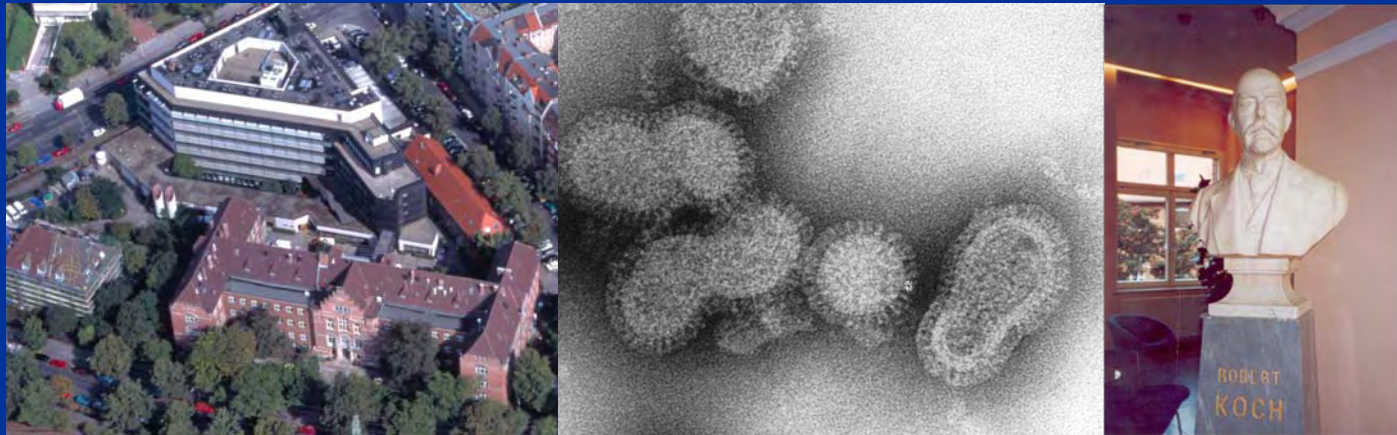


Epidemiologie von seltenen Krankheiten – Beiträge des Robert Koch-Institut

Reinhard Burger
Robert Koch-Institut



Paul Martini Stiftung - Workshop

Arzneimitteltherapie seltener Krankheiten – Herausforderungen und Chancen

Dienstag, 12. Mai 2009, Berlin

Kriterien seltener Infektionskrankheiten

- Sehr seltene Erkrankungen; fehlende Expertise in den Fachkreisen, z. B. Lassa und andere HRF
- Besonders schwerwiegende Erkrankungen (hohe Morbidität und Mortalität, chronische Verläufe, hohe Krankheitslast für die Bevölkerung), z. B. Tb
- Neu auftretende Erkrankungen; Re-emerging infections, z. B. SARS
- Erkrankungen mit besonderen Aspekten der Übertragbarkeit, z. B. vCJD
- Schwer therapierbare Erkrankungen; Erkrankungen mit häufiger Resistenz in Folge fehlerhafter oder unzureichender Therapie, z. B. MRSA, XDR-Tb
- Erkrankungen bei besonders gefährdeten Personengruppen, wie Schwangeren, z. B. Parvovirus B 19

Kriterien des Infektionserregers

- Inzidenz der Infektion
- Auftreten von Erregervarianten mit höherem Schweregrad der Erkrankung
- Neu auftretende Erreger, Re-emerging infectious agents
- Erreger mit Potential für chronische Erkrankungen und verringerte Lebenserwartung / Lebensqualität
- Kanzerogene Erreger; Entstehen von Malignomen als Folge der Infektion
- Impfpräventable Erreger; Prävention möglich oder anzustreben
- Erreger, die besondere hygienische Maßnahmen erfordern
- Schwierig zu diagnostizierende Erreger, schwierige Handhabung bzw. keine direkten klinischen Konsequenzen

A 'Richter' scale of annual global mortality

Infections

HIV
Malaria
Hepatitis
Non-HIV TB
HPV cervix
Influenza
Dengue

Hospital
infection

West Nile
SARS 2003
Marburg 2005
Ebola 2004
Hanta 1992
vCJD

Log₁₀



Other

Tobacco

Road Accidents
War & Conflict
Tsunami 2004

Suicide

Lightning
Heroin & Cocaine
9/11

Air Accidents 2003

7/7

Vaccines -
weapons of mass
protection - led to
the eradication or
reduction of:

Smallpox
Yellow Fever
Polio
MMR

Übersicht Konsiliarlaboratorien

Bakterien	Bakterien
Aktinomyzeten	Klebsiellen
Anaerobe Bakterien	Legionellen
Bartonellen	Listerien
Bordetella pertussis	Mukoviszidose-Bakteriologie
Chlamydien	Mykoplasmen
Clostridium difficile	Treponema (Diagnostik/Therapie)
Coxiella burnetii	Treponema (Erreger-Differenzierung)
Diphtherie	Tularämie
Ehrlichia	Whipple-Bakterium
Hämolytisch-Urämisches Syndrom	Yersinia pestis
Haemophilus influenzae	

Parasiten und Pilze	Parasiten und Pilze
Aspergillus	Echinokokken
Cryptococcus neoformans, Pseudallescheria boydii/Scedosporium sp. und Erreger außereuropäischer Systemmykosen	Toxoplasma
Dermatophyten	

Viren	Viren
Adenoviren	Herpes-simplex-Virus und Varizella-Zoster-Virus
FSME	Noroviren
CMV	Parvoviren
Ebstein-Barr-Virus, Humanes Herpes- Virus 6, 7, 8	Polyomaviren
Filoviren	Pockenviren
Hantaviren	Rotaviren
HAV und HEV	Respiratorische Syncytialviren (RSV), Parainfluenzaviren, Metapneumoviren
HBV und HDV	Tollwut

Syndrome	Syndrome
Kongenitale Virusinfektionen	ZNS-Infektionen (viral)
Gastrointestinale Infektionen (bakteriell)	
Respiratorische Infektionen (viral)	



Smallpox

Variola major

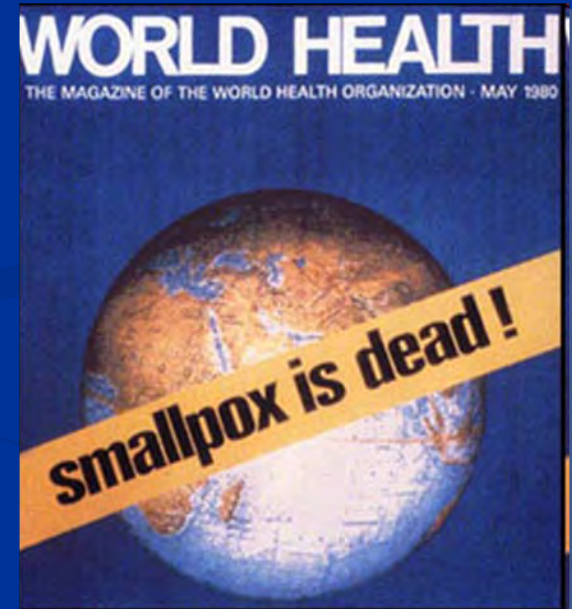


Edward Jenner / Benjamin Jesty



Jenner vaccinates James Phipps, 14 May 1796

Smallpox Eradication



9. Dezember 1979, 2 Jahre nach dem letzten natürlichen Variola-Fall in Somalia

Aktuelle Infektionen mit Orthopockenviren



Monkeypox



Vaccinia



Vaccinia



Cowpox

Monkeypox



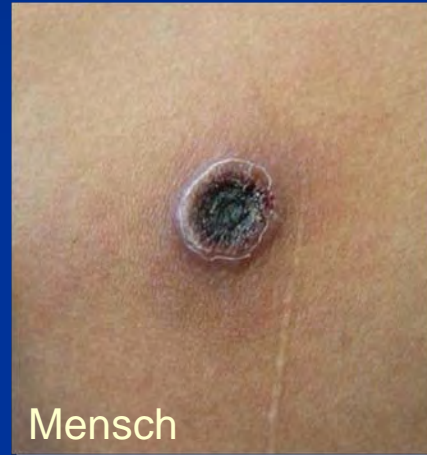
Buffalopox

Klassische & exotische Kuhpocken

- Europa/Vorderasien
- Sehr breites Wirtsspektrum
- Komplettestes Orthopockenvirus-Genom



Katze



Mensch



Zebramanguste



Elefant



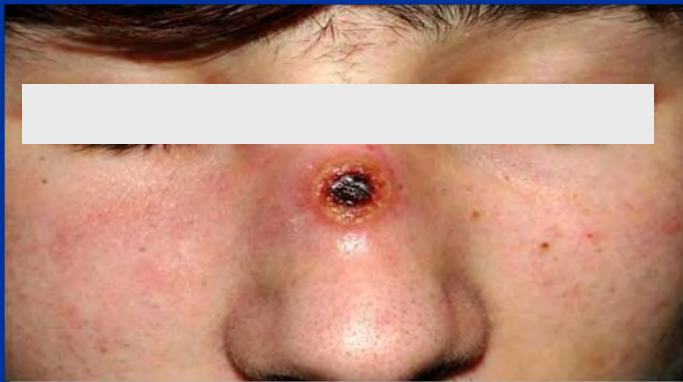
Krallenaffe



Pampashase

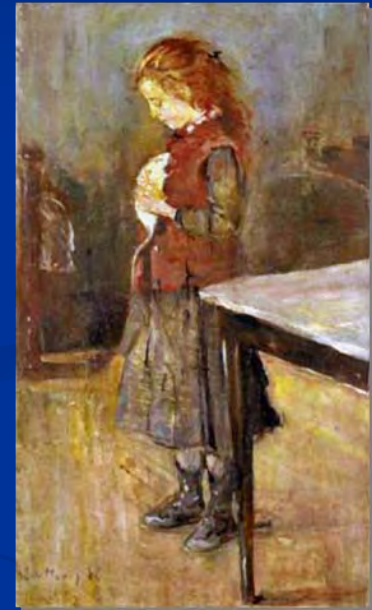
Übertragung durch Kuschelratten

- >1 Jahr Infektionen mit identischem Virusstamm
- 16 humane Fälle allein in NRW



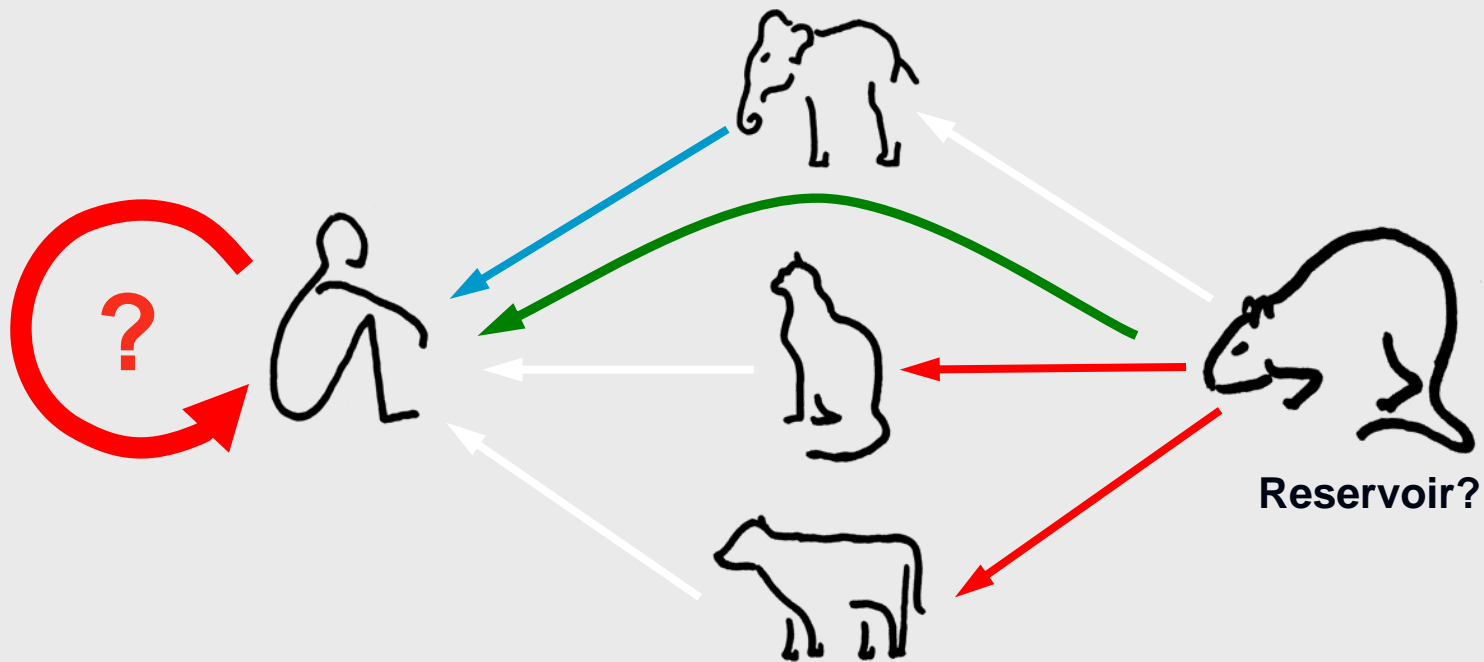
Zunahme humaner Kuhpocken

- Immunologischer Status
 - Impfungen vor 30 Jahren eingestellt
- Erhöhte Aufmerksamkeit unter Ärzten
- Ökologische Veränderungen?
- Popularität von Kuschelratten



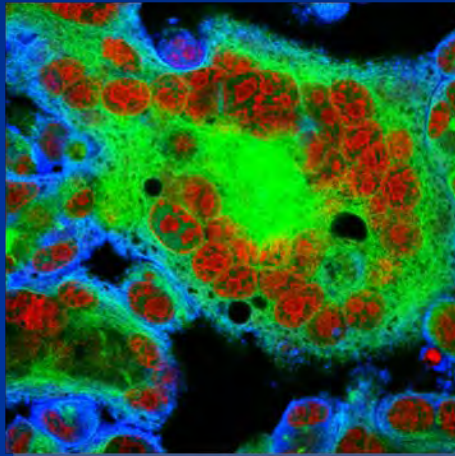
Red-Haired Girl with White Rat
1886, Edvard Munch

Kuhpockenvirus-Übertragungen

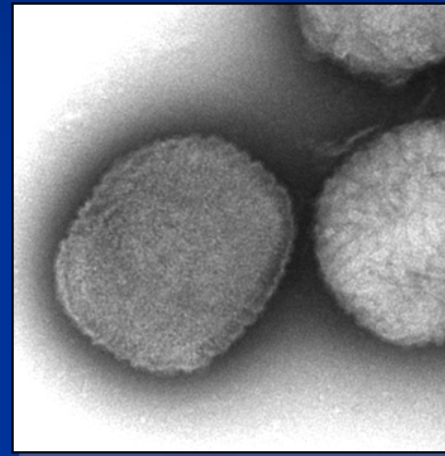


Diagnostik

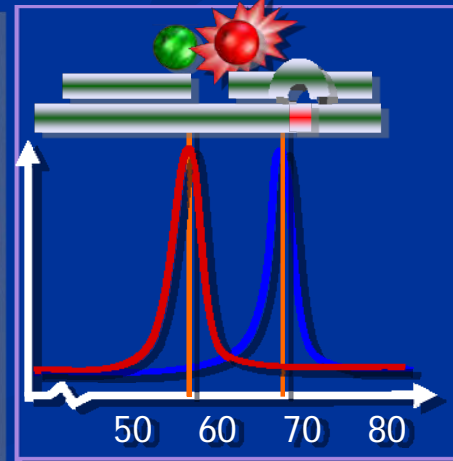
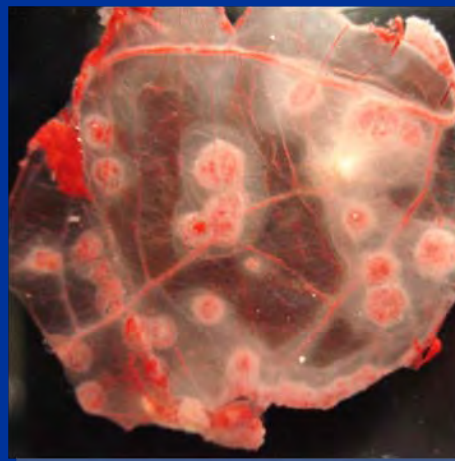
IFT



EM



CAM



real-time PCR

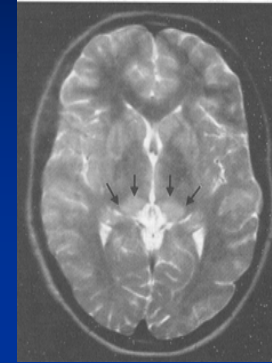
Diagnostische Verfahren

- Direkter Nachweis
 - Elektronenmikroskopie
 - Schnell, aber Partikelkonzentration $>10^6/\text{mL}$
 - real-time PCR
 - Schnell, <90 Minuten
 - Nachweisgrenze <10 Genome/Reaktion
 - Genotypisierung
 - Anzucht
 - Zellkultur oder CAM, sehr sensitiv
- Indirekter Nachweis
 - Serologie
 - IgG, IgM
 - Diverse Spezies

Transmissible Spongiforme Encephalopathien (TSE) im Menschen

PP 068

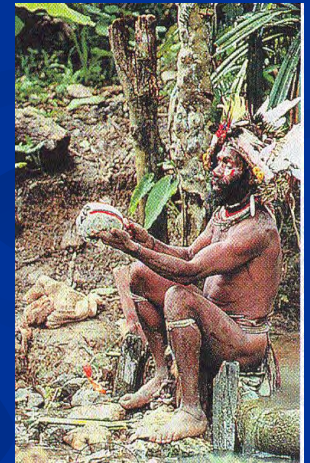
- Creutzfeldt-Jakob Krankheit (CJK)
- (neue) Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit (vCJK)
- Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom (GSS)
- Fatale Familiäre Insomnie (FFI)
- Kuru



vCJK - Pulvinar sign
(MRI)



Kuru-patient with relatives



Native of PNG with
human skull

Transmissible Spongiforme Encephalopathien (TSE) bei Tieren

PP 067

- Scrapie

Schaf und Ziege



- Bovine spongiforme Encephalopathie (BSE)

Rind

- Chronic Wasting Disease (CWD)

Hirsch



- Feline Spongiform Encephalopathy (FSE)

Katze

- Transmissible Mink Encephalopathy (TME)

Nerz



Humane TSE

PP 098

Ätiologie	Erkrankung
Idiopathisch ≈ 85 %	Sporadische Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (CJK)
	Sporadische fatale Insomnie (SFI)
Hereditär ≈ 15 %	Familiäre CJK
	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)
	Fatale familiäre Insomnie (FFI)
Erworben selten ≈ 1 %	latrogene CJK
	Kuru
	Variante Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (vCJK)

vCJK : Aktuelle Zahlen (März 2009)

Vereinigtes Königreich	168	(6 leb.)		
Frankreich	23	(2 leb.)		
Irland	4 *			
Spanien	5		Japan	1 *
USA	3 **		Saudi Arabia	1
Portugal	2		Kanada	1 *
Niederlande	3		Italien	1
China (Hongkong)	1 *		Deutschland	0

Total 213

* Aufenthalt in UK (1 - 198 Mon., Saudi A. 1 Tag)

** Aufgewachsen in Saudi A., in USA seit 2005

Prion : Ein ungewöhnlicher Erreger

PP 085

- a. **Infektiöses Agens,
aber Fehlen von Nukleinsäure**
- b. **Sporadisch, genetisch bedingt
und infektiös**
- c. **Pathologisches PrP^{Sc} bestehend aus „normalem“
körpereigenem Vorläufer-Protein PrP^c**
- d. **Stammspezifität =
spezifischer Krankheitsphenotyp**
- e. **Keine bekannte wirksame Therapie,
ohne Ausnahme tödlich**

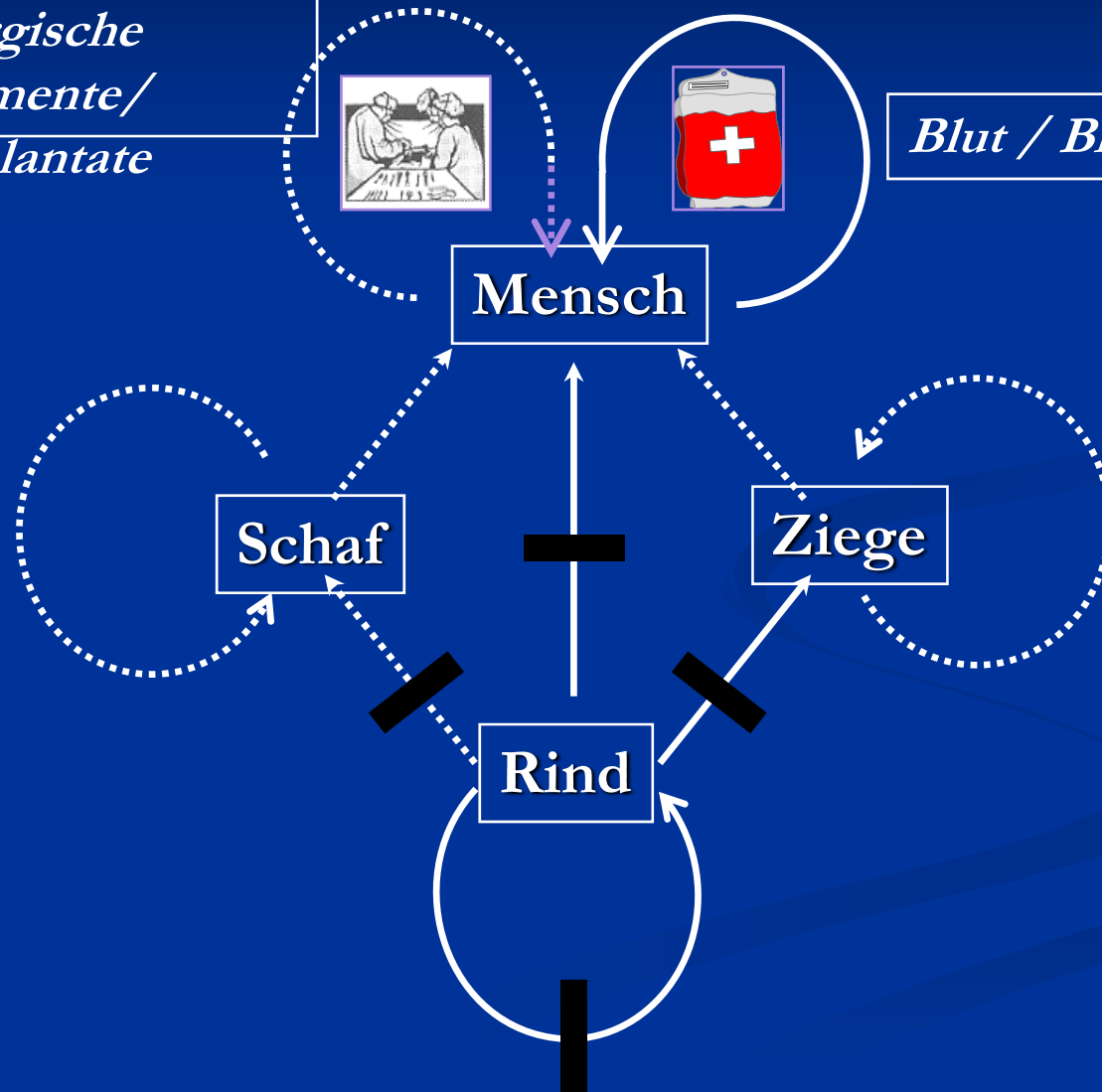
BSE und vCJK : Belegte und hypothetische Übertragungswege

PP 069

*Chirurgische
Instrumente/
Transplantate*



Blut / Blutprodukte



Articles

 **Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion**

C A Llewelyn, P E Hewitt, R S G Knight, K Amar, S Cousens, J Mackenzie, R G Will

Blut infektiös *vor* klinischen Symptomen

- Wie lange vorher ??
- vCJD : mindestens 3 Jahre vorher
- Zwei infektiöse Spenden im Abstand von 3 Mon.:

dauernd infektiös ?

Priondiagnostik bei Blut : Probleme

PP 086

Bedarf für verlässlichen, früh reaktiven Test

Aber :

- Gleiche Aminosäuresequenz von normalem und pathologischem Protein
- Daher : keine Nukleinsäure - Amplifikation !
- Wirtseigenes Protein :
d. h. keine Immunantwort, keine Serologie
(Neoantigene Epitope ? ?)
- Erfassung / Menge während Inkubationsperiode ?

Anforderungen an einen TSE - Screening - Test

- Empfindliche und reproduzierbar in präklinischer Phase
- Große Zahl negativer Kontrollen notwendig
- Testreaktivität vs. Infektiosität Titer
(„ Do you really measure what you think you are measuring ? “)
- Blind testing ; Standards / Seroconversion Panels
- Validierung von positiven Proben in unabhängigem Test
- Vergleichbar reaktiv bei Humanproben ?
- Extreme Sensitivität erforderlich : Pikogrammbereich !

**„ How are we going
to manage a test,
when it is available ? „**

PP 084

Roger Dodd, Am. Red Cross, 2001

Aufklärung von Transfusionsempfängern und Empfängern von Blutprodukten

(z. B. : Albumin - enthaltende Produkte aus Plasmapool,
in den Spende eines vCJK - Patienten einging)

- Kein diagnostischer Test verfügbar
- Keine Therapie verfügbar
- Kein Risiko einer Übertragung durch soziale Kontakte
oder auf Sexualpartner
- Lange Inkubationszeit

→ Gerechtfertigt Empfänger zu belasten ? ?
Beunruhigung und Ängste wegen eines
„theoretischen“ Risikos ? Nein !