

Rebecca Marie Peters  
Dr. med.

## **Alternative molekulare Schnelltestverfahren und molekulare Epidemiologie von Atemwegsinfektionen durch das Respiratory Syncytial Virus bei Kindern**

Fach/Einrichtung: Infektiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Paul Schnitzler

RSV ist der wichtigste Erreger akuter viraler Atemwegsinfektionen bei Kleinkindern und Säuglingen. Die Kindersterblichkeit aufgrund von RSV-Infektionen steht in Entwicklungsländern im Vordergrund. In den Industrieländern sind insbesondere die mit der Infektion verbundenen Hospitalisierungsraten ökonomisch relevant.

Da die Möglichkeiten der kausalen Therapie sehr eingeschränkt sind, bestehen die Therapieoptionen bisher hauptsächlich aus supportiven Maßnahmen. Auch die Entwicklung einer aktiven Immunisierung gestaltete sich in der Vergangenheit schwierig und die passive Immunisierung ist bisher lediglich Risikopatienten vorbehalten. Daher kommt der Infektionsprävention durch hygienische Maßnahmen eine besondere Bedeutung zu. Dies gilt vor allem für die Prävention nosokomialer Infektionen, durch die Risikopatienten geschützt werden sollen.

In der vorliegenden Studie wurde ein alternatives molekulares Schnelltestverfahren in der praktischen Anwendung im ambulanten Setting evaluiert. Dazu wurde der Schnelltest in der Ambulanz des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin an der Universitätsklinik Heidelberg etabliert und das Personal im Umgang mit dem Genie II® Gerät zur Testdurchführung geschult. Einbezogen in die Studie wurden alle Kinder von 0-18 Jahren, die sich mit klinischen Zeichen eines respiratorischen Infektes vorstellten und bei denen aufgrund des klinischen Zustandes eine Indikation zur stationären Aufnahme bestand. Die Schnelltestergebnisse wurden mit den Ergebnissen der Multiplex-PCR verglichen und hierdurch wurden Sensitivität und Spezifität des Tests ermittelt. Alle Proben, deren Ergebnis von Schnelltest und Multiplex-PCR diskrepant war, wurden unter optimierten Bedingungen im Laborsetting mit dem L-AMP Schnelltest nachgetestet. In einem zweiten Teil wurden alle Proben, die sich in der Multiplex-PCR als positiv herausstellten, sequenziert und genauer analysiert. So konnte das Verteilungsmuster von RSV über die Saison hinweg festgestellt und die molekulare Epidemiologie mit aktuellen Daten aus Heidelberg unterstützt werden.

Das Alter der Kinder lag größtenteils unter zwei Jahren und das Durchschnittsalter des untersuchten Kollektivs lag bei etwa 11 Monaten. Der häufigste Aufnahmegrund war der untere Atemwegsinfekt. Die Bronchitis und Bronchiolitis waren die beiden führenden Aufnahmediagnosen, vor allem bei RSV-positiven Kindern. Bei Betrachtung der klinischen Symptomatik war auffällig, dass sich RSV-positive Kinder signifikant häufiger mit starkem Husten, pulmonalen Rasselgeräuschen und Giemen vorstellten.

Es konnte gezeigt werden, dass der L-AMP Schnelltest mit dem Genie II® im Routinebetrieb eine solide Sensitivität (ca. 70%) und eine sehr hohe Spezifität (>95%) aufwies. Unter optimierten Bedingungen wurde eine Sensitivität von etwa 80% und eine Spezifität von 100% erreicht. Wesentlichen Einfluss auf das Testergebnis hatten dabei die Viruslast in der Probe und der RSV-Subtyp.

Auch in diesem Winter 2015/16 wurde eine Kozirkulation der beiden Subtypen RSV A und RSV B festgestellt, wobei in der Kohorte der vorliegenden Studie RSV B der vorherrschende Subtyp war. Die Erkrankungswelle begann dabei verhältnismäßig langsam im November und Dezember und nahm ab Ende Dezember rapide zu. Die Spitze der RSV-Erkrankungen lag im Januar und Februar und klang im März wieder allmählich ab. Bei RSV A gehörten fast alle Proben zum Genotyp ON1, der sich weltweit rasch ausbreitet und mittlerweile der

vorherrschende Genotyp bei RSV A ist. Nur eine von 43 RSV A-positiven Proben konnte dem Genotypen NA1 zugeordnet werden. Bei RSV B gehörten alle 52 Proben zum Genotypen BAIX. Der BA-Genotyp ist schon seit etwa 17 Jahren weltweit im Umlauf und hat sich seitdem in diverse Subgenotypen unterteilt, zu denen auch der BAIX-Genotyp gehört. Insgesamt hat der BA-Genotyp alle anderen zuvor zirkulierenden RSV B Genotypen weltweit verdrängt. Beide Genotypen, der BA-Genotyp und der ON1-Genotyp weisen eine Nukleotidduplikation auf. Die Beobachtung der molekularen Epidemiologie der letzten Jahre lässt die Vermutung zu, dass manche Virusstämme durch Mutationen, zum Beispiel Nukleotidduplikationen, eine höhere biologische Fitness aufweisen und dadurch alle anderen Genotypen eines Subtypen nach und nach zurückdrängen. Der BA-Genotyp hat diese Entwicklung in den letzten Jahren gezeigt und es wird zukünftig eine ähnliche Entwicklung für ON1 vermutet. Die Sequenzierung von Heidelberger Proben in den kommenden Wintern könnte zusammen mit den vorliegenden Daten einen Beitrag zum weiteren Verständnis molekularer Epidemiologie leisten.