

Infektiologie 2003 – Teil I

Epidemiologie

Bernd Salzberger, Thomas Glück, Caspar Franzen¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ Das kürzliche Auftreten des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS) ist das wichtigste Ereignis in der Epidemiologie infektiöser Erkrankungen. Es wird durch ein neu entdecktes und vermutlich beim Menschen neu aufgetretenes Coronavirus verursacht. Durch internationale Kooperation und schnelle Reaktion konnte der Erreger rasch identifiziert und charakterisiert werden, die Epidemie ließ sich erfolgreich eindämmen. Die hohe Komplikationsrate und die häufige nosokomiale Übertragung dieses Erregers haben in den Zentren der Epidemie viele Probleme verursacht.

□ Die HIV-Infektion ist global weiter auf dem Vormarsch, nach Afrika und Südostasien sind nun auch die Länder Osteuropas und Zentralasien von dieser Pandemie bedroht. Präventivmaßnahmen und die Einführung der modernen antiretroviralen Therapie machen in Ländern mit hoher Prävalenz und Inzidenz Fortschritte, bisher nur mit geringen Auswirkungen auf epidemiologische Trends. Die Maßnahmen der WHO und anderer internationaler Organisationen zur Eindämmung oder gar Elimination wichtiger Infektionskrankheiten schreiten nur mühsam voran und haben mit vielen Schwierigkeiten zu kämpfen. Ein Einsatz von Infektionserregern in militärischen Auseinandersetzungen oder auch bei terroristischen Anschlägen ist in den letzten Jahren vermehrt diskutiert und gefürchtet worden; Anstrengungen richten sich hier vor allem auf die rasche Erkennung und Prävention solcher Anschläge. Die Befürchtungen einer rasch steigenden Zahl von Patienten mit der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung haben sich glücklicherweise bisher nicht bestätigt.

Schlüsselwörter: Infektionskrankheiten · SARS · Epidemiologie · West-Nil-Virus · HIV-1-Infektion

Med Klin 2004;99:35–42.
DOI 10.1007/s00063-004-1007-8

ABSTRACT

Infectious Diseases – Part I: Epidemiology

□ The outstanding issue regarding recent trends in the epidemiology of infectious diseases is the epidemic occurrence of severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2003. SARS is caused by a novel coronavirus, presumably originating from wild cats. This new agent was rapidly identified and characterized, the outbreak was terminated in early summer 2003 after implementation of strict infectious control measures. Especially the high rate of complications and nosocomial infections has caused severe public health problems in China and Canada.

□ The number of persons infected with HIV is still rising rapidly globally. New regions with rapid spread include the countries of the former Soviet Union in East Europe and Central Asia. The introduction of modern antiretroviral therapy in countries with high prevalence is making slow progress, with no visible

Das Update Infektiologie 2003 ist wiederum in zwei Teile gegliedert. Im ersten Teil werden die Neuigkeiten zur Epidemiologie von Infektionskrankheiten dargestellt. Hier hat natürlich das schwere akute respiratorische Syndrom (SARS) als erste neue Infektionskrankheit des 21. Jahrhunderts den ersten Platz. Neben dem Schrecken, den die rasche Ausbreitung und hohe Komplikationsrate dieser Infektion verbreitet haben, sind die Aufklärung und Charakterisierung des Erregers und die Beendigung der Epidemie durch strikte Infektionskontrolle auch eine Erfolgsgeschichte für Wissenschaft, öffentliche Gesundheitssysteme und den Gebrauch moderner Kommunikationsmittel. Die sorgfältige Analyse dieser Epidemie liefert wichtige Hinweise und Lehren für die adäquate Reaktion auf mögliche künftige Ausbrüche mit respiratorisch übertragbaren Infektionen, z.B. lang erwarteten bzw. gefürchteten neuen Influenzastämmen.

Aber auch Daten zu „alten“ Infektionen dürfen nicht fehlen. Die immer noch zunehmende Ausbreitung von HIV stellt nicht rasch lösbare Probleme für Wissenschaft, Gesundheitssysteme und Politik dar. Die Entwicklung einer protektiven Vakzine macht nur langsame Fortschritte, alle derzeit entwickelten Impfstoffe sind noch Jahre von einer möglichen breiten Anwendbarkeit entfernt, und die ersten großen Impfstudien sind ohne Erfolg geblieben. Die Implementierung von Programmen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie in den Dritte-Welt-Ländern schreitet nach vielen anfänglichen Widerständen endlich voran, stößt aber auch auf große Schwierigkeiten und Hindernisse. Erkrankungen an Tuberkulose sind in vielen Regionen parallel zur Entwicklung der HIV-Infektion erneut im Zunehmen begriffen. Jährlich sterben weiterhin 2 Mio. Menschen an Tuberkulose, viele davon koinfiziert mit HIV, was dann zu einem rascheren

¹ Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik Regensburg.

UPDATE

und schwereren Verlauf der Tuberkulose führt.

Die Eradikationsprogramme der WHO gegen Poliomyelitis und andere Infektionskrankheiten machen nur langsame und teils mühevoll Fortschritte. Armut, bewaffnete Konflikte und andere Hindernisse erschweren diese Kampagnen in vielen Ländern. Auch hierin zeigen sich immer noch die Lücken in der Versorgung vieler Menschen mit grundlegenden Gütern der Gesundheitsversorgung wie Impfungen, die weiterhin dafür sorgen, dass nicht nur Erkrankungen, sondern vor allem die Mortalität an Infektionskrankheiten eindeutig mit Armut korreliert sind.

Aber Infektionskrankheiten sind nicht nur ein Problem der Dritten Welt. Die Einschleppung von Erregern in neue Lebensräume durch verschiedene Mechanismen konnte in den letzten Jahren für einige Pathogene beobachtet werden, so für das West-Nil- und das Affenpockenvirus in den USA. Die Ausbreitung des West-Nil-Virus in den USA schreitet rasch und anscheinend unaufhaltsam fort (wenn auch mit weit weniger dramatischen Folgen für die menschliche Bevölkerung dort) und hat mittlerweile nahezu alle US-amerikanischen Staaten des Festlands erfasst. Eingebacht wurde es vermutlich durch den Import von Haustieren, ein Weg, durch den auch das Affenpockenvirus in die USA eingeschleppt worden ist. Hier hat ebenfalls eine Erkrankungswelle bei Menschen große Beachtung gefunden.

Während die Einschleppung des West-Nil- und des Affenpockenvirus „Unfälle“ darstellen, ist in den letzten Jahren die Sorge vor intentional eingebrachten Infektionen, z.B. bioterroristischen Anschlägen durch Terroristen oder Krieg führende Staaten, rasch gewachsen. Die immer noch nicht vollständig aufgeklärten Anschläge mit Anthrax im Herbst 2001 haben die Verwundbarkeit moderner Gesellschaften eindrücklich gezeigt. Mögliche Anschläge mit anderen Erregern wurden und werden befürchtet. Auch hier soll der aktuelle Stand des Wissens sowie der Vorbereitungen zur Vermeidung weiterer Anschläge dargestellt werden.

Neben diesen dramatischen Entwicklungen sind auch gute Nachrichten zu registrieren. Es zeichnet sich ab, dass die Befürchtungen einer großen Epidemie

impact on transmission dynamics so far. The WHO has implemented a number of programs to eradicate or eliminate targeted infectious diseases. Polio eradication and elimination of neonatal tetanus are making slow progress, obstacles to the control of these diseases are ongoing armed conflicts in regions with high prevalence and underfinancing of programs. Lack of funding is especially obvious regarding programs for the control and therapy of malarial infections. The numbers of patients newly identified with new variant Creutzfeldt-Jakob disease are not rising, but rather constant or even declining, making a large epidemic of vCJD unlikely.

Key Words: Infectious diseases · Emerging infections · Epidemiology · SARS · HIV-1 infection

Med Klin 2004;99:35–42.
DOI 10.1007/s00063-004-1007-8

mit der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) im Gefolge der BSE-Epidemie überzogen waren. Zu den guten Nachrichten kann auch die längst überfällige Aufwertung der Infektiologie in Deutschland gezählt werden. Eine qualifizierte Weiterbildung in Infektiologie wird zukünftig auch in Deutschland möglich sein, und hiermit werden sich neben der medizinischen Versorgung auch die klinischen und wissenschaftlichen Perspektiven für viele auf diesem Gebiet engagierte junge Ärztinnen und Ärzte verbessern. Die Bundesärztekammer hat in ihrer neuen Weiterbildungsordnung die Infektiologie als Zusatzweiterbildung für Internisten und Pädiater eingestuft. Curricula für diese Weiterbildung müssen nun von den Landesärztekammern definiert werden, wobei im Sinne der europäischen Chancengleichheit hier dringend auf eine Harmonisierung mit den Staaten der EU geachtet werden sollte.

Neue Infektionskrankheiten

SARS – schwere respiratorische Infektion mit neuem Coronavirus

Das SARS hat weltweit rasch für große Beunruhigung gesorgt. Vermutlich ab November 2002 waren erste Fälle von schweren respiratorischen Infektionen mit einer hohen Rate von Pneumonien in der Provinz Guangdong in Südchina aufgetreten, bis dahin aber nur in einer Notiz in den *Weekly Epidemic Records* der WHO bekannt geworden. Dies änderte sich schlagartig im Frühjahr 2003, als die ersten Fälle außerhalb Chinas auftraten und diese Epidemie dann rasch

auch als neu erkannt wurde. Carlo Urbani, ein Mitarbeiter der WHO, der sich in Hanoi aufhielt, hat anhand eines der aus China importierten Fälle den Schluss gezogen, dass hier eine neue Erkrankung vorliegt, und die internationale Reaktion auf diese Epidemie in Gang gebracht. Als Tragik kann nur gewertet werden, dass Urbani selbst kurze Zeit später an dieser Infektion gestorben ist. Seinem beherzten Vorgehen und der raschen Umsetzung seiner Vorschläge ist neben vielem anderen zu verdanken, dass der vietnamesische Ausbruch klein und begrenzt blieb.

Als Erreger konnte nach kurzer Zeit ein neuartiges Coronavirus identifiziert werden. Dieses Virus wurde von mehreren Gruppen nahezu gleichzeitig isoliert, kultiviert und charakterisiert [7, 9, 16]. Als vermutlicher Wirt wurden Wildkatzen (Zibetkatzen) in Südchina identifiziert: Nach der Zubereitung eines solchen Tieres war der Indexfall, der Koch, erkrankt, und eine Reihe der ersten Fälle konnte diesem Indexfall zugeordnet werden.

Bei der Identifizierung und Charakterisierung dieses Virus wurden Vorteile der modernen Informationstechniken eindrucksvoll benutzt. Sequenzdaten des neuen Erregers wurden sofort über das Internet publiziert, wodurch Primer für eine diagnostische Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und weitere Werkzeuge rasch weltweit verfügbar waren. Eine Impfung oder medikamentöse Therapie konnte dagegen bisher nicht entwickelt werden.

Insgesamt wurden 8 098 Fälle mit einer Letalitätssrate von nahezu 10% beobachtet (s. Tabelle 1) [26]. Die Rate der

Tabelle 1. Schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS) – wahrscheinliche Fälle^a in verschiedenen Regionen und Ländern.

Region/Land (Aufzählung nicht vollständig)	Fallzahl	Todesfälle/Letalität	Importierte Fälle	Fälle im Gesundheitswesen (Anteil an den Gesamtfällen)
Asien				
• China	5 327	349 (7%)	Nicht anwendbar	1 002 (19%)
• Hongkong	1 755	299 (17%)	Nicht anwendbar	386 (22%)
• Taiwan	346	37 (11%)	21 (6%)	68 (20%)
• Philippinen	14	2 (14%)	7 (50%)	4 (29%)
• Thailand	9	2 (22%)	9 (100%)	1 (11%)
• Vietnam	63	5 (8%)	36 (57%)	36 (57%)
Afrika	1	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Europa				
• Frankreich	7	1 (14%)	7 (100%)	2 (29%)
• Deutschland	9	0 (0%)	9 (100%)	1 (11%)
• Großbritannien	4	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)
• Italien	4	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)
• Schweden	5	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)
Amerika				
• Kanada	251	43 (17%)	(2%)	109 (43%)
• USA	29	0 (0%)	28 (97%)	0 (0%)
Ozeanien				
• Australien	6	0 (0%)	(100%)	1 (16%)
• Neuseeland	1	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Summe	8 098	774 (9,6%)	143	1 707 (21%)

^aDie Falldefinition der WHO hat die Kategorien eines Verdachts- bzw. wahrscheinlichen Falles: Ein **Verdachtsfall von SARS** wird klinisch definiert durch hohes Fieber, aufgetreten nach dem 1. 11. 2002, und Husten oder Dyspnoe **plus eines der drei folgenden Kriterien für eine mögliche Exposition zum SARS-Virus in den letzten 10 Tagen:**

1. enger Kontakt zu Verdachts- oder wahrscheinlichem SARS-Fall
2. Reise in eine Region mit kürzlicher lokaler Übertragungen von SARS
3. Aufenthalt in einer Region mit kürzlicher lokaler Übertragung von SARS

Ein **wahrscheinlicher Fall von SARS** wird definiert als

1. Verdachtsfall mit radiologischem Nachweis von pulmonalen Infiltraten, die konsistent mit einer Pneumonie oder einem Respiratory-Distress-Syndrom sind
2. Verdachtsfall von SARS mit Nachweis der Infektion mit SARS-Coronavirus in mindestens einem Test (PCR, Kultur oder eindeutige Serologie)
3. Verdachtsfall mit Autopsiebefund konsistent zu einem Respiratory-Distress-Syndrom ohne identifizierbaren Grund

Fälle bei Beschäftigten im Gesundheitswesen war mit insgesamt 21% aller Erkrankungen dramatisch hoch. Der Erreger wird vor allem in respiratorischen Sekreten und im Stuhl nachgewiesen, und die Übertragung erfolgt vornehmlich durch Tröpfcheninfektion und engen Kontakt [5, 6, 10, 17]. In einigen Fällen wurde der Erreger auch ohne direkten Kontakt übertragen, vermutlich durch defekte Abwassersysteme. Die Infektiosität ist besonders bei schweren Infektionen, also hospitalisierten Patienten hoch, was die hohe Rate von erkrankten Ärzten und Pflegepersonal erklärt.

Klinisch zeigt sich zuerst eine Erkrankung der oberen Luftwege, die einen zweiphasigen Verlauf mit einer raschen

Progredienz zur Pneumonie zeigt. Die Diagnose kann sicher und rasch durch Erregernachweis (PCR, Kultur) oder serologische Untersuchungen gestellt werden, eine Isolation der Erkrankten ist unbedingt anzustreben. Besonders in China und Kanada hat die Isolation der Erkrankten zu erheblichen logistischen Problemen geführt. In den meisten asiatischen Staaten wurden ganze Krankenhäuser gesperrt und exklusiv für SARS-Patienten reserviert. Bei bisher nicht verfügbarer Impfung oder medikamentöser Therapie werden hier bei der Behandlung potentiell hochinfektöser Patienten auch große Anforderungen an die Moral des behandelnden Personals gestellt. Diese Maßnahmen zur Eindämmung der Epidemie waren

glücklicherweise erfolgreich. Fälle von SARS traten weltweit in vielen Staaten auf, durch den modernen Reiseverkehr wurde die Infektion rasch global gestreut. Bis auf Asien und Kanada wurden allerdings ansonsten weltweit nur wenige importierte Fälle ohne weitere Infektionsketten festgestellt (s. Tabelle 1). Die Epidemie war im Frühsommer 2003 damit beendet. Die Notwendigkeit von funktionierenden Surveillance-systemen für neue Infektionen wurde durch diese Epidemie eindrucksvoll demonstriert. Insbesondere in China war die Erfassung von Fällen schwierig und anfangs vermutlich unvollständig.

Auch bei SARS wurde die Gefahr durch akzidentell freigesetzte Mikroorganismen bestätigt: Ein Student in Singapur entwickelte im September 2003, Monate nach dem letzten bestätigten Fall, ein SARS. Der einzig mögliche Kontakt zum SARS-Virus war in einem virologischen Labor, in dem der Student am West-Nil-Virus forschte, vorhanden. Trotz der hohen Sicherheitsvorkehrungen immerhin der Stufe S3 kam es hier zu einer Infektion, vermutlich durch menschliches Versagen. Zum Glück blieb die Erkrankung mild, und es kam zu keinen weiteren Fällen.

Epidemiologie und Ausbrüche wichtiger Infektionskrankheiten

HIV-Infektion und AIDS

Die Ausbreitung von HIV schreitet weiter fast ungebremst fort. Die meisten infizierten Personen werden in Afrika südlich der Sahelzone und in Asien gezählt. Nur in einigen wenigen Staaten zeitigen Präventionskampagnen Erfolge (z.B. Uganda, Thailand, Kambodscha). Nach den Schätzungen der UNAIDS sind im Jahre 2002 3,1 Mio. Menschen an AIDS gestorben, 5 Mio. haben sich neu infiziert. Damit steigt die Zahl der HIV-infizierten Personen weltweit auf 42 Mio. [8].

Neben dem südlichen Afrika und dem Osten Asiens werden weitere Regionen in die Pandemie einbezogen. So wächst die Durchseuchung derzeit am schnellsten in den Staaten der früheren Sowjetunion, z.B. in der Ukraine, in der die Seroprävalenz mittlerweile auf 1% der erwachsenen Bevölkerung geschätzt wird. In allen diesen Staaten sind die stärksten Zuwachsraten bei Drogen-

UPDATE

benutzern zu finden, aber auch die Rate der durch heterosexuelle Kontakte übertragenen Infektionen steigt rasch.

Die mit großer Spannung, aber auch erheblicher Skepsis erwarteten Phase-II/III-Impfstudien mit Proteinvakzinen haben keine Protektion der geimpften Probanden zeigen können [11]. Damit ist eine mögliche Impfung gegen HIV vermutlich noch mehrere Jahre vom Einsatz entfernt.

Dass damit eine umso dringlichere Notwendigkeit für die Einführung der modernen lebensrettenden antiretroviralen Therapie vor allem in Hochprävalenzgebieten besteht, ist unbestritten. Schwierig ist und bleibt die Organisation der Therapie. Nach erheblichen Preissenkungen der Hersteller bzw. Fabrikation von Generika ist nicht mehr der Preis der Therapie das Haupthindernis, sondern die Organisation von Verteilung, Applikation und Therapiekontrolle. Durch die genannten Maßnahmen konnten die Tagestherapiekosten so bis auf wenige Euro gesenkt werden. Bei den organisatorischen Schwierigkeiten erweist sich die rasche Schulung von Behandlungs- und Labpersonal als schwierigste Hürde. Diese Barrieren stellen selbst für finanziell gut situierte Staaten wie Botswana, bei denen die entsprechenden Programme mit internationaler Unterstützung geplant werden konnten, ein erhebliches Problem dar.

Für die Finanzierung dieser Kampagnen ist ein globaler Fonds gegründet worden. Damit die Implementierung zeitgerecht durchgeführt werden kann, ist es dringend notwendig, dass die Industriestaaten entsprechend ihrem Bruttoinlandsprodukt einen adäquaten Beitrag zur Linderung des millionenfachen Leids leisten.

Affenpocken

Im Juni 2003 wurden in den USA erstmals Fälle von Affenpocken, einer bis dahin nur in Afrika verbreiteten Pockenart, diagnostiziert. Alle Patienten hatten sich bei Präriehunden angesteckt, die sie entweder als Haustiere gehalten oder in Zoohandlungen betreut hatten. Wahrscheinlich war die Krankheit mit einer aus Gambia stammenden Riesenhamsterratte im April 2003 in die USA importiert worden. Ein Zoohändler in der Nähe von Chicago hatte die

Hamsterratte zusammen mit Präriehunden vorübergehend in einem Gebäude gehalten. Die Präriehunde übertrugen die Affenpocken dann durch Bisse oder Kratzer auf ihre Halter. Präriehunde sind in den USA seit den 90er Jahren als Haustiere populär. Allein aus Texas werden nach inoffiziellen Schätzungen jährlich 20 000 Präriehunde an Zoohandlungen im Land versandt. Bis zum 18. 6. 2003 waren 87 Infektionen aus sechs Bundesstaaten der USA (vor allem Wisconsin, Indiana und Illinois) gemeldet [12, 22].

Der Erreger der Affenpocken – *Orthopoxvirus simiae* – gehört zur Familie der Pockenviren (Poxviridae) und ist vor allem in Zentral- und Westafrika verbreitet (95% aller Fälle im Kongo). Als natürliches Erregerreservoir fungieren wahrscheinlich Hörnchenarten (Genus *Funisciurus* und *Heliosciurus*) und Nager (Ratten), Affen sind wahrscheinlich nur Zufallwirte. Der Name rührt daher, dass das Virus 1958 erstmals in Affen, die zu Versuchszwecken gehalten wurden, nachgewiesen worden war. Wird das Virus auf den Menschen übertragen, kommt es nach einer Inkubationszeit von 8–14 Tagen zu einer Lymphadenopathie mit einem papulösen Hautausschlag (Pockenexanthem), der sich zu Knoten weiterentwickelt. Das Krankheitsbild hat große Ähnlichkeit mit den echten Pocken (Variolainfektion). Seltener kommt es zu einer Pneumonie. In Afrika liegt die Letalität zwischen 1% und 10%. Diagnostiziert wird die Infektion durch den direkten Erregernachweis (Kultur oder PCR) oder serologisch.

West-Nil-Fieber

Das West-Nil-Fieber wird durch ein Arbovirus aus der Familie der Flaviviren (zu der u.a. auch das Gelbfieber- und das Denguevirus gehören) hervorgerufen. Die Bezeichnung West-Nil-Virus stammt vom West-Nil-Distrikt im Norden Ugandas, von wo die Patientin stammte, aus der das Virus im Jahr 1937 erstmals am Yellow Fever Research Institute in Entebbe, Uganda, isoliert wurde. Die Aufklärung der epidemiologischen Zusammenhänge (Vögel als Wirte und Übertragung durch Stechmücken) wurde in den 50er Jahren durch die U.S. Naval Medical Research Unit No. 3 in Kairo, Ägypten,

gesichert, und als Ursache von Meningitiden wurde das Virus erstmals während eines Ausbruchs in Israel 1957 verifiziert [4].

Das West-Nil-Fieber ist in Afrika und dort besonders in Uganda und Mosambik, aber auch in Ägypten, Israel, Indien und Indonesien verbreitet. Im Sudan und in Ägypten weisen 40–70% der Bevölkerung Antikörper gegen das Virus auf. In Europa ist die Erkrankung zwischen 1935 und 1942 sowie in den 60er Jahren in Südfrankreich (Montpellier) aufgetreten, und in der Camargue (Frankreich) erkrankten in den 60er Jahren auch Pferde. 1996 kam es in Rumänien zu einer Epidemie, bei der > 10% der Bevölkerung von Bukarest infiziert wurden und 450 Menschen an einer Meningitis erkrankten [20]. 1997 traten in Tschechien und 1999 in Russland kleinere Epidemien auf. Einzelne Virusisolationen von erkrankten Menschen und Tieren wurden auch aus Bulgarien, der Slowakei, Weißrussland, Moldawien, der Ukraine, Polen, Ungarn und Österreich berichtet (s. Abbildung 1). In Italien wurde 1998 ein Ausbruch bei Pferden beobachtet. Im Sommer 1999 wurden die ersten amerikanischen Fälle in New York festgestellt [15]. Die gleichzeitig bei Vögeln und Menschen ablaufenden Epidemien wurden zunächst nicht in einen Zusammenhang gebracht, und die humanen Fälle wurden fälschlicherweise für eine Infektion mit dem St.-Louis-Enzephalitis-Virus (ebenfalls ein Flavivirus) gehalten. Im Laufe der Epidemie starben mindestens 17 000 Krähen, was in etwa der Hälfte der Krähenpopulation des Bundesstaates New York entspricht. Erst in der zweiten Septemberhälfte 1999 gelang die definitive Klärung der Ursache, dass es sich bei den Erkrankungen der Menschen und der Vögel um Infektionen mit dem West-Nil-Virus handelte. Die Viren waren mit infizierten Vögeln wahrscheinlich aus Israel in die USA importiert worden. Wild lebende Vögel stellen das Haupterregerreservoir dar, und die Infektion wird durch Stechmücken vorwiegend der Gattung *Culex* übertragen. Aber zahlreiche weitere Stechmücken können das Virus übertragen, und bisher sind 49 Stechmückenarten als Überträger bekannt, dazu kommen noch einige wenige Zeckenarten. Für die Übertragung



Abbildung 1. Verteilung von West-Nil-Virus in Europa. ■ Nachweis von Antikörpern bei Wirbeltieren; ■ bestätigte Fälle von West-Nil-Fieber bei Menschen oder Pferden; ■ Virusisolierung aus Mücken oder Wirbeltieren.

heißt das, dass sowohl nachtaktive als auch tagaktive Mückenarten das Virus übertragen. Zudem kann die Infektion von im urbanen Raum lebenden Mücken ausgehen, sie kann aber auch im ländlichen Raum oder in Waldgebieten übertragen werden. 2002 erkrankten in den USA 4 156 Menschen in 44 Bundesstaaten, von denen 284 an der Infektion verstarben. In der ersten Jahreshälfte 2003 sind in den USA bislang keine humanen Infektionen mit West-Nil-Virus gemeldet worden, doch aus 23 Staaten sind aktuell Virusnachweise bei Vögeln, Pferden oder Mücken berichtet worden. 2001 hatte das Virus bereits die Westküste der USA erreicht – eine Frau in Los Angeles erkrankte an einer West-Nil-Meningitis –, und es ist damit zu rechnen, dass sich der Erreger in den kommenden Jahren über den gesamten amerikanischen Kontinent ausbreiten

wird. Über 100 Vogelarten, darunter auch mehrere Zugvogelarten, können Wirt für das Virus sein, und es ist nur noch eine Frage der Zeit, bis die Krankheit Zentral- und Südamerika erreicht, wo diese Vögel überwintern. In den USA wurde das Virus außerdem bei Pferden, Katzen, Kaninchen, Skunks, Eichhörnchen und Fledermäusen nachgewiesen [1, 14]. Die direkte Übertragung zwischen Menschen oder Säugetieren galt bis vor kurzem als ausgeschlossen, doch 2002 traten in den USA erstmals Fälle von West-Nil-Fieber auf, die einer direkten Übertragung durch Blut- oder Organspenden zugeschrieben wurden, und auch Übertragungen von Müttern auf Kinder sowohl intrauterin als auch durch Stillen sind beschrieben worden.

Ob in Deutschland vereinzelt West-Nil-Virus-Infektionen vorkommen, können nur gezielte Studien zeigen, die

bislang nicht vorliegen. Aufgrund der Klimabedingungen ist jedoch nicht zu befürchten, dass das Virus wie in den USA dauerhaft eingeschleppt wird. Das Auftreten einer Epidemie in Deutschland (wie nach der Hochwasserkatastrophe 2002 diskutiert) scheint jedoch, da passende Vektoren auch in Deutschland vorhanden sind, prinzipiell möglich zu sein.

Etwa 80% der Infektionen mit dem West-Nil-Virus verlaufen inapparent. Bei 20% kommt es nach einer Inkubationszeit von 3–14 Tage zu leichten grippeartigen Symptomen, die nach 3–5 Tagen abklingen. In < 1%, vor allem bei immundefizienten Patienten, aber auch bei älteren Personen und Kindern, kommt es zu einem schweren Krankheitsverlauf mit ersten Komplikationen wie Enzephalitis oder Myokarditis.

Die Diagnose wird entweder durch den Virusnachweis oder serologisch gestellt. In der ersten Erkrankungswoche kann das Virus im Blut durch Kultur oder PCR nachgewiesen werden.

Da keine kausale virostatistische Therapie verfügbar ist, beschränkt sich die Therapie auf symptomatische Maßnahmen. Ein Impfstoff gegen das West-Nil-Virus existiert nicht. Die Prophylaxe beschränkt sich auf die Expositionsprophylaxe, d.h. auf die Vermeidung von Mückenstichen.

BSE und vCJD

Dass keine Nachrichten auch gute Nachrichten sein können, zeigt das Verschwinden von BSE und vCJD aus den Schlagzeilen. Während neue Fälle von BSE vor allem durch eine bessere Surveillance weiterhin gefunden werden (im Jahr 2002 in Großbritannien 1 144, außerhalb von Großbritannien ca. 1 000, in Deutschland 106 Fälle), ist die Zahl der neuen Fälle von vCJD nicht, wie zeitweise befürchtet, rasch angestiegen, sondern eher langsam rückläufig. Beides sind klare Anzeichen dafür, dass der Erreger, ein Prion, sicher und vollständig aus der Nahrungskette entfernt worden ist.

In Großbritannien sind die Zahlen von Neuerkrankungen an vCJD in den Jahren 2001 (20 neue Fälle) und 2002 (17 neue Fälle) jeweils rückläufig gewesen, und auch die bisherige Fallzahl von 16 im Jahr 2003 zeigt eine Fortschreibung dieses Trends. Insgesamt sind

UPDATE

zunehmend 152 menschliche Fälle gemeldet, 143 davon in Großbritannien und sechs in Frankreich [3].

Nicht bestätigt haben sich aber auch die initial euphorischen Vorstellungen der Wirksamkeit verschiedener in vitro wirksamer Substanzen. Zu befürchten bleibt, dass für diese Erkrankung die Entwicklung eines wirksamen Medikaments allein aufgrund mangelnder Prüfbarkeit nicht möglich sein wird.

Bioterrorismus

Anthrax

Mögliche terroristische Anschläge mit oder auch eine akzidentelle Freisetzung von Infektionserregern werden seit einigen Jahren diskutiert und gefürchtet. Von mehreren Staaten ist bekannt oder wird angenommen, dass sie erhebliche Anstrengungen unternommen haben, um biologische Waffen zu entwickeln und anzufertigen. Als im zeitlich engen Zusammenhang mit den Anschlägen des 11. 9. 2001 einige Anthraxfälle auftraten, wurde hier rasch eine Verbindung vermutet. Insgesamt 23 Verdachtsfälle (19 gesichert, fünf Todesfälle) mit Anthrax wurden durch die Verbreitung von waffenfähigen Anthraxsporen mit Postsendungen ausgelöst. Die Quelle für diese Sporen konnte nicht klar identifiziert werden, vermutet wurde allerdings die Herkunft aus einer US-Quelle. Eine Verbindung zu den Anschlägen der Al-Qaida-Gruppen konnte nicht hergestellt werden. Die Herkunft und Herstellung der Sporen wie auch die Motive für diese Anschlagserie sind letztlich nicht öffentlich geworden – das FBI hat insgesamt mehr als 20 verdächtige Personen intensiv, jedoch ohne Erfolg nachrecherchiert [21].

Pocken

Die möglichen Folgen eines Anschlags mit Pocken werden vor allem wegen der Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch als dramatisch eingestuft. Erschwerend kommt hinzu, dass nach nunmehr ca. 20 Jahren nicht mehr durchgeführter Impfung keine breite Immunität mehr gegen Pocken besteht.

Ob Pockenviren tatsächlich in den Händen von Terroristen oder auch Staaten außerhalb der USA und Russ-

lands vorhanden sind, ist unklar. Nachdem bekannt wurde, dass irakische und nordkoreanische Soldaten gegen Pocken geimpft werden, wurde diese Vermutung gerade in Bezug auf diese beiden Staaten geäußert, aber bisher nie bewiesen. Waffenfähige Pockenviren wurden in der alten Sowjetunion entwickelt und produziert, nach Angaben von Überläufern aus diesen Waffenprogrammen wurden zeitweise bis zu 20 t Pockenviren gefriergetrocknet dort gelagert, eine Menge, bei der nicht vorstellbar ist, dass heute noch Rechen-schaft über Vernichtung, Verderben oder Weitergabe dieses Materials möglich ist.

Im Rahmen der geplanten militärischen Einsätze in Afghanistan und im Irak wurde das Potential von möglichen Anschlägen so hoch eingestuft, dass umfangreiche Impfkampagnen bei militärischem und zivilem Personal in den USA initiiert und breite Impfkampagnen für die Durchimpfung der Bevölkerung vorbereitet wurden. Dabei erwies sich allerdings der benutzte Impfstoff als relativ nebenwirkungsreich. Neben einer Reihe von bekannten Nebenwirkungen traten unerwartet bei einer Reihe von älteren Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen auch schwere und in einigen Fällen tödliche kardiale Nebenwirkungen auf [23]. Glücklicherweise wurde ein terroristischer oder militärischer Einsatz von Pockenviren bisher nicht verzeichnet. Entsprechende Waffen wurden bis heute auch nicht in den irakischen Waffendepots entdeckt. Zu hoffen bleibt, dass solche Anschläge aufgrund der Kontrolle der Staaten, die solche Erreger noch besitzen, Fiktion bleiben.

**Fortschritte bei Eradikations-,
Eliminations- und Kontrollkampagnen
gegen Infektionskrankheiten?**

Seit einigen Jahren betreibt die WHO Kampagnen zur Eradikation, Elimination oder besseren Kontrolle von Infektionskrankheiten in entsprechenden Endemieregionen. Während sich aufgrund der Epidemiologie nur eine geringe Zahl von Erkrankungen zur Eradikation eignet, sind andere Erkrankungen mittels Immunisations- oder Therapiestrategien zumindest auf ein niedriges Niveau zu bringen.

Poliomyelitis

Poliomyelitis ist eine Erkrankung, die prinzipiell eradikationsfähig ist: Der einzige Wirt des Wildvirus ist der Mensch, und es existieren wirksame Vakzinen. Die Eradikationskampagne macht in einigen Regionen Fortschritte, die allerdings langsamer sind als die initial projizierten. In den sieben Ländern, welche die WHO weiterhin als polioendemisch bezeichnet, ist die Impfquote bei Neugeborenen nach wie vor niedrig. Die Zahl der endemischen Länder ist mit einer Reduktion von bisher zehn auf nun sieben Länder nur langsam rückläufig. Die Zahl der gemeldeten Poliofälle lag dabei 2002 mit fast 2 000 Fällen deutlich höher als mit knapp 500 Fällen 2001; hierfür waren vor allem Fälle in Indien (> 1 500) verantwortlich. Als Fortschritt ist neben der Reduktion der Anzahl endemischer Staaten die Zertifizierung von Westeuropa 2002 als poliofrei zu verzeichnen [18].

Tetanus

Im Gegensatz zur Polio ist eine Eradikation von Tetanus durch die weite Verbreitung des Erregers im Erdreich unmöglich, eine Reduktion der schweren Fälle ist jedoch dringlich. An maternalem oder neonatalem Tetanus sterben weiterhin ca. 300 000 Menschen jährlich, davon ca. 200 000 Neugeborene. Das Ziel der WHO-Kampagnen ist eine Reduktion solcher Todesfälle auf < 1/1 000 Lebendgeburten in den entsprechenden Regionen – dies wird nicht ganz zutreffend als Elimination bezeichnet. 90% der Todesfälle ereignen sich in insgesamt 27 Ländern. Ziel ist es, in den kommenden Jahren eine hohe Impfquote zusätzlich zu allen Schwangeren bei allen Frauen im gebärfähigen Alter in den bekannten Hochrisikoregionen zu erreichen [24].

Lepra

Das Eliminationsziel bei der Lepra ist definiert als Reduktion der Prävalenz auf < 1/10 000 auf nationaler Ebene. Dieses Ziel soll erreicht werden durch möglichst vollständige Entdeckung der prävalenten Fälle und anschließende suffiziente medikamentöse Kombinationstherapie, gesteuert durch nationale

Programme, unterstützt und finanziert durch die WHO [25]. Die Gesamtzahl der 2002 diagnostizierten Fälle betrug weltweit etwa 620 000. In 86 intensivierten nationalen Programmen wurden 7 400 neu entdeckte Patienten behandelt. Der Behandlungserfolg lässt sich bei erst recht kurzer Beobachtungszeit noch nicht komplett abschätzen. Der Anteil von Patienten mit hoher Bakterienlast und damit potentiell schwerem klinischen Verlauf und gleichzeitig Potential für weitere Übertragung betrug fast 40%. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle konzentriert sich auf 16 Länder, den höchsten Anteil hat hier Indien. Als kompliziert bei der Elimination der Lepra erweist sich, dass Infektionen mit *Mycobacterium leprae* kaum zu entdecken oder verlässlich zählbar sind; der Erfolg der Programme kann also nur relativ langfristig beurteilt werden.

Andere Erkrankungen

Das Programm zur Kontrolle von Infektionen mit *Onchocerca volvulus* kann zwar nicht als Modell für eine erfolgreiche Eradikationskampagne, aber immerhin für ein außerordentlich erfolgreiches Programm zur Kontrolle der Onchocerkose gewertet werden. Die Kombination von Vektorkontrolle und medikamentöser Therapie (mit Ivermectin) hat zur Ausheilung der Infektion bei ca. 1,5 Mio. Menschen geführt und > 400 000 Fälle von Erblindung verhindert. Während für Afrika eine vollständige Eradikation aufgrund der Verteilung der Vektoren unwahrscheinlich ist, erscheint ein solches Ziel für die wenigen in Südamerika übrig gebliebenen, meist sehr kleinen endemischen Bezirke im Bereich des Möglichen. Das WHO-Programm wurde Ende 2002 für erfolgreich beendet erklärt, die Fortführung der Maßnahmen soll nun lokal erfolgen [2, 19].

Die Kontrolle der Malaria dagegen macht vor allem in den hochendemischen Gebieten kaum Fortschritte. Die WHO hat 1998 ein Roll-back-Programm zur Bekämpfung der Malaria formuliert, in dem mittels eines Katalogs verschiedener Maßnahmen wie Prävention, Vektorkontrolle und Therapie das ehrgeizige Ziel einer Halbierung der Todesfälle an Malaria bis 2010 und einer erneuten Halbierung bis 2015

vorgesehen war. Dieses Ziel ist derzeit genauso weit entfernt wie bei der Initiierung des Programms; wichtigstes Hindernis ist die unzureichende finanzielle Ausstattung durch mögliche Geberländer, die weiterhin wie vor Beginn des Programms deutlich < 10% des benötigten Budgets (1–1,5 Mrd. Euro pro Jahr) beträgt [13].

Resümee

Mit SARS ist die Liste der neuen bzw. in den letzten Jahren entdeckten Infektionserreger erneut verlängert worden. Der Erreger, ein neues Coronavirus, konnte schnell identifiziert und die Epidemie durch wirksame Isolationsmaßnahmen rasch beendet werden. Die rasche weltweite Verbreitung dieses Erregers durch den modernen Reiseverkehr hat eindrücklich gezeigt, dass Infektionskrankheiten mit hoher Infektiosität heute in wenigen Tagen global verbreitet werden können. Das Auftreten eines sehr pathogenen Virus aus einer Gruppe von Viren, die bisher bei Menschen keine bzw. nur sehr selten schwere Erkrankungen auslösten, hat viele Fragen und Probleme aufgeworfen. Immer noch steht die Influenzaepidemie von 1918 hier als warnendes und häufig gebrauchtes Beispiel im Raum. Wie kann ein Schutz vor oder zumindest eine Vorbeugung auf solche Ereignisse aussehen?

Ein globales Meldesystem, das empfindlich vor allem auf neue Infektionen reagiert, ist sicherlich vonnöten. Immerhin lief die SARS-Epidemie über einige Monate von der Weltöffentlichkeit unbeachtet lokal in Südchina an, ohne dass hier eine neue Erkrankung vermutet wurde. Des Weiteren muss sicherlich diskutiert werden, ob nicht generell für die bekannten Virusfamilien systematisch nach Viostatika gefahndet werden sollte, die dann bei Auftreten einer neuen Epidemie rasch zur Entwicklung einer wirksamen medikamentösen Therapie eingesetzt bzw. geprüft werden könnten. Für solche Entwicklungen bestehen für forschende Pharmaunternehmen allerdings derzeit keinerlei Anreize, sie wären ein reines Vabanquespiel, das bei knapper werdenden Forschungsetats und strikten unternehmerischen Regeln des Shareholder-Values kein Vorstand genehmigen könnte. Forschung hierzu wird nur bei Schaf-

fung entsprechender Anreize stattfinden, ansonsten müssten solche Entwicklungen in nichtkommerziellen Forschungseinrichtungen erbracht werden. Internationale Kooperationen müssen hierzu vereinbart werden, ebenso wie für die genannten Meldesysteme.

Die wichtigsten Infektionskrankheiten mit großer Morbidität und Mortalität, vor allem in Regionen mit großer Armut, sind weiterhin die HIV-Infektion und die Tuberkulose. Für beide Infektionen existieren suppressive (HIV) bzw. kurative (Tbc) medikamentöse Therapien, deren konsequente Anwendung in den Hochprävalenzregionen bisher unvollständig und nicht zufrieden stellend ist.

Der terroristische Einsatz von Infektionserregern ist in einer kleinen Serie in den USA Wirklichkeit geworden. Zum Glück sind größere Anschläge mit solchen Erregern bisher ausgeblieben. Die Schwierigkeiten bei der Prävention und Prophylaxe eines solchen Anschlags mit Pockenviren in den USA zeigen, dass zur Vorbereitung auf derartige Ereignisse noch viel Arbeit zu leisten sein wird, um entsprechende sichere Vakzinen bzw. Therapien zur Verfügung stellen zu können.

Auch wenn Infektionskrankheiten in armen Regionen die größten Probleme bereiten, besteht angesichts der Entwicklungen der letzten Jahre kein Anlass, die Hände in den Schoß zu legen. Eine qualifizierte Aus- bzw. Weiterbildung auch in Deutschland in diesem Fach ist dringend notwendig. Der entsprechende Anstoß hierzu wurde von den deutschen Berufsverbänden glücklicherweise bereits gegeben.

Literatur

1. Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, et al. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002;2:519–29.
2. Dadzie Y, Neira M, Hopkins D. Final report of the Conference on the Eradicability of Onchocerciasis. *Filaria J* 2003;2:2.
3. Department of Health Monthly CJD statistics, vol 2003. London: Department of Health, 2003.
4. Desowitz RS. Federal bodysnatchers and the New Guinea virus. New York: Norton, 2002.
5. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003;361:1761–6.
6. Drazen JM. Case clusters of the severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:e6–7.
7. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1967–76.

UPDATE

8. HIV/AIDS/JUNPo. AIDS epidemic update December 2002, vol 2003. Geneva: UNAIDS, 2003.
9. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953–66.
10. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986–94.
11. McCarthy M. HIV vaccine fails in phase 3 trial. *Lancet* 2003;361:755–6.
12. Multistate outbreak of monkeypox – Illinois, Indiana, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:537–40.
13. Narasimhan V, Attaran A. Roll back malaria? The scarcity of international aid for malaria control. *Malar J* 2003;2:8.
14. Nedry M, Mahon CR. West Nile virus: an emerging virus in North America. *Clin Lab Sci* 2003;16:43–9.
15. Outbreak of West Nile-like viral encephalitis – New York, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:845–9.
16. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1319–25.
17. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003;348:1995–2005.
18. Progress toward global eradication of poliomyelitis, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:366–9.
19. Seketeli A, Adeoye G, Eyamba A, et al. The achievements and challenges of the African Programme for Onchocerciasis Control (APOC). *Ann Trop Med Parasitol* 2002;96:Suppl 1:S15–28.
20. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, et al. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet* 1998;352:767–71.
21. Update. Investigation of bioterrorism-related anthrax, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:1008–10.
22. Update. Multistate outbreak of monkeypox – Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:561–4.
23. Update. Cardiac and other adverse events following civilian smallpox vaccination – United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:639–42.
24. Vandelaer J, Birmingham M, Gasse F, et al. Tetanus in developing countries: an update on the Maternal and Neonatal Tetanus Elimination Initiative. *Vaccine* 2003;21:3442–5.
25. WHO. Special action projects for the elimination of leprosy. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:254–7.
26. WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003, vol 2003. Geneva: WHO, 2003.

Korrespondenzanschrift
Prof. Dr. Bernd Salzberger
Klinik I für Innere Medizin / Infektiologie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93042 Regensburg

Erratum

Im Beitrag von Job Harenberg: Thrombolyse-therapie mit niedermolekularem Heparin. Vergleich von körperegewichtsadjustierter mit fixer Dosierung (*Medizinische Klinik* 2003;98:493–8 (Nr. 9)) hat sich in der Tabelle 2 ein Fehler eingeschlichen. Hier die Berichtigung:

Tabelle 2. Inzidenzen der thromboembolischen (TE) Rezidive, schweren Blutungen und Mortalität über 6 Monate in den beiden Studien TH3 und TH4 nach initialer Therapie der akuten tiefen Venenthrombose mit unfractioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (NMH) Certoparin.

Studie	UFH			NMH		
	TH3	TH4	Alle	TH3	TH4	Alle
Patienten	n = 272	n = 593	n = 865	n = 266	n = 627	n = 893
Ereignisse	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TE-Rezidive	17 (6,2%)	27 (4,5%)	44 (5,1%)	6 (2,3%)	22 (3,5%)	28 (3,1%)
Schwere Blutung	13 (4,8%)	17 (2,9%)	30 (3,5%)	7 (2,6%)	10 (1,6%)	17 (1,9%)
Mortalität	15 (5,5%)	16 (2,7%)	31 (3,6%)	7 (2,6%)	12 (1,9%)	19 (2,1%)