

Clara Marlene Ihling

Dr. med.

Molekulare Epidemiologie und Klinik von Infektionen mit Respiratorischen Synzytial-Viren bei Kindern aus Subsahara-Afrika und Pakistan

Fach/Einrichtung: Infektiologie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Paul Schnitzler

Infektionen mit Respiratorischen Synzytial-Viren sind bei Säuglingen und Kleinkindern der häufigste Grund für viral verursachte akute Atemwegsinfekte. Während in Industrienationen RSV-assoziierte Krankenhausaufenthalte mit hohen Kosten verbunden sind, ereignen sich RSV-assoziierte Todesfälle hauptsächlich in Entwicklungsländern. Eine aktive Immunisierung gegen RSV ist bisher nicht vorhanden und die Therapie von RSV-Infektionen stützt sich maßgeblich auf supportive Maßnahmen. Durch adäquate Präventionsmaßnahmen und die passive Immunisierung mit Palivizumab können Risikopatienten vor RSV-Infektionen geschützt werden. Da Palivizumab in Entwicklungsländern jedoch weder erprobt noch verfügbar ist, ist der Einfluss der Prophylaxe auf die globalen Folgen von RSV-Infektionen sehr begrenzt.

In der vorliegenden Studie wurden Kinder mit akuten Atemwegsinfekten aus vier Ländern in Subsahara-Afrika und aus Pakistan auf virale Erreger untersucht. Eingeschlossen wurden Kinder mit subfebrilen Temperaturen oder Fieber, die sich mit Symptomen eines akuten Atemwegsinfekts an den Studienorten vorstellten. Es wurden Rachenabstriche entnommen und klinische sowie demografische Daten erfasst. Die Rachenabstriche wurden mit einer Multiplex-PCR auf RSV und andere respiratorische Viren untersucht. Bei RSV-positiven Proben wurde eine Sequenzanalyse der zweiten hypervariablen Region des RSV-G-Gens durchgeführt, um zirkulierende RSV-Genotypen zu identifizieren. RSV-Sequenzen aus Subsahara-Afrika und Pakistan wurden mit einer Kohorte in Heidelberg/Deutschland anhand ihres Aminosäure-Alignments mit RSV-Referenzsequenzen verglichen.

Die Mehrheit aller RSV-infizierten Kinder war primär aufgrund eines Atemwegsinfekts in ärztlicher Behandlung und alle RSV-infizierten Kinder waren unter 5 Jahre alt. Sie litten häufiger an unteren Atemwegsinfekten und bleiben länger hospitalisiert als Kinder der RSV-negativen Vergleichsgruppe. Rhinovirus, Enterovirus, Adenovirus, Parainfluenzavirus, Metapneumovirus und Influenzavirus waren die in der Multiplex-PCR am häufigsten

gefundenen Erreger. RS-Viren stellten in Subsahara-Afrika und Pakistan bei Kindern mit Atemwegsinfektionen je nach Studienort 2,0 – 14,8% aller detektierten respiratorischen Erreger. Die häufigste RSV-Koinfektion war die Koinfektion mit Rhinovirus.

RSV-Infektionen kamen saisonal vor und waren an den Studienorten in Subsahara-Afrika, an denen ein tropisches Klima herrscht, zeitlich mit der Regen- oder mit der Trockenzeit assoziiert. Alle afrikanischen Studienorte zeigten ein unterschiedliches saisonales Auftreten von RSV-Infektionen. In Pakistan kamen RSV-Infektionen während des gesamten Studienzeitraums in den Wintermonaten vor.

Bei der Sequenz-Analyse der RSV-Proben aus Subsahara-Afrika und Pakistan gehörte mehr als die Hälfte der RSV-Sequenzen zum Subtyp RSV A (n=25/43; 58,1%). Alle RSV A-Sequenzen konnten außerdem dem Genotyp ON1, und alle RSV B-Sequenzen dem Sub-Genotyp BAIX des Genotyps BA zugeordnet werden. An den Studienorten in Burkina Faso und Gabun gehörten alle detektierten RSV-Sequenzen zum Subtyp RSV B. Die vorliegende Studie beschreibt erstmalig das Vorkommen des RSV A-Genotypen ON1 in Tansania und Pakistan und des RSV B-Sub-Genotypen BAIX in Burkina Faso, Tansania, Ghana und Gabun.

In der Vergleichskohorte in Heidelberg kozirkulierten während der Wintersaisons 2014 – 2017 beide RSV-Subtypen, wobei der Subtyp RSV B während der Wintersaisons 2014 – 2016 dominierte. Dennoch gehörte die Mehrheit der RSV-Sequenzen zum Subtyp RSV A (56,6%), und weiterhin zum Genotyp ON1 (n=205/207; 99,0%). Je eine RSV-Sequenz gehörte zu den Genotypen NA1 und GA5. Die Mehrheit der Heidelberger RSV B-Sequenzen wurde ebenso dem Sub-Genotyp BAIX des Genotyps BA zugeordnet (n=156/159; 98,1%), zwei weitere Sequenzen gehörten zum Sub-Genotyp BAX und eine weitere Sequenz zum Sub-Genotyp BAIV. In der Wintersaison 2016/2017 hatten die Genotypen ON1 und BAIX alle anderen RSV-Genotypen verdrängt. Bei der phylogenetischen Analyse der RSV A (ON1)- sowie RSV B (BAIX)-Aminosäuresequenzen aus Subsahara-Afrika, Pakistan und Heidelberg ließen sich fünfzehn verschiedene ON1- sowie fünfzehn verschiedene BAIX-Abstammungslinien (Lineages) mit charakteristischen Signatur-Aminosäuresubstitutionen identifizieren. Die Genotypen ON1 und BAIX zeigen somit eine starke Diversifikation und möglicherweise werden sich aus einzelnen Lineages neue Sub-Genotypen entwickeln.

Die Genotypen ON1 und BA besitzen eine Nukleotid-Duplikation im RSV G-Gen und verbreiteten sich nach ihrer Entstehung rasch weltweit. Sie verdrängten andere RSV-Genotypen und entwickelten sich so zu den weltweit dominierenden RSV-Genotypen. Der Genotyp BA subdifferenzierte sich außerdem in die Sub-Genotypen BAI – XII, wobei sich der Sub-Genotyp

BAIX weltweit durchgesetzt hat. Die weitere Beobachtung von zirkulierenden RSV-Genotypen ist nötig, um weiterführende Erkenntnisse über die globale Verbreitung, Diversifikation und Neu-Entstehung von RSV-Genotypen zu gewinnen. Insbesondere in Entwicklungsländern, wo RSV-Infektionen die meisten Todesopfer fordern, ist die Datenlage zur Saisonalität und molekularen Epidemiologie von RSV sehr dünn und die Durchführung weiterführender RSV-Studien daher sinnvoll.