

## Das Respiratory Syncytial Virus (RSV): Epidemiologie, Klinik und Labordiagnose

### Respiratory Syncytial Virus (RSV): epidemiology, clinical manifestations and laboratory diagnosis

Regina Allwinn<sup>1,\*</sup> und Bernard Weber<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Medizinische Virologie und Impfbambulanz des Klinikums der J. W. Goethe-Universität Frankfurt/Main, Deutschland

<sup>2</sup> Laboratoires Réunis, Junglinster, Luxembourg

#### Zusammenfassung

Infektionen mit dem Respiratory Syncytial Virus (RSV) sind weltweit die bedeutendsten Atemwegserkrankungen im Säuglings- und Kindesalter. Die RS-Viren werden durch Schmierinfektionen und Aerosole übertragen, der Mensch ist das einzige Erregerreservoir. Im Säuglings- und Kleinkindalter finden gehäuft RSV-Infektionen statt. Mit zwei Jahren sind bereits 95% der Kinder seropositiv. Maternale Antikörper gewährleisten im Säuglingsalter keinen ausreichenden Nestschutz. Es ist von keiner sicheren Immunität auszugehen, daher sind Reinfektionen die Regel. Der Häufigkeitsgipfel der RSV-Infektionen liegt in den Winter- und Frühlingsmonaten. Frühgeborene, immundefiziente und immunsupprimierte Patienten können das Virus mehrere Wochen ausscheiden. RSV-Infektionen verursachen zumeist Bronchitis, Bronchiolitis oder Pneumonie. Die Methode der Wahl ist der Erregernachweis über eine Virusisolierung in der Zellkultur im akuten Erkrankungsfall. Benötigt wird Nasenspülwasser oder ein tiefer Rachenabstrich. Auf einen schnellen Transport unter gekühlten Bedingungen ist zu achten (4°C). Die Antikörpernachweise (Serologie) sind die Methode der Wahl für die epidemiologischen Auswertungen und weniger für die Akutdiagnostik geeignet. Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) § 6 Abs. 3 sind dem Gesundheitsamt gehäuft auftretende RSV-Infektionen zu melden. Die Therapie erfolgt symptomatisch; in schweren Fällen kann Ribavirin als Aerosol eingesetzt werden. Eine passive Immunisierung mit humanen Antikörpern gegen RSV kann bei Kindern mit erhöhtem Infektionsri-

siko i.v. verabreicht werden (RespiGam). Auch sind monoklonale Antikörper gegen RSV (Palivizumab) prophylaktisch wirksam.

**Schlüsselwörter:** Bronchiolitis; Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA); Immunsuppression; Komplementbindungsreaktion (KBR); Paramyxoviridae.

#### Abstract

Throughout the world, respiratory syncytial virus (RSV) infections are the most important cause of lower respiratory tract disease in childhood. The virus is transmitted by droplets (aerosols) and by the faecal-oral route, humans are the only virus reservoir. Most RSV infections occur in childhood and at the age of two years over 95% of the infants are seropositive against RSV. Maternal antibodies do not protect against infection, and therefore many re-infections occur. Most infections appear in the colder season, i.e., in winter and spring. The incubation period lasts from four to eight days. Immunocompromised individuals and prematurely born infants may shed virus for several weeks. Typical clinical manifestations are bronchitis, bronchiolitis and pneumonia. For laboratory diagnosis, virus detection through virus isolation in cell culture from nose or pharyngeal swabs during acute affection is considered the gold standard. A fast sample transport to the laboratory under refrigerated conditions (4°C) is important. Serological test assays are the pre-eminent method for epidemiological studies and less suitable for acute diagnosis. Multiple RSV infections or cumulative cases are notifiable (IfSG § 6 Abs. 3). Active vaccines are not available. In severe cases, treatment is performed with ribavirin aerosol. Children with increased infection risk can be passively immunised (RespiGam). Monoclonal antibodies against RSV are also effective for prophylaxis against RSV.

**Keywords:** bronchiolitis; complement fixation assay (CF); enzyme linked immunosorbent assay (ELISA); immunosuppression; paramyxoviridae.

\*Korrespondenz: Dr. med. Regina Allwinn, Institut für Medizinische Virologie und Impfbambulanz des Klinikums der J. W. Goethe-Universität Frankfurt/Main, Paul-Ehrlich-Str. 40, 60596 Frankfurt/Main, Deutschland  
Tel.: +49 (0)69-6301-5150  
E-mail: allwinn@em.uni-frankfurt.de

**Tabelle 1** Einteilung der Viren der Familie der Paramyxoviridae.

Subfamilie	Genus	Viren	
Paramyxovirinae		Humanpathogen	Tierpathogen
	Respirovirus	Parainfluenza 1,3	Sendai-Virus (Maus)
	Rubulavirus	Mumpsvirus	Newcastle-Disease-Virus
	Morbillivirus	Parainfluenza 2,4 Masernvirus	Hendravirus Nipahvirus
Pneumovirinae	Pneumovirus	Respiratory Syncytial Virus (RSV)	Rinder-RSV Mäusepneumonievirus
	Metapneumovirus	Metapneumovirus	

## Einleitung

Das Respiratory Syncytial Virus (RSV) gehört zu den behüllten RNA-Viren der Familie Paramyxoviridae. Paramyxoviren umfassen eine Reihe wichtiger Krankheitserreger und sind bei Mensch und Tier weit verbreitet. Die humanpathogenen Erreger werden in vier Genera unterteilt (Tabelle 1).

Infektionen mit RSV sind weltweit die bedeutendsten Atemwegserkrankungen im Säuglings- und Kindesalter und auch die häufigste Ursache für Klinikeinweisungen. Fast alle Kinder bis zum dritten Lebensjahr haben eine RSV-Infektion durchgemacht. RS-Viren sind in über der Hälfte aller Fälle Verursacher von Bronchiolitiden und für ein Viertel aller Pneumonien bei Kindern bis zu sieben Jahren verantwortlich. Es kann jedoch in jedem Alter zur Reinfektion und erneuten Atemwegserkrankungen kommen. Die Frequenz der Reinfektionen variiert abhängig von Häufigkeit der Exposition und Immunstatus und liegt in der Variabilität der Oberflächenantigene begründet: Eine Infektion kann demnach nicht zu einer bleibenden Immunität führen. Besonders betroffen sind Patienten mit Immundefizienz.

Bereits 1939 wurden bei Kindern nosokomiale, virale Pneumonien beschrieben, die dem Krankheitsbild einer RSV-Infektion entsprachen. Der Erreger wurde 1956 erstmalig aus Rachenabstrichen isoliert.

Die ausgeprägte Fähigkeit des Virus zur Synzytienbildung und der typische Infektionsort des Erregers im Respirationstrakt waren namensgebend. Es gibt zwei serologisch unterscheidbare Gruppen, A und B, wobei der Gruppe A eine höhere Pathogenität zugeschrieben wird.

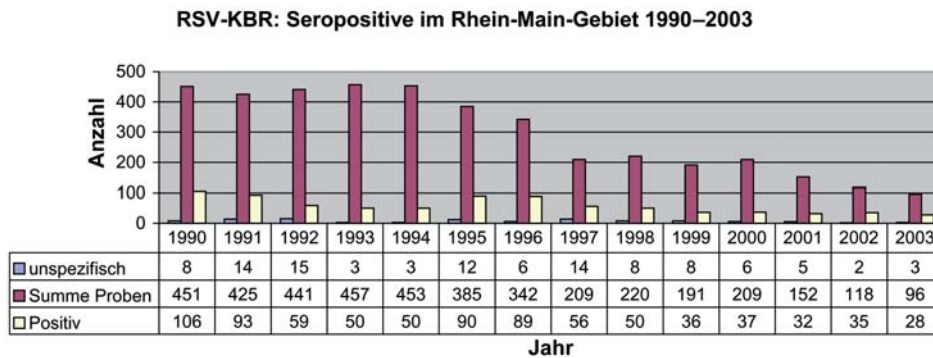
## Erreger

Elektronenoptisch erscheint die Virusstruktur pleomorph und die Größe des Virus liegt bei einem Durchmesser von 100–600 nm. Die Viren sind von einer Lipidhülle mit Glykoproteinfortsätzen (Spikes) umgeben. Das Genom aller Paramyxoviren besteht aus einer nichtsegmentierten

Negativ-Strang-RNA mit einer Länge von 15.000 Nukleotiden.

Im Gegensatz zu den Genera Respirovirus (Parainfluenza 1 und 3) und Rubulavirus (Mumpsvirus) fehlen den Pneumoviren das Hämagglutinin- und das Neuraminidase-Gen. Die Erreger verfügen über eine Vielzahl von Mechanismen, um aus einer einzigen Sequenz unterschiedliche Proteine zu exprimieren. Erwähnt seien die alternative Nutzung von Startcodons und das RNA-Editing (das Einfügen von nichtkodierten Nukleotiden während der Transkription).

Folgende Virusproteine werden unterschieden: Phospho-Proteine (P), welche zum Polymerase-Komplex gehören. Die Nukleoproteine (NP) werden in der infizierten Zelle gebildet und spielen eine Rolle für Transkription und Replikation. Mit dem Large Polymerasekomplex-(L-) Protein sind das P- und NP-Protein wesentlicher Bestandteil des Nukleokapsids. Die Matrixproteine (MP) verbinden als Strukturproteine die Hülle mit dem Virus-kapsid; RS-Viren besitzen 2 M-Proteine. Das Nukleokapsid ist helikal mit einem Durchmesser von 14 nm. In vergleichbarer Funktion zum Hämagglutinin/Neuraminidase-(H/N-) Protein dient das G-Protein der Pneumoviren der Anheftung des Virus an die Wirtszelle; es besitzt aber keine hämagglutinierende und keine Neuraminidase-Aktivität. Das G-Protein unterscheidet sich bei den A- und B-Subgruppen des RSV. Hochkonservierte Fusions-(F-) Proteine finden sich bei allen Paramyxoviren. Die nach Abspaltung entstandene Untereinheit gewährleistet die Fusion von Virushülle und Zellmembran. Vor Beginn des Replikationszyklus vermitteln die G-Proteine der Pneumoviren deren Anheftung an sialinsäurehaltige Proteine oder Lipoproteine der Wirtszellmembran. Nach Freisetzung der Nukleokapside in der Wirtszelle beginnt die Transkription der m-RNA im Zytoplasma zu einem Doppelstrang-RNA-Intermediat. Über die abgeschriebene Minus-Strang-DNA erfolgt die Bildung eines neuen Genoms. Nach Komplexbildung mit den Proteinen werden die Glykoproteine an bestimmte Stellen der Zytoplasmamembran der infizierten Zelle transportiert. Das M-Protein bindet an die zytoplasmatischen Anteile der Glykoproteine und neue infektiöse Viren entstehen durch



**Abbildung 1** Positive KBR-Ergebnisse im Patientenkollektiv 1990 bis 2003 aus dem Institut für Medizinische Virologie der Universitätskliniken Frankfurt am Main.

Sprossung der Nukleokapside durch die Wirtszellmembran [1].

## Epidemiologie

Ab dem ersten Lebensjahr weisen bereits 50% der Kinder RSV-spezifische Antikörper auf, mit zwei Jahren sind 95% seropositiv. Es ist von keiner sicheren Immunität auszugehen, daher sind Reinfektionen die Regel. Im Säuglingsalter besteht trotz nachgewiesenen maternalen Antikörpern kein ausreichender Nestschutz. Babys im Alter von zwei Monaten sind sogar besonders gefährdet, was die Inzidenz der Erkrankung dieser Altersgruppe zeigt. Saisonale Häufigkeitsgipfel der RSV-Infektionen finden sich in den Winter- und Frühlingsmonaten, zwischen November und April. Da meist verschiedene Stämme zeitgleich kursieren, sind Mehrfachinfektionen häufig. Es überwiegen die Virusstämme der Subgruppe A, wobei eine kurzfristige Immunität (1–2 Jahre) gegenüber einer Subgruppe erzielt wird.

Zwischen 1990 und 2003 wurden im Rhein-Main-Gebiet mittels Komplementbindungsreaktion (KBR) 4154 Patienten auf RSV getestet, davon insgesamt 814 positiv (Abbildung 1). Bei 107 der Proben war das Testergebnis unspezifisch oder nicht eindeutig positiv (grenzwertig); sie gehen nicht in die Berechnungen ein.

Die Auswertung der Ergebnisse ergibt eine Inzidenz, welche in Zyklen zwischen 11.4% und 29.7% variiert. Alle vier bis fünf Jahre wird ein Anstieg der Inzidenz auf über 20% beobachtet, um dann wieder auf geringere Werte von 10–20% abzufallen. Die Komplementbindungsreaktion zeigt "Akutantikörper" an. Diese Marker sind neben dem Erregerdirektnachweis (Antigentest, PCR) ebenfalls ein Hinweis auf eine aktive Infektion.

## Infektionsweg

Der Mensch ist das einzige, epidemiologisch relevante Reservoir für RSV, die Übertragung erfordert engen Kon-

takt mit infizierten Personen oder ihren Sekreten. Sie erfolgt auf direktem Weg durch Tröpfcheninfektion, Inokulation auf Nasenschleimhaut/Konjunktiven oder auch indirekte Übertragung über kontaminierte Oberflächen wie Hände oder Stethoskope.

Die Inkubationszeit beträgt vier bis acht Tage. Die Patienten sind ab Ende der Inkubationszeit und während der ersten Tage der Erkrankung infektiös. Frühgeborene, Immundefiziente und immunsupprimierte Patienten können das Virus mehrere Wochen ausscheiden. Bei Immunkompetenten ist die Ausscheidungsphase auf acht Tage verkürzt. Auch leicht erkrankte und symptomlose Infizierte können als Überträger fungieren. Bekannt und gefürchtet sind nosokomiale Infektionen auf Säuglingsstationen. Auch passiv immunisierte Kinder können Überträger sein, weil die Antikörper keinen Schutz vor einer Schleimhautbesiedlung bieten bzw. die Infektion der oberen Luftwege nicht verhindern können.

Das Virus befällt die Epithelien des Nasopharynx und breitet sich von hier aus durch aspiriertes Sekret in die tieferen Atemwege aus. Es kommt zur Nekrose des Flimmerepithels, zu einem ödematösen peribronchiolären Infiltrat und massiver Schleimsekretion [2]. Die Zerstörung des Flimmerepithels ist in erster Linie auf die Synzytienbildung durch RSV und die körpereigene Immunreaktion zurückzuführen. Durch bisher nicht vollständig geklärte immunologische und neuroregulatorische Mechanismen können aus der akuten RSV-Infektion eine anhaltende Hyperreagibilität des Bronchialsystems und eine erhöhte Inzidenz allergischer Symptome anderer Organsysteme hervorgehen [3].

## Krankheitsbild

Bei Kleinkindern ist die RSV-Infektion die häufigste Ursache für schwere Atemwegsinfektionen und dann oft mit Klinikseinweisungen verbunden. Ein häufiges Krankheitsbild ist die Bronchiolitis; bei älteren Kindern überwiegt die Pneumonie.

Die Virusvermehrung findet lokal im Nasopharynx statt, mit einer Ausbreitung in die tieferen Luftwege. Die Virusausbreitung erfolgt vermutlich durch Aspiration und eine zusätzliche Erreger-Ausbreitung von Zelle zu Zelle [1]. Die Erkrankung beginnt mit allgemeinen Krankheitszeichen einer Infektion des oberen Respirationstrakts wie Rhinitis, Husten und Fieber. Häufig kommt es zu aufsteigenden Infektionen, die eine Konjunktivitis und Otitis media hervorrufen. Komplizierend sind bakterielle Superinfektionen sowie die Infektion des tiefen Respirationstraktes. Über ein Drittel der Erkrankungsfälle verlaufen mit Bronchitis, Bronchiolitis oder Pneumonie.

Differentialdiagnostisch sind neben den Infektionen mit RSV, Adenoviren, Parainfluenzaviren, Mykoplasmen und Chlamydien, Rhinoviren und Enteroviren typische Infektionserreger im Kindesalter. Bei Immunsupprimierten ist zusätzlich an bakterielle und parasitäre Pneumonieerreger zu denken [4].

### Labordiagnostik

Die Methode der Wahl ist der Erregernachweis im akuten Erkrankungsfall. Benötigt wird Nasenspülwasser oder ein tiefer Rachenabstrich. Auf einen schnellen Transport unter gekühlten Bedingungen ist zu achten (4°C). Obgleich Goldstandard, ist die Virusisolierung auf Zellkultur (Hep-2-Zellen, Verozellen) aufgrund der Instabilität des Erregers schwierig [4]. Der Nachweis gelingt durch einen nach wenigen Tagen auftretenden cytopathischen Effekt (CPE) mit vielkernigen Riesenzellen und Einschlusskörperchen und kann durch spezifische Antikörper erfolgen.

Weitaus zeitsparender sind Antigen-ELISAs, Immunfluoreszenztests und sogenannte Schnelltests mit allerdings verminderter Spezifität und Sensitivität. Diese können jedoch bei nicht eingehaltener Kühlkette auch nicht mehr infektiöse Partikel nachweisen. Die höchste Sensitivität wird mit der RT-PCR erreicht. Ein elektronenoptischer Nachweis kann zumindest den Hinweis auf Paramyxoviren geben.

Die Antikörper erscheinen frühestens eine Woche nach Beginn der Erkrankung. Aufgrund der häufigen Reinfektionen liegt eine IgM-Antikörperbildung mit geringerer Aktivität vor; dies gilt auch für die IgA-Bildung. Die serologischen Verfahren sind die Methoden der Wahl für epidemiologische Auswertungen, aber weniger für die Akutdiagnostik geeignet. Zum einen ist die Immunantwort im Säuglingsalter nicht ausgereift und die Antikörper (AK) erscheinen frühestens eine Woche nach Beginn der Symptomatik. Zum andern benötigt der klassische serologische Nachweis Serumpaare, um eine Serokonversion oder einen signifikanten Antikörperanstieg zu erkennen. Aufgrund häufiger Reinfektionen und einer IgG-Seroprevalenz von über 90% bereits im Kleinkindalter ist der IgG-Nachweis wenig aussagekräftig. Auch der IgM- und IgA-Nachweis werden erschwert durch ständig wieder-

kehrende RSV-Infektionen, weil zumeist keine ausreichenden Antikörperanstiege dieser Klasse erfolgen.

Im Gegensatz zu den Antikörper-ELISAs, welche IgM, IgA und IgG auch getrennt erfassen, weist die Komplexbindungsreaktion (KBR) "Akut-Antikörper", IgM-Antikörper und die frühen IgG-Subklassen nach. Ein hoher Antikörpertiter ist damit bereits ein Infektionshinweis, ohne dass eine serologische Verlaufskontrolle notwendig ist. Von Nachteil ist die geringere Sensitivität. Die komplementbindenden AK fallen bereits nach Monaten wieder ab. Mittels Neutralisationstest werden "neutralisierende" AK nachgewiesen und weisen auf durchgemachte Infektionen hin [5].

### Prophylaxe und Therapie

Um Hospitalinfektionen zu vermeiden sind entsprechende Desinfektionsmaßnahmen (Hände, Stethoskop, Hygieneplan) wichtig. Eine passive Immunisierung mit humanen Antikörpern gegen RSV kann bei Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko i.v. verabreicht werden (RespiGam), hinzuweisen ist auf die Gefahr einer Verschlimmerung des Krankheitsbildes [4]. Auch monoklonale Antikörper gegen RSV (Palivizumab) stehen zur Verfügung und sind prophylaktisch einsetzbar. Durch Bindung der RSV-spezifischen monoklonalen Antikörper an das F-Protein des Erregers kann die Virusfusion verhindert werden [6, 7].

Ein aktiver Impfstoff steht derzeit nicht zur Verfügung. Frühere Impfstoffe waren nicht erfolgreich. Neben einer zu geringen Immunogenität der Impfstoffe wurden insbesondere durch den formalinaktivierten Impfstoff die Krankheitssymptome verstärkt und verlängert. Angenommen wird eine unangemessene Immunreaktion mit Immunkomplexbildungen. Wenn eine Zelle über Fc-Rezeptoren mit Immunkomplexen reagiert und auf diesem Wege eine Einschleusung von Viren erfolgt, wird die Infektionshäufigkeit und -schwere erhöht (Antikörper-Enhancement) [1]. Neue rekombinante Impfstoffe sind in Entwicklung [8].

Bei milden Verläufen ist keine Therapie nötig. Bei schweren Erkrankungen (Risikogruppen!) erfolgt eine symptomatische Therapie wie Sauerstoffzufuhr und gegebenenfalls Beta-Sympathomimetika. Bei nachgewiesener RSV-Infektion kann Ribavirin als Aerosol eingesetzt werden. Aufgrund der Teratogenität ist eine strenge Indikationsstellung zwingend.

### Literatur

1. Liebert UG. Respiratory Syncytial-Viren (RS-Viren). In: Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H, editors. Die Infektiologie. Stuttgart: Thieme Verlag 2004;842-4.
2. Jilg W. Respiratory Syncytial Virus. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M, Vanek E, editors. Klinische Infektiologie. München: Urban & Fischer Verlag 2000.
3. Simon A, von Chamier G, Eis-Hübinger AM, Exner M. Noso-

- komiale Infektionen mit dem Respiratory Syncytial Virus in der Pädiatrie – Vorkommen, Primärprävention, krankenhaushygienischer Standard. Hyg Med 1999;24:410–20.
4. McIntosh K, Chanock RM. Respiratory Syncytial Virus. In: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM et al., eds. Virology. Volume 1. 4th edition. New York: Raven Press 1990:1045–72.
  5. Braun RW. Paramyxoviren. In: Doerr HW, Gerlich WH, editors. Medizinische Virologie. Stuttgart: Thieme Verlag 2002; 36:298–323.
  6. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Pediatrics 2003; 112:1442–6.
  7. Henckel E, Luthander J, Berggren E, Kapadia H, Naver L, Norman M, et al. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. Pediatr Infect Dis J 2004;23:27–31.
  8. Power UF, Plotnicky H, Blaecke A, Nguyen TN. The immunogenicity, protective efficacy and safety of BBG2Na, a subunit respiratory syncytial virus (RSV) vaccine candidate, against RSV-B. Vaccine 2003;22:168–76.