

Rhinoviren im Kindesalter: mehr als nur banale Schnupfenerreger?

Atemwegserkrankungen sind im Kindesalter häufig und werden zum grossen Teil durch respiratorische Viren ausgelöst. Rhinoviren sind Hauptverursacher von Atemwegsinfektionen in allen Altersklassen. Sie sind die häufigsten Erreger des «gewöhnlichen Schnupfens», können aber auch Infektionen der unteren Atemwege wie obstruktive Bronchitiden, Bronchiolitiden und Pneumonien verursachen. Zudem sind sie häufige Auslöser von Exazerbationen chronischer Atemwegserkrankungen wie Asthma und zystische Fibrose und somit verantwortlich für eine signifikante Morbidität im Kindesalter.

Von Dr. med. Elisabeth Kieninger, Prof. Dr. med. Nicolas Regamey

Respiratorische Infektionen zählen zu den häufigsten Krankheitsbildern im Kindesalter und sind für einen erheblichen Leidensdruck sowie medizinischen und ökonomischen Aufwand verantwortlich. Weltweit wird fast 20 Prozent der kindlichen Mortalität auf Infektionen des Atemtrakts zurückgeführt, gefolgt von Diarrhö und Malaria (1). Atemwegsinfektionen treten im frühen Kindesalter häufiger auf als im Erwachsenenalter. So erleiden Kinder etwa 5 bis 6 Episoden von Atemwegsinfektionen pro Jahr, verglichen mit 1 bis 2 Episoden pro Jahr bei Erwachsenen (2). Einen besonderen Stellenwert nimmt die frühe Kindheit ein, insbesondere das erste Lebensjahr, da Atemwegsinfektionen den Grossteil der Gesamtmorbidität bei Säuglingen ausmachen.

Die meisten Atemwegsinfektionen betreffen den oberen Atemtrakt und manifestieren sich als Rhinitis, Sinusitis, Pharyngitis oder Laryngitis mit den typischen Symptomen Schnupfen, Kopf- und Halsschmerzen, Heiserkeit und Husten. Nur ein Drittel aller Infektionen betrifft die unteren Atemwege und führt zu Bronchitis, Bronchiolitis oder Pneumonie mit Husten und Gasaustauschproblematik.

Respiratorische Viren sind die häufigsten Auslöser kindlicher infektiöser Atemwegserkrankungen, allen voran RSV, Rhinoviren, Adenoviren, Influenza- und Parainfluenzaviren sowie das vor einigen Jahren entdeckte humane Metapneumovirus (2, 3). Weitere Viren wie Coronaviren, Enteroviren, Bocaviren und Polyomaviren spielen eine untergeordnete Rolle, können jedoch bei bestimmten Pa-

tientengruppen wie bei Säuglingen oder immunkomprimierten Patienten zu schweren Krankheitsbildern führen.

Rhinoviren

Einen besonderen Stellenwert nehmen Rhinoviren ein. Diese Viren, zugehörig der Familie der Picornaviren, sind die häufigsten Erreger des «gewöhnlichen Schnupfens» und Hauptverursacher von Atemwegsinfektionen im Kindes- und Erwachsenenalter (2, 4). Zusätzlich verursachen sie auch Mittelohr- und Nasennebenhöhlenentzündungen, obstruktive Bronchitiden und Pneumonien in unterschiedlichen Altersgruppen. Bei immunkomprimierten und älteren Patienten können sie zu schwerwiegenden Komplikationen führen (5, 6).

Rhinoviren als Erreger akuter Bronchitiden und Pneumonien

Aufgrund ihrer Vorliebe, sich bei niedrigen Temperaturen zu replizieren (maximale Virulenz und Replikationsrate bei 33–35 °C), ging man davon aus, dass sich Infektionen mit Rhinoviren auf die oberen Atemwege beschränken. In den letzten Jahren kam man jedoch zunehmend von dieser Hypothese ab. Diverse Studien zeigten, dass Rhinoviren auch die unteren Atemwege infizieren und zu obstruktiver Bronchitis, Bronchiolitis und Pneumonie führen können (7–10). Gewisse Stämme von Rhinoviren bevorzugen sogar das Milieu und die erhöhte Temperatur (37 °C) der unteren Atemwege (7). In einer klinischen Studie an über 250 hospitalisierten Kindern wurden Rhinoviren mit einer In-

zidenz von 24 Prozent als häufigste Erreger von viralen Pneumonien im Kindesalter isoliert (11).

Rhinoviren und die Verschlechterung chronischer Atemwegserkrankungen

Während die Häufigkeit von Rhinovirusinfektionen in der gesunden Population bekannt ist, ist deren genaue Rolle bei pulmonalen Exazerbationen von chronischen Lungenerkrankungen wie Asthma, COPD und zystische Fibrose (CF) grösstenteils unbekannt. Man vermutet, dass Rhinoviren den Grossteil (80%) aller Exazerbationen bei Asthmatikern und fast die Hälfte aller Exazerbationen bei COPD-Patienten verursachen (12–14).

Asthma bronchiale

Kürzlich entdeckte Mechanismen erklären die erhöhte Empfindlichkeit von Asthmatikern gegenüber Rhinovirusinfektionen. In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Asthmatiker einen Defekt des angeborenen Immunsystems aufweisen, der in vivo mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion bei Rhinovirusinfektionen in Zusammenhang gebracht werden kann (15). Ebenso gibt es Daten, die Rhinovirusinfektionen mit der Entstehung von Asthma bronchiale in Zusammenhang bringen. Zum Beispiel wurde gezeigt, dass symptomatische Infektionen mit Rhinoviren im frühen Kindesalter zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines Asthma bronchiale zählen (16, 17). Allerdings gibt es auch Studien, die darauf hinweisen, dass virale Infektionen im frühen Kindesalter protektiv und nicht Auslöser eines Asthma bronchiale sind (18) und dass symptomatische Rhinovirusinfektionen (eher) auf eine genetische Prädisposition für Asthma hinweisen (19).


Zystische Fibrose (CF)

Atemwegsinfektionen spielen eine wesentliche Rolle in der pulmonalen Morbidität von CF-Patienten. Während die Signifikanz von bakteriellen Infektionen bei CF weitgehend bekannt ist, ist die pathogenetische Rolle von Viren bei CF-Patienten noch unklar. Man weiss, dass mehr als 40 Prozent aller pulmonalen

Exazerbationen und etwa die Hälfte aller Hospitalisierungen von CF-Patienten durch respiratorische Viren verursacht werden (20, 21). Die klinischen Auswirkungen viraler Infektionen bei CF-Patienten sind grösser (verstärkte und länger andauernde Symptomatik) und das Outcome ist schlechter als bei Gesunden (22–24). Ebenso kann der Beginn einer bakteriellen Infektion, vor allem durch *Pseudomonas aeruginosa*, durch virale Infektionen begünstigt werden (25, 26). Klinische und epidemiologische Evidenzen deuten darauf hin, dass Infektionen mit Rhinoviren bei CF-Patienten zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion und zu einer Progression der Erkrankung führen (27–29). Es gibt aber nur wenig experimentelle Daten, die die Auswirkungen von Rhinovirusinfektionen bei der CF beschreiben. So ist nicht bekannt, ob die defekte Immunantwort hinsichtlich Infektionen mit Rhinoviren, die bei Asthmatikern beobachtet werden kann (15), auch bei CF-Patienten präsent ist. Studien an Mäusen und an Zellkulturmodellen legen nahe, dass es bei der CF nach Virusinfektion zu einer erhöhten viralen Replikation und zu einer aussergewöhnlich starken Entzündungsreaktion kommt (30–32). Eine vom Schweizerischen Nationalfonds geförderte laufende Studie an der Abteilung für pädiatrische Pneumologie der Universitätsklinik für Kinderheilkunde am Inselspital in Bern untersucht die genaue klinische Relevanz und die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen von Rhinovirusinfektionen bei CF-Patienten (www.projectdb.snf.ch//webforms/frameset.aspx).

Signifikanz, präventive und therapeutische Ansätze

Es wird zunehmend klar, dass Rhinoviren nicht nur banale Schnupfererreger sind, sondern dass sie nicht selten zu schweren Atemwegsinfektionen oder zu Exazerbationen chronischer Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale und CF führen. Leider fehlen zurzeit geeignete Mittel, um Rhinoviren adäquat zu bekämpfen. Neue Erkenntnisse hinsichtlich Epidemiologie, Physiologie und klinischer Relevanz von Rhinoviren könnten zur Entwicklung neuer antiviraler thera-

peutischer Strategien beitragen. Aktive (wie z.B. für Influenza) und passive Impfungen (wie z.B. für RSV) könnten präventiv eingesetzt werden. Auch könnten in Zukunft spezifische Substanzen gegen Rhinoviren, wie das Virustatikum Plecoranil (33), der Immunmodulator Imiquimod (34) oder das rekombinante lösliche ICAM-1-Adhäsionsmolekül Tremacamra (35) eingesetzt werden. Neueste Studien zeigen, dass im klinischen Alltag gebräuchliche Substanzen, wie das Makrolidantibiotikum Azithromycin, immunmodulierende Eigenschaften besitzen, die einen Effekt gegen Rhinoviren haben könnten (36). Das bessere Verständnis hinsichtlich der Rolle von Rhinoviren bei der Entstehung von Asthma könnte zudem eingesetzt werden, um der späteren Entstehung von Asthma präventiv entgegenzuwirken oder Kinder mit hohem Risiko für die Entstehung von Asthma früh zu identifizieren und zu behandeln. Es ist zu hoffen, dass diese Fortschritte bald den Weg in den klinischen Alltag finden und die Morbidität von Rhinovirus-Atemwegsinfektionen senken werden. 

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Nicolas Regamey
Abteilung für Pädiatrische Pneumologie
Klinik für Kinderheilkunde, Inselspital
3010 Bern
Tel-031-632 21 11
E-Mail: Nicolas.Regamey@insel.ch

Literaturverzeichnis:

1. WHO. Burden of Disease Project. World Health Organization, Geneva, Switzerland 2005.
2. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002; 112 Suppl 6A: 4S–12S.
3. Sloots TP, Whitley DM, Lambert SB, Nissen MD. Emerging respiratory agents: new viruses for old diseases? *J Clin Virol* 2008; 42 (3): 233–243.
4. Regamey N, Kaiser L, Roiha HL, Deffernez C, Kuehni CE, Latzin P, et al. Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy: a community-based birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27 (2): 100–105.
5. Kaiser L, Aubert JD, Pache JC, Deffernez C, Rochat T, Garbino J, et al. Chronic rhinoviral infection in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174 (12): 1392–1399.
6. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Risk factors for lower respiratory complications of rhinovirus infections in elderly people living in the

- community: prospective cohort study. *Bmj* 1996; 313 (7065): 1119–1123.
7. Gern JE, Galagan DM, Jarjour NN, Dick EC, Busse WW. Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (3): 1159–1161.
8. El-Sahly HM, Atmar RL, Glezen WP, Greenberg SB. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with «common cold» virus infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (1): 96–100.
9. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, Papi A, Leir SH, Fraenkel DJ, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000; 181 (6): 1875–1884.
10. Regamey N, Kaiser L. Rhinovirus infections in infants: is respiratory syncytial virus ready for the challenge? *Eur Respir J* 2008; 32 (2): 249–251.
11. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (4): 293–298.
12. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; 310 (6989): 1225–1229.
13. Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002; 359 (9309): 831–834.
14. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (9): 1618–1623.
15. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006; 12 (9): 1023–1026.
16. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (7): 667–672.
17. Lemanske RF, Jr., Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (3): 571–577.
18. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322 (7283): 390–395.
19. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy – the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (1): 66–71.
20. Wat D, Doull I. Respiratory virus infections in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4 (3): 172–177.
21. van Ewijk BE, van der Zalm MM, Wolfs TF, van der Ent CK. Viral respiratory infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005; 4 Suppl 2: 31–36.
22. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, Raboudi SH, Treece DG, Taber LH, et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1999; 103 (3): 619–626.
23. Ramsey BW, Gore EJ, Smith AL, Cooney MK, Redding GJ, Foy H. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. *Am J Child* 1989; 143 (6): 662–668.
24. Wang EE, Prober CG, Manson B, Corey M, Levinson H. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1984; 311 (26): 1653–1658.
25. Johansen HK, Hoiby N. Seasonal onset of initial colonisation and chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis in Denmark. *Thorax* 1992; 47 (2): 109–111.
26. Petersen NT, Hoiby N, Mordhorst CH, Lind K, Flensburg EW, Bruun B. Respiratory infections in cystic fibrosis patients caused by virus, chlamydia and mycoplasma – possible synergism with *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70 (5): 623–628.
27. Collinson J, Nicholson KG, Cancio E, Ashman J, Ireland DC, Hammersley V, et al. Effects of upper respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51 (11): 1115–1122.
28. Olesen HV, Nielsen LP, Schiøtz PO. Viral and atypical bacterial infections in the outpatient pediatric cystic fibrosis clinic. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41 (12): 1197–1204.
29. Wat D, Gelder C, Hibbitts S, Cafferty F, Bowler I, Pierrepont M, et al. The role of respiratory viruses in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7 (4): 320–328.
30. Colasurdo GN, Fullmer JJ, Elidemir O, Atkins C, Khan AM, Stark JM. Respiratory syncytial virus infection in a murine model of cystic fibrosis. *J Med Virol* 2006; 78 (5): 651–658.
31. Zheng S, De BP, Choudhary S, Comhair SA, Goggans T, Slee R, et al. Impaired innate host defense causes susceptibility to respiratory virus infections in cystic fibrosis. *Immunity* 2003; 18 (5): 619–630.
32. Seki M, Higashiyama Y, Tomono K, Yanagihara K, Ohno H, Kaneko Y, et al. Acute infection with influenza virus enhances susceptibility to fatal pneumonia following *Streptococcus pneumoniae* infection in mice with chronic pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Exp Immunol* 2004; 137 (1): 35–40.
33. Hayden FG, Herrington DT, Coats TL, Kim K, Cooper EC, Villano SA, et al. Efficacy and safety of oral pleconaril for treatment of colds due to picornaviruses in adults: results of 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (12): 1523–1532.
34. Clejan S, Mandrea E, Pandrea IV, Dufour J, Japa S, Veazey RS. Immune responses induced by intranasal imiquimod and implications for therapeutics in rhinovirus infections. *J Cell Mol Med* 2005; 9 (2): 457–461.
35. Hayden FG, Gwaltney JM, Jr., Colonno RJ. Modification of experimental rhinovirus colds by receptor blockade. *Antiviral Res* 1988; 9 (4): 233–247.
36. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J*. 2010 (Epub ahead of print).