

Julia Gsenger  
Dr. med.

## **Respiratory Syncytial Virus Subtype, Viral Load, and Disease Severity in a Paediatric Cohort in Southwest Germany**

Fach/Einrichtung: Hygiene

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

Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) ist der wichtigste Erreger akuter Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern. Bis zum Alter von zwei Jahren erfahren neun von zehn Kindern eine Primärinfektion mit RSV, welche in der Regel schwerer verläuft als darauffolgende Reinfektionen. Die RSV Bronchiolitis ist, abgesehen von der Hospitalisierung bei Geburt, die weltweit häufigste Ursache für Krankenhausaufenthalte bei Säuglingen. Das klinische Erscheinungsbild reicht von leichten Erkältungssymptomen bis hin zu einer schweren Bronchiolitis, Bronchitis oder Pneumonie mit Notwendigkeit der respiratorischen Unterstützung. Trotz der beträchtlichen Inzidenz sind die Pathogenese und Ursachen für schwere Verläufe weiterhin ungeklärt. Patientencharakteristika wie Frühgeburtlichkeit, chronische Lungen- und Herzerkrankungen und Immunschwäche sind Risikofaktoren, die für eine schwere Erkrankung prädisponieren. Dennoch sind die meisten infizierten, hospitalisierten Kinder zuvor gesund und termingerecht geboren. Die Rolle viraler Faktoren, des Subtyps und der Viruslast, bleibt dabei nach wie vor unklar.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Epidemiologie der RSV-Infektionen in einer pädiatrischen Kohorte in Südwestdeutschland zu untersuchen und die Auswirkungen viraler Faktoren auf den klinischen Verlauf und Schweregrad der Infektion darzustellen. Zu diesem Zweck wurden in der pädiatrischen Notaufnahme des Universitätsklinikums Heidelberg über drei konsekutive Winter klinische sowie virologische Daten gesammelt und ausgewertet. 1171 Kinder unter drei Jahren, die in den Wintermonaten 2017/18, 2018/19 sowie 2019/20 mit Atemwegssymptomen hospitalisiert wurden, wurden auf eine Infektion gescreent. Von diesen erfüllten 351 alle Einschlusskriterien und standen für die weitere Analyse zur Verfügung. Ein prospektiver, standardisierter Fragebogen und eine nasopharyngeale Abstrichprobe wurde gemäß den pädiatrischen Standards entnommen und auf eine Infektion getestet. RSV wurde mit einem Point-of-care Test und einer Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion nachgewiesen, und die Viruslast anhand einer Standardkurve mit externen Standards bestimmt.

Der Großteil der Patienten fand sich in der Altersgruppe unter sechs Monaten und wurde mit der Diagnose eines unteren Atemwegsinfektes aufgenommen. Die häufigsten Symptome infizierter Kinder umfassten schweren Husten, Einziehungen und Tachypnoe. Folglich repräsentierte die Studienkohorte die pädiatrische RSV-Population sehr gut. Der dominante

Subtyp war Subtyp B und es stellten sich keine signifikanten Unterschiede in der klinischen Präsentation und im Krankheitsverlauf einer Infektion mit Subtyp A und Subtyp B dar. Es zeigte sich unter anderem eine signifikante Abnahme der Viruslast mit höherem Alter, höherem Gewicht, längerer Dauer der Symptome und höherem C-reaktivem Protein sowie höherer Blutleukozytenzahl. Davon waren Gewicht und Leukozytenzahl auch in einem um Alter und Geschlecht korrigiertem multivariaten Modell prädiktiv für die Viruslast. Diese Erkenntnisse könnten weitere Hinweise über die Pathogenese und die Rolle der Leukozyten in der Immunantwort auf RSV-Infektionen liefern. Darüber hinaus korrelierte die Viruslast nicht mit der Dauer der Hospitalisierung, die häufig als Marker für die Schwere der Erkrankung dient.

Ein validiertes Instrument zur Bewertung des klinischen Schweregrades von RSV-Infektionen fehlt jedoch und viele derzeit verwendete Scores sind unzureichend validiert, für andere Anwendungszwecke entwickelt oder zeitaufwändig. Der Clinical Assessment Severity Score (RSV-CLASS), welcher im Rahmen dieser Studie mit einem analytischen, neutralen Ansatz entwickelt wurde, soll hier ansetzen. Für die Entwicklung wurden klinische Daten aus den Wintern 2014/15, 2015/16 und 2016/17 analysiert, wobei 362 Infizierte von 946 getesteten Kindern eingeschlossen wurden. Basierend auf einer ausführlichen Literaturrecherche wurde ein breites Spektrum von Atemwegssymptomen als Prädiktoren einer schweren Erkrankung getestet. Die univariate Analyse mit der Ergebnisvariable unterer Atemwegsinfekt als Einweisungsdiagnose ergab sieben Variablen, die multivariat schrittweise weiter auf vier finale Variablen reduziert wurden. Den Symptomen Husten, Rasselgeräusche, Tachypnoe und Giemen wurde ihrer Verteilung entsprechend je ein Punkt im Score zugewiesen, welcher eine Vorhersagegenauigkeit von 0,90 in der Entwicklungskohorte aufwies. Mit einem RSV-CLASS-Score von drei oder vier wurden 97,9% bzw. 100% der Kinder mit einem unteren Atemwegsinfekt stationär aufgenommen und entsprechend korrekt klassifiziert. Der RSV-CLASS wurde sowohl auf die Studienkohorte als auch auf eine Subgruppe von Kindern mit ausschließlich respiratorischen Einweisungsdiagnosen angewandt und wies weiterhin eine vergleichbar gute Vorhersagegenauigkeit auf. Die fehlende Korrelation der RSV-CLASS-Werte mit dem Subtyp und der Viruslast der Kinder in der Studienkohorte bestätigt die anderen Ergebnisse der Studie und stützt die Theorie, dass die Schwere der RSV-Erkrankung nicht in erster Linie durch virale Faktoren bedingt wird.

Trotz der immensen medizinischen, sozialen sowie ökonomischen Belastungen durch RSV bei Kindern weltweit, sind die präventiven und therapeutischen Möglichkeiten nach wie vor begrenzt. Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse über die Epidemiologie, Pathogenese und den Einfluss viraler Faktoren auf den Verlauf und Schweregrad von Infektionen mit RSV haben hierbei das Potential, zu weiteren Lösungsansätzen beizutragen.