

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Virale respiratorische Infektionen bei Früh- und kranken Neugeborenen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Anna Kim Neurohr
aus Saarbrücken

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachterin:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 12. Juli 2022

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Grundlagen.....	4
2.1.1 Viren.....	4
2.1.2 Bakterien.....	8
2.1.3 Nachweisverfahren.....	10
2.1.4 Nosokomiale Infektionen	10
2.1.5 Konnatale, nichtbakterielle Infektionen des Neugeborenen – TORCH	11
2.1.6 Klinische Präsentation von Atemwegsinfekten	12
2.2 Virale respiratorische Infektionen bei Früh- und Neugeborenen.....	15
2.2.1 Stand der bisherigen Forschung bezüglich Inzidenz und Auswirkungen von VRTI.....	16
2.2.2 Familienintegrierte Patientenversorgung und ihre Auswirkungen ...	20
2.3 Überbelegung und personelle Unterbesetzung auf der neonatologischen Intensivstation.....	23
2.4 Einsatz von Point-of-care-Testungen.....	23
3 Material und Methoden	25
3.1 Studienablauf im Überblick	25
3.2 Struktur der neonatologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz	26
3.3 Grundlagen zur Detektion von Mikroorganismen.....	26
3.3.1 Polymerasekettenreaktion (PCR).....	26

3.3.2	Multiplex-Reverse-Transcription-Polymerasekettenreaktion-Assay (RT-PCR).....	27
3.3.3	RT-PCR mit Mikrotiterplatten-Hybridisierungsassay (m-RT-PCR-ELISA).....	27
3.3.4	FilmArray® Respiratory Panel.....	28
3.4	Wöchentliches Screening	29
3.4.1	Analyse der Proben.....	29
3.4.2	Auswertungsbogen wöchentliches Screening	30
3.5	Point-of-care-Testung	31
3.5.1	Analyse der Proben.....	31
3.5.2	Auswertungsbogen Point-of-care-Testung	32
3.6	Erfassung der Krankenhausverweildauer	33
3.7	Überbelegung und Unterbesetzung	34
3.8	Statistische Erfassung	34
3.9	Ethik und Elternaufklärung.....	35
3.10	Datenschutz.....	35
4	Ergebnisse.....	36
4.1	Patientinnen und Patienten.....	36
4.1.1	Geschlechtsverteilung	36
4.1.2	Geburtsgewicht	37
4.1.3	Schwangerschaftswochen bei Geburt	37
4.1.4	Apgar-Score	37
4.1.5	Nabelarterien-pH-Wert bei Geburt	37
4.1.6	Krankenhausverweildauer.....	37
4.1.7	Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	38
4.1.8	Beatmung.....	38
4.1.9	Tod vor Entlassung	38
4.2	Wöchentliche Screenings	39
4.2.1	Ergebnisse der Multiplex-PCR	39

4.2.2	Retrospektive Symptomatik binnen 24 Stunden vor der Virustestung	39
4.2.3	Antibiotikatherapie zum Zeitpunkt des Screenings.....	40
4.2.4	Atemwegsmanagement zum Zeitpunkt des Screenings.....	41
4.2.5	Ernährung mit Muttermilch (24 Stunden vor dem Screening).....	42
4.2.6	Labordiagnostik (24 Stunden vor dem Screening)	42
4.2.7	Radiologische Thorax-Diagnostik (24 Stunden vor dem Screening).....	43
4.2.8	Strukturelle Parameter am Tag der Testung	43
4.3	Point-of-care-Testung	44
4.3.1	Ergebnisse der Point-of-care-Testung.....	44
4.3.2	Evaluation der Point-of care-Testung.....	44
4.3.3	Positive Patienten: Indikationen bei Erstdiagnose.....	45
4.4	Demografische Charakteristika.....	46
4.5	Übersicht der Charakteristika der beiden positiv getesteten Kinder.....	47
4.6	Besucherinnen und Besucher	47
4.7	Überbelegung und Unterbesetzung	49
4.7.1	Patientenbelegung	49
4.7.2	Besetzung des Pflegepersonals	49
5	Diskussion	51
5.1	Inzidenzen von VRTI auf neonatologischen Intensivstationen im Vergleich zu unserer Studie.....	51
5.2	Einfluss durch Besuchende auf neonatologischen Intensivstationen im Zusammenhang mit dem Auftreten von VRTI im Vergleich	55
5.3	Auswirkung personeller Besetzung.....	57
5.4	Evaluation der Point-of-care-Testung	58
5.5	Limitationen der Studie	60
5.5.1	Studiendesign und Setting	60
5.5.2	Durchführung und Erfassung von strukturellen Parametern.....	61

6	Zusammenfassung	62
6.1	Hintergrund.....	62
6.2	Methoden.....	62
6.3	Ergebnisse.....	62
6.4	Schlussfolgerung.....	63
7	Literaturverzeichnis	64
8	Danksagung	70
9	Publikation	71
10	Anlagen	72
11	Curriculum Vitae	83

Abkürzungsverzeichnis

BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CPAP	Continuous positive airway pressure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EOS	Early-onset-Sepsis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQA	Interquartilsabstand
LOS	Late-onset-Sepsis
mPOCT	Multiplex Point-of-care-Testung
m-RT-PCR-ELISA	RT-PCR mit Mikrotiterplatten-Hybridisierungsassay
PCR	Polymerasekettenreaktion
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	Multiplex-Reverse-Transcription-PCR-Assay
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	Ständige Impfkommission
VRTI	Viral respiratory tract infections

Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildung 1: Überblick Virusstudie.....	25
Abbildung 2: Geschlechtsverteilung	36
Abbildung 3: Retrospektive Symptomatik in den 24 Stunden vor der Virustestung	39
Abbildung 4: Antibiotikatherapie zum Zeitpunkt des Screenings.....	40
Abbildung 5: Atemwegsmanagement zum Zeitpunkt des Screenings.....	41
Abbildung 6: Ernährung Muttermilch (24 Stunden vor dem Screening)	42
Abbildung 7: Labordiagnostik (24 Stunden vor dem Screening)	42
Abbildung 8: Evaluation der Point-of-care-Testung.....	45
Abbildung 9: Prozentualer Anteil der monatlichen Überbelegung	49
Abbildung 10: Besetzung des Pflegepersonals	50

Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabelle 1: Evaluation der Point-of-care-Testung	44
Tabelle 2: Demografische Charakteristika.....	46
Tabelle 3: Übersicht Charakteristika der beiden positiv getesteten Kinder.....	47

1 Einleitung

Da nach der Geburt das Immunsystem noch nicht voll entwickelt ist, gehören Infektionen zu den häufigsten Erkrankungen bei Früh- und Neugeborenen. Damit ergibt sich eine erhöhte Anfälligkeit für infektiöse Erkrankungen. Als Ursache gelten bakterielle, virale und mykotische Erreger. Symptome können sich hierbei unspezifisch darstellen. Daher sollte bei jeglicher Auffälligkeit das Vorliegen einer Infektion in Betracht gezogen werden. (Berner, Bialek & Borte, 2013, S. 687–688)

Virale Infektionen bei Früh- und Neugeborenen gelten bisher als eher selten (Berner et al., 2013). Das Vorliegen einer viralen Infektion des Respirationstraktes (VRTI – viral respiratory tract infections) hat jedoch einen signifikanten Einfluss auf die Morbidität der Patienten. (Pichler, Assadian & Berger, 2018)

Auf neonatologischen Intensivstationen sind Virusinfektionen bisher nur unzureichend erforscht. Deshalb ist es von großer Bedeutung, ihren Einfluss auf Zustandsverschlechterungen und Krankheitsverläufe zu analysieren.

Frühgeborene entwickeln häufig ein Atemnotsyndrom. Die Lunge ist noch sehr unreif. Ursächlich ist der Mangel eines Phospholipid-Protein-Gemisches – ein sogenannter Surfactant-Mangel. Infolgedessen braucht es sehr hohe Drücke, um eine suffiziente Atmung zu ermöglichen. Diese können jedoch die Lunge schädigen. Es kommt zu Atemproblemen, die je nach Schweregrad einer Atemunterstützung oder maschinellen Beatmung bedürfen. (Wauer, 2004, S. 109)

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist eine damit verbundene langfristige Komplikation bei Frühgeborenen. Sie haben dadurch einen deutlich verlängerten zusätzlichen Sauerstoffbedarf. (Herting, 2013)

Die Genese der BPD unterliegt vielen Faktoren. Ein wichtiger kausaler Faktor ist die maschinelle Beatmung (Day & Ryan, 2017). Möglicherweise sind aber Virusinfektionen im Sinne eines „second hit“ ebenfalls beteiligt (Bennett et al., 2012).

Die Neugeborenen-Sepsis ist eine systemische Erkrankung, die mit einer Bakteriämie einhergeht und sich mannigfaltig repräsentieren kann (Muntau, 2010).

In einigen Fällen lässt sich eine Neugeborenen-Sepsis auch mit VRTI in Verbindung bringen. In einer vorangegangenen Studie zeigte sich, dass respiratorische Viren bei einer beträchtlichen Anzahl von Neugeborenen mit Verdacht auf bakterielle Sepsis nachgewiesen werden konnten. (Kidszun et al., 2017).

Somit gilt es weiterführend die Rolle von VRTI, neben den bakteriellen Infektionen, zu untersuchen.

In dieser Studie wurde eine systematische Untersuchung von VRTI bei Frühgeborenen und kranken Neugeborenen durchgeführt. Hierbei gründete sich die Studie auf zwei Pfeiler: ein wöchentliches Screening und eine Point-of-care-Testung in symptomatischen Fällen.

Beim Screening handelte es sich um einen Nasenabstrich mittels Multiplex-Polymerasekettenreaktion (Multiplex-PCR). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden im Labor der Abteilung für Pädiatrische Infektiologie der Universitätsmedizin Mainz erhoben.

Zeigte ein Kind eine akute gesundheitliche Verschlechterung, erfolgte eine Point-of-care-Testung. Dieser Test (Biofire FilmArray® Respiratory Panel 2) wurde unmittelbar durchgeführt und vor Ort direkt ausgewertet. Die neue Point-of-care-Technologie stellt eine Besonderheit dieser Studie dar.

Primäres Ziel der Studie war die Detektion der Inzidenz von symptomatischen und asymptomatischen VRTI.

Die Integrierung der Familie in die Versorgung von kranken Neu- und Frühgeborenen erwies sich als positiv (Patel, Ballantyne, Bowker, Weightman & Weightman, 2018). Die Studienlage zu Transmissionen durch Angehörige ist allerdings bisher umstritten (Pichler et al., 2018). Daher befasst sich diese Arbeit weiterführend mit den Auswirkungen liberaler Besucherpolitik auf die Infektionsraten.

Die neonatologische Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz erlaubt den Besuch von Eltern und Geschwisterkindern unter Einhaltung von Hygienemaßnahmen. Durch die Beobachtung möglicher Transmissionswege und Bestimmung der Inzidenz sollte eine Risikoeinschätzung erfolgen.

Die Auswirkung struktureller Unterbesetzung ist ein allgegenwertiges Problem in der gesamten medizinischen Versorgung (Glette, Aase & Wiig, 2017). Bisher gab es Hinweise darauf, dass bei mangelnder personeller Besetzung die Hygieneauflagen nicht optimal eingehalten werden können und so tendenziell Viren leichter übertragen werden können (Hugonnet, Harbarth, Sax, Duncan & Pittet, 2004). Daher wurde in dieser Studie die stationäre Patientenbelegung und personelle Besetzung erfasst, um mögliche Korrelationen zwischen struktureller Unterbesetzung und zunehmenden Infektionen zu detektieren.

2 Literaturdiskussion

2.1 Grundlagen

Die Neonatologie ist die Lehre von den Neugeborenen und ihren Erkrankungen. Viele dieser Erkrankungen beruhen auf einer Frühgeburt. (Hoffmann, 2013)

Frühgeburtlichkeit ist mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität verknüpft. Im Zuge des technischen und pharmakologischen Fortschritts verbesserten sich die gesundheitliche Entwicklung und die Überlebensrate stetig. Trotzdem gibt es weiterhin viele Schwierigkeiten in der medizinischen Betreuung Frühgeborener. (Glass et al., 2015)

Besonders häufig betroffen ist der respiratorische Trakt der Frühgeborenen. Infektionen und Apnoen unterschiedlicher Genese können auftreten. (Muntau, 2010)

Das Atemnotsyndrom (McPherson & Wambach, 2018) und die BPD (Davidson & Berkelhamer, 2017) gehören zu den häufigen Komplikationen, die unter anderem der unreifen Lunge geschuldet sind. Bei akuter Zustandsverschlechterung wird oft eine Late-onset-Sepsis (LOS) in Betracht gezogen, die in der Regel durch Bakterien verursacht wird. Ob auch virale Infektionen ursächlich sein können, wurde bisher nur unzureichend geprüft. Erste Studien zeigten jedoch, dass sie ebenfalls in Betracht kommen können. Neuere Testverfahren ermöglichen nun auch, Diagnosen zu viralen Infektionen zeitnah und differenziert zu stellen. (Pichler et al., 2018)

Zudem gibt es konnatale Infektionen, die durch die Mutter auf das Kind übertragen werden können. Diese stellen beispielsweise einen Risikofaktor dar, der eine Frühgeburt überhaupt erst auslöst. (Mylonas, Gingelmaier & Friese, 2006)

2.1.1 Viren

Ein Virus ist eine infektiöse Einheit. Der Durchmesser beträgt zwischen 16 nm und 300 nm. Damit sind sie wesentlich kleiner als Bakterien. Bakterien können durch spezielle Filter zurückgehalten werden. Dies trifft nicht auf Viren zu. Sie gelten somit als unfiltrierbar. Bestandteil infektiöser Viruspartikel sind Proteine, die in Abhängigkeit von ihrem Typ gegebenenfalls von einer Lipidmembran umgeben sind. Es ist jeweils nur Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder Ribonukleinsäure (RNA) als Nukleinsäure enthalten. Die Vermehrung von Viren erfolgt durch die Replikation in lebenden Zellen. Sie

können sich also nicht selbstständig, sondern nur durch die Infektion anderer Zellen, vermehren. (Modrow, 2010)

Viren der Atemwegserkrankungen

Wichtige Viren, die häufig Infektionen der Atemwege bedingen, sind Myxoviren (Influenza-Viren), Paramyxoviren (Parainfluenzaviren, respiratorische Syncytial-Viren), Picorna-Viren (Coxsackie-Virus A und B, ECHO-Viren), Adenoviren und Herpesviren. Dabei variiert das Spektrum zwischen Kindern und Erwachsenen. So sind zum Beispiel respiratorische Syncytial-Viren vor allem bei Kindern als Auslöser von Bronchitiden relevant. Vor allem in der ersten Lebensphase kann es zu erheblichen Komplikationen kommen. Dagegen bedingen bei Erwachsenen vorwiegend Influenza-A-Viren eine Tracheobronchitis. (Adam, 2003).

Eine Sonderrolle nimmt aktuell SARS-CoV-2 ein, das 2019 erstmals sequenziert wurde und binnen kürzester Zeit zu einer weltweiten Pandemie führte (Dhama et al., 2020).

Im Folgenden werden einige wichtige Viren besprochen, die Atemwegsinfektionen verursachen können.

Adenovirus

Bei Adenoviren handelt es sich um unbehüllte, doppelsträngige DNA-Viren. Sie können Infektionen der oberen und unteren Atemwege verursachen. Daneben ist auch eine Infektion des Magen-Darm-Traktes oder der Konjunktiva möglich. Darüber hinaus gibt es seltene Manifestationen, z. B. in Form einer Pankreatitis oder Nephritis. Eine Ansteckung ist durch Tröpfcheninfektion, fäkal-orale Übertragung, direkter konjunktivaler Inokulation und Kontakt mit infektiösem Material, z. B. Blut, möglich. Abhängig vom Serotyp liegt die Inkubationszeit zwischen zwei und vierzehn Tagen. Innerhalb geschlossener Gruppen ist eine rasche Ausbreitung möglich. Hygienemaßnahmen sind unabdingbar, um Infektionen zu vermeiden. (Lynch, Fishbein & Echavarria, 2011)

Coronavirus

Coronaviren sind behüllt und Träger eines großen RNA-Genoms. Sie können akute respiratorische Erkrankungen auslösen. Zunächst galten humane Coronaviren als harmlos. Nach der SARS (severe acute respiratory syndrome)-Epidemie im Jahre 2003

wurde dies jedoch widerlegt. Infolge dieses Geschehens waren 800 Tote zu verzeichnen. (W. Doerr & H. Gerlich, 2009)

Der Zusammenhang zwischen Coronaviren und Erkrankungen des Darmtraktes ist vage. In seltenen Fällen wurden sie jedoch bei Frühgeborenen mit nekrotisierender Enterokolitis nachgewiesen. Die Erregerübertragung verläuft aerogen via Tröpfcheninfektion. Im Fall von Gastroenteritiden wird eine fäkal-orale Übertragung angenommen. (Miksits & Hahn, 2004)

SARS-CoV-2

2019 wurde erstmals der neuartige SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2)-Stamm in Wuhan (China) nachgewiesen. Es wird vermutet, dass die COVID-19-Erkrankung (COVID-19 – Corona Virus Disease 2019) zoonotischen Ursprungs ist. Daraufhin folgte dann die Übertragung von Mensch zu Mensch. Die Übertragungskompetenz ist jedoch sehr viel größer als bei den bisherigen Infektionen mit humanen Coronaviridae, was aus den rasant steigenden bestätigten Fällen weltweit hervorgeht. Derzeit ist nur eine symptomatische Therapie möglich, da es keine evidenzbasierte kausale Therapie gibt. (Dhama et al., 2020)

Humanes Metapneumovirus

Das humane Metapneumovirus wurde erstmals 2001 beschrieben. Das Virion ist behüllt. Bei der enthaltenen Nukleinsäure handelt es sich um RNA. Leitsymptome des Virus sind Husten, Fieber und Schnupfen. Die Symptomatik ähnelt sehr dem respiratorischen Syncytial-Virus. Es kann neben dem Befall der oberen Atemwege auch zu einem Befall der unteren Atemwege kommen. Infolgedessen sind Atemnot, Tachypnoe und ein Abfall der Sauerstoffsättigung möglich. (Darai, Handermann, Sonntag & Zöller, 2012)

Die Ansteckung mit dem humanen Metapneumovirus erfolgt durch Tröpfcheninfektion (Suerbaum, Hahn, Burchard, Kaufmann & Schulz, 2012).

Humanes Rhino-/Enterovirus

Rhino-/Enteroviren sind kleine, nicht behüllte RNA-Viren und gehören zur Familie der Picornaviridae. Sie verursachen weltweit besonders häufig Infektionen des oberen Atemtraktes. Während sie erwiesenermaßen bei der Ätiologie von Erkältungen von

großer Relevanz sind, können sie sich auch an anderen Stellen manifestieren. (Royston & Tapparel, 2016)

Die Übertragung von Rhinoviren findet über Aerosole (Tröpfcheninfektion) oder direkten bzw. indirekten Körperkontakt statt (W. Doerr & H. Gerlich, 2009).

Influenzavirus

Bei Influenzaviren handelt es sich um behüllte RNA-Viren, die ein segmentiertes Genom enthalten. Differenziert werden drei unterschiedliche Typen: Influenza A, B und C. Sie gehören zu den wichtigsten Erregern von Atemwegsinfekten. Neben einem saisonalen Auftreten gab es bisher auch Endemien und Pandemien. Historisch bedeutsam war hier vor allem die Spanische Grippe 1918, die 50 Millionen Todesopfer forderte. Bei Influenzaerkrankungen handelt es sich um eine akute Erkrankung der Atemwege, die in der Regel Symptome wie hohes Fieber, Schnupfen, Husten, Kopfschmerzen etc. zeigt. Die Schwere der Erkrankung variiert bei unterschiedlichen Personengruppen. Säuglinge und ältere Menschen sind einer besonderen Gefahr ausgesetzt. (Taubenberger & Morens, 2008)

Influenzaviren werden durch Tröpfcheninfektion und direkten Kontakt übertragen (Kroegel & Bonella, 2014).

Weiterhin stellen Influenzaviren aufgrund der ständigen Mutationen eine Gefahr dar. Durch eine jährliche Impfung mit angepassten Wirkstoffen soll diese Gefahr reduziert werden. (Taubenberger & Morens, 2008)

Parainfluenzavirus

Humane Parainfluenzaviren sind behüllte RNA-Viren. Es liegen vier verschiedene Serotypen vor, die bei Kindern und Erwachsenen zu Atemwegserkrankungen führen können. Besonders bei Kindern ist die Krankheitslast immens. 40 % der Krankenhauseinweisungen von Kindern mit Infekten des unteren Atemtrakts sind durch Parainfluenzaviren bedingt. Sie treten mit weiteren Krankheiten auf, wie zum Beispiel der Otitis media, der Pharyngitis, der Konjunktivitis, dem Pseudokrapp, Bronchitiden sowie Pneumonien. Bei einer starken Manifestation im respiratorischen Trakt kann es zu Apnoen mit Bradykardien und auch zum Atemnotsyndrom kommen. Die Ansteckung mit dem Virus geschieht via Aerosole, Infektionsträger und Inokulation. (Branche & Falsey, 2016)

Respiratorisches Syncytial-Virus

Das respiratorische Syncytial-Virus ist ein behülltes RNA-Virus. Es tritt weltweit und mit saisonaler Häufung zwischen Oktober und März auf. Erstmalige Infektionen sind im Alter zwischen sechs Wochen und zwei Jahren zu verzeichnen. Im weiteren Verlauf des Lebens kann es zu so genannten Reinfektionen kommen. Meistens zeigen diese jedoch einen weniger schweren Verlauf. Bei ca. 2 % der betroffenen Kinder ist ein Krankenhausaufenthalt notwendig. Bei stationärer Aufnahme liegt die Sterblichkeitsrate bei etwa 1,5 %. Das Virus weist eine hohe Kontagiösität auf. Die Transmission erfolgt in der Regel durch den Kontakt mit virulentem Material aus dem respiratorischen Trakt. Das respiratorische Syncytial-Virus befällt das Flimmerepithel des respiratorischen Traktes. Die Zellen werden nekrotisch und es kommt zur peribronchialen Infiltration sowie zu einem Ödem der Schleimhäute. Die Folge ist eine obstruktive Veränderung der Atemwege. Eine primäre Manifestation des Virus verläuft häufig im Rahmen einer Pneumonie. (Speer, Gahr & Dötsch, 2019)

2.1.2 Bakterien

Bei Bakterien handelt es sich um Mikroorganismen mit einer Größe zwischen ca. 0,3 μm bis 2 μm . Sie sind somit unter dem Lichtmikroskop sichtbar und zeigen den Aufbau einer prokaryonten Zelle. Die DNA liegt ohne Kernmembran im Zytoplasma vor und weist eine ringförmige Struktur auf. Bakterien sind in der Lage mit Enzymen aus ihrem Zytoplasma Stoffwechsel zu betreiben. Neben der Zellmembran befindet sich eine Zellhülle. Diese dient als besonderer Schutz. Manche Bakterien tragen zudem eine Kapsel, Geißeln oder Pili. Dabei dienen Kapseln dem Schutz vor Phagozytose, Geißeln der Fortbewegung und Pili der Anheftung an den Wirtsorganismus. (Steffers & Credner, 2006)

Bakterielle Atemwegserkrankungen

Es gibt eine Vielzahl an Bakterien, die die Atemwege befallen. Vor allem Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis sind hier von Bedeutung. Sie befinden sich aber auch in Form von Kommensalorganismen in den oberen Atemwegen. Somit verunreinigen sie Proben. Ob sie an der Entstehung einer akuten respiratorischen Erkrankung beteiligt sind, lässt sich im Grunde nur mit invasiven Methoden sicher feststellen. Ein Nachweis von Viren oder von Mycoplasma pneumoniae

und *Chlamydia pneumoniae* zählen richtungsweisend für eine akute Erkrankung, da sie in der Regel nicht die Atemwege besiedeln. (Gröndahl et al., 1999)

Im Folgenden werden *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* näher erläutert. Daneben wird auch *Bordetella pertussis* kurz dargestellt, weil dies ebenfalls Teil der Point-of-care-Testung mittels des respiratorischen FilmArray® Panel 2 ist.

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia pneumoniae zählt wie alle Chlamydien zu den obligat intrazellulären Bakterien. Es kann Infektionen der Atemwege, Sinusitiden, Pharyngitiden und Mittelohrentzündungen verursachen. Selten sind dagegen systemische Ausbrüche. Den größten Anteil haben zum einen asymptomatische Infektionen oder milde, atypische Pneumonien bzw. Bronchitiden. Der Anteil an allen ambulant erworbenen Pneumonien liegt bedingt durch *Chlamydia pneumoniae* bei 5 % bis 15 %. (Darai, Handermann, Hinz & Sonntag, 1998)

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae gehört zu den pleomorphen, aeroben Bakterien. Es ist bekannt als der Erreger der atypischen Pneumonie. Die Übertragung des Erregers erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Es ist nur mäßig infektiös, daher muss ein eher enger Kontakt erfolgen. Der Anteil an allen Pneumonien liegt zwischen 15 % und 20 %. Bei Jugendlichen werden sogar Anteile bis zu 40 % beschrieben. Der Gipfel dieser Erkrankung liegt im Alter zwischen fünf und fünfzehn Jahren. (Adam, Doerr, Link & Lode, 2004)

Bordetella pertussis

Bordetella pertussis ist ein gram-negatives Stäbchen. Es ist obligat aerob. Bekannt ist es als Verursacher des Keuchhustens (Pertussis). Die Ansteckung erfolgt im Rahmen von Hustenstößen. Hier kann in einer Distanz von unter zwei Metern eine Tröpfcheninfektion stattfinden. Die Dauer der Inkubationszeit beträgt sieben bis vierzehn Tage. Im Anschluss folgt das sogenannte Stadium catarrhale. Die Symptome dieses Stadiums sind Schnupfen, leichtes Fieber und Ermüdung. Danach folgt das Stadium convulsivum. Die Dauer beträgt in der Regel zwei bis sechs Wochen. Es sind jedoch in Ausnahmefällen auch bedeutend längere Verläufe bekannt. Charakterisierend für die-

ses Stadium sind die ausgeprägten Hustenattacken. Danach folgt das Stadium decrementi. Die Hustenanfälle nehmen nun in ihrer Häufigkeit und Ausprägung ab. Dieses Stadium dauert wiederum vier bis sechs Wochen. Eine wichtige Komplikation ist die Pneumonie. Diese erhöht die Letalität der Infektion. (Hahn, 2009)

Zur Vermeidung des Keuchhustens liegt die Möglichkeit der Impfung vor. Seitens der STIKO (Ständige Impfkommision) ist ein Kombinationsimpfstoff gegen Pertussis empfohlen. Die Grundimmunisierung erfolgt hierbei im Säuglingsalter. Impfungen zur Auffrischung sind auch im Erwachsenenalter relevant. (Suerbaum, Burchard, Kaufmann & Schulz, 2016)

2.1.3 Nachweisverfahren

Durch die Entwicklung neuer Methoden zur Diagnosestellung können heute Viren und weitere Mikroorganismen verbessert nachgewiesen werden. Die Basis hierfür wurde durch die Entwicklung der PCR geschaffen. Die Erweiterung von PCR-basierten Methoden hat die Identifizierung von Mikroorganismen in der Pädiatrie revolutioniert. (Pichler et al., 2018)

Neben neuen labortechnischen Methoden gibt es nun auch die Möglichkeit, eine Virustestung auf einer Station unmittelbar durchzuführen. Mithilfe eines FilmArray® Respiratory Panel können Viren durch ein Multiplex-PCR basiertes Verfahren auf Station, unabhängig von einem Labor, detektiert werden. Hierzu erfolgt die Probeentnahme mittels Nasenabstrich. (Piralla et al., 2014)

2.1.4 Nosokomiale Infektionen

Allgemein

Nosokomiale Infektionen, auch Krankenhausinfektionen genannt, sind Infektionen, die im Rahmen einer zumeist stationären Behandlung auftreten (Kappstein, 2009).

Im Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen stehen zusätzliche Behandlungsmaßnahmen und eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Sie sind belastend für die betroffene Person und das Krankenhaus. Es handelt sich um eine Infektion, die sich erst im Krankenhaus entwickelt hat. Definitionsgemäß ist daher nur die zeitliche Terminierung für die Bezeichnung entscheidend. Demzufolge ist eine Kausalität zu

einer medizinischen Intervention nicht zwingend für den Terminus „nosokomiale Infektion“ notwendig. Nichtsdestotrotz prägen medizinische sowie pflegerische Fehler und die nicht sachgemäße Einhaltung von Präventionsmaßnahmen das Risikoprofil. Differenziert wird zwischen endogenen und exogenen nosokomialen Infektionen. Haut und Schleimhäute des Menschen sind mit unterschiedlichen Mikroorganismen besiedelt. Sie zählen zur körpereigenen Flora. Infolge iatrogenen Maßnahmen können sie beispielsweise bei Operationen in sterile Bereiche gelangen. Man spricht in diesem Fall von sekundär exogenen nosokomialen Infektionen. Daneben ist während eines Krankenhausaufenthaltes eine Veränderung der eigenen Flora zu verzeichnen. Besiedlungen mit multiresistenten Erregern sind hierbei von maßgeblicher Relevanz. Bei mangelnder Immunantwort können diese wiederum Infektionen induzieren. Exogene Infektionen hingegen resultieren aus Transmissionen der Umwelt und anderer Personen. Stellvertretend wäre hier beispielsweise die Übertragung von Personal auf Patientinnen und Patienten zu nennen. (Gastmeier, Brunkhorst, Schrappe, Kern & Geffers, 2010)

Nosokomiale Infektionen auf der neonatologischen Intensivstation

Nosokomiale Infektionen bei Früh- und Neugeborenen erhöhen signifikant die Morbidität und Mortalität. In diesem Zusammenhang haben sie auch relevante Auswirkungen auf die entstehenden Behandlungskosten. Seit dem Jahre 2001 ist es in Deutschland Pflicht, eine Surveillance nosokomialer Infektionen, u. a. auf neonatologischen Intensivstationen, durchzuführen. Im Zuge dessen wurde ein Erfassungssystem generiert, das sogenannte NEO-KISS. Die Daten dieses Systems werden analysiert. Hierbei hat sich bisher ergeben, dass nosokomiale Infektionen ein relevantes Problem darstellen, das vor allem kleine Frühgeborene betrifft. Insbesondere ein sehr niedriges Geburtsgewicht ist maßgeblich. (Geffers et al., 2014)

2.1.5 Konnatale, nichtbakterielle Infektionen des Neugeborenen – TORCH

Systemische Infektionen in der Schwangerschaft sind von großer Bedeutung. Es können Infektionen unbemerkt von der Mutter auf das Kind übertragen werden, da die Mütter häufig keine oder nur leichte Symptome aufweisen. Die Spätfolgen können fatal sein. Liegen bei einer Schwangeren auch nur minimale Symptome einer Infektion vor, sollte dringend eine sogenannte TORCH-Serologie erfolgen (Mylonas et al., 2006).

T – Toxoplasmose

O – Others (Hepatitis, HIV, Syphilis, Lues, etc.)

R – Röteln

C – Cytomegalie

H – Herpes

Der Begriff TORCH steht für eine Gruppe konnataler Infektionen (Muntau, 2010).

Infolge systemischer Infektionen der Mutter kann es zu einem Abort, einer Früh- oder Totgeburt kommen. Einige Erreger können die Plazentaschranke passieren und das Kind infizieren. Eine direkte oder indirekte Schädigung des Fetus kann folgen. Unter einer direkten Schädigung wird u. a. eine Embryopathie oder Fetopathie verstanden. Eine indirekte Schädigung wäre bspw. die Auslösung einer Frühgeburt. (Mylonas et al., 2006)

2.1.6 Klinische Präsentation von Atemwegsinfekten

Apnoen

Bei Frühgeborenen treten gehäuft Apnoen auf. Es handelt sich dabei definitionsgemäß um Atempausen, die länger als zwanzig Sekunden andauern. Es tritt in der Regel ein Sättigungsabfall auf, der oft mit einer Bradykardie einhergeht. (Muntau, 2010)

Bei Frühgeborenen treten Apnoen oftmals in einer idiopathischen Form auf, die der Unreife des Atemzentrums geschuldet sind. Auf ein hypoxisches Geschehen reagiert ein Frühgeborenes häufig mit einer Apnoe anstelle einer vermehrten Ventilation. (Muntau, 2010)

Neben der idiopathischen Apnoe gibt es symptomatische Apnoen. Hierfür gibt es eine Vielzahl an Ursachen, z. B. VRTI, das Atemnotsyndrom, Septitiden, Obstruktionen der Atemwege, Hirnblutungen und viele weitere. Therapeutisch bedarf es zunächst einer Stimulation des Kindes. Daraufhin setzt zumeist die Atmung wieder ein. Eine medikamentöse Therapie kann ebenfalls notwendig sein. Zum Einsatz kommt hier unter anderem Koffein. In Abhängigkeit von der Schwere und der Frequenz der Apnoe-Episoden können auch Maßnahmen wie CPAP-Maskenbeatmung (continuous positive airway pressure – CPAP) oder die Intubation erforderlich sein. Ein Hinweis für eine Sepsis kann das plötzliche Auftreten vermehrter Apnoen sein. (Muntau, 2010)

Atemnotsyndrom

Häufigste Ursache für das respiratorische Versagen von Frühgeborenen unter Schwangerschaftswoche 32 ist das Atemnotsyndrom. Grundlegend für die Pathogenese ist ein Surfactant-Mangel in der noch nicht voll entwickelten Lunge. Das Phospholipid-Protein-Gemisch Surfactant setzt die Oberflächenspannung herab. Ist die Konzentration jedoch niedrig müssen höhere Drücke aufgewendet werden, um eine ausreichende Belüftung zu erzielen. Infolge der erhöhten inspiratorischen Drücke kommt es zur Schädigung der terminalen Bronchiolen und der terminal-sakkulären pulmonalen Strukturen. Eiweißreiches Exsudat kann nun in die Räume des Gasaustausches übertreten. Es bilden sich sogenannte hyaline Membranen. Infolge der Destruktion der Blut-Luft-Schranke setzt sich ein entzündlicher Prozess in Gang, der weiterhin die Entstehung dieser hyalinen Membranen fördert. (Wauer, 2004)

Der Progress in der Pharmakotherapie hat die Inzidenz und die Ausprägung des Atemnotsyndroms deutlich verringert. Hierzu zählen die Etablierung der pränatalen Behandlung mit Kortikosteroiden und der postnatale Einsatz von Surfactant. Mithilfe von Kortikosteroiden wird die fetale Lungenreife induziert, indem die Aktivität der für die Surfactant-Biosynthese verantwortlichen Enzyme gesteigert wird. Dies führt zu einer verbesserten Lungencompliance. Die postnatale Verabreichung von Surfactant wirkt sich ebenfalls positiv auf die Compliance sowie auf die Oxygenierung aus. (McPherson & Wambach, 2018)

Bronchopulmonale Dysplasie

Bei der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) handelt es sich um eine Erkrankung der Atemwege, die bei Frühgeborenen auftritt und zu einer chronischen Erkrankung des Atemtraktes führen kann. Sie gilt als Resultat eines komplexen Prozesses, der durch diverse prä- sowie postnatale Einflussvariablen die Entwicklung des unteren Atemtraktes prägt. Infolgedessen kann es zu erheblichen Beeinträchtigungen und andauernder Erkrankung kommen. (Davidson & Berkelhamer, 2017)

Die BPD ist mit einer Lungenfunktionsstörung assoziiert. Betroffene Patienten erleiden häufig rezidivierende Erkrankungen der Atemwege. So besteht bereits für Frühgeborene generell ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer persistierenden Lungenproblematik. Diese wird jedoch wahrscheinlich durch eine BPD weiterführend gefördert. Durch die Destruktion der Lungenstruktur ist die Funktion reduziert. Eindeutige

Ergebnisse sind jedoch nur begrenzt zu verzeichnen, da sich die präventiven und therapeutischen Ansätze verändert haben. Somit sind heutige Erwachsene, die zu früh geboren wurden, nur bedingt repräsentativ. Demzufolge werden eine ältere und eine neuere BPD unterschieden, die Unterschiede bezüglich Pathogenese und Histologie aufweisen. (Davidson & Berkelhamer, 2017)

Die Entstehung der BPD ist am ehesten multifaktoriell. So werden, neben genetischen Determinanten, vor allem postnatale Expositionen als auslösende Faktoren beschrieben. Dazu gehört eine ausgeprägte invasive Beatmung mit hohen Drücken und hohen Sauerstoffkonzentrationen. In vitro wurde gezeigt, dass Überdruck und zu hohes Volumen zu Schäden der Alveolen führen. Daneben waren in diesem Experiment inflammatorische Prozesse mit erhöhten Werten von Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1 β , Interleukin-6 und des Makrophagen-Entzündungsproteins nachweisbar. Zudem ließ sich zeigen, dass eine immense Belüftung mit der Entstehung von Sauerstoffradikalen vergesellschaftet ist. Antioxidative Enzyme entstehen erst im Laufe des Lebens und sind beim Säugling noch unzureichend ausgeprägt. Nach der Geburt kommt es durch die Atemluft zur Induktion von Enzymen, wie zum Beispiel der Superoxid-Dismutase. Diese können Schäden der Lunge bedingen. Für die „neue BPD“ spielen, neben der mechanischen Belastung der Lunge und den toxischen Einflüssen des übermäßigen Sauerstoffs, auch diverse andere Faktoren eine Rolle. Einflüsse wie Rauchen während der Schwangerschaft und maternaler Hypertonus begünstigen die Entstehung einer BPD. Bei Infektionen wurde auch eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit der Pathogenese angenommen. Die Studienlage hierzu ist jedoch noch diffus. (Davidson & Berkelhamer, 2017)

Um die Entstehung der BPD zu vermindern, wird die systematische Anwendung von Beatmungsmaßnahmen empfohlen. Es gilt, eine möglichst rasche nicht-invasive Beatmung, frühe Extubation und die Reduktion supraphysiologischer Exposition von Sauerstoff zu etablieren. Daneben ist die Gabe von Surfactant, Koffein und Vitamin A sinnvoll, um der pathologischen Entwicklung entgegenzuwirken. Besonders neu ist die Anwendung einer Zelltherapie. Hierzu sind weitere Studien in Zukunft wichtig, um die Behandlungsoptionen zu optimieren. (Davidson & Berkelhamer, 2017)

Late-onset-Sepsis

Das Auftreten einer Sepsis bei Früh- und Neugeborenen erhöht signifikant die Morbidität und Mortalität. Es wird unterschieden zwischen einer Sepsis mit frühem Ausbruch, die sogenannte Early-onset-Sepsis (EOS), sowie einer Sepsis mit spätem Ausbruch, die sogenannte Late-onset-Sepsis (LOS). Resultiert eine EOS in der Regel aus einer pränatalen transplazentaren oder aufsteigenden Infektion der Mutter, handelt es sich bei der LOS um eine Infektion, die postnatal erworben wurde. (Dong & Speer, 2015)

In der Regel wird der Beginn einer LOS auf ≥ 72 h postnatal terminiert. So ist eine Abgrenzung gegen die EOS möglich. Die Inzidenz der LOS ist umgekehrt proportional zum Geburtsgewicht. Auch ein geringes Gestationsalter begünstigt die Pathogenese. Andauernde invasive Interventionen, wie Intubationen und langfristige intravaskuläre Applikationen, sind ebenfalls Bestandteil des Risikoprofils. Hierzu gehört des Weiteren das frühzeitige Abstillen der Mutter. Daneben werden auch genetische Einflüsse diskutiert. (Dong & Speer, 2015)

Die häufigsten bei der LOS nachgewiesenen Erreger sind koagulase-negative Staphylokokken. Daneben kommen u. a. meist gramnegative Bakterien und Pilze in Frage. Des Weiteren wurde eine Zunahme von vancomycinresisten Enterokokken verzeichnet. (Dong & Speer, 2015)

Langfristig kann es infolge einer Sepsis zur neurologischen Schädigung kommen. Deshalb ist die Prävention ein sehr wesentlicher Faktor. Hierzu zählen ausgeprägte Hygienemaßnahmen, frühzeitige Entfernung unnötiger Katheter, optimale Beatmungs- und Ernährungsstrategien, insbesondere das frühe Stillen der Mutter. Außerdem sollte ein übermäßiger Einsatz von Breitbandantibiotika sowie eine zu lange Behandlungsdauer mit Antibiotika möglichst vermieden werden. (Dong & Speer, 2015)

2.2 Virale respiratorische Infektionen bei Früh- und Neugeborenen

Während des Säuglingsalters besteht eine besondere Anfälligkeit für schwerwiegend verlaufende Virusinfektionen. Das Immunsystem des Kindes ist noch unreif. So bedingt die Unreife des Immunsystems die Schwere der Infektionen. Infektionen der oberen Atemwege können bei Säuglingen zu Fieber, lethargischen Zuständen und einem

schlechten Ernährungszustand führen. Virusinfektionen der unteren Atemwege zeichnen sich eher durch Tachypnoe, Keuchen und Atemnot aus. Besonders bei Infektionen mit dem respiratorischen Syncytial-Virus zeigen sich rezidivierende Apnoe-Episoden im Alter unter sechs Monaten. (Tregoning & Schwarze, 2010)

Virusinfektionen in der Neugeborenen-Periode galten bisher als eher selten (Muntau, 2010).

Es wurde nicht davon ausgegangen, dass VRTI auf neonatologischen Intensivstationen relevant sind. Nun gibt es Anhaltspunkte dafür, dass sie womöglich auch hier anzutreffen sind. Das Erscheinungsbild einer viralen respiratorischen Infektion kann jedoch bei dieser Patientenklientel sehr subtil sein. (Ronchi et al., 2014)

Bei einer Zustandsverschlechterung wird eher von einer bakteriellen Sepsis als von einer viralen Infektion ausgegangen. Routineuntersuchungen zu viralen Ursachen werden diesbezüglich nicht standardisiert eingesetzt. (Pichler et al., 2018)

2.2.1 Stand der bisherigen Forschung bezüglich Inzidenz und Auswirkungen von VRTI

Die Etablierung der PCR zur Virusdetektion hat den Beginn von Studien zu VRTI auf neonatologischen Intensivstationen ermöglicht. Es lassen sich nun verschiedene Virusgenome mit gesicherten Testverfahren nachweisen. (Pichler et al., 2018)

In der bisherigen Literatur zu VRTI auf neonatologischen Intensivstationen zeigen sich unterschiedliche Studiendesigns und Zielsetzungen. Somit wurden Inzidenzen von vorwiegend symptomatischen Kindern mit VRTI (Kidszun et al., 2017; Zinna et al. 2016; Ronchi et al., 2014; Cerone et al., 2017; Diniz et al., 2005) ermittelt. Gleichzeitig wurde damit begonnen, das asymptomatische Auftreten von VRTI zu untersuchen (Caserta et al., 2017; Bennett et al., 2012). Im Folgenden wird die bisherige Datenlage bezüglich der Inzidenzen von VRTI auf neonatologischen Intensivstationen dargestellt.

Grundlegend für die Entwicklung der hier vorgelegten Doktorarbeit war die Arbeit von Bennett et al., die sich mit unerkannten respiratorischen Virusinfektionen auf zwei neonatologischen Intensivstationen befasste. Das Vorhaben der Studie von Bennett et al. war die Bestimmung der Häufigkeit und die Auswirkungen nosokomialer respiratorischer Virusinfektionen auf Frühgeborene unabhängig von einer vorliegenden

Symptomatik. Es erfolgte für die Dauer eines Jahres die Durchführung einer prospektiven Studie zur Virusdetektion. Die Patientenproben wurden mittels einer PCR-Methode untersucht, die verschiedene Viren detektieren kann – die sogenannte Multiplex-PCR. Eine signifikante Zahl an Frühgeborenen (26 von 50) zeigten während ihres Aufenthaltes auf der neonatologischen Intensivstation mindestens einmal ein positives Ergebnis des Virustests. Somit wiesen mehr als die Hälfte der Säuglinge mindestens eine unerkannte Virusinfektion auf. Infolgedessen wurde bei dieser Patientengruppe ein vermehrtes Auftreten von bronchopulmonalen Dysplasien sowie eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes beobachtet. (Bennett et al., 2012)

Anders gelagert war eine Studie von Kidszun et al., die unserer Studie an der Universitätsmedizin Mainz vorausging. In diesem Fall wurden Frühgeborene, bei denen eine Neugeborenen-Sepsis vermutet wurde, einem Virustest unterzogen. Somit lag hier eine symptomatische Episode als Anlass zur Virustestung vor. Im Zuge dessen wurden nasopharyngeale Abstriche entnommen und mittels einer speziellen PCR-Methode auf Adenoviren, RSV, Influenzaviren A und B, H1N1 Viren, Parainfluenzaviren 1-4, Metapneumoviren, Coronaviren und Picornaviren untersucht. Stuhlproben wurden auf Adenoviren, Rotaviren, Noroviren und Enteroviren getestet. Dies erfolgte unter Verwendung eines Antigentests. Insgesamt wurden 137 Fälle (88 Patienten) analysiert. Dabei wurden 6 positive Virustests (2 x RSV und 4 x Picornavirus) und 15 positive Blutkulturen festgestellt. In 113 Fällen waren jedoch keine Krankheitserreger zu finden. Somit lag bei 6,8 % der Frühgeborenen mit Verdacht auf Neugeborenen-Sepsis auch ein positiver respiratorischer Virustest vor. (Kidszun et al., 2017)

In einer Studie von Zinna et al. galt als Zielsetzung die Ermittlung des Zusammenhangs von VRTI, Erkrankungen der Atemwege und den daraus resultierenden Kosten. Es handelte sich um eine Fall-Kontroll-Studie, bei der symptomatische Neugeborene mit der Kontrollgruppe verglichen wurden. Die Diagnosestellung erfolgte mithilfe einer Echtzeit-PCR. Innerhalb der sechs Jahre dauernden Studie wurden 7.995 Patienten aufgenommen. Daraus ergaben sich 92 Fälle mit 183 Kontrollpersonen. Es zeigte sich, dass diese Infektionen u. a. mit vermehrter Atemunterstützung, verlängertem Krankenhausaufenthalt und höheren Kosten verknüpft zu sein scheinen. (Zinna et al., 2016)

Ein weiteres differentes Studiendesign wurde von Caserta et al. verwendet. Zielsetzung war in diesem Fall die Virusdetektion während und nach dem Krankenhausaufenthalt. Die Virustestung erfolgte wöchentlich auf der neonatologischen Intensivstation und monatlich nach der Entlassung in das häusliche Umfeld. Die Testung erfolgte anhand von Taqman-Array-Karten mittels Echtzeit-PCR. Während des stationären Aufenthaltes wiesen nur vier Patienten eine Virusinfektion auf. Nach Entlassung in die Häuslichkeit wurden bei allen Säuglingen VRTI nachgewiesen. Die Studie erläuterte, dass während des Krankenhausaufenthaltes Virusinfektionen im Zuge der Anwendung von strenger Infektionsprävention sehr selten zu sein scheinen. (Caserta et al., 2017)

Eine weitere Studie zur Virustestung wurde von Ronchi et al. durchgeführt. Hier wurden Kinder einer neonatologischen Intensivstation getestet, die auf eine Sepsis untersucht wurden. Wenn eine Therapie mit Antibiotika begonnen wurde, war eine Nasopharynxprobe zur Detektion von VRTI indiziert. Die Virustestung erfolgte mittels Multiplex-PCR. In der dreizehn Monate dauernden Studie war bei 8 von 100 Patienten der Virustest positiv. Es wurde ein Virustest im Falle einer eventuellen Sepsis zur Sicherung der Diagnose durchgeführt. (Ronchi et al., 2014)

In einer Studie von Cerone et al. wurde insbesondere Häufigkeit und Auswirkungen von VRTI bei Kindern geprüft, die auf eine LOS untersucht wurden. Die Virustestung erfolgte anhand eines PCR-Virus-Panels mit dessen Hilfe nasopharyngeale Proben ausgewertet werden konnten. Die Inzidenz von VRTI bei Kindern, die hinsichtlich einer LOS untersucht wurden, betrug 8 %. Diesbezüglich wurde erklärt, mögliche VRTI im Rahmen der Diagnosestellung einer Late-Onset-Sepsis zu berücksichtigen. (Cerone et al., 2017)

Eine weitere Studie wurde von Diniz et al. durchgeführt. Ziel der Studie war es, die Inzidenz von VRTI bei beatmeten Frühgeborenen zu bestimmen. Diese Studie wurde bereits im Zeitraum von 2000 bis 2002 durchgeführt. VRTI ließen sich bei 29,5 % der Frühgeborenen nachweisen. Des Weiteren konnte eine Korrelation von VRTI und niedrigen Werten des C-reaktiven Proteins dargestellt werden. Bei einigen Säuglingen traten gravierende klinische Verläufe auf. Führend war das Auftreten des respiratorischen Syncytial-Virus. (Diniz et al., 2005)

Im Oktober 2018 wurde ein Review zu VRTI auf neonatologischen Intensivstationen von Pichler et al. veröffentlicht. Zum einen wurden die ermittelten Inzidenzen bisheriger Virusstudien dargestellt. Im Zuge dessen wurden u. a. die bereits genannten Studien von Benett et al., Kidszun et al., Zinna et al., Caserta et al., Ronchi et al., Cerone et al. und Diniz et al. analysiert und verglichen. Es ergaben sich somit Inzidenzen bei symptomatischen Patienten zwischen 6 % und 30 %. (Pichler et al., 2018)

Eine weitere Betrachtung galt speziellen Ausbrüchen von spezifischen Virusinfektionen auf neonatologischen Intensivstationen. Hier wurden Ausbrüche von Influenza, humanem Rhinovirus und respiratorischem Syncytial-Virus dargestellt. Gemäß dem Review wurden seit der Nutzung der PCR-Nachweismethode von fünf Influenza-Ausbrüchen auf neonatologischen Intensivstationen berichtet. (Pichler et al., 2018)

Symptomatisch zeigten sich bei den Kindern u. a. Abfälle der Sättigung, vermehrte Sekretbildung, erhöhter Beatmungsbedarf und Bradykardien. Ebenfalls recherchierten Pichler et al. fünf Berichte zu Ausbrüchen des humanem Rhinovirus'. Auch hier war hinsichtlich der Symptomatik vermehrte Atemarbeit, Notwendigkeit von maschineller Beatmung und vermehrte Sekretbildung zu verzeichnen. Bezüglich des respiratorischen Syncytial-Virus' wird über saisonbedingte Ausbrüche auf neonatologischen Intensivstationen der ganzen Welt berichtet. Über die symptomatischen Erscheinungen wird gesagt, dass es sich u. a. um Fieber, Husten bis hin zu Pneumonien handeln kann. (Pichler et al., 2018)

Das Resultat des Reviews war, dass VRTI unterdiagnostiziert und unterschätzt sind. Es liegt zwar eine eher geringe Inzidenz vor und Ausbrüche gelten zudem als selten, doch ließen sich zunehmend relevante Einflüsse auf die gesundheitliche Entwicklung feststellen. Es wurde empfohlen, bei symptomatischen Kindern eine Virustestung durch PCR zu erwägen. Konsequenzen zur Infektionsprävention wären demzufolge u. a. Isolierungsmaßnahmen. (Pichler et al., 2018)

Zur Inzidenzbestimmung von VRTI erfolgte eine prospektive Studie von Gonzalez-Carrasco et al. Als Probe diente ein Nasopharyngealaspilat, das wöchentlich entnommen wurde. Die Virusdetektion wurde via PCR durchgeführt. Beim Vorliegen von respiratorischen Symptomen wurden ebenfalls neue Proben entnommen. 9,6 % der Proben waren positiv und 13 von 60 Patientinnen und Patienten waren betroffen. Bezüglich

dieser 13 Personen waren 9 auffällig mit Symptomen und bei 11 waren Infektionsepisoden zu beobachten. Es wurde eine klinische Relevanz von VRTI nachgewiesen. (Gonzalez-Carrasco et al., 2015)

Bereits von August 2010 bis März 2012 wurde an der Universitätsmedizin Mainz eine Studie zu VRTI von Kieszun et al. durchgeführt. Bei dieser Studie wurde Sekret der Atemwege untersucht, das durch Rachenspülung oder Trachealaspirat gewonnen wurde. Die Durchführung der Probeentnahme erfolgte bei Früh- und Neugeborenen, die mit Verdacht auf eine bakterielle Sepsis behandelt werden sollten. Die Auswertung der Proben erfolgte mittels Multiplex-PCR. In 10 % der Fälle waren virale Infektionen zu verzeichnen. (Kieszun et al., 2014)

Im Jahre 2015 wurde ein Review durch Mejias, Ramilo und Sánchez veröffentlicht. Dies nahm insbesondere Bezug auf die Studie von Gonzales-Carasco, aber auch auf die bereits genannten Publikationen von Benett, Kieszun und Ronchi. Es wurde darauf hingewiesen, dass Früh- und Neugeborene auf der Intensivstation nicht unbedingt typische Symptome zeigen müssen, wie es zum Beispiel bei älteren Kindern der Fall ist. Eher allgemeine klinische Verschlechterungen können unter Umständen mit VRTI einhergehen. (Mejias et al., 2015)

Der Einsatz der PCR zur Virendetektion gilt als Meilenstein in der Diagnose von VRTI. Problematisch ist es jedoch, zwischen dem alleinigen Nachweis eines Virus' und einer tatsächlichen Infektion zu unterscheiden. So kann nicht immer differenziert werden, ob es sich um eine richtige Infektion oder nur um eine Kolonisation handelt. Heute ist es möglich, Virustests routinemäßig durchzuführen. Nichtsdestotrotz muss die Gesamtheit der Situation betrachtet werden, um auf einen richtigen Zusammenhang zu schließen. (Mejias et al., 2015)

2.2.2 Familienintegrierte Patientenversorgung und ihre Auswirkungen

Frühgeburtlichkeit ist ein maßgeblicher Faktor, der die Bindung zwischen Eltern und Kind beeinträchtigt. Infolge der notwendigen intensiven medizinischen Behandlung ist eine eingeschränkte Eltern-Kind-Bindung fast unvermeidlich. Dabei kann diese Bindung die Gesundheit und Entwicklung des Kindes positiv beeinflussen. (Schrauwen, Kommers & Oetomo, 2018)

Es gilt daher, die Familie in die Versorgung des Kindes auf einer neonatologischen Station einzubeziehen, um die physische, mentale, aber auch soziale Entwicklung des Kindes zu fördern (Craig et al., 2015).

Die familienintegrierte Patientenversorgung gilt demzufolge als ein sehr positives Konzept in der Betreuung von Frühgeborenen und kranken Neugeborenen auf neonatologischen Intensivstationen (Horikoshi et al., 2018). Nichtsdestotrotz müssen mögliche infektiöse Übertragungswege durch Eltern und Geschwister bedacht werden. Die Datenlage zu potenziellen Einflüssen durch die liberale Besucherpolitik ist vage. Neben Studien, die die Offenheit der Besuchsrichtlinien als negativen Faktor ermittelt haben (Peluso, Harnish, et al., 2015), gibt es in anderen Darlegungen keinen Hinweis auf einen ungünstigen Einfluss auf die Infektionsrate mit VRTI durch Angehörige (Horikoshi et al., 2018).

Family integrated care

Bei der *Family integrated care* handelt es sich um ein neues Konzept der Versorgung auf der neonatologischen Intensivstation. Eltern werden vermehrt in die Versorgung eingebunden. Der Ursprung dieser Methodik entstand im Rahmen begrenzter Möglichkeiten, bei denen die Einbeziehung der Familie vermehrt notwendig war. Darauf baute sich ein Konzept auf, das von verschiedenen Teams auf der Welt für die moderne neonatologische Intensivmedizin kreiert wurde. (Patel et al., 2018)

Die *Family integrated care* erwies sich als durchaus positives Konzept in der Versorgung Früh- und Neugeborener auf neonatologischen Intensivstationen. Es handelt sich hierbei um eine wichtige Entwicklung in der Versorgung Neugeborener. Im Rahmen der *Family integrated care* konnte ein positiver Effekt auf die Gewichtszunahme der Kinder gezeigt werden. Daneben gab es einen mildernden Effekt auf den Stress der Eltern und eine Reduktion von Angstzuständen. (O'Brien et al., 2018)

Eine Kombination aus Stillen, Kangarooing und elterlicher Anwesenheit birgt einen besonderen langfristigen Benefit für die betroffenen Kinder und deren Angehörige (Patel et al., 2018).

Kangarooing

Das Kangarooing wird bei Früh- und Neugeborenen angewendet. Es beruht auf dem Haut-zu-Haut-Kontakt zwischen Kind und Erwachsenen. In Deutschland wird diese

Methodik auf vielen neonatologischen Intensivstationen angewendet. Hierzu gibt es Hygienevorschriften. Gesonderte Stühle ermöglichen eine gute Atmosphäre für Eltern und Kind. (Thiel, Längler & Ostermann, 2012)

Auswirkungen liberaler Besucherpolitik auf die Verbreitung von VRTI

Ziel einer Studie von Peluso, Harnish, Miller, Cooper und Fujii war es zu ermitteln, ob eine Limitation der Besucherrichtlinien für Geschwister unter dreizehn Jahren einen Einfluss auf die respiratorischen Syncytial-Virus-Infektionsraten einer neonatologischen Intensivstation hat. Dies bezog sich insbesondere auf die Richtlinien während der Saison des respiratorischen Syncytial-Virus'. Es wurde hierzu ein retrospektives Studiendesign mit einer Teilung in zwei Gruppen verwendet. Die erste Gruppe wurde im Zeitraum von 2001 bis 2006 betrachtet. Die zweite Gruppe bezog sich auf den Zeitraum von 2007 bis 2011. Während in der ersten Gruppe Besuche durch Geschwisterkinder erlaubt waren, wurde dies in der zweiten Gruppe eingeschränkt. Es ließ sich eine Reduktion der Infektionsrate feststellen. Waren es bei Gruppe 1 noch 6,7 %, reduzierte sich dies bei der Gruppe 2 auf 1,7 %. Statistisch fand hier der Fisher-Exact-Test Anwendung. Als Resultat konnte eine signifikante Infektionsreduktion mit der Einschränkung der Besucherrichtlinien für junge Geschwisterkinder in Verbindung gebracht werden. (Peluso et al., 2015)

Eine Studie von Horikoshi et al. wurde im Zuge der zunehmenden *Family integrated care* von Patienten einer neonatologischen Intensivstation durchgeführt. In einer retrospektiven Studie mit der Dauer von 5 Jahren wurden die Korrelationen zwischen den Besuchen von Geschwisterkindern und Virusinfektionen der stationären Patientinnen und Patienten ermittelt. Statistisch diente der Spearman-Korrelationstest als Mittel der Wahl zur Darstellung der Wechselwirkung. Es konnte jedoch keine Korrelation nachgewiesen werden. Infolgedessen wurde erklärt, dass kein Zusammenhang zwischen den Besuchen von Geschwisterkindern und Auftreten von Virusinfektionen gezeigt werden konnte. (Horikoshi et al., 2018)

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Dunn, Tapson, Davis und Gobin wurde der Ausbruch des humanen Parainfluenza-Virus' Typ 3 auf einer neonatologischen Intensivstation untersucht. Es ließ sich keine Verbindung zwischen dem Kontakt mit kranken Besuchenden oder Mitarbeitenden und Infektionen der Patientinnen und Patienten nachweisen. Es ist äußerst schwierig, Übertragungswege sicher nachzuweisen. Bei

einem Ausbruch könnte die Untersuchung des Personals sowie der Besuchenden in Betracht gezogen werden. (Dunn et al., 2017)

2.3 Überbelegung und personelle Unterbesetzung auf der neonatologischen Intensivstation

Die Auswirkungen von Änderungen der Pflegebelegschaft und Strukturen im Krankenhaus können das Patientenwohl negativ beeinflussen. Zahlreiche Studien zeigten bereits, dass sowohl Überbelegung als auch personeller Mangel relevant für die Entstehung nosokomialer Infektionen sind. Dabei ist nicht nur die Anzahl der Mitarbeitenden wichtig, sondern auch die intrapersonellen Unterschiede des Know-hows. Unzureichender Nachwuchs und finanzielle Einsparungen fördern den Personalmangel. Entstehender Zeitdruck der übrigen Belegschaft ist ein Faktor, der zum Nichteinhalten von Hygienemaßnahmen führen kann. Dementsprechend kann es womöglich zur erleichternden Erregerübertragung kommen. (Hugonnet et al., 2004)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) regelt den Personalschlüssel zur perinatalen Intensivpflege. Seit dem 01.01.2017 muss je intensivtherapiepflichtigen Frühgeborenen (<1500 g) mindestens ein/e Kinderkrankenpfleger/in im Dienst sein. Bei Frühgeborenen, die einer Intensivüberwachung bedürfen, liegt die Vorgabe zur Betreuung bei 1:2. Der Anteil der pflegerischen Mitarbeitenden dieser Station, die über eine Fachweiterbildung der pädiatrischen Intensivpflege verfügen, muss bei 40 % (Level-1-Zentren) bzw. 30 % des Pflegepersonals (Level-2-Zentren) liegen. (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016)

2.4 Einsatz von Point-of-care-Testungen

In der Vergangenheit genutzte Methoden zur Virusdetektion der Atemwege waren häufig zu langsam, um frühzeitige Konsequenzen für die Behandlung und Hygienemaßnahmen einzuleiten. Eine Studie von Edin et. al untersuchte den Einsatz einer Testmethode, die direkt einen Virusnachweis – insbesondere von Viren der unteren Atemwege – liefert. Es konnte gezeigt werden, dass eine schnellere klinische Entscheidungsfindung auf diese Weise möglich ist. (Edin, Eilers & Allard, 2020)

Eine Studie von Shengchen et. al untersuchte den Einsatz von Point-of-care-Testungen auf Viren bezüglich der Dauer von antibiotischer Therapie. Im Rahmen dieser Studie wurden eine Interventions- und eine Kontrollgruppe bestimmt. Die Interventionsgruppe wurde mithilfe der molekularen Point-of-care-Testung untersucht, die Kontrollgruppe mittels Echtzeit-PCR. Das Ergebnis der Studie zeigte, dass durch eine unmittelbare Testung die Dauer der Antibiotikatherapie ohne größeren Zeitverlust reduziert werden kann. (Shengchen et al., 2019)

3 Material und Methoden

3.1 Studienablauf im Überblick

Die Untersuchung wurde im Zeitraum vom 01.02.2018 bis 31.01.2019 auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Alle Kinder, die sich mindestens 72 Stunden auf dieser Station befanden, konnten in die Untersuchung eingeschlossen werden, sofern eine Einwilligung der Eltern vorlag.

Es gibt zwei große Pfeiler in dieser Studie: zum einen die Testung auf respiratorische Viren beim Vorliegen einer Symptomatik, zum anderen ein wöchentliches Screening unabhängig von einer Symptomatik.

Bei Kindern mit einer entsprechenden Symptomatik wurde eine sogenannte Point-of-care-Testung mittels Biofire FilmArray® Respiratory Panel 2 durchgeführt. Daneben fand ein wöchentliches Screening aller Patientinnen und Patienten statt, das im Labor der Arbeitsgruppe für pädiatrische Infektiologie der Universitätsmedizin Mainz mittels Multiplex-PCR ausgewertet wurde.

Die Entnahme nasaler Proben wurde von medizinischem Fachpersonal durchgeführt. Die Pflegekräfte waren zur korrekten Probeentnahme angeleitet. Zu den durchgeführten Proben fand eine schriftliche Dokumentation statt.

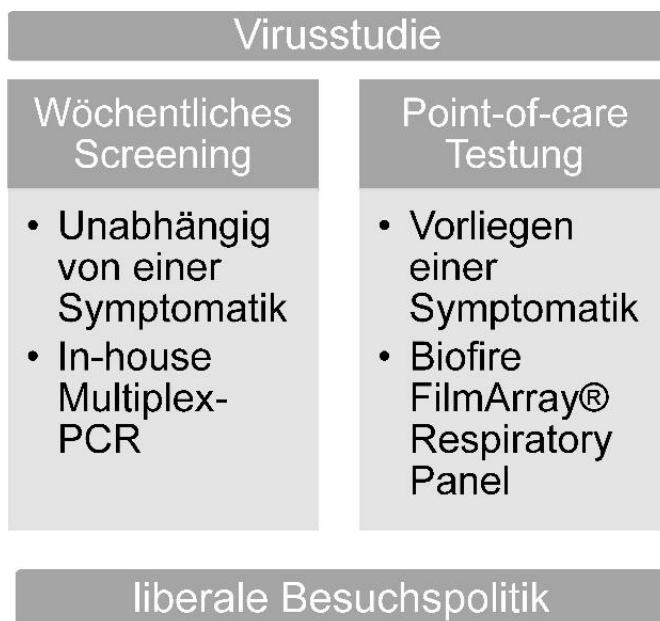


Abbildung 1: Überblick Virusstudie

3.2 Struktur der neonatologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz

Es handelt sich in der Universitätsmedizin Mainz um eine neonatologische Intensivstation mit der Zertifizierung Perinatalzentrum Level 1. Dies ist die höchste Versorgungsstufe, die eine neonatologische Station erreichen kann. Es gibt 10 Betten, von denen jedoch in der Regel nur 9 genutzt werden. Eine Belegung von mehr als 9 Patienten gilt als Überbelegung. Es gibt keine Restriktion der Besuchszeiten. Familien und Besucher/-innen können täglich rund um die Uhr die Station aufsuchen. Die Besucheranzahl ist pro Patient/-in auf zwei Besucher/-innen gleichzeitig beschränkt. Alle Besuchenden sind angehalten, die Hygienemaßnahmen einzuhalten, insbesondere die Händedesinfektion. Darüber hinaus wird erklärt, dass im Falle einer Erkrankung auf einen Besuch verzichtet werden sollte. Geschwisterkindern ist es unabhängig vom Alter ebenfalls erlaubt, die Station zu besuchen. Sie werden vor dem Besuch einer körperlichen Untersuchung unterzogen und der Impfstatus wird überprüft. Dies erfolgt durch Stationsärztinnen und Stationsärzte und wird schriftlich dokumentiert.

3.3 Grundlagen zur Detektion von Mikroorganismen

In dieser Studie wurde eine 19-valente Reverse-Transcription-PCR mit Mikrotiterplatten-Hybridisierungsassay verwendet, um Viren bzw. Mikroorganismen im Labor nachzuweisen. Auf der Station wurde das FilmArray® Respiratory Panel 2 eingesetzt. Elementare Grundlage dieser Techniken ist die ursprüngliche Polymerasekettenreaktion. Durch erweiterte Generierungen konnten so Methoden geschaffen werden, die eine solche Studie ermöglichen. (Piralla et al., 2014; Puppe et al., 2013)

3.3.1 Polymerasekettenreaktion (PCR)

Die Entwicklung der PCR durch Kary Mullis gilt als Meilenstein für die Forschung. Durch sie wurde es möglich, spezifisch DNA nachzuweisen und in großen Mengen zu produzieren. Ein wichtiges Anwendungsgebiet der PCR ist der Nachweis von Krankheitserregern. Mithilfe der PCR ist es möglich, ein bestimmtes DNA-Fragment aus einem DNA-Pool zu amplifizieren. Es werden nur geringe Mengen DNA benötigt. Diese können dann so vermehrt werden, dass der Nachweis mit bewährten laboratorischen Methoden gelingt. Für die Durchführung eines PCR-Assays wird Folgendes benötigt: Matrizen-DNA, Primer, Nukleotide und DNA-Polymerase. (Garibyan & Avashia, 2013)

Die DNA-Polymerase stellt das Schlüsselenzym dar. Sie verbindet die Nukleotide miteinander. Zu den Nukleotiden gehören die vier Basen Adenin, Thymin, Cytosin und Guanin. Diese dienen als Bausteine, die von der DNA-Polymerase genutzt werden. (Garibyan & Avashia, 2013)

Die Primer detektieren das zu amplifizierende DNA-Produkt. Die Komponenten werden zusammen in einem Reagenzglas in einen Thermocycler gegeben. Im ersten Schritt, der Denaturierung, wird die Temperatur erhöht, um ein Schmelzen der DNA-Stränge zu ermöglichen. Danach wird die Temperatur gesenkt, um ein Anlagern der Primer zu ermöglichen – die sogenannte Hybridisierung. Danach wird die Temperatur wieder erhöht, um ein Arbeiten der DNA-Polymerase zu ermöglichen. Dieses Geschehen wird mehrfach wiederholt. Dabei verdoppelt sich jedes Mal die Anzahl der kopierten DNA-Moleküle. (Garibyan & Avashia, 2013)

3.3.2 Multiplex-Reverse-Transcription-Polymerasekettenreaktion-Assay (RT-PCR)

Durch Kopplung einer reversen Transkriptase an die PCR ist es möglich, auch mRNAs, Prä-mRNAs oder nicht-kodierende mRNAs nachzuweisen (Rio, 2014).

Bereits 1999 wurde eine Studie zum Nachweis von Mikroorganismen mittels RT-PCR von Gröndahl et al. durchgeführt. Hierbei sollte der Nachweis von Enterovirus, Influenza A- und B-Viren, respiratorischen Syncytial-Virus, Parainfluenzaviren Typ 1 und Typ 3, Adenovirus, Mycoplasma pneumoniae und Chlamydia pneumoniae ermöglicht werden. Die Übereinstimmungsrate mit Enzymimmunoassays lag für respiratorische Syncytial-Viren bei 95 % und für Influenza-A-Viren bei 98 %. Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von RT-PCR zum Nachweis von Viren bei Atemwegserkrankungen nützlich ist, um eine Diagnose zu sichern. (Gröndahl et al., 1999)

3.3.3 RT-PCR mit Mikrotiterplatten-Hybridisierungsassay (m-RT-PCR-ELISA)

Eine Studie von Puppe et al. berichtete, dass zuvor eine RT-PCR in Kombination mit einem Mikrotiterplatten-Hybridisierungsassay (m-RT-PCR-ELISA) generiert wurde, um neun Mikroorganismen zu detektieren. Hierbei handelt es sich um Enteroviren, Influenzaviren Typ A und B, respiratorisches Syncytial-Virus, Parainfluenzaviren Typ 1 und Typ 3, Adenoviren, Mycoplasma pneumoniae und Chlamydia pneumoniae. In diesen Fällen wird vermutet, dass sie, obwohl sie in der Regel nicht in den Atemwegen

angesiedelt sind, trotzdem zu Atemwegserkrankungen beitragen. Zielsetzung der Studie war die Überprüfung der Sensitivität. Dabei wurde gegen den eigentlichen bisherigen Goldstandard, der Immunfluoreszenz und gegen einzelne RT-PCR geprüft. Mittels m-RT-PCR-ELISA konnten Ergebnisse erzielt werden, die zwischen 83 % bis 100 % lagen. Es wurde eine höhere Sensitivität bei Parainfluenzaviren Typ 3, Influenzaviren Typ A und Typ B, bei Adenoviren und bei Enteroviren festgestellt. Bezüglich des respiratorischen Syncytial-Virus‘ und des Parainfluenzavirus‘ Typ 1 war jedoch eine geringere Empfindlichkeit zu verzeichnen. Es stellte sich heraus, dass es sich bei m-RT-PCR-ELISA um ein nützliches und sensitives Verfahren handelt. (Puppe et al., 2004)

Im Jahr 2013 wurde eine Studie von Puppe et al. veröffentlicht, in der ein 19-valenter m-RT-PCR-ELISA Anwendung fand. Hier wurden retrospektiv m-RT-PCR-ELISA und Kultur- bzw. Einzel-RT-PCR-Assays gegeneinander getestet. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Sensitivität des m-RT-PCR-ELISA 93,3 % betrug. Die mittlere Spezifität lag bei 99,8 % und 100 %. Der mittlere positive prädikative Wert ergab 99,3 % und der mittlere negative prädikative Wert lag bei 95,3%. Die Machbarkeit dieses Verfahrens wurde prospektiv überprüft. Alles in allem ergab sich, dass mithilfe des 19-valenten m-RT-PCR-ELISA eine große Bandbreite an Mikroorganismen zur Diagnosestellung detektiert werden kann. (Puppe et al., 2013)

3.3.4 FilmArray® Respiratory Panel

Beim FilmArray® Respiratory Panel handelt es sich um einen In-vitro Multiplex-Diagnosetest. So wird ein schneller, paralleler Erregernachweis direkt aus nasopharyngealen Proben ermöglicht. (Leber et al., 2018)

Eine Studie von Piralla et al. untersuchte retrospektiv Proben von Neugeborenen mittels FilmArray Respiratory Panels. Mithilfe dieser Methodik waren von 152 Proben 121 positiv. Diese Ergebnisse waren zu 94,4 % mit den Ergebnissen aus dem Labor identisch, die unter Zuhilfenahme eines Echtzeit-Polymerasekettenreaktion-Assays ermittelt wurden. Die Übereinstimmung mit dem Seegene Seeplex RV15® Nachweis-Assay lag bei 87,5 %. Die Vorzüge des Film Array Respiratory Panel sind die schnelle Verfügbarkeit des Ergebnisses und eine große Anzahl von nachweisbaren Viren. (Piralla et al., 2014)

3.4 Wöchentliches Screening

Ein wöchentliches Screening erfolgte während des Zeitraums von einem Jahr jeden Montag. Es wurden Nasenrachenabstriche durch medizinisches Fachpersonal durchgeführt. Die Proben wurden anschließend im Kühlschrank des Laborraums auf der Station gelagert. Darüber hinaus sollte ein Bogen ausgefüllt werden, der wichtige Parameter der Neu- und Frühgeborenen erfasst.

3.4.1 Analyse der Proben

Die Auswertung der Proben wurde im Labor der Kinderklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Mithilfe einer 19-valenten m-RT-PCR-ELISA erfolgte die Auswertung der Proben.

Folgende Viren bzw. andere Mikroorganismen wurden gesucht:

- Adenovirus
- Bordetella pertussis
- Bordetella parapertussis
- Chlamydia pneumoniae
- Coronavirus 229E
- Coronavirus OC43
- Enterovirus CoxB1
- Influenza Virus Typ A
- Influenzavirus Typ B
- Legionella pneumophila
- Mycoplasma pneumoniae
- Humanes Metapneumovirus
- Parainfluenzavirus Typ 1
- Parainfluenzavirus Typ 2
- Parainfluenzavirus Typ 3
- Parainfluenzavirus Typ 4
- Reovirus
- Respiratorisches Syncytial-Virus
- Rhinovirus

3.4.2 Auswertungsbogen wöchentliches Screening

Ziel war es, zu jeder Probe ebenfalls einen Bogen (siehe Anlage) mit verschiedenen Parametern, sofern möglich, auszufüllen. Am Kopf des Bogens konnte das Patienten-etikett mit Barcode aufgeklebt werden. Daneben war es möglich, den Bettplatz zu vermerken und das Vorhandensein der Einwilligung durch die Eltern zu prüfen. Zudem wurde ein Patientencode vergeben, um später eine Anonymisierung aus Gründen des Datenschutzes vorzunehmen.

Zunächst sollte die Etikett-Nummer der Probe notiert werden. Es folgten die Basisdaten der Patientinnen und Patienten mit Geschlecht, Gestationsalter, Geburtstagewicht, Apgar-Score und Nabelarterien-pH-Wert. Dann folgten die aktuellen Daten: postmenstruelles Alter, aktuelles Gewicht und die Dauer des bisherigen Aufenthaltes.

Im Folgenden konnte aus einer Auswahl klinischer Symptome ausgewählt werden, sofern diese innerhalb 24 Stunden vor der Virustestung aufgetreten waren. Hier gab es vier Gruppierungen, die sich auf verschiedene Symptomkomplexe bezogen: Körpertemperatur, Atmung und andere Symptome. Zu den anderen Symptomen gehören bspw. Hyperglykämien oder neu aufgetretene Apathie.

Im weiteren Verlauf wurde angegeben, ob zu diesem Zeitpunkt ein Antibiotikum verabreicht wurde. Hier wurden die Substanzgruppe und die bisherige Dauer der Gabe vermerkt.

Bezüglich des Atemwegsmanagement konnte zwischen invasiver Tubus-Beatmung, CPAP-Maskenbeatmung, Nasenbrille und keiner apparativen Atemhilfe unterschieden werden. Zudem wurde die Dauer der jeweiligen Form vermerkt.

Bei der Ernährung der letzten 24 Stunden wurde zwischen parenteraler und enteraler Ernährung differenziert. Hier wurde gegebenenfalls der Anteil der enteralen Ernährung prozentual angegeben. Außerdem wurde geprüft, ob in den letzten 24 Stunden Muttermilch verabreicht wurde. Es konnte angegeben werden, ob überhaupt Muttermilch verabreicht wurde oder ob ausschließlich Muttermilch gegeben werden konnte.

Die Labordiagnostik konnte ebenfalls berücksichtigt werden, sofern in den 24 Stunden vor der Probenentnahme eine Blutentnahme erfolgt war. Relevant für den Bogen sind

diesbezüglich der CRP-Wert, Interleukin-6-Erhöpfung, Leukozytopenie und Thrombozytopenie.

Wurde ein Röntgenbild in den 24 Stunden vor der Testung veranlasst, konnte aus einer Auswahl pulmonaler radiologischer Befunde ausgewählt werden.

Im Abschnitt zu den strukturellen Parametern konnten der Zimmertyp (Mehrbettzimmer, Doppelzimmer, Einzelzimmer) und die Bettform (Inkubator bzw. offenes Bett) ausgewählt werden.

Zuletzt wurde die Besucheranamnese erfasst. Hier wurde angegeben, ob Besuch in den letzten sieben Tagen dokumentiert wurde, an wie vielen Tagen dieser dokumentiert wurde und ob Kinder im Alter unter 12 Jahren zu Besuch kamen.

3.5 Point-of-care-Testung

Beim Vorliegen einer Symptomatik wurde bei den Patientinnen und Patienten eine Point-of-care-Testung mittels Biofire FilmArray® Respiratory Panel 2 durchgeführt. Diese bezog sich auf eine respiratorische Verschlechterung und/oder den Beginn von Antibiotika. Ebenfalls sollte ein Dokument zu jeder Testung ausgefüllt werden.

3.5.1 Analyse der Proben

Die Auswertung der Proben konnte unmittelbar auf Station mithilfe des Biofire Film-Array® Respiratory Panels 2 durchgeführt werden. Die Bedienung des Geräts erfolgte durch die betreuenden Ärztinnen und Ärzte. Die Dauer der Auswertung durch das Gerät betrug zirka 65 min.

Mit dieser speziellen Form der Multiplex-PCR ist es möglich, folgende Viren bzw. andere Mikroorganismen direkt nachzuweisen:

- Adenovirus
- Coronavirus 229E
- Coronavirus HKU1
- Coronavirus OC43
- Coronavirus NL63
- Humanes Metapneumovirus
- Humanes Rhinovirus/Enterovirus

- Influenza A
- Middle East Respiratory Syncial CoronaVirus (Mers-CoV)
- Influenza A/H1
- Influenza A/H1-2009
- Influenza A/H3
- Influenza B
- Parainfluenza 1
- Parainfluenza 2
- Parainfluenza 3
- Parainfluenza 4
- RSV
- Bordetella pertussis
- Bordetella parapertussis
- Chlamydophila pneumoniae
- Mycoplasma pneumoniae

3.5.2 Auswertungsbogen Point-of-care-Testung

Der Auswertungsbogen zur Point-of-care-Testung (siehe Anlage) umfasste zunächst einen Kopf mit der Möglichkeit, das Patientenetikett aufzukleben, die Einwilligung zu vermerken, sowie Bettplatz und Patientencode einzutragen. Die ersten beiden Seiten sollten durch die Stationsärztinnen und Stationsärzte ausgefüllt werden. Diese beiden Seiten gelten auch als wichtigster Teil des Bogens.

Zunächst musste die Indikation zur Point-of-care-Testung eingetragen werden:

- Start einer intravenösen antibiotischen Therapie mit Angabe des Antibiotikums und Zeitpunkt der ersten Gabe

und/oder

- Respiratorische Beeinträchtigung/Verschlechterung:
 - Absaugen oder NaCl 0.9 % Nasentropfen (bei verlegter Nasenatmung unter Spontanatmung)
 - Start O₂-Supplementation
 - Start nCPAP/NIV
 - Start Doxapram

- Start invasive Beatmung

Das Ergebnis der Virustestung mittels Biofire FilmArray® Respiratory Panel 2 wurde im folgenden Teil eingetragen. Danach sollte eine Evaluation seitens der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes bezüglich der Nützlichkeit des Ergebnisses der Virustestung eingetragen werden. Hier wurde differenziert, ob das Ergebnis bezüglich des Einsatzes zusätzlicher hygienischer Maßnahmen, des Einsatzes von Antibiotika und der diagnostischen Gewissheit hilfreich war. Zu den erweiterten hygienischen Maßnahmen zählten beispielsweise Isolierung oder Kohortierung. Einflüsse auf den Einsatz von Antibiotika konnten in der Behandlungsdauer oder in der Erweiterung der Therapie resultieren. Diagnostische Gewissheit konnte beispielsweise der Verzicht auf zusätzliche Tests oder die Erklärung der Symptome bedeuten. Es war jeweils möglich, zwischen den Feldern „verzichtbar“ und „nützlich“ auszuwählen, sowie im Falle der Nützlichkeit eine Begründung anzugeben.

Im folgenden Teil des Bogens konnten nun die Basisdaten der Patientinnen und Patienten, aktuelle Daten und die klinische Symptomatik, wie bereits im Bogen des wöchentlichen Screenings, angegeben werden. Darüber hinaus gab es eine Auswahl an neu angelegten und vorhandenen Gefäßzugängen, die gegebenenfalls angekreuzt werden konnten. Hier wurde zwischen zentralvenösem, periphervenösem und arteriellem Zugang differenziert.

Die Möglichkeit der Angaben zum Atemwegsmanagement, Ernährung, Labordiagnostik, radiologischer Diagnostik, strukturellen Parametern und Besucheranamnese waren ebenfalls an den Bogen des wöchentlichen Screenings angelehnt.

3.6 Erfassung der Krankenhausverweildauer

Die Erfassung der Krankenhausverweildauer konnte erst nach der Entlassung des jeweiligen Patienten erfolgen. Dafür wurde der Entlassungsbrief zu Rate gezogen, der die Dauer des stationären Aufenthaltes enthält. Die Entlassung erfolgt nur selten direkt von der neonatologischen Intensivstation. Meist werden die Kinder nach der intensivmedizinischen Betreuung auf einer peripheren Normalstation weiterbetreut. Vorwiegend handelt es sich hier um eine Partnerstation, die derselben ärztlichen Leitung un-

terliegt. Hier werden ausschließlich Früh- und Neugeborene betreut, die keine intensivmedizinische Versorgung benötigen. Die Entlassung erfolgte somit in der Regel von einer anderen Station. Gezählt wurde der gesamte Krankenhausaufenthalt.

3.7 Überbelegung und Unterbesetzung

Die Pflege dokumentiert sorgfältig die Belegung der Patientinnen und Patienten, sowie die Besetzung des Personals. Die Daten aus dem Zeitraum der Studie wurden zur Weiterführung der Studie zur Verfügung gestellt. Sie durften retrospektiv genutzt werden.

Aus einem Dokument zur „Zuordnung der Neonaten zu Intensivtherapie – Intensivüberwachung – Andere / nach AWMF Leitlinie“ geht eine ausführliche Aufschlüsselung der täglichen Patientenbelegung hervor. Jeder Tag wurde bezüglich der Belegung aufgeschlüsselt. Es wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten insgesamt, die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Intensivtherapie und die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Intensivüberwachung angegeben. Die Erfassung und Dokumentation erfolgten jeweils täglich um 6 Uhr.

Die Personalsituation wurde täglich im Rahmen der Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für jede Schicht (Früh-/Spät-/Nachtschicht) erfasst. Hierbei wurde anhand eines vorgegebenen Schemas der Personalbedarf in Abhängigkeit von der Anzahl sowie der Pflegeintensität der Patientinnen und Patienten berechnet und mit der tatsächlichen Personallage verglichen. Es ergibt sich somit „G-BA erfüllt“ oder „G-BA nicht erfüllt“. Rückblickend konnte so betrachtet werden, wie oft die Personalsituation den Vorgaben entsprach.

3.8 Statistische Erfassung

Die statistische Erfassung erfolgte durch das Eintragen der Ergebnisse in eine jeweilige Master-Excel-Tabelle. Hier wurde zum einen eine Tabelle zum Inhalt des Bogens des wöchentlichen Screenings erstellt. Zum anderen erfolgte die Anlage einer Tabelle mit dem Inhalt des Bogens zur Point-of-care-Testung, insbesondere die Evaluation betreffend.

Zuletzt wurde eine Tabelle mit allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern angelegt, die die Basisdaten und die Daten aus den Entlassbriefen der jeweiligen Patientinnen und Patienten (zum Beispiel die Krankenhausverweildauer) beinhaltete. Durchschnittswerte und Standardabweichungen wurden ebenfalls mittels Excel ermittelt. Es erfolgte eine rein deskriptive Statistik. Es wurden empirische Daten erhoben und diese in Textform, Tabellen sowie Graphen dargestellt.

3.9 Ethik und Elternaufklärung

Zur prospektiven Virusstudie wurde ein Ethikvotum bei der zuständigen Ethikkommission der Universitätsmedizin Mainz beantragt, um die ethischen Grundsätze bei der klinischen Arbeit mit Früh- und Neugeborenen zu wahren. Hierfür wurde die Zustimmung zur Studie erteilt.

Die Zustimmung der Eltern war Grundvoraussetzung für die Teilnahme an der Studie. Es erfolgte eine mündliche Aufklärung durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte, sowie eine schriftliche Information (siehe Anlage). Eine schriftliche Zustimmung durch eine Unterschrift war erforderlich, um das gegebene Einverständnis offiziell zu dokumentieren.

3.10 Datenschutz

Um die Anonymität der Patientinnen und Patienten zu wahren, wurde jeweils ein dreistelliger Code vergeben. Die Zuordnung der Patientinnen und Patienten kann nur durch die Studienleitung eingesehen werden. Alle Ärztinnen und Ärzte, das Pflegepersonal sowie die wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter unterliegen der Schweigepflicht.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst deskriptiv Daten bezüglich des gesamten Patientenkollektivs aufgeführt. Im Weiteren werden die Daten zum wöchentlichen Screening dargestellt. Im Anschluss folgen die Daten der Point-of-care-Testung. Zudem werden die demographischen Charakteristika tabellarisch aufgeführt. Zuletzt folgen die Daten bezüglich des Besuchs, der Patientenbelegung und der Besetzung des Pflegepersonals.

4.1 Patientinnen und Patienten

366 Kinder wurden während des Studienzeitraums auf die neonatologische Intensivstation aufgenommen. Hiervon waren 70 Kinder zur Studienteilnahme geeignet. 67 von 70 Kindern konnten in die Studie aufgenommen werden. Bei den drei Kindern ohne Aufnahme in die Studie, wurde seitens der Eltern keine Zustimmung zur Teilnahme gegeben. Somit konnten 95,7 % der möglichen Kinder an der Studie teilnehmen.

4.1.1 Geschlechtsverteilung

34 Teilnehmer der Studie kamen mit einem phänotypisch männlichen Geschlecht zur Welt, 33 waren phänotypisch weiblichen Genus‘.



Abbildung 2: Geschlechtsverteilung

4.1.2 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht variierte bei den Früh- und Neugeborenen zwischen 400 g und 5.300 g. Das durchschnittliche Gewicht (Mittelwert) betrug 1.524,8 g mit einer Standardabweichung von +/- 980,6 g.

4.1.3 Schwangerschaftswochen bei Geburt

Die früheste Schwangerschaftswoche bei der Geburt lag bei 22 + 6 und die späteste Schwangerschaftswoche bei 41 + 5. Der Median lag bei 29.4 Schwangerschaftswochen. Der Interquartilsabstand betrug zwischen 26.4 und 32.9 Schwangerschaftswochen. 47 Kinder (70,1 %) hatten ein Gestationsalter \leq 32 Schwangerschaftswochen. Bei 24 Kindern (35,8 %) war das Gestationsalter \leq 28 Schwangerschaftswochen.

4.1.4 Apgar-Score

Der durchschnittliche Apgar-Score der ersten Minute lag bei 5,8. Es wurden Angaben zwischen 1 und 9 dokumentiert.

In der fünften Minute war ein durchschnittlicher Score von 7,8 zu verzeichnen. Der Wertebereich lag hier zwischen 1 und 10.

Der Durchschnittswert des Apgar-Scores der zehnten Minute war 8,6. Es wurden Werte zwischen 4 und 10 erreicht.

4.1.5 Nabelarterien-pH-Wert bei Geburt

Der durchschnittliche Nabel-pH-Wert lag bei 7,32. Es wurden pH-Werte zwischen 7,01 und 7,40 dokumentiert.

4.1.6 Krankenhausverweildauer

Die Krankenhausverweildauer lag bei den Kindern zwischen 4 und 369 Tagen. Ein Kind verstarb während des Aufenthaltes an Tag 32. Ein Kind wurde aus einem anderen Krankenhaus aufgenommen. Bei diesem ist die gesamte Krankenhausbauer dokumentiert.

Drei Kinder wurden nach extern verlegt. Es wurde jeweils nur der Aufenthalt in der Universitätsmedizin Mainz betrachtet.

4.1.7 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Bei 17 der insgesamt 67 Patienten (25,4 %) wurde eine BPD beschrieben. Alle Patienten wurden mindestens einmal während des Aufenthaltes auf der neonatologischen Intensivstation intubiert.

4.1.8 Beatmung

Bei 58 der 67 Kinder (86,6 %) wurde mindestens einmal eine Beatmung mit CPAP durchgeführt. 47 Kinder (70,1 %) waren mindestens einmal intubiert. Zwei Kinder (3 %) verließen die Klinik mit einer Heimbeatmung.

4.1.9 Tod vor Entlassung

Ein Patient (1,5 %) starb vor Entlassung an der Folge einer bakteriellen Sepsis.

4.2 Wöchentliche Screenings

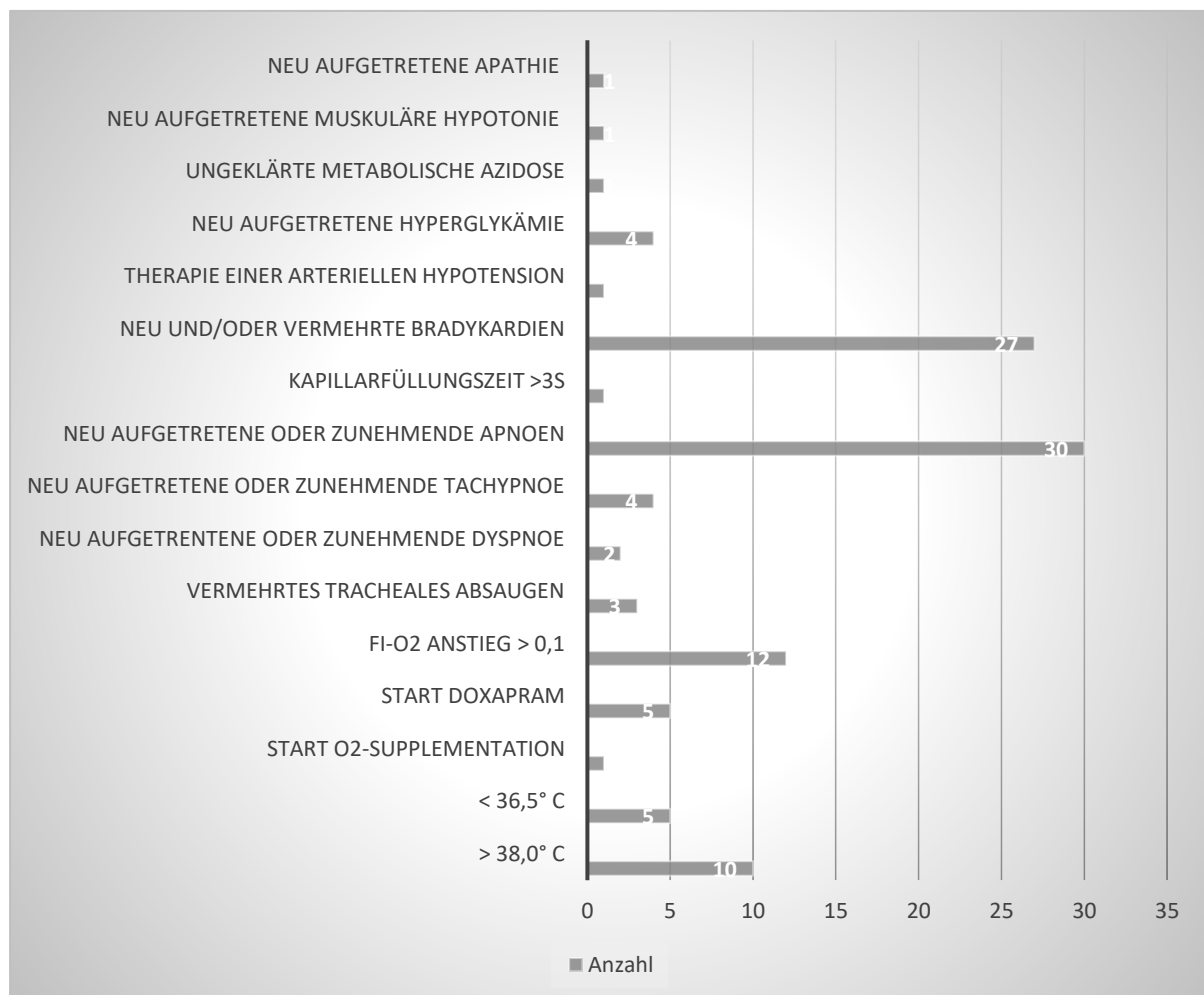
4.2.1 Ergebnisse der Multiplex-PCR

Während des wöchentlichen Screenings wurden 272 Proben entnommen und dokumentiert. Hier zeigten sich 11 positive Proben. 261 Proben waren negativ.

Alle Proben konnten demselben Patienten zugeordnet werden. Es wurde ausschließlich Rhino-/Enterovirus nachgewiesen.

4.2.2 Retrospektive Symptomatik binnen 24 Stunden vor der Virustestung

Im Folgenden zeigt sich die Symptomatik der Kinder aus dem wöchentlichen Screening in den 24 Stunden vor der Virustestung gemäß der Dokumentation in deren Akten.

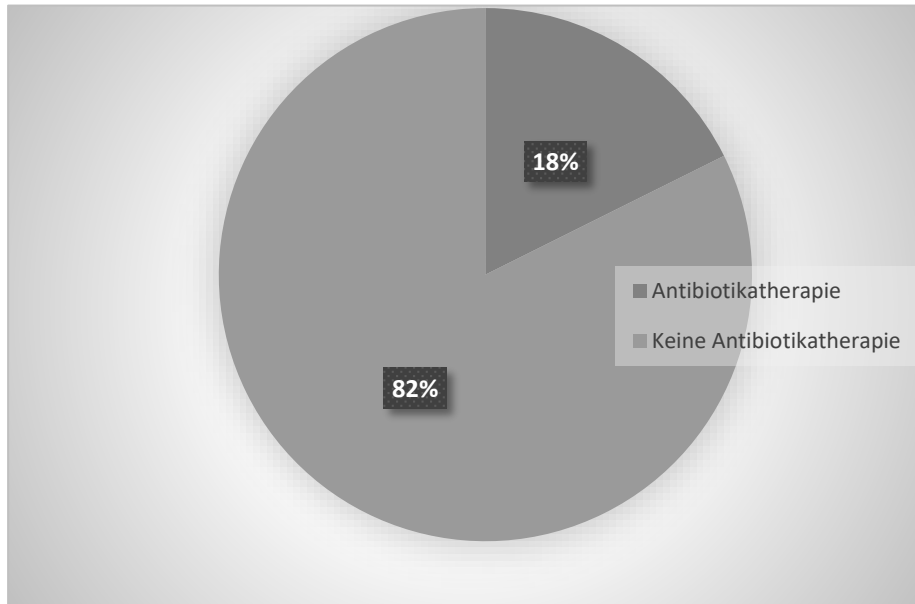


* ausgehend von 272 untersuchten Episoden

Abbildung 3: Retrospektive Symptomatik in den 24 Stunden vor der Virustestung

4.2.3 Antibiotikatherapie zum Zeitpunkt des Screenings

Abbildung 4 zeigt sich die Antibiotikatherapie zum Zeitpunkt des wöchentlichen Screenings gemäß der ärztlichen Dokumentation. In 18% der Fälle erfolgte eine Antibiotikagabe. In 82% der Fälle erfolgte zu diesem Zeitpunkt keine Antibiotikagabe.

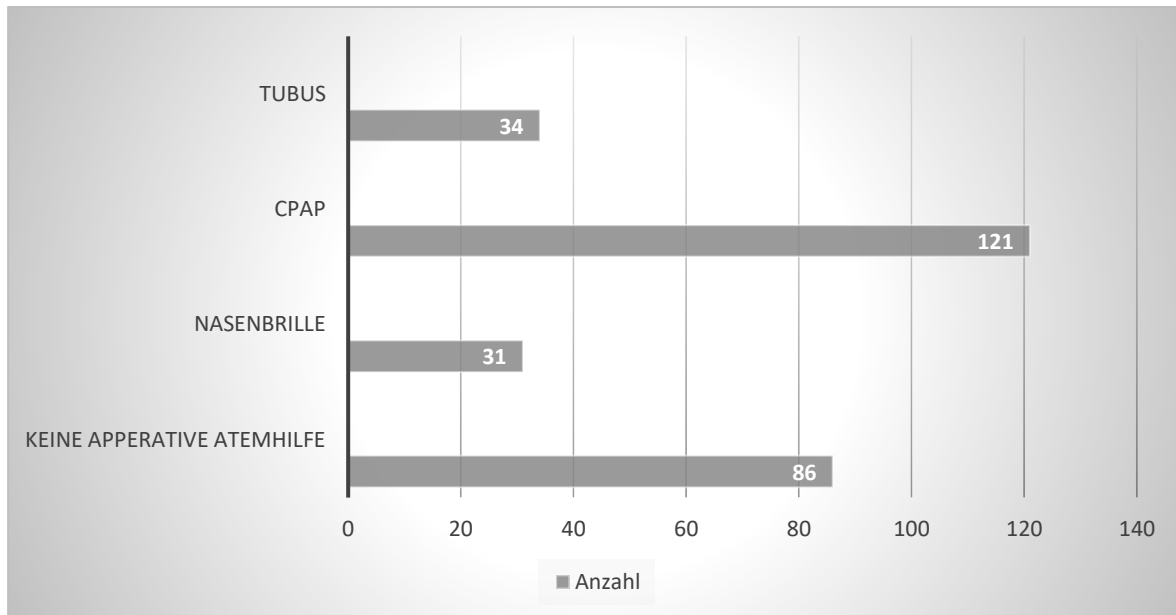


*ausgehend von 272 Screening-Episoden

Abbildung 4: Antibiotikatherapie zum Zeitpunkt des Screenings

4.2.4 Atemwegsmanagement zum Zeitpunkt des Screenings

Dieses Diagramm zeigt das Atemwegsmanagement zum Zeitpunkt des Screenings gemäß der ärztlichen Dokumentation. In 34 Episoden wurde eine Beatmung mittels Tubus dokumentiert. In 121 Fällen wurde eine CPAP-Maskenbeatmung dokumentiert. In 31 Episoden war eine Nasenbrille nötig. Insgesamt 86 Episoden ohne apparative Atemhilfe wurden dokumentiert.

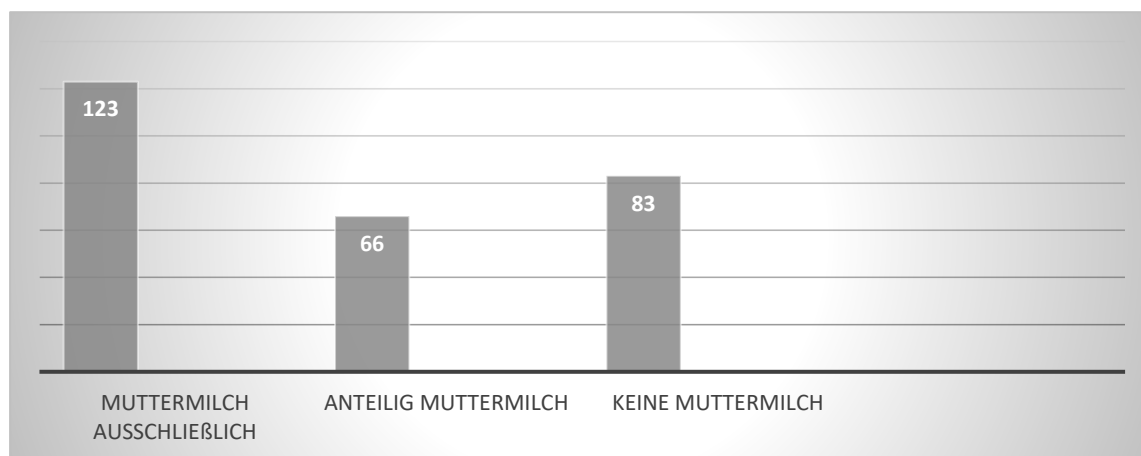


*ausgehend von 272 untersuchten Screening-Episoden

Abbildung 5: Atemwegsmanagement zum Zeitpunkt des Screenings

4.2.5 Ernährung mit Muttermilch (24 Stunden vor dem Screening)

Abbildung 6 zeigt den Anteil der Ernährung mit Muttermilch in den 24 Stunden vor dem wöchentlichen Screening, basierend auf der pflegerischen Dokumentation. In 123 von 272 Episoden wurde ausschließlich die Gabe von Muttermilch dokumentiert. In 66 der 272 Episoden wurde anteilig die Gabe von Muttermilch dokumentiert. In 83 der 272 Episoden wurde zumindest teilweise eine enterale Ernährung durchgeführt. In 49 Episoden wurde ausschließlich eine parenterale Ernährung durchgeführt.

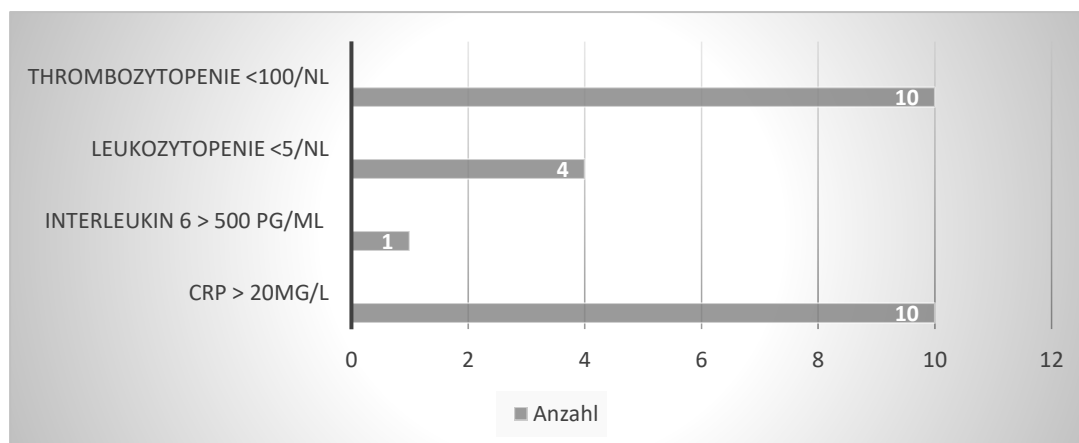


*ausgehend von 272 untersuchten Screening-Episoden

Abbildung 6: Ernährung Muttermilch (24 Stunden vor dem Screening)

4.2.6 Labordiagnostik (24 Stunden vor dem Screening)

Abbildung 7 zeigt die Laborwerte in den 24 Stunden vor dem wöchentlichen Screening, sofern diese im klinischen Alltag in diesem Zeitraum erhoben wurden. Es wurde keine laborchemische Diagnostik zu Studienzwecken durchgeführt.



*ausgehend von 272 untersuchten Screening-Episoden

Abbildung 7: Labordiagnostik (24 Stunden vor dem Screening)

4.2.7 Radiologische Thorax-Diagnostik (24 Stunden vor dem Screening)

Sechsmal wurde eine Verschattung dokumentiert. Zweimal wurde dokumentiert, dass Flüssigkeit im Interlobär- oder Pleuraspalt vorlag. 185-mal wurde dokumentiert, dass kein Bild vorlag. In den anderen Fällen, ausgehend von 272 untersuchten Screening-Untersuchungen, lag entweder ein Bild vor, dass keines dieser Auffälligkeiten zeigte oder es wurde nicht dokumentiert, ob ein Bild vorlag. Dieser Punkt konnte ebenfalls nur dann eruiert werden, sofern eine Röntgendiagnostik des Thorax im Rahmen des normalen klinischen Alltages in den 24 Stunden vor dem Screening zufällig erfolgte.

4.2.8 Strukturelle Parameter am Tag der Testung

In 29 Screening-Episoden lagen die Säuglinge entsprechend der Dokumentation in einem Einzelzimmer. In acht Screening-Episoden befanden sie sich in einem Zweibettzimmer, in 234 Episoden in einem Mehrbettzimmer. In 154 der Fälle wurde dokumentiert, dass sich das Kind in einem Inkubator befand. 83-mal wurde dokumentiert, dass das Kind in einem offenen Wärmebett lag.

4.3 Point-of-care-Testung

4.3.1 Ergebnisse der Point-of-care-Testung

Im Zuge des Point-of-care-Screenings wurden 75 symptomatische Episoden untersucht. Es konnten aufgrund der Einschlusskriterien nur 71 ausgewertet werden. Bei 68 Episoden wurde die Evaluation vollständig ausgefüllt.

Insgesamt gab es bei zwei Patienten 10 positive Ergebnisse. Ein Patient zeigte eine positive Testung. Der andere Patient zeigte 9 positive Testungen. In allen Fällen wurde das Rhino-/Enterovirus detektiert.

4.3.2 Evaluation der Point-of care-Testung

Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte evaluierten die Nützlichkeit der Point-of-care-Testung. Es liegen hierzu 68 ausgefüllte Evaluationen vor. Hinsichtlich des zusätzlichen Einsatzes von Hygienemaßnahmen wurde die Durchführung der multiplex Point-of-care-Testung (mPOCT) in 47 Fällen als verzichtbar und in 21 Fällen als hilfreich dokumentiert. Bezüglich des Einsatzes von Antibiotika wurde die Virustestung mithilfe des Biofire FilmArray® Respiratory Panels 2 in 58 Episoden als verzichtbar und in 10 Episoden als hilfreich bewertet. Der dritte Punkt der Evaluation beinhaltet die Diagnosesicherung infolge der Verwendung der Point-of-care-Testung. Hierbei wurde diese in 49 Fällen als verzichtbar und in 19 Fällen als hilfreich beschrieben.

Bedingung	mPOCT-Ergebnisse als nützlich erwiesen (alle Ergebnisse)	Negative mPOCT-Ergebnisse als nützlich erwiesen	Positive mPOCT-Ergebnisse als nützlich erwiesen
Hygienemaßnahmen	21/68 (30,9 %)	13/60 (21,7 %)	8/8 (100 %)
Antibiotikagabe	10/68 (14,7 %)	7/60 (11,7 %)	3/8 (37,5 %)
Diagnose	19/68 (27,9 %)	14/60 (23,3 %)	5/8 (62,5 %)

Tabelle 1: Evaluation der Point-of-care-Testung

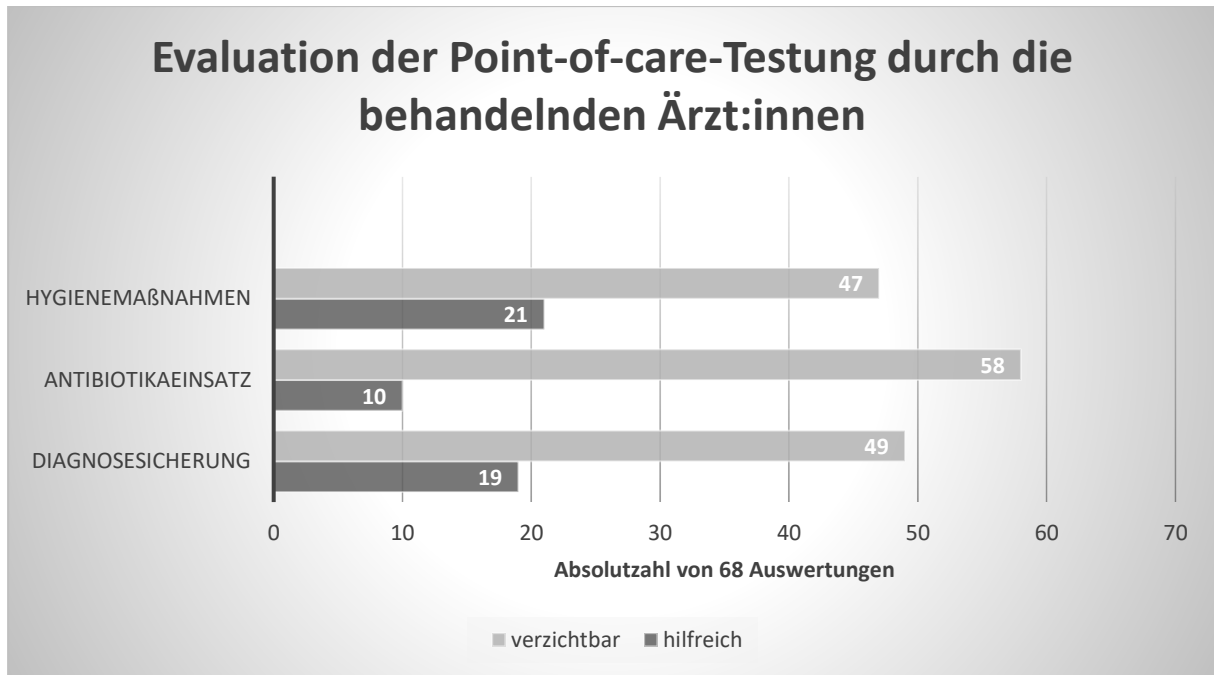


Abbildung 8: Evaluation der Point-of-care-Testung

4.3.3 Positive Patienten: Indikationen bei Erstdiagnose

Patient 1 wurde erstmals und einzig am 11.05.2018 mittels Biofire FilmArray® Respiratory Panel 2 positiv getestet. Es erfolgte eine Testung, weil eine Entwöhnung der Atemunterstützung nicht möglich war.

Patient 2 wurde erstmals am 19.09.2018 mittels FilmArray® Respiratory Panel 2 positiv getestet. Es lagen ein FiO₂-Anstieg >0,1 und zunehmende Apnoen vor. Es folgten weitere positive Testungen. Darunter waren auch Verlaufskontrollen.

4.4 Demografische Charakteristika

Tabelle 2 zeigt demografische Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen im Überblick.

Anzahl eingeschlossener Patient:innen	67
Gestationsalter, Woche, Median (IQA)	29.4 (26.4-32.9)
Gestationsalter \leq 32 SSW, n (%)	47 (70,1)
Gestationsalter, \leq28 SSW, n (%)	24 (35,8)
<small>IQA = Interquartilsabstand</small>	
Weiblich, n (%)	33 (49,3)
Geburtsgewicht, Mittelwert (SD), g	1524,8 \pm 980,6
<small>SD = Standardabweichung</small>	
nCPAP n (%)	58 (86,6)
Intubation, n (%)	47 (70,1)
Bronchopulmonale Dysplasie, n (%)	17 (25,4)
Heimoxygenierung, n (%)	2 (3)
Tod vor Entlassung, n (%)	1 (1,5)

Tabelle 2: Demografische Charakteristika (Kidszun et al., 2020)

4.5 Übersicht der Charakteristika der beiden positiv getesteten Kinder

Tabelle 3 zeigt Charakteristika der beiden positiv getesteten Kinder im Überblick.

	Patient 1	Patient 2
Geschlecht	männlich	männlich
Gestationsalter in SSW	26+1	25+6
Geburtsgewicht in g	1100	410
Apgar-Score	4/7/7	6/8/8
Anzahl der positiven Point-of-care-Testungen	1	9

Tabelle 3: Übersicht Charakteristika der beiden positiv getesteten Kinder

4.6 Besucherinnen und Besucher

Im wöchentlichen Screening wurden die Besucherzahlen in 233 von 272 Fällen (85,7 %) dokumentiert. Es wurde erfasst, an wie vielen Tagen der vergangenen Woche ein Elternbesuch stattgefunden hatte. Liegt die bisherige Aufenthaltsdauer unter einer Woche, wurde dies für die entsprechende Zeit angepasst.

So wird nun der Besuch der vergangenen Tage als Prozentzahl erfasst. Wenn in der letzten Woche ein täglicher Besuch erfolgte, wurde dies mit einem Besuch an sieben von sieben Tagen (100 %) dokumentiert. Dasselbe gilt, wenn beispielsweise bei einer Aufnahme vor fünf Tagen ebenfalls ein täglicher Besuch stattfand: Besuch an fünf von fünf Tagen (100 %).

In 208 Fällen wurde eine Besucherquote von 100 % erreicht. Daneben lag der Anteil der Besuche in den letzten Tagen bei 85,7 % in 17 Fällen. In zwei Fällen lag die Besucherquote bei 80 %.

71,4 % Besuche in den letzten Tagen lagen ebenfalls in zwei Fällen vor. Hinzukommen zwei weitere Fälle, in denen eine Quote von 57,1 % verzeichnet wurde, und zuletzt ebenfalls zwei Fälle mit 42,9 % Besuch in den letzten Tagen.

Zudem wurde der Besuch durch Kinder unter 12 Jahren dokumentiert. Hier zeigte sich, dass in 21 von 52 Wochen Kinder dieser Altersklasse zu Besuch waren. Von 233 Episoden des elterlichen Besuches waren in 25 Episoden (10,7 %) Kinder unter 12 Jahren dokumentiert.

4.7 Überbelegung und Unterbesetzung

Eine Überbelegung wurde anhand eine Patientenzahl > 9 pro Tag auf Station definiert. Eine Unterbesetzung des Pflegepersonals wurde hinsichtlich der Erfüllung des Personalschlüssels durch die Vorgaben des gemeinsamen Bundesausschusses festgelegt.

4.7.1 Patientenbelegung

Die Belegung der Station wird täglich zur selben Uhrzeit erfasst. Daraus lässt sich monatlich erfassen, an wie vielen Tagen pro Monat eine Überbelegung dokumentiert wurde. Im folgenden Graph wird der prozentuale Anteil der monatlichen Überbelegung über den gesamten Studienzeitraum dargestellt. Der März war der Monat mit den meisten Tagen einer Überbelegung. Hier wurde an acht von 31 Tagen (25,8 %) eine Überbelegung dokumentiert. Im Dezember 2018 und im Januar 2019 wurde hingegen kein einziger Tag (0 %) mit einer Überbelegung beschrieben.

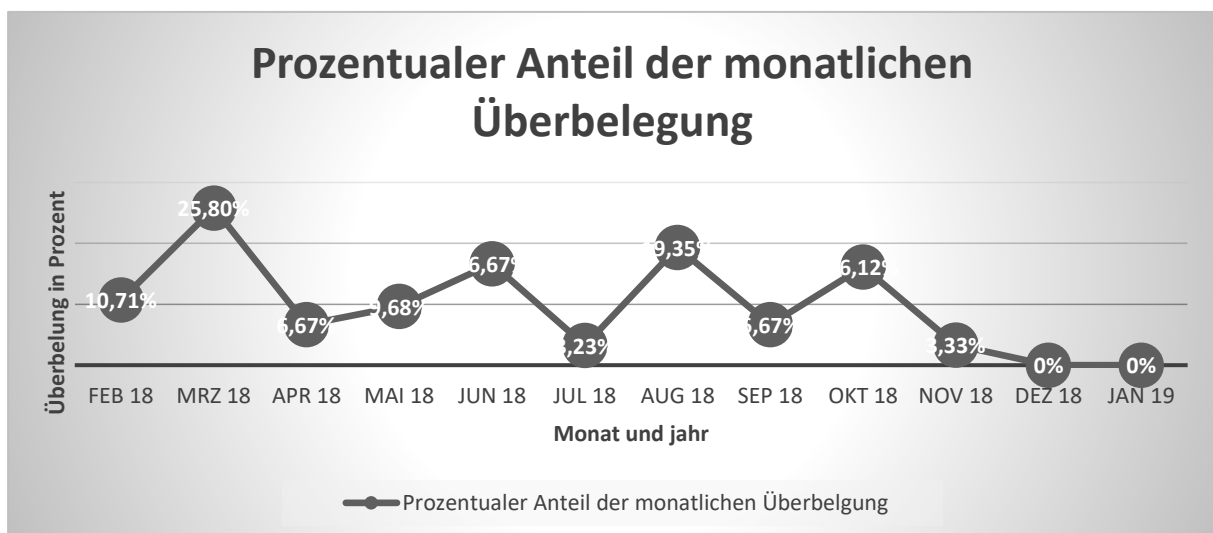


Abbildung 9: Prozentualer Anteil der monatlichen Überbelegung

4.7.2 Besetzung des Pflegepersonals

Die Besetzung des Pflegepersonals wurde anhand der dokumentierten G-BA-Erfüllung statistisch erfasst. Pro Tag wird zu jeder Schicht die Erfüllung der G-BA-Vorgaben geprüft.

Im Februar wurden in 61 von 84 Schichten die G-BA-Vorgaben erfüllt. Im März lag die Erfüllungsrate bei 21 von 93 Schichten. Während des Monats April wurden die G-BA-Vorgaben in 29 von 90 Diensten eingehalten. Im Mai wurden 48 von 93 Schichten mit

einer Erfüllung der G-BA-Vorgaben dokumentiert. Der Juni zeigte eine Erfüllung des Personalschlüssels in 70 von 90 Episoden. Im Juli galten 87 von 93 Schichten als erfüllt. Während des Augustes wurden die G-BA-Vorgaben in 81 von 93 Fällen eingehalten. Im September wurden 36 von 90 Schichten mit einer Realisation der G-BA-Vorgaben dokumentiert. Während des Oktobers wurde der Personalschlüssel in 67 von 93 Schichten als erfüllt bezeichnet. Der November verzeichnete 74 von 90 Fälle mit Einhaltung des G-BA. Im Dezember lag die Rate an Erfüllungen bei 68 von 93 Schichten. Zuletzt wurden im Januar 2019 die G-BA-Vorgaben in 89 von 93 Fällen eingehalten.

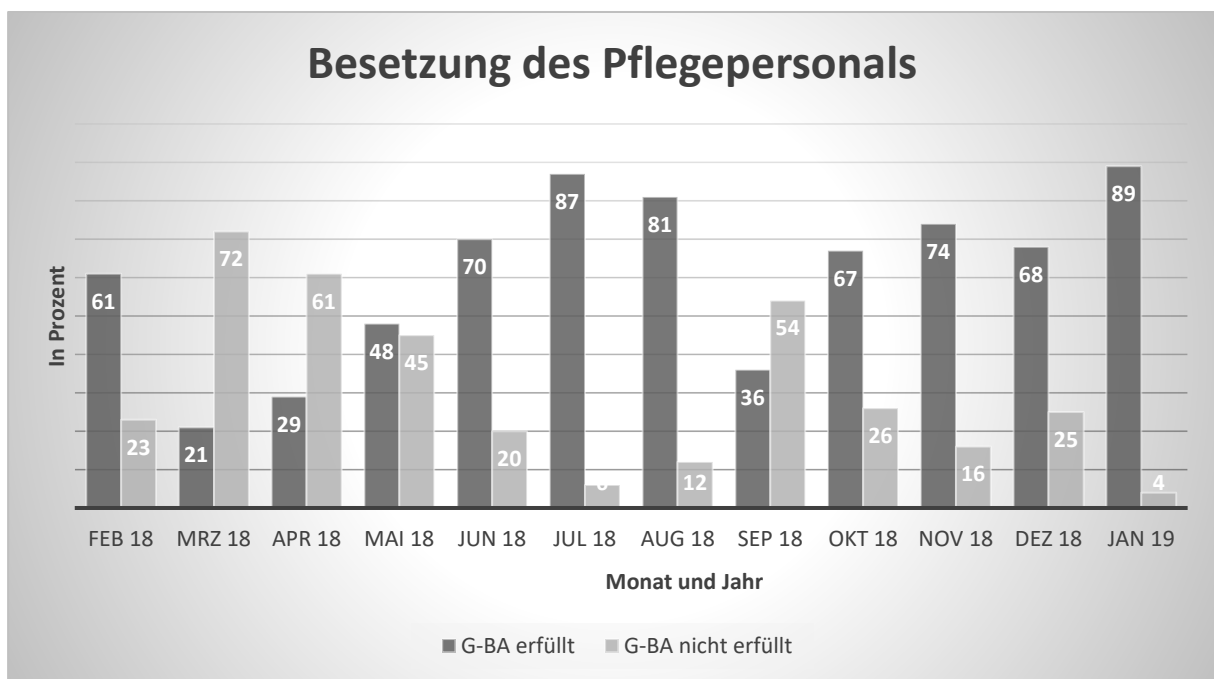


Abbildung 10: Besetzung des Pflegepersonals

5 Diskussion

In dieser Studie ließ sich darstellen, dass VRTI auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz selten vorkommen. Nur bei 2 der 67 eingeschlossenen Kinder ergab sich ein positiver Virennachweis im Verlauf. Der erste Virusnachweis eines Kindes stand immer im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Symptomatik. Es ergab sich somit kein Erstnachweis bei einem asymptomatischen Früh- oder Neugeborenen. Es wurden zudem ausschließlich Rhino-/Enteroviren nachgewiesen und keinerlei andere Viren. Wir konnten somit eine sehr geringe Inzidenz detektieren. Bei beiden positiv getesteten Kindern handelt sich um extrem Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g. Zudem zeigten beide verschiedene Komplikationen eines Frühgeborenen und entwickelten beide im Verlauf eine BPD.

Aus den Ergebnissen unserer Studie kann geschlussfolgert werden, dass eine kontinuierliche routinemäßige Überwachung im Sinne einer regelmäßigen Testung bei asymptomatischen Säuglingen nicht gerechtfertigt ist. Bei Vorliegen einer Symptomatik hingegen sollten Säuglinge auf mögliche VRTI getestet werden. Die Indikationen zur Testung könnten in diesem Fall unterschiedliche Symptome beinhalten. Das Neuaufreten respiratorischer Symptome, respiratorische Verschlechterung und Säuglinge mit dem Verdacht auf eine bakterielle Sepsis wären mögliche Gründe dafür, eine Testung durchzuführen. In diesen Fällen kann es sinnvoll sein, eine respiratorische Viruserkrankung zu verifizieren, um damit konkrete Hygienemaßnahmen durchführen zu können. (Kidszun et al., 2020)

5.1 Inzidenzen von VRTI auf neonatologischen Intensivstationen im Vergleich zu unserer Studie

Auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz konnte in dieser Studie bei weniger als 3 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein positiver Virusnachweis erbracht werden.

Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie von Bennett et al., in der viele VRTI detektiert wurden. Dort war bei 26 von 50 Patienten mindestens einmal ein Test positiv. Zudem war hier ebenfalls ein häufiger Virusnachweis bei asymptomatischen Patienten festzustellen. (Bennett et al., 2012)

Wie bereits beschrieben, legt unsere Studie nahe, dass die Surveillance von VRTI von Relevanz sein könnte, um u. a. eine mögliche virale Ausbreitung durch Isolation zu verhindern. In der Studie von Bennett et al. lag eine Verblindung der Ärztinnen und Ärzte bezüglich der Testergebnisse vor (Bennett et al., 2012). Infolgedessen war die Möglichkeit der Isolierung bzw. Kohortierung von positiv getesteten Säuglingen nicht gegeben, während bei uns das Ergebnis der Point-of-care-Testung direkt auf Station bekannt war und somit direkt Maßnahmen ergriffen werden konnten. Durch die Point-of-care-Testung in unseren Räumlichkeiten hatten die Ärztinnen und Ärzte die Möglichkeit, umgehend zu handeln und einer möglichen Ausbreitung entgegenzuwirken.

Da Viren längere Zeit persistieren können, ist ein Treffen dieser Maßnahmen möglicherweise entscheidend, um die Virusübertragungen oder -ausbrüche auf der neonatologischen Intensivstation zu verhindern. Es konnten bei den beiden positiv getesteten Patienten Maßnahmen zur Isolation im Einzelzimmer getroffen werden. (Kidszun et al., 2020)

Eine bereits in domo durchgeführte, jedoch anders gelagerte Studie von Kidszun et al. zeigte vergleichbare Ergebnisse zu unseren aktuellen Studienresultaten. Hier wurden jedoch nur symptomatische Episoden untersucht. Die Inzidenz von positiven respiratorischen Virusnachweisen lag bei 6,8 % der Frühgeborenen, die bei Verdacht auf Neugeborenen-Sepsis getestet wurden. (Kidszun et al., 2017)

Somit wurden hier nur symptomatische Episoden untersucht und keine Point-of-care-Testung angewendet. Ein direktes Handeln bezüglich der Ergreifung von Hygienemaßnahmen war hier nicht möglich.

In einer Fall-Kontroll-Studie von Zinna et al. wurde eine Inzidenz von symptomatischen nosokomialen VRTI mit 3,8 % beschrieben. Dies betraf Säuglinge, die vor der 30 + 0 Schwangerschaftswoche geboren wurden. Der führende Erreger war das Rhinovirus, der in unserer Studie ebenfalls dominierte. Zusammenfassend wurde in dieser Studie beschrieben, dass eine Verbindung zwischen nosokomialer VRTI bei Neugeborenen und einer signifikant höheren respiratorischen Morbidität besteht. Zudem wurden wesentliche Kosten für die Gesundheitsversorgung damit in Zusammenhang gebracht. (Zinna et al., 2016)

In der vorliegenden Studie zeigten beide positiv getesteten Patienten im Verlauf eine BPD. Doch kann diese ebenfalls dem sehr unreifen Gestationsalter zugeschrieben werden. Eine multifaktorielle Genese ist hier denkbar. Bei einer Inzidenz von unter 3 % bezüglich VRTI und einer Inzidenz von 25,4 % bezüglich der BPD im selben Patientenpool lässt sich kein konkreter Zusammenhang nachweisen. Es bedarf weiterführender Studien mit größeren Patientenzahlen, um die multifaktorielle Genese der BPD und den Einfluss von VRTI auf diese näher zu untersuchen.

Unsere Studienergebnisse zeigen Parallelen zu den Ergebnissen der Studie von Caserta et al., in der ebenfalls nur wenige Virusinfektionen auf neonatologischen Intensivstationen nachgewiesen wurden. Betroffen waren hier 4 von 189 Kindern. (Caserta et al., 2017)

Damit lag die Inzidenz, ebenso wie in unserer Studie, bei unter 3 %.

In einer Studie von Ronchi et al. erfolgte eine Testung auf VRTI bei fraglicher Neugeborenen-Sepsis und dem Start einer antibiotischen Therapie. Hier konnte bei 8 von 100 Säuglingen ein positiver Virustest nachgewiesen werden. Bei einer Inzidenz von 8 % binnen 13 Monate lag ein seltenes Vorkommen von VRTI vor. Das Auftreten asymptomatischer Episoden wurde hier nicht untersucht. (Ronchi et al., 2014)

Demzufolge war die Inzidenz, wie auch in unserer Studie, relativ gering.

In einer Studie von Cerone et al. lag die Inzidenz von VRTI, bei Kindern, die hinsichtlich einer LOS untersucht wurden, bei 8 %. Im Rahmen dessen wurde erklärt, dass mögliche VRTI im Rahmen der Diagnosestellung einer LOS zu berücksichtigen sind. (Cerone et al., 2017)

Dies zeigt vergleichbar zu unseren Erkenntnissen, dass trotz des eher seltenen Auftretens das Vorkommen von VRTI in geringer Anzahl doch relevant ist und eine Testung bei symptomatischen Patientinnen und Patienten durchaus hilfreich sein kann. Wir sehen hingegen den Benefit des Testergebnisses eher in der Verbesserung der Hygienemaßnahmen und nicht vorrangig in der Diagnosestellung.

In einer Studie von Diniz et al. war bei 29,5 % der Frühgeborenen der Virustest positiv. Vorrangig wurde hier das respiratorische Syncytial Virus nachgewiesen. (Diniz et al., 2005)

Diese Studie zeigte wiederum ein wesentlich häufigeres Auftreten von VRTI im Vergleich zu unserer Studie. Außerdem wurden bei uns ausschließlich Rhino-/Enteroviren nachgewiesen. Ein Auftreten des respiratorischen Syncytial-Virus¹ wurde bei uns während dieser Studie nie erfasst.

Das Gesamtergebnis eines Reviews von Pichler et. al. erklärte, dass VRTI unterdiagnostiziert und unterschätzt sind. Es wurde zwar eine tendenziell geringere Inzidenz gezeigt, nichtsdestotrotz ließen sich relevante Einflüsse auf die gesundheitliche Entwicklung darstellen. Es wurde empfohlen, beim Auftreten einer Symptomatik bei Früh- und Neugeborenen ggf. eine Virustestung durchzuführen. Präventive Konsequenzen wären demzufolge u. a. Isolierungsmaßnahmen, die durchgeführt werden könnten. (Pichler et al., 2018)

Diese Aussage des Reviews lässt sich auch in gewisser Weise mit unseren Erkenntnissen vereinbaren. Wir würden ebenfalls – trotz niedriger Inzidenz – eine mögliche Virustestung bei Hinweisen auf eine Symptomatik empfehlen und bei Vorliegen einer VRTI die Durchführung von speziellen Hygienekonzepten etablieren.

In einer Studie von Gonzales-Carrasco waren 13 von 60 Kinder betroffen. Somit traten hier bei 21,7 % positive Testresultate auf. (Gonzalez-Carrasco et al., 2015)

Die Inzidenz lag somit über der von uns gefundenen Inzidenz bei vergleichbarer Patientenanzahl.

In einer anderen Studie der Universitätsmedizin Mainz konnte bei 10 % der untersuchten Proben ein positives Virusergebnis nachgewiesen werden. Es wurden hier nur symptomatische Episoden untersucht. Bei Vorliegen einer Verblindung der Ergebnisse war die Durchführung von Konsequenzen im Sinne von z. B. Isolationsmaßnahmen nicht möglich. (Kidszun et al., 2014)

So unterscheidet sich die aktuelle Virusstudie in der Neonatologie Mainz deutlich, da sie erstmals das Instrument der Point-of-care-Testung mittels Biofire FilmArray® Respiratory Panel 2 nutzte. Es konnten umgehend auch Isolationsmaßnahmen getätigt werden. Die Inzidenzen der verschiedenen Studien sind hier nicht vergleichbar, da unterschiedliche Testkonzepte genutzt wurden. Wurden zuvor nur spezielle symptomatische Episoden untersucht, erfolgte aktuell, neben einer breiten Indikationsstellung

zur Testung von symptomatischen Episoden, ebenfalls ein wöchentliches Screening aller Patientinnen und Patienten. Nichtsdestotrotz zeigten die Inzidenzen der beiden vorherigen Studien leicht höhere Inzidenzen als in der aktuellen Studie. Die Inzidenz war im Vergleich zu vielen bereits beschriebenen Studien jeweils immer gering. Doch lässt sich immerhin beschreiben, dass die Inzidenz der aktuellen Studie am geringsten war, obwohl hier der Einschluss unabhängig von einer Symptomatik erfolgte.

Ein Review von Mejjas erklärt, dass zwar die Virendetektion infolge der Anwendung als Meilenstein in der Diagnose von VRTI ist, es jedoch trotzdem problematisch bleibt, zwischen dem Virusnachweis und einer tatsächlichen Infektion zu unterscheiden. Es gilt hier, dass die Gesamtheit der Situation zu analysieren ist. (Mejjas et al., 2015)

Dies zeigte sich ebenfalls in der vorliegenden Arbeit. Zum einen konnten wir keine Erstinfektion im Rahmen einer asymptomatischen Episode detektieren. Zum anderen kann nicht mit absoluter Sicherheit gesagt werden, dass eine symptomatische Episode mit positivem Testergebnis allein dem Virus geschuldet ist. Bei beiden Frühgeborenen, die ein positives Testergebnis zeigten, handelte es sich um sehr kranke Frühgeborene, die verschiedene Erkrankungen aufwiesen. Der Patient, der die meisten positiven Virusnachweise hatte, zeigte zugleich eine Vielzahl respiratorischer und anderer Komplikationen, die typisch für Frühgeborene sind. Man kann also nicht ganz klar unterscheiden, ob das Vorliegen der Symptomatik, die die Indikation zur Testung stellte, allein dem Virus geschuldet war, bzw. wie groß der Anteil der Virusinfektion an der gesamten Krankheitslast darstellt.

5.2 Einfluss durch Besuchende auf neonatologischen Intensivstationen im Zusammenhang mit dem Auftreten von VRTI im Vergleich

Bisher wurden Faktoren diskutiert, die das Vorkommen von Virusinfektionen auf neonatologischen Intensivstationen beeinflussen könnten. Hierzu gehört u. a. die strikte Besucherrestriktion von Geschwisterkindern.

In einer Studie von Peluso et al. wurde der Ausschluss junger Geschwister mit dem reduzierten Auftreten des respiratorischen Syncytial-Virus‘ auf neonatologischen Intensivstationen in Verbindung gebracht. (Peluso et al., 2015)

Gemäß den Richtlinien der Mainzer neonatologischen Intensivstation, in denen die familienzentrierte Versorgung einen hohen Stellenwert hat, dürfen Kinder aller Altersstufen nach dem Erfüllen von Vorsichtsmaßnahmen ihre Geschwisterkinder besuchen. Es erfolgt eine aktuelle Anamnese und körperliche Untersuchung durch die Stationsärztin oder den Stationsarzt sowie eine Prüfung des aktuellen Impfstatus. Obwohl Kinder bei uns regelmäßig die Station besuchen, ergab sich kein Anhalt für eine steigende Inzidenz von VRTI. Ebenfalls ergab sich kein Hinweis auf eine Virusübertragung zwischen den Geschwisterkindern.

In der Studie Bennet et. al. wurden sogar Kinder unter <17 Jahren vom Besuch der Intensivstation ausgeschlossen (Bennett et al., 2012). Trotzdem zeigte sich in der hier vorliegenden Studie ein wesentlich selteneres Auftreten von Virusinfektionen. Wir sehen hier also aufgrund unserer Daten keinen Anhaltspunkt dafür, in einer nicht-epidemischen Virussaison, nach Einhaltung klar definierter Hygienevorgaben und Untersuchung der Geschwisterkinder, eine Besucherrestriktion diesbezüglich zu veranlassen. Unter diesen Voraussetzungen können wir den Besuch von Geschwisterkindern im Sinne der familienzentrierten Betreuung rechtfertigen. (Kidszun et al., 2020)

Ein Frühgeborenes oder krankes Neugeborenes ist für eine Familie eine besondere Herausforderung. Nach Möglichkeit sollte dementsprechend die ganze Familie in den Behandlungsprozess eingebunden werden. (O'Brien et al., 2018)

Unsere Ergebnisse bezüglich des Übertragungsrisikos von Viren infolge liberaler Besucherpolitik korrelieren deutlich mit den Ergebnissen von Horikoshi et al. Hier gab eine retrospektive Analyse ebenfalls keinen Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Besuchen durch Geschwister und der Rate an nosokomialen Virusinfektionen auf einer japanischen neonatologischen Intensivstation. (Horikoshi et al., 2018)

Eine andere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen kranken Besuchenden, Mitarbeitenden und dem Ausbruch des humanen Parainfluenza Virus Typ 3 auf einer neonatologischen Intensivstation. Hier ließ sich diesbezüglich ein Zusammenhang herstellen. (Dunn et al., 2017)

Diesen Zusammenhang konnten wir während unserer Studie nicht darstellen. Es gab jedoch weder einen Fall von humanem Parainfluenzavirus noch einen konkreten Aus-

bruch einer anderen Viruserkrankung. Eltern und Mitarbeitende sollten stets zu strengen Hygienemaßnahmen angehalten werden. Bei grippeähnlichen Symptomen sollte die neonatologische Station nicht besucht werden, um konkrete Ausbrüche dieser Art zu vermeiden.

Um die familienzentrierte Versorgung aufrechtzuerhalten und die Interaktion zwischen Familie und Kind zu fördern, empfehlen wir die Durchführung von Virustests bei symptomatischen Kindern sowie die konsequente Isolierung positiver Fälle und stetige Verbesserung der Hygiene von Besuch und Personal. Diese Maßnahmen sollten der Restriktion des Besuchs vorgezogen werden, um die Möglichkeit der familienzentrierten Versorgung zu erhalten. Die Durchführung eines familienintegrierten Konzeptes wirkt sich nachweislich positiv auf Eltern und Kinder aus (O'Brien et al., 2018).

Eine Ausnahme stellt die COVID-19 Pandemie dar. Hier gelten erstmalig deutliche Besucherrestriktionen. Bei einem globalen Problem mit extrem hohen Infektionszahlen, wechselnder Dynamik und deutlich beschriebenen asymptomatischen, jedoch durchaus infektiösen Verläufen ist die Durchführung einer Betreuung im Sinne der familienzentrierten Versorgung limitiert. (Virani et al., 2020)

Erstmals wird umfassend von Personal und Besuchenden ein ständiger Mund-und-Nasenschutz getragen und eine noch strengere Hygienepolitik etabliert. Bei grippeähnlichen Symptomen gilt eine ausgesprochene Sensibilität. Die langfristigen Auswirkungen dieser sehr extremen Bedingungen auf die Übertragung von weiteren Viruserkrankungen werden sich erst im Verlauf zeigen. (Lee & Jeong, 2021)

5.3 Auswirkung personeller Besetzung

Mögliche weitere, in vorangegangenen Studien diskutierte Faktoren, die ein vermehrtes Auftreten nosokomialer Infektionen begünstigen, liegen einer Nicht-Einhaltung des Personalschlüssels zugrunde. Hier spielen Überbelegung und der Mangel an Personal eine entscheidende Rolle. Infolge des entstehenden Zeitdrucks für das Pflegepersonal kann ein Einhalten von Hygienemaßnahmen nicht absolut gewährt werden. (Hugonnet et al., 2004)

Die Besetzung des Pflegepersonals wird mit der Erfüllung der G-BA-Kriterien dokumentiert. Im gesamten Studienzeitraum konnten Monate mit erheblicher Unterbesetzung gezeigt werden und Monate mit ausreichender Besetzung. Bei nur zwei positiven Patienten können wir hier keinen Zusammenhang zwischen Unterbesetzung des Pflegepersonals und einem erhöhten Aufkommen ein VRTI nachweisen. Zu diskutieren ist hier ebenfalls, ob in diesem Fall die tendenziell eher kleine Intensivstation einen präventiven Vorteil hat. Es könnte aber ebenfalls der ständigen Einhaltung der strengen Hygieneauflagen zugrunde liegen, dass auch in Zeiten mangelnder personeller Besetzung trotzdem eine ausgesprochene Einhaltung der Vorgaben geboten wurde.

Die Belegung der Station variierte ebenfalls während des Studienzeitraums. Neben Zeiten mit fast kontinuierlicher Überbelegung und Zeiten mit nicht vollständiger Auslastung, konnten wir ebenfalls keinerlei erhöhtes Risiko für VRTI beschreiben. Hier ist erneut der Faktor unseres Settings zu diskutieren, da der Spielraum für eine Überbelegung bei einer neonatologischen Einheit mit wenigen Betten geringer ist als in einer sehr großen neonatologischen Einheit. Zudem ist unsere Intensivstation klar von einer weiterführenden Station getrennt, auf welche die Kinder nach Erreichen eines besseren Zustandes weiterverlegt werden.

5.4 Evaluation der Point-of-care-Testung

Bisherige Methoden zur Detektion viraler Erreger der Atemwege sind zu langsam, um frühzeitig klinische Behandlungsentscheidungen sowie Isolierungsmaßnahmen treffen zu können. Eine Studie untersuchte diesbezüglich, ob ein spezielles diagnostisches Panel (Biofire® Filmarray® Pneumonia Panel) hier von Nutzen wäre. Es zeigte sich eine Verbesserung der ätiologischen Diagnostik. Damit verbunden, kann es zur raschen klinischen Entscheidungsfindung beitragen. (Edin et al., 2020)

Die aktuelle Studie nutzte das Biofire Filmarray® Respiratory Panel 2. Ein konkreter Vergleich ist daher nicht möglich. Was sich jedoch verallgemeinern lässt, ist, dass ein schneller Ergebniserhalt im Sinne einer Point-of-care-Testung mithilfe der Biofire-Technologie eine schnelle Reaktion insbesondere auf die Durchführung von Isolierungsmaßnahmen ermöglicht.

Eine Studie aus dem Bereich der Erwachsenenmedizin untersuchte, ob bei Erkrankungen der unteren Atemwege mithilfe des Einsatzes von Point-of-care-Testungen auf

Viren und atypische Pathogene die Dauer von intravenöser Antibiotika-Gabe verringert werden kann. Es erfolgte der Vergleich zwischen molekularer Point-of-care-Testung und Echtzeit-PCR. Es zeigte sich hier, dass mithilfe der Durchführung einer molekularen Point-of-care-Testung ein wichtiger Beitrag zur Reduktion des Antibiotikaeinsatzes bei Viruserkrankungen der unteren Atemwege ermöglicht werden könnte. (Shengchen et al., 2019)

In der aktuellen Studie der neonatologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz zeigte sich kein Hinweis auf die Reduktion des Antibiotika-Einsatzes infolge der Durchführung der Point-of-care-Testung. Jedoch kann der Einsatz von Antibiotika in der Erwachsenenmedizin nicht mit dem Einsatz auf neonatologischen Intensivstationen verglichen werden. Die Neugeborenen-Sepsis ist immer noch der dritthäufigste Grund von Versterben in der Neugeborenen-Periode. Daher wird hier ein sehr schneller Antibiotika-Einsatz durchgeführt. (Fanaroff & Fanaroff, 2020)

In dieser Studie wurde eine Evaluation der Testergebnisse durch die betreuenden Ärztinnen und Ärzte durchgeführt. Es handelte sich also um einen persönlichen Eindruck der Klinikerinnen und Kliniker, die gemäß den Studienrichtlinien die Indikation zur Point-of-Care-Testung auf der neonatologischen Intensivstation stellten und sie durchführten.

Hier konnte unsere Annahme gestützt werden. Zwar wurde durch die Ärztinnen und Ärzte die Point-of-care-Testung mittels Biofire Filmarray® Respiratory Panel 2 als tendenziell weniger hilfreich beurteilt, was den Einsatz von Antibiotika und die Erstellung einer Diagnose anbetraf. Zum Einsatz von besonderen Hygienemaßnahmen sprachen sich die betreuenden Ärztinnen und Ärzte in ihrer Befragung jedoch deutlich positiv aus. Bei allen positiven Testergebnissen wurde die Testung in Bezug auf die Hygienemaßnahmen als hilfreich angesehen. (Kidszun et al., 2020)

Somit lässt sich sagen, dass eine Reduzierung des Antibiotika-Einsatzes durch die Durchführung eines Virustestes eher nicht erreicht wird. Auch ist die Diagnosesicherung infolge eines Virustestes nicht immer gegeben, doch sollte hier bedacht werden, dass es sich auf der neonatologischen Intensivstation um teils schwerkranke Kinder handelt, die verschiedene Diagnosen haben und bei denen die Entscheidung zum Auslassen einer antibiotischen Therapie oft erschwert getroffen werden kann.

5.5 Limitationen der Studie

5.5.1 Studiendesign und Setting

Die größte Limitation der Studie ist das Vorliegen eines Single-Center-Designs sowie die begrenzte Stichprobengröße (Kidszun et al., 2020). Auf größeren neonatologischen Intensivstationen gibt es aufgrund des gegebenen Settings sicher mehr Besucherkehr. Zudem arbeitet in größeren Einheiten mehr Gesundheitspersonal. Somit haben insgesamt wesentlich mehr und unterschiedliche Personen Zutritt zur Intensivstation.

Die Evaluation der Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich der Nützlichkeit der Point-of-care-Testung ist zudem ein subjektives Empfinden. Hier konnte nur die persönliche Meinung der betreuenden Ärztinnen und Ärzte ermittelt werden. Dieses Empfinden kann variieren.

Ein weiterer Punkt ist, dass die Studie in einem Zeitraum außerhalb einer epidemischen Virus-Saison erfolgte (Kidszun et al., 2020).

Frühere Beobachtungsdaten konnten bereits zeigen, dass durch die Beschränkung der Besuchenden auf Intensivstationen während der Pandemie die Häufigkeit von VRTI verringert werden konnte. (Szatkowski, McClaughry, Clarkson & Sharkey, 2019)

Daher bedarf es umfangreicher Studien in Zeiten hoher allgemeiner Belastung durch Virusinfektionen. Nur so kann nachgewiesen werden, ob die Ergebnisse unserer Studie zu verallgemeinern sind.

In der COVID-19-Pandemie kommt es nun erstmals zu weltweiten Einschränkungen von Besucherinnen und Besuchern in Krankenhäusern. In Deutschland gelten flächendeckend ausgeprägte Besucherrestriktionen und spezielle Hygienemaßnahmen. (Virani et al., 2020)

So schützt beispielsweise das dauerhafte Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes von Personal und Besuchenden, sofern diese gestattet sind, nicht nur vor COVID-19, sondern auch vor anderen respiratorischen Erkrankungen, wie Influenzaviren. (Liang et al., 2020)

5.5.2 Durchführung und Erfassung von strukturellen Parametern

Die Indikationen zur Durchführung der Point-of-care-Testung wurden seitens der betreuenden Ärztinnen und Ärzte gestellt. Diese entschieden in der klinischen Zusammenschau der Symptome, ob eine Untersuchung mittels Biofire Filmarray® Respiratory Panel 2 erfolgen sollte. Maßgeblich waren die dokumentierten Kriterien, die jedoch tendenziell bedingt variabel ausgelegt werden konnten.

Demografische und strukturelle Parameter wurden anhand der klinischen Dokumentation erfasst. Es konnte hier nur dokumentiert werden, was seitens des ärztlichen Personals und des Pflegepersonals in den Akten erfasst war.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass bei weniger als 3 % unserer Studienteilnehmer VRTI nachgewiesen werden konnten.

Trotz einer familienzentrierten Betreuung mit liberalen Besuchsrichtlinien für jüngere Geschwister ergab sich in der 12 Monate dauernden Studie eine sehr niedrige Inzidenz für VRTI. Wir konnten somit in einer nicht-epidemischen Situation kein erhöhtes Risiko durch die familiäre Einbindung auf der neonatologischen Intensivstation erkennen.

Die Durchführung von Virustests kann bei symptomatischen Patientinnen und Patienten sehr hilfreich sein, einen Virus frühzeitig zu detektieren. Somit können schnell Isolationsmaßnahmen ergriffen werden und eine Verbesserung der Hygienemaßnahmen erfolgen. Den Nutzen einer kontinuierlichen Surveillance im Sinne eines Screenings konnten wir nicht nachweisen. Infolgedessen lässt sich gemäß unserer Studie eine Empfehlung aussprechen, dass unter gewissen symptomatischen Gesichtspunkten eine Testung durchaus präventiv ist.

Um genaue Aussagen über die langfristigen Auswirkungen von nosokomialer VRTI auf der neonatologischen Intensivstation treffen zu können, bedarf es weitere Studien. Bei multifaktorieller Genese weiterführender respiratorischer Komplikationen sollte dies weiter erforscht werden, da es zumindest bei einer geringen Anzahl von Patienten durchaus von Relevanz sein kann.

6 Zusammenfassung

6.1 Hintergrund

Virale Atemwegsinfektionen (VRTI) können bei Früh- und Neugeborenen schwere respiratorische sowie sepsisähnliche Symptome verursachen. Über die Inzidenz von VRTI auf der neonatologischen Intensivstation ist bisher nur wenig bekannt. Ziel dieser Studie war es, das Auftreten von symptomatischen und asymptomatischen VRTI in unserer familienzentrierten neonatologischen Intensivstation zu beurteilen. (Kidszun et al., 2020)

6.2 Methoden

Es handelt sich um eine 12-monatige, prospektive Beobachtungsstudie. Sie wurde von Februar 2018 bis Januar 2019 durchgeführt. Früh- und Neugeborene, die ≥ 72 h im Krankenhaus waren, galten für die Studie als geeignet. Um die Häufigkeit von VRTI zu bestimmen, wurde eine Point-of-care-Testung symptomatischer Kinder mit einem wöchentlichen Screening aller Säuglinge kombiniert. Die neonatologische Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz, die 10 Betten aufweist, ist rund um die Uhr für Familien und Besuchende geöffnet. Es sind zwei Besucher/-innen gleichzeitig pro Patient/-in erlaubt. Eltern und Besucher/-innen werden in der Händehygiene unterwiesen. Bei Hinweisen auf Atemwegserkrankungen oder anderen Infektionskrankheiten wird dringend von Besuchen abgeraten. Geschwisterkinder jeder Altersstufe können nach einer körperlichen Untersuchung die neonatologische Intensivstation besuchen. (Kidszun et al., 2020)

6.3 Ergebnisse

Die Point-of-care-Tests (71 symptomatische Episoden) in Kombination mit dem wöchentlichen Screening (272 Episoden) ergaben insgesamt 21 positive Proben von 2 der 67 in die Studie aufgenommenen Kinder. Der positive Virusnachweis der beiden Säuglinge wurde erstmals während einer symptomatischen Episode nachgewiesen. In allen Fällen wurden Rhino-/Enteroviren nachgewiesen. (Kidszun et al., 2020)

6.4 Schlussfolgerung

Ein positiver Virusnachweis wurde während symptomatischer und asymptomatischer Episoden nachgewiesen. Es waren < 3 % der Studienteilnehmer/-innen betroffen. Trotz liberaler Besucherpolitik wurde eine sehr niedrige Inzidenz erzielt. (Kidszun et al., 2020)

7 Literaturverzeichnis

- Adam, D., Doerr, H. W., Link, H. & Lode, H. (Hrsg.). (2004). *Die Infektiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Adam, D. (Hrsg.). (2003). *Atemwegsinfektionen. Grundlagen und Praxis der Antibiotikatherapie ; 39 Tabellen* (2., überarb. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Bennett, N. J., Tabarani, C. M., Bartholoma, N. M., Wang, D., Huang, D., Riddell, S. W. et al. (2012). Unrecognized viral respiratory tract infections in premature infants during their birth hospitalization: a prospective surveillance study in two neonatal intensive care units. *The Journal of Pediatrics*, 161(5), 814–818. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.001>
- Berner, R., Bialek, R. & Borte, M. (2013). *DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen* (6. Aufl.). s.l.: Georg Thieme Verlag KG. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-57156>
- Branche, A. R. & Falsey, A. R. (2016). Parainfluenza Virus Infection. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 37(4), 538–554. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584798>
- Caserta, M. T., Yang, H., Gill, S. R., Holden-Wiltse, J. & Pryhuber, G. (2017). Viral Respiratory Infections in Preterm Infants during and after Hospitalization. *The Journal of Pediatrics*, 182, 53-58.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.077>
- Cerone, J. B., Santos, R. P., Tristram, D., Lamson, D. M., Stellrecht, K. A., St George, K. et al. (2017). Incidence of respiratory viral infection in infants with respiratory symptoms evaluated for late-onset sepsis. *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association*, 37(8), 922–926. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.69>
- Craig, J. W., Glick, C., Phillips, R., Hall, S. L., Smith, J. & Browne, J. (2015). Recommendations for involving the family in developmental care of the NICU baby. *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association*, 35 Suppl 1, S5-8. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.142>
- Darai, G., Handermann, M., Hinz, E. & Sonntag, H.-G. (Hrsg.). (1998). *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen. Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint; Springer.
- Darai, G., Handermann, M., Sonntag, H.-G. & Zöller, L. (2012). *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen. Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe* (4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Davidson, L. M. & Berkelhamer, S. K. (2017). Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*, 6(1), 4. <https://doi.org/10.3390/jcm6010004>

- Day, C. L. & Ryan, R. M. (2017). Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! *Pediatric Research*, 81(1-2), 210–213. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.201>
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S. et al. (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(4). <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
- Diniz, E. M. d. A., Vieira, R. A., Ceccon, M. E. J., Ishida, M. A. & Vaz, F. A. C. (2005). Incidence of respiratory viruses in preterm infants submitted to mechanical ventilation. *Revista Do Instituto De Medicina Tropical De Sao Paulo*, 47(1), 37–44. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652005000100007>
- Dong, Y. & Speer, C. P. (2015). Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 100(3), F257-63. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306213>
- Dunn, G. L., Tapson, H., Davis, J. & Gobin, M. (2017). Outbreak of Piv-3 in a Neonatal Intensive Care Unit in England. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(3), 344–345. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001443>
- Edin, A., Eilers, H. & Allard, A. (2020). Evaluation of the Biofire Filmarray Pneumonia panel plus for lower respiratory tract infections. *Infectious Diseases (London, England)*, 52(7), 479–488. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1755053>
- Fanaroff, A. A. & Fanaroff, J. M. (2020). Advances in Neonatal Infections. *American Journal of Perinatology*, 37(S 02), S5-S9. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715584>
- Gariyban, L. & Avashia, N. (2013). Polymerase chain reaction. *The Journal of Investigative Dermatology*, 133(3), 1–4. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.1>
- Geffers, C., Haller, S., Heller, G., Gortner, L., Göpel, W. & Bühner, C. (2014). Nosokomiale Infektionen bei Neugeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 162(5), 385–393. <https://doi.org/10.1007/s00112-013-2967-7>
- Gemeinsamer Bundesausschuss. (2016). *Personalanforderungen an die Intensivpflege in Perinatalzentren: G-BA beschließt neue Übergangsregelung*. Zugriff am 16.11.2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/662/>
- Glass, H. C., Costarino, A. T., Stayer, S. A., Brett, C. M., Cladis, F. & Davis, P. J. (2015). Outcomes for extremely premature infants. *Anesthesia and Analgesia*, 120(6), 1337–1351. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000705>
- Glette, M. K., Aase, K. & Wiig, S. (2017). The Relationship between Understaffing of Nurses and Patient Safety in Hospitals—A Literature Review with Thematic Analysis. *Open Journal of Nursing*, 07(12), 1387–1429. <https://doi.org/10.4236/ojn.2017.712100>
- Gonzalez-Carrasco, E., Calvo, C., García-García, M. L., Beato, M., Muñoz-Archidona, C., Pozo, F. et al. (2015). Infecciones virales de las vías respiratorias en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)* [Viral respiratory tract infections in the Neonatal Intensive Care Unit], 82(4), 242–246. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.05.023>

- Gröndahl, B., Puppe, W., Hoppe, A., Kühne, I., Weigl, J. A. & Schmitt, H. J. (1999). Rapid identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by single-tube multiplex reverse transcription-PCR: feasibility study. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(1), 1–7. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.1.1-7.1999>
- Hahn, H. (2009). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Mit 157 Tabellen* (Springer-Lehrbuch, [Online-ausg. der] 6., komplett überarb. [gedr.] Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Herting, E. (2013). Bronchopulmonale Dysplasie (BPD). *Monatsschrift Kinderheilkunde* [Bronchopulmonary dysplasia (BPD)], 161(5), 417–424. <https://doi.org/10.1007/s00112-012-2800-8>
- Hoffmann, B. (2013). *Crashkurs Pädiatrie* (2nd). Urban & Fischer.
- Horikoshi, Y., Okazaki, K., Miyokawa, S., Kinoshita, K., Higuchi, H., Suwa, J. et al. (2018). Sibling visits and viral infection in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics International : Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 60(2), 153–156. <https://doi.org/10.1111/ped.13470>
- Hugonnet, S., Harbarth, S., Sax, H., Duncan, R. A. & Pittet, D. (2004). Nursing resources: a major determinant of nosocomial infection? *Current Opinion in Infectious Diseases*, 17(4), 329–333.
- Kappstein, I. (2009). *Nosokomiale Infektionen* (4., vollständig neu bearbeitete Auflage). s.l.: Thieme. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-33694>
- Kidszun, A., Hansmann, A., Winter, J., Gröndahl, B., Knuf, M., Weise, K. et al. (2014). Detection of respiratory viral infections in neonates treated for suspicion of nosocomial bacterial sepsis: a feasibility study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 33(1), 102–104. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000008>
- Kidszun, A., Klein, L., Winter, J., Schmeh, I., Gröndahl, B., Gehring, S. et al. (2017). Viral Infections in Neonates with Suspected Late-Onset Bacterial Sepsis-A Prospective Cohort Study. *American Journal of Perinatology*, 34(1), 1–7. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584150>
- Kidszun, A., Neurohr, A., Gröndahl, B., Tippmann, S., Schreiner, D., Winter, J. et al. (2020). Low Frequency of Viral Respiratory Tract Infections During Family-Centered Neonatal Intensive Care: Results of a Prospective Surveillance Study. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 606262. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.606262>
- Kroegel, C. & Bonella, F. (2014). *Klinische Pneumologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis* (1. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Leber, A. L., Everhart, K., Daly, J. A., Hopper, A., Harrington, A., Schreckenberger, P. et al. (2018). Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Respiratory Panel 2 for Detection of Viruses and Bacteria in Nasopharyngeal Swab Samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(6). <https://doi.org/10.1128/JCM.01945-17>

- Lee, J. K. & Jeong, H. W. (2021). Wearing face masks regardless of symptoms is crucial for preventing the spread of COVID-19 in hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 42(1), 115–116. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.202>
- Liang, M., Gao, L., Cheng, C., Zhou, Q., Uy, J. P., Heiner, K. et al. (2020). Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 101751. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101751>
- Lynch, J. P., Fishbein, M. & Echavarría, M. (2011). Adenovirus. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 32(4), 494–511. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1283287>
- McPherson, C. & Wambach, J. A. (2018). Prevention and Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. *Neonatal Network : NN*, 37(3), 169–177. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.37.3.169>
- Mejías, A., Ramilo, O. & Sánchez, P. J. (2015). Diagnóstico de virus respiratorios en la unidad de cuidados intensivos neonatales: ¿listos para el prime time? *Anales de pediatría (Barcelona, Spain : 2003)* [Testing for respiratory viruses in the neonatal intensive care unit: Ready for prime time?], 82(6), 378–380. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.04.009>
- Miksits, K. & Hahn, H. (2004). *Basiswissen Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (Springer-Lehrbuch, Dritte, vollständig aktualisierte Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Modrow, S. (2010). *Molekulare Virologie* (3. Aufl.). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Muntau, A. (2010). *Intensivkurs Pädiatrie* (Klinik, 5., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl., [Nachdr.]. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Mylonas, I., Gingelmaier, A. & Friese, K. (2006). Systemische Infektionen in der Geburtshilfe. *Der Gynäkologe*, 39(3), 223–232. <https://doi.org/10.1007/s00129-006-1805-6>
- O'Brien, K., Robson, K., Bracht, M., Cruz, M., Lui, K., Alvaro, R. et al. (2018). Effectiveness of Family Integrated Care in neonatal intensive care units on infant and parent outcomes: a multicentre, multinational, cluster-randomised controlled trial. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 2(4), 245–254. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30039-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30039-7)
- Patel, N., Ballantyne, A., Bowker, G., Weightman, J. & Weightman, S. (2018). Family Integrated Care: changing the culture in the neonatal unit. *Archives of Disease in Childhood*, 103(5), 415–419. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313282>
- Peluso, A. M., Harnish, B. A., Miller, N. S., Cooper, E. R. & Fujii, A. M. (2015). Effect of young sibling visitation on respiratory syncytial virus activity in a NICU. *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association*, 35(8), 627–630. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.27>

- Pichler, K., Assadian, O. & Berger, A. (2018). Viral Respiratory Infections in the Neonatal Intensive Care Unit-A Review. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2484. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02484>
- Piralla, A., Lunghi, G., Percivalle, E., Viganò, C., Nasta, T., Pugni, L. et al. (2014). FilmArray® respiratory panel performance in respiratory samples from neonatal care units. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 79(2), 183–186. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.02.010>
- Puppe, W., Weigl, J. A. I., Aron, G., Gröndahl, B., Schmitt, H.-J., Niesters, H. G. M. et al. (2004). Evaluation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of nine respiratory tract pathogens. *Journal of Clinical Virology : the Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 30(2), 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2003.10.003>
- Puppe, W., Weigl, J., Gröndahl, B., Knuf, M., Rockahr, S., Bismarck, P. von et al. (2013). Validation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of 19 respiratory tract pathogens. *Infection*, 41(1), 77–91. <https://doi.org/10.1007/s15010-012-0298-6>
- Rio, D. C. (2014). Reverse transcription-polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2014(11), 1207–1216. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot080887>
- Ronchi, A., Michelow, I. C., Chapin, K. C., Bliss, J. M., Pugni, L., Mosca, F. et al. (2014). Viral respiratory tract infections in the neonatal intensive care unit: the VI-RIoN-I study. *The Journal of Pediatrics*, 165(4), 690–696. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.05.054>
- Royston, L. & Tapparel, C. (2016). Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC. *Viruses*, 8(1), 16. <https://doi.org/10.3390/v8010016>
- Schrauwen, L., Kommers, D. R. & Oetomo, S. B. (2018). Viewpoints of Parents and Nurses on How to Design Products to Enhance Parent-Infant Bonding at Neonatal Intensive Care Units: A Qualitative Study Based on Existing Designs. *HERD*, 11(2), 20–31. <https://doi.org/10.1177/1937586717728483>
- Shengchen, D., Gu, X., Fan, G., Sun, R., Wang, Y., Yu, D. et al. (2019). Evaluation of a molecular point-of-care testing for viral and atypical pathogens on intravenous antibiotic duration in hospitalized adults with lower respiratory tract infection: a randomized clinical trial. *Clinical Microbiology and Infection : the Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(11), 1415–1421. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.012>
- Speer, C. P., Gahr, M. & Dötsch, J. (Hrsg.). (2019). *Pädiatrie* (5., vollständig überarbeitete Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Steffers, G. & Credner, S. (2006). *Allgemeine Krankheitslehre und innere Medizin für Physiotherapeuten. 146 Tabellen* (Physiolehrbuch : Krankheitslehre). Stuttgart, New York: Thieme.

- Suerbaum, S., Burchard, G.-D., Kaufmann, S. H. E. & Schulz, T. F. (Hrsg.). (2016). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (Springer-Lehrbuch, 8. Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Suerbaum, S., Hahn, H., Burchard, G.-D., Kaufmann, S. H. E. & Schulz, T. F. (2012). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (Springer-Lehrbuch, 7., überarbeitete Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Szatkowski, L., McClaughry, R., Clarkson, M. & Sharkey, D. (2019). Restricted visiting reduces nosocomial viral respiratory tract infections in high-risk neonates. *The European Respiratory Journal*, 53 (3). <https://doi.org/10.1183/13993003.01874-2018>
- Taubenberger, J. K. & Morens, D. M. (2008). The pathology of influenza virus infections. *Annual Review of Pathology*, 3, 499–522. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154316>
- Thiel, M., Längler, A. & Ostermann, T. (2012). P05.21. Kangarooing in German neonatology departments: results of a nationwide survey. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(S1). <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-S1-P381>
- Tregoning, J. S. & Schwarze, J. (2010). Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(1), 74–98. <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-09>
- Virani, A. K., Puls, H. T., Mitsos, R., Longstaff, H., Goldman, R. D. & Lantos, J. D. (2020). Benefits and Risks of Visitor Restrictions for Hospitalized Children During the COVID Pandemic. *Pediatrics*, 146(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-000786>
- W. Doerr, H. & H. Gerlich, W. (2009). *Medizinische Virologie* (2., komplett überarbeitete und erweiterte Auflage) [Erscheinungsort nicht ermittelbar]: Thieme.
- Wauer, R. R. (Hrsg.). (2004). *Surfactanttherapie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie : 82 Abbildungen 44 Tabellen* (3., überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Zinna, S., Lakshmanan, A., Tan, S., McClaughry, R., Clarkson, M., Soo, S. et al. (2016). Outcomes of Nosocomial Viral Respiratory Infections in High-Risk Neonates. *Pediatrics*, 138(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1675>

8 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Frau Univ.-Prof. Dr. und Herrn PD Dr. für das Ermöglichen dieser Arbeit und die ständige und kompetente wissenschaftliche Unterstützung während des gesamten Prozesses bedanken.

Außerdem gilt mein Dank dem Labor der Kinderklinik Mainz, insbesondere Frau Dr. .

Zudem danke ich Frau und Frau Dr. sowie allen weiteren Assistenzärztinnen und -ärzten und dem Pflegepersonal der neonatologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz, die die praktische Umsetzung der Studie ermöglichten.

Außerdem möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich jederzeit bestärkten.

9 Publikation

Kidszun, A., Neurohr, A., Gröndahl, B., Tippmann, S., Schreiner, D., Winter, J. et al. (2020). Low Frequency of Viral Respiratory Tract Infections During Family-Centered Neonatal Intensive Care: Results of a Prospective Surveillance Study. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 606262. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.606262>

10 Anlagen

Information für Eltern



für die Studie mit dem Titel:

Virale respiratorische Infektionen während der postnatalen stationären Behandlung Frühgeborener und kranker Neugeborener

Sehr geehrte Eltern,

wir möchten Sie hiermit auf unsere Studie aufmerksam machen und um Ihr Einverständnis zur Teilnahme bitten. Die Teilnahme an der Studie ist selbstverständlich freiwillig.

Worum geht es in dieser Studie?

Bei Früh- und Neugeborenen erhöht ein langer Krankenhausaufenthalt das Risiko dort an einer Infektion zu erkranken. Häufig sind Bakterien die Auslöser einer solchen Infektion. Weil diese Infektionen sehr bedrohlich sein können, wird Ihr Kind im Verdachtsfall rasch mit Antibiotika behandelt. Die Symptome, die zu einem solchen Verdacht führen sind beispielsweise eine angestrengte oder beschleunigte Atmung, Ernährungsstörungen, Temperaturschwankungen. Infektionen können sich bei Früh- und Neugeborenen einzig durch ein „schlechtes Aussehen“ aufgrund von Kreislaufproblemen andeuten. Meist kann der Verdacht auf eine bakterienbedingte Infektion erst einige Tage nach Beginn der Antibiotikatherapie relativ sicher erhärtet oder ausgeschlossen werden. Nur bei wenigen Kindern, die ein Antibiotikum verordnet bekommen, lassen sich tatsächlich Bakterien im Blut nachweisen.

Es ist auch denkbar, dass in manchen Fällen ein Virus diese Infektion verursacht. Andererseits wurde beschrieben, dass solche Virusinfektionen nahezu unbemerkt verlaufen. Dazu ist jedoch erst wenig bekannt und Viren sind schwer nachweisbar. Derzeit wird hierbei auch keine spezielle Therapie angewandt. In dieser Studie möchten wir bei allen Kindern, die auf unserer Intensivstation behandelt werden, einmal in der Woche einen Test auf Viren durchführen. Kinder, die eine Atemstörung haben oder mit einem Antibiotikum behandelt werden, werden noch einmal zusätzlich daraufhin untersucht, ob sie eine Virusinfektion haben. Es soll herausgefunden werden, wie häufig Virusinfektionen vorkommen und welche Symptome sie verursachen.

Was bedeutet das für mein Kind?

Die Virustestung erfolgt mittels eines Nasen-Rachenabstriches. Dieser Abstrich wird mit einer sogenannten Multiplex-PCR Methode untersucht, die viele verschiedene Viren in einer winzigen Probe nachweisen kann.

Die einzige zusätzliche Maßnahme, die bei Ihrem Kind studienbedingt erfolgt, ist die Durchführung dieses Abstriches. Der Abstrich an sich ist eine Routineuntersuchung, die für Ihr Kind ungefährlich ist und es nur minimal belastet.

Im Rahmen der Studie werden zudem Daten ihres Kindes, welche für den Krankheitsverlauf wichtig sind, zusammengestellt und ausgewertet. Die studienbezogenen Gesundheitsdaten unseres Kindes werden pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert und vom Studienteam ausgewertet. In einer anonymen Form, sollen die Auswertungen in Fachzeitschriften veröffentlicht werden, d.h. zwischen den veröffentlichten Daten und Ihrem Kind ist keine Verbindung möglich. Die Weitergabe von Daten an Dritte erfolgt ebenfalls nur in anonymisierter Form.

Wie läuft die Studie ab?

Alle Kinder, die älter als 72 Stunden sind und stationär auf der Intensivstation PNI aufgenommen sind, können in die Studie eingeschlossen werden, sofern Sie in die Studie eingewilligt haben. An einem festen Wochentag (derzeit Montag) wird dann bis zur Entlassung von der Station ein Virustest durchgeführt. Diese Ergebnisse der wöchentlichen Virusteste werden erst nach Abschluss der Studie bekannt gegeben. Diese Methode nennt man „Verblindung“. Sie wird eingesetzt, da die Studie durch das Testergebnis nicht beeinflusst werden soll.

Sollte bei Ihrem Kind eine zusätzliche Virustestung aufgrund einer Atemstörung oder einer antibiotischen Therapie durchgeführt werden, wird das Ergebnis jedoch innerhalb einiger Stunden erwartet. Wir werden es mit Ihnen besprechen.

Die Ergebnisse der Studie sind derzeit rein wissenschaftlich. Kinder mit Nachweis eines Virus oder hochgradigem Verdacht auf eine Virusinfektion werden mit besonderen Maßnahmen zum Schutz anderer Patienten gepflegt.

Was sollte ich noch wissen?

In der modernen Medizin sind Studien notwendig, um aussagekräftige Informationen über Krankheitsverläufe, Krankheitshäufigkeiten oder die Effektivität von Medikamenten oder Behandlungsmethoden zu erhalten. Nur so kann Medizin verbessert werden. Für Ihr eigenes Kind wird die Studie keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Möglicherweise kann aber auf Grundlage der Studienergebnisse die Behandlungsqualität zum Nutzen nachfolgender Patienten gesteigert werden.

Sie können jederzeit mündlich oder schriftlich, ohne Angabe von Gründen und ohne jegliche Nachteile die Studienteilnahme widerrufen. Bei Studienwiderruf werden die erhobenen Daten, sofern sie nicht bereits publiziert sind, vollständig gelöscht.

Bei Nichtteilnahme an der Studie entsteht Ihnen oder Ihrem Kind keinerlei medizinischer oder pflegerischer Nachteil.

Wir danken Ihnen für Ihr Interesse und stehen Ihnen bei Fragen gern zur Verfügung.

Bei Fragen oder Bedenken, vor, während oder nach Studienteilnahme, steht Ihnen der Studienleiter Dr. Kidszun gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Studienleiter

Leiterin des Bereiches Neonatologie

Patientenetikett

Einwilligungserklärung zur Studie

Virale respiratorische Infektionen während der postnatalen stationären Behandlung Frühgeborener und kranker Neugeborener

Wir erklären uns freiwillig bereit, unser o.g. Kind an der Studie teilnehmen zu lassen. Wir sind in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Alle unsere Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet, wir können jederzeit neue Fragen stellen. Wir haben darüber hinaus die Elterninformation gelesen und verstanden.

Wir hatten ausreichend Zeit, um uns zu entscheiden. Uns ist bekannt, dass wir jederzeit und ohne Angabe von Gründen unsere Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen können (mündlich oder schriftlich), ohne dass unserem Kind oder uns daraus Nachteile entstehen.

Wir haben verstanden und sind damit einverstanden, dass die studienbezogenen Gesundheitsdaten unseres Kindes pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert und vom Auftraggeber der Studie ausgewertet werden. Die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form. Die Daten können nicht meinem Kind zugeordnet werden.

Wir willigen für unser Kind in die Studienteilnahme ein.

.....
Ort, Datum und Name des 1. Sorgeberechtigten in Druckbuchstaben
Unterschrift

.....
Ort, Datum und Name des 2. Sorgeberechtigten in Druckbuchstaben
Unterschrift

Grundsätzlich sind die Unterschriften beider Sorgerechthinhaber notwendig. Liegt nur die Unterschrift eines Sorgerechthinhabers vor, versichert dieser gleichzeitig, dass dieser im Einverständnis des anderen handelt oder das alleinige Sorgerecht besitzt.

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung der Patientin eingeholt.

.....
Ort, Datum und Name der Ärztin / des Arztes in Druckbuchstaben Unterschrift

Point of care Diagnostik Virusstudie 2018

Einwilligung vorhanden?: ja

Bettplatz

Patientenetikett

Patientencode

Bitte Patientenetikett aufkleben und die Punkte 1. bis 3. ausfüllen, wenn bei Kindern, die älter als 72 Std. sind, Antibiotika neu angesetzt werden oder eine ungeklärte respiratorische Beeinträchtigung/Verschlechterung eintritt. Vielen Dank!

1. Indikation zur Point-of-Care-Virustestung

Start einer i.v. antibiotischen Therapie (bei V.a. neu aufgetretene Infektion)

nein ja, und zwar:
Antibiotikum: _____ + _____
seit _____._____.201__, um ____:____ Uhr (Zeitpunkt der 1. Gabe)

Respiratorische Beeinträchtigung/Verschlechterung

nein ja, und zwar:
 Absaugen oder NaCl 0.9% Nasentropfen (bei verlegter Nasenatmung unter Spontanatmung)
 Start O₂-Supplementation
 Start nCPAP/NIV
 Start Doxapram
 Start invasive Beatmung

Beginn der Symptomatik am _____._____.201__, um ____:____ Uhr

2. Ergebnis der Virustestung (Biofire FilmArray® Respiratory Panel 2)

nicht durchgeführt, weil

durchgeführt, mit folgendem Ergebnis:

positiv negativ kein Ergebnis, weil

Zeitpunkt des Nasen-Rachenabstriches _____.____.201__ um
____:____ Uhr

Zeitpunkt des Ergebniserhalts _____.____.201__ um ____:____
Uhr

3. Ärztliche Beurteilung des Ergebnisses der Virustestung (Biofire FilmArray® Respiratory Panel 2)

a) Hinsichtlich zusätzlicher **hygienischer Maßnahmen** (z. B. Isolierung/Kohortierung) ist das Testergebnis

verzichtbar nützlich,

da: _____

b) Hinsichtlich des **Einsatzes von Antibiotika** (z. B. Behandlungsdauer, Erweiterung der Therapie) ist das Testergebnis

verzichtbar nützlich,

da: _____

c) Hinsichtlich **diagnostischer Gewissheit** (z. B. Verzicht auf zusätzliche Tests, Erklärung der Symptome) ist das Testergebnis

verzichtbar nützlich,

da: _____

Anmerkungen:

4. Basisdaten des Patienten

Geschlecht w m
Gestationsalter ____ + ____ SSW
Geburtsgewicht _____ g
Apgar-Score __ / __ / __
NapH __'__ __

CRIB-Score _____
prognoseentscheidende, angeborene Anomalie
(insbesondere Atemwegsfehlbildungen), vermuteter oder bekannter spezifischer Im-
mundefekt:

nein

ja: _____

5. Aktuelle Daten des Patienten

Korrigiertes Gestationsalter ____ + ____ SSW

Aktuelles Gewicht _____ g

Dauer des bisherigen stationären Aufenthalts: _____ Tage

6. Klinische Symptomatik (in den 24 h vor Virustestung)

Körpertemperatur > 38,0 °C < 36,5 °C

Atmung nasales Absaugen oder NaCl 0.9 % Nasentropfen bei Spontan-
atmung
 Start O₂-Supplementation
 Start nCPAP/NIV
 Start Doxapram
 Start invasive Beatmung
 FiO₂-Anstieg > 0,1
 vermehrtes tracheales Absaugen
 eitriges Trachealsekret
 neu aufgetretene oder zunehmende Dyspnoe (gemäß ärztl.
Dokumentation)
 neu aufgetretene oder zunehmende Tachypnoe (gemäß ärztl.
Dokumentation)
 neu aufgetretene oder zunehmende Apnoen (gemäß ärztl. Do-
kumentation)

Kreislauf Kapillarfüllungszeit > 3 s
 Tachykardie > 200/min
 neu und/oder vermehrte Bradycardien < 80/min
 Therapie einer arteriellen Hypotension

Andere Symptome neu aufgetretene Hyperglykämie (> 140 mg/dl)
 ungeklärte metabolische Azidose (< -10 mval/l)
 neu aufgetretene muskuläre Hypotonie
 neu aufgetretene Apathie
 anderes:

7. Neu angelegte und vorhandene Gefäßzugänge (in den 24 h vor Virustestung)

- zentralvenös (Anzahl: ____)
- periphervenös (Anzahl: ____)
- arteriell
- keine

8. Atemwegsmanagement

- Tubus (seit ____ Tagen)
- CPAP (seit ____ Tagen)
- Nasenbrille (seit ____ Tagen)
- keine apparative Atemhilfe

9. Ernährung (in den 24h vor Virustestung)

- enteral (Anteil ____%)
- parenteral
- Muttermilch (überhaupt)
- Muttermilch (ausschließlich)

10. Labordiagnostik (0-48 h nach Virustestung)

- CRP > 20 mg/l
- I/T-Ratio > 0,2
- Interleukin-6 > 500 pg/ml
- Leukozytopenie < 5/nl
- Thrombozytopenie < 100/nl

11. Radiologische Diagnostik (0-48 h nach Virustestung)

- neues oder progressives Infiltrat
- Verschattung
- Flüssigkeit im Interlobär- oder Pleuraspalt
- kein Bild

12. Strukturelle Parameter bei Symptombeginn

- Einzelzimmer
- Zweibettzimmer
- Mehrbettzimmer
- Inkubator
- offenes Bett

13. Besucheranamnese

Besuch in den letzten 3 Tagen ja nein

Besuche dokumentiert an ____ / 3 Tagen

Besuche von Kindern < 12 Jahren: ja Anzahl: ____
 nein / nicht dokumentiert

14. Belegung und Personalstärke

Episoden mit Überbelegung (> 9 Patienten) in den letzten 3 Tagen:

- ja Anzahl: _____
- nein

Personalvorgaben gemäß G-BA in den letzten 3 Tagen:

- nie erfüllt
- in < 50 % der Schichten erfüllt
- in > 50 % der Schichten erfüllt
- immer erfüllt

Wöchentliches Screening Virusstudie 2018

Bettplatz

Patientenetikett

Einwilligung vorhanden?:

Patientencode

1. Virustestung (in-house multiplex PCR)

durchgeführt

nicht durchgeführt, weil

Probe etikettiert mit Patientencode _____

2. Basisdaten des Patienten

Geschlecht w m
Gestationsalter ____ + ____ SSW
Geburtsgewicht _____ g
Apgar-Score ____ / ____ / ____
NapH ____ : ____ : ____
CRIB-Score _____

prognoseentscheidende, angeborene Anomalie
(insbesondere Atemwegsfehlbildungen), vermuteter oder bekannter spezifischer Im-
mundefekt:

nein

ja: _____

3. Aktuelle Daten des Patienten

Korrigiertes Gestationsalter ____ + ____ SSW
Aktuelles Gewicht _____ g

Dauer des bisherigen stationären Aufenthalts: _____ Tage

4. Klinische Symptomatik (in den 24 h vor Virustestung)

- Körpertemperatur > 38,0 °C < 36,5 °C
- Atmung nasales Absaugen oder NaCl 0.9 % Nasentropfen bei Spontanatmung
 Start O₂-Supplementation
 Start nCPAP/NIV
 Start Doxapram
 Start invasive Beatmung
 FiO₂ Anstieg > 0,1
 vermehrtes tracheales Absaugen
 eitriges Trachealsekret
 neu aufgetretene oder zunehmende Dyspnoe (gemäß ärztl. Dokumentation)
 neu aufgetretene oder zunehmende Tachypnoe (gemäß ärztl. Dokumentation)
 neu aufgetretene oder zunehmende Apnoen (gemäß ärztl. Dokumentation)
- Kreislauf Kapillarfüllungszeit > 3 s
 Tachykardie > 200/min
 neu und/oder vermehrte Bradycardien < 80/min
 Therapie einer arteriellen Hypotension
- Andere Symptome neu aufgetretene Hyperglykämie (> 140 mg/dl)
 ungeklärte metabolische Azidose (< -10 mval/l)
 neu aufgetretene muskuläre Hypotonie
 neu aufgetretene Apathie
 anderes:

5. Antibiotika

- nein ja, und zwar:
Antibiotikum: _____ + _____
seit _____.____.201__, um ____:____ Uhr (Zeitpunkt der 1. Gabe)

6. Atemwegsmanagement

- Tubus (seit ____ Tagen) CPAP (seit ____ Tagen) Nasenbrille(seit ____ Tagen)
 keine apparative Atemhilfe

7. Ernährung (in den 24 h vor Virustestung)

- enteral (Anteil ____%) parenteral Muttermilch (überhaupt) Muttermilch (ausschließlich)

8. Labordiagnostik (in den 24 h vor Virustestung)

- CRP > 20 mg/l
- I/T-Ratio > 0,2
- Interleukin-6 > 500 pg/ml
- Leukozytopenie < 5/nl
- Thrombozytopenie < 100/nl

9. Radiologische Diagnostik (in den 24 h vor Virustestung)

- neues oder progressives Infiltrat
- Verschattung
- Flüssigkeit im Interlobär- oder Pleuraspalt
- kein Bild

10. Strukturelle Parameter am Tag der Testung

- Einzelzimmer
- Zweibettzimmer
- Mehrbettzimmer
- Inkubator
- offenes Bett

11. Besucheranamnese

Besuch in den letzten 7 Tagen ja
nein

Besuche dokumentiert an ____ / ____
Tagen

Besuche von Kindern < 12 Jahren: ja Anzahl: ____
 nein / nicht dokumentiert

11 Curriculum Vitae