

# Pandemien – Risikolage und kritische Bestandsaufnahme der Präventionskonzepte

Tino F. Schwarz

Zentrallabor und Impfzentrum

Stiftung Juliusspital

Würzburg

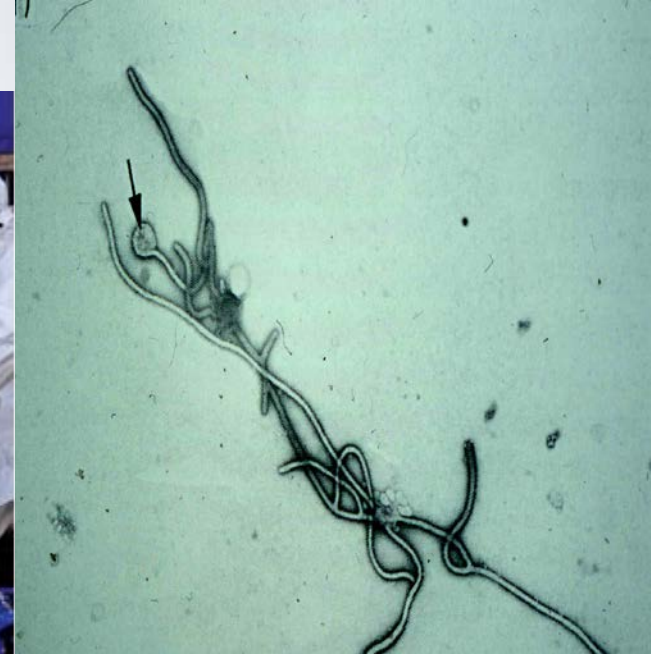
[t.schwarz@juliusspital.de](mailto:t.schwarz@juliusspital.de)



# Agenda

- Ebolavirus-Erkrankung
- MERS-Coronavirus (Akutes Atemnotsyndrom)
- Vogelgrippe

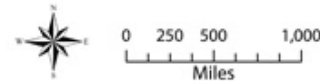
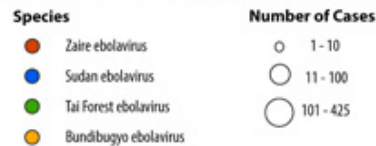
# Ebola-Ausbruch 2013/2015



# Ausbrüche von Ebola 1976-2014



**EBOLAVIRUS OUTBREAKS BY SPECIES AND SIZE, 1976 - 2014**



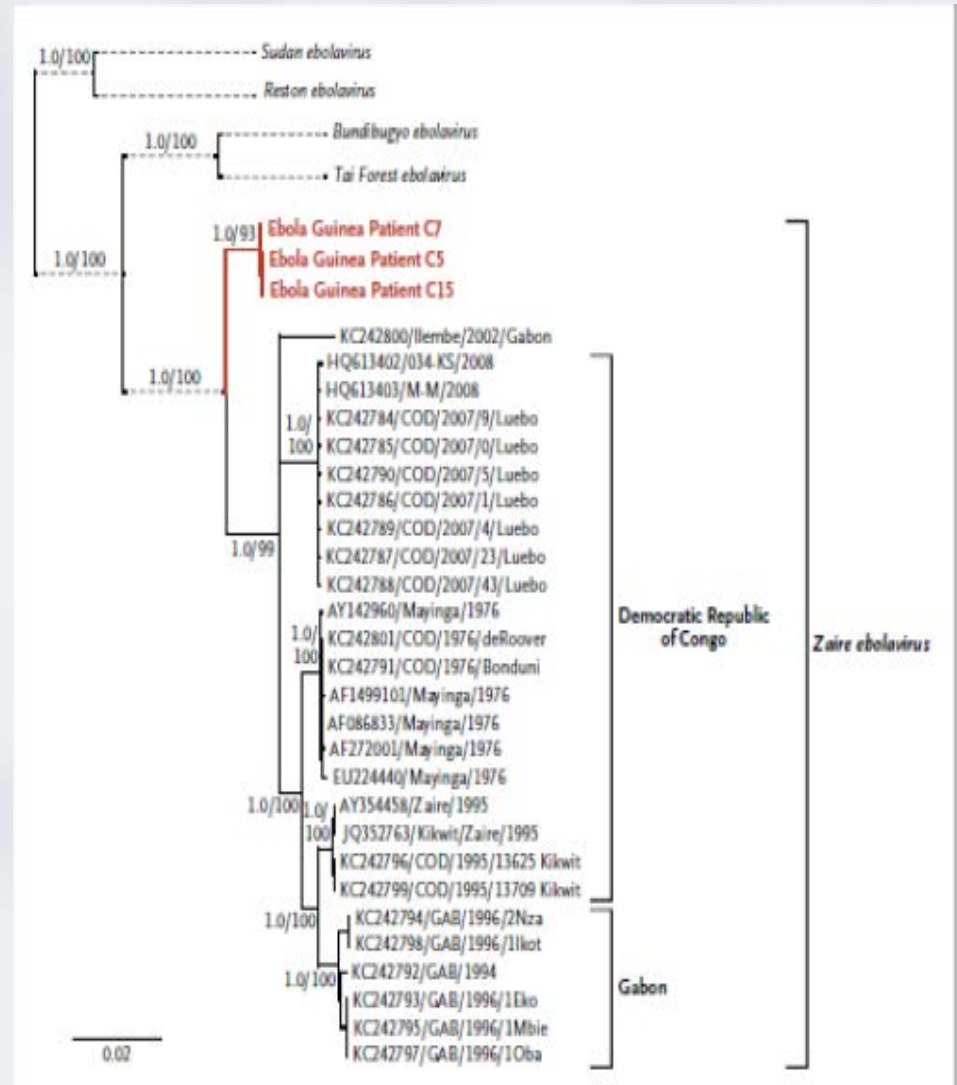
E. Ervin, CDC/USPHS, 2014

# Auslöser des aktuellen Ebola-Ausbruches

- Indexfall trat bei einer Familie in Gueckedou, Guinea im Dez 2013/Jan 2014 auf
- Weiterverbreitung auf mehrere Mitarbeiter des Gesundheitsdienstes sowie der Familienangehörigen

# Molekulargenetische Analyse des Ebola-Virus Guinea-Stammes

- Ebola-Virus-Guinea-Stamm bildet eine neue Untergruppe des Ebola-Virus-Zaire-Stammes
- Weist auf eine parallele Entwicklung neben den Stämmen Zaire und Gabun hin
- Keine direkte Einschleppung nach Guinea aus dem Kongo oder Gabun



# Reservoir und Übertragung

- Fruchtfledermäuse sind das Reservoir (angefressene Früchte?)
- Fledermäuse infizieren Schimpansen, Gorilla, Waldantilopen und Wildschweine („bush meat“)
- Infektion durch Verzehr des Buschfleisches oder bei der Zubereitung
- Weiterübertragung von Mensch-zu-Mensch



Der Hammerkopfflughund gilt als ein mögliches Reservoir des Ebola-Virus. (Bild: N...

# Bush meat

(Markt in Abidjan, Elfenbeinküste)

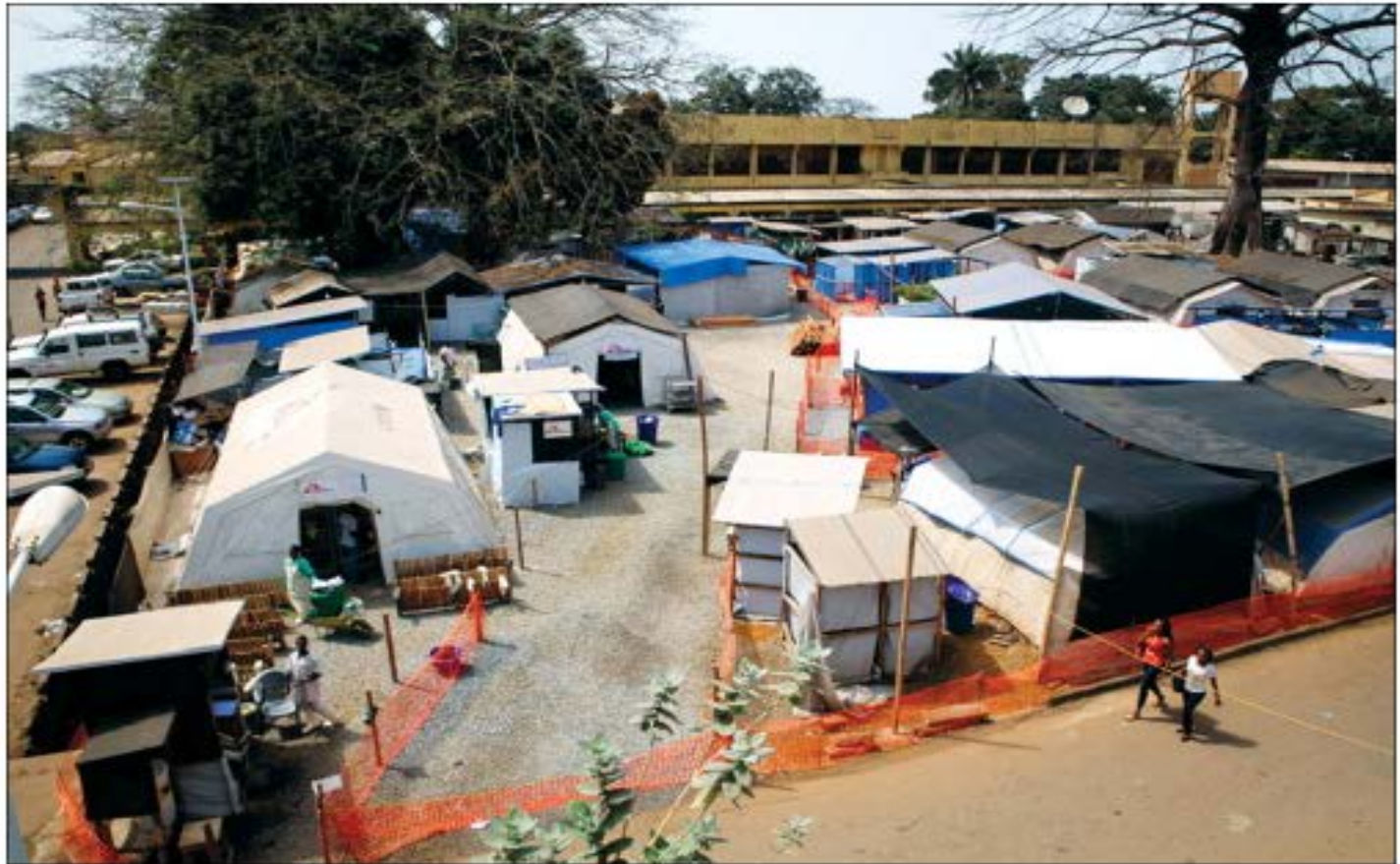




# Übertragung auf den Menschen

- Enger direkter Kontakt mit einem Infizierten
- Direkter Kontakt mit Blut, Körperflüssigkeiten (Erbrochenes, Stuhl, Speichel, Schweiß, Sperma, Urin) eines Infizierten oder Tieres oder Kontakt mit Objekten, die durch Blut oder Körperflüssigkeiten eines Infizierten kontaminiert wurden





Staff/Reuters/Corbis

An MSF Ebola treatment centre in Conakry, Guinea

# Behandlung

Standardbehandlung beschränkt sich auf  
supportive Therapie

Experimentale medikamentöse Therapie  
Zmapp, Tekmira

Impfstoffe

Klinische Phase-III-Studien in  
westafrikanischen Ländern



Cellou Binani/Stringer

A participant is vaccinated in the rVSV-EBOV vaccine trial in Guinea

# Importierte Infektionen

- Repatriierung von Ebolavirus-Infizierten in definierte Behandlungszentren (USA, europäische Länder)
- Verschleppung der Infektion durch infizierte Reisende (USA, Nigeria, Senegal, Mali)

# Konsequenzen für Krankenhäuser in Deutschland

- Schulung aller Mitarbeiter im Krankenhäuser
- Intensivschulung für ausgewählte freiwillige Mitarbeiter
- Anschaffung von Schutzausrüstung (Stiefel, Anzug, Schutzhaube, Schutzbrille)
- Logistische und organisatorische Maßnahmen
- Unklare Regelung der Kostenerstattung für die definierten Behandlungszentren

# Warum konnte sich das Virus ausbreiten?

- Ausbruch an mehreren Orten
- Große Städte betroffen (z. B. Monrovia)
- Schlechte und instabile Infrastruktur
- Misstrauen, fehlende Akzeptanz der Erkrankung, Negierung
- Misstrauen gegenüber der Regierung sowie Ausländern
- fehlender Zugang zum Gesundheitswesen
- Fehlende Ressourcen im Gesundheitswesen
- Soziale Riten, muslimische Begräbnisriten
- Verspätete Reaktion der Weltgemeinschaft/WHO

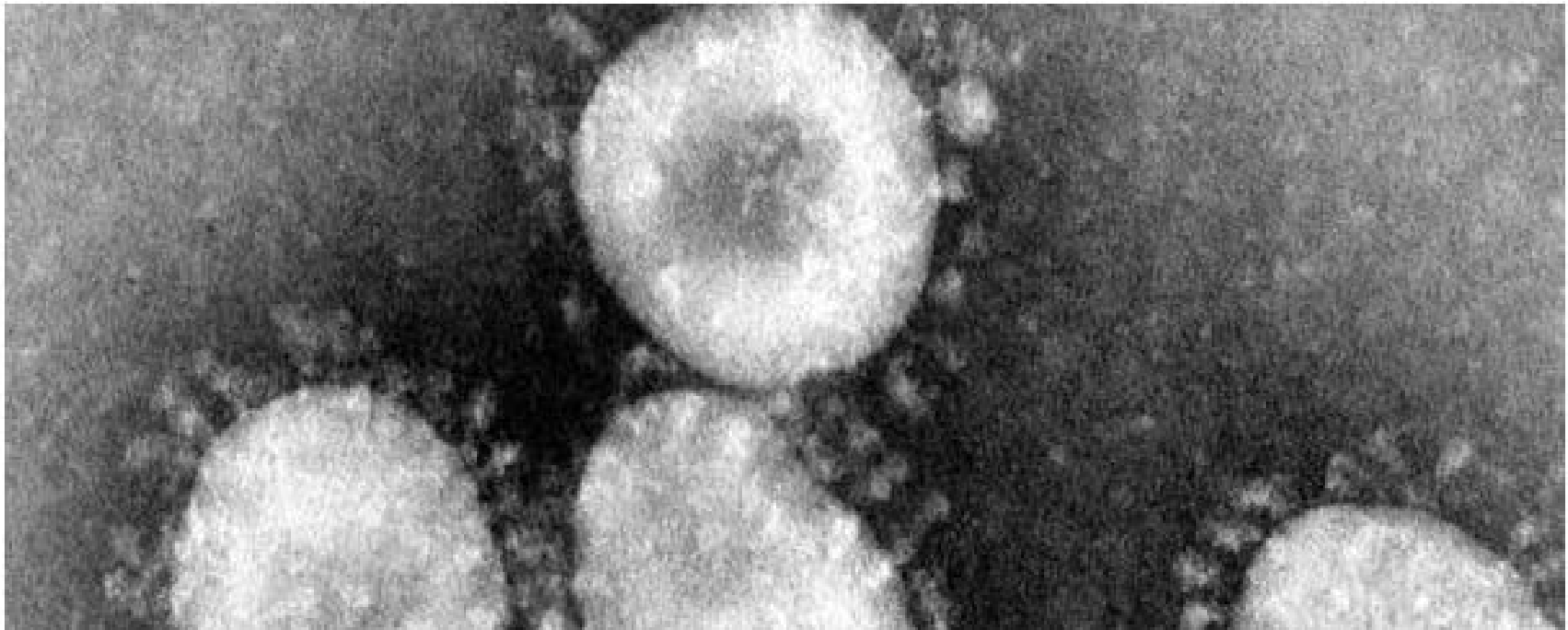


- Beachtung und Einhaltung hygienischer Grundsätze verhindern eine Ausbreitung von Ebola-Virus
- Desinfektion inaktiviert das Virus zu 100%
- Eine Weiterverbreitung ist nur unter desolaten hygienischen Verhältnissen möglich
- Eine derzeitige oder zukünftige Ausbreitung der Infektion in Europa ist unwahrscheinlich

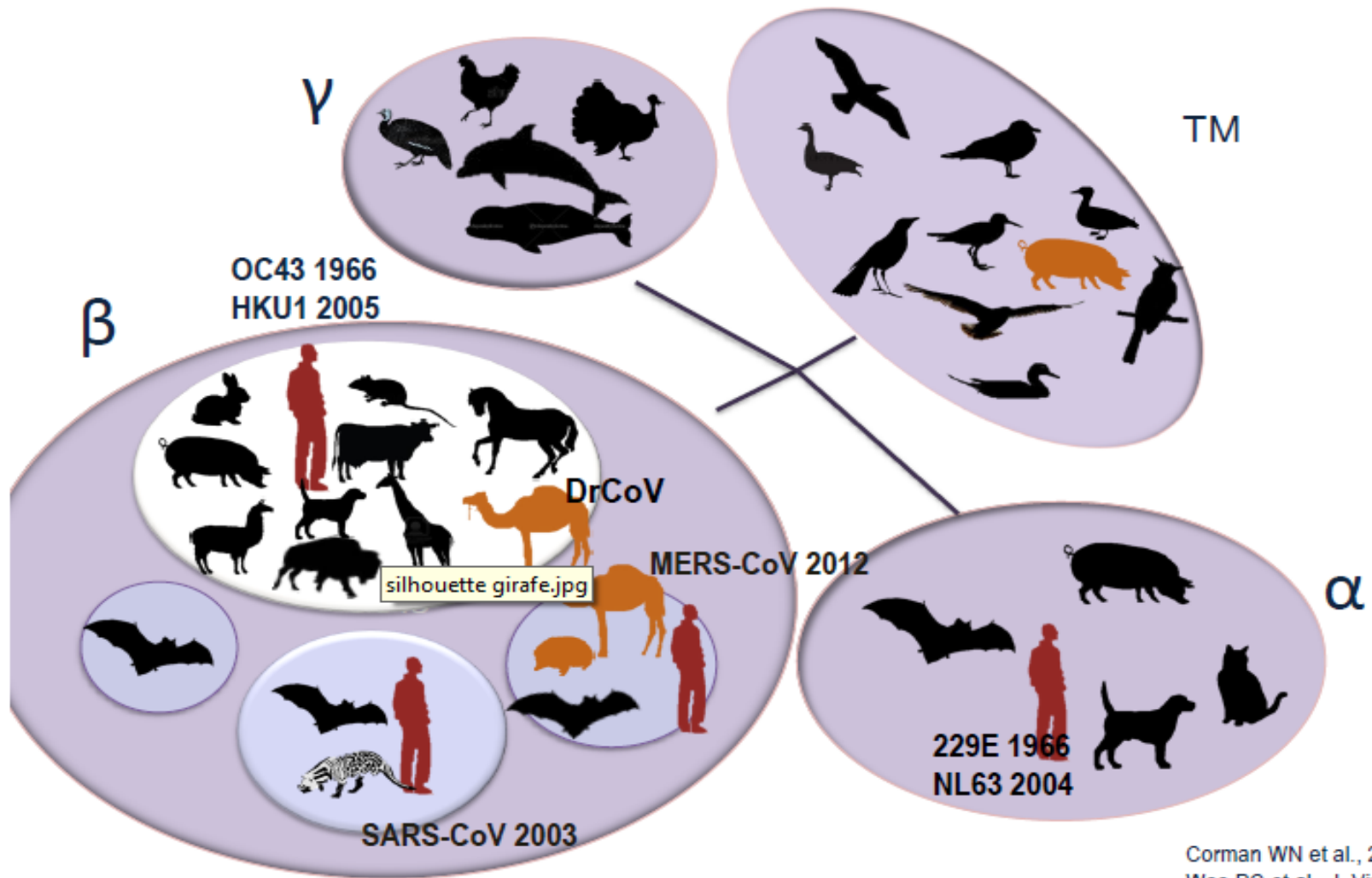
# Nach Urlaub in Abu Dhabi

## Mann aus Region Osnabrück mit tödlichem Mers-Virus infiziert

Zum dritten Mal in Deutschland wurde bei einem Menschen das gefährliche Mers-Virus diagnostiziert. Der Mann aus Niedersachsen liegt auf einer Intensivstation. Kontaktpersonen werden untersucht.

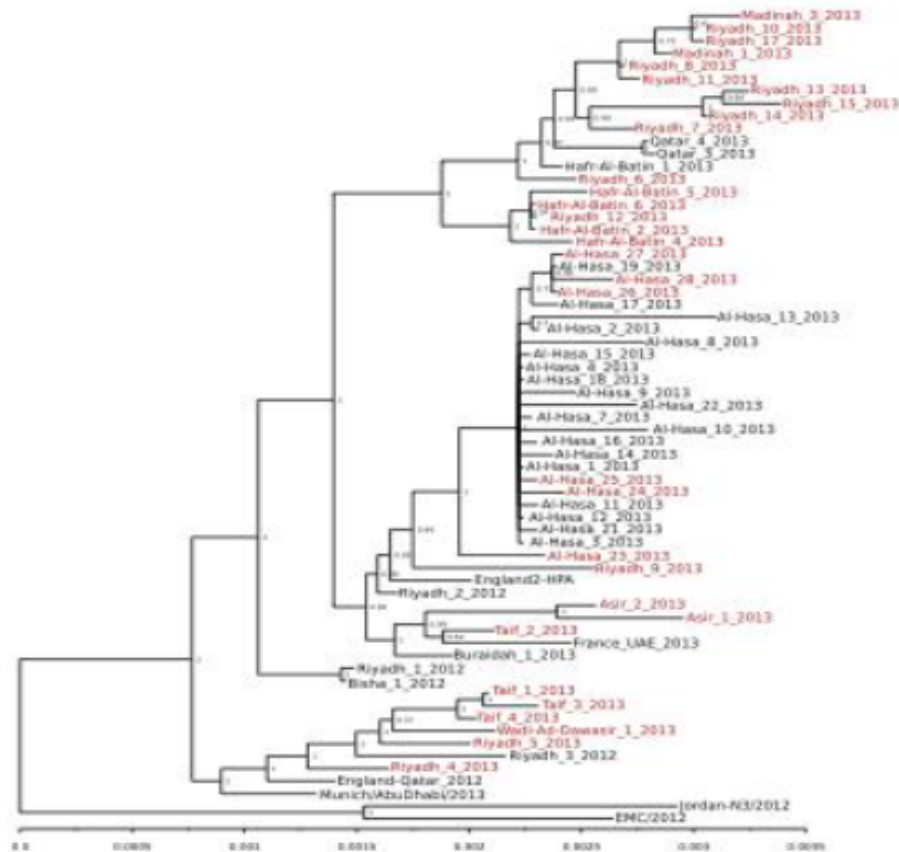


# Spektrum der Coronaviren



# MERS-CoV: Genetische Variabilität

Cotten M. et al., Mbio February 2014



Zirkulation mehrerer genetisch unterschiedlicher Stämme

Limitierte Mensch zu Mensch Übertragung  
Überspringen der Spezies Barriere von einer einzigen Quelle?

Cotten &.png

Clade A

- ⊙ tMRCA = March 2012
- ⊙ R0 < 1

65 MERS-CoV sequences

Indexpatient

N Engl J Med 367:1814-1820 (2012)

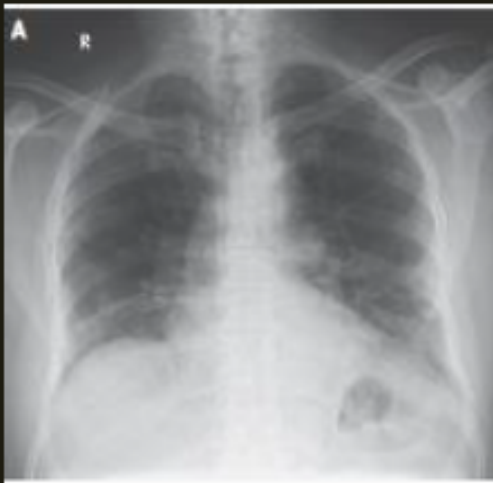
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

## Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia

Ali Moh Zaki, M.D., Ph.D., Sander van Boheemen, M.Sc., Theo M. Bestebroer, B.Sc.,  
Albert D.M.E. Osterhaus, D.V.M., Ph.D., and Ron A.M. Fouchier, Ph.D.

60-jähriger Patient ohne relevante Vorerkrankungen  
Stationäre Aufnahme in Djedda, 13.06.2012



Aufnahmetag



Tag 2

Schweres Atemnotsyndrom  
und Nierenversagen  
Tod am Tag 11

# Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012

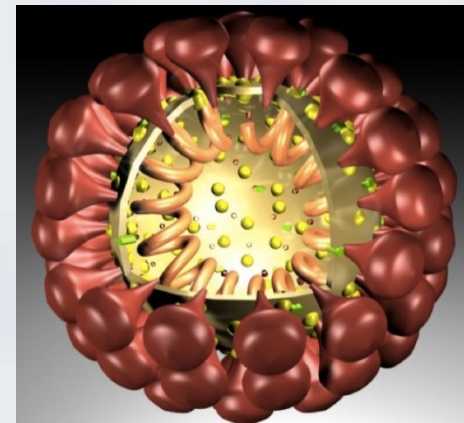
**A Bermingham<sup>1</sup>, M A Chand (meera.chand@hpa.org.uk)<sup>1</sup>, C S Brown<sup>1</sup>, E Aarons<sup>2</sup>, C Tong<sup>2</sup>, C Langrish<sup>2</sup>, K Hoschler<sup>1</sup>, K Brown<sup>1</sup>, M Galiano<sup>1</sup>, R Myers<sup>1</sup>, R G Pebody<sup>1</sup>, H K Green<sup>1</sup>, N L Boddington<sup>1</sup>, R Gopal<sup>1</sup>, N Price<sup>2</sup>, W Newsholme<sup>2</sup>, C Drosten<sup>3</sup>, R A Fouchier<sup>4</sup>, M Zambon<sup>1</sup>**

1. Health Protection Agency (HPA), London, United Kingdom
2. Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's Health Partners, London, United Kingdom
3. Institute of Virology, University of Bonn Medical Centre, Bonn, Germany
4. Department of Virology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands

**Citation style for this article:**

Bermingham A, Chand MA, Brown CS, Aarons E, Tong C, Langrish C, Hoschler K, Brown K, Galiano M, Myers R, Pebody RG, Green HK, Boddington NL, Gopal R, Price N, Newsholme W, Drosten C, Fouchier RA, Zambon M. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Euro Surveill.* 2012;17(40):pii=20290. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20290>

Article submitted on 27 September 2012 / published on 4 October 2012



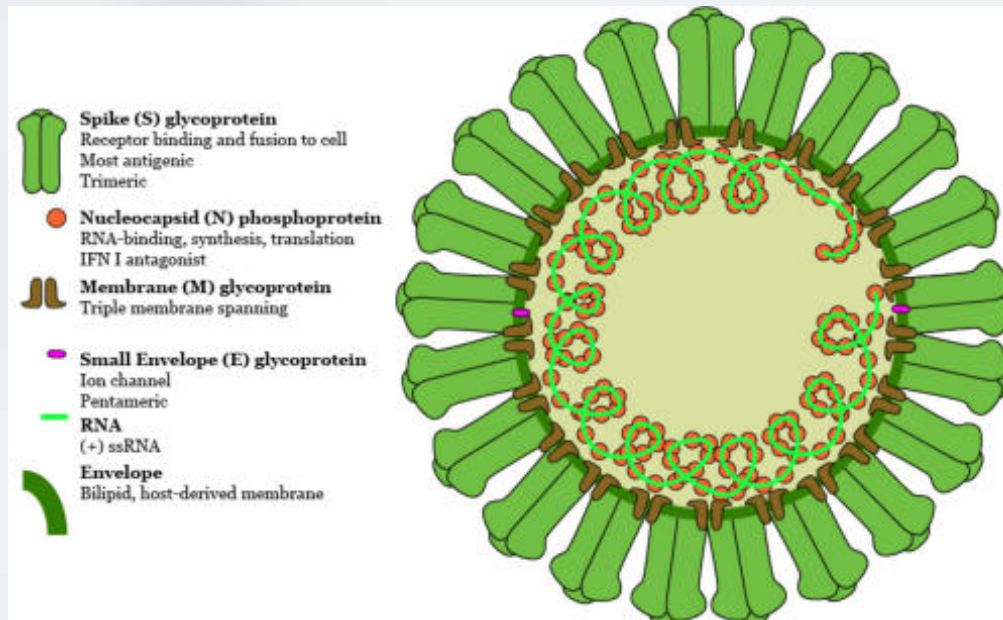
# Ursprung und Reservoir von MERS-CoV

- Ursprung derzeit weiterhin unklar
- Höchst wahrscheinliche Quelle sind Kamele und Dromedare
- Virusnachweis neben Erkrankten in Kamelen in Qatar, Ägypten und Saudiarabien sowie in Fledermäusen in Saudiarabien
- Auch in anderen Ländern wurden Kamele antikörper-positiv auf MERS-CoV oder ein verwandtes Virus getestet



# MERS-CoV in Zahlen (Stand: 17.05.2015)

- 1118 laborbestätigte Erkrankungsfälle weltweit mit 423 Todesfällen





# MERS-CoV Übertragung

- Tröpfcheninfektion (Husten, Niesen)
- Enger Kontakt oder Händeschütteln
- Berühren von kontaminierten Gegenständen oder Oberflächen → Mund, Nase, Augen
- Enger Kontakt mit Kamelen oder Dromedaren
- Virusnachweis aus Kot und Urin von Kamelen, nicht-pasteurisierter Kamelmilch und -käse sowie Kamelfleisch



- Virusnachweis in Kamel-Kot, welcher getrocknet zum Heizen verwendet wird.

# Symptomatik

- **Akuter Beginn:**
  - Hohes Fieber
  - Husten/Rhinorrhoe
  - Kurzatmigkeit
  - Pneumonie
  - Schüttelfrost/Myalgien
  - Halsschmerzen
  - Kopfschmerzen
  - Übelkeit/Erbrechen
  - Durchfall (häufig!)
- Symptome beginnen meist 2-14 Tage nach Exposition zu einem an MERS-CoV Erkrankten
- **Reiseanamnese: Reise in endemische Gebiete in einem Zeitraum von 14 Tagen vor Erkrankungsbeginn**



## Arbeitsmedizinische Bedeutung für Deutschland

- Beratung von beruflich in endemischen Gebieten Tätigen auf die Ansteckungsgefahr insbesondere in ländlichen Regionen (z.B.
  - Veterinäre
  - Medizinisches Personal
  - Landwirtschaftsingenieure
  - Militärpersonal
  - Im Tourismus Tätige (Kameltrekking)
  - Hoch-/Tiefbau

# MERS-CoV: Viele offene Fragen

- Warum kommt es weiterhin zu Infektionen beim Menschen
- Was ist das tierische Reservoir? Nur Kamele?
- Nosokomiale Übertragungen, Infektions-Cluster, aber (bisher) keine Ausbreitung der Infektion in die Allgemeinbevölkerung
- Kein Hinweis auf Superspreader
- Asymptomatische Infektionen beim Menschen möglich, auch in endemischen Regionen keine weite Verbreitung
- Die Dynamik des Auftretens von MERS-CoV ist weiterhin unklar und wenig verstanden  
(kein schlüssiges Infektionsmuster)



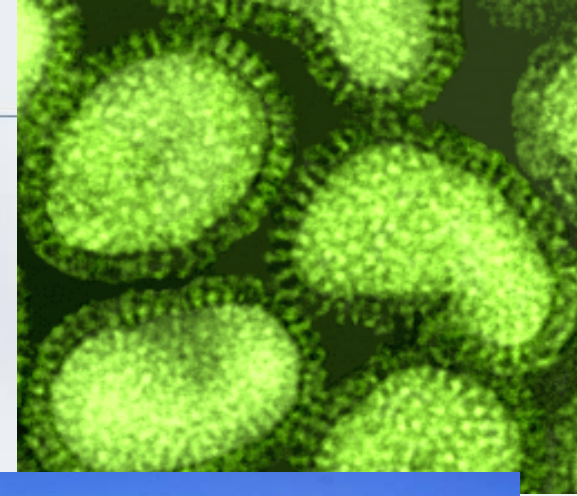
ng  
ital  
Würzburg

# Vogelgrippe (Glügelpest) (H7N9)

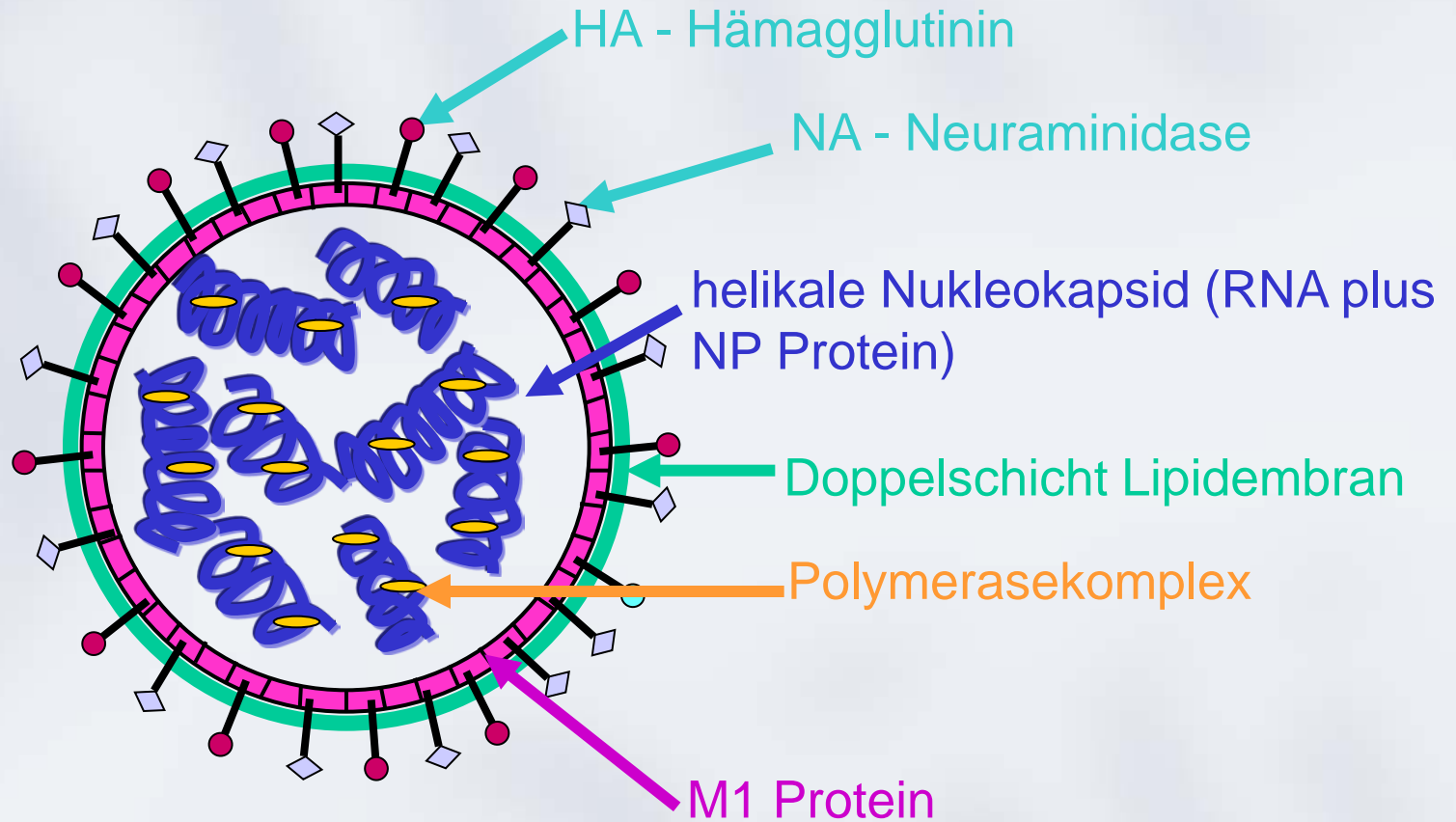


# Vogelgrippe

- Aviäre Influenza (AI) (Hühnerpest, Vogelgrippe) ist eine infektiöse, virale Erkrankung von Vögeln, die durch verschiedene Subtypen von Influenza A Virus verursacht wird
- Aviäre Influenza ist in der Regel für den Menschen nicht pathogen, allerdings kam es seit 1997 immer wieder zu humanen Erkrankungen an AI (meist sporadische Fälle)



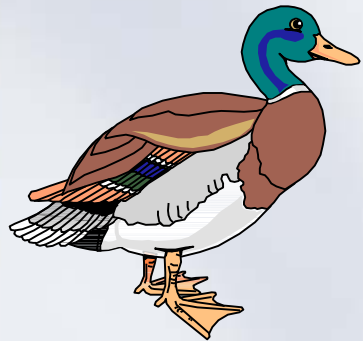
# Influenza-Virus



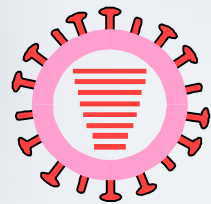
Typ A, B, C : NP, M1 Protein

Subtypen: HA oder NA Protein

# Transmission von aviärem Influenza A Virus auf Menschen



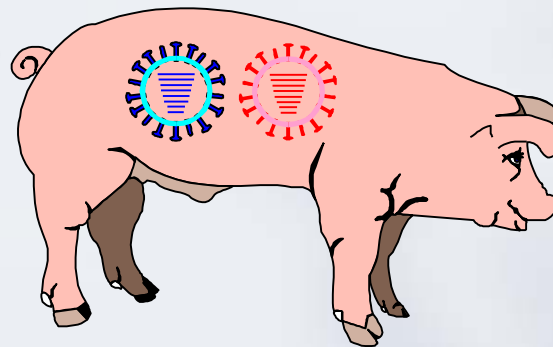
15 HAs  
9 NAs



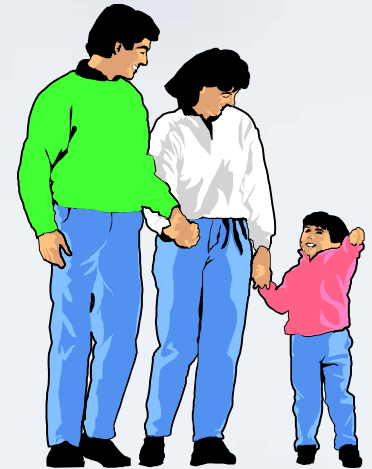
Nicht-  
humanes  
Virus



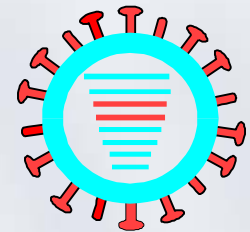
Humanes  
Virus



Reassortiertes  
Virus



DIREKT





# Influenza A/H5N1 beim Menschen

- Erstmals in Hongkong 1997
- Erneutes Auftreten in Asien 2003
- Bisher Erkrankungsgipfel 2006
- Weiterhin sporadische Fälle
- Zwischen 2003-Sep 2004:
  - 667 Fälle in 16 Ländern
  - davon 393 (59%) letal
- Die meisten Infektionen erfolgten durch engen Kontakt mit infektiösen lebenden/toten Vögeln oder kontaminierter Umgebung
- Übertragung von Mensch-zu-Mensch ist sehr selten

## Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2015

Country	2003-2009*		2010		2011		2012		2013		2014		2015		Total	
	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths
Azerbaijan	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladesh	1	0	0	0	2	0	3	0	1	1	0	0	0	0	7	1
Cambodia	9	7	1	1	8	8	3	3	28	14	9	4	0	0	58	37
Canada	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
China	38	25	2	1	1	1	2	1	2	2	2	0	1	0	48	30
Djibouti	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Egypt	90	27	29	13	39	15	11	5	4	3	31	10	88	28	292	99
Indonesia	162	134	9	7	12	10	9	9	3	3	2	2	0	0	197	165
Iraq	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Lao People's Democratic Republic	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Myanmar	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nigeria	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Pakistan	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
Thailand	25	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
Turkey	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
Viet Nam	112	57	7	2	0	0	4	2	2	1	2	2	0	0	127	64
<b>Total</b>	<b>468</b>	<b>282</b>	<b>48</b>	<b>24</b>	<b>62</b>	<b>34</b>	<b>32</b>	<b>20</b>	<b>39</b>	<b>25</b>	<b>46</b>	<b>18</b>	<b>89</b>	<b>26</b>	<b>784</b>	<b>429</b>

\* 2003-2009 total figures. Breakdowns by year available on next table

Total number of cases includes number of deaths  
 WHO reports only laboratory cases  
 All dates refer to onset of illness

Source: WHO/GIP, data in HQ as of 3 March 2015

# Verfügbare H5N1-Impfstoffe

EMA/777825/2012  
EMA/H/C/002094

Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

## Aflunov

Präpandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

## Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Baxter AG

*pandemic influenza vaccine (H5N1) (whole virion, inactivated, prepared in cell culture)*

Poster about H5N1-012 (2VV6\_VV6)  
for ESWI 2008

## AS03 adjuvanted prepandemic H5N1 vaccine allows highly flexible prime-boost vaccination strategy

Tino F. Schwarz<sup>1</sup>, Thomas Horacek<sup>2</sup>, Markus Knuf<sup>3</sup>, Hans-G. Damman<sup>4</sup>, Roland Sängler<sup>5</sup>, François Roman<sup>5</sup>, Paul Gillard, Wolfgang Jilg<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Stiftung Julius Hospital, Würzburg, <sup>2</sup>Medical Practice Witten, <sup>3</sup>University Medical Center, <sup>4</sup>Clinical Research Institute Schwerin, <sup>5</sup>University Regensburg, Germany, <sup>6</sup>GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium

Virus	Clade	FDA licensure
A/Vietnam/1203/2004	1	Yes (Sanofi)
A/Indonesia/5/2005	2.1.3.2	Yes (GSK)
A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005	2.2	No
A/Anhui/1/2005	2.3.4	No

# Impfempfehlung für Influenza A/H5N1 in der interpandemischen Periode

- **Stark empfohlen**
  - Labormitarbeiter, die aus verschiedenen Gründen mit H5N1 arbeiten
- **Empfohlen**
  - Ersthelfer, die bei einem H5N1 Ausbruch (Geflügel, Menschen) eingesetzt werden
  - Medizinisches Personal (in definierten Einrichtungen), welches für die Betreuung von H5N1-infizierten Patienten vorgesehen ist
- **Nicht empfohlen**
  - Bei potentiellen Kontakt mit infizierten Tieren
  - In endemischen Gebieten
  - Allgemeinbevölkerung

# 長江沿岸鴨子 恐都中鏢

## 候鳥遷徙路線



## Enten an den Ufern des Flusses Changjiang könnten alle infiziert sein

**北報導** 疫情升高，國內子是禽流感的活前情況研判，長恐怕都已感染，從禽傳人提升至也大增。

院長張上淳表示例確定病例中只事活禽宰殺工作無法查出明確的就須高度懷疑感其他動物，甚至的人傳人。

雖然從目前有限無法確切研判疫傳人，進展到親染的有限度人傳染就會傳染的有可確定的是，台有提升的必要。

染部主任黃立民感染者安徽卅五以及第二波江蘇五歲許姓女子發接觸史，他懷疑

中國大陸當地，尤其是長江流域一帶的禽類大盤產銷集結點及輸送點，可能都已有了一定程度的汙染。

而且，雞隻感染禽流感會大量死亡，只稱得上是禽流感病毒的「終端宿主」。相較之下，感染禽流感後依然活跳跳的鴨子才是更恐怖

的禽流感冒「活動宿主」，「以上海、安徽、江蘇『多點開花』的情況來看，長江流域的鴨子恐怕都已感染！」

但黃立民認為，目前中國大陸「恐」人類疫情的主要感染途徑，應該還是以禽傳人為

主，頂多是親密接觸才會傳染的有限度人傳人，與一般交談、咳嗽也會散播的飛沫傳染，即所謂的有效人傳人，還有一段距離。



# H7N9病毒源或為長江口候鳥



## Quelle von H7N9 Virus könnten Zugvögel im Mündungsgebiet des Flusses Changjiang sein

### 病毒未發生大變異

4月6日，浙江首例感染H7N9禽流感病毒患者，其病毒分離出毒株。對於目前分離出來的H7N9禽流感病毒，專家觀點一致：到達人體以後，未發生大的變異。與病毒打了30多年交道的盧亦愚博士認為H7N9禽流感病毒可能是「外來戶」。他表示，這是因為H7類型的病毒，之前在浙江的禽類中是比較少見的。

對此，長期從事研究禽類疾病的專家、浙江農林大學老師王曉杜博士表示，候鳥可能是

候鳥在華東區域湖泊、杭州灣以及各個港口等處小憩的時候，與最近發現H7N9禽流感病毒的區域，不謀而合。

其次，從病毒核酸遺傳學上分析，H7N9的基因片段，H和N都來自候鳥，而且這種病毒在候鳥等野生與家禽身上，確實可以相互傳播。

### 活禽市場檢出率最高

另據新華社報道：國家首席獸醫師于康震7日表示，H7N9禽流感病毒來源不明、傳播途徑

，可以感染雞、鴿子等禽鳥，感染後沒有臨床症狀，目前尚未發現豬感染該病毒。該病毒在活禽市場檢出率最高，在養禽場尚未檢出，目前主要集中在上海，但不排除在更大範圍內檢出的可能性。

于康震介紹，農業部已先後兩次向上海、江蘇、安徽、浙江等重點省份派出8個工作組，協助當地獸醫部門開展監測排查工作，特別是在已發現人感染病例的4個省份，對患者所在地和周邊地區的活禽交易市場、養殖場戶和野禽進行了重點監測。

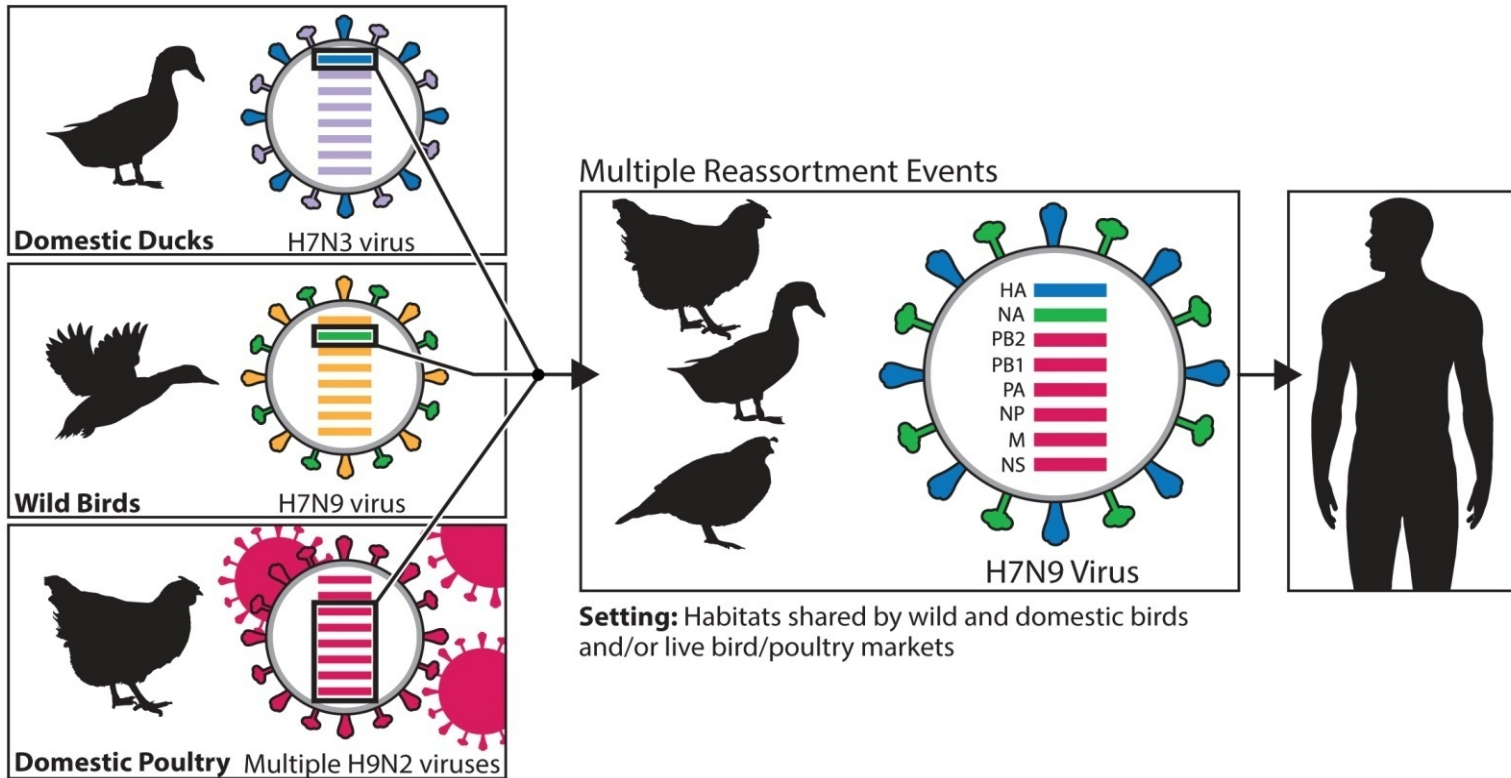
# Disease Outbreak News

19 Personen in Hong Kong in Quarantäne nach dem 2. Fall von H7N9



Bloomberg news 8.12. 2013

# Genetic Evolution of H7N9 Virus in China, 2013



The eight genes of the H7N9 virus are closely related to avian influenza viruses found in domestic ducks, wild birds and domestic poultry in Asia. The virus likely emerged from "reassortment," a process in which two or more influenza viruses co-infect a single host and exchange genes. This can result in the creation of a new influenza virus. Experts think multiple reassortment events led to the creation of the H7N9 virus. These events may have occurred in habitats shared by wild and domestic birds and/or in live bird/poultry markets, where different species of birds are bought and sold for food. As the above diagram shows, the H7N9 virus likely obtained its HA (hemagglutinin) gene from domestic ducks, its NA (neuraminidase) gene from wild birds, and its six remaining genes from multiple related H9N2 influenza viruses in domestic poultry.



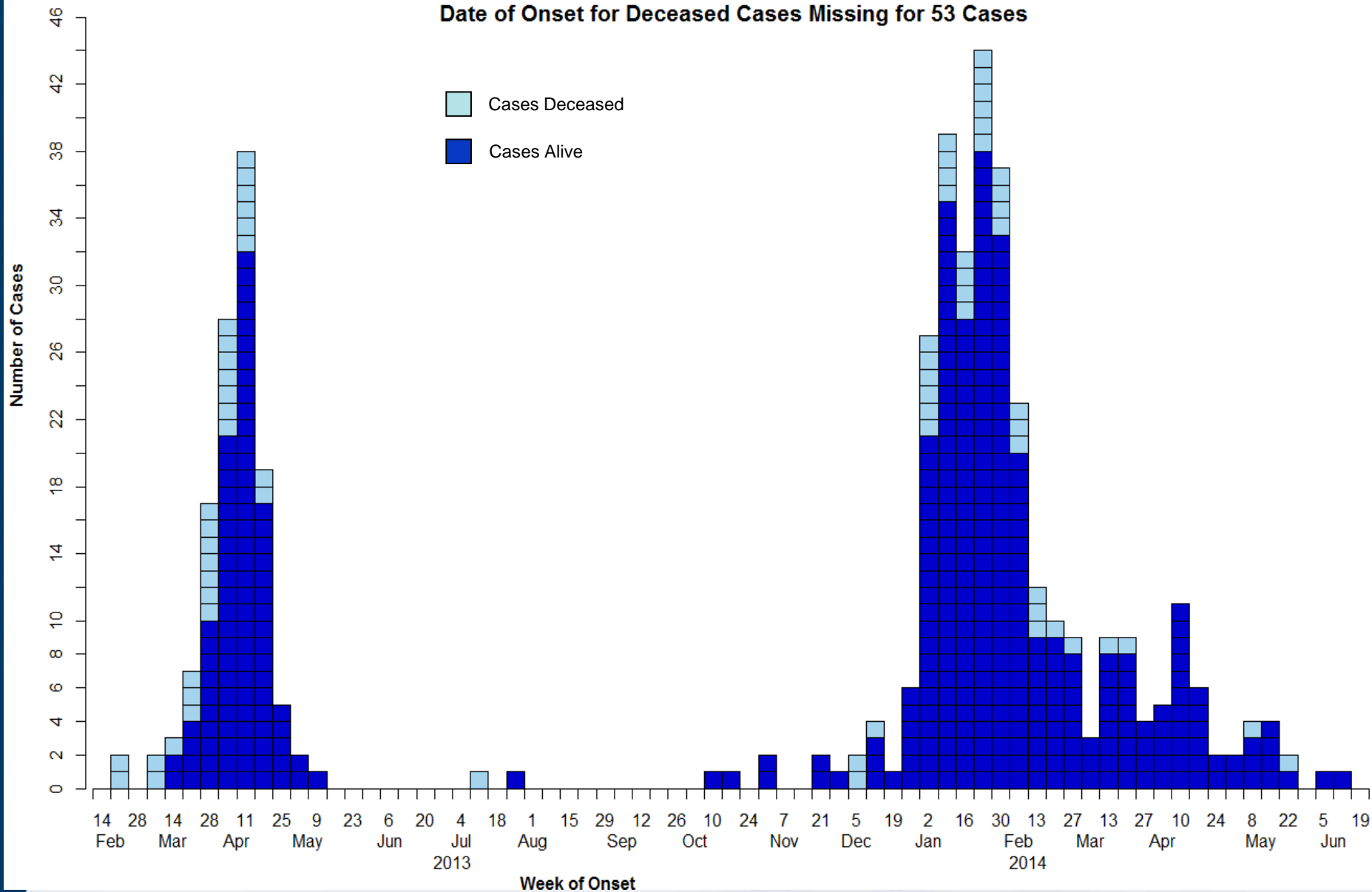
**Centers for Disease  
Control and Prevention**  
National Center for Immunization  
and Respiratory Diseases

# Cases of H7N9 Influenza in China by Week of Onset (Aug 4, 2014)

452 Total Cases:124 Deaths

Date of Onset Missing for 10 Cases

Date of Onset for Deceased Cases Missing for 53 Cases







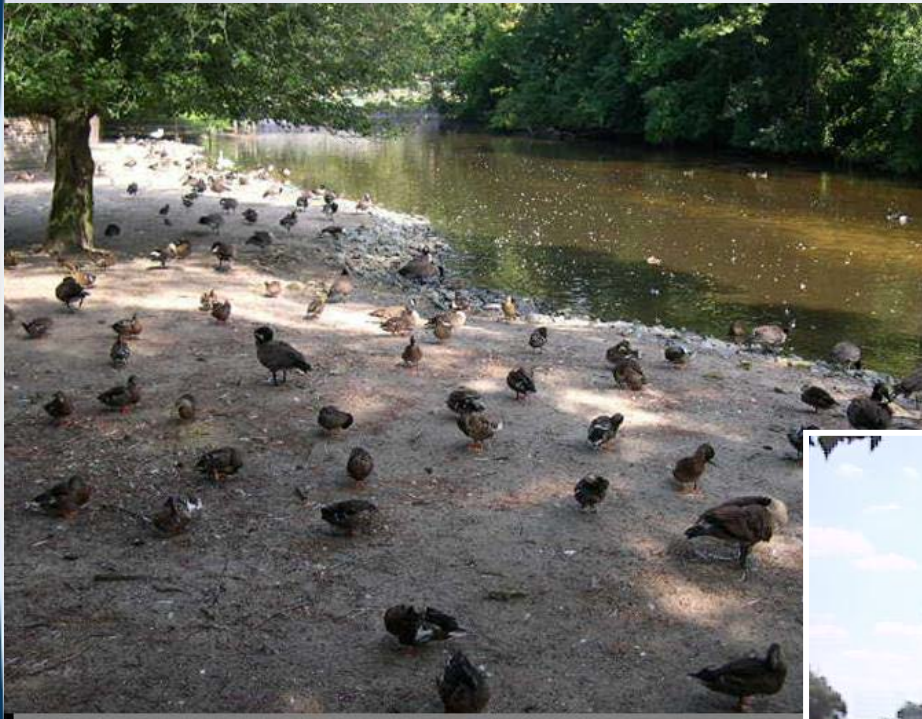
← Geringgradig  
pathogenes  
Influenzavirus

Hochpathogenes  
Influenzavirus



# Verbreitung von aviärer Vogelgrippe

- Kontakt von Hühner mit Wasservögeln (Enten)



# Verbreitung von Vogelgrippe

- Kontakt mit AI-infizierten lebenden Geflügel auf Märkten



# Verbreitung von Vogelgrippe



- Vogel-Vogel-Kontakt durch Kot
- Aerosole

# Verbreitung von Vogelgrippe

- Kot, Ausrüstung, Fahrzeuge, Eischalen, kontaminierte Schuhe und Kleidung



# H7N9-Impfstoffe in Entwicklung

Parent virus	Candidate vaccine virus	Type of virus or reassortant	Developing institute	Available from
A/Shanghai/2/2013 Synthetic HA&NA	IDCDC-RG32A*	Reverse genetics	CDC, USA	CDC, USA
	IDCDC-RG32A.3*	Reverse genetics	CDC, USA	CDC, USA
	NIBRG-267*	Reverse genetics	NIBSC, UK	NIBSC, UK
	CBER-RG4A*	Reverse genetics	CBER, USA	CBER, USA
A/Anhui/1/2013	Wild type virus			WHO CCs
	NIBRG-268*	Reverse genetics	NIBSC, UK	NIBSC, UK
	NIIDRG-10.1*	Reverse genetics	NIID, Japan	NIID, Japan
	IDCDC-RG33A*	Reverse genetics	CDC, USA	CDC, USA
	SJ005*	Reverse genetics	SJCRH, USA	SJCRH, USA

**Fazit:** Im Falle einer Pandemie können schnell Impfstoffe produziert werden

# Kriterien für eine Influenza-Pandemie

- ✓ Neuer Stamm ist dem Immunsystem nicht bekannt
  - ✓ Verursacht zunehmende Erkrankungszahlen und Todesfälle
  - X Anhaltende Mensch-zu-Mensch-Übertragungen
- 
- Es besteht das Risiko, dass sich H7N9 weiter verändern könnte und es zur Zunahme von Mensch-zu-Mensch-Übertragungen kommt
    - Bei H7N9 bisher keine Hinweise (*but time will tell!*)

„The microbe that felled one child in  
a distant continent yesterday can  
reach yours today and seed a global  
pandemic tomorrow“

*Joshua Lederberg*