufnahme dokumentiert worden sind und daher bei manchen Kindern in der Auswertung fehlen (siehe Kapitel 4.1), stellt dagegen einen Nachteil hinsichtlich der Aussagekraft dar.

Die Charakteristika der RSV-positiven und RSV-negativen Patienten wurden im Folgenden hauptsächlich mit zwei Studien verglichen.

Die eine ist die bereits in 5.1 hinzugezogene Studie von Petrarca et al. [37], bei der serologische und klinische Unterschiede zwischen Kindern mit Bronchiolitis mit einem oder mehreren nachgewiesenen Erregern evaluiert wurden. Hier diente die gesamte Gruppe der Kinder mit Bronchiolitis aufgrund eines einzelnen Erregers (nicht nach den verschiedenen Erregern differenziert) dem Vergleich unserer RSV-negativen Gruppe. Die Gruppe der Patienten, die nur an RSV erkrankt waren, diente dem Vergleich unserer RSV-positiven Gruppe.

Bei der anderen handelt es sich um eine prospektive, multizentrische Studie von Mansbach et al. [41]. Diese US-amerikanische Studie diente der Klärung der Frage, ob die Länge der stationären Verweildauer bei an Bronchiolitis erkrankten Kindern mit dem zu verursachenden Virus in Zusammenhang steht. Teilnehmer der Studie waren Kinder < 2 Jahren, die in den Jahren 2007 bis 2010, je von November bis März, an 16 teilnehmenden Krankenhäusern aufgrund einer Bronchiolitis stationär behandelt wurden. Das ganze Patientenkollektiv umfasste 2207 pädiatrische Patienten. Da die häufigsten nachgewiesenen Viren

mit Abstand RSV (RSV-A 43%, RSV-B 30%) und Rhinovirus (26%) waren, wurden im Rahmen der Studie vor allem diese beiden Gruppen hinsichtlich bestimmter Parameter wie Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, stationärer Verweildauer miteinander verglichen. Da in unserer Studie ebenfalls nach RSV der zweithäufigste nachgewiesene Erreger das Rhinovirus war (siehe 4.1.1.6, 4.1.2.6 bzw. 5.1.6), wurden die Ergebnisse der Rhinovirus-positiven Gruppe (n = 167) zum Vergleich mit unserer RSV-negativen Gruppe verwendet. Die Gruppe der RSV-positiven Kinder (n = 1075) wurde zum Vergleich mit unserer RSV-positiven Gruppe verwendet.

5.4.1.1 Klinische Parameter

Die initiale Atemfrequenz wurde in den Untergruppen in vergleichbar großer Zahl an Kindern dokumentiert: 40 (RSV-positiv) bzw. 39 (RSV-negativ). Der Großteil der Kinder unserer Studie wies bei ihrer stationären Aufnahme eine erhöhte Atemfrequenz auf. Dies war bei 70,00% der RSV-Positiven, bei 84,62% der RSV-Negativen der Fall. Die RSV-positive Gruppe von Mansbach et al. [41] wies eine mediane Atemfrequenz von 48 pro Minute auf. Auch die mediane Atemfrequenz der RSV-negativen (und Rhinovirus-positiven) Gruppe lag bei 48 Atemzügen pro Minute, die bei den < 2 Jahre alten Patienten auf eine erhöhte Atemfrequenz mit vermehrtem Auftreten einer Tachypnoe hindeuten. Eine andere Studie [15] zeigte bei 73% der Kinder mit schwerer RSV-Infektion eine Tachypnoe.

Bei der Hälfte der RSV-Positiven (49,25%) wurde zu dem Zeitpunkt eine erniedrigte Sauerstoffsättigung bei Raumluft gemessen, bei den RSV-Negativen waren es weniger (41,82%). Hier zeigt die US-amerikanische Studie [41] sowohl bei den RSV-Positiven als auch bei den Rhinovirus-Positiven (RSV-Negativen) in 27% eine erniedrigte Sättigung. Diese Zahlen liegen somit in einem etwas niedrigeren Bereich als die initialen Sättigungen unserer Studie. Die mediane Sauerstoffsättigung bei der Aufnahme der Kinder unserer Studie lag in beiden Untergruppen bei 95,00%. Allerdings sind zur initialen Sättigung bei den RSV-negativen Kindern nur in 55 Fällen Angaben gemacht worden, bei den RSV-positiven in 67 Fällen.

Eine Gabe von Sauerstoff wurde bei zwei Drittel der RSV-Positiven (63,29%) notwendig, bei den RSV-Negativen lediglich bei einem Drittel (34,25%). Die Dauer der Sauerstoffgabe wurde in allen 152 Fällen dokumentiert und ist somit auch in der Auswertung berücksichtigt worden. Die Notwendigkeit einer Sauerstoffsupplementation war somit bei den RSV-positiven Patienten unserer Studie häufiger gegeben. Außerdem war die maximale Dauer der Sauerstoffpflichtigkeit in dieser Untergruppe mit 14 Tagen höher als in der RSV-negativen Untergruppe (Maximum: 11 Tage). Der Median war mit 3,00 Tagen in beiden

Untergruppen aber wiederum gleich hoch. Auch in der zu vergleichenden Studie von Petrarca et al. [37] zeigte sich in der RSV-positiven Gruppe ein höherer Anteil an Sauerstoffpflichtigen (25,9% bei reinem RSV-Nachweis, 28,9% bei RSV-Coinfektion) als in der nicht nach den einzelnen Erregern differenzierten Gesamtgruppe (23,2% bei individuellem Erregernachweis, 23,6% bei Coinfektionen), obgleich sich die Notwendigkeit der Sauerstoffsupplementation insgesamt bei einer niedrigeren Zahl zeigte als bei den Kindern unserer Studie. Eine andere Studie von Hall et al. [44] zeigte hingegen wiederum mit 95% der RSV-Erkrankten eine höhere prozentuale Sauerstoffpflichtigkeit als bei den RSV-Positiven unserer Studie.

Ein Kriterium zur Aufnahme in unsere Studie war das Vorliegen von Symptomen eines akuten Atemwegsinfektes. Nur bei insgesamt 17 Kindern (siehe Kapitel 4.1.1.6 und 4.1.2.6) konnte mittels PCR weder RSV noch ein anderer viraler Atemwegserreger nachgewiesen werden. Daher ist der Nachweis einer Tachypnoe bei den meisten Kindern naheliegend und verständlich. Dies muss selbstverständlich nicht auf eine RSV-Infektion zurückgeführt werden, eine Infektion mit einem anderen viralen Erreger ist ebenfalls als Ursache denkbar. Dennoch scheint die pulmonale Symptomatik bei den RSV-Positiven stärker ausgeprägt zu sein bzw. in einer größeren Fallzahl aufzutreten als bei den RSV-Negativen. Während bei letzteren zwar häufiger eine Tachypnoe zu finden war, stellte sich die initiale Sauerstoffsättigung in der RSV-positiven Untergruppe häufiger erniedrigt dar. Außerdem musste dort häufiger Sauerstoff supplementiert werden. Die Ergebnisse hinsichtlich der Häufigkeit einer notwendigen Sauerstoffsupplementation decken sich mit den Ergebnissen der Vergleichsstudie von Petrarca et al. [37]. Die Häufigkeit des Auftretens einer Tachypnoe bei den RSV-Positiven unserer Studie entsprach weitestgehend den Ergebnissen der Studie von Zhang et al. [15]. Allerdings sei anzumerken, dass eine Tachypnoe bei uns in der Gruppe der RSV-Negativen sogar noch häufiger auftrat und in der Studie von Mansbach et al. [41] wiederum in beiden Gruppen (RSV-positiv sowie RSV-negativ) gleich hoch ausfiel. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die exakte Bestimmung der Atemfrequenz aufgrund der subjektiven Messung möglicherweise fehlerbehaftet ist oder aber nur ein unzureichend spezifischer Parameter für eine RSV-Infektion (oder Infektion mit einem anderen viralen Erreger) darstellt. Die Unterschiede unserer Ergebnisse waren allerdings allesamt nicht statistisch signifikant.

5.4.1.2 Stationäre Verweildauer

Eine längere mediane stationäre Verweildauer mit 5,00 Tagen wies die Untergruppe der RSV-Positiven auf. Die RSV-Negativen dagegen waren über eine mediane Dauer von 3,00 Tagen stationär behandlungsbedürftig, der Unterschied ist statistisch signifikant gewesen ($p = 0,003$). Auch bei Mansbach et al. [41] zeigte sich bei den RSV-Positiven eine längere stationäre Verweildauer. Hier waren 48% der

RSV-positiven Patienten ≥ 3 Tage stationär behandlungsbedürftig, wohingegen dies nur auf 28% der Rhinovirus-positiven (RSV-negativen) Patienten zutraf. In der Studie von Petrarca et al. [37] zeigte sich hingegen kein großer Unterschied zwischen dem gesamten Kollektiv (mediane stationäre Verweildauer von 5 Tagen bei individuellem Erregernachweis bzw. 4 Tage bei Coinfektionen) und der RSV-positiven Gruppe (medianer stationärer Aufenthalt von 5 Tagen sowohl bei reinem RSV-Nachweis als auch bei RSV-Coinfektionen).

Dieses Ergebnis spricht in Verbindung mit den Tendenzen der Dauer der Sauerstoffsupplementation sowie der initialen Sauerstoffsättigung (siehe Kapitel 4.4.1.2 , 4.4.1.3 sowie 5.4.1.1) dafür, dass stationär behandlungsbedürftige RSV-Infektionen bei Kindern durchaus mit einer deutlichen Krankheitsschwere verbunden sind. Ob diese ausgeprägter ist als die Krankheitsschwere stationär behandlungsbedürftiger Infekte anderer Atemwegserreger wie anderen Viren oder gar Bakterien, ist jedoch mithilfe dieser Daten nicht eindeutig nachweisbar, da in 21 Fällen der RSV-Positiven nicht nur eine Monoinfektion mit RSV, sondern eine virale Coinfektion mit einem anderen Erreger vorlag. Auch versteckte sich in unserer Studie hinter den RSV-Negativen eine heterogene Gruppe: Es gab Patienten, bei denen ein oder sogar mehrere andere virale Atemwegserreger nachgewiesen wurden und in insgesamt 12 Fällen fand sich eine antibiotikapflichtige, bakterielle, pulmonale Besiedelung (siehe 4.1.1.6 und 4.1.2.6). Diese Coinfektionen aus anderen viralen Erregern und bakterielle Infektionen sind alles Faktoren, die auf die Krankheitsschwere stärkeren oder schwächeren Einfluss nehmen. Darauf wurde in dieser Studie aufgrund der kleinen Anzahl dieser Fälle und der eigentlichen Zielsetzung der prospektiven Evaluation des RSV-Schnelltestgerätes Quidel[®] Sofia[®] nicht näher eingegangen. Tabelle 8 veranschaulicht noch einmal die klinischen Unterschiede zwischen der RSV-positiven und der RSV-negativen Gruppe.

	RSV-positiv	RSV-negativ
Tachypnoe (p = 0,20)	70,00%	84,62%
Sauerstoffsättigung (p = 0,68)	49,25% erniedrigte SpO ₂ Median: 95,00%	41,82% erniedrigte SpO ₂ Median: 95,00%
Sauerstoffsupplementation (p = 0,32)	63,29% waren sauerstoffpflichtig. Median: 3,00 Tage Range: 1,00 - 14,00 Tage	34,25% waren sauerstoffpflichtig. Median: 3,00 Tage Range: 1,00 - 11,00 Tage
Stationäre Verweildauer (p = 0,003)	Median: 5 Tage Range: 1 - 15 Tage	Median: 3 Tage Range: 1 - 38 Tage

Tabelle 8: Klinische Unterschiede zwischen RSV-positiven und RSV-negativen Patienten mitsamt der statistischen Signifikanz. Statistisch signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) sind fett hervorgehoben.

5.4.2 Patienten ohne Risikofaktoren versus Patienten mit Risikofaktoren

Mit 26,97% (41 / 152) waren bei einem Viertel der stationär behandlungsbedürftigen Kinder dieser Studie Risikofaktoren zu finden. Bei den übrigen Patienten (111 / 152 = 73,03%) waren anamnestisch keine der in 3.1.1.2 sowie 3.1.2.2 genannten Risikofaktoren bzw. risikobehafteten Vorerkrankungen nachzuweisen. Im Folgenden werden alle Kinder unserer Studie, die Risikofaktoren aufwiesen, mit denen ohne Risikofaktoren verglichen. Auf eine reine Betrachtung nur der RSV-Positiven wurde aufgrund der kleinen Fallzahl der risikobehafteten Kinder verzichtet. Wegen der oft fehlenden Erhebung mancher Parameter wie der Atemfrequenz oder Sauerstoffsättigung bei stationärer Aufnahme fehlten einige Daten, was die Aussagekraft eines solchen Vergleiches deutlich beeinträchtigt hätte. Aus diesem Grund haben wir uns zu einer Betrachtung aller Kinder entschlossen, da ein Risikofaktor für eine RSV-Infektion ebenfalls auch ein Risiko für Atemwegsinfekte anderer Erreger darstellt.

Da der häufigste Risikofaktor in unserer Studie die Frühgeburtlichkeit darstellte, wurden die Ergebnisse der Risikokinder unserer Studie mit den Ergebnissen zweier Studien über Frühgeborene verglichen. Auf den Vergleich der Daten der Kinder ohne Risikofaktoren wurde im Folgenden verzichtet. Hier können die Studien von Corneli et al. [34] sowie Petrarca et al. [37] hinzugezogen werden, bei denen Frühgeborene, Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen, angeborenen Herzfehlern und Immunschwäche im Voraus von der Studie ausgeschlossen wurden. Daher stellen ihre Patientenkollektive eine gute Grundlage zum

Vergleich mit unserer Untergruppe der Kinder ohne Risikofaktoren dar. Diese wurden in Kapitel 5.1 ausführlich erläutert.

Eine europäische Studie von Van de Steen et al. [77] beschäftigte sich mit der Krankheitsschwere von an RSV erkrankten Frühgeborenen mit einem Alter < 1 Jahr. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Kindern, die mit einer Erkrankung der unteren Atemwege während der RSV-Perioden 2009/2010 sowie 2011/2012 (jeweils von Oktober bis April) stationär behandlungsbedürftig wurden.

Die epidemiologische Studie von Straňák et al. [78] evaluierte Daten von Frühgeborenen mit einem Alter ≤ 6 Monaten, die von September 2013 bis Juli 2014 mit einer Infektion der unteren Atemwege in 23 verschiedenen Ländern hospitalisiert wurden. Die Ergebnisse der 64 RSV-positiven hospitalisierten Kinder dienen als Vergleich zu unserer Studie.

Eine amerikanische Studie von Underwood et al. [79] untersuchte Rehospitalisierungen von Frühgeborenen innerhalb ihres ersten Lebensjahres von 1992 bis 2000. Die Daten der aufgrund einer akuten RSV-Infektion stationär behandlungsbedürftigen Kinder werden zum Vergleich zu unseren Ergebnissen hinzugezogen.

5.4.2.1 PCR-Ergebnis

Mit 46,34% der Risikokinder war etwa die Hälfte RSV-positiv. Bei den Kindern ohne Risikofaktoren war es ebenfalls nahezu die Hälfte (54,04%), die positiv auf RSV getestet wurde. Ein häufigerer Nachweis einer RSV-Infektion bei Kindern, die aufgrund einer akuten Atemwegsinfektion stationär behandlungsbedürftig wurden, zeigte sich in unserem Patientenkollektiv daher nicht. Es sind also nicht nur die Kinder mit Risikofaktoren, die aufgrund einer RSV-Infektion stationär behandlungsbedürftig werden.

5.4.2.2 Klinische Parameter

Eine Tachypnoe im Rahmen der stationären Aufnahme zeigte sich bei den Kindern mit Risikofaktoren etwas häufiger (82,61%) als unter den Kindern ohne Risikofaktoren (75,00%). Auch hier liegt das gleiche Problem wie bereits oben beschrieben vor: Die Angaben zur initialen Atemfrequenz liegen bei nur 23 der

41 risikobehafteten Kinder vor, bei den übrigen sind es nur 56 Angaben zur Atemfrequenz. Diese Tatsache verringert die Aussagekraft und Interpretationsmöglichkeit, sodass sich nur beschreiben lässt, dass in dieser Studie in der Untergruppe der risikobehafteten Kinder minimal häufiger eine Tachypnoe im Rahmen der stationären Aufnahme nachzuweisen war als bei den übrigen Kindern.

Dieser Nachteil durch fehlende Angaben findet sich auch bei der initial gemessenen Sauerstoffsättigung bei Raumluft. Auch hier war in der Untergruppe der risikobehafteten Kinder häufiger eine Abweichung zur normwertigen Sauerstoffsättigung zu finden. 62,50% dieser Kinder wiesen im Gegensatz zu 40,00% in der anderen Untergruppe bei ihrer stationären Aufnahme eine erniedrigte Sättigung auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,02$). Auch der mediane gemessene Sättigungswert lag mit 94,00% in der Untergruppe der Kinder mit Risikofaktoren niedriger als die medianen 96,00% der anderen Untergruppe.

Die Hälfte aller Kinder mit Risikofaktoren (51,22%) wurde im Rahmen der stationären Verweildauer sauerstoffpflichtig. In der anderen Untergruppe trat die Notwendigkeit der Sauerstoffsupplementation in einer vergleichbaren Häufigkeit von 48,65% der Fälle auf. Dahingegen wurde bei den Kindern mit Risikofaktoren, die sauerstoffpflichtig wurden, mit einer medianen Dauer von 5,00 Tagen über einen längeren Zeitraum Sauerstoff supplementiert als bei den Kindern ohne Risikofaktoren mit einer medianen Sauerstoffgabe von 3,00 Tagen. Die Studie von Van de Steen et al. [77] zeigte bei 72,9% der Frühgeborenen die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie, bei Straňák et al. [78] waren es mit 73,4% ebenfalls etwas mehr als in unserer Studie. Die Dauer der Sauerstoffsupplementation erstreckte sich in zuletzt genannter Studie über mediane 4 Tage, welche somit unserer medianen Dauer gleicht.

Sowohl hinsichtlich des Auftretens einer Tachypnoe und der initialen Sauerstoffsättigung als auch der Notwendigkeit einer Sauerstoffsupplementation waren die Patienten mit Risikofaktoren häufiger und auch in einem größeren Ausmaß von auffälligen Werten und damit von einer klinischen, pulmonalen Symptomatik betroffen als die Kinder, die keine Risikofaktoren aufwiesen.

5.4.2.3 Stationäre Verweildauer

Die stationäre Verweildauer erstreckte sich in der Untergruppe der risikobehafteten Kinder über einen größeren Zeitraum (1 - 38 Tage) als in der Untergruppe der Kinder ohne Risikofaktoren (1 - 15 Tage). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,01$). Außerdem lag die mediane Dauer mit 5,00 Tagen in dieser Untergruppe höher als bei den Kindern ohne Risikofaktoren. Diese wiesen nur eine mediane

stationäre Verweildauer von 3,00 Tagen auf. Bei Van de Steen et al. [77] ergab sich eine mediane Hospitalisierungsdauer von 17 Tagen, bei Underwood et al. [79] eine mit uns übereinstimmende mediane Hospitalisierungsdauer von 5,6 Tagen. Übereinstimmend mit den Tendenzen aus 5.4.2.2 (siehe auch 4.4.2) zeigte sich also auch mit der Betrachtung der Dauer des stationären Aufenthalts eine deutliche Gewichtung auf der Seite der Kinder, bei denen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion vorlagen.

Alle Unterschiede zwischen den Patienten mit Risikofaktoren und den Patienten ohne Risikofaktoren verdeutlicht Tabelle 9.

	Mit Risikofaktoren	Ohne Risikofaktoren
PCR-Ergebnis (p = 0,51)	46,34% RSV-positiv 53,66% RSV-negativ	54,05% RSV-positiv 45,95% RSV-negativ
Tachypnoe (p = 0,66)	82,61%	75,00%
Sauerstoffsättigung (p = 0,02)	62,50% erniedrigte SpO ₂ Median: 94,00%	40,00% erniedrigte SpO ₂ Median: 96,00%
Sauerstoffsupplementation (p = 0,16)	51,22% waren sauerstoffpflichtig. Median: 5,00 Tage Range: 1,00 - 14,00 Tage	48,65% waren sauerstoffpflichtig. Median: 3,00 Tage Range: 1,00 - 10,00 Tage
Stationäre Verweildauer (p = 0,01)	Median: 5 Tage Range: 1 - 38 Tage	Median: 3 Tage Range: 1 - 15 Tage

Tabelle 9: Klinische Unterschiede zwischen den Patienten mit Risikofaktoren und ohne Risikofaktoren mitsamt der statistischen Signifikanz. Statistisch signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) sind fett hervorgehoben.

5.5 Schlussfolgerung

Die Sensitivität des Quidel[®] Sofia[®] RSV FIA ist in unserer prospektiven Studie deutlich niedriger ausgefallen als es durch die Ergebnisse bekannter Studien und die direkten Herstellerangaben zu erwarten war. Im retrospektiven Vergleich hierzu schnitt der BD Directigen[™] EZ RSV besser ab und zeigte eine höhere diagnostische Aussagekraft als das Testgerät von Quidel[®]. Schnelltestgeräte stellen eine

schnellere, leichter zu handhabende sowie günstigere Alternative zum Goldstandard PCR dar und sind heutzutage im klinischen Alltag nicht mehr ersetzbar. Eine große Problematik stellen allerdings insbesondere die falsch negativen Testergebnisse dar, die dazu führen, dass RSV-positive Patienten nicht isoliert werden, sondern in Mehrbettzimmern mit unter Umständen immungeschwächten oder anderweitig risikobehafteten Patienten untergebracht werden. Desweiteren erlaubt die Hygieneverordnung des UKS [76] eine Kohortenisolierung für Patienten mit gleichem nachgewiesenen Erreger. Dies entstammt der Problematik, dass eine isolierte Unterbringung in Einzelzimmern aufgrund der im klinischen Alltag oft fehlenden Kapazität nicht immer möglich ist. So ergibt sich auch ein erhöhter Stellenwert der falsch positiven Testergebnisse. Wird ein Patient mit falsch positivem Schnelltestergebnis in einem Zimmer mit anderen, RSV-positiven Patienten kohortiert, so ergibt sich für diesen in Wahrheit RSV-negativen Patienten ein hohes Risiko für eine Ansteckung mit dem Virus und somit eine nosokomiale RSV-Infektion. Eine rechtmäßige Kohortierung der RSV-Positiven im stationären Setting besitzt trotz der bei immungesunden Patienten oft harmlos verlaufenden RSV-Infektion einen hohen Stellenwert. Im nosokomialen Umfeld ist eine besonders hohe Dichte chronisch Kranker und somit Immungeschwächter zu finden, darunter vor allem auch Patienten mit Vorerkrankungen, die einzeln betrachtet bereits ein Risiko für einen komplizierten Verlauf einer RSV-Infektion darstellen [4, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 48, 50, 55, 70]. Auch in unserer Studie wiesen die Kinder mit Risikofaktoren häufiger eine Tachypnoe sowie eine erniedrigte Sauerstoffsättigung auf. Des Weiteren wurde eine Sauerstoffsupplementation häufiger notwendig und es zeigte sich auch eine längere stationäre Verweildauer. Außerdem ist die nosokomiale RSV-Infektion an sich schon mit einem höheren Risiko verbunden [19, 55] als die ambulant erworbene Infektion mit dem Virus.

Bisher ist nur eine symptomatische Therapie der Infektion möglich, wodurch selbst im Falle einer schwer verlaufenden Infektion der Organismus nur durch Überwachung der Vitalparameter, Antipyrese, eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Inhalationstherapie sowie gegebenenfalls eine nicht invasive Atemunterstützung mittels CPAP oder im Notfall eine Beatmung mittels Intubation unterstützt werden kann. Ein aktives medikamentöses Vorgehen gegen den Erreger ist bisher nicht möglich. Antivirale Therapeutika gegen RSV sind in Entwicklung [73, 74]. Auch wenn bis zur Möglichkeit der antiviralen Therapie einer RSV-Infektion sicherlich noch einige Zeit vergehen wird, verstärkt diese Tatsache die Notwendigkeit eines schnellen und sicheren RSV-Nachweises. Ein sensitives Schnelltestgerät ist dann in Zukunft für eine möglichst schnelle Therapieeinleitung unabdingbar.

Der Hintergrund dieser Studie war die Suche nach einem neuen, zuverlässigen RSV-Schnelltestgerät für die Notaufnahme der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKS, nachdem das alte, zuvor dort verwendete Schnelltestgerät BD DirectigenTM EZ RSV vom Markt genommen worden war. Die Ergebnisse des Quidel[®] Sofia[®] RSV FIA waren im real-life Vergleich im alltäglichen klinischen Setting mit einer Sensitivität von 71,80% und einem Positiven Prädiktiven Wert von lediglich 73,68% nicht

zufriedenstellend und führten somit zu der Anschaffung eines neuen, dritten Geräts. Seit der RSV-Saison 2017/2018 wird am UKS nun der Abbott ID NOWTM (vormals AlereTM i) verwendet, dessen RSV-Nachweis auf einer isothermischen Nukleinsäureamplifikation beruht. Die Ergebnisse einer weiteren Studie zu dessen Evaluation bleiben abzuwarten.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Silverman BK (2006) Textbook of Pediatric Emergency Medicine. In: Fleisher GR, Henretig FM, Ludwig S, (eds) Textbook of Pediatric Emergency Medicine. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins, pp. 2013-2020
- [2] Becton, Dickinson and Company (2014) BD Directigen™ EZ RSV. Package Insert. Sparks, MD, USA, pp 17-24
- [3] Quidel® (2014) Sofia RSV FIA System. Package Insert. San Diego, CA, USA. pp 1-3, 8-10, 15-21
- [4] Simon A, Ammann RA, Eis-Hübinger AM, Engelhart S, Exner M, Kamin W, Khurana K, Müller A, Schaible T, Schildgen O, Wadas K, Wilkesmann A, DSM RSV Paed Study Group (2008) Nosocomial Infection: a risk factor for a complicated course in children with respiratory syncytial virus infection - results from a prospective multicenter German surveillance study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 211:241-250
- [5] Devlin TM (2010) Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. John Wiley & Sons, p. 269
- [6] Kehl SC, Fan J, Henrickson KJ, Hua W (2001) Evaluation of the Hexaplex-Assay for detection of respiratory viruses in children. *J. Clin. Microbiol.* 39:1696-1701
- [7] <https://campus.uni-muenster.de/fileadmin/einrichtung/imib/lehre/skripte/biomathe/bio/vierf.html>
- [8] Mullis KB, Ferré F, Gibbs RA (eds) (1994) The polymerase chain reaction. Basel
- [9] Macartney KK, Bell LM, Gorelick MH, Hodinka RL, Manning ML (2000) Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control. *Pediatrics* 106:520-526
- [10] Karanfil LV, Conlon M, Forman M, Griffith ME, Lykens K, Masters CF, Perl TM, Townsend TR (1999) Reducing the rate of nosocomially transmitted respiratory syncytial virus. *Am. J. Infect. Control.* 27:91-96
- [11] Groothuis J, Bauman J, Eggleston M, Malinoski F (2008) Strategies for prevention of RSV nosocomial infection. *J. Perinatol.* 28:319-323
- [12] Bont L (2009) Nosocomial RSV infection control and outbreak management. *Paediatr. Respir. Rev.* 10:16-17
- [13] Thorburn K, Eisenhut M, Riordan A (2012) Mortality and morbidity of nosocomial respiratory syncytial virus (RSV) infection in ventilated children - a ten year perspective. *Minerva Anesthesiol.* 78:782
- [14] Zachariah P, Ruttenber M, Simões EA (2011) Hospitalizations due to respiratory syncytial virus in children with congenital malformations. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30:442-445
- [15] Zhang XB, Jia P, Jiang GL, Liu LJ, Qian LL, Shi P, Wang CK, Wang LB, Xu J (2014) Clinical characteristics and risk factors of severe respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infections in hospitalized infants. *World J. Pediatr.* 10:360-364

- [16] Figueras-Aloy J, Bont L, Carbonell-Estrany X, Checchia PA, Fauroux B, Manzoni P, Paes B, Simões EA (2016) Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Preterm Infants Without Chronic Lung Disease or Congenital Heart Disease. *Infect. Dis. Ther.* 5:417-452
- [17] Simon A, Müller A, Prusseit J (2011) Respiratory syncytial virus infection in children with neuromuscular impairment. *Open Microbiol. J.* 5:155-158
- [18] Wilkesmann A, Ammann RA, Eis-Hübinger AM, Groothuis JR, Herting E, Hornschuh F, Müller A, Rieger C, Schildgen O, Seidenberg J, Simon A, Stephan V, Wygold T (2007) Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 26:485-491
- [19] Thorburn K (2009) Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch. Dis. Child.* 94:99-103
- [20] Mori M, Hara T, Ito S, Iwata T, Mizuta K, Morimoto A, Morio T, Ota S, Saji T (2014) Risks and prevention of severe RS virus infection among children with immunodeficiency and Down's syndrome. *J. Infect. Chemother.* 20:455-459
- [21] Galleguillos C, Bont L, Castro-Rodriguez JA, Galleguillos B, Larios G, Menchaca G (2016) Down's syndrome is a risk factor for severe lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus. *Acta Paediatr.* 105:531-535
- [22] Bloemers BL, Bont LJ, Broers CJ, Gemke RJ, Kimpen JL, Strengers JL, van den Ende K, van Furth AM, Weijerman ME (2007) Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis - a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 120:1076-1081
- [23] Nicolai A, Cangiano G, Frassanito A, Midulla F, Moretti C, Nenna R, Papoff P, Petrarca L, Pierangeli A, Scagnolari C (2017) Risk Factors for Virus-induced Acute Respiratory Tract Infections in Children Younger Than 3 Years and Recurrent Wheezing at 36 Months Follow-Up After Discharge. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 36:179-183
- [24] DiFranza JR, Barrett AM, Colosia AD, Mahadevia PJ, Masaguel A (2012) Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. *BMC Pediatr.* 12:81
- [25] Alvarez AE, Arns CW, Bertuzzo CS, Marson FA, Ribeiro JD (2013) Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. *J Pediatr (Rio J).* 89:531-543
- [26] Resch B, Lanari M, Manzoni P (2009) Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. *Paediatr. Respir. Rev.* 10:148-153
- [27] Wang EE, Tang NK (2000) Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst. Rev.:* CD001725

- [28] The IMPact-RSV Study Group (1998) Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Risk Infants. *Pediatrics* 102:531-537
- [29] Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI): AWMF-LL 048-012 – S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ Überarbeitung 2017/2018. Version 30.10.2018
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren_RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf
- [30] Cosnes-Lambe C, Chalumeau M, De Suremain N, Gendrel D, Lebon P, Moulin F, Pons-Catalano C, Poyart C, Raymond J, Reglier-Poupet H (2008) Pertussis and respiratory syncytial virus infections. *Eur. J. Pediatr.* 167:1017-1019
- [31] Korppi M, Hiltunen J (2007) Pertussis is common in nonvaccinated infants hospitalized for respiratory syncytial virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 26:316-318
- [32] Nuolivirta K, Halkosalo A, He Q, Helminen M, Koponen P, Korppi M, Vesikari T (2010) Bordetella pertussis infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 29:1013-1015
- [33] Black CP (2003) Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir. Care* 48:209-231
- [34] Corneli HM, Bregstein JS, Brown KM, Holubkov R, Kuppermann N, Mahajan P, Zorc JJ, Bronchiolitis Study Group for the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (2012) Bronchiolitis: clinical characteristics associated with hospitalization and length of stay. *Pediatr. Emerg. Care* 28:99-103
- [35] Franz A, Adams O, Bonzel L, Henrich B, Neuhausen N, Ruggeberg JU, Schrotten H, Schweizer-Krantz S, Tenenbaum T, Willems R, Willers R (2010) Correlation of viral load of respiratory pathogens and coinfections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *J. Clin. Virol.* 48:239-245
- [36] Forster J, Schumacher RF (1995) The clinical picture presented by premature neonates infected with the respiratory syncytial virus. *Eur. J. Pediatr.* 154:901-905
- [37] Petrarca L, Antonelli G, Frassanito A, Leonardi S, Midulla F, Moretti C, Nenna R, Papoff P, Pierangeli A, Scagnolari C (2018) Acute bronchiolitis: Influence of viral co-infection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons. *J. Med. Virol.* 90:631-638
- [38] Oladokun R, Eley B, Hsiao NY, Muloiwa R, Nuttall J, Valley-Omar Z (2016) Clinical characterisation and phylogeny of respiratory syncytial virus infection in hospitalised children at Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town. *BMC Infect. Dis.* 16:236
- [39] Antalis E, Katsouli A, Kossyvakis A, Kottaridi C, Magkana M, Mentis A, Oikonomopoulou Z, Papaevangelou V, Spathis A, Tsagris V, Tsiodras S (2018) Mixed Viral Infections of the respiratory tract; an Epidemiological Study during Consecutive Winter Seasons. *J. Med. Virol.* 90:663-670

- [40] Hasegawa K, Brown DF, Camargo CA Jr, Mansbach JM, Tsugawa Y (2014) Temporal trends in emergency department visits for bronchiolitis in the United States, 2006 to 2010. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 33:11–18
- [41] Mansbach JM, Camargo CA Jr, Clark S, Espinola JA, Forgey T, Piedra PA, Sullivan AF, Teach SJ, MARC-30 Investigators (2012) Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 166:700–706
- [42] Scheltema NM, Aamir UB, Ali A, Bassat Q, Bont LJ, Butt W, Chi H, Cohen C, da Costa Oliveira MT, de Freitas Lázaro Emediato CC, de-Paris F, Fasce RA, Gentile A, Gessner BD, Goka EA, Gordon A, Grobbee DE, Groome MJ, Halasa N, Ito H, Khuri-Bulos N, Leung TF, Lopez O, Lucero MG, Lucion F, Lupisan SP, Madhi SA, Mejias A, Moyes J, Munywoki PK, Nair H, Nokes DJ, O'Brien KL, Oshitani H, Paes BA, Papenburg J, Pires MR, Polack FP, Ramilo O, Rath BA, Roglić S, Sánchez JF, Simões EAF, Spaeder MC, Sutanto A, Thamthitiwat S, Thorburn K, PERCH Study Group (2017) Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob. Health.* 5:984-991
- [43] Tregoning JS, Schwarze J (2010) Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. *Clin. Microbiol. Rev.* 23:74-98
- [44] Hall CB, Auinger P, Blumkin AK, Edwards KM, Erdman D, Griffin MR, Grijalva CG, Iwane MK, Poehling KA, Staat MA, Szilagyi P, Weinberg GA, Zhu Y (2009) The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N. Engl. J. Med.* 360:588–598
- [45] Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HK (2006) High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax* 61:611–615
- [46] Glezen WP, Frank AL, Kasel JA, Taber LH (1986) Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am. J. Dis. Child.* 140:543–546
- [47] Nair H, Bruce N, Campbell H, Chandran A, Dherani M, Gessner BD, Kartasasmita C, Madhi SA, Munywoki PK, Ngama M, Nokes DJ, O'Brien KL, Roca A, Rudan I, Sedyaningsih ER, Simões EA, Singleton RJ, Sutanto A, Theodoratou E, Weber MJ, Wright PJ (2010) Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375:1545–1555
- [48] Hall CB, Blumkin AK, Edwards KM, Griffin MR, Grijalva CG, Iwane MK, Poehling KA, Prill MM, Schultz AF, Staat MA, Szilagyi PG, Weinberg GA, Williams JV, Zhu Y (2013) Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics* 132:341-348
- [49] Resch B (2014) Respiratory syncytial virus infection in high-risk infants - an update on palivizumab prophylaxis. *Open Microbiol. J.* 8:71-77
- [50] Horn SD, Smout RJ (2003) Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J. Pediatr.* 143:133-141

- [51] Aberle JH, Aberle SW, Hutter HP, Kundi M, Popow-Kraupp T, Pracher E (2005) Single versus dual respiratory virus infections in hospitalized infants: impact on clinical course of disease and interferongamma response. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 24:605–610
- [52] Henderson FW, Clyde WA Jr, Collier AM, Denny FW (1979) Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N. Engl. J. Med.* 300:530-534
- [53] Falsey AR, Walsh EE (2000) Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin. Microbiol. Rev.* 13:371-384
- [54] Falsey AR, Cox C, Formica MA, Hennessey PA, Walsh EE (2005) Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N. Engl. J. Med.* 352:1749-1759
- [55] Barenfanger J, Drake C, Leon N, Mueller T, Troutt T (2000) Clinical and financial benefits of rapid detection of respiratory viruses: an outcomes study. *J. Clin. Microbiol.* 38:2824-2828
- [56] Heikkinen T, Marttila J, Ruuskanen O, Salmi AA (2002) Nasal Swab versus Nasopharyngeal Aspirate for Isolation of Respiratory Viruses. *J. Clin. Microbiol.* 40:4337-4339
- [57] Fast Track Diagnostics Ltd., Malta. <http://www.fast-trackdiagnostics.com/human-line/products/ftd-respiratory-pathogens-21/>
- [58] Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV) - RKI-Ratgeber für Ärzte. Stand 05.05.2011. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html
- [59] Kanwar N, Hassan F, Nguyen A, Selvarangan R (2015) Head-to-head comparison of the accuracies of BD Veritor™ System RSV and Quidel® Sofia® RSV FIA systems for respiratory syncytial virus (RSV) diagnosis. *J. Clin. Virol.* 65:83-86
- [60] Bruning AHL, Koen G, Kruisinga F, Pajkrt D, van Dijk K, van Eijk HWM, van Woensel J, Wolthers K (2014) Evaluation of a rapid antigen detection point-of-care test for respiratory syncytial virus and influenza in a pediatric hospitalized population in the netherlands. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 80: 292-293
- [61] Tran L, Brouard J, Dina J, Morello R, Tournus C, Vabret A (2017) SOFIA® RSV: prospective laboratory evaluation and implementation of a rapid diagnostic test in a pediatric emergency ward. *BMC Infect. Dis.* 17:452
- [62] Prendergast C, Papenburg J (2013) Rapid antigen-based testing for respiratory syncytial virus: Moving diagnostics from bench to bedside? *Future Microbiol.* 8:435-444
- [63] Leonardi GP, Dauz M, Wilson AM, Zuretti AR (2015) Evaluation of respiratory syncytial virus (RSV) direct antigen detection assays for use in point-of-care testing. *J. Virol. Methods.* 213:131-134
- [64] Sung RYT, Chan PKS, Choi KC, Ip M, Li AM, Nelson EAS, Tang JW, Tsen T, Yeung ACM (2008) Comparative Study of Nasopharyngeal Aspirate and Nasal Swab Specimens for Diagnosis of Acute Viral Respiratory Infection. *J. Clin. Microbiol.* 46:3073-3076

- [65] Kuroiwa Y, Hotsubo T, Mori T, Nagai K, Okita L, Tsutsumi H, Ukae S (2004) Comparison of an Immunochromatography Test with Multiplex Reverse Transcription-PCR for Rapid Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infections. *J. Clin. Microbiol.* 42:4812-4814
- [66] Vaz-de-lima LRA, Barbosa ML, Berezin E, Durigon EL, Hong MA, Matsumoto TK, Oliveira CAF, Pasmanick A, Passos SD, Pecchini R, Requejo HI, Salgado MM, Sato NS, Schvartsman C, Souza MCO, Ueda M (2008) Performance of indirect immunofluorescence assay, immunochromatography assay and reverse transcription-polymerase chain reaction for detecting human respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirate samples. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 103:463-467
- [67] Tuttle R, Chen X, Duwe S, Karsch K, Muehlhans S, Obermeier P, Peiser C, Rath B, Schwarz WS, Schweiger B, Seeber L, Tief F, Weick A (2015) Evaluation of novel second-generation RSV and influenza rapid tests at the point of care. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 81:171-176
- [68] Weinberg GA, Edwards KM, Erdman DD, Griffin MR, Hall CB, Schwartz B, Walker FJ, New Vaccine Surveillance Network Study Group (2004) Superiority of reverse-transcription polymerase chain reaction to conventional viral culture in the diagnosis of acute respiratory tract infections in children. *J. Infect. Dis.* 189:706-710
- [69] Geis S, Aichinger E, Buchholz U, Burkhardt U, Dreger P, Egerer G, Eisenbach C, Heeg K, Ho AD, Kräusslich HG, Lehnert N, Neben K, Prifert C, Schnitzler P, Weissbrich B (2013) Molecular Characterization of a Respiratory Syncytial Virus Outbreak in a Hematology Unit in Heidelberg, Germany. *J. Clin. Microbiol.* 51:155-162
- [70] Szabo SM, Bibby MM, Bradt P, Gooch KL, Levy AR, Mitchell I, Vo PG (2013) The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection. *Paediatr. Respir. Rev.* 13:1-8
- [71] Meissner HC (2003) Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 22:40-44
- [72] Reiche J, Schweiger B (2009) Genetic variability of group A human respiratory syncytial virus strains circulating in Germany from 1998 to 2007. *J. Clin. Microbiol.* 47:1800-1810
- [73] Geller R, Andino R, Frydman J (2013) Hsp90 Inhibitors Exhibit Resistance-Free Antiviral Activity against Respiratory Syncytial Virus. *PLoS One* 8:56762
- [74] DeVincenzo JP, Beigelman L, Blatt LM, Chanda S, Fathi H, Fry J, Lambkin-Williams R, McClure MW, Smith P, Symons JA, Westland C, Zhang Q (2015) Activity of Oral ALS-008176 in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *N. Engl. J. Med.* 373:2048-2058
- [75] Corneli HM, Baskin MN, Borgianni DA, Bregstein JS, Brown KM, Cimpello LB, Dean JM, Denenberg MN, Goldstein MA, Holubkov R, Kuppermann M, Lillis KA, Mahajan P, Malik B, Monroe D, Nelson KA, Reeves SD, Ruddy RM, Shaw KN, Teshome G, Tsung JW, Zorc JJ, Bronchiolitis Study Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) (2007) A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N. Engl. J. Med.* 357:331-339

- [76] Gärtner B: Hygienemerklblatt: Respiratorische Infektionen unklarer Genese. Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene. Stand: 01.09.2018
- [77] Van de Steen O, Gross B, Gunjaca M, Klepac V, Miri F, Notario G, Wegzyn CM (2016) The Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease Among Children Younger than 1 Year in Central and Eastern Europe. *Infect. Dis. Ther.* 5:125-137
- [78] Straňák Z, Campbell FJ, Farstad T, Kalus S, Kosma P, Notario G, Posfay-Barbe K, Saliba E, Unnebrink K, van Wyk J, Wegzyn C, Yunis K (2016) Predictors of RSV LRTI Hospitalization in Infants Born at 33 to 35 Week Gestational Age: A Large Multinational Study (PONI). *PLoS One.* 11:0157446
- [79] Underwood MA, Danielsen B, Gilbert WM (2007) Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. *J. Perinatol.* 27:614-619

7 Publikation

Ergebnisse dieser Studie wurden im Rahmen des Kongresses für Kinder- und Jugendmedizin 2017 in Köln mittels Poster sowie Kurzvortrag vorgestellt. Das Abstract wurde in der Monatsschrift Kinderheilkunde als September 2017, Issue 3 Supplement und in der Ausgabe Sonderheft 3/2017 veröffentlicht. Unter den folgenden Links ist die Veröffentlichung zu finden:

<http://link.springer.com/journal/volumesAndIssues/112>

<https://www.springermedizin.de/archive/journal/112>

8 Danksagung

Mein Dank gebührt einigen Personen, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte insbesondere Prof. Dr. Gortner danken, der mich 2015 als Doktorandin aufgenommen hat und ohne den diese Studie nicht zustande gekommen wäre, ebenso meiner Betreuerin Frau Dr. Bresch, die mir in den letzten Jahren jederzeit und von jeder Seite der Erdkugel aus zur Seite stand und mich sowohl bei der Organisation als auch bei Verständnisfragen und mit Motivation unterstützt hat! Außerdem möchte ich den Dienstärzten und allen anderen Mitarbeitern der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKS für Ihre Mithilfe und Dokumentation der Schnelltestergebnisse sowie der anderen Parameter danken sowie dem Klinikdirektor Herrn Prof. Dr. Zemlin, der mich vor allem zum Ende der Arbeit hin mitbetreut hat.

Eine große Hilfe war ebenso Herr Dr. Rissland vom Institut für Virologie, der mir die Sammlung der PCR-Ergebnisse sowie CT-Werte ermöglicht hat und mir hinsichtlich aller virologischen und diagnostischen Fragen stets zur Verfügung stand.

Ein Dank geht auch an Herrn PD Dr. Stefan Gräber vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des UKS, der mir bei Unklarheiten zur statistischen Auswertung und dem Statistikprogramm SPSS weiterholfen hat.

Der allergrößte Dank gebührt allerdings meiner Familie, meinem Vater Richard, meiner Mutter Veronika und meinem Bruder Josef, ohne die es mich nicht gäbe, die auf jedem Abschnitt meines Lebenswegs stets hinter mir stehen, mich unterstützen und an mich glauben. Auch erwähnenswert sind meine Freunde Svenja, Martha, Löffli, Nico, Katha und alle anderen, die jederzeit ein offenes Ohr für mich hatten und mich somit durch reichlich Motivation unterstützt haben.