

Das aktuelle infektiologische Thema

St. Galler Infekktag 2004

**Gerhard Eich
Fachbereich Infektiologie / Spitalhygiene
Spitalregion St. Gallen Rorschach**

Vogelgrippe 2004

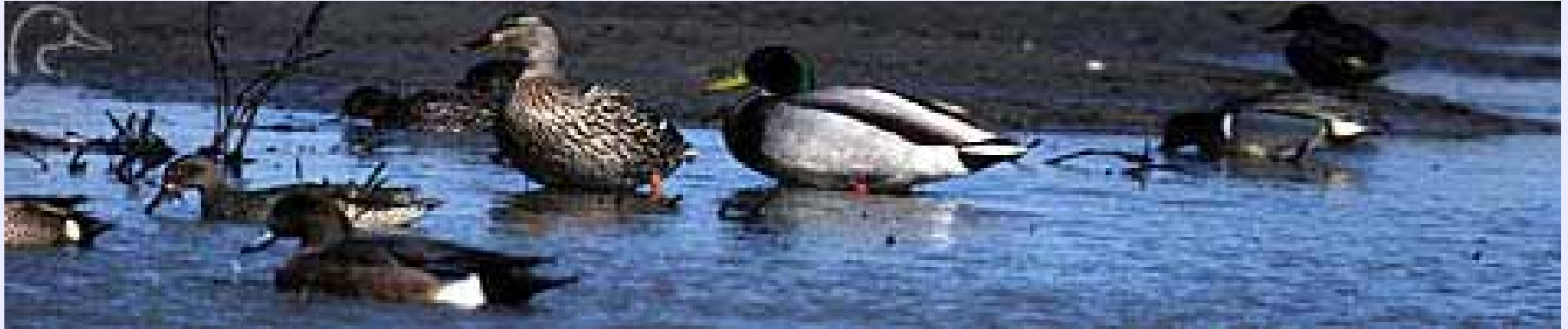


Chronologie

	Hühnerfarmen	Menschen
12.XII.03	S-Korea	
26.XII.03	5 weitere Provinzen in Korea	
5.I.04		Vietnam: 12 Kinder; 8 tot
8.I.04	Vietnam	
12.1.04	Japan	
23.I.04	Thailand	Thailand
24.I.04	Kambodscha	
27.I.04	China, Laos	
2.II.04	Indonesien	

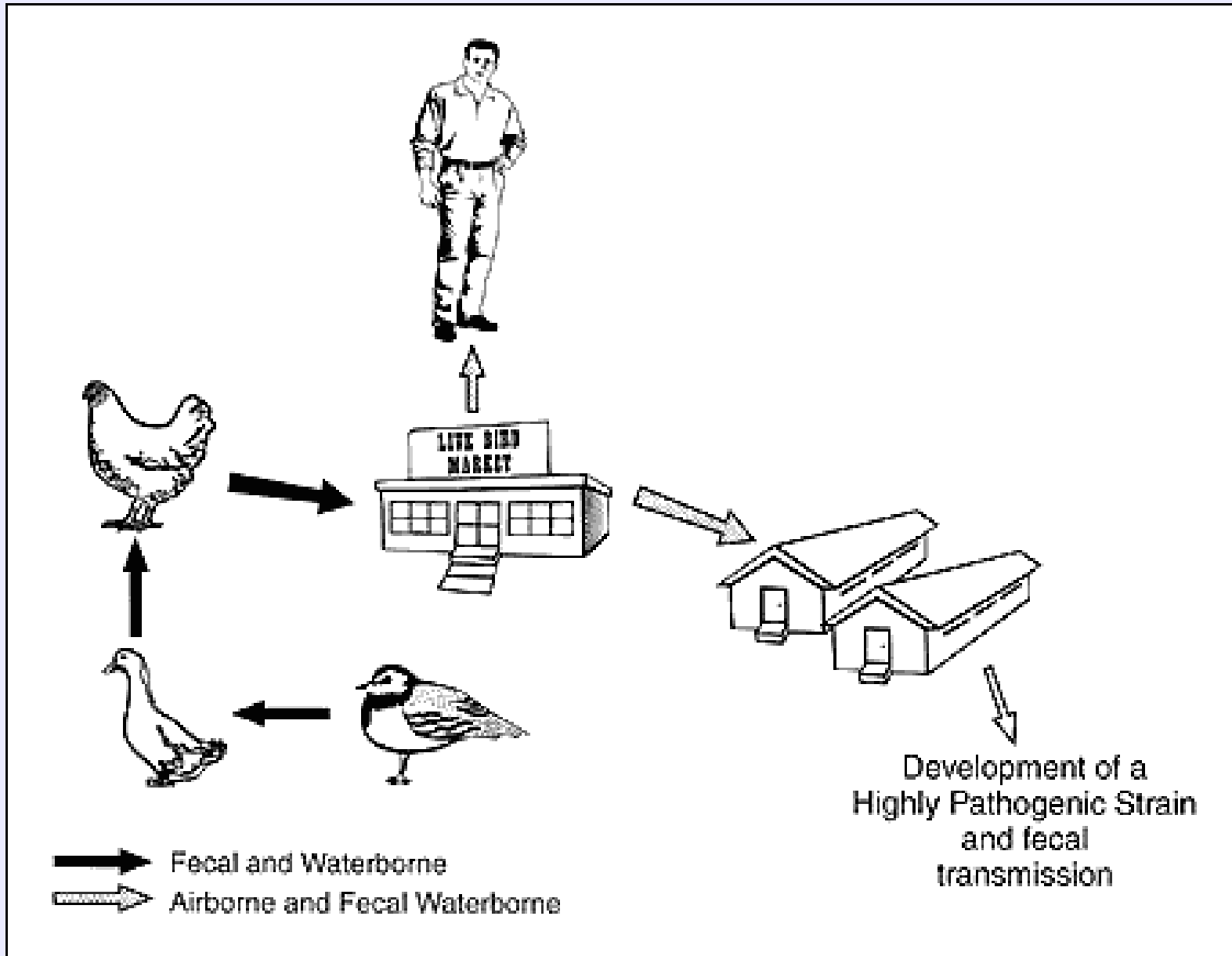
Aktuell	100 Mio Hühner tot oder vernichtet	33 erkrankt 23 tot
----------------	---	-------------------------------

Wilde Wasservögel als Reservoir für Influenza-Viren



- Vermehrung im Darm, hohe Virusmenge ausgeschieden
- Fäko-orale Übertragung
- Asymptomatisch
- Virus stabil: d.h. kein Selektionsdruck

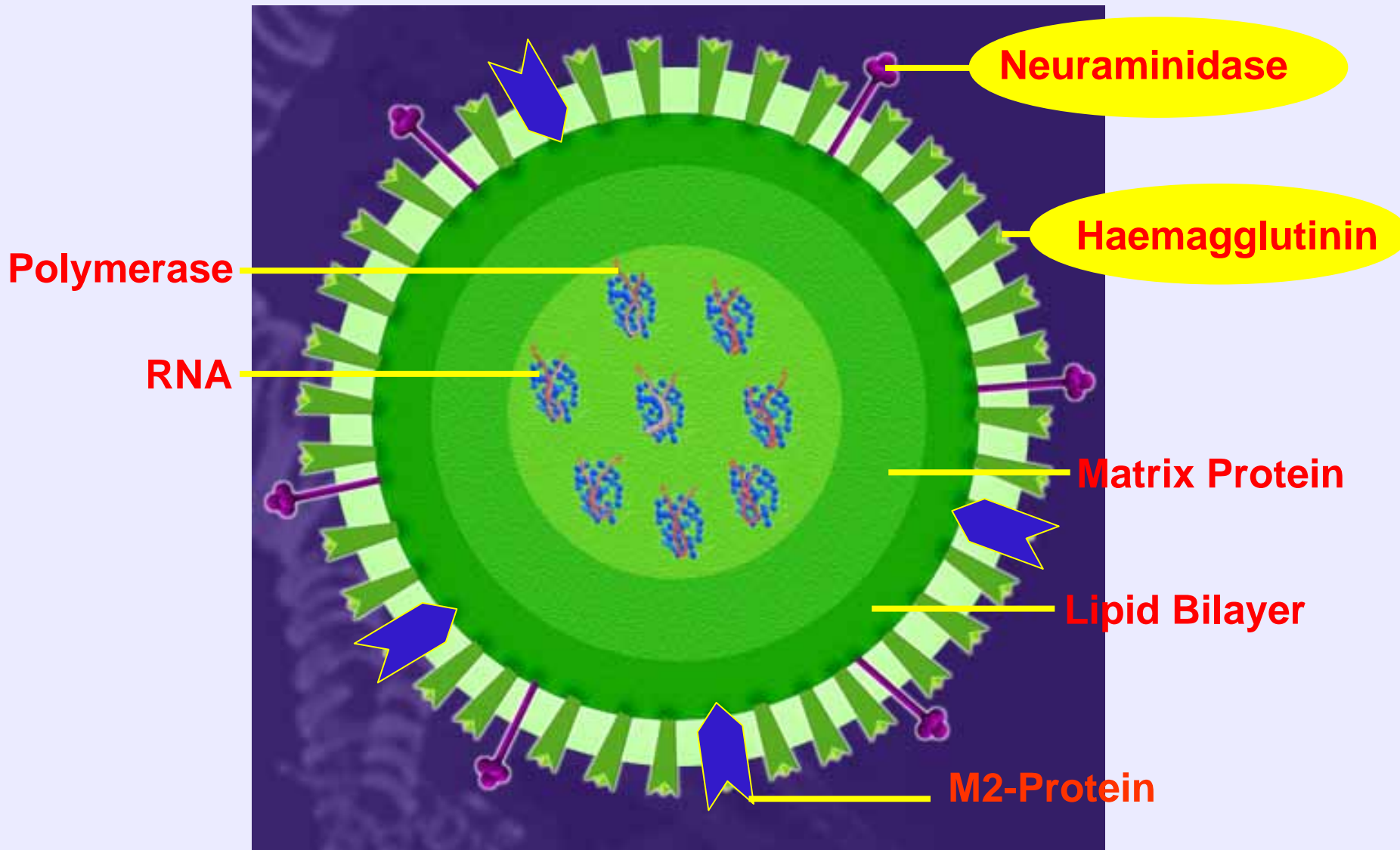




Webster. Emerg Infect Dis 1998; 4: 436-441



Struktur von Influenza A and B



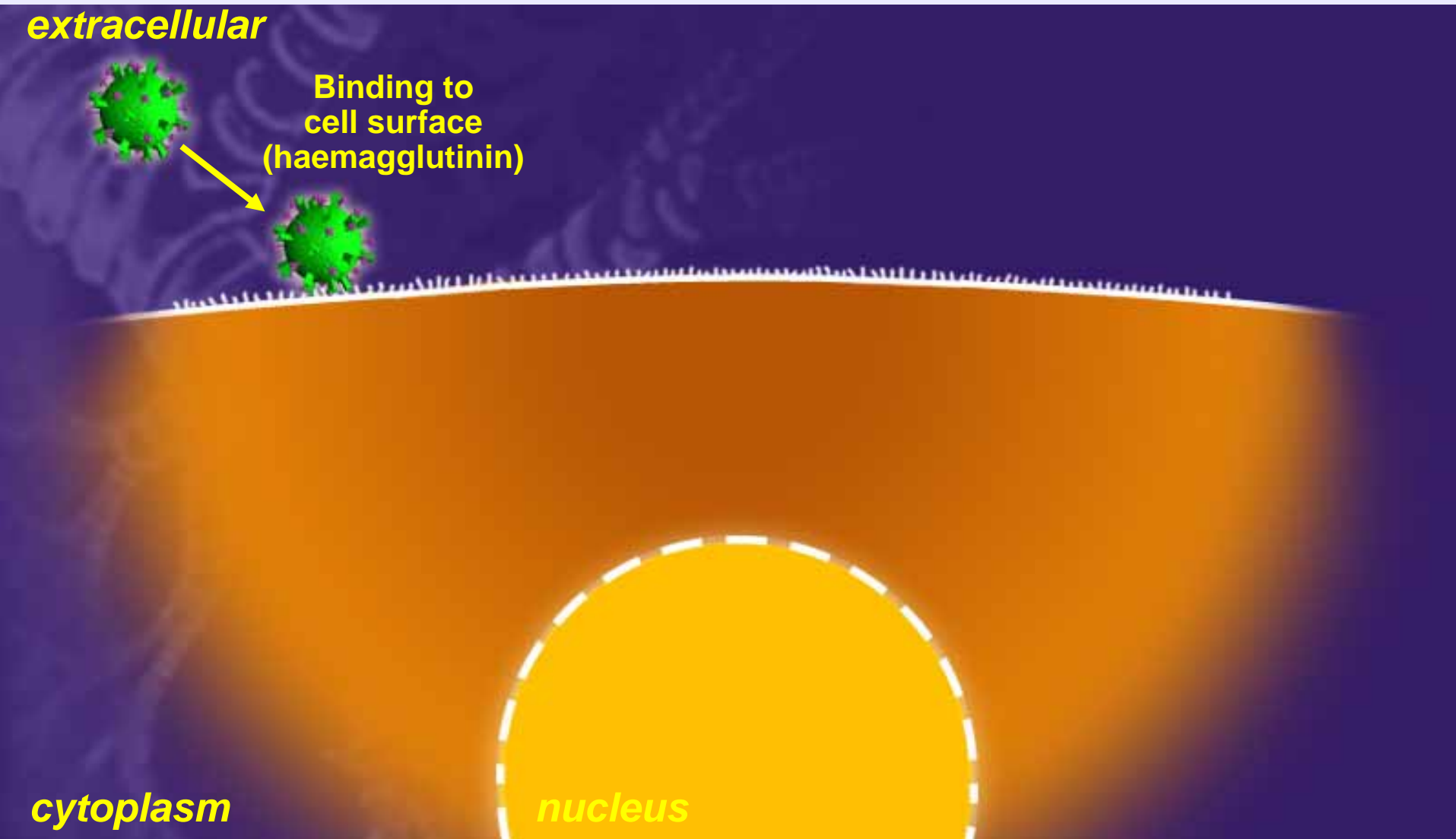
Bindung an die Zelloberfläche

extracellular

Binding to
cell surface
(haemagglutinin)

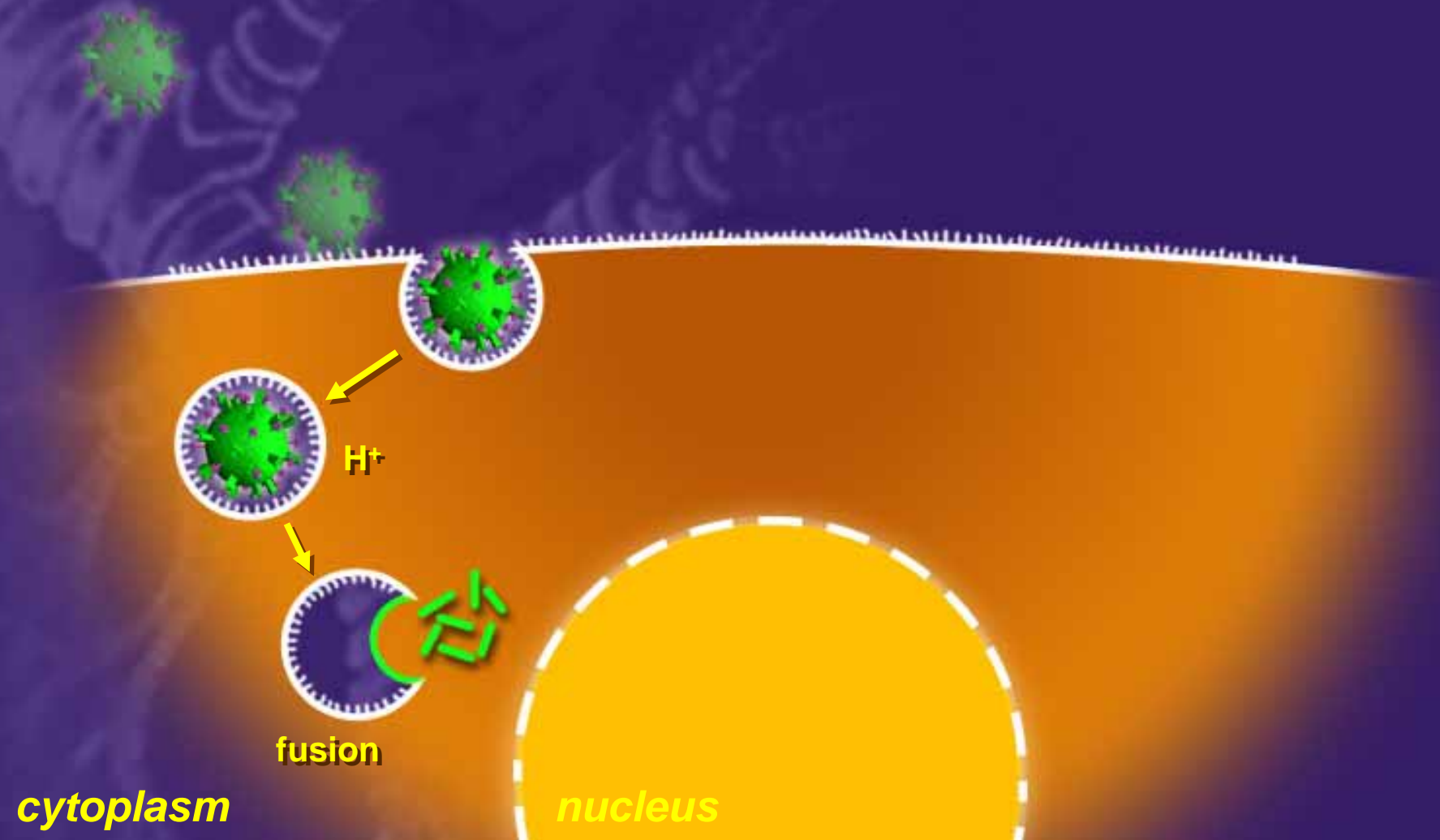
cytoplasm

nucleus



Endozytose & Virusfreisetzung

extracellular

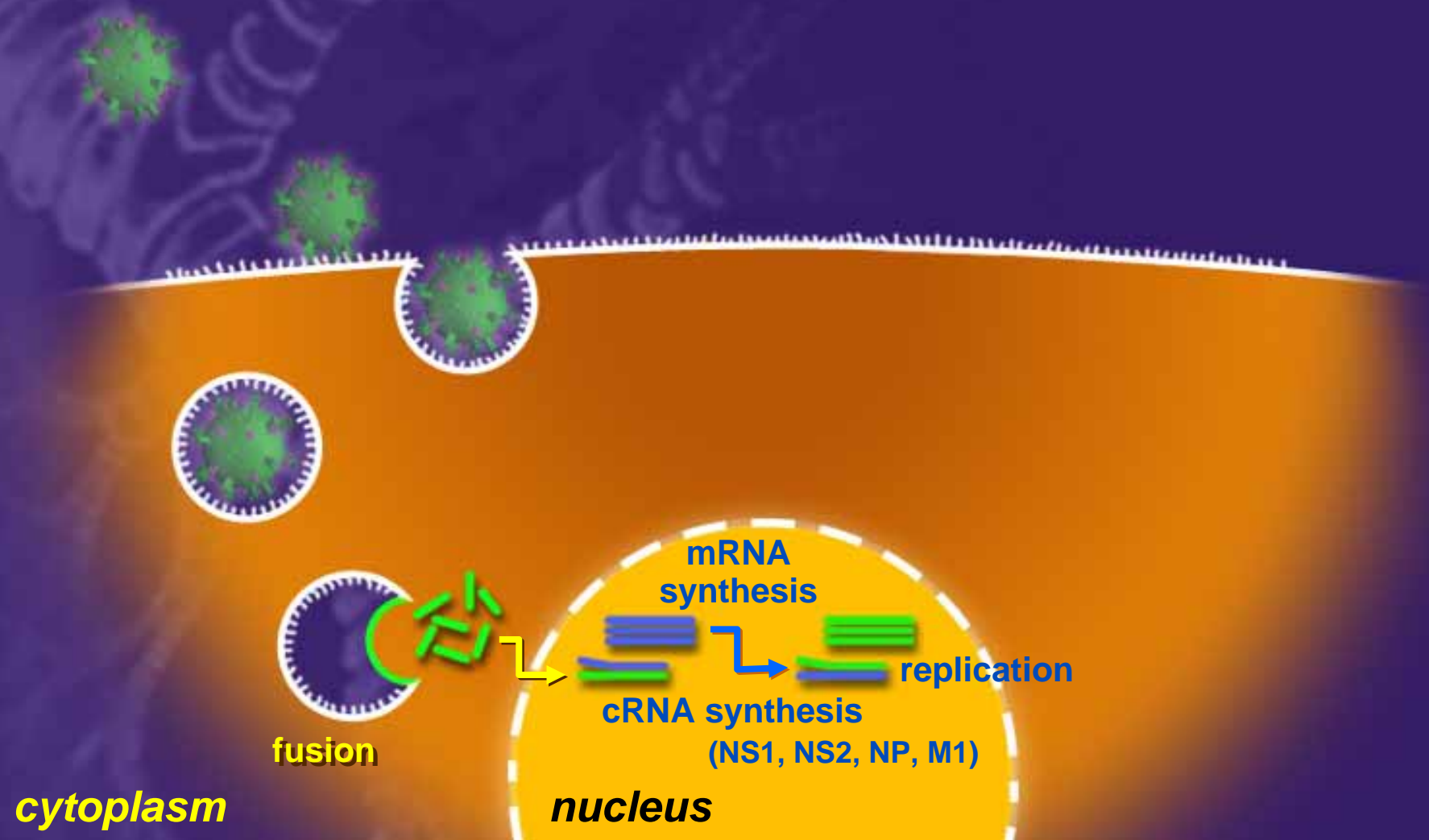


cytoplasm

nucleus

Virus-Replikation

extracellular



Freisetzung von Influenza-Viren

extracellular

release
(neuraminidase)

budding

assembly

protein
synthesis

mRNA
synthesis

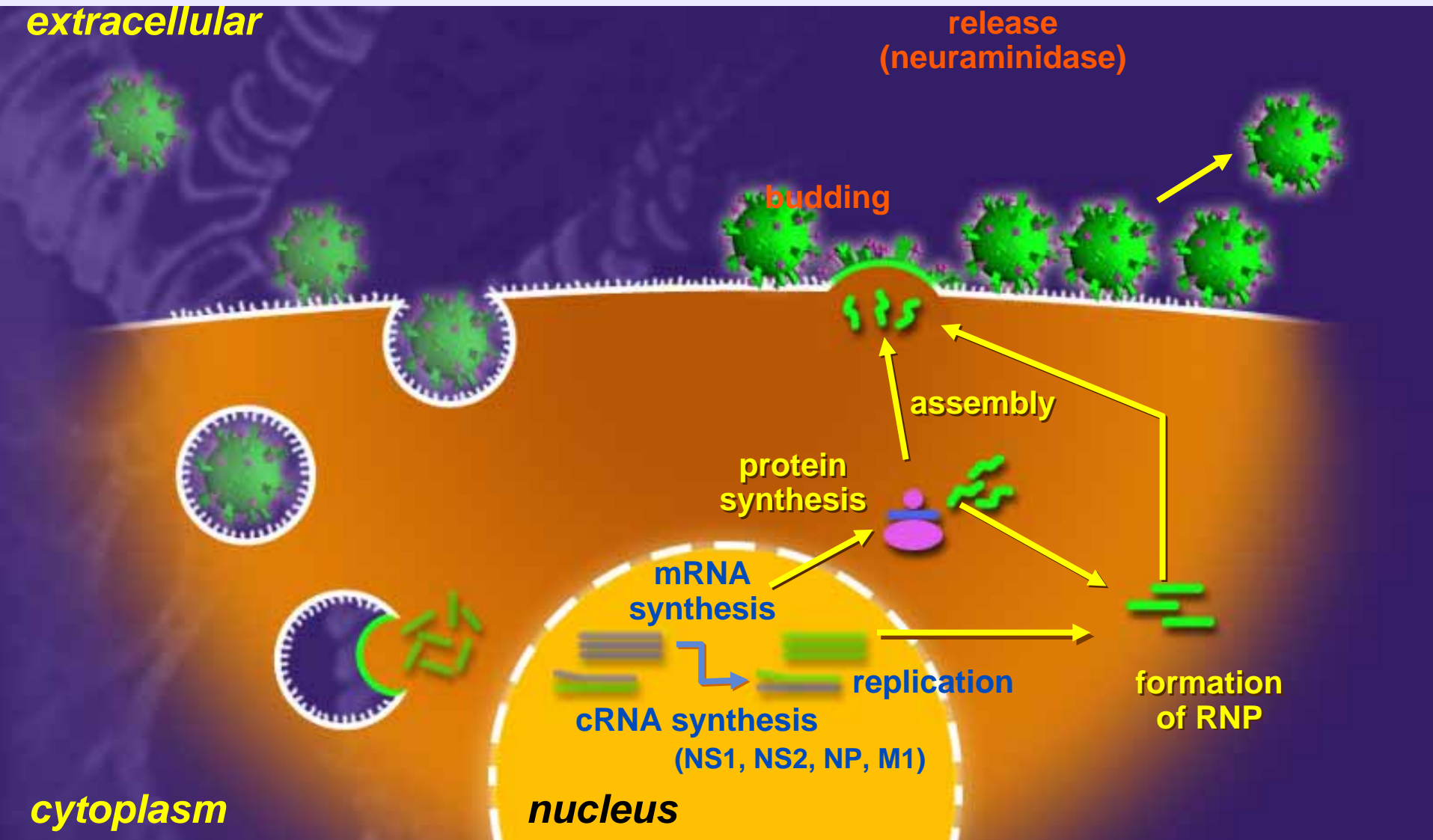
cRNA synthesis
(NS1, NS2, NP, M1)

replication

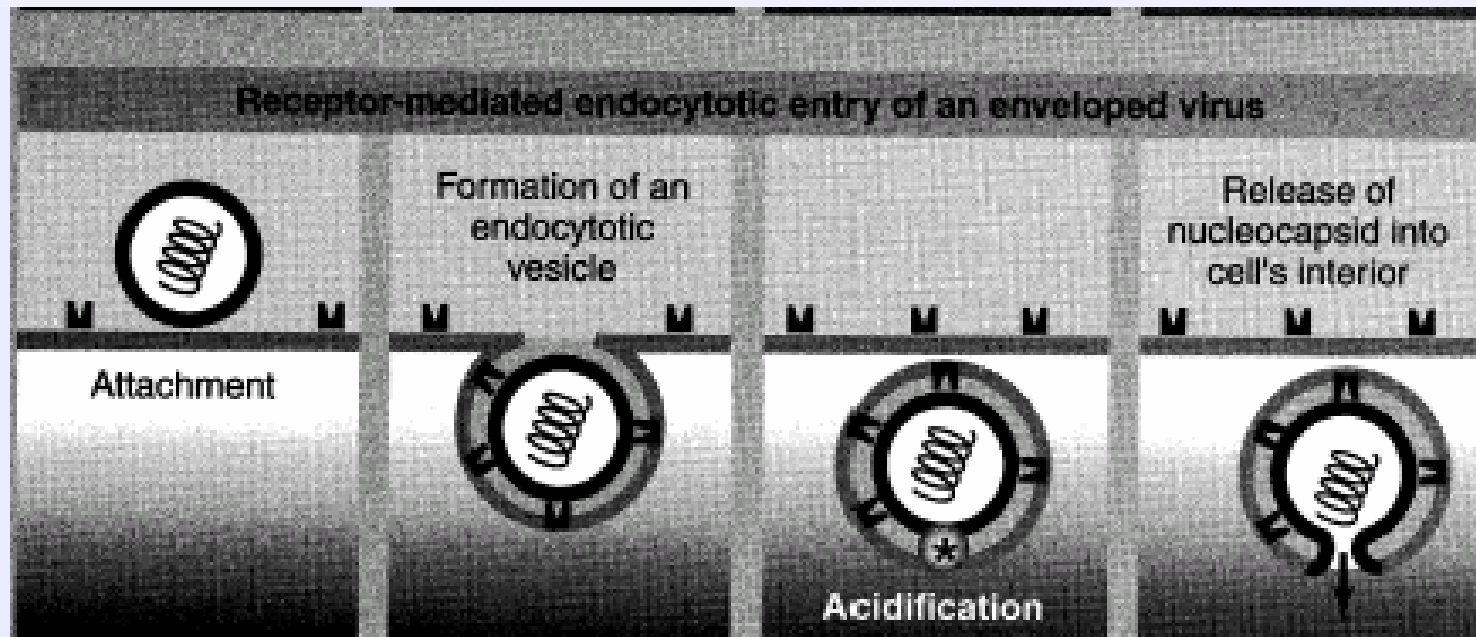
formation
of RNP

cytoplasm

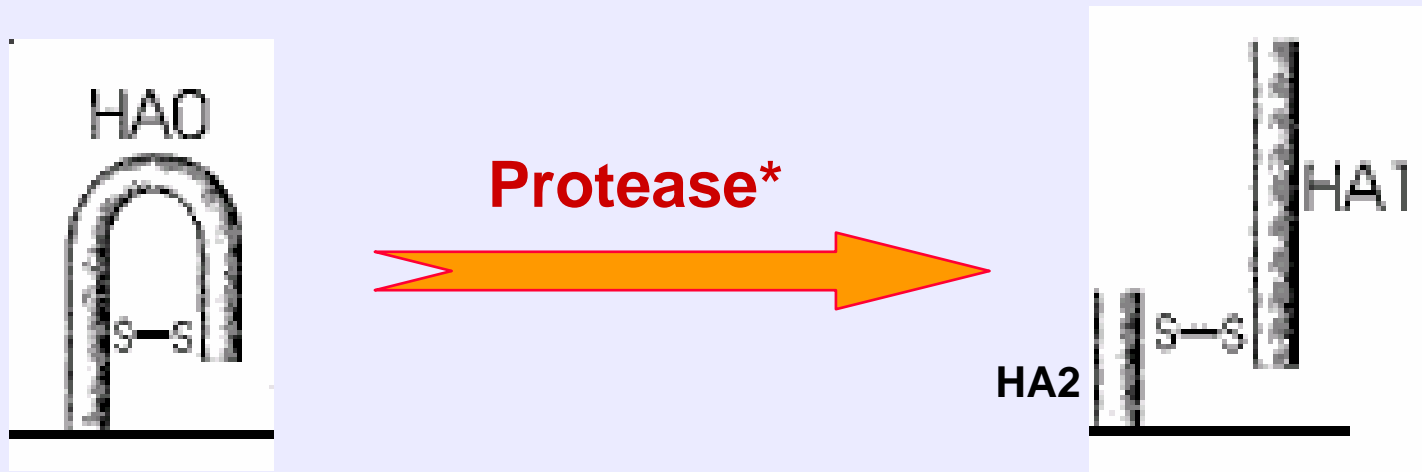
nucleus



Virus-Eintritt in die Zelle



Aktivierung des Hämaggglutinins

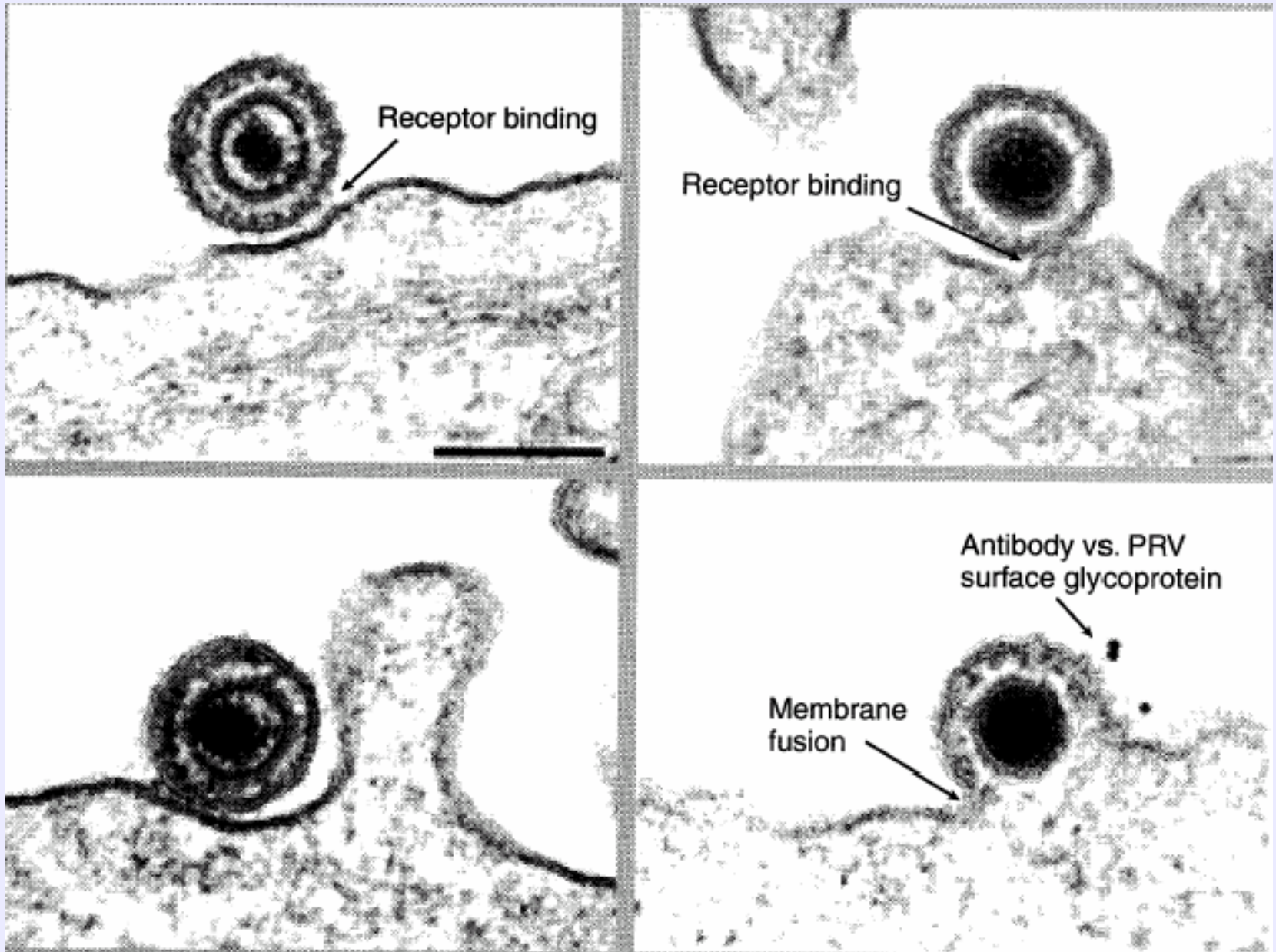


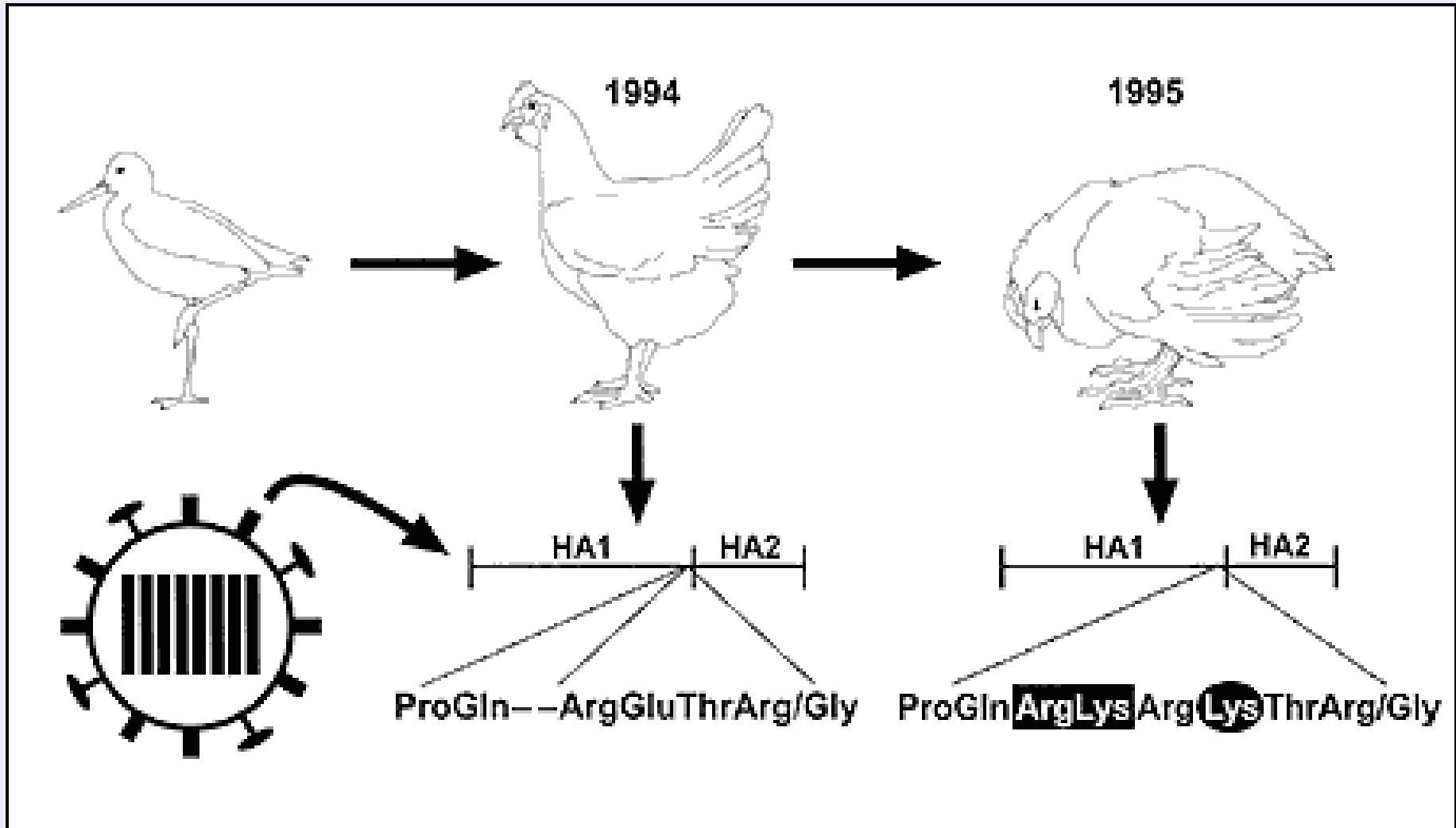
***) das Virus kann sich nur in den Zellen vermehren, die diese Protease exprimieren**

Mensch: Respirationstrakt

Vögel: Gastrointestinaltrakt

Virus-Eintritt in die Zelle





Webster. Emerg Infect Dis 1998; 4: 436-441







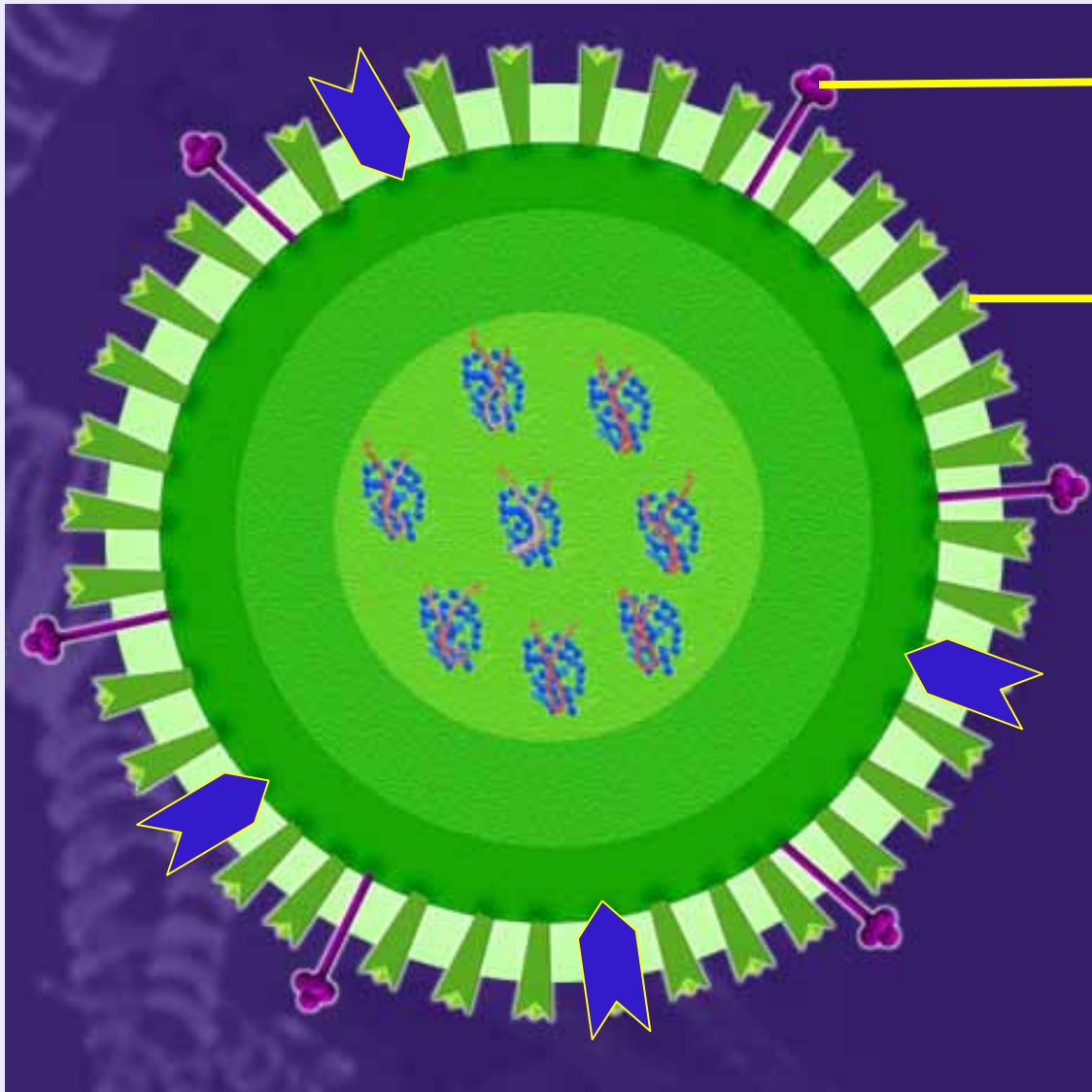
ASIA
PHOTOGRAPHY

Bisherige Ausbrüche von HPAI

1959	Schottland	H5N1
1963	England	H7N3
1966	Ontario	H5N9
1976	Australien	H7N7
1979	Deutschland	H7N7
1979	England	H7N7
1983-85	USA	H5N2
1983	Irland	H5N8
1985	Australien	H7N7
1991	England	H5N1
1992	Australien	H7N3

1994	Australien	H7N3
1994-95	Mexiko	H5N2
1994	Pakistan	H7N3
1997	Australien	H7N4
1997	Hong Kong	H5N1
1997	Italien	H5N2
1999-00	Italien	N7N1
2002	Hong Kong	H5N1
2002	Chile	H7N3
2003	Niederlande	H7N7
2004	SE-Asien	H5N1

Struktur von Influenza A and B



Neuraminidase: 9 Typen

Hämagglutinin: 15 Typen

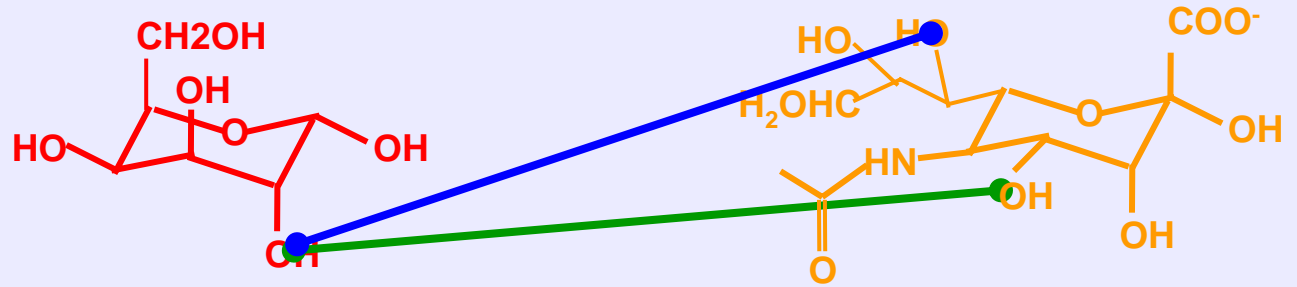
Mensch:

H1N1

H2N2

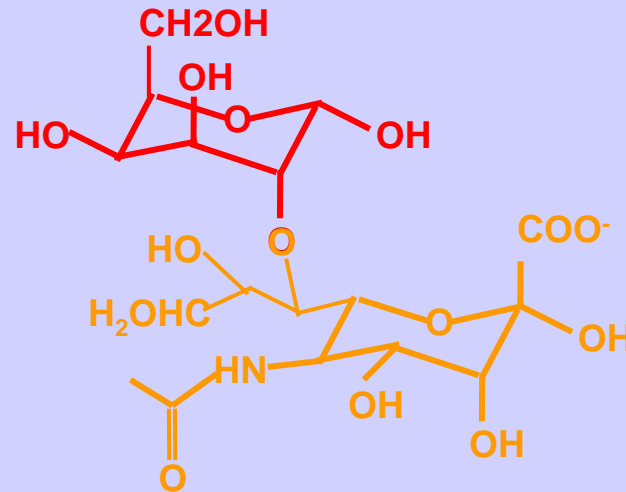
H3N2

Peptidkette

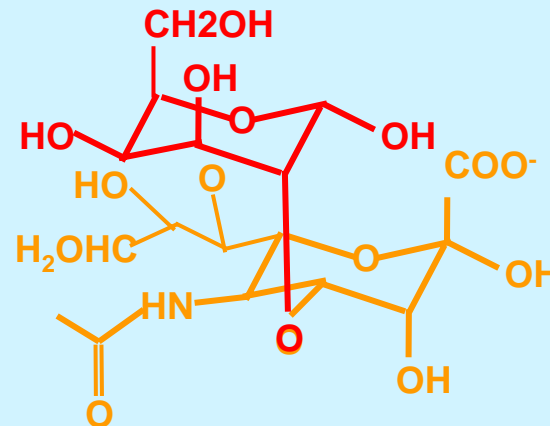


—X—X—X— Galactose — Sialinsäure

α -2,3 Verbindung
Vögel
Schwein

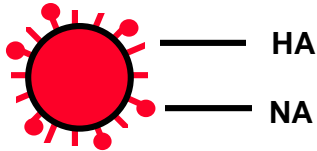


α -2,6 Verbindung
Mensch
Schwein

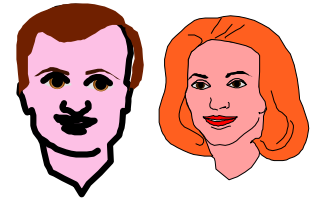


Genetische Reassortierung

Avian influenza

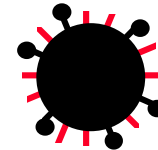


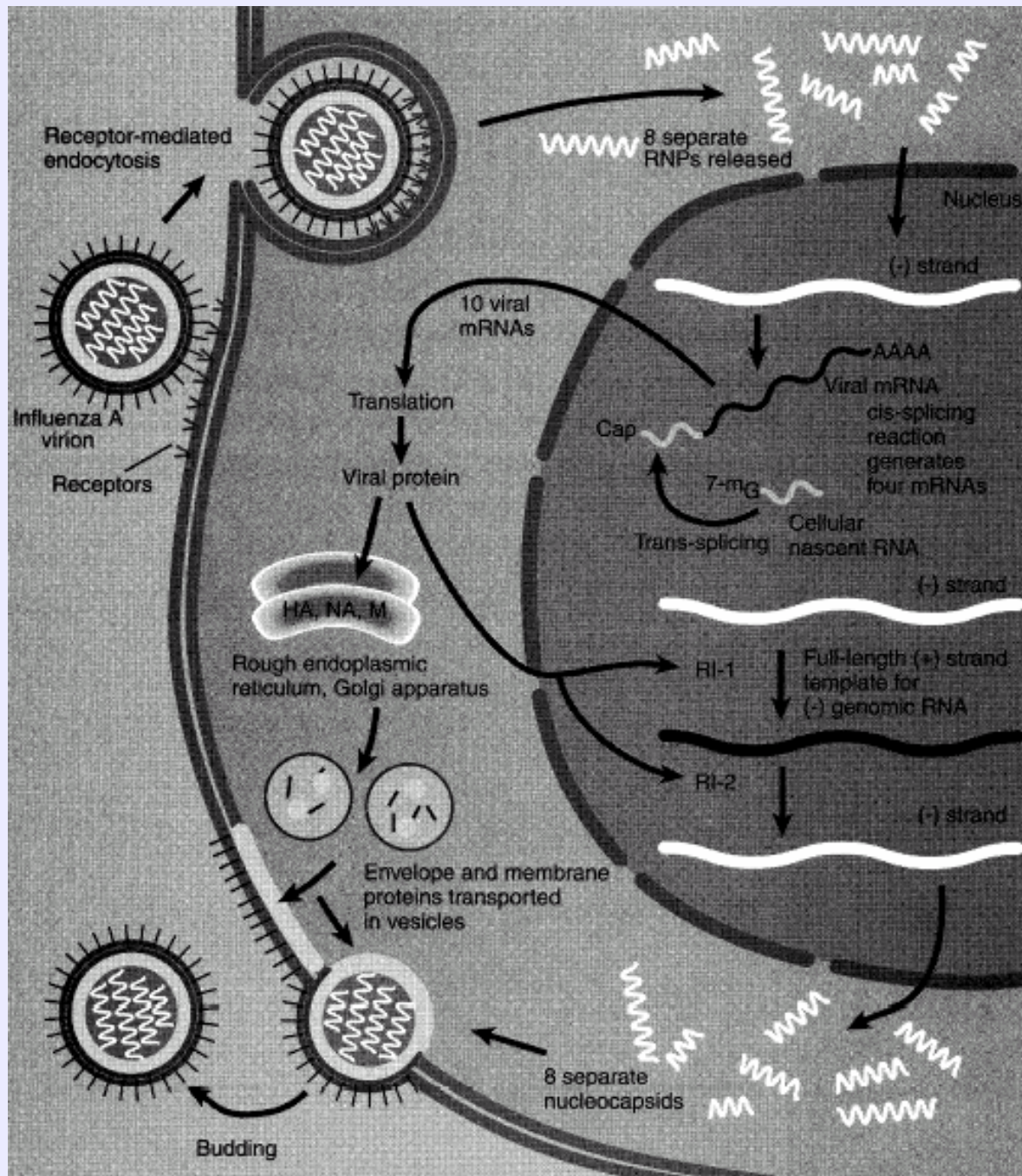
Human influenza



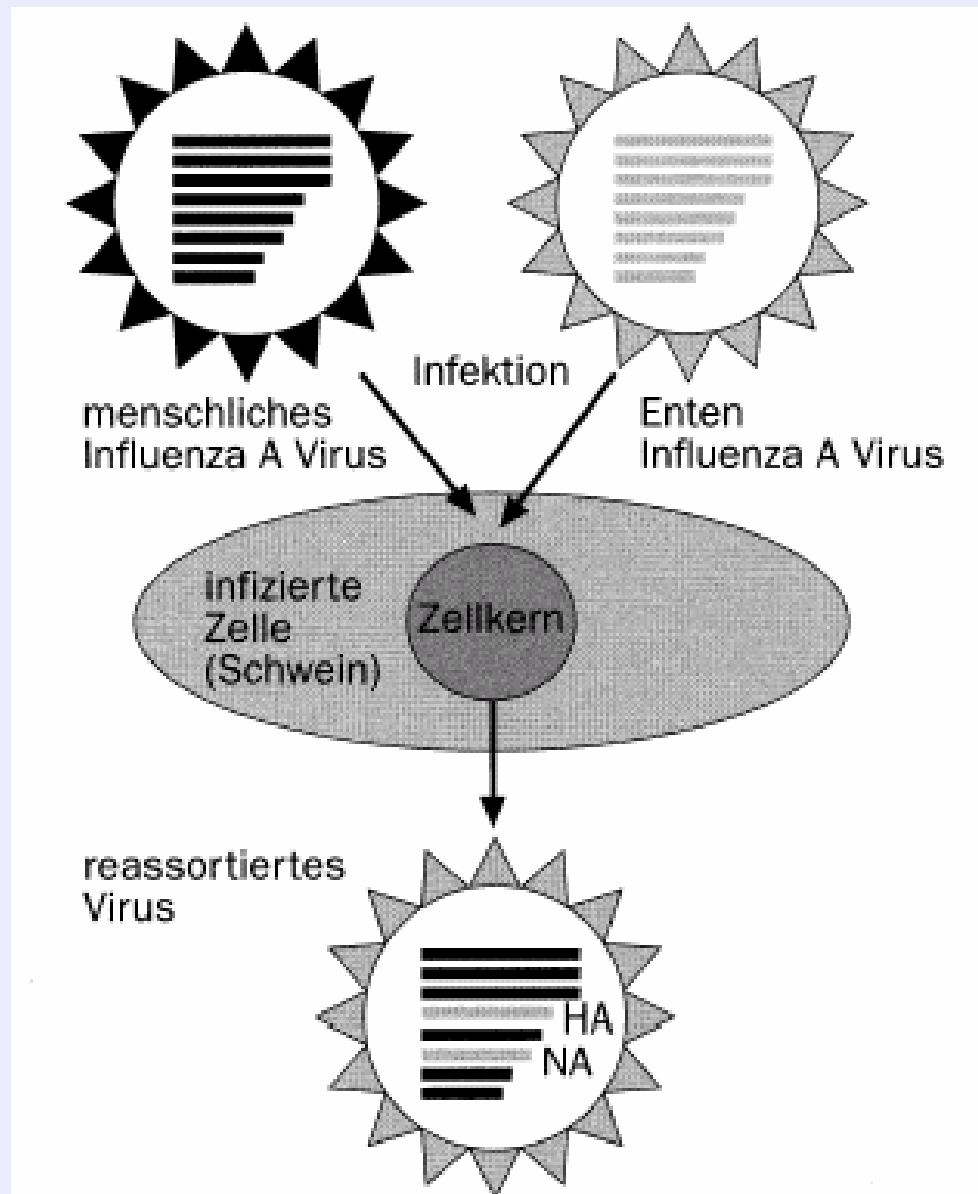
Mixed infection
in pig

Reassortant strain
capable of infecting man
but containing new gene
for HA to which man
has no immunity





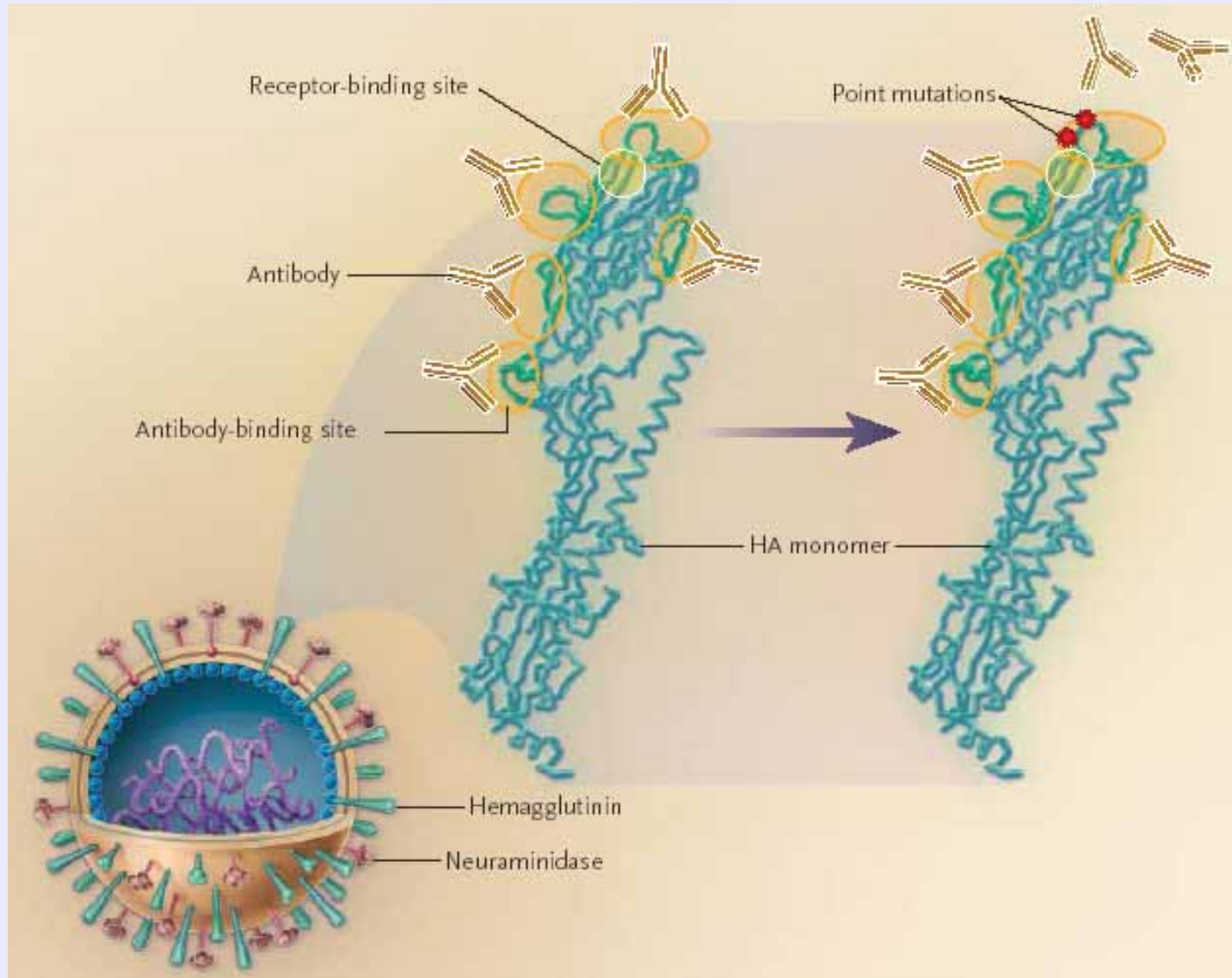
Antigen - Shift



Influenza-Pandemien

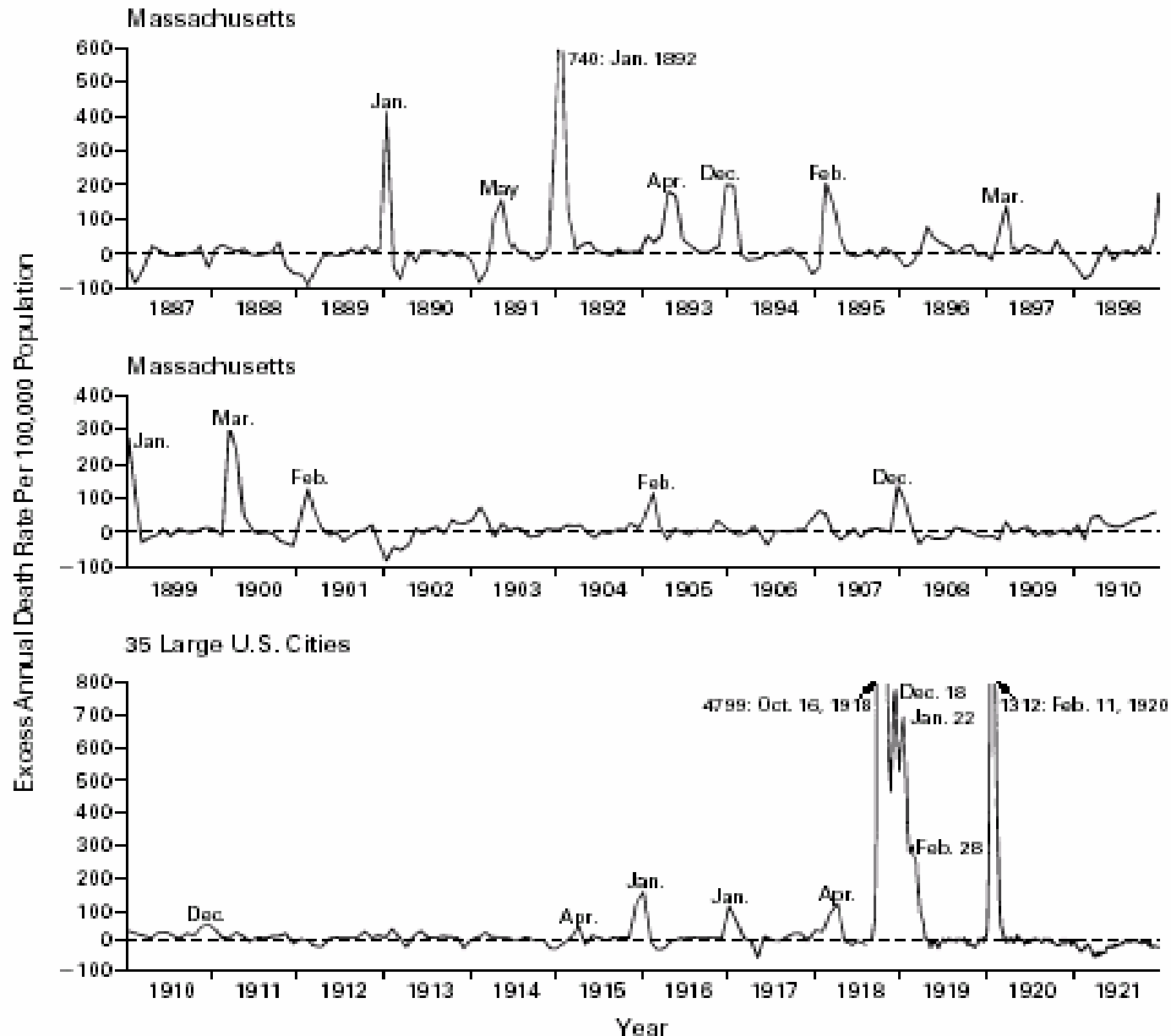
1889	H2
1900	H3
1918	H1N1
1957	H3N2
1968	H3N2
1977	H1N1

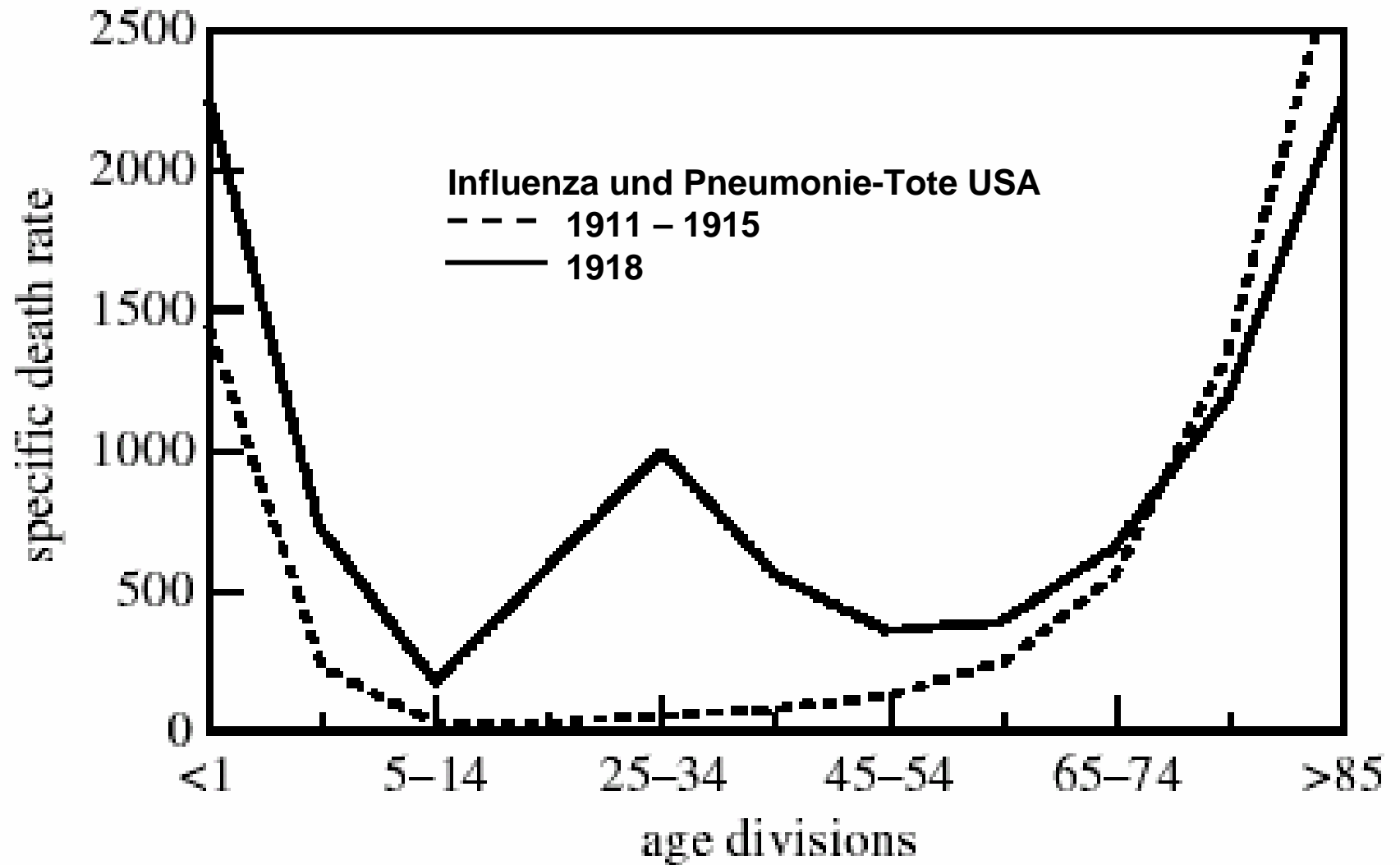
Antigen - Drift

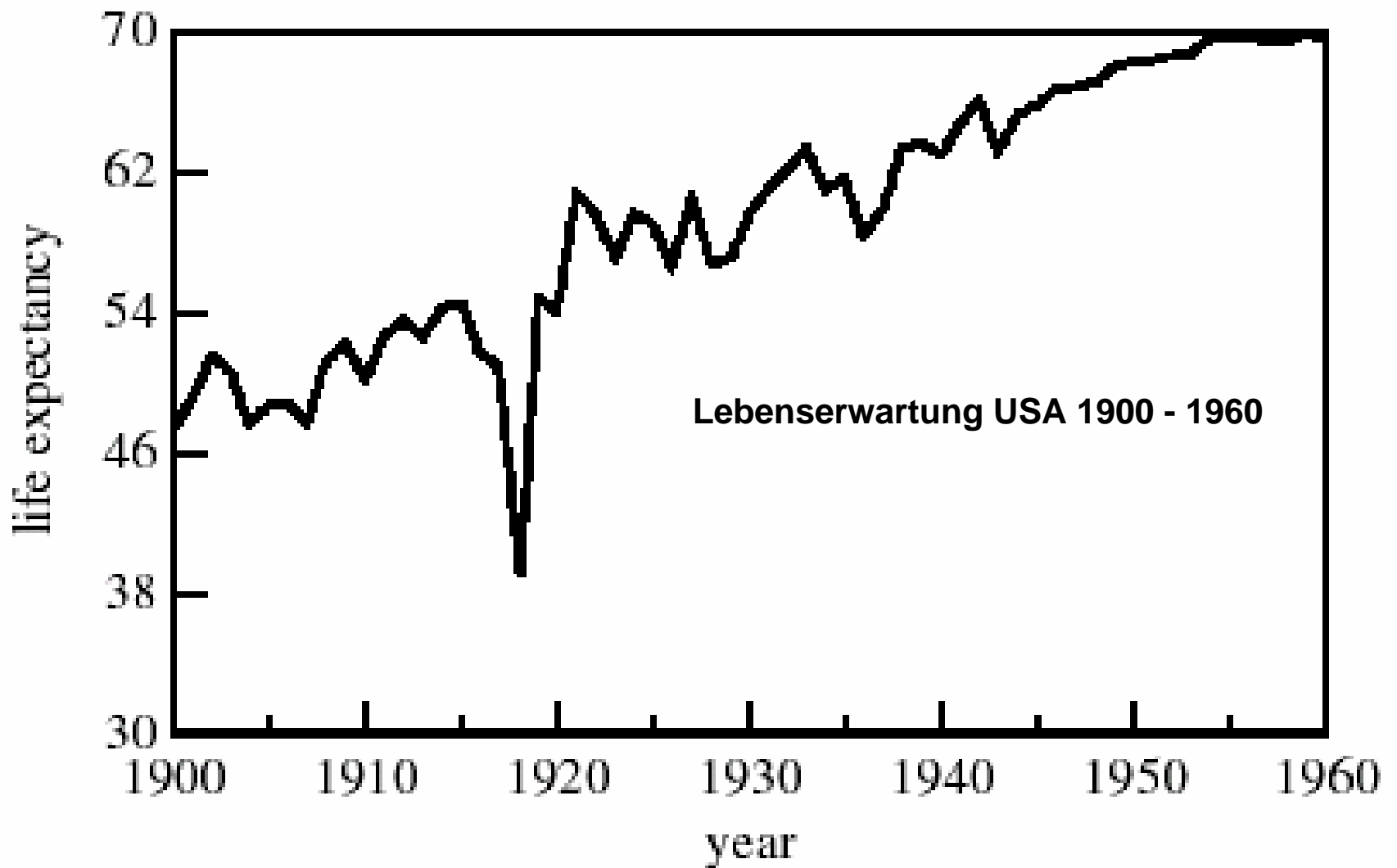


Grippe-Mortalität USA 1987-1921

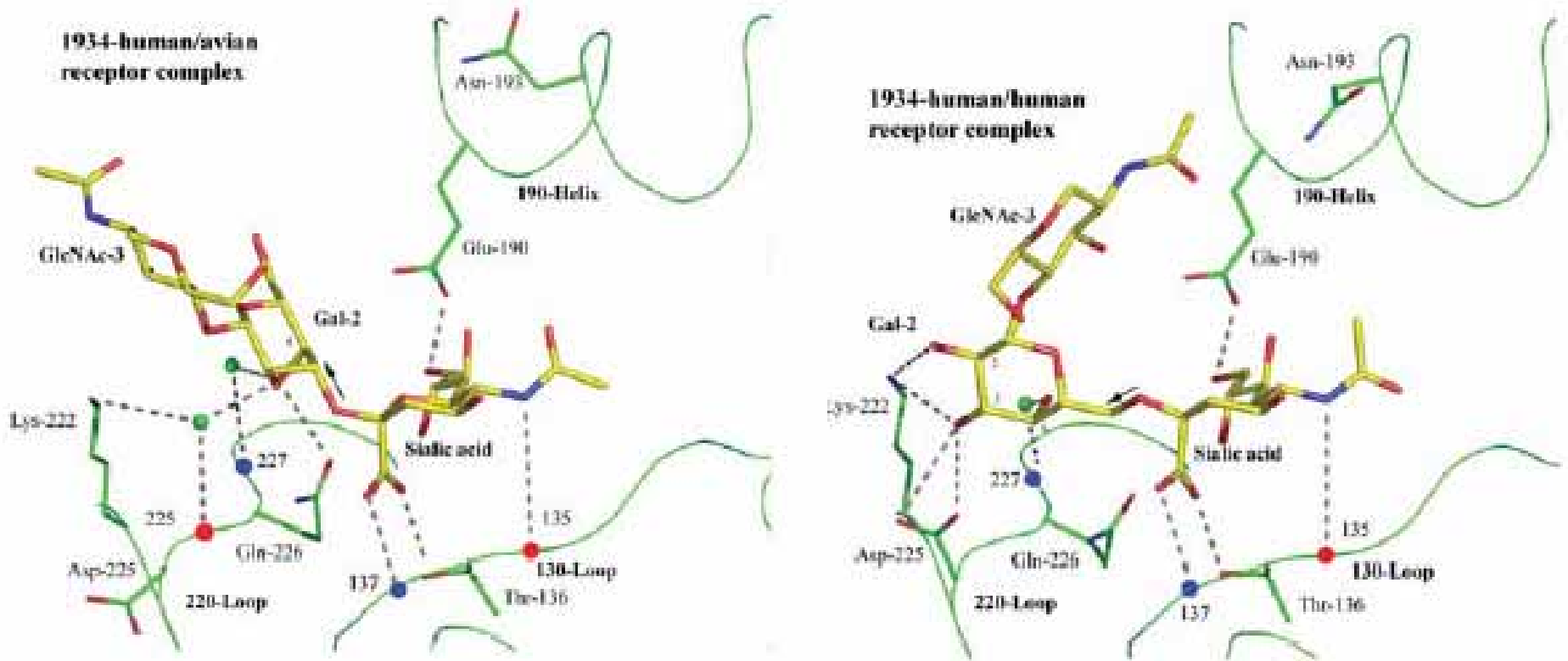
A





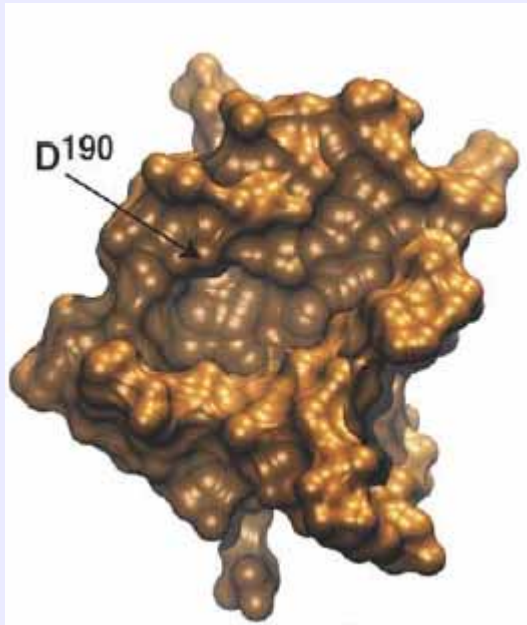


HA des 1918 Virus bindet an Menschen- und Vogel-Sialsäure

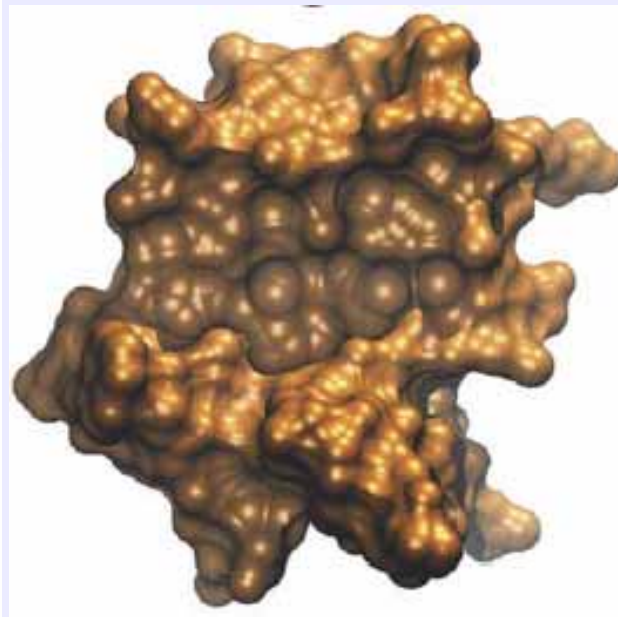


Gamblin et al. ScienceExpress 5. Febr. 2004

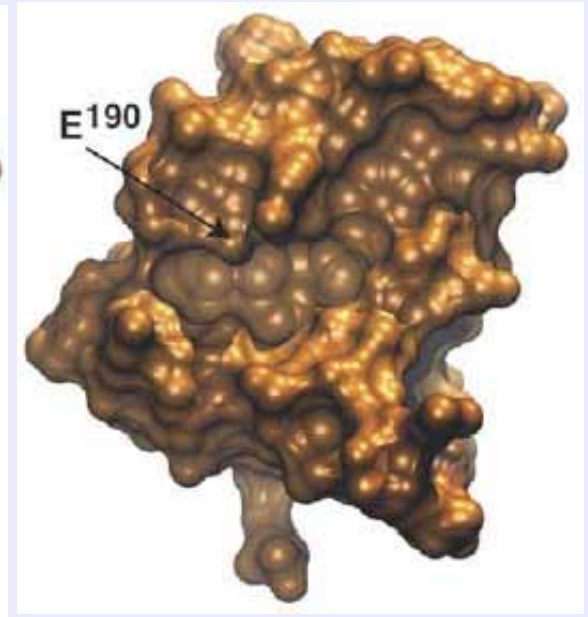
Rezeptorbindungsstelle des HA des 1918-Virus gleichet mehr H5 (Vogel) als H3 (Mensch)



H1
Human 1918

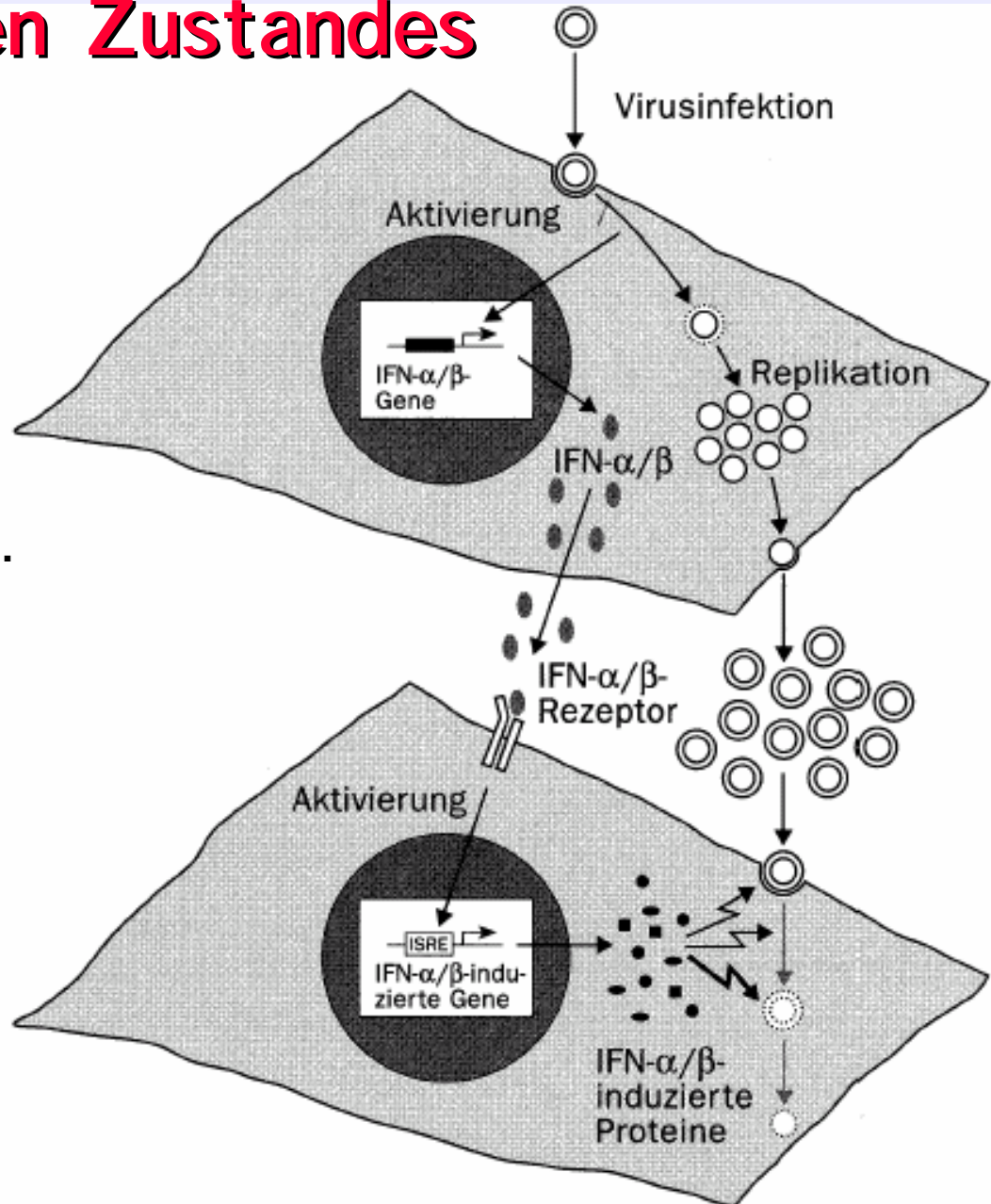


H3
Human

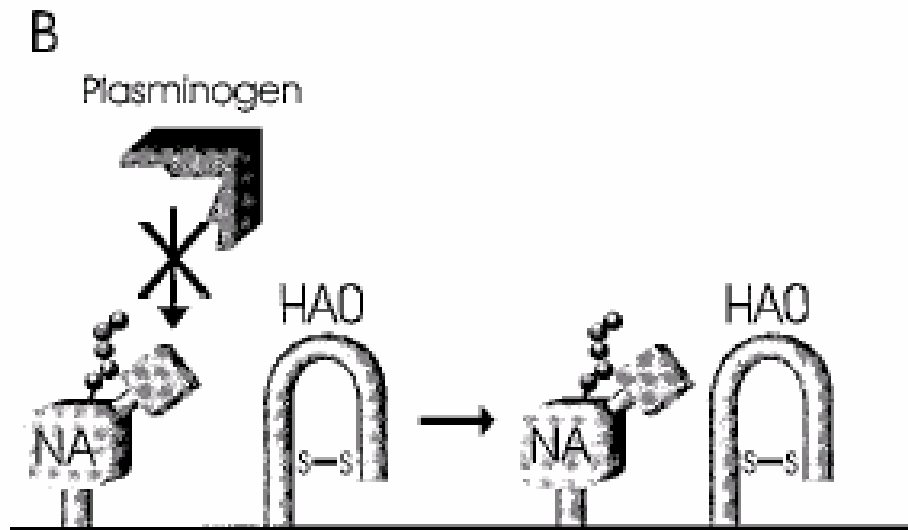
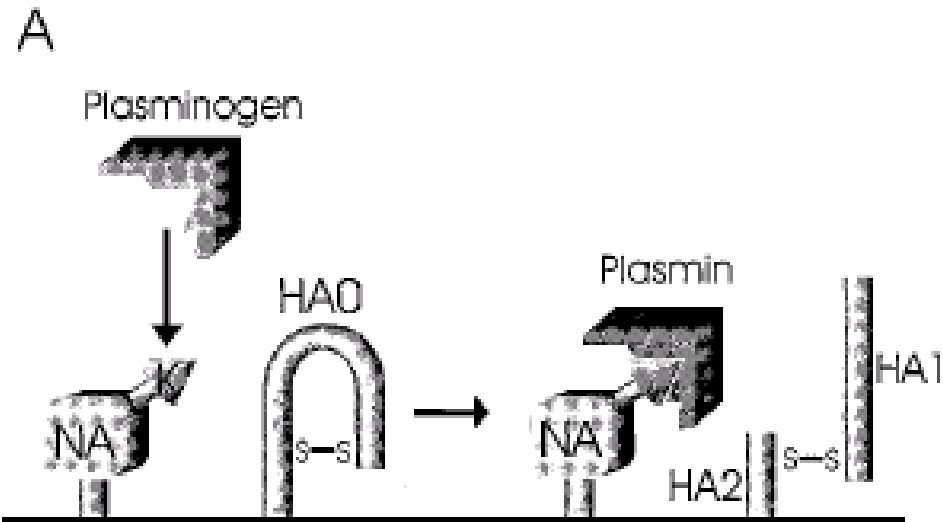


H5
Avian

Interferon α/β induziert einen antiviralen Zustand



Basler et al. PNAS 2001; 98: 2746-51.
Pavlovic; UniMagazin 2/99



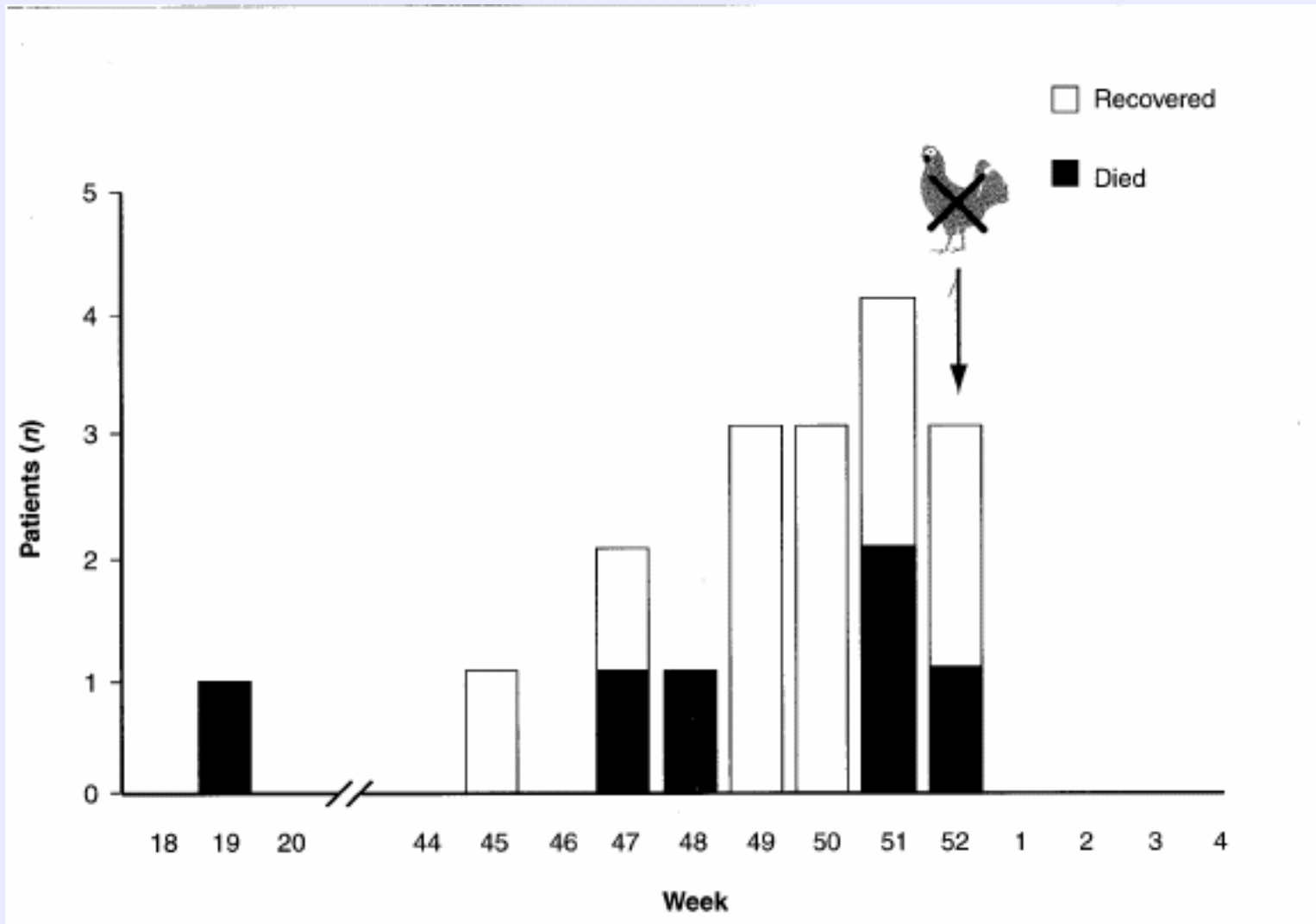
Goto, Kawaoka. PNAS; 2001; 95: 10224-228.

Hong Kong 1997

- Ausbrüche von Hühnergrippe in HongKong: H5N1
- Nov 1997: mehrere Todesfälle bei Hühnerfarmern: Isolation von H5N1
- Insgesamt: 18 Fälle; 6 Tote
- Keine sekundären Fälle
- Massenschlachtung der Hühner beendet Ausbruch

Epidemiologie-Kurve

Osterhaus, Advances in Influenza 1999



Hong Kong 1997

Antikörper gegen H5N1:

- 17% der Hühnerfarmer
 - Huhn-Mensch-Übertragung
- 1% der Familienangehörigen von Erkrankten
 - Ineffiziente Mensch-Mensch-Übertragung
- 0% allg. Bevölkerung
 - Keine Verbreitung in der Bevölkerung

Hong Kong 1997

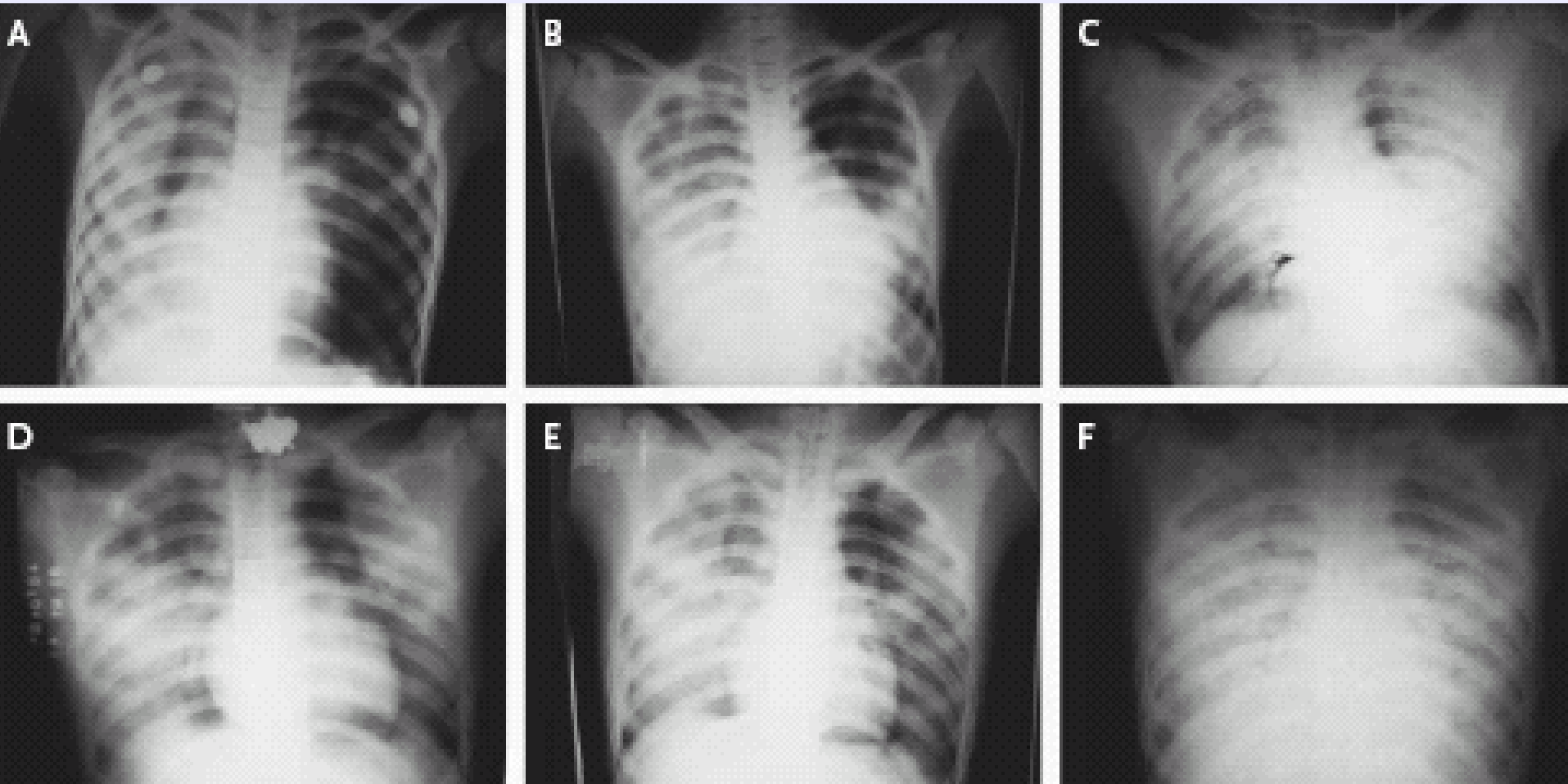
Erstmals:

- H5 beim Menschen
- Direkte Übertragung Huhn - Mensch

Vogelgrippe beim Menschen

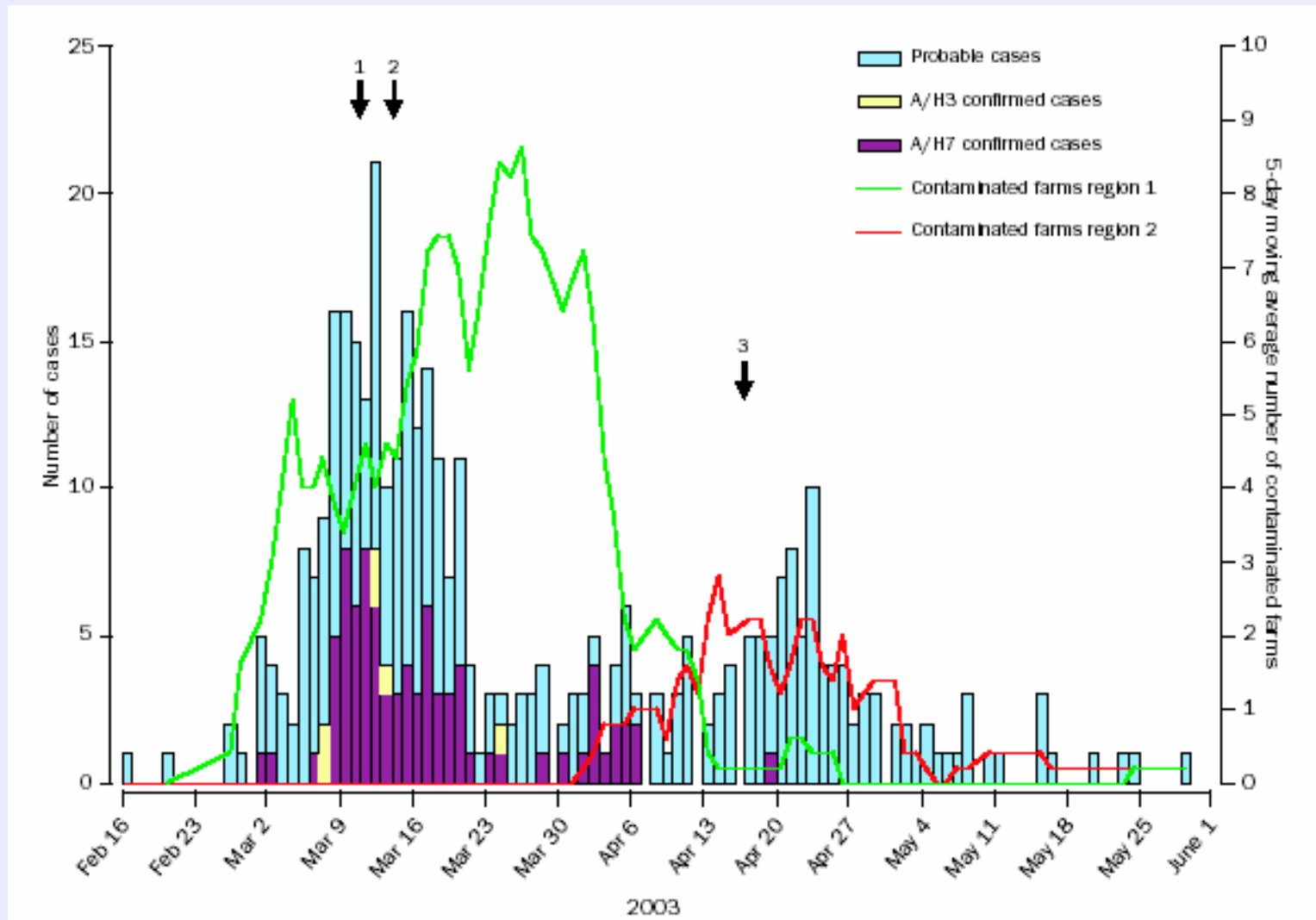
1997	Hong Kong	H5N1	18 Fälle / 8 Tote
1999	Hong Kong	H9N2	2 Kinder, beide genesen
2003	China	H5N1	2 Personen aus Hong Kong auf Reise in China
2003	Holland	H7N7	80 Fälle; v.a. Konjunktivitis; 1 Toter (Chemoproph. abgelehnt)
2003	Hong Kong	H9N2	1 Kind genesen
2004	SE-Asien	H5N1	Bisher 32 Fälle / 22 Tote

H5N1 Vietnam 2004



Hien et al. NEJM, 18. März 2004

Menschliche Fälle von H7N7 Holland 2003



Kontrollmassnahmen Holland 2003

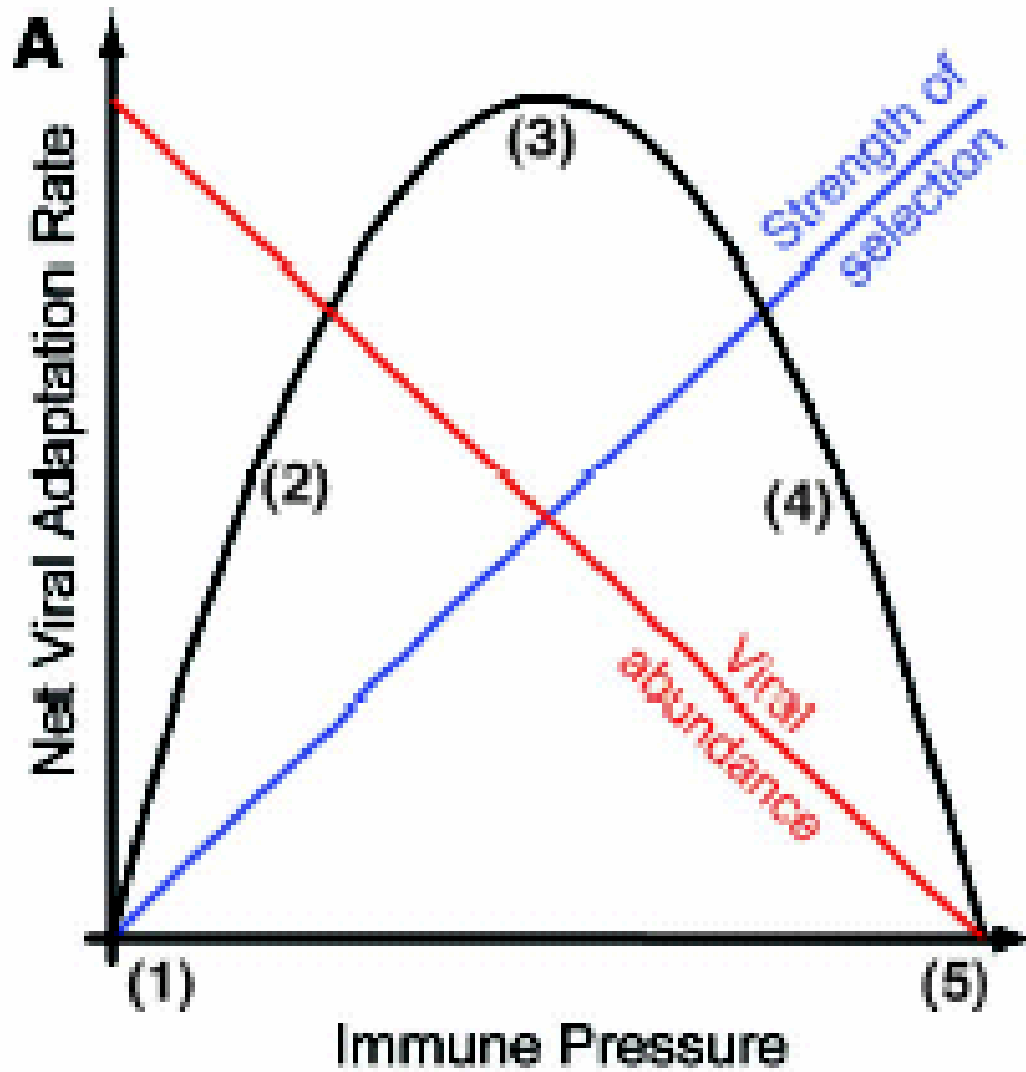
- Vernichtung der befallenen Hühnerbestände
- Schutzmassnahmen für Züchter: Maske, Brille, Händedesinfektion
- Influenza-Impfung der Züchter & ihre Familie (Verhinderung von Co-Infektionen)
- Behandlung von Patienten (Konjunktivitis) mit Neuraminidasehemmer
- Prophylaxe mit Neuraminidasehemmer bei Züchtern

Probleme

- Anfänglich zu wenig Informationen
- Deshalb Schutzmassnahmen schrittweise eingeführt
- Information der Züchter über Schutzmassnahmen
- **Daher: Bis volle Schutzmassnahmen installiert (1 Woche): > 1000 Exponierte**

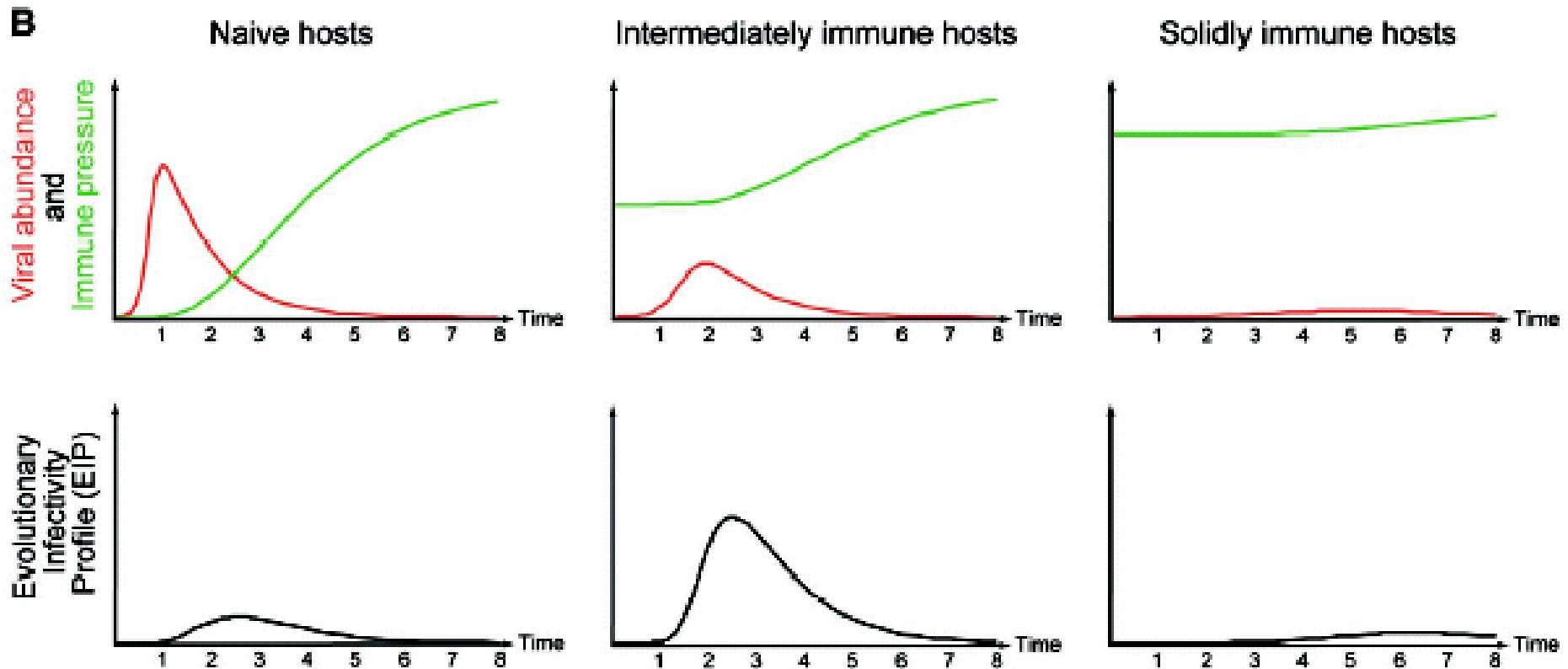
3 Voraussetzungen für eine Pandemie

- Neuartiges Virus
- Effiziente Übertragung Mensch zu Mensch
- Pathogenität



Grenfell et al. Science 2004; 303: 327-332

Unvollständige Immunität begünstigt die virale Evolution



Grenfell et al. Science 2004; 303: 327-332



