

Dr. Kalocsai Krisztina

# Bronchiolitis: régi gondok, újdonságok

## Összefoglalás

Az egy év alatti korosztály leggyakoribb alsó légúti infekciója világszerte a bronchiolitis. Ennek ellenére a mai napig nem alakult ki széleskörű konszenzus sem a diagnózisra, sem a terápiára, sem a rövid- és hosszú távú kimenetelre, sem az infekcióval összefüggésbe hozható, de későbbi életkorban jelentkező asztmára vonatkozóan.

A szerző áttekinti a bronchiolitiszel kapcsolatos jelenlegi ismereteket, különös figyelemmel az American Academy of Pediatrics 2006-os ajánlására<sup>1</sup>. Említést tesz az ismert kórokozókon túl, néhány „újonnan felfedezett vírusról” (pl. hMPV, hBoV) is, melyek feltételezhetően szintén szerepet játszanak a betegségben. Betekintést nyújt az RSV okozta bronchiolitis kezelésének és megelőzésének kérdéseibe, néhány lehetséges, asztma szempontjából feltételezhetően prediktív értékű vizsgálati lehetőségbe.

## Bevezető

A „bronchiolitis” eredetileg patológiai fogalom, melyet a klinikum átvett. Megállapodás szerint, az egy év alatti korosztály vírus okozta alsó légúti fertőzését jelenti, melynek jellemző tünetei az orrfolyással, esetleg lázzal kísért a köhögés, a tachypnoe, a felfújott tüdő, bordaközi behúzódnások, diffúz szörtyözörek és a fulladás.

Vírusos alsó légúti fertőzés esetén a „bronchiolitis” szinonimájaként széles körben elterjedt a „pneumonia” szó is. Terminológia zavart jelez azonban az, hogy az USA-ban és Európában a körülírt zörej-jel és radiológiai konszolidációval járó kórképre az „RSV pneumónia” kifejezést alkalmazzák, az Egyesült Királyságban pedig ezt nem tekintik külön entitásnak.

## 1. Epidemiológia<sup>2</sup>

Európában és az USA-ban a morbiditás: 30/1000 egy éves kor alatti hospitalizált beteg, a mortalitás: 1,8-2,0/100000 elveszülött. Nemzetközi adatok alapján, a világon ezer csecsemőből átlagosan százkilencvenhét kerül kórházba, de szociális és geológiai okok miatt országonként az érték jelentős eltéréseket mutat.

Súlyos betegségre hajlamosító tényező lehet a hathetesnél fiatalabb életkor, a koraszülöttség, veleszületett szívhiba, neurológiai alapbetegség vagy immunhiány. Letális kimenetel igen alacsony születési súly, szülési sérülés, alacsony ötperces Apgar érték, fiatal vagy egyedülálló anya és terhesség alatti dohányzás esetén válhat gyakoribbá.

A betegséget szezonális epidémia jellemzi. A leggyakoribb kórokozó, az RSV etiológiai szerepe esetén az Egyesült Királyság és Európa területein főleg decemberben és januárban, az Egyesült Államokban december és február között, míg Ázsiában a tavaszi kora nyári hónapokban, Dél-Amerikában és Dél-Afrikában a hideg évszakban jelentkeznek.

A humán Metapneumovirus (hMPV) okozta, de még nem kellően ismert járvány csúcsa időben kissé eltolódik a Respiratory Syntytial Virushoz (RSV) képest, december és április közé esik. A humán Bocavirus (hBoV) és Coronavirus (hCoV) fertőzések április és május között halmazódnak, ezt június végéig a Parainfluenzavírus 3 (PIV-3) okozta endémia követi. Az influenzavírusok téli, az adenovírusok okozta alsó légúti fertőzések nyári halmazódást mutatnak, rhinovírus okozta infekciók egész évben észlelhetők.

## 2. Etiológia<sup>2,3,4,5,6,7</sup>

Számos kórházban kezelt és korlátozott számú, területi ellátásban részesülő, akut vírusos alsó légúti fertőzésben szenvedő csecsemőt felölölő, prospektív vizsgálat

alapján napjainkra mintegy tizenegyféle vírus etiológiai szerepe vált ismertté. Napjainkig a leggyakoribb kóroki ágensként az RSV-t és a PIV-3-t tartják számon. Egy új keletű, korcsoportos vizsgálat adatai azonban arra utalnak, hogy egy éves kor alatt, a korábban főleg felső légúti kórokozóként ismert és az asztma exacerbációjában igazolt szerepet játszó rhinovírusok az RSV-nél háromszor gyakrabban okoznak fulladással járó, vagy anélkül jelentkező alsó légúti fertőzést. Az ellentmondás háttérében az a kórházi adatokból extrapolált, epidemiológiai következtetés feltételezhető, hogy az RSV a súlyos bronchiolitis miatt hospitalizált betegek 46–81%-ában detektálható. Ennek tisztázására további széleskörű prospektív vizsgálat szükséges. A gyermek populáció 90%-a két éves korára egyébként átesik RSV fertőzésen.

Az újonnan felfedezett vírusok (hMPV, hBoV, hCoV-NL/3) klinikai szerepe alsó légúti fertőzésekben még nem kellően tisztázott, ezért széleskörű, hosszú távú surveillance szükséges. Egyes vizsgálatok arra utalnak, hogy a 2001-ben felfedezett hMPV önmagában is jelentős kóroki tényező, a bronchiolitisek 3–12%-át okozza. A human Metapneumovirus kopatogén szerepe RSV bronchiolitis esetén szintén kérdéses. Egyes tanulmányok szerint a kettős fertőzés a szezonális egybeesés révén gyakori és súlyosabb klinikai képet eredményezhet, míg más vizsgálatok magát a társfertőzést is ritkának találták.

## 3. Diagnózis<sup>1,2,8,11</sup>

### 3.1. Tünettan

A diagnózis a szezonális időszakban a típusos tüneteken és a fizikális vizsgálaton alapul. Az esetdefiníció és kritériumok tekintetében azonban nincs teljesen egységes állásfoglalás. Nincs specifikus vizsgálat és „gold standard” a körisme megerősítésére. Negyvenhárom klinikai vizsgálatban a tachypnoe, negyvenkét tanulmányban a zihálás, 37 vizsgálatban az oxigén szaturáció változása, harminckettőben

Dr. Kalocsai Krisztina  
Szent László Kórház  
Gyermekosztály  
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

pedig a mellkasfali retrakció szerepel kritériumként. Sok közlemény szerint a bronchiolitis diagnózisának megállapítására e feltételek bármelyike alkalmas. Több klinikai vizsgálat fontos tényezőként értékelte még az életkort, a tünetek súlyosságát, alapbetegség és koraszülöttség vagy megelőző zihálással járó betegség meglétét.

A szerzők nagy része megegyezik abban, hogy bronchiolitisben a hallgatózási eltérés (apró hólyagú szörtyőrejek, ropogás, zihálással) gyakran szegényes, ezért diagnosztikus értéke önmagában kérdéses.

A legtöbb klinikai vizsgálat (65-ből 43) egyhangúlag megállapítja, hogy a betegség súlyossága és a kimenetel között szoros kapcsolat van. A tanulmányok a súlyossági fokozat megállapítására különféle – ezért összehasonlításra nem alkalmas – mutatót (pl. légzésszám, fulladás mértéke, oxigén telítettség) használnak. Ugyancsak változatosak az eredmények a rizikófaktorok tekintetében. *Shaw, Mulholland és mtsai* vizsgálatai szerint súlyos betegségre hajlamosító tényezők a fiatal életkor, a koraszülöttség, társbetegségek, a toxikus küllem és a gyorsan romló klinikai tünetek, *Wright* vizsgálataiban a fiatal életkor, a kongenitális szívhiba és a BPD szerepel.

### 3. 2. Vizsgálatok

Számos multicentrikus prospektív vizsgálat ellenére a radiológiai, általános és specifikus laboratóriumi vizsgálat diagnosztikus és kórjelzői értéke, terápiás konzekvenciája szintén nem tisztázott.

#### 3. 2. 1. Radiológiai vizsgálat

Bronchiolitis esetén specifikus radiológiai jel nincs, a mellkas röntgenfelvételen hyperinfláció, foltos atelektázia látható. Az Egyesült Államokban harminc kórházat érintő multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálat eredményei alapján megállapítást nyert, hogy típusos bronchiolitis esetén rutin radiológiai vizsgálat nem szükséges. A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy ahol sok radiológiai vizsgálat történt, ott nőtt az antibiotikum felhasználás, és így az ápolási napok száma is. Ennek hátterében feltételezhetően az áll, hogy gyakran az atelektáziát pneumóniára utaló konszolidációnak vélik és kezelik.

#### 3. 2. 2. Általános laboratóriumi vizsgálat

Az általános laboratóriumi vizsgálatok közül, a teljes vérképben jellegzetes kórjelző eltérés nincs. Esetenként mérsékelt leukocitózis lehet, jelentősen pozitív akut fázis reakciók inkább bakteriális fertőzésre utalnak.

#### 3. 2. 3. Specifikus laboratóriumi vizsgálat

A vírus etiológiai vizsgálatoknak terápiás vonzata alig van. RSV fertőzés igazolása pneumónia esetén az antibiotikum kezelést feleslegessé teheti. Mivel újszülött osztályon és PIC-okban nozokómiális járványt okozhat, a fertőzés igazolásának epidemiológiai jelentősége van. A betegség korai szakában a nasopharyngeális váladékból RSV antigén kimutatása immunfluorescens vagy ELISA módszerrel igazolja a fertőzést. Ritkán a vírus izolálására, tenyésztésére, vagy PCR technikára is szükség lehet immunhiány, idős kor esetén, vagy ha légúti váladék nem nyerhető. Az újonnan felfedezett vírusok (hMPV, hBoV,) valamint a rhinovírusok kimutatása nasopharyngeális és/vagy bronchusváladékból PCR módszerrel lehetséges, jelenleg főként klinikai és epidemiológiai vizsgálatok céljából.

### 4. Az RS vírus és a fertőzés patomechanizmusa<sup>8</sup>

A human RSV a Paramyxoviridae család Pneumovirus csoportjának tagja. A vírus kb. 5 nap inkubációs időt követően a nasopharynxban replikálódik. Még nem teljesen tisztázott, hogy milyen úton jut el a felső légutakból az alsóba, de nagy valószínűséggel direkt úton, a légutak epitheliumán keresztül és/vagy az orr-garat váladék aspirációja révén. Más feltételezés szerint a makrofágok szállítják a vírust az alsó légutakba, melyet az bizonyít, hogy az alveoláris makrofágokban az RSV in vivo kimutatható. A súlyos RSV fertőzés (pneumónia és/vagy bronchiolitis) szövettani képe hasonlít az influenzavírusok, Parainfluenzavírus 3 és adenovírusok okozta elváltozásokhoz. Súlyos bronchiolitis esetén a csillószőrös hengerhám elpusztul, a bronchiolusok hámfáma nekrotizál, peribronchioláris mononucleáris sejt infiltráció alakul ki a submucosa ödémájával és fokozott bronchusváladék képződéssel. Mindezek bronchiolus obstrukciót

eredményeznek, foltos atelektáziával és kompenzatorikus emfizémával. *Tristram és munkatársai* igazolták, hogy az RSV in vitro elsődleges légúti sejt kultúrában gyors és csaknem teljes ciliosztázist okoz. Ez a jelenség in vivo obstruktív szimptomákban nyilvánulhat meg. A vírus légúti tropizmusáról és nagy syncytiumképző tulajdonságáról kapta nevét. Az azonban nem ismert, hogy élőben e képessége eredményez-e légúti hámsajt fúziót, bár sejttermelékek összecsapódása a légutakban részét képezik az obstruktív folyamatnak.

RSV kimutatható a keringő mononucleáris sejtekben és azokban citokin képzést indukálhat. Ennek ellenére immunkompetens egyénekben virémia, hematogén szóródás nem fordul elő. Immunhiányos betegekben azonban extrapulmonális (máj, vese) manifesztációk jelentkezhetnek, melynek hátterében a légutakból elhúzódnó vírusürítés és sejt közvetítette immunitás elégtelensége állhat.

### 5. Az RSV fertőzés immunológiai vonatkozásai

Az RSV egyszálú, lineáris negatív RNS-t tartalmazó vírus. Antigenitása és genetikai tulajdonságai alapján két fő csoportba (A és B) osztható. A genom kb. 15 000 nukleotidból áll melyek 11 mRNS subgenomba íródnak és ezek mindegyike 1–1 fő virális proteint kódol.

Surface proteinjei közül az F (fusion) a penetrációért, a sejt-fúzióért és a syncytium képződésért, a G (attachment) a megtapadásért felelős, míg az SH feladata ismeretlen; vélhetően a vírusreplikációban vagy syncytiumképzésben van szerepe. Az F protein a Toll-receptorokhoz (TLR4), a G protein a CX3CL1 receptorhoz kötődik.

Fő nucleocapsid proteinje az N, mely a vírusreplikációban játszik szerepet. Az L protein szintén a vírusreplikációban vesz részt, a P egy foszforprotein. Az M2 proteinhez kötődik az mRNS-produkció és regulátor funkció. Matrix proteinje az M, melynek feladata a nucleocapsid és összekötő funkció. A non-strukturális proteinek, NS1, NS2 szerepe ismeretlen.

Mivel az F és a G protein a betegben RSV neutralizáló antitest-termelést indukál, e fehérjék a leg-

fontosabbak az immunvédekezés szempontjából.

Az RSV két antigén csoportjában az F protein viszonylag állandó, a G protein változik. Csoporton belül is megfigyelhető a G protein változékonysága mely, pl. járvány során 20% is lehet. Nagy valószínűséggel e variabilitás nagymértékben felelős a reinfekciókért. Az RSV fertőzés elleni védelemben csaknem a teljes immunrendszer részt vesz: szekretoros és szérum antitestek, major hisztokompatibilitás komplex-I citotoxikus T és helper limfociták, anyai antitestek fiatal újszülött korban. A vírus teljes eradikálásának feltétele az ép immunrendszer. Immunhiányos állapotokban a típusos 1-3 héttel szemben, hónapokig elhúzódhat a vírusürítés. A teljes eradikációhoz celluláris és humorális immunitás egyaránt szükséges.

**5. 1. Humorális immunitás**

Egészséges újszülöttek szérumban az anyáéval megegyező specifikus neutralizáló antitestszint mérhető. Az anyai antitestek kb. héthónapos korra eltűnnek a szérumból. Újszülöttek természetes fertőződését követően kimutatható ellenanyag, de mind a termelt szekretoros, mind a szérum antitest titer alacsony. Ennek hátterében a relatív immunológiai éretlenség és/vagy az anyai antitestek gátló hatása áll. Kutatási adatok szerint a protektív humorális immunválaszt az RSV F és G proteinjei indukálják.

A fertőzés elleni védekezésben a komplementfixáló, protektív, neutralizáló antitestek aktuális összkoncentrációja - függetlenül az anti-G, és anti-F antitest aránytól - döntő jelentőségű; 1:100 antitest titer felett szignifikánsan alacsonyabb az alsó légúti RSV infekció esélye. A vírus genetikai és antigén variabilitása miatt azonban reinfekció többször is lehetséges.

**5. 2. Celluláris immunitás**

Immunkompetens egyéneknél a vírusürítés átlagosan a fertőződéstől számított 3 héten belül megszűnik, a celluláris immundefektusban szenvedőknél azonban hónapokig elhúzódhat. Ezen adatok arra utalnak, hogy a vírus eradikálásában a celluláris immunitásnak döntő szerepe van. A celluláris immunválaszban elsősorban a CD8+ és CD4+ T limfociták vesznek részt. Állatkísérletekben CD8+ citotoxikus T limfociták (CTL) tisztítják meg a

tüdőt a vírustól, bár maguk, paradox módon gyulladáshoz vezető folyamatot keltenek. Felnőttekben RSV-specifikus CTL-k kimutathatók a perifériás vérben, melynek, aktivátora a vírus N, F, M2 és G proteinje. A CD4+ T helper limfociták szintén részt vesznek az elhárító folyamatban. A T helper sejtek citokin képzésük alapján két csoportra oszthatók (Th1 és Th2). A Th1 sejtek IL-2-t, gamma-interferont és tumor necrosis faktort, a Th2 sejtek IL-4-t, IL-5-t, IL-6-t, és IL-13-t termelnek. A vírusfertőzések többnyire a T-helper 1 sejteket aktiválják. Jelen tudásunk szerint az RSV fertőzés Th2 túlsúlyú, Th1deficiens választ indukál. A két sejtvonal aránya fontos szerepet játszik a betegség súlyosságában is. Több közlemény számol be arról, hogy a kórkép súlyossága és az interleukin 8 (CXCL8) koncentráció között is szoros korreláció van.

**5. 4. Immunglobulin E, hisztamin és eosinophilek**

Számos vizsgálat igazolta, hogy az RSV bronchiolitis patogenezisében IgE mediált folyamat is szerepet játszik: RSV specifikus IgE mutatható ki bronchiolitisben szenvedő újszülöttek szekrétumból. A betegség akut szakában titere arányos a hipoxia mértékével és fordítottan arányos a CD8+ sejtek számával. Bronchiolitis esetén a szekrétumban hisztamin, légúti hámban masztociták mutathatók ki. RSV fertőzés kapcsán a tüdőparenchyma eozinofil sejtekkel infiltrált, az aktivált degranulálódó sejtekből leukotriénC4 és eozinofil kationos protein szabadul fel. Újabb vizsgálatok szerint különböző eozinofil kemoattraktánsok is felszabadulnak (RANTES/ CCL5, MIP-1alfa) fokozva az eozinofil sejtek működését.

Az IL-13 által regulált CCL5 produkció fontos szerepet játszik a légúti hiperreaktivitásban. Több követhető vizsgálat szerint csecsemőkori RSV bronchiolitis esetén mért nazális váladék RANTES/CCL5 koncentráció mértéke prediktív értékű lehet a későbbi életkorban jelentkező asztmára.

**6. Kezelés<sup>1,2,10</sup>**

Az RSV okozta alsó légúti fertőzés az esetek jelentős részében magától gyógyul.

**6. 1. Ribavirin**

A ribavirin szintetikus nukleozid

analóg, melynek mind RNS mind DNS vírus ellenes aktivitása van. Pontos hatásmechanizmusa nem tisztázott, antivirális aktivitása nukleotid depléción, abnormális mRNS képzésen és direkt vírus polimeráz aktivitás gátláson alapul. Számos vírusfertőzésben használták (influenza A és B, HIV, kanyaró, haemorrhagiás láz, Lassa láz, adenovírus) már. Parenterális alkalmazása során azonban súlyos toxikus mellékhatások jelentkeztek. Az 1980-as években az aeroszol technika kifejlesztésével lehetővé vált a ribavirin inhalációs kezelése. Számos klinikai multicentrikus vizsgálat kezdetben azt igazolta, hogy a ribavirin RSV fertőzés esetén csökkenti a betegség súlyosságát, a vírusürítést, javítja az oxigén szaturációt, míg más, későbbi vizsgálatok szerint a szer alkalmazása nem eredményezett jelentős javulást sem a betegség kimenetelében, sem a kórházi ápolás idejében.

A fentiek figyelembevételével az American Academy of Pediatrics (AAP) terápiás ajánlásában a nagyrizikójú betegek esetén korábban szereplő „should be used” (használandó) helyett a „should be considered for treatment” (megfontolandó) kifejezés szerepelt. 1991-ben randomizált, placebo kontrollált vizsgálat mechanikusan lélegeztetett gyermekek esetében a kimenetel szempontjából a ribavirint effektívnek, 1994-ben egy újabb vizsgálat hatástalannak találta. Több multicentrikus vizsgálat és a Pediatric Investigators Collaborative Network of Infections in Canada (PICNIC) hatásossági vizsgálatai sem találtak szignifikáns különbséget a kezelt és nem kezelt betegek között, sem a lélegeztetés, sem az intenzív és a kórházi ápolás tekintetében. Ezen eredmények figyelembe vételével az AAP ajánlásában 1996 óta a magas rizikójú betegek esetén a „may be considered” (szóba jöhet) kifejezést alkalmazza. A kezelés szóba jön komplikált veleszületett szívbetegség, BPD, cisztás fibrózis, egyéb krónikus tüdőbetegség, koraszülöttség (<37 hét), hathetesnél fiatalabb és alapbetegségben szenvedő újszülött, immunkompromittált beteg, súlyos betegségben szenvedő és/vagy lélegeztetett beteg és progresszív fertőzés esetén.

**6. 2. Új vírus ellenes szerek**

A súlyos RSV fertőzés leküzdéséhez új antivirális szerekre van

szükség. E szerek kifejlesztése jelenleg kísérleti stádiumban van. Tengeri algából kivont szulfatált polisaccharidok, szulfonsav polimerek, és derivatizált dextransok in vitro gátolják a RSV tapadását és beépülését a sejtbe. Számos organikus anyagnak van RSV ellenes hatása. A benzilimidazotriazin derivátumok jó antivirális hatásúak, de túl toxikusak, a polioxometalátok és piridobenzolok in vitro kevésbé toxikusak. Egy természetes polifenol polimer, az SP-303 kísérleti állapotokban csökkenti a pulmonális RSV titert. Az RSV replikáció gátlása céljából különböző peptidket és proteinek vizsgáltak. Elméletileg a sejtfüzió gátlásával csökkenthető a betegség súlyossága. Szintetikus F-protein domain peptid derivátummal megakadályozható a syncytiumképződés alacsony koncentrációban is. Mivel ezen peptiddek RSV iránti szelektivitása nagy, a kutatás középpontjában állnak. Nukleozid derivátumok közül ígéretes az endogén RNase H, mely az RSV genom degradációjában vesz részt. RNase L-lel is jelentős kísérletek folynak, mely az RSV replikációját gátolja.

### 6. 3. Kortikoszteroid kezelés

Joggal merül fel a kérdés, hogy RSV bronchiolitis tüneti kezelésében, az asztmához hasonló klinikum miatt van-e helye a szteroid adásának. Az elmúlt 30 esztendőben számos klinikai tanulmány készült, de egyértelmű következtetést levonni nehéz. A vizsgálatok az 1960-as években kezdődtek, ezek a szteroid kezelést általában hatástalannak találták. 1983-ban *Tal és munkatársai* új megvilágításban adtak szerepet a szteroidoknak. A szerzők szerint a dexamethason csakúgy, mint az asztmában, RSV fertőzés esetén is fokozza a béta-adrenerg receptorok érzékenységét béta2-mimetikumokkal szemben. 1990-ben *Springer és munkatársai* vizsgálatai a fentieket nem igazolták. Tizenhárom összegző közlemény (1198 beteg) alapján kimondható, hogy nem hatásos sem az inhalációs, sem a szisztémás szteroid kezelés, ezért „nem javasolt”. Randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján megállapítható, hogy sem az enyhébb lefolyású, sem a lélegeztetést igénylő csoportok esetén nem befolyásolja a kimenetelt.

### 6. 4. Epinephrin

Porlasztott epinehrin elsősorban

sürgősségi, intenzív centrumokban használatos. A Cochrane adatbázis szerint alkalmazása rövidtávon a súlyossági fokozatot javíthatja, de végső soron nem változtatja meg a lélegeztetést igénylő betegek arányát. Ebből következően hospitalizált beteg esetén széleskörű alkalmazása nem ajánlott.

### 6. 5. Bronchodilatátorok

Hörgőtágító terápiát a bronchiolitisben szenvedő betegek jelentős része kap, mind Európában mind az Egyesült Államokban. A béta2-mimetikumokkal (salbutamol, albuterol) történt 13 széleskörű placebo kontrollált, ugyanakkor mégis nehezen összevethető vizsgálat alapján kimondható, hogy egyes esetekben ugyan szignifikáns módon javíthatja a klinikai tüneteket, de a kimenetelt (ápolási napok száma, lélegeztetés) nem befolyásolja.

6. 6. *A fizioterápiával, surfactant kezeléssel, heliox-szal, A vitaminnal, interferonnal, erythroproteinnel* folytatott klinikai próbálkozások nem adtak még meggyőző eredményt, éppúgy, mint az oxigén- és folyadékterápiával tett kísérletek sem. E kezelések további randomizált kontrollált vizsgálatot igényelnek.

## 7. Megelőzés

### 7. 1. Passzív immunizációs terápia

A formalinnal inaktivált vírus vakcinával oltottak RSV fertőzésének drámai következményei miatt a kutatások a passzív immunizáció irányába fordultak. *Prince és munkatársai* állatkísérletekben igazolták, hogy ismert mennyiségű RSV neutralizáló antitestet tartalmazó humán immunglobulin kivédi a betegséget. A humán alkalmazásra kezdetben a bizonytalan mennyiségű neutralizáló antitestet tartalmazó standard IVIG-t használták, melyet a magas titerű hiperimmunglobulin (RSVIG) váltott fel. Bár az RSVIG a profilaxisként effektív és jól tolerálható, hátránya, hogy nagy volument és vénásan kell beadni, elvi lehetőség van bizonyos vírusok (HBV, HCV, HIV) átvitelére, továbbá drága is.

1981-ben *Cote és munkatársai* neutralizáló aktivitással rendelkező egérből származó monoklonális ellenanyagot állítottak elő. Nem sokkal később *Taylor és munkatársai* bizonyították, hogy az RSV monoklonális antitest egerekben kivédi a fertőzést. A következő néhány

évben a monoklonális ellenanyagot csak laboratóriumi reagensként használták. Széleskörű randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebo-kontrollált humán klinikai vizsgálat a monoklonális ellenanyag, a palivizumab hatásosságát bizonyította. A palivizumab specifikusan gátolja az RSV A és B szubtypusában az F-protein A antigén oldalán lévő epitopot. Hatásmechanizmusa révén gátolja a vírusreplikációt és neutralizálja a vírus. A vizsgálat bizonyította, hogy 15 mg/kg adagban havonta intramuszkulárisan adva, az RSV szezonban a magas rizikójú betegek esetén a hospitalizáció incidenciája 4,8%-ra csökkent, szemben a placebo csoport 10,6%-ával. E vizsgálat során kimutatták, hogy magas rizikójú újszülöttek RSV fertőzése esetén, palivizumab adását követően csökkent a kórházi ápolási napok száma, az O<sub>2</sub> igény, és az intenzív ellátás incidenciája, rövidült a súlyos tünetek időtartama. A lélegeztetés gyakorisága és a lélegeztetett napok száma, azonban alkalmazása mellett sem változott. A palivizumab jól tolerálható, de enyhe mellékhatásokkal 10%-ban számolni kell. 1998-ban a FDA a klinikai vizsgálatok alapján alkalmazását engedélyezte, Európában 1999 vége óta alkalmazható. Indikációja lényegében megegyezik a RSVIG indikációjával (elsősorban 32. gesztációs hét előtt született gyermeknek, különösen kongenitális szívbetegség és bronchopulmonalis diszplázia esetén). Előnyei a RSVIG-gal szemben: A palivizumab aktivitása mikroneutralizáció és fúziógátló assay vizsgálat-tal a RSVIG 50–100-szorosa. Intramuszkulárisan adható, nem okoz volumenterhelést. Ára kb. 10%-kal alacsonyabb, mint az ekvivalens hatású RSVIG-é, költséghatékony. A palivizumab alkalmazása után nincs oltási intervallum; nem plazmaderivátum, ezért patogén átvitelnek elvi lehetősége sincs; adagolás: 15 mg/kg im., havonta egyszer.

### 7. 2. Aktív immunizáció

Az RSV elleni aktív immunizációt, mint végső megoldást, a felfedezése óta elmúlt több mint 45 év alatt még nem sikerült megoldani. A kutatást hosszú időre visszavetette, hogy a 60-as években a formalinnal inaktivált vakcinával oltottak RSV fertőzése súlyosabb formában zajlott. A vakcina kifejlesztésének

számos nehézsége van. Mivel az RSV fertőzés esetén a morbiditás és mortalitás az élet első hónapjaiban, immunológiailag éretlen újszülöttekben a legnagyobb, effektív és protektív immunválaszt kiváltó vakcinára van szükség. Egyes vírus vakcinák, mint pl. a poliovírus vakcina újszülöttben hatásosak. Ha az antigén fiatal csecsemőben nem immunogén, kémiai változtatás révén, konjugált vakcinával az élet korai szakában protektív immunizáció érhető el. Mivel az élet folyamán az RSV reinfekció gyakori, az ideális oltóanyag az lenne, amely nagyobb védeltséget eredményez a természetes fertőzésnél, ez azonban nem megoldott. Következésképpen elegendő, ha az RSV vakcina kivédi a súlyos alsó légúti fertőzést, melylyel a morbiditás és a mortalitás jelentősen csökkenthető. Napjainkban élővírus és subunit vakcinákkal folynak kísérletek. A vakcina RSV G vagy F protein gént tartalmazó plazmidot alkalmaz. Újszülött egekben az anyai antitestek mellett is protektív hatásúnak bizonyult. Talán ez lesz az újszülöttek aktív immunizációjának sikeres útja. Az anya terhesség alatti aktív immunizációja is egy alternatíva az újszülöttek korai súlyos betegségének megelőzésére. Állatkísérletek és az F-protein vakcinával történt 1. fázisú humán vizsgálatok posztpartum nőkben, arra engednek következtetni, hogy terhes nők aktív immunizálása révén, a placentán keresztül nagymennyiségű neutralizáló antitest juthat át, mely kivédheti a koraszülött súlyos RSV fertőzését.

## 8. Az újszülöttkori RSV fertőzés és asztma kapcsolata<sup>12,13,14,15</sup>

Az elmúlt 20 esztendőben számos retrospektív és prospektív vizsgálat próbálta tisztázni, hogy van-e a súlyos újszülöttkori alsó légúti RSV fertőzésnek késői következménye. A hosszú távú, nem randomizált vizsgálatok eredményei megegyeztek abban, hogy újszülöttkorban szimptomás RSV fertőzésen átesett gyermekek légzésfunkciós vizsgálata során a forszírozott kilégzési térfogat (FEV1), és a forszírozott kilégzési áramlás (FEF 25-75) kb. 5%-kal alacsonyabb értéket mutat a normál értéknél. Számos vizsgálat kereste a választ arra, hogy van-e összefüggés a korai RSV fertőzés

és a késői bronchiális hiperreaktivitás, atópia között. Az ok-okozati kérdés ma sem tisztázott; a súlyos újszülöttkori RSV fertőzés okozza-e a későbbi életkorban észlelt légzésfunkciós eltéréseket, vagy az eleve meglévő abnormalitások (atópia, bronchiális hiperreaktivitás) predisponálnak már újszülött korban súlyos alsó légúti betegségre?

Az RSV fertőzés és az atópiás betegségek patomechanizmusa több ponton találkozik (Th2 citokinnek, IgE mediálás, RANTES/CCL5, stb). Több, nyolc-tíz éves utánkövetéses vizsgálat igen eltérő eredményei alapján jelenleg nem határozható meg egyértelműen, hogy magasabb-e a korai RSV fertőzésen átesettek között az asztma illetve atópiás betegségek prevalenciája.

Érdekes megfigyelés, néhány retrospektív vizsgálat szerint, hogy késői asztmás tüneteket ritkábban észleltek azoknál, akik újszülöttkorukban súlyos fertőzés miatt ribavirin kezelést kaptak.

A konszenzus, mely hosszú távú, randomizált, széleskörű vizsgálatok alapján jöhet létre, még várat magára.

## 9. Infekció kontroll<sup>1</sup>

A kórházban fekvő betegek nosocomiális RSV fertőzésének megelőzése kiemelkedő fontosságú és egyben jelentős probléma is. RSV fertőzés miatt kórházi ellátásra szoruló betegek-főleg október és április között- légúti váladékkal hetekig nagymennyiségű vírust ürítenek, melynek kapcsán az ápoló személyzet reinfekciója gyakori. Ily módon, a csak felső légúti hurutban szenvedő személy vektorként terjesztheti tovább a betegséget az ápoltak között. Nosocomiális fertőzés, járvány esetén a krónikus alapbetegségben szenvedők és az immunkompromittáltak a legveszélyeztetettebbek. Az AAP javaslata (2006) a kórházi RSV fertőzés megelőzésére a következőkben foglalható össze:

1. Személyzet képzése és surveillance
2. Az RSV transzmisszió megakadályozása
  - emberről-emberre transzmisszió megelőzése: kézmosás, kesztyűhasználat, különös tekintettel, a légúti váladékkal történő érintkezés esetén, váltó köpenyviselés,

légúti betegségben szenvedő ápoló személyzet kitiltása, látogatók kitiltása;

- RSV járvány esetén: elkülönítés, külön ápoló személyzet, elektív beavatkozások elhalasztása, szoros kontaktnak szájmászok viselése (?)

## Irodalomjegyzék:

1. American Academy of Pediatrics: *Diagnosis and management of bronchiolitis* Pediatrics 2006; 118. 1774-93
2. Smyth RL, Openshaw PJM: *Bronchiolitis* The Lancet 2006; 368. 312-20
3. Williams JV, Harris PA, et al: *Human Metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children* N Engl J Med 2004; 350,5. 443-50
4. Kusel MMH, deKlerk NH et al: *Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life* Pediatr Inf D J 2006; 25,8. 680-85
5. Semple MG, Cowell A, et al: *Dual infection of infants by human Metapneumovirus and human Respiratory Syncytial Virus is strongly associated with severe bronchiolitis* JID 2005; 191. 382-86
6. Choi EH, et al: *The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005* CID 2006; 43. 585-92
7. Esper F, Martinello RA, et al: *A 1-year experience with human Metapneumovirus in children aged < 5 years* JID 2004;189.1388-96
8. Brodley WC, Viswanathan M, et al: *Diagnosis and testing in bronchiolitis* Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158.119-26
9. Kalocsai K: *Respiratory syncytial virus fertőzés: 45 évvel a felfedezés után* Infektológia és klinikai mikrobiológia 2000; 7. 99-106
10. King VJ, Viswanathan M, et al: *Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children* Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158. 127-37
11. Christakis DA, Cowan CA, et al: *Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis* Pediatrics 2005; 115. 878-84
12. Chung HL, Kim SG: *RANTES may be predictive of later recurrent wheezing after respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants* Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2002; 88. 463-67
13. Stein RT, Sherill D et al: *Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years* The Lancet 1999; 354. 541-45
14. Kroppi M, Piippo-Savolainen E, et al: *Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy* Pediatric Pulmonology 2004; 38. 155-60
15. Henderson J, Hilliard TN, et al: *Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study* Pediatr Allergy Immunol 2005; 16. 386-92