

Redaktion

D. Reinhardt, München

RSV-Bronchiolitis

Die Bronchiolitis ist eine Erkrankung der unteren Atemwege, die v. a. Säuglinge betrifft und meist durch eine Infektion mit Respiratory-syncytial-Virus (RSV) verursacht wird. Schwere Verläufe treten besonders bei Kindern mit gesundheitlichen Vorschäden der Lunge und des Herzens auf. Als Akuttherapie der RSV-Bronchiolitis sind Sauerstoffgabe und Freihalten des Nasopharynx mittels Absaugen wirksam. Eine pulsoxymetrische Überwachung ist sinnvoll, die Kinder sollten mit „minimal handling“ geschont werden. Eine aktive Impfung gegen RSV ist derzeit nicht verfügbar. Der monoklonale Antikörper Palivizumab kann zwischen 40% und 80% der schweren RSV-Infektionen bei Risikokindern verhindern.

Der vorliegende Artikel gibt eine Übersicht über den derzeitigen Standard der Behandlung und Prophylaxe der RSV-Bronchiolitis.

Definition

Die Bronchiolitis ist eine entzündlich obstruktive Erkrankung der kleinsten Bronchien und Bronchiolen. Klinisch wird sie als eine Erkrankung mit Giemen definiert, ausgelöst durch eine virale oder bakterielle Infektion, die in einer Entzündung der kleinsten Atemwege resultiert. In klinischen Studien wird sie häufig als erste Episode eines Giemens bei einem Kind unter 24 Monaten mit den Zeichen einer viralen Infektion definiert.

Hintergrund**Epidemiologie**

In mehr als 50% der Fälle wird eine Bronchiolitis durch RSV ausgelöst [12].

■ **RSV gilt weltweit als der wichtigste Erreger von Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern und als Hauptursache für Krankenhauseinweisungen im Säuglingsalter [12, 15].**

RSV-Infektionen treten in Mitteleuropa in jährlichen Epidemien in den Wintermonaten auf (■ **Abb. 1**). In Deutschland liegt der Häufigkeitsspitzen in der Zeit von November bis März, saisonabhängig können jedoch bereits im September und bis in den Juni hinein Erkrankungsfälle vorkommen [16, 29]. Aktuelle Informationen zu Beginn und Verlauf der RSV-Saison in Deutschland können unter <http://www.pid-ari.net> über das Internet abgerufen werden.

In einer aktuellen epidemiologischen Studie wird die Anzahl der wegen RSV ambulant behandelten Kinder unter 3 Jahren in Deutschland auf etwa 183.000/Jahr geschätzt. In dieser populationsbezogenen Studie wird die jährliche Anzahl von Hospitalisierungen aufgrund RSV bei Kindern unter 3 Jahren in Deutschland auf etwa 26.500, die Inzidenz der RSV-Hospitalisierungen bei Kindern unter 3 Jahren auf 117/100.000 geschätzt [9]. Diese Ergebnisse sind etwas höher als die geschätzte jährliche Inzidenz der RSV-Hospitalisierungen bei Kindern unter 2 Jahren (725/100.000) aus einer populationsbezogenen Studie aus dem Kieler Raum [29].

Durch einen relativen Nestschutz werden nur wenige Kinder im 1. Lebensmonat mit RSV infiziert. Danach nimmt die Rate der Infektionen sprunghaft zu, mit einem Höhepunkt im 3. und 4. Lebensmonat. Die Durchseuchung mit RSV ist hoch und erfolgt rasch, bis zum Ende des 2. Lebensjahrs erleidet nahezu jedes Kind eine RSV-Infektion.

■ **Die Immunität gegen RSV ist unvollständig, Reinfektionen sind häufig und treten z. T. noch in der gleichen RSV-Saison auf [12].**

RSV wird auch nosokomial übertragen, hauptsächlich durch Pflegepersonal und Ärzte.

Die nosokomialen RSV-Infektionen haben eine relativ hohe Mortalität, insbesondere bei Kindern mit kardialer Grunderkrankung [12].

In einer ESPED-Erhebung (Erhebungseinheit für seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) wurden an allen pädiatrischen Intensivstationen über einen Zeitraum von 2 1/2 Jahren 289 Kinder unter 4 Jahren mit intubationsbedürftigen RSV-Erkrankungen erfasst. 20 dieser Patienten verstarben, davon waren 12 Frühgeborene, 8 hatten einen Herzfehler, 10 eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und 10 multiple Fehlbildungen. 14 der verstorbenen Kinder waren nosokomial infiziert worden [5].

Virale Erreger der Bronchiolitis

RSV ist für 45–75% der Bronchiolitiden im Säuglingsalter verantwortlich, weni-

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement

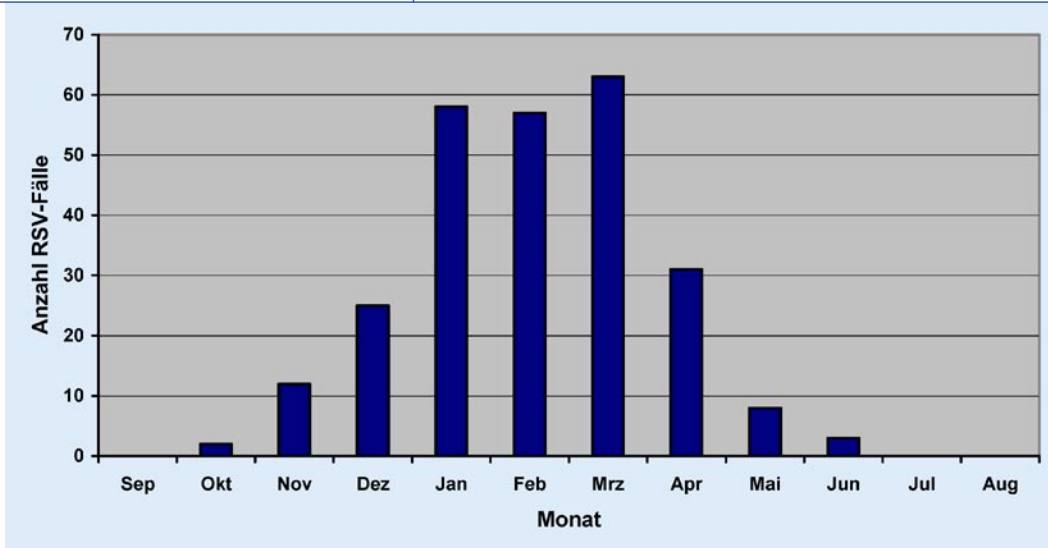


Abb. 1 ◀ **Monatliche Verteilung von 257 RSV-Fällen 1995–2003, Dr. von Haunersches Kinderspital München**

ger häufig werden Parainfluenzavirus 1–3 (14–33%), Adenovirus (3–10%), Influenzavirus (5–8%), Rhinoviren (3–8%), Metapneumovirus, Enteroviren und *Mycoplasma pneumoniae* nachgewiesen. Bei Kindern mit Pneumonie (50%), Bronchitis (10–30%) und bei stenosierender Laryngotracheitis (Krupp-Syndrom) (<10%) kommt RSV seltener vor.

Während der RSV-Saison sind meist 2 Stämme des RS-Virus (A und B) nachweisbar, jedoch dominieren von Saison zu Saison wechselnde Subtypen. Die Stämme unterscheiden sich hauptsächlich in der Antigenstruktur des G-Oberflächenproteins. Andere Oberflächenantigene ähneln sich stark. So weisen die Stämme A und B eine 90%ige Übereinstimmung der Proteinstruktur des F-Proteins auf. Antikörper, die wie Palivizumab gegen das F-Protein gerichtet sind, gelten als kreuzreaktiv, d. h. sie sind gegen unterschiedliche Stämme wirksam.

Risikogruppen

Kinder mit Grunderkrankungen, wie z. B. Immunsupprimierte, Frühgeborene, Kinder mit BPD oder Herzerkrankungen, haben ein erhöhtes Risiko, an einer RSV-Infektion mit schwerem Verlauf zu erkranken. Darüber hinaus ist das Risiko für männliche Säuglinge, für Säuglinge mit Geschwistern in einer Kinderbetreuung, mit Zigarettenrauchexposition, mit beengten Wohnverhältnissen und niedrigem sozioökonomischem Status erhöht [12, 16].

Infektionsweg

Die Verbreitung des RSV erfolgt über Tröpfcheninfektion und über Kontakt mit Atemwegssekret als Schmierinfektion. Die Inkubationszeit beträgt 3–6 Tage.

In der Regel beginnt die Infektiosität 1 Tag nach der Ansteckung, d. h. oft schon vor Beginn der Symptome.

Die Dauer der Infektiosität ist variabel, bei immunkompetenten Erwachsenen beträgt sie bis zu 7 Tage, bei Neu- und Frühgeborenen mit schweren RSV-Infektionen bis zu 4 Wochen. Immunsupprimierte können bis zu mehreren Monaten nach der Infektion RSV ausscheiden.

■ **Das Virus bleibt bis zu 6 h auf Oberflächen infektiös, bis zu 30 min auf Taschentüchern und Stoffen.**

Jugendliche und Erwachsene können als asymptomatische bzw. symptomarme Überträger fungieren. RSV wird häufig durch ein älteres Geschwisterkind im Schulalter in die Familien eingebracht [12].

Pathophysiologie

Als Eintrittspforte für RSV dient das respiratorische Epithel der oberen Luftwege. Die RSV-Infektion kann sich als Rhinitis, Pharyngitis, Tracheobronchitis oder Otitis media manifestieren oder sich in die unteren Atemwege ausbreiten und dort eine Bronchiolitis oder Pneumonie verursachen.

Bei Ersterer kommt es zu einer Entzündung des peribronchialen Gewebes mit Ödembildung der Submukosa und Adventitia sowie zu einer übermäßigen Schleimproduktion. In schweren Fällen entstehen Nekrosen des respiratorischen Epithels, die die Obstruktion der kleinen Bronchien verstärken und eine Pfropfbildung verursachen können. Über den Mechanismus des „air trapping“, bei dem die Luft in der Inspiration in die distalen Lungenabschnitte fließen kann, in der Expiration aber über einen Ventilmechanismus nur schlecht entweicht, entsteht eine Überblähung des Lungengewebes. Als Folge ist eine Atelektasenbildung durch Resorption der Luft aus komplett verlegten Lungenabschnitten möglich. Säuglinge sind aufgrund ihrer verhältnismäßig kleinen Luftwege besonders anfällig für eine Obstruktion [3, 12].

Klinisches Bild

Nach einem Prodromalstadium mit Husten und Schnupfen manifestiert sich eine Bronchiolitis mit Giemen und mildem Fieber sowie je nach Schweregrad mit Trinkproblemen, Tachypnoe und Dyspnoe. Bei der Untersuchung findet man inter- und subkostale Einziehungen, einen überblähten Thorax, evtl. eine Zyanose. In der Auskultation kann man Knisterrasseln, expiratorisches Giemen und verlängertes Expirium finden.

— Apnoen können besonders bei jüngeren Säuglingen das erste klinische Zeichen einer Bronchiolitis sein.

Eine Hypoxämie (<95% Sauerstoffsättigung) kann oft mittels Pulsoxymetrie nachgewiesen werden. Bei entsprechender Klinik lässt sich die Diagnose einer RSV-Bronchiolitis beim Säugling zum Zeitpunkt der RSV-Saison mit großer Wahrscheinlichkeit stellen [12].

Radiologische Veränderungen der Lunge bei Bronchiolitis sind variabel und können eine Lungenüberblähung, peribronchiale Verdichtungen und seltener Atelektasen aufweisen.

Stellenwert spezifischer Diagnostik

Da abgesehen von dem kaum noch verwendeten inhalativen Ribavirin keine antivirale Therapie zur Verfügung steht, stellt sich die Frage, ob und wann ein Labornachweis von RSV sinnvoll ist. In einer systematischen Übersichtsstudie zeigte sich, dass er in der Regel keine direkte Konsequenz für die Therapie und das klinische Outcome der RSV-Erkrankung hat [4]. Eine möglichst rasche Identifizierung von RSV-infizierten Kindern ist jedoch besonders im Krankenhaus wichtig. Die frühzeitige Testung, anschließende Kohortierung und die Durchführung von Maßnahmen zur Infektionskontrolle (s. unten) der RSV-positiven Patienten verhindern nosokomiale Infektionen. Durch die ätiologische Abgrenzung gegenüber bakteriellen Infektionen können unnötige Antibiotikagaben und zusätzliche Kosten vermieden werden [17, 18]. Bei schweren RSV-Erkrankungen ist der Nachweis des Virus durch einen positiven Antigentest Voraussetzung zum Einsatz von Ribavirin.

Virusnachweis

Für den Nachweis von RSV ist die Gewinnung von Sekret aus dem Nasopharynx notwendig.

— Aus Nasopharyngealsekret, das mittels Spültechnik gewonnen wird, lässt sich das Virus besser nachweisen als aus einem Nasenabstrich [12].

Monatsschrift Kinderheilkd 2005 · 153:228–235
DOI 10.1007/s00112-005-1091-8
© Springer Medizin Verlag 2005

G. Döring · V. Grote · T. Nicolai · J. Liese

RSV-Bronchiolitis

Zusammenfassung

Die RSV-Bronchiolitis ist eine Infektionserkrankung der unteren Atemwege, die v. a. Säuglinge betrifft. Der Krankheitsverlauf ist meist selbst limitierend, Kinder mit Grunderkrankungen sind häufiger von schweren Verläufen betroffen. Eine symptomatische Therapie mit „minimal handling“, Sauerstoffgabe, Freihalten der Atemwege und Überwachung der Patienten wird allgemein empfohlen. Der Einsatz von Bronchodilatoren, Steroiden und eine antivirale Therapie mit Ribavirin sind nur in Ausnahmefällen sinnvoll. Infektiionshygienische

Maßnahmen zur Vermeidung der RSV-Infektion werden besonders für Frühgeborene und für Kinder mit schweren angeborenen Herzfehlern oder behandlungsbedürftiger bronchopulmonaler Dysplasie empfohlen. Die kostenintensive Prophylaxe mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab ist für Hochrisikopatienten indiziert.

Schlüsselwörter

RSV · Bronchiolitis · Infektiionshygienische Maßnahmen · Hochrisikopatienten · Palivizumab

Bronchiolitis resulting from RSV

Abstract

Bronchiolitis resulting from RSV (respiratory syncytial virus) is a lower respiratory tract infection that mainly affects infants. The course of illness is usually self-limiting. Children with underlying diseases are at higher risk of a more severe course. Symptomatic treatment with minimal handling, oxygen administration, clearing of the airway and monitoring of the patient is generally recommended. Bronchodilators, steroids and antiviral therapy with ribavirin should be reserved for exceptional cases. General hygiene measures are recommend-

ed to avoid RSV infections especially in the case of preterm infants and children with congenital heart disease or bronchopulmonary dysplasia requiring treatment. Owing to its high cost, prophylaxis with the monoclonal antibody palivizumab is reserved for children in high-risk groups.

Keywords

Respiratory syncytial virus (RSV) · Bronchiolitis · Hygiene measures · High-risk patients · Palivizumab

Mit immunologischen Techniken, z. B. ELISA („enzyme-linked immunosorbent assay“) oder Immunfluoreszenzverfahren, kann man RSV-Antigene mit Hilfe monoklonaler Antikörper nachweisen, bei einer Sensitivität und Spezifität von 90–95% [8]. Der Nachweis von RSV-Antigenen mittels ELISA ist als Schnelltest auch in der Praxis durchführbar und in 15–30 min verfügbar.

Die RSV-Zellkultur wird hauptsächlich zur Qualitätskontrolle anderer Nachweismethoden durchgeführt. Die PCR (Polymerasekettenreaktion) wird bisher noch nicht routinemäßig angewandt. Sie kann aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität zukünftig eine Alternative zur Zellkultur sein.

Therapie

Kausale Behandlung

Ribavirin

Hintergrund. Die Wirksamkeit der aufwändigen inhalativen Behandlung der akuten RSV-Bronchiolitis mit dem Virostatikum Ribavirin ist bisher nicht hinreichend belegt worden [28]. Die Inhalation der Ausgangslösung von 60 mg Ribavirin/ml erfolgt mittels eines Aerosolgenerators über 3-mal 2 h über eine Haube.

- Da erhebliche Bedenken bezüglich einer potenziellen Mutagenität vorliegen, gestaltet sich die Anwendung von inhalativem Ribavirin in der Praxis schwierig.

Es sollte Patienten mit einem hohen Risiko für schwerste RSV-Verläufe vorbehalten sein. Bei RSV-Infektionen von immunsupprimierten Patienten, z. B. nach Stammzelltransplantation, wird heute teils i. v. Ribavirin verwendet.

Empfehlung. Ein breiter Einsatz von Ribavirin kann bei nicht ausreichendem Wirksamkeitsnachweis und hohen Kosten nicht empfohlen werden, eine Anwendung bei Patienten mit erheblichen Vorerkrankungen oder schwer betroffenen Patienten kann nach Ermessen des Arztes erfolgen [3, 28].

Symptomatische Behandlung

Maßnahmen zur stationären Therapie der RSV-Bronchiolitis [2, 8, 20, 26] sind:

- „Minimal handling“;
- Klinische Überwachung,
- Monitorüberwachung (Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz),
- Sauerstoffgabe (angefeuchtet, angewärmt) bei einer Sauerstoffsättigung unter 92%, mit kapillarer pCO₂-Kontrolle,
- Freihalten des Nasopharynx durch nasopharyngeales Absaugen, abschwellende Nasentropfen, Nasenspülungen mit NaCl 0,9%.

In Abhängigkeit vom Schweregrad werden zusätzlich eingesetzt:

- CPAP-Atemhilfe, Intubation und Beatmung,
- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr, evtl. i. v.,
- Orale Nahrungskarenz nur bei schwerster Symptomatik.

Sauerstoffgabe und Beatmung

Empfehlung. Ab einer Sauerstoffsättigung <92% sollte angewärmter und angefeuchter Sauerstoff verabreicht werden, dabei ist eine Kontrolle des kapillaren CO₂ notwendig. Vor Durchführung einer Intubation und intratrachealen Beatmung sollte versucht werden, mittels Rachen-CPAP eine ausreichende Ventilation aufrechtzuerhalten [3, 8].

Reduktion des Atemwegwiderstands der oberen Atemwege

Hintergrund. Sie bewirkt eine klinische Besserung und eine Reduktion des Sauerstoffbedarfs bei Kindern mit akuter Bronchiolitis. Dies kann durch nasopharyngeales Absaugen, als einfache, nebenwirkungsarme Maßnahme, erreicht werden [3]. Die klinische Erfahrung zeigt, dass auch durch die Gabe abschwellender Nasentropfen, die α -Adrenergika enthalten, insbesondere vor dem Füttern, eine klinische Verbesserung erreicht werden kann, auch wenn hierzu keine kontrollierten klinischen Studien vorliegen [30].

Empfehlung. Nasopharyngeales Absaugen und der Einsatz abschwellender Nasentropfen zur Reduktion des Widerstands der oberen Luftwegen können zur Therapie der akuten Bronchiolitis empfohlen werden. Generell sollten diese Maßnahmen vor dem Einsatz anderer Therapeutika erfolgen.

β 2-Mimetika

Hintergrund. In systematischen Übersichtsstudien und Metaanalysen konnte keine schlüssige Evidenz gefunden werden, die die Wirksamkeit von β 2-Mimetika zur Behandlung der akuten Bronchiolitis eindeutig unterstützt [7, 22]. In einer Metaanalyse von 5 Studien ambulant behandelter Patienten mit Bronchiolitis wurde im Vergleich von β 2-Mimetika zu Placebo keine Wirksamkeit hinsichtlich der Vermeidung von Krankenhausaufnahmen oder der Verbesserung physiologischer Parameter gefunden [7]. Eine Metaanalyse von Studien stationär behandelter Patienten war aufgrund der starken methodischen Unterschiede der Veröffentlichungen nicht möglich [7]. Einzelne Studien berichteten Verschlechterungen von klinischen Scores und atemphysiologischen Parametern [3].

Empfehlung. β 2-Mimetika werden nicht generell zur Therapie der akuten Bronchiolitis empfohlen. Bei Kindern mit anderen Ursachen für eine Obstruktion des Atemwegtraktes (BPD, rekurrendes Gemen, Asthma bronchiale) kann ein Therapieversuch mit Bronchodilatoren unter klinischer und pulsoxymetrischer Kontrolle durchgeführt werden. Bei ausbleibender klinischer Besserung (Abnahme der Atemfrequenz und Einziehungen, Verbesserung der O₂-Sättigung) sollte der Therapieversuch jedoch beendet werden [2, 3]. Die Möglichkeit einer klinischen Verschlechterung sollte berücksichtigt werden.

Epinephrininhalation

Hintergrund. In einer aktuellen Metaanalyse von 14 kontrollierten Studien zeigte sich keine hinreichende Wirkung von inhalativem Epinephrin in der stationären Behandlung der Bronchiolitis. Weder eine Verbesserung klinischer Scores noch eine

Verkürzung der Behandlungsdauer konnten gefunden werden [13]. Nur in einzelnen kontrollierten klinischen Studien bei ambulanten Patienten konnten eine signifikante Verbesserung von atemphysiologischen Parametern (Reduktion des Widerstands v. a. in den oberen Atemwegen) und eine signifikante Verbesserung von klinischen Scores gezeigt werden, sowohl für Epinephrin vs. Plazebo als auch für Epinephrin vs. β_2 -Mimetikum [13, 23]. Die Wirkung des inhalativen Epinephrins wird hierbei v. a. auf die Reduktion des Atemwegwiderstands in den oberen Atemwegen zurückgeführt [3, 30].

Empfehlung. Der Einsatz von inhalativem Epinephrin kann aufgrund mangelnder Evidenz nicht generell zur Therapie der Bronchiolitis empfohlen werden [13, 30]. Ein kontrollierter Therapieversuch kann zur Behandlung einer schweren Bronchiolitis erwogen werden, wenn z. B. eine Intubation unmittelbar vermieden werden soll [2].

Kortikosteroide

Hintergrund. In einer aktuellen Metaanalyse von 13 kontrollierten Studien zum Einsatz von systemischen Kortikosteroiden konnte keine Wirksamkeit im Vergleich zu Plazebo gezeigt werden, in der Akutphase einer Bronchiolitis die Hospitalisierungsdauer zu verkürzen oder eine klinische Verbesserung zu erreichen [21]. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse sind vor dem Hintergrund der großen Heterogenität im Studienaufbau unter Vorbehalt zu betrachten. Eine Subgruppenanalyse, z. B. nur der RSV-positiven Bronchiolitiden oder der Kinder im 1. Lebensjahr, war aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht möglich. Hinweise auf eine Wirksamkeit im frühen Krankheitsverlauf bestehen [11, 24]. In einzelnen klinischen Studien und einer älteren Metaanalyse [11, 27] wurde eine Wirksamkeit besonders bei schweren Bronchiolitisverläufen (Beatmung) festgestellt.

Empfehlung. Systemische und inhalative Kortikosteroide sollen nicht generell zur Behandlung der akuten Bronchiolitis eingesetzt werden. Bei Kindern mit vorbestehender bronchialer Hyperreagibilität (BPD, rekurrendes Giemen, Asthma

bronchiale) sowie bei schweren Verläufen können Steroide zur Behandlung einer akuten Bronchiolitis in Erwägung gezogen werden [2, 3].

Prävention

Das Ziel einer RSV-Prävention sollte die Senkung der Gesamtmorbidität und -mortalität sein. Der höchste Stellenwert kommt allgemeinen hygienischen Maßnahmen der Infektionsvermeidung zu. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer passiven RSV-Immunprophylaxe mit Palivizumab. Eine aktive RSV-Impfung ist bisher nicht verfügbar. Vor allem Kinder mit einem erhöhten Risiko für schwere RSV-Erkrankungen sind Ziel der präventiven Maßnahmen, da sie einerseits häufiger an schweren RSV-Infektionen erkranken und andererseits meist schon durch ihre Grunderkrankung in erhöhtem Maß mit Krankheitserfahrung und Hospitalisierungen belastet sind. Eine weitere wichtige Aufgabe in der Prävention ist die Vermeidung nosokomialer RSV-Infektionen, die einen großen Teil der schwersten RSV-Infektionen ausmachen [9, 12].

Allgemeine Maßnahmen

Zur Prophylaxe von RSV-Erkrankung bei Kindern mit erhöhtem Risiko für schwere RSV-Infektionen dienen [1, 26]:

1. Vermeidung von Zigarettenrauchexposition,
2. Stillen.
3. Vermeidung einer RSV-Exposition durch:
 - Sorgfältiges Händewaschen von Kontaktpersonen mit Atemwegsinfekten.
 - Vermeidung von Umgebungen mit erhöhter RSV-Exposition (Kinderhort, Krabbelgruppe, große Personenansammlungen) während der RSV-Saison.

Vermeidung nosokomialer Infektionen im Krankenhaus

Hierzu werden folgende Maßnahmen ergriffen [8, 26]:

- Frühe RSV-Testung bei klinischem RSV-Verdacht und geplanter stationärer Aufnahme,

- Kohortierung der RSV-Positiven im Krankenhaus,
- Vor Verlegung Kontrolle des Antigenbefunds (wegen protrahierter Ausscheidung).

Im engen Umgang mit Erkrankten sind zu beachten:

- Händedesinfektion,
- Kittelpflege,
- Einmalhandschuhe,
- Mundschutz,
- Nasenschutz,
- Oberflächendesinfektion.

Aktive Impfung gegen RSV

Sie ist derzeit nicht verfügbar. Die Entwicklung eines aktiven Impfstoffs birgt Schwierigkeiten. Idealerweise sollten Neugeborene bereits möglichst früh postpartal geimpft werden, da hier der Altersschwerpunkt der Erkrankung liegt. Zu diesem Zeitpunkt ist das Immunsystem der Neugeborenen jedoch noch nicht ausgebildet, und materne Antikörper können den Impferfolg behindern. Augenblicklich wird an einem gentechnisch attenuierten RSV-Impfstoff gearbeitet. Die Verfügbarkeit eines aktiven Impfstoffs ist jedoch auf absehbare Zeit nicht in Sicht.

Passive Immunprophylaxe

Seit 1999 ist der monoklonale Antikörper Palivizumab (Synagis, Fa. Abott, Wiesbaden) in Deutschland zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen und Kindern mit BPD zugelassen, seit 2003 auch für „Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanter kongenitaler Herzerkrankung“. Für eine wirksame Prophylaxe werden 5 Injektionen in 1-monatigen Abständen während der RSV-Saison empfohlen. Laut Deutscher Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) zur Palivizumabprophylaxe, Stand 2003 [10], sollten Palivizumab erhalten:

- Kinder unter 2 Jahren, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie bis wenigstens 3 Monate vor der RSV-Saison behandelt werden (z. B. Sauerstoff, Pharmakotherapie).

— Weitere Kinder aufgrund individueller Indikationsstellung (im Rahmen der Zulassung).

— **Beginn und Ende der Prophylaxe soll den aktuellen epidemiologischen Bedingungen angepasst werden (Informationen hierzu unter <http://www.pid-ari.net>).**

In einer plazebokontrollierten Studie wurde bei Frühgeborenen ≤ 35 Schwangerschaftswochen (SSW) ohne BPD durch die Gabe von Palivizumab eine Reduktion RSV-bedingter Krankenhausaufnahmen um 78% erreicht, bei Frühgeborenen mit BPD eine Reduktion um 39%. Eine Verringerung der Mortalität konnte nicht festgestellt werden [14]. Bei Kindern unter 2 Jahren mit kongenitaler Herzerkrankung konnte eine Reduktion der RSV-Hospitalisierungsrate um 45% gezeigt werden [6]. Die Anwendung von Palivizumab war dabei jeweils sicher [6, 14].

Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie empfiehlt, bei Kindern unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanter Herzerkrankung eine Palivizumabprophylaxe durchzuführen [25], darin eingeschlossen sind Kinder mit:

- Pulmonalvenöser Stauung,
- Pulmonaler Hypertonie,
- Relevantem Rechts-links-Shunt-Vitium,
- Relevantem Links-rechts-Shunt-Vitium.

Derzeit wird ein weiterentwickelter monoklonaler Antikörper mit höherer Affinität gegen RSV in einer internationalen, randomisierten, palivizumabkontrollierten Studie an 5000 Frühgeborenen geprüft, von dem man sich eine größere Wirksamkeit zur Verhinderung von RSV-Infektionen erhofft (Numax, MedImmune Inc. Gaithersburg).

Die hohen Kosten für die passive Immunprophylaxe mit Palivizumab erlauben bei begrenzten finanziellen Ressourcen keine breite Anwendung, etwa bei allen Frühgeborenen.

— **Die Kosten der Palivizumabprophylaxe können bei einem Säugling von 5 kg Körpergewicht über eine 5 Mo-**

nate dauernde RSV-Saison mit etwa 4300 EUR veranschlagt werden.

In Studien über RSV-Infektionen bei ehemaligen Frühgeborenen variieren die Hospitalisierungsraten erheblich (2,7–37,0%). Ursächlich hierfür sind wahrscheinlich unterschiedliche Verteilungen der zugrunde liegenden Risikofaktoren in den untersuchten Populationen. In den letzten Jahren wurden jedoch fast ausschließlich Hospitalisierungsraten von unter 10% berichtet [16].

In der Impact-Studie lag die Rate der RSV-Hospitalisierungen bei Frühgeborenen ≤ 35 SSW doppelt so hoch wie etwa in der Münchner RSV-Studie (10,4% vs. 5,2%), da in Ersterer der Anteil der Kinder mit BPD durch gezielte Rekrutierung überrepräsentativ hoch war (Impact: 46,8%; Münchner RSV-Studie: 7,4%) [14, 16]. In der Kohorte der Münchner RSV-Studie müssten theoretisch 35 Frühgeborene ≤ 35 SSW mit Palivizumab behandelt werden, um bei 1 Frühgeborenen eine RSV-Hospitalisierung zu verhindern („number needed to treat“). Bei Frühgeborenen mit BPD müssten entsprechend 12 behandelt werden, um eine RSV-Hospitalisierung zu verhindern [16].

Aufgrund der Kosten sollten nur Kinder mit dem höchsten Erkrankungsrisiko für schwere RSV-Infektionen Palivizumab erhalten.

Hinsichtlich der Gabe von Palivizumab besteht international der größte Konsens bei Frühgeborenen mit behandlungsbedürftiger BPD und Kindern mit hämodynamisch signifikanter Herzerkrankung in den ersten 2 Lebensjahren sowie bei Frühgeborenen ≤ 28 SSW im 1. Lebensjahr.

Die American Academy of Pediatrics empfiehlt aktuell außerdem Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 28+1–32+0 SSW innerhalb der ersten 6 Lebensmonate mit Palivizumab zu behandeln und Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 32+1–35+0 SSW innerhalb der ersten 6 Lebensmonate zu behandeln, wenn 2 oder mehrere zusätzliche Risikofaktoren vorliegen [1].

Die DGPI empfiehlt die Gabe von Palivizumab bei Kindern unter 2 Jahren, die wegen BPD bis wenigstens 3 Monate vor der RSV-Saison behandelt wurden (s. oben). Darüber hinaus wird be-

züglich der Frühgeborenen ≤ 35 SSW keine ausdrückliche Empfehlung zur Durchführung einer RSV-Prophylaxe gegeben [10].

Eine Überarbeitung der DGPI-Empfehlung ist für den Sommer 2005 geplant und wird aktuelle Daten zur Kosteneffektivität, Epidemiologie und zum Einsatz von Palivizumab bei kardiologischen Erkrankungen miteinbeziehen.

Fazit für die Praxis

Zur Therapie der Bronchiolitis sollen die in ihrer Wirkung gut belegten symptomatischen Maßnahmen konsequent angewandt werden: „minimal handling“, klinische und pulsoxymetrische Überwachung, Sauerstoffgabe, Freihalten der nasopharyngealen Atemwege, ausreichende Flüssigkeitszufuhr. In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung sind Nahrungskarenz, rechtzeitige Atemhilfe mittels CPAP, aber nur selten Intubation und Beatmung notwendig. Die Anwendung von Bronchodilatoren, Steroiden und Ribavirin ist im Rahmen von Therapieversuchen bei speziellen Indikationen möglich, ein genereller Einsatz dieser Medikamente bei der RSV-Bronchiolitis ist nicht sinnvoll. Bei Risikokindern sind allgemeine infektionshygienische Maßnahmen zur Vermeidung von RSV-Infektionen einfach, Kosten sparend und sinnvoll. Infektionshygienische Maßnahmen und eine konsequente Kohortierung können auch zur Vermeidung der mit deutlich erhöhter Morbidität einhergehenden nosokomialen Infektionen beitragen. Eine passive Immunprophylaxe mit Palivizumab zur Vermeidung schwerer RSV-Infektionen ist begrenzt wirksam und für ausgewählte Risikopatienten, vorwiegend Frühgeborene ≤ 28 SSW, Frühgeborene mit BPD und Kinder mit hämodynamisch signifikanten Herzfehlern, empfohlen.

Korrespondierender Autor

G. Döring

Kinderklinik, Technische Universität, Ismaningerstraße 22, 81675 München
E-Mail: Gunther.Doering@lrz.tum.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf eine Verbindung mit folgender Firma/Firmen hin: Die Firma Abbott ist Drittmittel-

geber eines Forschungsprojektes der TU-München, an dem ich beteiligt bin. Ich bin Angestellter der TU-München.

Literatur

- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn (2003) Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 112:1442–1446
- Barben J, Hammer J (2004) Behandlung der akuten Bronchiolitis im Säuglingsalter. Empfehlungen der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie (SAPP). *Schweiz Med Forum* 4:251–253
- Black CP (2003) Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care* 48:209–231
- Bordley WC, Viswanathan M, King VJ et al. (2004) Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158:119–126
- ESPED Jahresbericht (2002) Intubationsbedürftige RSV-Erkrankungen. <http://www.esped.uni-duesseldorf.de>
- Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al. (2003) Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 143:532–540
- Flores G, Horwitz RI (1997) Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 100:233–239
- Forster J, Berner R, Freihorst J et al. (2003) Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen. In: DG-PI (Hrsg) *Handbuch*, 4. Aufl. Futuramed, München, S 599–603
- Forster J, Ihorst G, Rieger CH et al. (2004) Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr* 11 (Epub ahead of print)
- Forster J, Liese J (2003) Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Prophylaxe mit Palivizumab (Synagis). *Monatsschr Kinderheilkd* 151:1348
- Garrison MM, Christakis DA, Harvey E et al. (2000) Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 105:E44
- Hall CB (2004) Respiratory Syncytial Virus. In: Feigin RD, Cherry JD (eds) *Textbook of pediatric infectious diseases*, 5th edn. Saunders, Philadelphia
- Hartling L, Wiebe N, Russell K et al. (2004) Epinephrine for bronchiolitis (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4. Wiley, Chichester
- IMPact-RSV Study Group (1998) Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 102:531–537
- Leader S, Kohlhase K (2002) Recent trend in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *Pediatr Infect Dis J* 21:629–632
- Liese JG, Grill E, Fischer B et al. (2002) Incidence and risk factors of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 162:230–236
- Madge P, Paton JY, McColl JH et al. (1992) Prospective controlled study of four infection control procedures to prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. *Lancet* 340:1079–1083
- Meissner HC (1994) Economic impact of viral respiratory disease in children. *J Pediatr* 124:17–21
- Meissner HC (2001) Uncertainty in the management of viral lower respiratory tract disease. *Pediatrics* 108:1000–1003
- Nicolai T, Pohl A (1990) Acute viral bronchiolitis in infancy: epidemiology and management. *Lung [Suppl]* v:396–405
- Patel H, Platt R, Lozano JM et al. (2004) Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4. Wiley, Chichester
- Patel H, Platt RW, Pekeles GS et al. (2002) A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 141:818–824
- Sanchez I, De Koster J, Powell RE et al. (1993) Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 122:145–151
- Schuh S, Coates AL, Binnie R et al. (2002) Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 140:27–32
- Schmaltz AA (2004) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2:222–223
- Robert Koch Institut (2004) Erkrankungen durch das Respiratory Syncytial Virus. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten. *Epidemiol Bull* 3:23–26
- van Woensel JB, van Aalderen WM, de Weerd W et al. (2003) Dexamethasone for treatment of patients mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Thorax* 58:383–387
- Ventre K, Randolph AG (2004) Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4. Wiley, Chichester
- Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ (2001) Incidence of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20:452–459
- Wohl MEB, Chernick V (2003) Treatment of acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 349:82–83

Jährlich 78.000 Kinder im Krankenhaus wegen „Erkältung“ PID-ARI.net auf der Spur von Deutschlands Krankmacher Nr. 1

Fast unbemerkt von der Öffentlichkeit füllen sich im Herbst und Winter die Kinderstationen der Krankenhäuser mit kleinen Patienten, die unter Bronchitis, Atemnot, Lungenentzündung oder anderen schweren Begleiterscheinungen einer Atemwegsinfektion leiden. Schätzungsweise 78.000 Kinder müssen laut Forschungsnetzwerk PID-ARI.net jedes Jahr in Deutschland ins Krankenhaus wegen schwerer „Erkältung“ oder tiefer Atemwegsinfektion. Die Medizin hat heute zwar gute Möglichkeiten zu helfen, meist werden jedoch „blind“ die Symptome behandelt. Erreger, Infektionswege und mögliche Vorbeugungsmaßnahmen bleiben unbekannt. Die Wissenschaftler von PID-ARI.net möchten das ändern. Welche Erreger aktuell aktiv sind, wird das ganze Jahr über mindestens wöchentlich auf der Website www.pid-ari.net veröffentlicht. Neben der echten Virusgrippe (Influenza) tragen noch mehrere andere Erreger zur jährlichen Erkältungswelle bei. PID-ARI.net kann für einige dieser Erreger, wie z.B. RSV, schon heute recht genau vorhersagen, wann die nächste Infektionswelle zu erwarten ist. Besonders gefährdete Kinder können dadurch besser geschützt werden.

PID-ARI.net erforscht die häufigste Krankheit, an der Menschen überhaupt erkranken. Das Netzwerk wird bis zum Frühjahr 2005 durch das Bundesforschungsministerium finanziert. Es kann seine Arbeit nur fortsetzen, wenn es weitere öffentliche und private Sponsoren findet.

Interessenten können sich wenden an den Netzwerkkoordinator Dr. J. Weigl (Pädiatrische Infektiologie, Kinderklinik Schwanenweg 20, 24105 Kiel; weigl@pediatrics.uni-kiel.de) oder den Netzwerksprecher Prof. Dr. H.-J. Schmitt (Pädiatrische Infektiologie Kinderklinik, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz, HJSchmitt@mail.uni-mainz.de). Weitere Informationen finden Sie unter www.pid-ari.net.

Quelle: PID-ARI.net