

Silan Ünal
Dr. med.

Molecular Epidemiology of Influenza Virus in Patients with Hematologic Disorders

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

Während Inflenzaviren sich normalerweise in Form einer milden, selbst-limitierenden Infektion des oberen Respirationstraktes darstellen, sind sie doch auch eine der meistverbreiteten Ursachen für Infektionen des unteren Respirationstraktes. Besonders immunkomprimierte Patienten, wie jene, die unter malignen Erkrankungen leiden, sind einem erhöhten Risiko eine schwere Influenzainfektion durchzumachen ausgesetzt, was zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt. Die Fähigkeit des antigenic shift und antigenic drift der Inflenzaviren erlaubt es ihnen ihr virales Genom stetig zu verändern und somit einer langfristigen Immunität des Wirtes zu entgehen. Dies macht eine regelmäßige Aktualisierung der molekularen Epidemiologie der Viren notwendig.

In dieser retrospektiven Studie wurden die klinischen Daten von 159 Influenza positiven Patienten der Abteilung für Hämatologie des Universitätsklinikums Heidelberg der Saison 2014 bis 2019 bezüglich nosokomialer Transmission, verlängerter Virusausscheidung und Risikofaktoren für einen schwerwiegenderen Verlauf analysiert. Virologische Daten, welche mithilfe einer RT-PCR aus bereits gesammeltem biologischen Material nasopharyngealer Abstriche gewonnen wurde, wurde anschließend zur Sanger Sequenzierung des Hämagglutinin Gens eingereicht, um eine phylogenetische und Mutationsanalyse durchzuführen. Die klinischen Daten wurden aus elektronischen Patientenakten mit diagnostischen Befunden, klinischen Verlaufsbögen und Laboruntersuchungen erhoben. Die Kombination der klinischen und virologischen Daten erlaubte die Evaluierung sowohl einer spezifischen Anfälligkeit einem bestimmten Influenztyp, -subtyp, -subgruppe oder Aminosäuremutation gegenüber, als auch der lokalen Infektionsausbreitung mit Identifikation genetischer Cluster.

Von 159 analysierten Patienten hatte sich bei 42 Patienten (26%) eine Infektion des unteren Respirationstraktes ausgebildet. Als mit einer Infektion des unteren Respirationstraktes assoziierten Risikofaktoren ($p < 0.05$) erwiesen sich eine nosokomiale Infektion ($p = 0.02$), Virusausscheidung für länger als 14 Tage ($p = 0.018$), IgG Werte unter 6 g/dl ($p = 0.046$), eine Ko-Infektion mit Bakterien ($p = 0.001$), Pilzen ($p < 0.001$) sowie Bakterien und Pilzen ($p = 0.017$). 9 der 31 (29%) bakteriellen Ko-Pathogene gehörten multiresistenten Stämmen an.

Es konnte keine signifikante Assoziation mit der Ausbildung einer Infektion des unteren Respirationstraktes für das Geschlecht ($p=0.36$), den Influenzotyp ($p=0.26$), die zugrundeliegende hämatologische Erkrankung (Multiples Myelom $p=0.89$, Morbus Hodgkin $p=1.0$, Non Hodgkin Lymphome $p=0.20$, Akute lymphatische Leukämie $p=1.0$, Akute myeloische Leukämie $p=0.34$, Myelodysplastisches Syndrom $p=0.73$), die Krankheitsaktivität ($p=0.28$), den Transplantations- ($p=0.94$) und Transplantatannahmestatus (pre $p=0.05$, post $p=0.33$), das Vorliegen einer Graft versus Host Erkrankung ($p=0.21$), einer Aplasie ($p=0.48$), einer immunsuppressiven ($p=0.61$) oder Steroidtherapie ($p=0.55$), einer viralen Ko-Infektion ($p=0.29$) oder ct Werten unter 30 (ct < 20 $p=0.17$, ct 20 – 24.99 $p=0.07$, ct 25 – 30 $p=0.43$) festgestellt werden. In der vorliegenden Studie war die mit einer Infektion des unteren Respirationstraktes assoziierten Mortalitätsrate mit 38% bemerkenswert hoch.

Weiterhin präsentierten sich 21% der Patienten mit fortlaufender Testung ($n=62$) mit einer verlängerten Virusausscheidung über mehr als 14 Tage (Median 9.5 Tage) und einer demzufolge vereinfachten Krankheitstransmission. Der Vergleich epidemiologischer Daten mit denen der nationalen Influenzaüberwachung des Robert-Koch-Institutes ergab wenige Abweichungen dieser Patientengruppe bezüglich Influenzotyp und -subtyp, woraus sich schließen lässt, dass eine besondere Anfälligkeit unwahrscheinlich scheint.

Die Sequenzierung des Hämagglutinins des Influenzaviruses war in 115 Proben erfolgreich. In 13 dieser Virusisolate konnten gemäß der online Datenbank flusurver, einem Forschungstool, welches von GISAID bereitgestellt wird, signifikante Substitutionen, die keiner Subgruppe zuzuordnen waren, dargestellt werden: In A(H1N1) Proben P137S, D187N und D222V; in A(H3N2) Proben D7N, T10M, D101E, I140M, Q197K, Q197R und I214T; in B(Yamagata) Proben Y165H, P171Q und N202R und keine in B(Victoria) Proben. Die meisten dieser Substitutionen konnten der Antigen- oder Rezeptorbindungsstelle zugeordnet werden.

Obwohl keine spezifische Dominanz eines Influenzasubtyps oder -subgruppe beobachtet werden konnte, veranschaulichen die mit einer Infektion des unteren Respirationstraktes assoziierte Mortalität, das Vorkommen nosokomialer Transmissionen und multiresistenter Kopathogene die Notwendigkeit einer besseren Krankenhaushygiene und frühzeitigen Evaluation des Krankheitsschweregrades. Um den Auswirkungsgrad der identifizierten Mutationen und deren Effekt auf Infektionsentstehung und -verlauf sowie die virale Adaptationsfähigkeit und Impfeffizienz besser zu verstehen, sind weitere Datenerhebung und -analysen erforderlich, vorzugsweise aus großen, multizentrischen Studien.