

Sarah Klemm

Dr. med.

## **Einfluss des Influenzatyps und der Viruslast auf den klinischen Verlauf der Influenzainfektion bei Kindern**

Fach/Einrichtung: Infektiologie

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

Influenzaviren sind wichtige Erreger akuter Atemwegsinfektionen und verursachen jährliche Epidemien und in unregelmäßigen Abständen Pandemien. Einhergehend mit einer hohen Morbidität, hohen Hospitalisierungsraten sowie einer signifikanten Mortalität, stellen Influenzainfektionen ein erhebliches Problem der öffentlichen Gesundheit dar. Da Kinder Virusüberträger und Treiber der Epidemien und Säuglinge und Kleinkinder Risikogruppe für einen schweren Verlauf und Hospitalisierung sind, stellt Influenza bei Kindern eine enorme Belastung für das Gesundheitssystem dar. Neben niedrigem und hohem Alter sind chronische Erkrankungen, Immunsuppression und Adipositas als Risikofaktoren für eine schwere Influenzainfektion bekannt, der Einfluss von viralen Faktoren wie Viruslast und Typ auf den klinischen Verlauf ist unklar. Zur Behandlung stehen als Mittel der Wahl Neuraminidase-Inhibitoren zur Verfügung und die effektivste Prävention von Influenzainfektionen ist die Impfung. Weil Influenzaviren durch Antigendrift und -shift permanente Veränderungen durchlaufen und einer Immunität ihrer Wirte entgehen, ist die Überwachung der molekularen Evolution essentiell, um Prävention und Therapie sicherzustellen.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der klinischen Präsentation von Influenzainfektionen bei Kindern in Abhängigkeit vom Influenza-(Sub)Typ und der Viruslast, sowie die phylogenetische Analyse der im Studienkollektiv nachgewiesenen Influenzaviren. Hierfür wurden Nasen-Rachen-Abstriche sowie standardisierte Fragebögen von Kindern im Alter von 0-3 Jahren, welche sich in den Wintersaisons 2014/15-2018/19 mit Symptomen eines akuten Atemwegsinfekts in der Ambulanz des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg vorstellten und hospitalisiert werden mussten, gesammelt. Proben, die positiv auf das Influenzavirus getestet wurden, wurden weiter analysiert. In einer quantitativen real-time Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion wurden Virustyp und Viruslast ermittelt. Zur molekulargenetischen Analyse wurde das Hämagglutinin-Gen sequenziert und eine phylogenetische Analyse der Aminosäuresequenzen durchgeführt.

In diese Studie wurden 1464 Proben eingeschlossen, davon wurden 139 Influenza-positiv getestet (9,5%) und bei 112 konnten Viruslast und Sequenz erfolgreich bestimmt werden. Die meisten Influenzafälle traten in den Monaten Januar bis März auf. Influenza-positive Kinder waren signifikant älter als Influenza-negative ( $p < 0,001$ ). Die häufigsten Symptome bei Influenza-positiven Kindern waren Rhinitis (94,8%), Husten (83,7%) und Fieber (54,3%) und die häufigsten Aufnahmediagnosen waren Infekt der oberen Atemwege (22,3%), Fieberkrampf (18,7%) und Pneumonie (15,8%). Im Vergleich der Typen Influenza A und B konnte kein Unterschied der demographischen Charakteristika festgestellt werden und das klinische Bild war ähnlich. Auch die Influenza A-Subtypen A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) unterschieden sich

nicht in den demographischen Charakteristika, allerdings hatten Kinder mit A(H1N1)pdm09 häufiger eine Pneumonie ( $p=0,002$ ) und präsentierten sich häufiger mit Tachypnoe ( $p=0,004$ ), pulmonalen Rasselgeräuschen ( $p=0,041$ ) und Einziehungen ( $p=0,015$ ).

Das klinische Bild war unabhängig von der Viruslast. Bei Kindern mit einer niedrigen Viruslast bestanden durchschnittlich schon länger Symptome als bei Kindern mit einer hohen Viruslast ( $p=0,041$ ). Bezüglich der demographischen Charakteristika zeigte sich eine höhere Viruslast bei jüngeren Kindern ( $p=0,018$ ). Die phylogenetische Analyse zeigte, dass die im Studienkollektiv nachgewiesenen Influenzaviren den in den jeweiligen Saisons zirkulierenden Viren in Deutschland und Europa entsprachen. Alle A(H1N1)pdm09-Viren gehörten der genetischen Gruppe 6B und deren Subgruppen an und A(H3N2)-Viren gehörten zu den genetischen Gruppen 3C.3 und 3C.2a und deren Subgruppen. Die im Studienkollektiv identifizierten B/Victoria-Viren gehörten der genetischen Gruppe 1A und die B/Yamagata-Viren der Gruppe 3 an. Influenza A-Viren, insbesondere A(H3N2), veränderten sich am schnellsten, wohingegen Influenza B-Viren langsamere Veränderungen aufwiesen.

Die im Studienkollektiv festgestellte Saisonalität und Symptomatik von Influenza bei Säuglingen und Kleinkindern war im Einklang mit bisherigen Erkenntnissen. Das klinische Bild von Influenzainfektionen bei Kindern scheint weitestgehend unabhängig vom (Sub)Typ und der Viruslast zu sein, mit einem möglicherweise schwereren klinischen Verlauf von A(H1N1)pdm09. Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen der Viruslast und dem Alter ist die Datenlage in der Literatur gespalten. Die Ergebnisse der phylogenetischen Analyse stimmten mit deutschlandweiten und europäischen Daten überein und es wurde eine ständige genetische Veränderung der Viren beobachtet. In Zukunft sollte weitere Forschung zu möglichen Einflussfaktoren auf den klinischen Verlauf stattfinden und die Überwachung der Evolution und molekularen Epidemiologie von Influenzaviren ist auch zukünftig unerlässlich.