

**Humane-Metapneumovirus- und Respiratory-Syncytial-Virus-  
Infektionen. Ein Vergleich des klinischen Verlaufes bei  
hospitalisierten Kindern.**

Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Anja Wilkesmann  
aus Marburg  
2006

Angefertigt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn

[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

1. Gutachter: Prof. Dr. U. Bode

2. Gutachterin: Prof. Dr. A. Eis-Hübinger

Tag der mündlichen Prüfung: 24.04.2006

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn

Abteilung für pädiatrische Hämatologie/Onkologie

Direktor: Prof. Dr. U. Bode

Für meine Eltern



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	Seite 6
1. Einleitung	Seite 7
2. Fragestellung	Seite 8
3. Material und Methoden	Seite 8
4. Ergebnisse	Seite 14
5. Diskussion	Seite 28
6. Zusammenfassung	Seite 44
7. Limitationen der Studie	Seite 46
Literaturverzeichnis	Seite 47
Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	Seite 51
Danksagung	Seite 53
Weitere Arbeiten zum Thema hMPV	Seite 54
Lebenslauf	Seite 55

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AZ	Allgemeinzustand
AOM	Akute Otitis media
CHD	Angeborene Herzerkrankung
CLD	Chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen
CPAP	Kontinuierliche Atemunterstützung mit geregelterm Gasfluss und Spitzendruck (Tubus/Maske, keine endotracheale Intubation)
FG	Frühgeborenes
GG	Geburtsgewicht
GK	Gesamtkollektiv
hMPV	Humanes Metapneumovirus
IOL	Infekt der oberen Luftwege
k.A.	Keine Angaben
m	Männlich
MW	Mittelwert
NG	Neugeborenes
RSV	Respiratory Syncytial Virus
RSW	Rachenspülwasser
rt-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
RTX	Röntgen-Thorax-Aufnahme
SD	Standardabweichung
SI	Klinischer Schweregradindex
SSW	Schwangerschaftswoche
VAI	Virale Atemwegsinfektion

## 1. Einleitung

Das humane Metapneumovirus (hMPV) wurde 2001 von van den Hoogen et al. entdeckt (van den Hoogen et al., 2001). Es gehört zur Paramyxovirus-Familie und ist eng verwandt mit dem Pneumovirus Respiratory Syncytial Virus (RSV). Als weltweit verbreiteter Erreger viraler Atemwegsinfektionen (VAI) im Kindes- und Erwachsenenalter (Crowe, 2004; van den Hoogen et al., 2004; Williams et al., 2004) verursacht hMPV obstruktive Bronchitiden (Jarri et al., 2002; Schildgen et al., 2004), Bronchiolitiden und Pneumonien vor allem bei Kleinkindern in den ersten 36 Lebensmonaten und zeigt eine ähnliche klinische Symptomatik sowie wahrscheinlich eine ähnliche Verteilung der Risikofaktoren wie RSV (Black, 2003; Meissner, 2003; Ogra, 2004). Die Hospitalisierungsrate bei hMPV-Infektionen und das Risiko ernster Komplikationen scheinen bei Frühgeborenen (FG) mit einer chronischen Lungenerkrankung (Ulloa-Gutierrez et al., 2004), bei Kindern mit hämodynamisch relevantem Vitium oder neuromuskulären Erkrankungen (Panitch, 2004) sowie bei Patienten mit Immunsuppression nach peripherer Stammzell- oder Organtransplantation (Ison et al., 2002; Pelletier et al., 2002) höher zu sein.

Nosokomiale hMPV-Infektionen durch direkte oder indirekte Übertragung sind schwer zu identifizieren, da noch kein zuverlässiger Antigen-Test zu Verfügung steht und es noch keine allgemein akzeptierte Inkubationszeit gibt (Crowe, 2004).

Die vorliegende Studie berichtet über 88 hospitalisierte pädiatrische Patienten mit hMPV-Infektion. Von diesen Patienten wurde Rachenspülwasser (RSW) zur Diagnostik von Atemwegsinfektionen gewonnen. Diese Diagnostik wird am Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn in den Monaten September bis Mai routinemäßig bei allen hospitalisierten Patienten mit den klinischen Symptomen eines Luftwegsinfekts durchgeführt. Die Studie umfasst zwei aufeinander folgende Saisons mit prospektiver Surveillance. Die RSW-Proben wurden primär zur Respiratory Syncytial Virus-Diagnostik gewonnen. (DSM RSV Paed© 2002-2004, <http://www.dsmrsvpaed.de>).

## 2. Fragestellung

- (1) Retrospektive Beschreibung der monozentrischen Infektionsepidemiologie (stationär behandelte Säuglinge, Kinder und Jugendliche mit **hMPV-Infektion**) über zwei Saisonverläufe (01.10.2002-30.04.2003 und 01.10.2003-30.04.2004).
- (2) Ermittlung des Anteils der Patienten mit Risikofaktoren (analog zur RSV-Infektion).
- (3) Ermittlung der Verteilung der klinischen Symptome und der laborchemischen Parameter bei Aufnahme bzw. Diagnose der hMPV-Infektion.
- (4) Ermittlung der radiologischen Diagnosen und des diagnostischen Ertrags der Röntgendiagnostik.
- (5) Ermittlung der Komplikationen im Verlauf der hMPV-Infektion.
- (6) Ermittlung der durchgeführten therapeutischen Interventionen.
- (7) Vergleich der hMPV-Patienten mit einer Vergleichsgruppe von RSV-Patienten (matched pair Analyse).

## 3. Material und Methoden

### Einschlusskriterien und Überwachungsmethoden

Alle Patienten mit einer virologisch bestätigten hMPV-Infektion und mindestens 24 Stunden stationärer Behandlung wurden unabhängig von Alter und chronischen Grunderkrankungen in die Studie aufgenommen. Der prospektive Beobachtungszeitraum umfasste in beiden Jahren sieben Monate (Oktober bis April).

Aus den Patientenakten wurden mit einem standardisierten Erfassungsbogen klinische und laborchemische Parameter extrahiert und in ein MS-Excel® Alias der DSM RSV Paed© Datenbank eingegeben. Alle Daten wurden von einem infektiologisch versierten Facharzt für Kinderheilkunde kontrolliert und alle radiologischen Diagnosen wurden ein zweites Mal von einem Kinderradiologen bestätigt, der keinen Zugriff auf die klinischen Daten hatte.



Das Studienprotokoll der methodisch zugrunde liegenden DSM RSV Paed© Studie ist von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn geprüft und genehmigt worden.

### **Definitionen**

Als Frühgeborene wurden Kinder mit einem Gestationsalter < 37 Schwangerschaftswochen bezeichnet. Das klinische Bild und der Verlauf der Erkrankung (z.B. Bronchitis, Bronchiolitis, zentrale Pneumonie, Lobärpneumonie, Lungenversagen) wurden von einem der behandelnden Ärzte zu einer klinischen Diagnose zusammengefasst, die die gesamte Episode der hMPV- bzw. RSV-Infektion beinhaltet.

In der DSM RSV Paed© Studie umfasst die Diagnose „Bronchiolitis“ nur Säuglinge mit schwerer Atemwegsobstruktion, Tachydyspnoe, Hypoxämie und Überblähung der Lunge ohne pneumonische Infiltrate in der Röntgen-Thorax-Aufnahme.

Eine Infektion der unteren Luftwege wurde nur dann als „Pneumonie“ dokumentiert, wenn die von einem Kinderradiologen befundete Röntgen-Thorax-Aufnahme (RTX) die klinische Diagnose bestätigte. Perihiläre und peribronchiale Infiltrationen führten zu der Diagnose „zentrale Pneumonie“, lobäre Infiltrate mit oder ohne Pleuraerguß wurden als „sonstige Pneumonie“ dokumentiert. Atelektasen wurden nicht als pneumonische Infiltrationen gewertet.

Vitalparameter wie Atemfrequenz und Sauerstoff-Sättigung wurden mit altersbezogenen Normwerten verglichen, um Patienten mit Tachypnoe oder Hypoxämie zu identifizieren. Die Datenbank erlaubt eine kombinierte Analyse von klinischen und laborchemischen Parametern: die Kombination aus „reduzierter Allgemeinzustand + Tachypnoe + Hypoxämie + Obstruktion + Einziehungen“ führt zur Kategorie „klinischer Verdacht auf Pneumonie oder Bronchiolitis“. Zeigten die Laborwerte eines Patienten eine Leukozytose (> 15.000/ $\mu$ l) und eine Linksverschiebung (> 15% Stabkernige) in Kombination mit einem erhöhtem C-reaktiven Protein >20 mg/l, wurde der Fall als „Verdacht auf bakterielle Superinfektion“ gewertet. Bei der Diagnose „akute Otitis media“ wurde nur ein ausgeprägter Lokalbefund akzeptiert, nicht die häufig zu beobachtende Begleitotitis bei viralem Infekt.

### **Virologische Methoden**

Das Rachenspülwasser wurde mit einem sterilen Absaugkatheter und einer Sekretfalle nach nasaler Verabreichung von 2-5 ml steriler isotoner NaCl-Lösung gewonnen. Das Volumen des gewonnenen Aspirates beträgt ca. 2-3 ml. Die Indikation zur Durchführung eines Rachenspülwassers wurde von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten gestellt, die einer schriftlichen Leitlinie zum Management von RSV-Infektionen folgten. Die Leitlinie legt fest, dass bei jedem Patienten mit den Symptomen eines viralen Luftwegsinfekts während der Surveillance-Periode mindestens ein RSW gewonnen werden soll. Die Anzahl der Untersuchungen ist seit 1999 kontinuierlich gestiegen, was eine hohe Vigilanz beim Behandlungsteam anzeigt und eine nahezu vollständige Erfassung aller symptomatischen Patienten wahrscheinlich macht.

Alle hier beschriebenen hMPV-Fälle wurden mittels rt-PCR diagnostiziert wie bereits andernorts geschildert (Schildgen et al., 2004; Schildgen et al., 2005; Viazov et al., 2003).

RSV und Influenza-Virus-A/B-Infektionen wurden mit einem Antigen-ELISA (Becton-Dickinson Directigen©, Becton Dickinson & Comp., Sparks, Md.) (Reina et al., 2004) und Zellkultur mit MS (permanent monkey-derived cell line) und MDCK (madine-darby-canine-kidney)-Zellen diagnostiziert.

Die visuelle Kontrolle auf einen zytopathischen Effekt erfolgte alle zwei Tage für mindestens 2 Wochen.

Die Rate der falsch-negativen Antigenteste betrug verglichen mit den Ergebnissen der Zellkultur im Zeitraum 1999-2002 weniger als 2%.

### **Klinischer Schweregrad, Schweregrad-Index, Mortalität**

McIntosh et al. (1993) haben eine klinisch relevante und praktikable Einteilung für den klinischen Schweregrad einer RSV-Infektion eingeführt, die in der vorliegenden Studie auf hMPV übertragen wurde (1 = mechanische Beatmung aufgrund der hMPV-Infektion, 2 = Sauerstoff-Vorlage notwendig, keine mechanische Beatmung, 3 = nur supportive Therapie, kein Sauerstoff notwendig). Verläufe mit CPAP-Atemhilfe (continuous positive airway pressure) wurden als Schweregrad 2 bewertet. Zusätzlich wurde für Patienten, die unter mechanischer Beatmung eine hMPV-Infektion erwarben, der Schweregrad 4 etabliert, wenn die Beatmung in keinem Zusammenhang mit der hMPV-Infektion stand.

Der klinische Schweregrad-Index (SI) beschreibt die Schwere eines Krankheitsverlaufes bei viraler Atemwegsinfektion in einer bestimmten Population, z.B. alle Patienten einer Saison bzw. Patienten verschiedener Untergruppen. Der SI entspricht dem Anteil der Patienten, die mindestens Sauerstoff-Vorlage benötigten, im Verhältnis zu den Grad 3 Episoden ( $\text{Grad 3} / [\text{Grad 2} + \text{Grad 1}]$ ).

Ist der SI einer bestimmten Population kleiner als 1, bedeutet dies, dass mindestens 50% dieser Population Sauerstoff-bedürftig waren. Je kleiner der SI, desto höher ist der mittlere klinische Schweregrad.

### **Matched-pair-Analyse**

Von den hMPV infizierten Patienten wurden 48 ohne Hinweis auf eine RSV-Infektion (negative Resultate aus Antigentest und Zellkultur) mit 48 hMPV-negativen, RSV-positiven (Antigentest und Zellkultur) Patienten aus dem Gesamtkollektiv der DSM RSV Päd© Studie verglichen. Es war nicht möglich, einen vergleichbaren RSV-positiven, hMPV-negativen Patienten für ein 15-jähriges Mädchen mit Noonan-Syndrom, erworbenem Evans-Syndrom und schweren neurologischen Auffälligkeiten unter oraler immunsuppressiver Therapie mit Cyclophosphamid zu finden.

Für 48 Patienten standen jedoch vergleichbare RSV-positive, hMPV-negative Patienten mit entsprechenden Daten für Lebensalter, Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geschlecht, Saison und Grunderkrankung (z.B. chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen) zur Verfügung. Die Basisdaten der beiden Vergleichsgruppen zeigt Tabelle 1:

**Tab. 1:** Vergleich der Basisdaten von 48 hMPV+ Patienten mit 48 gematchten RSV+, hMPV-negativen Patienten (matched pairs)

Item	hMPV+	RSV+	p-Werte
Geschlecht m (%)	27 (56,3)	29 (60,4)	0,68
Alter bei Diagnose (Tage)			
MW ± SD	1158 ± 1445	907 ± 976	0,85
Median	500	656	
Schwangerschaftswoche			
MW ± SD	37,0 ± 4,7	37,2 ± 4,7	0,88
Median	39	39	
Geburtsgewicht (g)			
MW ± SD	3066 ± 1152	2871 ± 1008	0,1
Median	3585	3280	
Z. n. Beatmung	10	11	0,81
Chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen <sup>1</sup>	6	6	1
Medikamentöse Behandlung der CLD 6 Monate vor Diagnose	4	6	0,5
Sauerstoff-Therapie vor Diagnose	4	3	1
Peripartale Asphyxie	1	2	1
Frühgeborene	12	13	0,82
Geburtsgewicht < 1500g	8	7	0,78
Geburtsgewicht < 1000g	5	5	1
Angeborenes Vitium cordis <sup>2</sup>	1	2	1

<sup>1</sup> Vormalig Bronchopulmonale Dysplasie (BPD).

<sup>2</sup> Nur als solches dokumentiert, falls hämodynamisch relevant.

**Statistische Analyse**

Es wurde SPSS 11.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) verwendet. Der Vergleich mehrerer Gruppen wurde mit folgenden analytischen Methoden durchgeführt ( $p < 0.05$  wurde als signifikant angenommen, Signifikanzteste waren zweiseitig):

- $\chi^2$ -Test und Fisher-Exact-Test: Vergleich kategorialer und ordinaler Daten.

-t-Test: Mittelwertvergleich normalverteilter Daten.

-U-Test: Vergleich der Mediane quantitativer Daten.

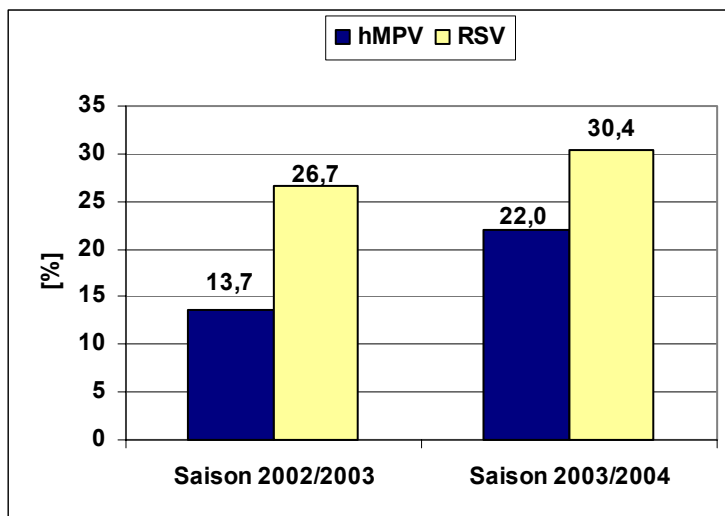
Im Folgenden beziehen sich alle p-Werte auf das Signifikanz-Niveau der Unterschiede zwischen ausschließlich hMPV-positiven und ausschließlich RSV-positiven Patienten, sofern nicht anders gekennzeichnet. Zur Vereinfachung werden diese beiden Gruppen als hMPV+ und RSV+ bezeichnet.

## 4. Ergebnisse

Insgesamt wurden in den Saisons 2002/2003 und 2003/2004 632 RSW-Proben retrospektiv mit einer rt-PCR-Methode (Schildgen et al., 2004, Viazov et al., 2003) auf hMPV untersucht. 300 Proben stammten aus der Saison 2002-2003 und 332 aus der Saison 2003-2004. In 114 dieser Proben (18,0%) fand sich hMPV (mehrere Proben des selben Patienten ausgeschlossen). 2002-2003 waren 41 (13,7%) der Proben und 2003-2004 73 (22,0%) der Proben hMPV-positiv.

Bezogen auf die gleichen Surveillanceperioden wurden 2002-2003 n = 80 (26,7%) und 2003-2004 n = 101 (30,4%) stationär behandelte RSV-Infektionen erfasst und prospektiv dokumentiert.

**Abb. 1:** Prozentualer Anteil hMPV- und RSV-positiver Proben an allen untersuchten RSW-Proben (n=632)



Bezogen auf 100 Aufnahmen (auf 1000 Patiententage) während der Saison ergibt sich für die hMPV-Infektionen eine Inzidenz (eine Inzidenzdichte) von 2,3 (4,0) für 2002-2003 und von 3,7 (6,1) für 2003-2004.

Zusätzlich zu den 114 positiven Befunden aus den Saisons 2002/2003 und 2003/2004 wurden 5 hMPV-positive Patienten aus der Saison 2001/2002 in das Gesamtkollektiv

aufgenommen (noch keine systematische Erfassung hMPV-positiver Patienten in dieser Saison).

Ausgehend von diesen 119 hMPV+ Proben konnten insgesamt 88 klinische Verläufe bei 88 stationär behandelten Patienten mit hMPV-Infektion nach dem standardisierten Vorgehen der DSM RSV Paed© Studie analysiert werden (Patientenakten waren verfügbar, Daten ausreichend dokumentiert); diese sollen im Folgenden als Gesamtkollektiv (GK) bezeichnet werden.

49 (55,7%) der Patienten des GK waren männlich, das mittlere Lebensalter ( $\pm$ SD) zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 967 Tage ( $\pm$  1310 Tage), Median 471 Tage, Range 32 – 6506 Tage, das mittlere Gestationsalter bei Geburt ( $\pm$ SD) betrug 37,0 Wochen  $\pm$  4,5 Wochen, Median 39 Wochen.

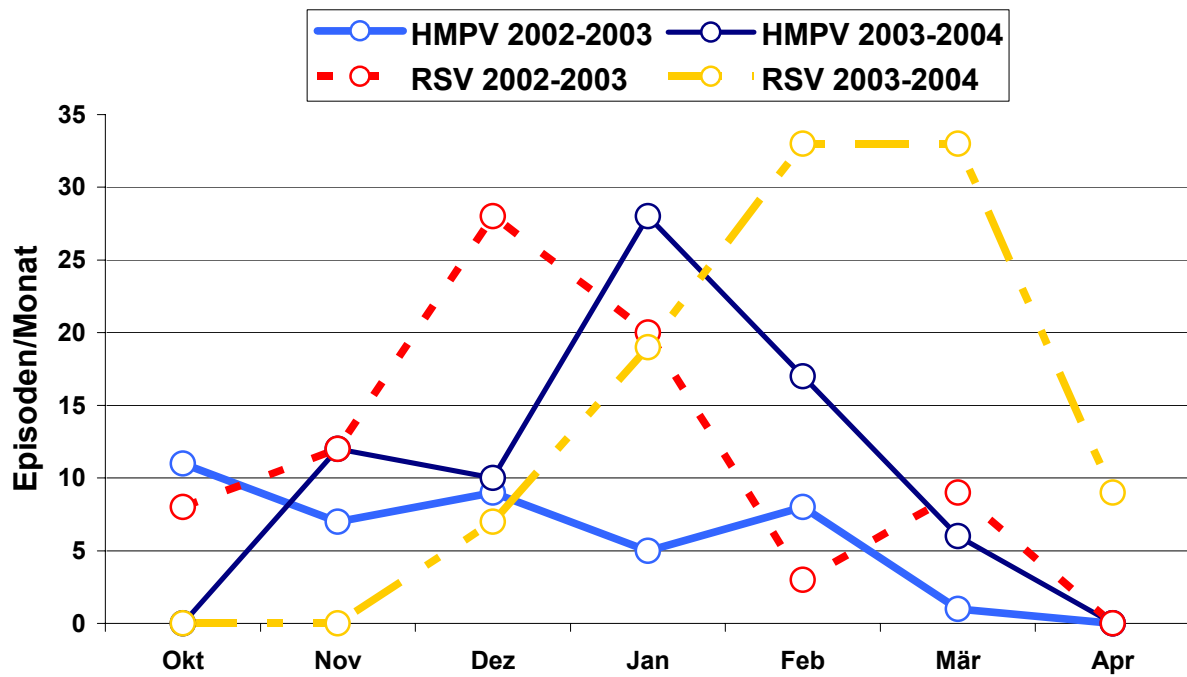
Nach Altersgruppen ergab sich folgende Verteilung: Neugeborene ( $\leq$  4 Lebenswochen) n = 0 (0%), 5 Wochen-5 Monate n = 16 (18,2%), 6-12 Monate n = 20 (22,7%), 13-24 Monate n = 21 (23,9%),  $>$ 24 Monate n = 31 (35,2%). Somit traten mehr als die Hälfte (mehr als ein Drittel) aller hMPV-Episoden bei Patienten auf, die zum Zeitpunkt der Infektion älter als 12 Monate (älter als 24 Monate) waren.

In 49 Fällen (55,7%) handelte es sich um reine hMPV-Infektionen (im Folgenden hMPV+). Bei 39 (44,3%) wurde mindestens ein weiteres Virus nachgewiesen (plus RSV n = 26 (29,5%), plus Influenza-Virus n = 4 (4,5%), plus RSV und Influenza-Virus n = 9 (10,2%).

### **Saisonverlauf**

Abb. 2 zeigt den Saisonverlauf für die beiden konsekutiven Beobachtungsperioden in den Wintermonaten 2002-2003 sowie 2003-2004 (Oktober bis April). Während der Saison 2002-2003 zeigte sich eine kontinuierlich anhaltende hMPV-Aktivität (Anzahl der Episoden pro Monat) mit einem leichten peak im Oktober; 2003-2004 begann die Saison im November und erreichte mit 28 hospitalisierten Patienten ein deutliches Maximum im Januar. Der korrespondierende Verlauf der RSV-Saison 2002-2003 zeigt einen Höhepunkt im Dezember (28 hospitalisierte Patienten), im folgenden Winter begann die RSV-Saison im Dezember und erreichte im Februar und März ein Maximum (je 33 Patienten).

**Abb. 2:** Zeitlicher Verlauf der hMPV- und RSV-Saison in den Wintermonaten 2002-2003 und 2003-2004 (Oktober bis April)

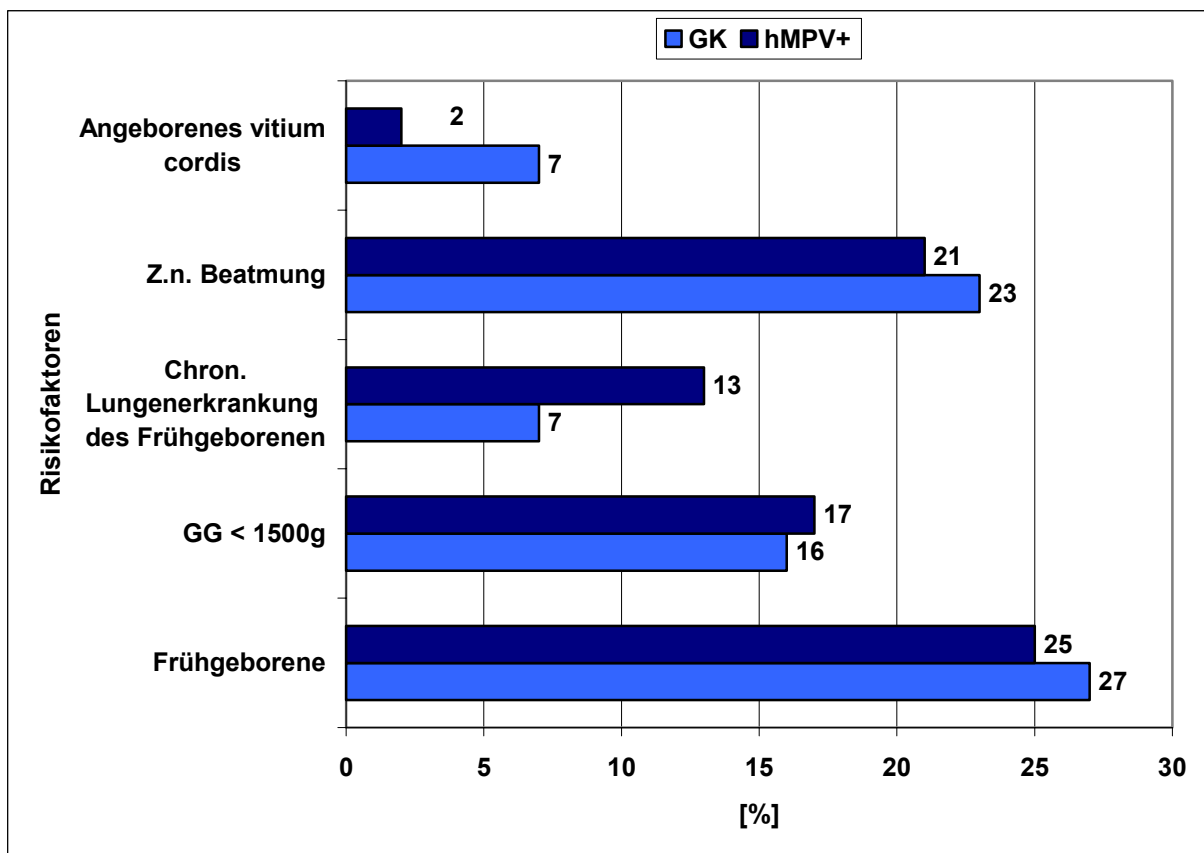




## Risikofaktoren

Bei 40 von 88 dokumentierten hMPV-Infektionen (45,5%) lag beim Patienten – in Analogie zur RSV-Infektion (Meissner, 2003) - mindestens ein Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf vor. Abb. 3 zeigt die prozentuale Verteilung der einzelnen Risikofaktoren für das Gesamtkollektiv sowie die Subgruppe der ausschließlich hMPV-positiven Patienten.

**Abb. 3:** Prozentuale Verteilung der Risikofaktoren<sup>3</sup>: GK n=88, hMPV+ n=48



Im GK handelte es sich bei n = 24 (27,3%) um Frühgeborene, bei n = 14 (15,9%) lag das Geburtsgewicht unter 1500g (bei n= 7 [8,0%] unter 1000g) und n = 5 (5,7%) hatten bei Geburt ein Gestationsalter unter 28 Schwangerschaftswochen. Bei sechs Patienten (6,8%) bestand eine chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen (CLD), wovon vier (4,5%) in den letzten 6 Monaten vor der hMPV Infektion aufgrund ihrer CLD mit Sauerstoff oder Diuretika behandelt wurden.

<sup>3</sup> Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Prozentanteile ohne Dezimalstelle gerundet.

Zwanzig Patienten (22,7%) waren zuvor und unabhängig von der akuten Infektion mindestens einmal intubiert und beatmet worden<sup>4</sup>, bei sechs (6,8%) bestand ein hämodynamisch relevantes Vitium<sup>5</sup>.

Von allen Patienten litten 4,5% (n=4) an Asthma bronchiale, 1,1% (n=1) an Cystischer Fibrose. Unter den 88 Episoden traten drei (3,4%) bei Kindern mit hämatologisch-onkologischer Grunderkrankung auf, von denen sich eines noch in der intensiven Phase der zytotoxischen Behandlung befand.

In der Untergruppe der ausschließlich hMPV positiven Patienten zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Risikofaktoren: Ein Viertel der Patienten waren Frühgeborene, bei 17% lag das Geburtsgewicht unter 1500g, bei 13% bestand eine chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen.

### **Symptomatik und Diagnosen**

Die klinische Symptomatik der drei analysierten Kollektive (GK, hMPV+ und RSV+) zum Zeitpunkt der Infektion ist in Tabelle 2 dargestellt.

Apnoen kamen in 10,2% (GK), 14,6% (hMPV+) bzw. in 8,3% (RSV+) der Fälle vor. Bei ausschließlicher Betrachtung der Frühgeborenen in den einzelnen Gruppen (GK n=24, hMPV+ n=12, RSV+ n=13) zeigten sich Apnoen mit einer Häufigkeit von 29,2%, 41,7% und 30,8%. Bei den beschriebenen Krampfanfällen handelte es sich um Fieberkrämpfe oder um Krampfanfälle bei Patienten mit vorbeschriebener Epilepsie. Es wurden nur akute Otitiden (AOM) mit ausgeprägtem Lokalbefund gezählt. Zwischen den einzelnen Gruppen bestanden in der Häufigkeit der einzelnen Symptome keine signifikanten Unterschiede.

Die Entlassungsdiagnose bei 47,9% der hMPV+ Patienten war „obstruktive Bronchitis“, 20,8% bekamen die Diagnose „Infektion der oberen Luftwege“, 10,4% „sonstige Pneumonie“, je 8,3% „Krupp“ oder „akute Otitis media“, je 6,3% „zentrale Pneumonie“, „Fieberkrampf“, „Apnoe-Bradykardie-Syndrom“ oder „Asthma bronchiale“, je 1,9% „Serositis“, „Harnwegsinfekt“ oder „Enzephalitis“<sup>6</sup>.

In der Gruppe der RSV+ Patienten wurden 43,8% mit „obstruktiver Bronchitis“ diagnostiziert, 20,8% mit „zentraler Pneumonie“, 16,7% mit „Infektion der oberen

<sup>4</sup> Hierzu zählt auch die kurzzeitige Beatmung im Rahmen eines operativen Eingriffs.

<sup>5</sup> Ein persistierender Ductus arteriosus Botalli wurde nur dann berücksichtigt, wenn er hämodynamisch relevant war, zu einer deutlichen klinischen Verschlechterung des Kindes geführt hatte und durch medikamentöse oder operative Intervention verschlossen werden musste.

<sup>6</sup> Mehrfachnennungen möglich.

Luftwege“, 14,6% mit „akuter Otitis media“, je 4,2% mit „sonstiger Pneumonie“, „Krupp“ oder „Apnoe“ und 2,1% mit „Asthma bronchiale“<sup>7</sup>.

**Tab. 2:** Prozentuale Verteilung der klinischen Symptomatik bei Diagnose<sup>8</sup>

	GK	hMPV +	RSV +	
AZ reduziert	89	85	92	-
AZ gut	10	13	6	-
AZ unverändert	1	2	2	-
Akute Otitis media <sup>9</sup>	5	8	15	p=0,34
Apnoe	10	15	8	p=0,34
Arrhythmie	5	6	0	p=0,24
Husten	67	65	75	p=0,27
Fieber (>38.5°C)	42	38	35	p=0,83
Hypoxämie <sup>10</sup>	31	33	21	p=0,17
Einziehungen	40	38	38	p=1,00
Krampfanfälle	7	6	4	p=1,00
Stridor	13	10	13	p=0,75
Tachypnoe <sup>11</sup>	64	65	73	p=0,38

<sup>7</sup> Mehrfachnennungen möglich.

<sup>8</sup> Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Prozentanteile ohne Dezimalstelle gerundet.

<sup>9</sup> Akzeptiert wurde nur ein ausgeprägter Lokalbefund, nicht die Begleitotitis bei viralem Infekt.

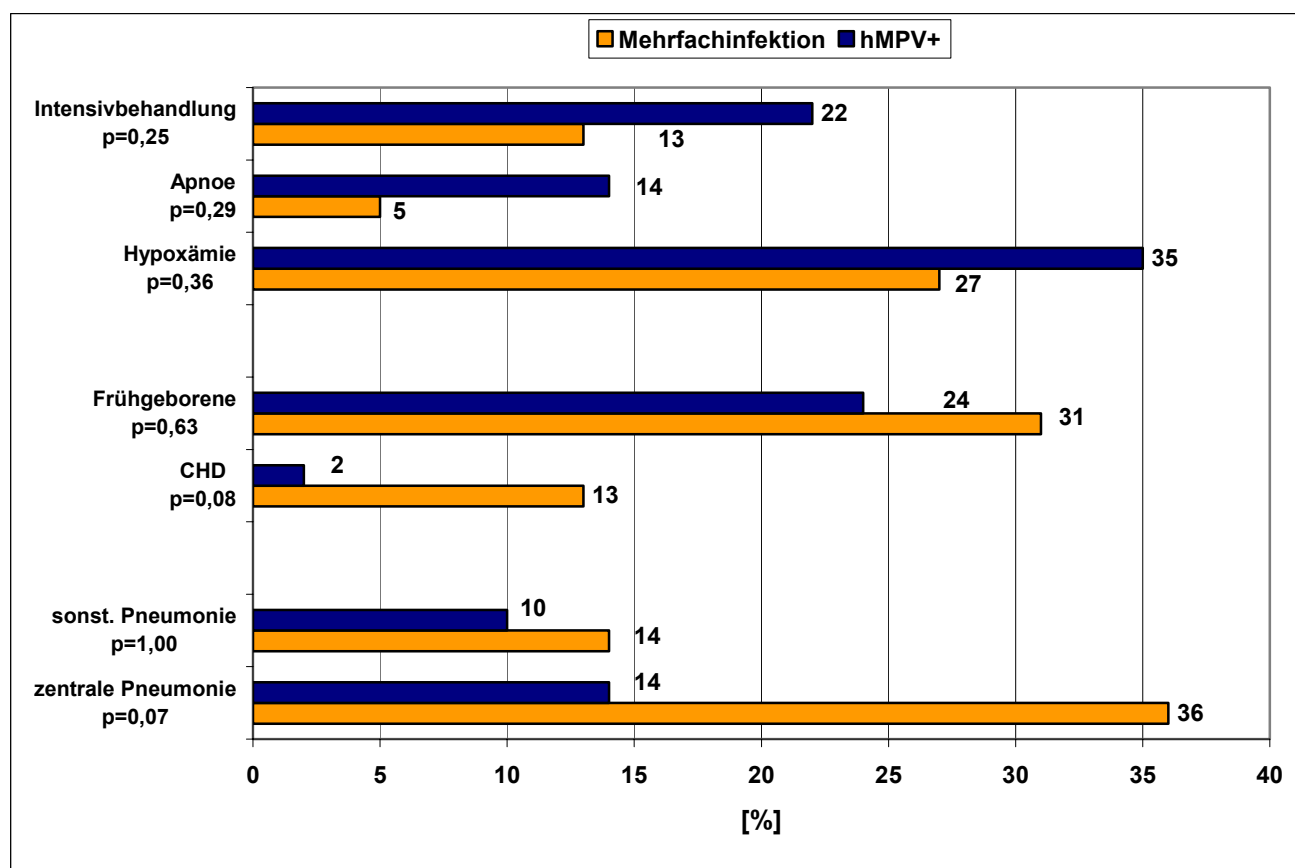
<sup>10</sup> Bei Frühgeborenen wird bis zum Erreichen der 39.SSW ein unterer Normwert der Sauerstoffsättigung von  $\leq 85\%$  für das Kriterium Hypoxämie angenommen.

<sup>11</sup> Bemessen an den altersentsprechenden Normalwerten.

## Koinfektionen

Von den 88 Patienten des Gesamtkollektivs waren 39 (44,3%) gleichzeitig mit mindestens einem weiteren viralen Erreger (RSV, Influenza-Virus) infiziert. Im Vergleich mit den hMPV+ Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Risikofaktoren, Symptomen, radiologischen Befunden und Schweregrad der Erkrankung (siehe Abb. 4 und 5). Es zeigte sich jedoch eine Tendenz zu einem höheren Anteil an zentralen Pneumonien bei Kindern mit Koinfektionen ( $p=0,07$ ).

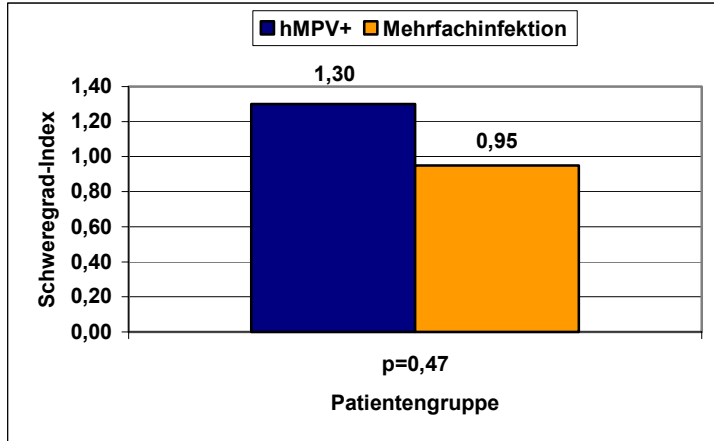
**Abb. 4:** Komplikationen, Risikofaktoren und rad. Diagnose bei hMPV+ und mehrfachinfizierten Patienten<sup>12</sup> (%)<sup>13</sup>



<sup>12</sup> Die radiologischen Diagnosen beziehen sich auf den Anteil aller durchgeführten Röntgen-Thorax-Aufnahmen.

<sup>13</sup> Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Prozentanteile ohne Dezimalstelle gerundet.

**Abb. 5:** Klinischer Schweregrad-Index hMPV+ und mehrfachinfizierter Patienten

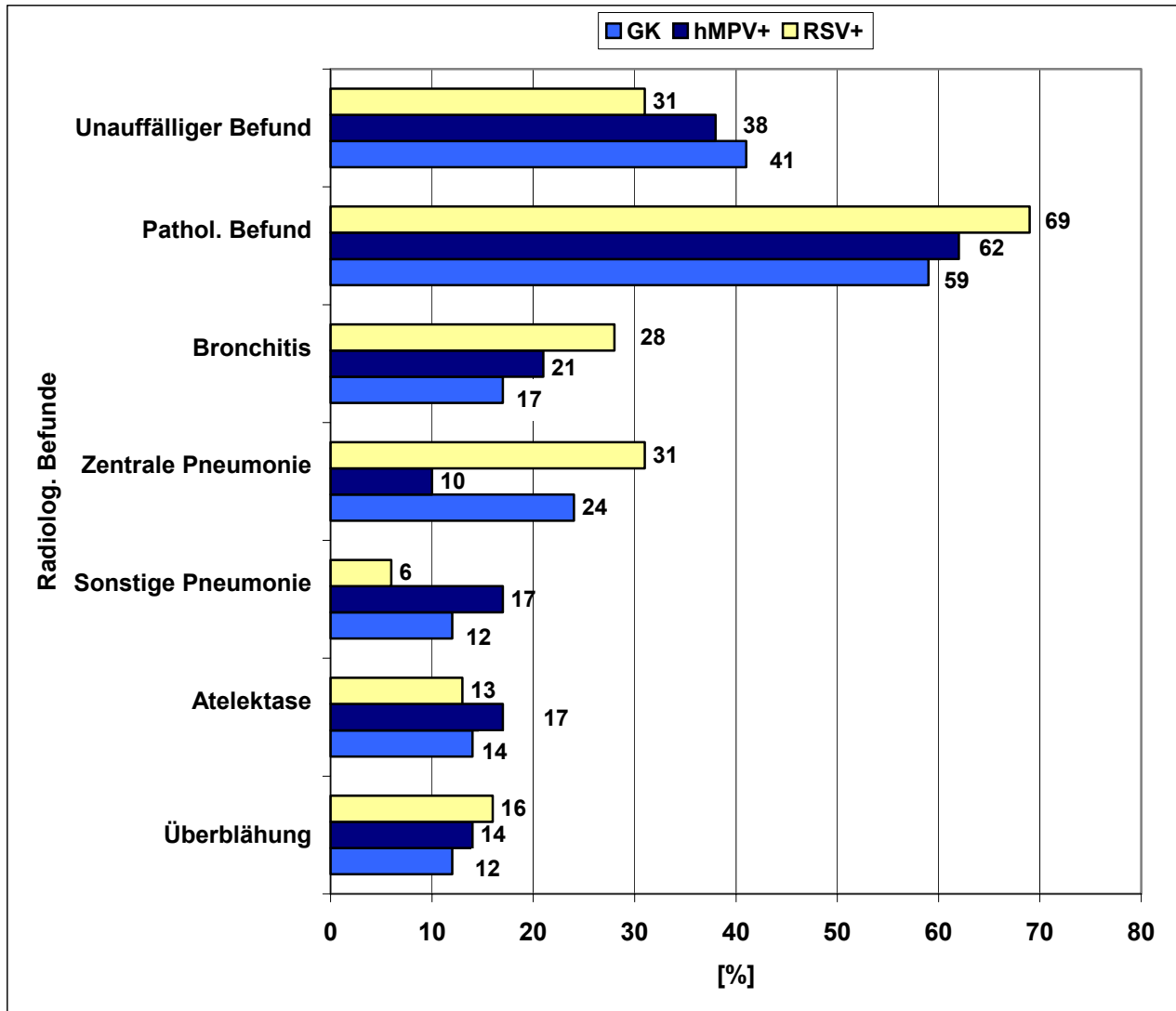


### Röntgenbefunde

Die Verteilung der im zeitlichen Kontext zur hMPV-Infektion erhobenen radiologischen Befunde zeigt Abb. 6. Bei 58 von 88 hMPV-Infektionen (65,9%) wurde mindestens ein Röntgenbild des Thorax durchgeführt, in der Gruppe der hMPV+ Patienten waren es 29 (60,4%) und in der RSV+ Gruppe 32 (66,7%) ( $p=0,53$ ).

Der Anteil der zumindest kontrollbedürftigen Befunde an allen Aufnahmen betrug 58,6%, 62,1% und 68,7% ( $p=0,58$ ). Weder der höhere Anteil der zentralen Pneumonien der RSV+ Gruppe (10 vs. 3, 31,3% vs. 10,3%,  $p=0,06$ ) noch das Überwiegen sonstiger Pneumonien in der hMPV+ Gruppe (5 vs. 2; 17,2% vs. 6,3%,  $p=0,24$ ) waren statistisch signifikant.

**Abb. 6:** Prozentuale Verteilung der radiologischen Befunde<sup>14</sup> (%)<sup>15</sup>  
(GK=58 RTX, hMPV+=29 RTX, RSV+=32 RTX)<sup>16</sup>



<sup>14</sup> Als ‚Sonstige Pneumonien‘ wurden alle nicht zentralen Pneumonien bezeichnet, die mit lobären oder segmentalen Infiltraten einhergehen.

<sup>15</sup> Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Prozentanteile ohne Dezimalstelle gerundet.

<sup>16</sup> Die radiologischen Diagnosen beziehen sich auf den Anteil aller durchgeführten Röntgen-Thorax-Aufnahmen.

### **Laborbefunde zum Zeitpunkt der Infektion (Diagnose)**

Die mittlere Zahl der Leukozyten ( $\pm$ SD, Median, Range) im peripheren Blut war zum Zeitpunkt der hMPV-Infektion sowohl im GK als auch in der hMPV+ Gruppe diskret erhöht:

GK: 11.371/ $\mu$ l  $\pm$  4.663/ $\mu$ l, 10.850/ $\mu$ l, 300-25.000/ $\mu$ l;

hMPV+: 11.275/ $\mu$ l  $\pm$  4.628/ $\mu$ l, 11.800/ $\mu$ l, 300-25.000/ $\mu$ l.

Außerdem zeigte der mittlere Anteil der stabkernigen Granulozyten in beiden Gruppen eine leichte Linksverschiebung:

GK: 11,7%  $\pm$  8,9%, Median 10%, max. 62%,

hMPV+: 11,7%  $\pm$  9,7%, Median 10%, max. 62%.

Die korrespondierenden Werte in der gematchten RSV+ Gruppe lagen für die mittlere Leukozytenzahl ( $\pm$ SD, Median, Range) bei 12.128/ $\mu$ l ( $\pm$  6482/ $\mu$ l, 10.500/ $\mu$ l, 1.700/ $\mu$ l-32.100/ $\mu$ l) und für den mittleren Anteil der Stabkernigen ( $\pm$ SD, Median) bei 9,5% ( $\pm$  10,4%, 6,5%).

Der Mittelwert des C-reaktiven Proteins im Serum zum Zeitpunkt der Infektion wurde wie folgt bestimmt ( $\pm$ SD, Median, maximaler Wert):

Gesamtkollektiv: 23,9mg/l ( $\pm$  35,6mg/l, 14,1mg/l, max. 166mg/l);

hMPV+: 23,5mg/l ( $\pm$  37,4mg/l, 11,3mg/l, max. 160mg/l).

RSV+:14,2mg/l ( $\pm$  29,7mg/l, 0mg/l, max. 140mg/l).

Weder bei den Leukozyten ( $p=0,96$ ) noch beim Anteil der stabkernigen Granulozyten ( $p=0,07$ ) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen hMPV+ und RSV+, jedoch war der Median der CRP-Werte in der Gruppe der hMPV+ Patienten signifikant höher ( $p=0,004$ ).

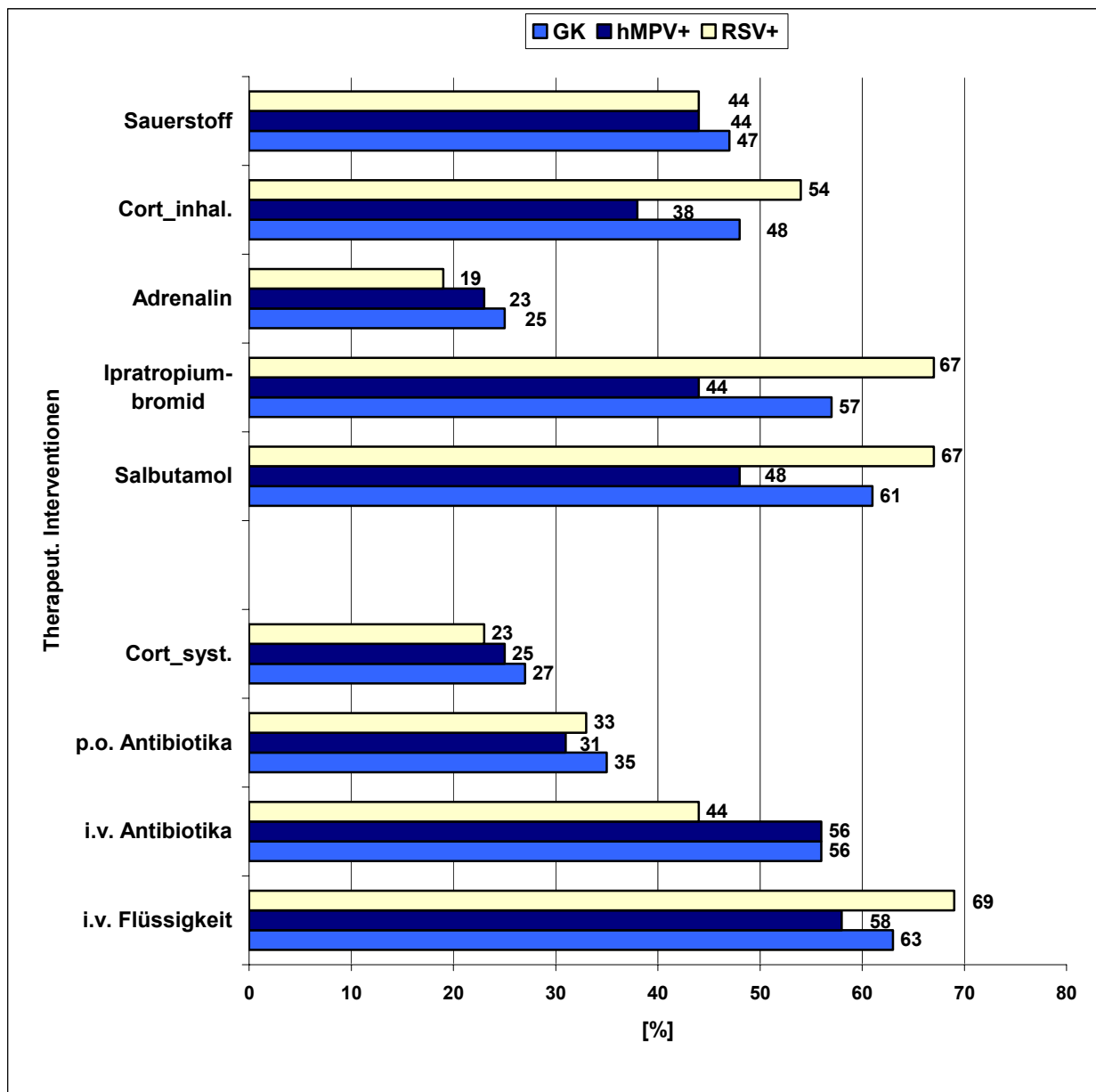
Bei keinem hMPV+ Patienten wurden alle laborchemischen Zeichen gefunden, die zum „Verdacht auf eine bakterielle Infektion“ führen (Leukozytose  $>15.000/\mu$ l, Stabkernige  $>15\%$ , CRP  $>20$ mg/l).

### **Therapeutische Interventionen**

In Abb. 7 sind die vielen verschiedenen systemischen und inhalativen therapeutischen Interventionen dargestellt, die bei den einzelnen Episoden zur Anwendung kamen. Da es sich nicht um eine prospektive Studie zur klinischen Evaluation bestimmter medikamentöser Behandlungsstrategien, sondern um eine retrospektive Analyse der oft polypragmatischen und wenig evidenzbasierten klinischen Praxis handelt, ist der

signifikante Unterschied zwischen der hMPV+ - und der RSV+ Gruppe in Bezug auf den Anteil der Episoden mit Ipratropiumbromid-Inhalation (43,8% vs. 66,7%,  $p=0,02$ ) ein zufälliges Resultat. Der Anteil der hMPV+ Episoden, bei denen eine gegen das Virus unwirksame antibakterielle Chemotherapie zur Anwendung kam, lag insgesamt bei 58,3%.

**Abb. 7:** Prozentuale Verteilung<sup>17</sup> der therapeutischen Interventionen, systemisch und inhalativ



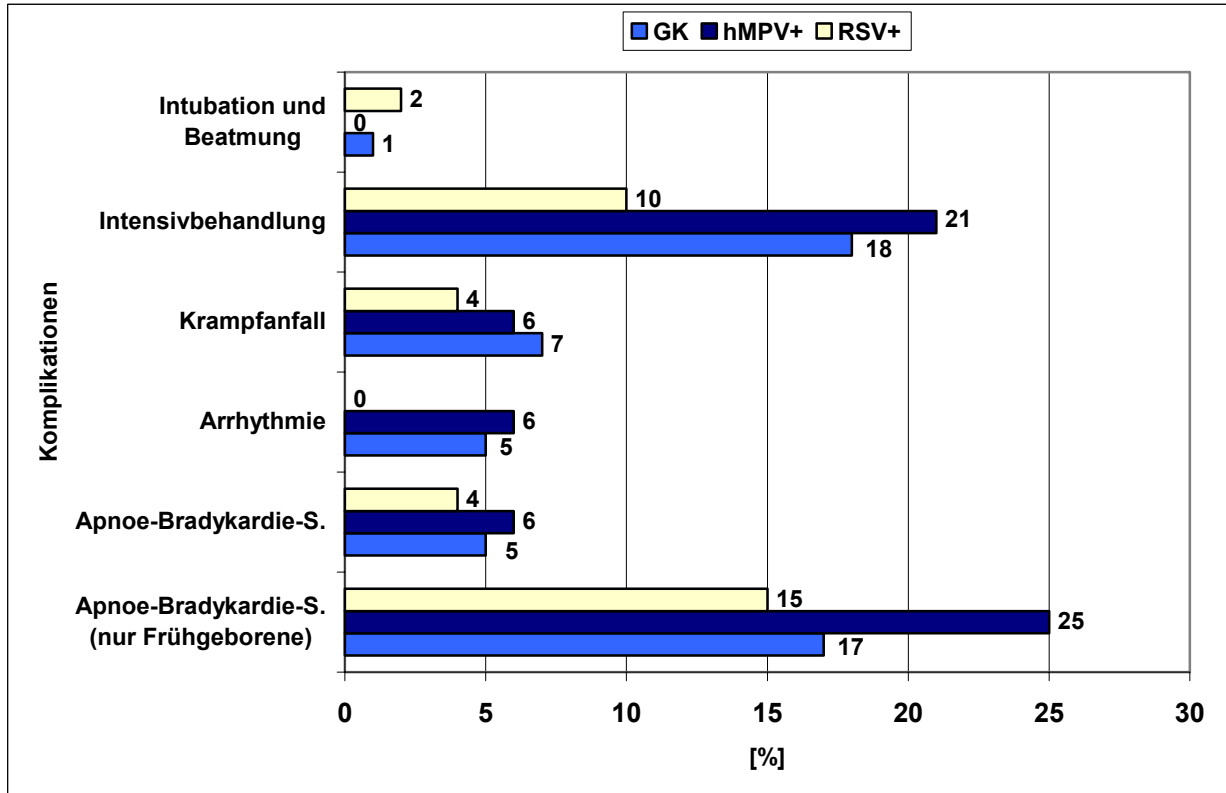
<sup>17</sup> Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Prozentanteile ohne Dezimalstelle gerundet.



## Komplikationen

Die im Krankheitsverlauf aufgetretenen Komplikationen zeigt Abb. 8:

**Abb. 8:** Komplikationen im Krankheitsverlauf (%)<sup>18</sup>



Wie bereits zuvor erwähnt, erlitten n = 6 (6,8%) aller Patienten im Verlauf der hMPV-Infektion einen Krampfanfall (Fieberkrampf oder Konvulsion bei bereits bekannter Epilepsie), n = 4 (4,5%) boten Arrhythmien (Sinustachykardie bei Fieber ausgenommen), ein Patient (1,1%) wurde im Verlauf intubiert und beatmet, wobei dieser Patient primär RSV-positiv und hMPV negativ war und nach sieben Tagen hMPV-positiv getestet wurde (nosokomiale Infektion).

In der RSV+ Kontrollgruppe wurde einer von 48 Patienten (2,1 %) intubiert und beatmet. Ein relevanter Anteil der Patienten wurde intensivmedizinisch überwacht und behandelt (GK n=16 [18,2%], hMPV+ n=10 [20,8%], RSV+ n=5 [10,4%]).

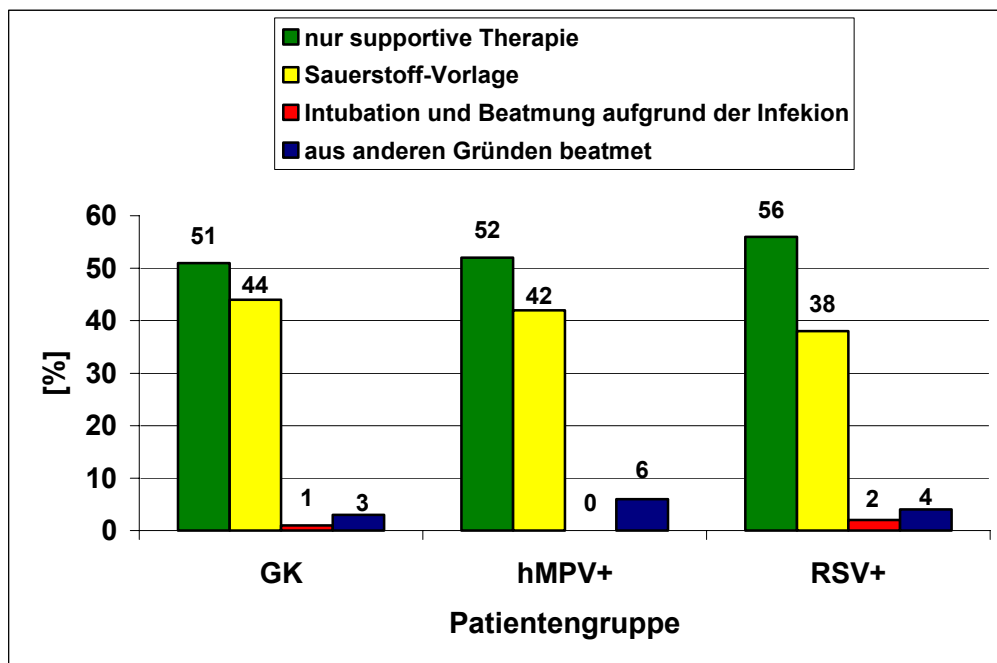
<sup>18</sup> Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Prozentanteile ohne Dezimalstelle gerundet.

Im Verlauf zeigten unter den Frühgeborenen (GK, hMPV+ und RSV+)  $n = 4$  (16,7%),  $n = 3$  (25,0%) und  $n = 2$  (15,4%) ein Apnoe-Bradykardie-Syndrom (Unterschiede nicht signifikant,  $p=0,65$ ).

### Klinischer Schweregrad

In den drei Gruppen ergaben sich die in Abb. 9 dargestellten Verteilungen der klinischen Schweregrade, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen hMPV+ und RSV+ Patienten bestand ( $p=0,76$ ).

**Abb. 9:** Klinischer Schweregrad (%)<sup>19</sup>



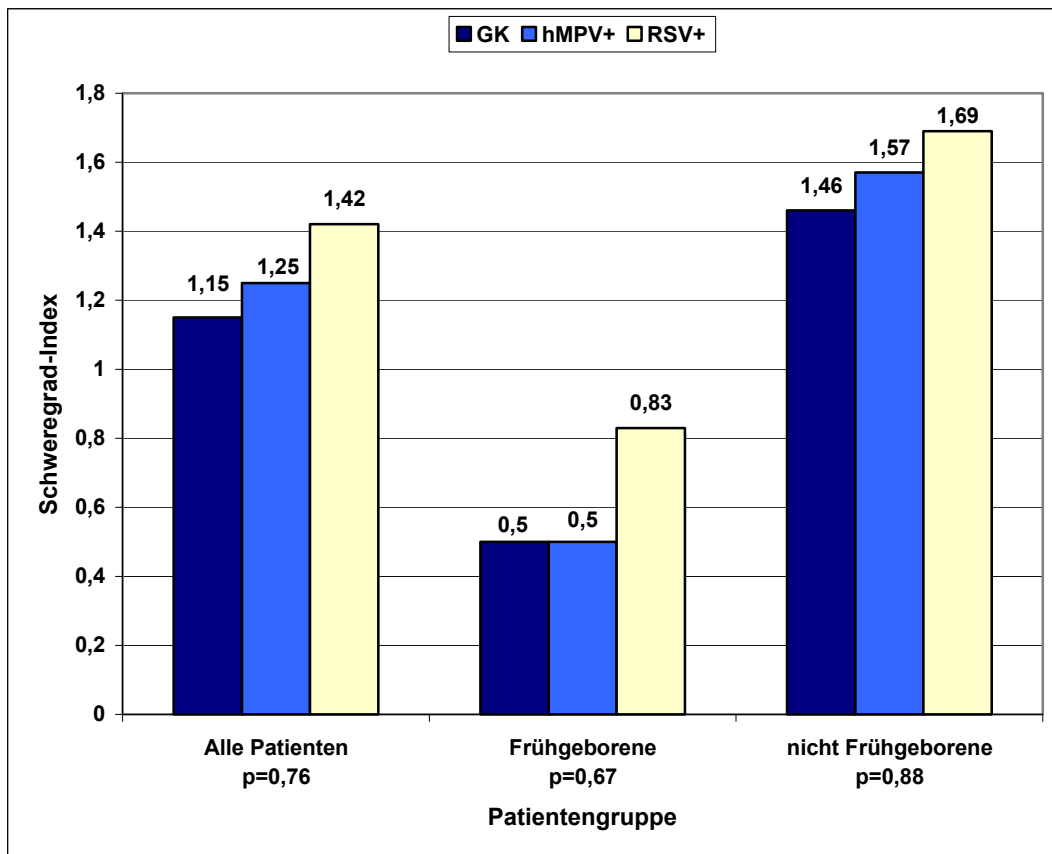
Von 48 hMPV+ Patienten wurde keiner aufgrund der hMPV-Infektion beatmet (Schweregrad 1), 42% benötigten eine Sauerstoff-Vorlage (Schweregrad 2), 52% erhielten nur eine supportive Therapie ohne Sauerstoff (Schweregrad 3) und 6% wurden zum Zeitpunkt der hMPV-Infektion aus anderen Gründen beatmet (Schweregrad 4). Die

<sup>19</sup> Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Prozentanteile ohne Dezimalstelle gerundet.

entsprechenden Ergebnisse für die RSV+ Patienten waren 2% Schweregrad 1, 38% Schweregrad 2, 56% Schweregrad 3 und 4% Schweregrad 4.

Den Schweregrad-Index (SI) für hMPV+ und RSV+ sowie für die Untergruppe der hMPV+ Frühgeborenen vs. die hMPV+ Nicht-Frühgeborenen zeigt Abb. 10:

**Abb.10:** Klinischer Schweregrad-Index



Bei den hMPV+ Frühgeborenen ist der SI niedriger (gravierender). Demnach haben FG wahrscheinlich einen schwerwiegenderen Verlauf als reif geborene Kinder.

## 5. Diskussion

Zur besseren Einordnung der in der hier dargestellten Untersuchung erhobenen Daten sollen wichtige Ergebnisse mit Resultaten anderer Studien mit ähnlicher Fragestellung verglichen werden. Es wurden die folgenden Studien ausgewählt, die sich ebenfalls mit hMPV-Infektionen bei hospitalisierten pädiatrischen Patienten beschäftigten: Boivin et al., 2003 (n=12), Dollner et al., 2004 (n=50), Maggi et al., 2003 (n=23), McAdam et al., 2004 (n=54) und Mullins et al., 2004 (n=26).

Aufgrund unterschiedlicher Schwerpunkte der einzelnen Untersuchungen ist ein genauer Vergleich vieler Daten nur näherungsweise möglich. So geht z.B. aus einigen Studien nicht hervor, welche Patienten ausschließlich hMPV-positiv sind und welche zusätzlich mit einem weiteren Virus infiziert sind. Ein Vergleich ausschließlich durch hMPV verursachter laborchemischer oder klinischer Parameter, wie er in der hier vorliegenden Untersuchung systematisch durchgeführt wurde, ist somit nicht immer möglich. Die eigenen Daten beziehen sich im Folgenden auf die Gruppe der ausschließlich hMPV-positiven Patienten (n=48).

### Epidemiologie

Der Anteil der Patienten, die aufgrund einer hMPV-Infektion hospitalisiert werden müssen, beträgt nach Angaben von Bosis et al. (2005) 5,7%. Allerdings ist das Gesamtkollektiv in dieser Arbeit mit n = 42 deutlich kleiner als das hier vorgestellte.

Beinahe die Hälfte aller hospitalisierten hMPV-Patienten der vorliegenden Studie waren Risikopatienten; diese Zahl bestätigt die Beobachtungen anderer Studien (siehe Tabelle 3). Die Risikofaktoren (z.B. CLD) begünstigen einen schwereren klinischen Verlauf der Erkrankung und somit eine höhere Hospitalisierungsrate (Meissner, 2003).

**Tab. 3 :** Anteil (%) der hMPV-Patienten mit Risikofaktoren

	Risikofaktoren (%)
Eigene Daten, n=48	45,5
Boivin et al., 2003, n=12	25,0
Dollner et al., 2004, n=50	50,0
Maggi et al., 2003, n=23	k.A.
McAdam et al., 2004, n=54	65,4
Mullins et al., 2004, n=26	54,0

Der Anteil der hMPV-positiven Proben aller hospitalisierten Patienten der hier vorgestellten Studie (18%) entspricht den Beobachtungen von zwei anderen Studien aus Deutschland. Viazov et al. (2003) entdeckten in ihrer monozentrischen Studie hMPV bei 17,5% aller Patienten (11/63). König et al. (2004) fanden in einer multizentrischen prospektiven Prävalenzstudie für virale Erreger von Atemwegsinfektionen hMPV bei 17,6% der Patienten, die eine intensivmedizinische Behandlung benötigten (15/85). 60% dieser Kinder waren mit RSV koinfiziert.

In verschiedenen Studien aus anderen Ländern, in denen ebenfalls ausschließlich hospitalisierte pädiatrische Patienten untersucht wurden, zeigten sich hMPV-Infektionsraten von 3,9% (Mullins et al., 2004) bis 29,5% (Maggi et al., 2003).

**Tab. 4:** Anteil der hMPV-positiven Proben (%)

	Infektionsrate (%)
Eigene Daten, n=114 <sup>20</sup>	2002/2003: 13,7 2003/2004: 22,0
Boivin et al., 2003, n=12	5,8
Dollner et al., 2004, n=50	21,2
Maggi et al., 2003, n=23	2000/2001: 3,9 2001/2002: 29,5
McAdam et al., 2004, n=54	6,2
Mullins et al., 2004, n=26	3,9

<sup>20</sup> Zur Bestimmung der Infektionsrate wurden alle positiven Proben der entsprechenden Saison berücksichtigt.

Für diese sehr unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich verschiedene Gründe anführen. Aufgrund der charakteristischen Saisonalität von hMPV ist der Anteil positiver Proben im Winter/Frühling vermutlich höher als zu anderen Zeitpunkten (Crowe, 2004; McIntosh et al., 2004). Studien, die ausschließlich Proben innerhalb der erwarteten Saison für hMPV untersuchten (Dollner et al., 2004), finden also höhere Infektionsraten als perineale Untersuchungen (McAdam et al., 2004).

Zusätzlich wurden Kinder verschiedener Altersgruppen untersucht (<2 Jahre bis <18 Jahre). In Übereinstimmung mit anderen Studien wurde auch in der vorliegenden Untersuchung eine Häufung der hMPV-Infektionen bei Kindern < 2 bzw. 3 Jahre beobachtet (Dollner et al., 2004; Leung et al., 2005, Williams et al., 2004).

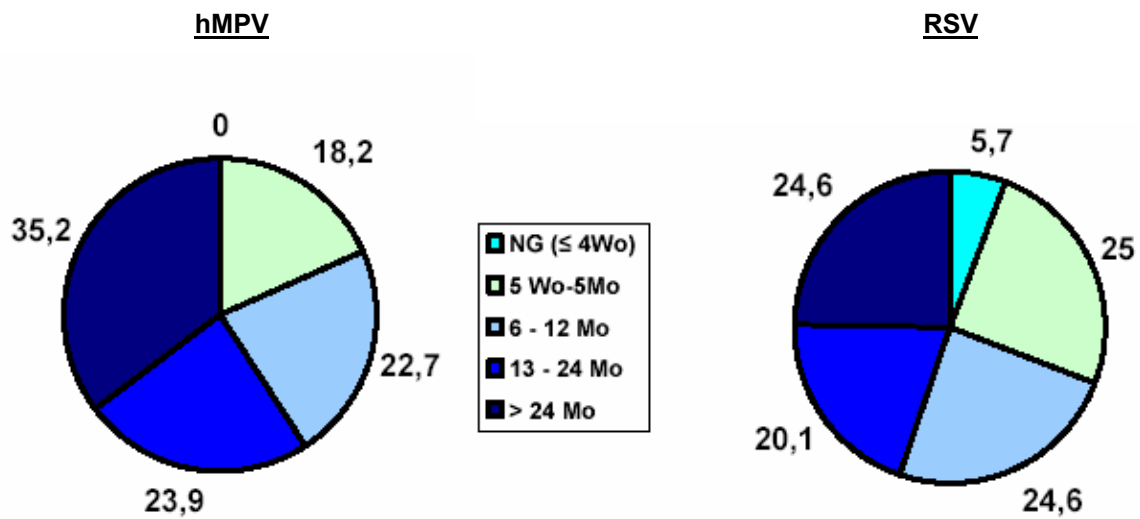
Hieraus ergibt sich, dass die Infektionsrate bei einem Kollektiv aus Kleinkindern höher ist, als bei einem im Hinblick auf das Alter weniger eingeschränkten Kollektiv (Peiris et al., 2003).

Andererseits führt eine Beschränkung der Diagnostik auf Säuglinge ( $\leq$  zwölf Monate) oder Kleinkinder bis zum zweiten Lebensjahr zu einer Unterschätzung der Inzidenz von hMPV-Infektionen, da im hier vorgestellten Kollektiv mehr als ein Drittel der Patienten bei Diagnosestellung älter als zwei Jahre waren.

Auch die unterschiedliche Virulenz des aktuell zirkulierenden hMPV-Serotyps sowie das Vorhandensein oder Fehlen spezifischer Antikörper in der entsprechenden Population können den Schweregrad der Erkrankung - und damit die Hospitalisierungsrate - beeinflussen.

Der Vergleich der Altersverteilung des GK mit der eines vergleichbaren RSV-Kollektivs (DMS RSV Päd® Studie, n=508, bisher unveröffentlichte Daten, persönliche Kommunikation Dr. Simon, Bonn) bestätigt die Ergebnisse anderer Studien (Osterhaus et al., 2003) wonach das mittlere und mediane Alter hMPV-infizierter hospitalisierter Kinder höher ist als das der entsprechenden RSV-Patienten (siehe Abb. 11).

**Abb. 11:** Prozentuale Verteilung der Altersgruppen im hMPV-Gesamtkollektiv (n=88) und im RSV-Vergleichskollektiv (1999-2005, n=508)



Bei 5,7% der RSV-infizierten Kinder handelte es sich um Neugeborene (keine hMPV+ Neugeborenen), weniger als ein Viertel der Kinder waren bei Diagnose älter als 2 Jahre (mehr als ein Drittel im GK).

Nach Ebihara et al. (2004) sind im Alter von 4 Monaten, wenn in der Regel keine mütterlichen Antikörper mehr vorhanden sind, signifikant weniger Kinder seropositiv für hMPV (43%) als für RSV (60%). Demnach findet die erste RSV-Infektion früher statt als die erste hMPV-Infektion. Eine mögliche Erklärung wäre ein im Vergleich zu RSV wirksamerer Nestschutz gegen hMPV durch mütterliche Antikörper in den ersten Lebenswochen. Der Nestschutz ist bei nach der Saison geborenen Kindern am höchsten (Boosterung während der Spätschwangerschaft) (Le Saux et al., 2003). Bei extrem unreifen Frühgeborenen existiert aufgrund fehlenden diaplazentaren Transfers der entsprechenden Antikörper kein ausreichender humoraler Nestschutz.

### Saisonalität

Ähnlich wie bei RSV-Infektionen schwanken der zeitliche Verlauf und die Intensität der hMPV-Infektionen erheblich in den einzelnen Saisons. Die Betrachtung einer einzelnen Saison (Esper et al., 2004) kann sicher nicht zu einer abschließenden Beurteilung führen. Während andere Autoren berichten, dass die hMPV-Saison im Allgemeinen in der zweiten Hälfte der RSV-Saison auftritt (Bosis et al., 2005; Crowe et al., 2004) zeigen die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie ein anderes Bild. Im Beobachtungszeitraum

2002-2003 verliefen hMPV- und RSV-Saison parallel mit einem Beginn der Saison im Oktober und dem Ende der Saison im März. Im folgenden Jahr folgte die RSV-Saison der hMPV-Saison.

### Differentialdiagnose bakterielle Superinfektion

**Laborparameter.** Analog zur RSV-Infektion scheint eine bakterielle Superinfektion im Rahmen einer hMPV-Infektion ein sehr seltenes Ereignis zu sein (Ogra et al., 2004). Es gibt jedoch bisher nur spärliche Daten zu Laborwerten bei hMPV-Infektion (siehe Tabelle 5), so dass weitere Untersuchungen notwendig sind.

**Tab. 5:** Laborwerte hMPV-positiver Patienten

	Leukozyten/ $\mu$ l (MW / Median)	Stabkernige (%) (MW / Median)	CRP (mg/l) (MW /Median)
Eigene Daten, n=48	11.275 / 11.800	11,7 / 10,0	23,5 / 11,3
Boivin et al., 2003, n=12	k.A.	k.A.	k.A.
Dollner et al., 2004, n=50	k.A. / 10.200	k.A.	k.A. / 17,5
Maggi et al., 2003, n=23	k.A.	k.A.	k.A.
McAdam et al., 2004, n=54	k.A.	k.A.	k.A.
Mullins et al., 2004, n=26	k.A.	k.A.	k.A.

Trotz fehlenden gravierenden Entzündungszeichen entschieden sich die behandelnden Ärzte bei 58,3% aller hMPV+ Patienten für die Gabe einer antibakteriellen Chemotherapie. Es ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem klinischen Schweregrad der Infektion und der Verabreichung von Antibiotika ( $p=0,018$ ). Dies deutet auf eine deutliche Neigung der behandelnden Ärzte zur antibiotischen Therapie bei ausgeprägtem respiratorischen Beschwerdebild auch ohne Hinweis auf eine bakterielle Superinfektion hin. Nicht selten normalisiert sich bei viralen Infekten der Atemwege eine initiale Leukozytose bereits nach 24-stündiger supportiver Therapie ohne zusätzliche Antibiotikagabe. Auch die CRP-Werte helfen nicht, sicher zwischen einer viralen und einer bakteriellen Infektion zu unterscheiden, sie sollten daher auch kein alleiniges Kriterium zur Verabreichung von Antibiotika sein (Toikka et al., 2000). Aus der Sicht der behandelnden Ärztinnen und Ärzte sind hMPV+ Patienten „RSV



negative Kinder“ mit Verdacht auf Pneumonie. Die Unsicherheit in Bezug auf die Ätiologie der Erkrankung begründet den mitunter unkritischen Einsatz von Antibiotika. Wenn durch einen bettseitig verfügbaren Test die Diagnose hMPV-Infektion gestellt werden könnte, hätte das wahrscheinlich folgende Implikationen:

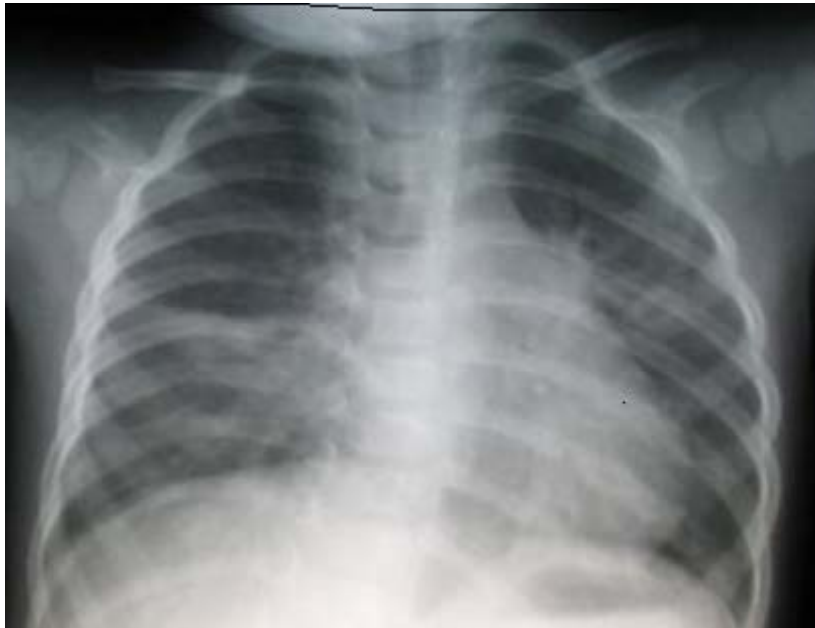
- Eine schnelle Diagnose der hMPV-Infektion mit konsekutiver Isolierung und Kohortierung der entsprechenden Patienten könnte das Risiko nosokomialer Infektionen wahrscheinlich deutlich reduzieren (Adcock et al., 1997)
- Die Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Pneumonie würde den Anteil antibiotischer Therapien vermutlich deutlich reduzieren (Low et al., 2004; McIntosh et al., 2002; Toikka et al., 2000).

**Radiologische Befunde.** Ca. 2/3 der Patienten aller drei Vergleichskollektive bekamen bei Aufnahme oder im weiteren Verlauf eine Röntgen-Thorax-Aufnahme. Peiris et al. (2003) fanden in ihrer Studie, dass sowohl bei hMPV- als auch bei RSV-positiven Patienten ca. 2/3 der Röntgenthorax-Aufnahmen einen pathologischen Befund zeigten. Diese Ergebnisse decken sich mit denen der vorliegenden Studie. Nach Boivin et al. (2002) und Viazov et al. (2003) sind Pneumonien häufiger bei RSV-Patienten als bei hMPV-Patienten zu finden. Diese Tendenz konnte in der hier vorgestellten Untersuchung bestätigt werden, die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,41$ ).

Bronchitiden und zentrale Pneumonien wurden häufiger bei RSV+ Patienten gefunden, hMPV+ Patienten zeigten jedoch häufiger lobäre Infiltrate mit oder ohne Pleuraerguss im Sinne einer sonstigen Pneumonie.

Die hier vorgestellten Daten belegen eindeutig, dass hMPV nicht nur zentrale Pneumonien verursachen, sondern durch Verlegung von Segmentbronchien durch Schleimpfropfe und nachfolgender Atelektase des entsprechenden Segmentes vor allem bei kleinen Kindern zum röntgenologischen Befund einer Segment- bzw. Lobärpneumonie führen kann (Donnelly et al., 2001) (siehe Abb.12).

**Abb.12:** Lobärpneumonie des rechten Mittellappens bei einem ausschließlich hMPV+ Patienten



Auch Patienten mit dem Bild einer Lobär- oder Segmentpneumonie in der Röntgen-Thorax-Aufnahme zeigen keine signifikant höheren Entzündungsparameter (Leukozyten  $p=0,84$ , Stabkernige Granulozyten  $p=0,45$ , CRP  $p=0,61$ ).

Bettenay et al. (1988) untersuchten eine Reihe von Fällen mit mikrobiologisch gesicherter viraler oder bakterieller Infektion bezüglich klinischer und radiologischer Kriterien zur Differenzierung zwischen viralen und bakteriellen Infektionen. Im Ergebnis führten sowohl die klinischen als auch die radiologischen Kriterien zu einer Überschätzung der Inzidenz bakterieller Pneumonien.

Zusammenfassend erlauben weder die klinische Symptomatik noch laborchemische oder radiologische Befunde die sichere Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Ursache der ambulant erworbenen Pneumonien im Kindesalter (McIntosh et al., 2002; Moulin et al., 2001; Toikka et al., 2000). In jedem Falle sollte im Verlauf eine erneute Untersuchung des Patienten durch einen erfahrenen Pädiater erfolgen, der gegebenenfalls auch eine nicht ausreichend begründete Antibiotikatherapie sofort beendet. Selbstverständlich gelten bei febriler Granulozytopenie auch bei gesicherter Virusinfektion der Atemwege die üblichen Behandlungskriterien.

### Therapeutische Interventionen

Zahlreiche Studien haben sich mit der Wirkung von Kortikosteroiden bei viralen Bronchitiden beschäftigt (Fitzgerald et al., 2004) und zeigten zusammenfassend keinen klinisch signifikanten Nutzen der steroidalen Therapie. 25% der hMPV+ Patienten erhielten systemische, 38,5% inhalative Steroide. Ähnliches gilt für Bronchodilatoren: Bei viralen Bronchitiden verbessern sie weder die Sauerstoffsättigung noch verkürzen sie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Ogra et al., 2004). Auch diese Substanzen wurden in großem Umfang bei hMPV+ Patienten eingesetzt (56,3%).

Einige andere Studien beschreiben ebenfalls einen hohen Anteil an Patienten, die mit antibiotischer Therapie behandelt wurden (siehe Tabelle 6). Wegen des retrospektiven Ansatzes aller bislang vorliegenden Studien gibt es bisher keine Untersuchung, die gezielt den Nutzen bestimmter therapeutischer Interventionen bei hMPV-infizierten Kindern zum Gegenstand hat.

**Tab. 6:** Therapeutische Interventionen bei hMPV+ Patienten (%)

	Bronchodilatoren (%)	Cortison p.o. / inhalativ (%)	Antibiotika p.o / i.v. (%)
Eigene Daten, n=48	56,3	43,8	58,3
Boivin et al., 2003, n=12	k.A.	k.A.	66,7
Dollner et al., 2004, n=50	56,0	26,0	26,0
Maggi et al., 2003, n=23	k.A.	k.A.	k.A.
McAdam et al., 2004, n=54	k.A.	k.A.	k.A.
Mullins et al., 2004, n=26	k.A.	k.A.	k.A.

Erst wenn bettseitig durchführbare Schnellteste oder eine innerhalb weniger Stunden auswertbare PCR verfügbar sind, wird es möglich sein, prospektive kontrollierte Studien zum Nutzen einzelner Interventionen bei Patienten mit hMPV-Infektion durchzuführen. Die Beschränkung auf ein Evidenz-basiertes Management wäre auch vor dem Hintergrund der begrenzten finanziellen und personellen Ressourcen von großem Nutzen.

Zurzeit sind noch keine Medikamente oder Impfungen vorhanden, um hMPV-Infektionen gezielt zu behandeln bzw. zu verhindern. In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin,

dass Ribavirin, polyklonale Immunglobuline oder die Kombination aus beidem die Vermehrung des Virus in der Zellkultur hemmen (Wyde et al., 2003).

Ribavirin ist kostenintensiv und die Verabreichung über einen SPAG Generator extrem aufwendig (4 x tgl. 2 Stunden Inhalation), so dass sein Einsatz nur unter sehr strenger Indikationsstellung vorstellbar ist (z.B. immunsupprimierte Patienten nach Stammzelltransplantation, Hicks et al., 2004).

Ähnliches gilt für die Immunglobuline, die zudem mit Lebendimpfungen interferieren können. Palivizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das F-Protein des RS-Virus, zeigt in vitro keine Wirksamkeit gegen hMPV. Risikopatienten, die eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten haben, können also trotzdem an einer hMPV-Infektion erkranken.

### **Symptomatik und klinische Diagnose**

Die Symptomatik bei Aufnahme zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen RSV- und hMPV-Patienten. Die häufigsten Symptome waren ein reduzierter Allgemeinzustand, Husten, Tachypnoe, Einziehungen und Fieber. Der Grundtenor anderer Publikationen, dass hMPV-Infektionen tendenziell milder verlaufen als RSV-Infektionen (Boivin et al., 2002; van den Hoogen et al., 2003, von Linstow et al., 2004) lässt sich durch die vorliegenden Daten nicht bestätigen. Ein größerer Anteil der hMPV+ Patienten als der RSV+ Patienten war bei Aufnahme hypoxämisch und ein ebenfalls größerer Anteil der hMPV+ Patienten musste im Verlauf der Infektion intensivmedizinisch behandelt werden.

Mehr als ein Drittel aller hMPV+ Frühgeborenen zeigte Apnoen (vergleichbare Werte in der RSV+ Vergleichsgruppe), womit die Indikation für die stationäre Aufnahme in dieser Patientengruppe gegeben ist. Dies hat ggf. auch forensische Implikationen, wenn die stationäre Überwachung eines hMPV-infizierten Säuglings unterbleibt, der als ehemaliges Frühgeborenes ein hohes Apnoerisiko hat.

Die häufigste Entlassungsdiagnose der hMPV+ Patienten war „Bronchitis/Bronchiolitis“. Da die Krankheitsbilder „Bronchitis“, „obstruktive Bronchitis“, „rezidivierende obstruktive Bronchitis des Säuglings- und Kleinkindalters“ und „Bronchiolitis“ nicht in einem internationalen Konsens definiert sind, ist hier eine vergleichende Analyse der von den

verschiedenen Arbeitsgruppen publizierten Daten nur mit gewissen Einschränkungen möglich.

Die Häufigkeit von Pneumonien entspricht den Ergebnissen von Boivin et al. (2003). In anderen Studien wurde ein deutlich höherer Patientenanteil mit Pneumonien beschrieben (Dollner et al. [2004] 34%, Peiris et al. [2003] 37,5%), die jedoch nicht alle radiologisch bestätigt wurden. In der letztgenannten Studie wird beschrieben, dass der Anteil klinisch diagnostizierter Pneumonien von 37,5% auf 9,4% sank, nachdem Kinder-Radiologen die Röntgen-Thorax-Aufnahmen ausgewertet hatten.

Maggi et al. (2003) ordneten beinahe 2/3 der Patienten die Diagnose „zentrale Pneumonie“ zu, kein Patient hatte eine „sonstige Pneumonie“. Es gibt jedoch auch hier keine Informationen darüber, wie viele dieser Diagnosen radiologisch bestätigt wurden.

In einem Großteil der hier vorgestellten Studien wird keine Differenzierung der Diagnose „Pneumonie“ vorgenommen (zentrale vs. sonstige). Die Tendenz zu einem größeren Anteil „sonstiger Pneumonien“ in der hMPV+ Gruppe im Vergleich zur RSV+ Gruppe lässt sich daher durch andere Untersuchungen weder bestätigen noch widerlegen und ist eine genuine Beobachtung im eigenen Patientenkollektiv.

**Tab. 7a:** Epikritische Hauptdiagnosen bezogen auf den Verlauf der hMPV-Infektion (%)

	Bronchitis	Zentrale Pneumonie	Sonstige Pneumonie	Infekt der oberen Luftwege	Akute Otitis media
Eigene Daten, n=48	47,9	6,3	10,4	20,8	8,3
Boivin et al., 2003, n=12	66,7	16,7 <sup>21</sup>	19	--- <sup>22</sup>	50,0
Dollner et al., 2004, n=50	48,0	34,0 <sup>19</sup>	19	16,0	---
Maggi et al., 2003, n=23	34,8	60,9	---	---	---
McAdam et al., 2004, n=54	40,4	15,4 <sup>19</sup>	19	9,6	5,8
Mullins et al., 2004, n=26	23,1	23,1 <sup>19</sup>	19	---	15,4

<sup>21</sup> In dieser Studie wurde keine Unterscheidung zwischen zentraler und sonst. Pneumonie vorgenommen.

<sup>22</sup> --- = Klinische Diagnose in der entsprechenden Studie nicht erwähnt.

**Tab. 7b:** Epikritische Hauptdiagnose bezogen auf den Verlauf der hMPV-Infektion (%)

	Fieberkrampf	Apnoe-Brady.- Syndrom	Asthma bronchiale	Krupp
Eigene Daten, n=48	6,3	6,3	6,3	8,3
Boivin et al., 2003, n=12	---	---	---	---
Dollner et al., 2004, n=50	---	4,0	---	---
Maggi et al., 2003, n=23	---	---	---	4,3
McAdam et al., 2004, n=54	---	---	---	1,9
Mullins et al., 2004, n=26	---	---	26,9	---

### **Enzephalitis durch hMPV?**

Ein 14 Monate alter Junge erlitt im zeitlichen Kontext mit der hMPV-Infektion eine Enzephalitis, an der er schließlich verstarb (Schildgen et al., 2005). Zwei Tage vor Aufnahme ins Krankenhaus entwickelte er Symptome eines oberen Luftwegsinfektes.

Am Tag der Aufnahme fieberte er bis 39°C und zeigte einen generalisierten Fieberkrampf der durch die zweimalige Applikation von 5mg Diazepam rektal nicht zu durchbrechen war. Bei Aufnahme war der Patient komatös, die Pupillen zeigten keine Lichtreaktion, SaO<sub>2</sub> 93%, Herzfrequenz 140/min, internistische Untersuchung unauffällig. Zwei Stunden nach intravenöser Gabe von Diazepam, Clonazepam, Phenobarbital und Lorazepam sistierte die Krampfaktivität [zu diesem Zeitpunkt betrug der Glasgow coma scale (GCS) 10]. Die Lumbalpunktion ergab bis auf eine leichte Proteinerhöhung (116mg/dl) einen unauffälligen Befund. Die Leukozytenzahl und das CRP zeigten keinen Hinweis auf ein entzündliches Geschehen. Das zwölf Stunden nach Aufnahme durchgeführte MRT des Kopfes zeigte das Bild einer Meningoenzephalitis.

Im weiteren Verlauf wurde der Patient intubiert und beatmet und auf die Intensivstation der Universitätskinderklinik Bonn verlegt. Eine Pneumonie wurde durch eine Röntgen-Thorax-Aufnahme ausgeschlossen.

Die intrakranielle Druckmessung zeigte nach Anlegen einer externen Liquordrainage erhöhte Werte bis zu 90cm H<sub>2</sub>O. Wiederholte Blutkulturen, Liquor- und Urinuntersuchungen erbrachten keinen Erregernachweis. Zehn Tage nach Beginn der intensivmedizinischen Maßnahmen wurde der Hirntod festgestellt, der Patient wurde extubiert und verstarb kurze Zeit später. Post mortem wurden Gewebeproben von Hirn, Leber, Lunge, Herz und Nieren sowie Serum und Liquor auf virale und bakterielle Pathogene untersucht. Als einziges Pathogen wurde hMPV-RNA in Hirn- und Lungengewebe nachgewiesen. Dies ist der erste dokumentierte Fall einer Enzephalitis im möglichen Zusammenhang mit hMPV.

### **Koinfektionen**

Die Rolle von hMPV als Kopathogen ist noch umstritten. Die Koinfektionsrate der vorliegenden Studie liegt mit 44,3% höher als in den meisten anderen Untersuchungen (3,9%-20,0%) (Boivin et al., 2003; Bosis et al., 2005; Dollner et al., 2004, Maggi et al., 2003; Viazov et al., 2003).

Diese Unterschiede lassen sich zum Teil auf die große Varianz der untersuchten Erreger, sowie auf die verschiedenen Testverfahren mit unterschiedlicher Sensitivität zurückführen.

**Tab. 8:** Anteil der koinfizierten hMPV-Patienten (%)

	Koinfektionen (%)
Eigene Daten, n=48	44,3
Boivin et al., 2003, n=12	16,7
Dollner et al., 2004, n=50	22,0
Maggi et al., 2003, n=23	39,1
McAdam et al., 2004, n=54	5,6
Mullins et al., 2004, n=26	k.A.

Eine Untersuchung an beatmeten Kindern mit Bronchiolitis zeigte eine Koinfektionsrate von 70% (RSV und hMPV) (Greensill et al., 2003) und ein zehnfach erhöhtes relatives Risiko für die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung bei hMPV/RSV koinfizierten Kindern (Semple et al., 2005, RR=10,99, CI 95=5,0-24,12).

In Übereinstimmung mit anderen Studien (Maggi et al., 2003; Williams et al., 2004) und im Gegensatz zu dem Bericht von Greensill et al. (2003) und König et al. (2004) zeigte sich anhand der vorliegenden Daten kein signifikant höherer Schweregrad bei mehrfach infizierten Patienten ( $p=0,47$ ). Auch beim Vergleich ausschließlich dreifachinfizierter Patienten mit hMPV+ liegt kein signifikanter Unterschied im klinischen Schweregrad vor ( $p=0,27$ ).

Ein vor diesem Ereignis bereits psychomotorisch schwer retardierter Patient wurde mit einer lebensbedrohlichen Pseudomonas-Sepsis aufgenommen und war bei Aufnahme bereits hMPV-positiv. Im weiteren Verlauf entwickelte er ein ARDS mit multiplen Lungenabszessen und einem Pleuraempyem, das drainiert wurde. In der Drainageflüssigkeit wurde *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen. Hier ist die hMPV-Infektion nicht primär für den fulminanten Verlauf verantwortlich. Es stellt sich jedoch die Frage, inwieweit eine gleichzeitige Infektion mit hMPV einen besonders schweren Verlauf bahnen kann.



### **Nosokomiale Infektionen und Inkubationszeit**

Es gibt bisher keine zuverlässigen Daten bezüglich der Inkubationszeit von hMPV beim Menschen, so dass in dieser Studie auch keine Aussage zu Häufigkeit und Verlauf nosokomialer Infektionen gemacht werden kann.

Kuiken et al. (2004) beschreiben bei experimentell infizierten Makaken ein Maximum der Virusausscheidung an Tag 4 post infectionem. Hingegen war an Tag 10 bei keinem Tier mehr hMPV nachweisbar.

Interessanterweise wurden in der hier vorgelegten Studie bei zwei Patienten drei bzw. vier Wochen nach dem ersten Nachweis erneut hMPV isoliert. Es gibt noch keine systematischen Untersuchungen zur Dauer der Virusausscheidung nach akuter hMPV-Infektion, so ist bisher auch noch keine verlängerte Virusausscheidung nach Abklingen der klinischen Symptome beschrieben worden. Es gibt jedoch einen Konsens in der bisher veröffentlichten Literatur, dass hMPV, im Gegensatz zu anderen viralen Erregern von Atemwegsinfektionen (insbesondere im Gegensatz zu RSV), beinahe ausschließlich bei symptomatischen Patienten mit akuter Atemwegsinfektion nachgewiesen werden kann (Boivin et al., 2003, Dollner et al., 2004, van den Hoogen et al., 2004). Im Gegensatz dazu scheiden RSV-infizierte Kinder das Virus bis zu sechs Wochen nach Infektion aus (Daten aus der DSM-RSV-Päd-Datenbank), und bis zu 15% aller asymptomatischen Säuglinge sind in den Wintermonaten RSV-positiv (Gross et al., 2000).

Obwohl die Sensitivität der PCR-Methode zum Nachweis von RSV höher ist als die der verfügbaren Antigen-Teste, stehen die hohen Kosten und der größere zeitliche Aufwand der regelmäßigen Anwendung in der klinischen Praxis entgegen.

### **hMPV und Asthma**

Drei Patienten des GK (3,4%) wurden im Rahmen ihrer hMPV-Infektion mit akuter Exazerbation eines Asthma bronchiale aufgenommen.

Virale Infektionen der Atemwege sind immer wieder in Zusammenhang mit rezidivierender Atemwegsobstruktion („wheezing“) bei Kleinkindern und Asthma-Exazerbationen bei älteren Kindern gebracht worden. Vor allem RSV scheint für einen großen Teil dieser Episoden (70%) verantwortlich zu sein (Gern et al., 2004; Ogra et al., 2004). Studien zur Assoziation von hMPV und Asthma-Exazerbation kamen zu

kontroversen Ergebnissen (Jarriti et al., 2002; Peiris et al., 2003; Rawlinson et al., 2003; Schildgen et al., 2004; Williams et al., 2004).

Bei den drei oben genannten Fällen ist hMPV sicher die Ursache der Exazerbation gewesen, doch ob hMPV häufiger mit Asthma-Exazerbationen assoziiert ist als andere Viren, ist noch unklar.

Vor allem bezüglich RSV-Infektionen gibt es lebhaft Diskussionen, ob schwere Infektionen der unteren Atemwege im Kleinkindesalter zur Entstehung eines Asthma bronchiale im weiteren Leben prädisponieren. Auch hier ist die Datenlage für hMPV noch offen.

Auch bei Patienten mit anderen pulmonalen Grunderkrankungen, wie zum Beispiel Cystischer Fibrose, kann hMPV zur Verschlechterung der pulmonalen Situation führen. Wenn diese Verschlechterung aufgrund fehlender diagnostischer Möglichkeiten nicht als hMPV-Infektion erkannt wird, können Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen als „trojanische Pferde“ die epidemische Übertragung und Ausbreitung des Virus innerhalb der medizinischen Einrichtung auslösen (Goldmann, 2001).

### **hMPV und Immunsuppression**

Verschiedene andere Arbeitsgruppen haben bereits über hMPV-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten berichtet (Pelletier et al., 2002; van den Hoogen et al., 2003). Van den Hoogen et al. (2003) schildern, dass ein Großteil ihrer hMPV-positiven Patienten > 5 Jahre an einer chronischen Grunderkrankung litten oder zum Zeitpunkt der Infektion mit Immunsuppressiva behandelt wurden. Eine fatale hMPV-Infektion wurde im Zusammenhang mit einer allogenen Knochenmarkstransplantation beschrieben (Cane et al., 2003).

Pelletier et al. (2002) beschreiben den Fall eines sieben Monate alten Mädchens mit Akuter lymphoblastischer Leukämie unter immunsuppressiver Therapie mit wiederholter hMPV-Infektion in zwei konsekutiven Saisons. Die erste Episode mit den klinischen Symptomen einer Bronchiolitis dauerte nur wenige Tage, das Blutbild bei Diagnose zeigte 1600 Leukozyten/ $\mu$ l mit 33% Granulozyten.

Zehn Monate später stellte sich das Mädchen im Rahmen einer neutropenischen Phase (400 Leukozyten/ $\mu$ l) erneut mit den Symptomen eines Luftwegsinfektes vor. Innerhalb von vier Tagen verschlechterte sich der Zustand des Mädchens deutlich, bei Tachypnoe

und Hypoxämie zeigte die Röntgen-Thorax-Aufnahme bilaterale Infiltrationen. An Tag zehn wurde die Patientin intubiert und bronchoskopiert. Proben der durchgeführten bronchoalveolären Lavage wurden auf Pilze, Mykobakterien, virale und bakterielle Erreger untersucht und als einziger Erreger konnte hMPV nachgewiesen werden. Dreißig Tage nach Aufnahme starb die Patientin an Lungenversagen.

Im hier beschriebenen hMPV+ Kollektiv wurde ein zehn Monate alter Säugling mit Rhabdomyosarkom nach intensiver induktiver Chemotherapie mit febriler Neutropenie (38,9°C) und in reduziertem Allgemeinzustand stationär aufgenommen. Er hatte seit zwei Tagen subfebrile Temperaturen und zeigte Zeichen der Dehydratation bei rezidivierendem Erbrechen. Die klinische Untersuchung ergab eine Tachypnoe, Pharyngitis und einen milden inspiratorischen Stridor. Der maximale CRP-Wert lag bei 33mg/l, Blut- und Urinkulturen blieben steril und die Röntgen-Thorax-Aufnahme zeigte keinen Hinweis auf eine Pneumonie. Trotz Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam, erweitert um Teicoplanin nach 72 Stunden, fieberte der Patient weiter und entfieberte erst nach Erholung der Leukozyten. Als einziger Erreger ließ sich retrospektiv hMPV nachweisen.

HMPV wurde auch bei Kindern mit HIV-Infektion beschrieben, doch es bleibt unklar, ob die Krankheit bei diesen Patienten schwerer verläuft (Madhi et al., 2003).

## 6. Zusammenfassung

Hintergrund: Das Humane Metapneumovirus (hMPV) ist ein weltweit verbreiteter Erreger viraler Atemwegsinfektionen im Kindesalter. Es ist Gegenstand der aktuellen Diskussion, ob hMPV-Infektionen einen milderen klinischen Verlauf nehmen als Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen.

Methoden: Es wurden 632 Rachenspülwasser-Proben (RSW) pädiatrischer Patienten aus zwei aufeinander folgenden Saisons mittels hMPV-PCR untersucht. Retrospektiv wurden Risikofaktoren sowie klinische und laborchemische Parameter analysiert.

Durch eine matched-pair-Analyse wurden die hMPV-positiven Patienten mit hMPV-negativen, RSV-positiven Patienten verglichen.

Ergebnisse: In 114 (18%) aller RSW wurde hMPV nachgewiesen. Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie 88 hMPV-positive Patienten mit kompletten Datensätzen berücksichtigt. Mehr als die Hälfte dieser Patienten war bei Diagnose älter als 12 Monate, mehr als ein Drittel älter als 2 Jahre. 45,5% wiesen mindestens einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf auf: 27,3% waren Frühgeborene, 15,9% mit einem Geburtsgewicht unter 1500g, 22,7% wurden vor der Infektion bereits mindestens einmal mechanisch beatmet, 6,8% litten an einer chronischen Lungenerkrankung des Frühgeborenen (CLD), 6,8% hatten ein hämodynamisch relevantes Vitium, bei 4,5% bestand ein Asthma bronchiale.

Die häufigsten Diagnosen waren Bronchitis (47,9%), Infekt der oberen Luftwege (20,8%) und Pneumonie (16,7%). In der Untergruppe der Frühgeborenen (n=24) zeigten 29,2% Apnoen.

Im Mittel zeigten die hMPV-positiven Patienten bei Aufnahme eine leichte Leukozytose (Mittelwert [MW] 11.371/ $\mu$ l), eine diskrete Linksverschiebung (MW 11,7%) sowie einen Anstieg der CRP-Werte (MW 23,9mg/l).

Laborchemische Verdachtskriterien für eine bakterielle Superinfektion (Leukozyten >15.000/ $\mu$ l; Stabkernige >15%, CRP > 20mg/l) lagen bei keinem der Patienten vor.

Bei 65,9% der hMPV-Patienten wurde eine Röntgen-Thorax-Aufnahme durchgeführt, 58,6% der Aufnahmen zeigten einen pathologischen Befund.

39 (44,3%) der hMPV-positiven Patienten waren ohne Effekt auf den Krankheitsschweregrad mit einem weiteren Erreger viraler Atemwegsinfektionen koinfiziert (29,5% mit RSV).

In der matched-pair-Analyse zeigte sich, dass sich sowohl die epidemiologischen als auch die klinischen Daten von hMPV- und RSV-Infektionen ähneln. Ein höherer Anteil an hMPV-positiven Patienten war bei Aufnahme hypoxämisch (33% vs. 21%), und mehr Patienten der hMPV-Gruppe mussten intensivmedizinisch behandelt werden (20,8% vs. 10,4%). HMPV-positive Patienten zeigten häufiger den Befund einer „sonstigen Pneumonien“ in der Röntgen-Thorax-Aufnahme.

In 60% aller hMPV-Infektionen verordneten die behandelnden Ärzte eine antimikrobielle Chemotherapie.

Schlussfolgerungen: hMPV-Infektionen bei hospitalisierten Kindern verlaufen keinesfalls milder als RSV-Infektionen und verdienen daher besondere Aufmerksamkeit. Die hohe Apnoe-Rate bei Frühgeborenen stellt die Indikation für die stationäre Aufnahme und Überwachung dieser Patientengruppe.

Untersuchungen zur Epidemiologie von hMPV sollten nicht nur Kinder bis zum zweiten Lebensjahr einschließen, da mehr als ein Drittel der hier vorgestellten Patienten bei Diagnose älter als zwei Jahre waren.

Von hohem Interesse für weitere Untersuchungen wäre die Kenntnis der Inkubationszeit, u.a. weil erst bei bekannter Inkubationszeit nosokomiale Infektionen separat analysiert werden können.

Analog zur RSV-Infektion scheint eine bakterielle Superinfektion im Rahmen einer hMPV-Infektion ein seltenes Ereignis zu sein. Weder die klinische Symptomatik noch laborchemische oder radiologische Befunde erlauben die sichere Unterscheidung zwischen einer viralen und einer bakteriellen Infektion. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer effizienten Virusdiagnostik in der Akutversorgung hospitalisierter Kinder mit Atemwegsinfektionen. Antibiotika sollten bei hMPV infizierten Kindern nur sehr zurückhaltend verordnet werden.

Im Unterschied zu den Befunden anderer Studien mit kleineren Kollektiven zeigten koinfizierte Patienten in der vorgelegten Studie keinen höheren Krankheitsschweregrad als ausschließlich hMPV+ Patienten.

## 7. Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie unterliegt folgenden Limitationen:

- Da es sich um eine monozentrische Studie handelt, sind die Patientencharakteristika möglicherweise nicht auf andere Kliniken übertragbar.
- Aufgrund der retrospektiven Datenerfassung und der fehlenden zeitnahen Diagnostik war es nicht möglich, Aussagen bezüglich der Wirksamkeit einzelner Therapieoptionen zu machen. Dazu wäre eine Interventionsstudie erforderlich.
- Der Nachweis von hMPV, RSV und Influenza wurde mit unterschiedlichen Methoden vorgenommen: alle hMPV-Fälle wurden mittels rt-PCR bestätigt, RSV und Influenza-Infektionen wurden mittels Antigen-ELISA und Zellkultur diagnostiziert. Falsch negative und falsch positive Ergebnisse der Antigen-Tests können nicht vollständig ausgeschlossen werden. Allerdings lag die Rate der falsch-negativen Antigenteste verglichen mit der Zellkultur im Zeitraum 1999-2002 nur bei 2%.
- Obwohl in den Wintermonaten routinemäßig bei allen hospitalisierten Patienten mit den klinischen Symptomen eines Luftwegsinfektes ein RSW zur Diagnostik von Atemwegsinfektionen gewonnen wird, ist es möglich, dass nicht alle in Frage kommenden Patienten getestet wurden. Die kontinuierlich zunehmende Zahl der Testanforderungen bei insgesamt eher rückläufigen Patientenzahlen deutet jedoch auf eine hohe Vigilanz beim Behandlungsteam hin.
- Die bekannten Risikofaktoren für RSV-Infektionen (chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen, hämodynamisch relevantes Vitium cordis, neuromuskuläre Erkrankungen, Immunsuppression) wurden für hMPV-Infektionen übernommen ohne dass ihr Beitrag zur Schwere der Erkrankung in kontrollierten Studien gesichert wurde.
- Da keine Serumproben im Verlauf zur Verfügung standen, ist unklar, ob es sich bei den hier dokumentierten Infektionen um Primär- oder Reinfektionen handelt. Zumindest für das RSV ist beschrieben, dass die einmal erworbenen Immunität nicht anhält, zumal unterschiedliche Serotypen zirkulieren. Für hMPV ist zudem unbekannt, ob die in den verfügbaren Assays nachgewiesenen Antikörper in vivo protektiv sind.

## Literaturverzeichnis

**Adcock** PM, Stout GG, Hauck MA, Marshall GS. Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 842-846.

**Bettenay** FA, de Campo JF, McCrossin DB. Differentiating bacterial from viral pneumonias in children. *Pediatr Radiol* 1988; 18: 453-454.

**Black** CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care* 2003; 48: 209-231.

**Boivin** G, Abed Y, Pelletier G, Ruel L, Moisan D, Cote S, Peret TC, Erdman DD, Anderson LJ. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002; 186: 1330-1334.

**Boivin** G, De Serres G, Cote S, Gilca R, Abed Y, Rochette L et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 634-640.

**Bosis** S, Esposito S, Niesters HG, Crovari P, Osterhaus AD, Principi N. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005; 75: 101-104.

**Cane** PA, van den Hoogen BG, Chakrabarti S, Fegan CD, Osterhaus AD. Human metapneumovirus in a haematopoietic stem cell transplant recipient with fatal lower respiratory tract disease. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 309-310.

**Crowe** JE, Jr. Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 215-221.

**Dollner** H, Risnes K, Radtke A, Nordbo SA. Outbreak of human metapneumovirus infection in norwegian children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 436-440.

**Donnelly** LF. Practical issues concerning imaging of pulmonary infection in children. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 238-250.

**Ebihara** T, Endo R, Kikuta H, Ishiguro N, Ishiko H, Hara M et al. Human metapneumovirus infection in Japanese children. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 126-132.

**Ebihara** T, Endo R, Kikuta H, Ishiguro N, Ishiko H, Kobayashi K. Comparison of the seroprevalence of human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus. *J Med Virol* 2004; 72: 304-306.

**Esper** F, Martinello RA, Boucher D, Weibel C, Ferguson D, Landry ML et al. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged <5 years. *J Infect Dis* 2004; 189: 1388-1396.

**Fitzgerald** DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004; 180: 399-404.

**Gern** JE. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 78-86.

**Goldmann** DA. Epidemiology and prevention of pediatric viral respiratory infections in health-care institutions. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 249-253.

**Greensill** J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 372-375.

**Gross** M, Brune T, Jorch G, Rabe H, Hentschel R. Significance of respiratory syncytial virus (RSV) infection in the 1st year of life. *Infection* 2000; 28: 34-37.

**Hicks** KL, Chemaly RF, Kontoyiannis DP. Common community respiratory viruses in patients with cancer: more than just "common colds". *Cancer* 2003; 97:2576-2587.

**Ison** MG, Hayden FG. Viral infections in immunocompromised patients: what's new with respiratory viruses? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 355-367.

**Jartti** T, Van den HB, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002; 360: 1393-1394.

**König** B, König W, Arnold R, Werchau H, Ihorst G, Forster J. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4632-4635.

**Kuiken** T, van den Hoogen BG, van Riel DA, Laman JD, van Amerongen G, Sprong L et al. Experimental human metapneumovirus infection of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) results in virus replication in ciliated epithelial cells and pneumocytes with associated lesions throughout the respiratory tract. *Am J Pathol* 2004; 164: 1893-1900.

**Leung** J, Esper F, Weibel C, Kahn JS. Seroepidemiology of human metapneumovirus (hMPV) on the basis of a novel enzyme-linked immunosorbent assay utilizing hMPV fusion protein expressed in recombinant vesicular stomatitis virus. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1213-1219.

**Le Saux** N, Gaboury I, MacDonald N. Maternal respiratory syncytial virus antibody titers: season and children matter. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 563-564.

**Low** DE, Pichichero ME, Schaad UB. Optimizing antibacterial therapy for community-acquired respiratory tract infections in children in an era of bacterial resistance. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43: 135-151.

**Madhi** SA, Ludewick H, Abed Y, Klugman KP, Boivin G: Human metapneumovirus-associated lower respiratory tract infections among hospitalized human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected and HIV-1-uninfected African infants. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1705-1710.

**Maggi** F, Pifferi M, Vatteroni M, Fornai C, Tempestini E, Anzilotti S et al. Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in a 3-year study of nasal swabs from infants in Italy. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2987-2991.

**McAdam** AJ, Hasenbein ME, Feldman HA, Cole SE, Offermann JT, Riley AM, Lieu TA. Human metapneumovirus in children tested at a tertiary-care hospital. *J Infect Dis* 2004; 190: 20-26.



**McIntosh** ED, De Silva LM, Oates RK. Clinical severity of respiratory syncytial virus group A and B infection in Sydney, Australia. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 815-819.

**McIntosh** K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346: 429-437.

**McIntosh** K, McAdam AJ. Human metapneumovirus-an important new respiratory virus. *N Engl J Med* 2004; 350: 431-433.

**Meissner** HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 40-44.

**Moulin** F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001; 84: 332-336.

**Mullins** JA, Erdman DD, Weinberg GA, Edwards K, Hall CB, Walker FJ et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 700-705.

**Ogra** PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 119-126.

**Osterhaus** A, Fouchier R. Human metapneumovirus in the community. *Lancet* 2003; 361: 890-1.

**Panitch** HB. Viral respiratory infections in children with technology dependence and neuromuscular disorders. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 222-227.

**Peiris** JS, Tang WH, Chan KH, Khong PL, Guan Y, Lau YL et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 628-633.

**Pelletier** G, Dery P, Abed Y, Boivin G. Respiratory tract reinfections by the new human Metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 976-978.

**Rawlinson** WD, Waliuzzaman Z, Carter IW, Belessis YC, Gilbert KM, Morton JR. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not human metapneumovirus infection. *J Infect Dis* 2003; 187: 1314-1318.

**Reina** J, Gonzalez Gardenas M, Ruiz de Gopegui E, et al. Prospective evaluation of a dot-blot enzyme immunoassay (Directigen RSV) for the antigenic detection of respiratory syncytial virus from nasopharyngeal aspirates of paediatric patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 967-971.

**Schildgen** O, Geikowski T, Glatzel T, Simon A, Wilkesmann A, Roggendorf M et al. New variant of the human metapneumovirus (HMPV) associated with an acute and severe exacerbation of asthma bronchiale. *J Clin Virol* 2004; 31: 283-288.

**Schildgen** O, Glatzel T, Geikowski T, Simon A, Viazov S, Roggendorf M et al. Human Metapneumovirus RNA in Fatal Encephalitis Case. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 467-470.

**Semple** MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005; 191: 382-386.

**Toikka P**, Irjala K, Juven T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 598-602.

**Ulloa-Gutierrez R**, Skippen P, Synnes A, et al. Life-threatening human metapneumovirus pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation in a preterm infant. *Pediatrics* 2004; 114: 517-519.

**van den Hoogen BG**, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-724.

**van den Hoogen BG**, van Doornum GJ, Fockens JC, Cornelissen JJ, Beyer WE, de Groot R, Osterhaus AD, Fouchier RA. Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1571-1577.

**van den Hoogen BG**, Osterhaus DM, Fouchier RA. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 25-32.

**Viazov S**, Ratjen F, Scheidhauer R, Fiedler M, Roggendorf M. High prevalence of human metapneumovirus infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3043-3045.

**von Linstow ML**, Henrik Larsen H, Eugen-Olsen J, Koch A, Nordmann Winther T, Meyer AM, Westh H, Lundgren B, Melbye M, Høgh B. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in hospitalized danish children with acute respiratory tract infection. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 578-584.

**Williams JV**, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350: 443-450.

**Wyde PR**, Chetty SN, Jewell AM, Boivin G, Piedra PA. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res* 2003; 60: 51-59.

<b>Tab.</b>	<b>Inhalt</b>	<b>Seite</b>
1	Vergleich der Basisdaten von 48 hMPV+ Patienten mit 48 gematchten RSV+, hMPV-negativen Patienten	12
2	Klinische Symptomatik (%) bei Aufnahme (bzw. zum Zeitpunkt der Diagnose)	19
3	Anteil der hMPV-Patienten mit Risikofaktoren (%)	29
4	Anteil der hMPV-positiven Proben (%)	29
5	Laborwerte bei Aufnahme (bzw. zum Zeitpunkt der Diagnose) hMPV-positiver Patienten	32
6	Therapeutische Interventionen bei hMPV-Infektion (%)	35
7a+b	Epikritische Hauptdiagnose bezogen auf den Verlauf der hMPV-Infektion	37, 38
8	hMPV-Patienten mit Koinfektion	40

<b>Abb.</b>	<b>Inhalt</b>	<b>Seite</b>
1	Anteil (%) hMPV und RSV an allen untersuchten RSW	14
2	Zeitlicher Verlauf der hMPV-und RSV-Saison in den Wintermonaten 2002-2003 und 2003-2004 (Oktober bis April)	16
3	Prozentuale Verteilung der Risikofaktoren: GK n=88, hMPV+ n=48	17
4	Symptomatik und Komplikationen bei hMPV+ und mehrfachinfizierten Patienten (%)	20
5	Vergleich des Schweregradindex bei hMPV+ und mehrfachinfizierten Patienten	21
6	Radiologische Befunde, TC = 58 RTX, hMPV+ = 29 RTX, RSV+=32 RTX)	22
7	Therapeutische Interventionen (%), systemisch oder inhalativ	24
8	Komplikationen im Krankheitsverlauf (%)	25
9	Schweregrad nach McIntosh (erweitert um Grad 4) im Gesamtkollektiv, hMPV+ und RSV+	26
10	Klinischer Schweregrad-Index	27
11	Prozentuale Verteilung der Altersgruppen im hMPV-Gesamtkollektiv (n=88) und im RSV-Vergleichskollektiv (1999-2002, n=397)	31
12	Lobärpneumonie des rechten Mittellappens bei einem ausschließlich hMPV+ Patienten	34

**Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. A. Simon und Herrn Dr. O. Schildgen für ihre Unterstützung.

Mein Dank gilt dem Team von Frau Prof. Dr. Eis-Hübinger und Prof. Dr. Matz des Fachbereichs Virologie, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie. Ganz herzlich danke ich auch den Doktoranden des virologischen Labors Tilman Geikowski und Thomas Glatzel.

**Die in dieser Untersuchung erarbeiteten Ergebnisse waren bereits Gegenstand verschiedener Poster und Publikationen:**

Wilkesmann A, Schildgen O, Geikowski T, Glatzel T, Simon A, Roggendorf M, Viazov S, Matz B: Erste klinische Erfahrung mit dem Humanen Metapneumovirus (hMPV). Erfassung und Auswertung mit der Methode des DSM RSV Päd©-Moduls (Poster, Jahrestagung DGPI 2004, Mainz).

Wilkesmann A, Schildgen O, Geikowski T, Glatzel T, Simon A, Roggendorf M, Viazov S, Matz B: Is human Metapneumovirus (hMPV) infection in hospitalized children milder than RSV infection? Matched-pair analysis of 88 pediatric patients in a German tertiary care hospital (Poster, Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie 2005, Hannover).

Schildgen O, Geikowski T, Glatzel T, Simon A, Wilkesmann A, Roggendorf M, Viazov S, Matz B: New variant of the human metapneumovirus (HMPV) associated with an acute and severe exacerbation of asthma bronchiale. J Clin Virol 2004; 31: 283-8.

Schildgen O, Glatzel T, Geikowski T, Scheibner B, Matz B, Bindl L, Born M, Viazov S, Wilkesmann A, Knopfle G, Roggendorf M, Simon A: Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient. Emerg Infect Dis 2005; 11: 467-70.

Wilkesmann A, Schildgen O, Geikowski T, Glatzel T, Simon A, Roggendorf M, Viazov S, Matz B.: HMPV-Infektionen bei hospitalisierten Kindern verlaufen nicht milder als RSV-Infektionen. Eine matched-pair-Analyse (Vortrag, Jahrestagung DGPI 2005, Düsseldorf).

Wilkesmann A, Schildgen O, Glatzel T, Geikowski T, Matz B, Lentze M, Bode U, Simon A: HMPV-Infektionen bei hospitalisierten Kindern verlaufen nicht milder als RSV-Infektionen (Vortrag, 101. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft Kinderheilkunde und Jugendmedizin 2005, Bremen).

Wilkesmann A, Schildgen O, Geikowski T, Glatzel T, Bode U, Lentze MJ, Simon A.: Human Metapneumovirus causes RSV-infection symptoms in hospitalized patients. Eur J Pediatr. Angenommen Dezember 2005.

## Lebenslauf

Name	Anja Wilkesmann
Geburtsdatum (Ort)	09. September 1974 in Marburg
Eltern	Eckart Wilkesmann Ellen Wilkesmann, geb. Pieruschka
Geschwister	Niko Wilkesmann
Schulbildung	1981 Astrid-Lindgren-Grundschule Marburg 1985 Richtsberg Gesamtschule Marburg 1991 Martin-Luther-Gymnasium Marburg
Studium	
Sommersemester 1995	Studium der Biologie und der Germanistik an der Universität Tübingen
Sommersemester 1997	Beginn des Medizinstudiums an der Rheinischen Friedrich- Wilhelms-Universität Bonn
1999	Ärztliche Vorprüfung
2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
15.12.2003	Teilapprobation
Ab 01.10.2004	Vollapprobation