



**28<sup>th</sup> Annual Infectious Disease Symposium,  
Zürich, 16. März 2006**

**Zusammenfassung von  
Arnaud Templeton und Pietro Vernazza, St. Gallen**

<http://www.zurich-id-symposium.org>

**Inhalt**

Das Symposium und Larry Freedman.....	2
Influenza – Who cares?.....	2
Analytische Epidemiologie zur rationalen Vorbereitung auf die Pandemie .....	2
Entscheidungen Evidenzbasiert .....	3
Sars ist nicht Influenza, oder: der neue epidemiologische Parameter Teta ( $\theta$ ) .....	4
Planung auf Regierungsebene – aber subito! .....	4
Zunahme der Syphilis in der Schweiz .....	4
Genetische Disposition für Infektionskrankheiten .....	5
Community-acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus.....	6

## Das Symposium und Larry Freedman

Das diesjährige Symposium konnte mit fast 500 Teilnehmern einen Besucherrekord verzeichnen. Mehr als die Hälfte (54%) waren Personen aus der Praxis.

Larry Freedman ist seit der Gründung dieses Symposiums dabei und gilt schon fast als Synonym für diese Veranstaltung. Er hat den Tag mit einigen eindrucklichen Zahlen zur Globalen Verantwortung von uns Medizinern eingeleitet. Er hat dargestellt, wie die globale Erwärmung, als vordringlichstes Problem unseres Planeten unsere Zukunft gerade auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten beeinflussen wird. Die Zunahme von Zecken-assoziierten Erkrankungen aber auch von Malaria haben direkt mit der Klimaerwärmung zu tun. Eine Erhöhung der Durchschnittstemperatur um einige Zehntelsgrade führt bereits zu einer verkürzten Replikationszeit von Mücken und Parasiten. Die Brutbedingungen werden besser, die Gebiete weiten sich aus. Freedman weitete mit dieser Einleitung auch unseren Horizont und motivierte die Zuhörer, sich auch auf politischem Wege gegen die Klimaerwärmung einzusetzen. Die Politiker könnten von der Infektiologie Wichtiges lernen.

## Influenza – Who cares?

Klaus Stöhr, der Leiter der Influenza-Abteilung der WHO hat als Einleitung zu seinem Referat die Titelfrage gleich mit einem Wortspiel geklärt, indem er den Titel subtil abänderte: Aus "Who cares?" wurde "WHO cares!"

In seinem fulminanten Feuerwerk hat auch er die Zuhörer zur politischen Aktivität motiviert. Einmal mehr hat er sich für den engagierten Einsatz der Key Opinion Leaders aber vor allem auch der Regierungen eingesetzt. Als Ziel für sein Referat hat er die Hoffnung formuliert, dass am Schluss alle Zuhörer nach Hause gehen sollen und sich für den Kampf gegen Influenza auf breiter Front (insbesondere auch in der Regierung) einsetzen würden. Stöhr hat sicher die Zuschauer mobilisiert. Da er ein ähnliches Referat bereits am Challenge in Virology Meeting im Januar in Saanen hielt, verweisen wir hier aber auf unsere [Zusammenfassung](#) jenes Vortrages.

Doch um es einmal mehr zu betonen: Auch Stöhr weist immer wieder darauf hin, dass die gute Vorbereitung auf die Pandemie eine wichtige Regierungsaufgabe ist. Die WHO sieht sehr viel daran, die Regierungen aller Länder für die Pandemiefrage zu motivieren. Dabei macht Stöhr gegenüber der Schweiz immer wieder Komplimente, wie gut die Regierung sich in diesem Bereich bereits vorbereitet hat.

## Analytische Epidemiologie zur rationalen Vorbereitung auf die Pandemie

Roy Anderson vom Royal College in Oxford darf man schlechthin als den Meistermathematiker der Infektionsepidemiologie bezeichnen. Seine mathematischen Modelle haben uns schon Einiges über die Übertragung von Kinderkrankheiten, Geschlechtskrankheiten und HIV gelehrt. In den letzten Jahren hat sich sein Team dem Studium von Sars und der Influenza-Pandemie gewidmet. Die drei wichtigsten Punkte seines Referates sind einfach zusammengefasst:

1. Entscheidungen zur Vorbereitung auf eine Pandemie sollten auf Evidenz basieren, diese Evidenz sei vorhanden
2. Die Epidemiologischen Parameter von Sars und Influenza unterscheiden sich grundsätzlich, was Konsequenzen für Isolationsmassnahmen und Quarantäne hat
3. Regierungen sollten jetzt planen. Wenn die Pandemie kommt, ist keine Zeit für Entscheidungen. Diese sollten schon in der Schublade liegen.

Doch zunächst hat er einen Überblick über die „changing world“ gegeben, globale Faktoren welche die Entwicklung von epidemischen Infektionen fördern. Dabei hat er drei wesentliche Faktoren definiert, welche die sich verändernde Welt charakterisieren:

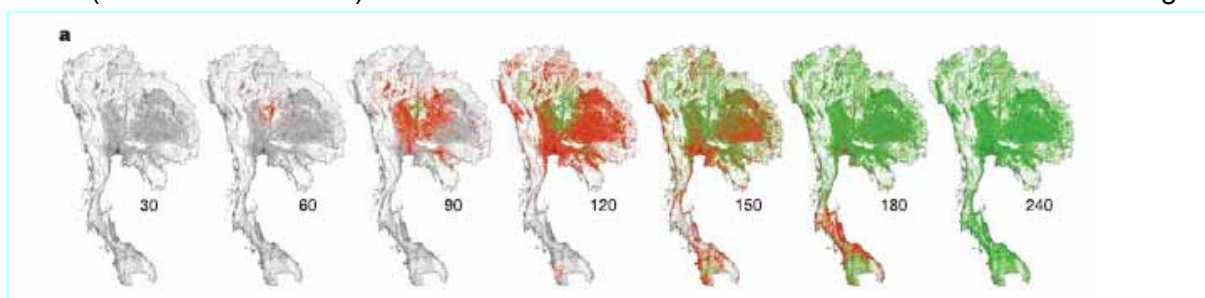
1. Die Zunahme der Weltbevölkerung führt zu einer effizienteren Übertragung von Infektionserregern, Menschen kommen mehr in Kontakt mit Tieren, welche die Quelle für alle neuen Infektionen bilden
2. Die zunehmende Vermischung der Bevölkerung lässt sich am besten anhand einer Familiengeschichte über 4 Generationen charakterisieren: Unsere Ur-Grossväter haben in Ihrem Leben Distanzen bis 10 km regelmässig zurückgelegt, die Grossväter schon 100 km (Ferien im Tessin!) und die Väter sind schon einmal in entferntere Regionen Europas gereist (1000km) während wir schon um den ganzen Globus jetten.
3. Das Wachstum der Ballungszentren. Insbesondere in Asien zeigen die sog. Megacities ungebremstes Wachstum. Es ist sehr wahrscheinlich, dass sich eine Pandemie in Asien zuerst ausbreiten wird.

## Entscheidungen Evidenzbasiert

Der erste Punkt war natürlich ein Trommelwirbel auf der eigenen Werbetrommel. Die Gruppe von Roy Anderson hat sich seit Jahren darauf spezialisiert, Methoden zu entwickeln, um Epidemien zu beschreiben und optimale Interventionen vorzuschlagen. Doch dies hat die Gruppe auch ausgezeichnet gemacht und wir tun sicher gut daran, auf deren Rat zu hören. Zum Beispiel haben Ferguson et al. eine interessante Arbeit zur Mobilität der Bevölkerung gemacht. Vor kurzem hat eine Amerikanische Gruppe Dollarnoten untersucht und geschaut, wie sich diese über das Land verteilen. Dabei haben die Autoren zeigen können, wie viel Prozent der Bevölkerung sich um wie viele Kilometer pro Zeiteinheit verschieben. Doch die Gruppe um Anderson hat die Frage noch etwas raffinierter untersucht. Sie haben Natelsignale nachverfolgt. Dabei haben sie von den Natel-Vertragsanbietern die Informationen jedes Natels zu dessen Aufenthaltsort pro Zeiteinheit erhalten. Diese Datenmenge ist riesig (TeraBits) und kann nur mit Supercomputern verarbeitet werden. Doch das Resultat ist dann eindrucklich. Die Autoren haben eine Karte von England gezeichnet, in der man die Mobilität der Menschen durch Intensität der Farbdichte ablesen kann. Die Autoren haben dann mathematische Modelle entwickelt, welche die Gesetze der Mobilität der Bevölkerung mit dem epidemiologischen Verhalten einer Influenza-Infektion kombinieren. Diese Information wurde in einem Video dargestellt: Dabei sah man im Zeitraffer die modellierte Ausbreitung der Influenza in England während 3 Wochen. Die Infektiosität wurde mit einem  $R_0 = 1.8$  relativ hoch gewählt. Der  $R_0$  Wert besagt, wie viele weitere Personen ein infizierter Mensch durchschnittlich ansteckt. Man weiss, dass dieser Wert bei der Spanischen Grippe bei ungefähr 1.7 lag. Das Simulationsprogramm hat also ein „worst case“ Szenario untersucht.

Doch der Clue kommt erst: Nun sind die Autoren dran, in dieser Simulation verschiedene Interventionen einzubauen. Die erste, die Roy Anderson gezeigt hat, ist frappant: Es wurde simuliert, was geschieht, wenn 80% der Schulen geschlossen würden. Das Ergebnis war eindrucklich. In den ersten drei Wochen der Epidemie fand sich praktisch keine Ausbreitung der Epidemie. Einige kleine „spots“ in den grossen Zentren aber sonst nichts.

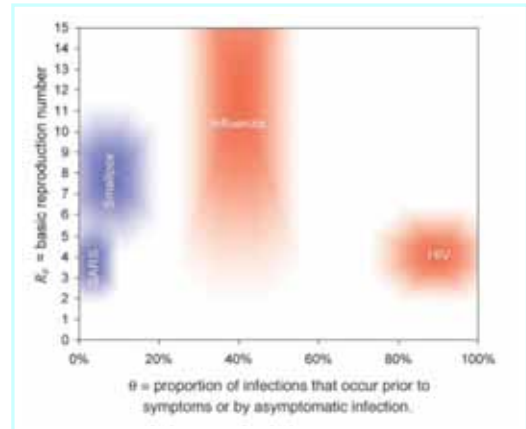
Dann haben die Autoren auch noch eine ernüchternde Feststellung gemacht: Wir denken, dass die Kontrolle einer Epidemie auf unsere Massnahmen zurückzuführen sei. Doch mit mathematischen Simulationsmodellen hat diese Gruppe gezeigt, dass sich jede Infektionskrankheit wieder einmal legt. Die Abbildung aus der Entsprechenden Arbeit im Nature (Fraser Nature 2005) illustriert dies deutlich. Hier sieht man die Rasche Ausbreitung



(tage) einer simulierten Epidemie in Thailand. Doch sobald alle empfänglichen Personen (ca. 25-35% der Bevölkerung) infiziert sind, hört die „Welle“ auf. Das Virus „findet“ niemanden, den es infizieren kann.

Sars ist nicht Influenza, oder: der neue epidemiologische Parameter Teta ( $\theta$ )

Anderson hat noch einen ganz wesentlichen Unterschied zwischen Sars und Influenza klargemacht. Wir sind ja so stolz, wie gut wir Sars unter Kontrolle gebracht haben und deshalb auch etwas zuversichtlich, bei einer Pandemie genau gleich vorgehen zu können. Doch da haben wir weit gefehlt. Der Unterschied liegt in einer Eigenschaft von Epidemien, welche wir bisher zu wenig beachtet haben. Die Gruppe aus Oxford hat diese gleich mit einem neuen Begriff bezeichnet:  $\theta$  : Der Anteil der Zeitspanne der Infektiosität, welcher vor dem Ausbruch der Symptomatik liegt. Ist dieser gross, so gibt es viele Infektionen bevor jemand krank ist. Ist er klein, so müssen wir auch nach der Erkrankung mit Ansteckungen rechnen. Die Konsequenz im ersten Fall wäre Quarantäne, im zweiten Isolation.



Nun hat Anderson gezeigt, dass im Falle von Sars die Infektiosität ihr Maximum 13 Tage **nach** Symptombeginn hat, während die Infektiosität von Influenza nur sehr kurz ist und einen grossen Anteil vor der Symptomatik hat. Somit ist klar, dass die gelobten Isolationsmassnahmen von Erkrankten bei der Sars Epidem wirken konnten, doch bei Influenza wäre diese relativ unwirksam. Hier braucht es eben Massnahmen zu Reduktion der Kontakte („social distancing“).

Planung auf Regierungsebene – aber subito!

Anderson hat seine Beobachtungen mit einem politischen Kommentar gewürzt: Wenn er bedenke, wie sich seine Regierung mit Entscheidungen schwer tue, so könne er sich nicht vorstellen, dass im Falle einer Pandemie ein rationaler Entscheid wie etwa die Schliessung der Schulen, möglich sei. Daher sei es notwendig, dass diese Entscheide jetzt getroffen würden und in einer Schublade bereit lägen. In der Diskussion hat er dann aber auch eingeräumt, dass für verschiedene Szenarien (z.B. unterschiedliche  $R_0$ , Mortalität, etc) andere Szenarien zum Zug kommen. Bei hoher Mortalität sieht die Priorität der Ziele der getroffenen Massnahmen so aus:

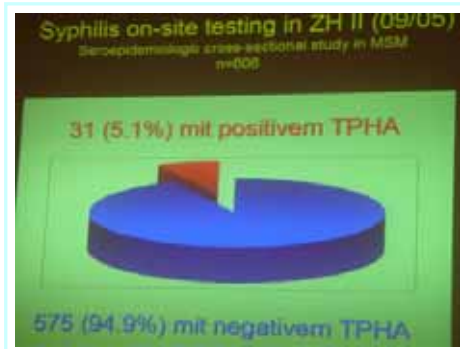
1. Leben retten
2. Landesversorgung sichern (Öl, Lebensmittel)
3. Schutz der wirtschaftlichen Produktivität des Landes

Bei geringerer Mortalität der Infektion (Beispiel Pandemie 1957) ist das Ziel „Leben retten“ nicht mehr im Vordergrund. Da wird es wichtiger sein, dass die normalen Abläufe in der Wirtschaft nicht gestört sind. Die Schliessung der Schulen und andere Massnahmen zum „Social Distancing“ (Theater, Kinos, Kirchen) sind jedoch bei hoher Mortalität einer Pandemie notwendig und führen unweigerlich zum Kollaps der Wirtschaft, wie dies Sars in Südostasien deutlich gemacht hat.

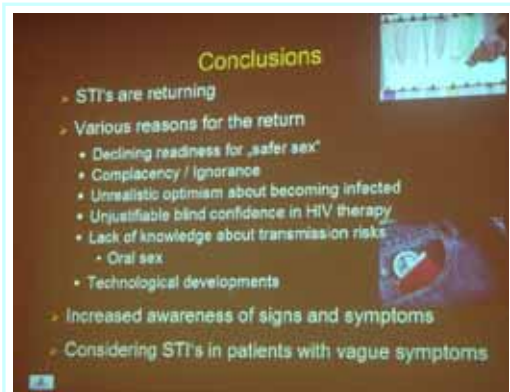
## Zunahme der Syphilis in der Schweiz

Stephan Lautenschlager vom dermatologischen Ambulatorium im Triemli Spital berichtete mit illustrativen Bildern von der seit 1999 in der Schweiz wieder zunehmenden Inzidenz sexuell übertragener Krankheiten (STD), speziell der Lues.

Gemäss Schätzungen treten jährlich über 333 Millionen bakterielle STDs auf. Im Rahmen der AIDS-Prävention war in der Schweiz eine stetige Abnahme dieser Erkrankungen zu verzeichnen. Nach einem bereits 1997 beschriebenen drastischen Anstieg der Syphilis-Fälle in Russland ([Lancet, 2005](#)) ist auch in der Schweiz seit 2000 ein drastischer Anstieg zu beobachten: Im Jahr 2000 wurden schweizweit 20 Fälle gezählt, waren es in den ersten 8 Wochen 2006 bereits 37! Eine Untersuchung bei 606 homosexuellen Männern in Zürich (September 2005) ergab einen positiven TPHA-Test in 5.1%



(in 30% Primärstadium, in 20% extragenitale Manifestation, in 36% atypische Symptome wie Schmerzen) und sogar einen positiven TPHA-Test in 10.8% in einer Untersuchung bei 287 Prostituierten ([Dermatology, 2005](#)).

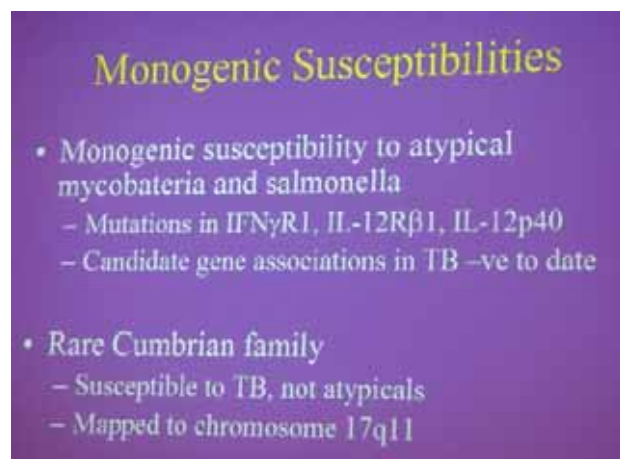
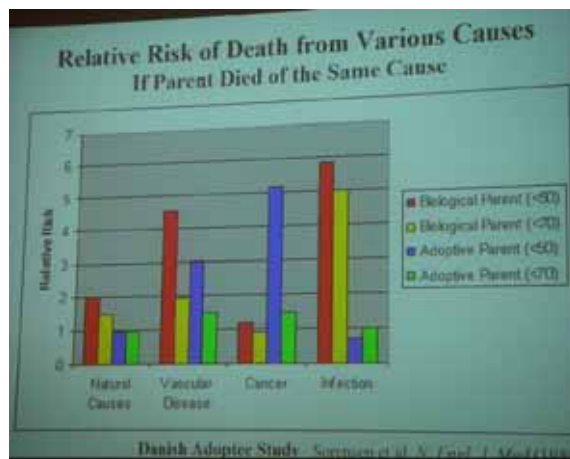


Ursächlich für die drastische Zunahme scheinen eine verminderte Bereitschaft für safe sex, ein unrealistischer Optimismus in Bezug auf die Ansteckung und ein blindes Vertrauen in die HIV-Therapie zu sein – zu Unrecht!

Adrian V S Hill

### Genetische Disposition für Infektionskrankheiten

Bereits 1963 berichteten Diehl und Verschuer dass homozygote Zwillinge häufiger gemeinsam an Tuberkulose erkranken als dizygoten Zwillinge (65 vs. 25%), womit eine genetische Disposition zu erkranken naheliegend erscheint. Seit der Sequenzierung des menschlichen Genoms wird nun unter den 3.2 Milliarden Basenpaaren und 30'000 Genen nach ‚Schutz- und Risikogenen‘ gesucht.



Auch wenn eine genetische (weitgehende) Immunität für bestimmte Krankheiten bekannt ist (Sichelzell-Phänotyp – Plasmodium falciparum, Duffy Blutgruppe – Plasmodium vivax, CC chemokine Rezeptor 5 – HIV-1, Prion Protein Gen – Creutzfeld-Jakob, secretor gene – Norwalk virus Durchfall), finden sich umgekehrt für verschiedene Gene zwar signifikante Assoziationen mit vermehrtem Auftreten von Infektionen, beispielsweise eine erhöhte Anfälligkeit für M. avium oder Salmonellen-Infektionen bei einer Mutation im Interferon-

gamma-Rezeptor 1-Gen, diese Effekte seien gemäss dem bekannten Humangenetiker A. Hill aus Oxford (UK) gering und bei den meisten identifizierten Genen handle es sich um one of many minor players. Ein vielversprechender Ansatz zu einem besseren Krankheitsverständnis und zur Einschätzung der individuellen Erkrankungsdisposition ist aber gemacht!

Offenbar sind die genetischen Unterschiede so minimal, dass es für die meisten Erkrankungen oder für eine Infektanfälligkeit kaum gelingen wird ein einzelnes Gen zu identifizieren. Umgekehrt jedoch ist es die Heterogenität unsere Gene, welche einer Population hilft, jede beliebige Epidemie zu überleben. Durch die vielen unterschiedlichen Gene finden sich immer genügend Individuen, welche für einen bestimmten Erreger nicht anfällig sind.

Ein interessanter [Review-Artikel](#) der Gruppe aus Oxford zum Thema findet sich [hier](#).

Jérôme Etienne

### **Community-acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus**

Neben der gut bekannten Problematik um Methicillin resistente Staphylokokken (MRSA) wird seit weniger Jahren zunehmend von *Panton Valentine Leukocidin* (PVL) positiven MRSA Stämmen berichtet (auch bekannt als community acquireed MRSA). In Texas (USA) machen diese Stämme gemäss Prof. Jérôme Etienne (Lyon, France) am 28. Zürcher Infektiologie Symposium je nach Gegend bereits 70% der Staphylococcus aureus Infektionen aus (in Europa 1%). Sie zeichnen sich aus durch einen besonderes schweren Verlauf und hoher Mortalität, insbesondere bei nekrotisierender Pneumonie.

Zur Übertragung kommt es typischerweise bei direktem Hautkontakt (Bettwäsche, unter engen Verhältnissen wie Gefängnisse, aber auch beim Mannschaftssport oä.). Therapeutisch ist eine frühzeitige Hemmung der Toxinbildung mit Clindamycin oder Linezolid entscheidend. [Staphylococcus aureus pneumonia: emergence of MRSA in the community](#)