

Affenpocken, COVID-19...und was sonst noch aus dem Tierreich droht

...ab jetzt wird es tierisch...

Dr. Evelin Bucheli Laffer
Leitende Ärztin, Leiterin Infektionsprävention

28.04.2023

Themen

- Historisches zu Pandemien und Epidemien
- Was lernen wir aus früheren Outbreaks?
- Welche Voraussetzungen braucht es für die Übertragung von Tier auf den Menschen?
- Können wir die nächste Pandemie voraussagen? Welches Virus?
- Hat der Klimawandel einen Einfluss?
- Ein paar Beispiele

Ein Blick zurück...

Table 1. Emerging Infectious Diseases in History

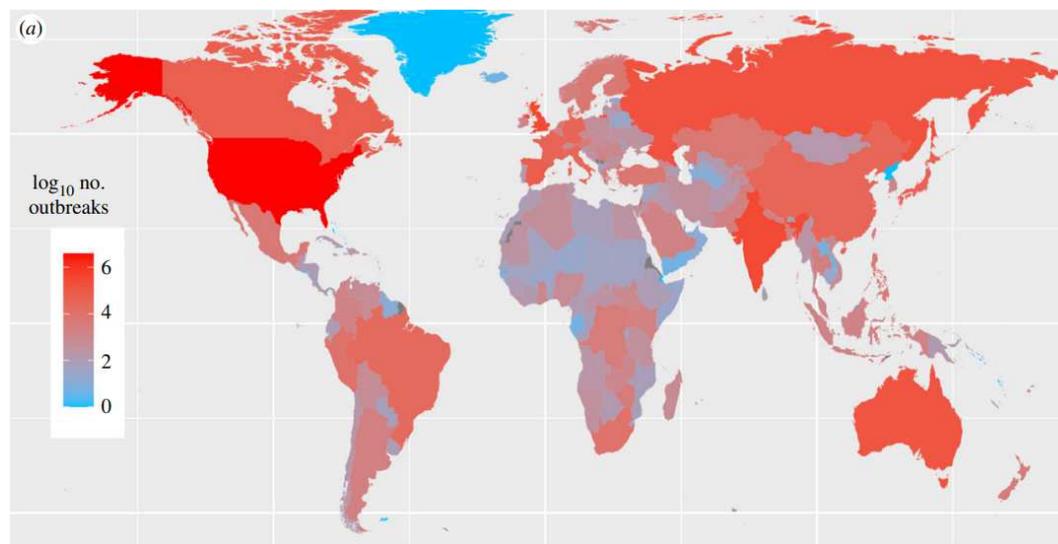
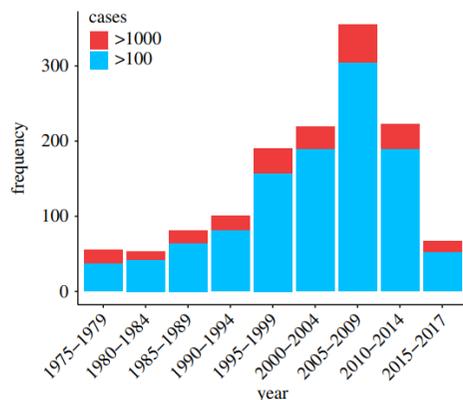
Year	Name	Deaths	Comments
430 BCE	"Plague of Athens"	~100,000	First identified trans-regional pandemic
541	Justinian plague (<i>Yersinia pestis</i>)	30–50 million	Pandemic; killed half of world population
1340s	"Black Death" (<i>Yersinia pestis</i>)	~50 million	Pandemic; killed at least a quarter of world population
1494	Syphilis (<i>Treponema pallidum</i>)	>50,000	Pandemic brought to Europe from the Americas
c. 1500	Tuberculosis	High millions	Ancient disease; became pandemic in Middle Ages
1520	Hueyahuatl (<i>Variola major</i>)	3.5 million	Pandemic brought to New World by Europeans
1793–1798	"The American plague"	~25,000	Yellow fever terrorized colonial America
1832	2nd cholera pandemic (Paris)	18,402	Spread from India to Europe/Western Hemisphere
1918	"Spanish" influenza	~50 million	Led to additional pandemics in 1957, 1968, 2009
1976–2020	Ebola	15,258	First recognized in 1976; 29 regional epidemics to 2020
1981	Acute hemorrhagic conjunctivitis	rare deaths	First recognized in 1969; pandemic in 1981
1981	HIV/AIDS	~37 million	First recognized 1981; ongoing pandemic
2002	SARS	813	Near-pandemic
2009	H1N1 "swine flu"	284,000	5th influenza pandemic of century
2014	Chikungunya	uncommon	Pandemic, mosquito-borne
2015	Zika	~1,000?	Pandemic, mosquito-borne

Pandemics: past, present, future

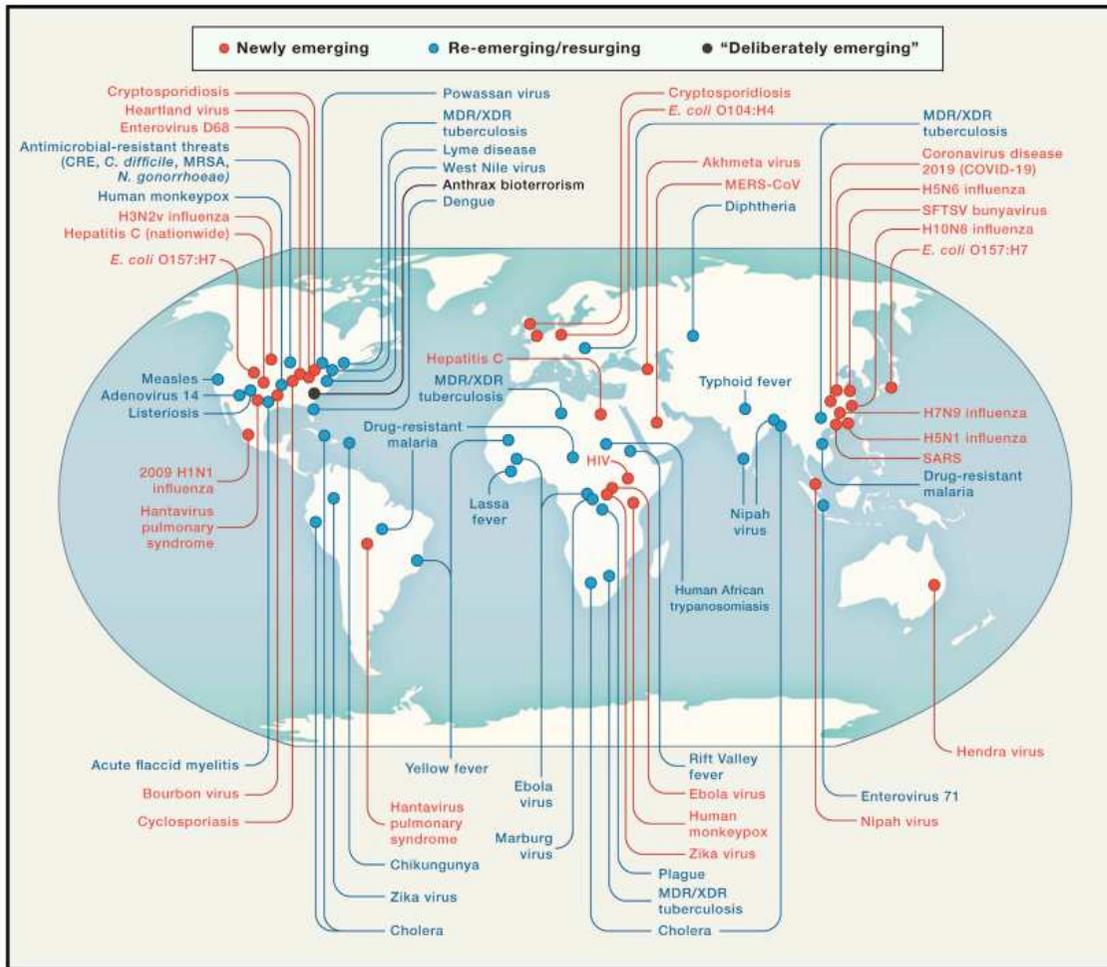
That is like choosing between cholera and plague

NIELS HØIBY^{1,2}

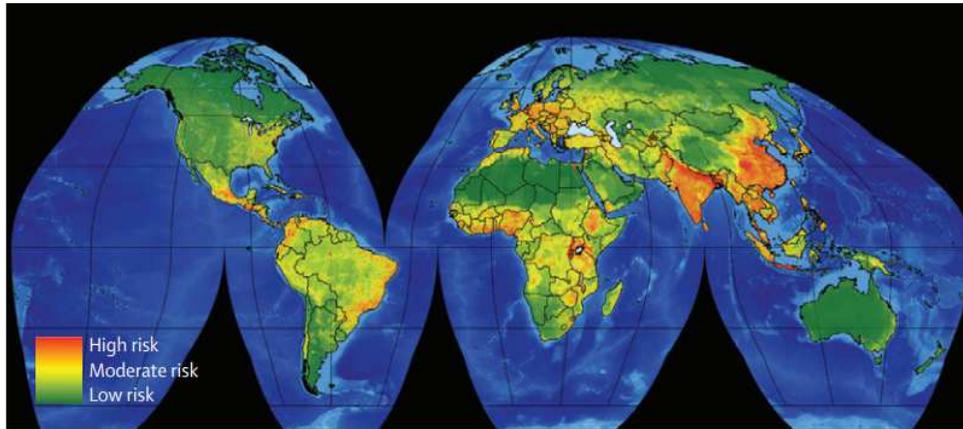
Characteristics of the 100 largest modern zoonotic disease outbreaks



driver	±	top 100%	background%	χ^2	p-value
change in reservoir abundance	+	7	2	3.409	0.0648
war/conflict	+	9	2.5	4.954	0.0260
human population density	+	11	3	6.555	0.0105
antibiotics	+	14	4	8.394	0.0038
water contamination	+	40	20	12.633	0.0004
sewage management	+	31	10	19.375	<0.0001
change in vector abundance	+	21	3.5	22.103	<0.0001
weather conditions	+	29	6.5	26.194	<0.0001
food contamination	-	14	48	31.739	<0.0001

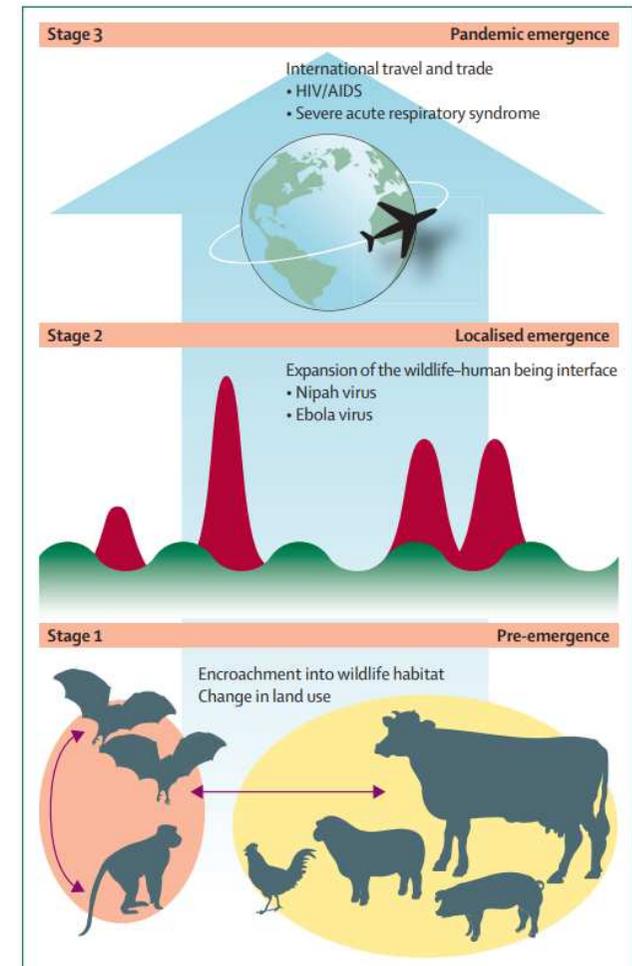


Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis



Globale Hotspots für neue Infektionen aus dem Tierreich

- Populationsdichte
- Veränderung der Populationsdichte
- Diversität der Säugerwildtiertpopulation



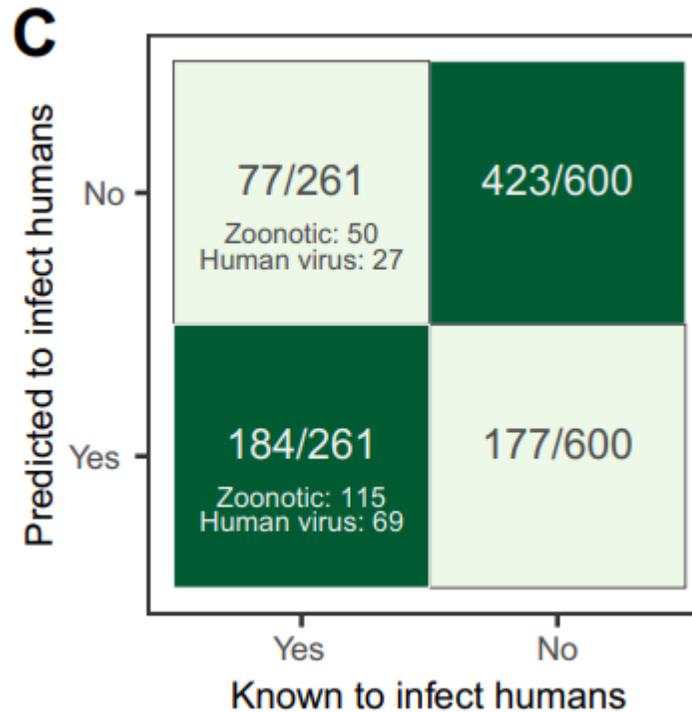
Identifying and prioritizing potential human-infecting viruses from their genome sequences

Identifikation potenziell humanpathogener Viren aus Gensequenzen?

Identifikation potenziell humanpathogener Viren aus Gensequenzen?

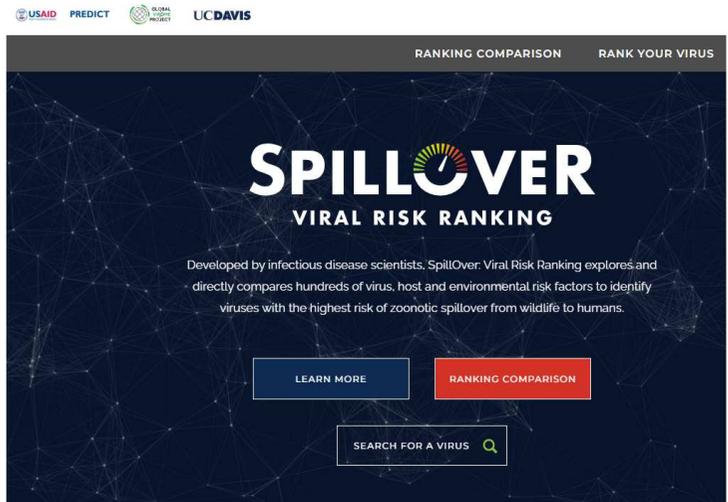
861± zoonotische Viren
Vorhersage bekannt oder unbekannt infektiös:

PPV 0.51



Ranking the risk of animal-to-human spillover for newly discovered viruses

- 250 zoonotische Viren bekannt
- Annahme 1.67 Mio unbeschriebene Viren in Säugetieren und Vögeln, Potenzial für Spillover geschätzt bei der Hälfte davon vorhanden
- Ziel war relatives Risikoassessment und Aufbau einer interaktiven Webapplikation für die systematische Evaluation von Viren bzgl. ihres Spillover-Risikos



Outline
Spillover: Virus Risk Ranking

Expert Opinion

VIRUS SPILLOVER: RISK FACTOR ASSESSMENT

65 Experts

13 Countries

31 Risk Factors
 9 HOST
 16 VIRUS
 6 ENVIRONMENT

RISK ANALYSIS FRAMEWORK

VIRUS DATABASE
PREDICT + ZOOONIC VIRUS

31 Risk Factors
EXPERT OPINION + EXTERNAL DATA

RISK SCORE

RANKING COMPARISON

Spillover Risk

887

RANKED VIRUSES

38 Known to be zoonotic

849 Unknown zoonotic potential

Factor Data Sources

- ENVIRONMENT
 - LADA land use systems
 - NASA Sedac population density
 - Probability of urban expansion
 - HYDE land conversion
 - Global forest change
- HOST
 - IUCN Red List
 - Birdlife International
 - TimeTree
- VIRUS
 - ICTV Tenth Report
 - ViralZone
 - Virology reference textbooks
 - Published virus databases
 - NCBI virus nucleotide database

WEBSITE Users

- Policy Makers
- Scientists
- General Public

SPILLOVER

VIRAL RISK RANKING

www.spillover.global

RANKING
COMPARISON

RANK
YOUR VIRUS

FORUM

Überwachung oder Vorhersage?

Pandemics: spend on surveillance, not prediction

Trust is undermined when scientists make overblown promises about disease prevention, warn **Edward C. Holmes, Andrew Rambaut** and **Kristian G. Andersen**.

- Globales Viromprojekt 1.67 Mio Virusspezies
- Humane Viren ~250 Viren
- Ursachen von Epidemien 10 bis 100, aber welche?

HIGH STAKES

Estimated cost of surveying 1.67 million animal viruses is equal to one-quarter of the NIAID's budget for infectious-diseases research.

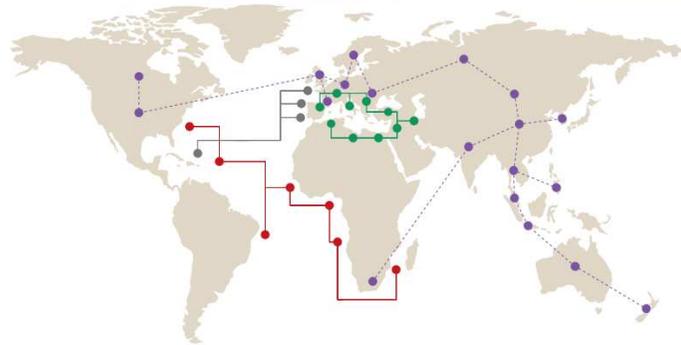
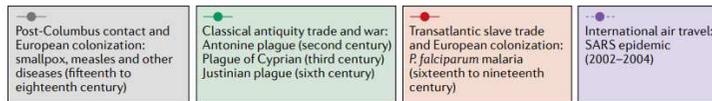
US\$4.8
BILLION

FY2019 budget for US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

\$1.2
BILLION

Requested amount for Global Virome Project

Infectious disease in an era of global change

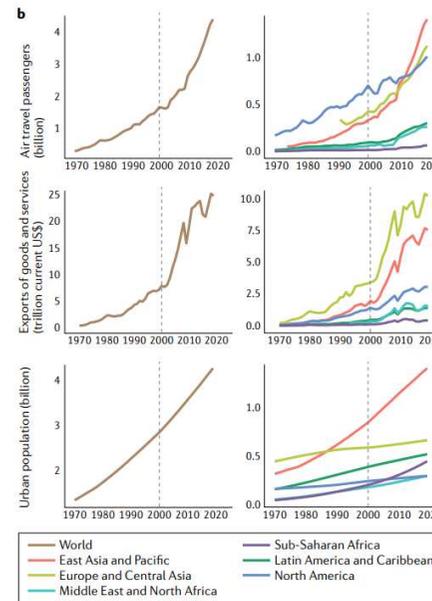


Urbanisierung:

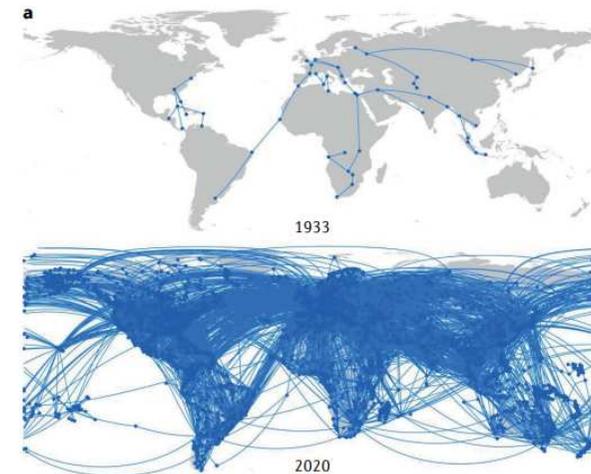
- *Aedes aegypti* und *albopictus* → Verbreitung Arboviren

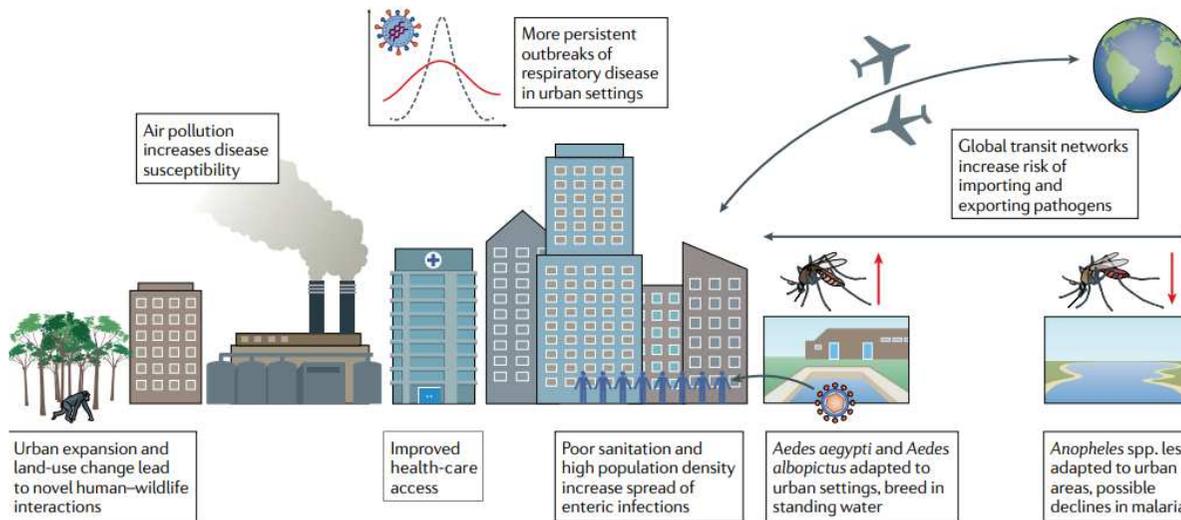
Flugverkehr

- Einschleppen eines neuen Pathogens, Vektor vorhanden → Verbreitung Zika nach Südamerika oder West Nile Virus in USA



Urbanisierung Globalisierung

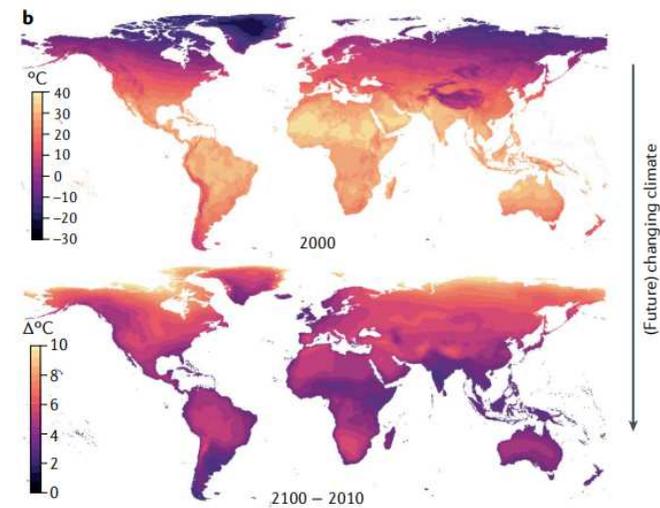




Klimaveränderung Urbanisierung Globalisierung

Klimaerwärmung:

- Lebensraum für Vektoren breitet sich aus

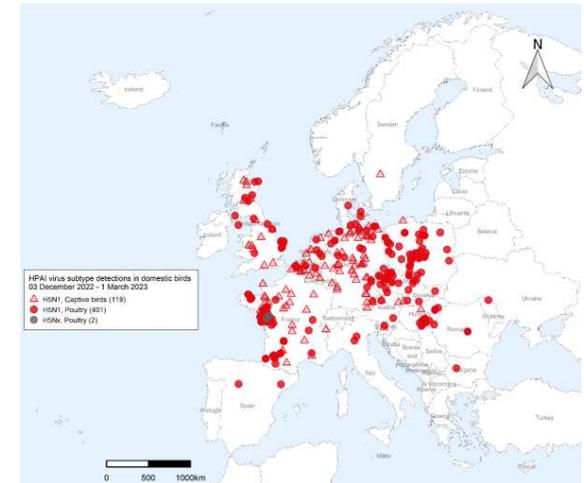


What's next?

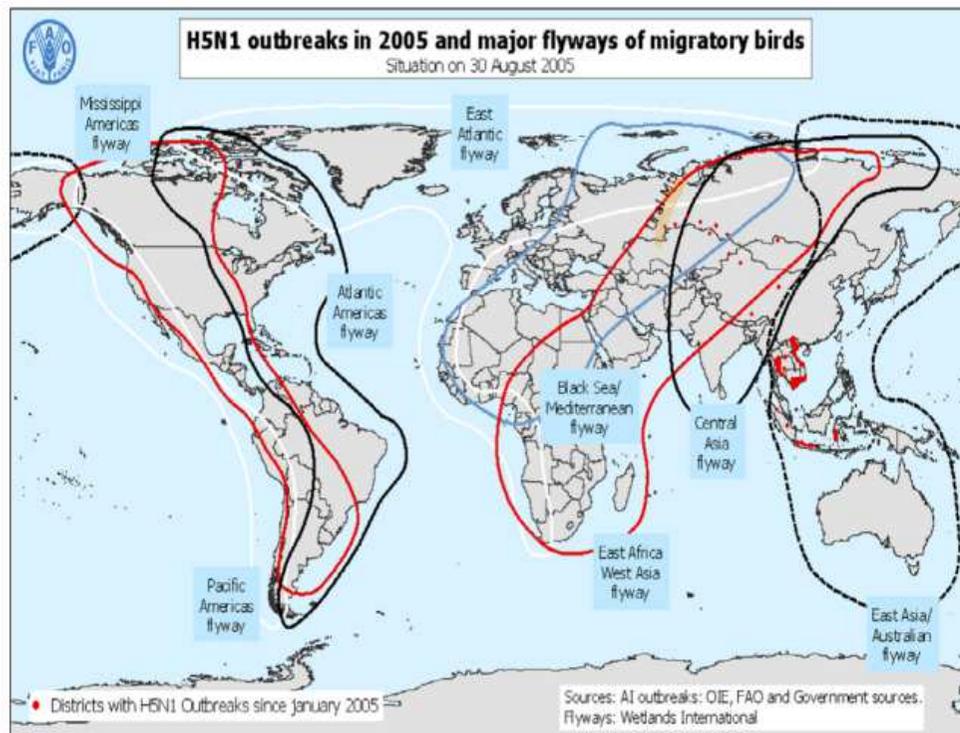
- Weg:
 - direkte Übertragung, Lebensmittel, Vektor-übertragen, direkte Inokulation
 - Infektiöses Agens:
 - Viren, Bakterien, Parasiten
- Vogelgrippe, Influenza H_xN_x, Corona XYZ, Zika, Hanta, West Nile, Ebola, Nipah? Malaria in Europa?
- Modern Times
 - Fragen wir AI ChatGPT: "Welche Viren haben das Potenzial für eine Pandemie?"
 - 20 Sekunden später: "Es gibt verschiedene Viren, die das Potenzial für eine Pandemie haben. Einige Beispiele sind: Influenza-Viren (...), Coronaviren (...), Hantaviren (...), Filoviren (Ebola, Marburg) (...), Nipah (...). Diese Liste ist nicht abschliessend, und es gibt viele andere bekannte und unbekannte Viren, die eine zukünftige Pandemie auslösen könnten. Die Faktoren, die zur Entstehung einer Pandemie beitragen, sind in der Regel komplex und umfassen sowohl ökologische als auch soziale Faktoren, wie z.B. Bevölkerungswachstum, Urbanisierung, Veränderungen in der Landnutzung und Handel und Klimawandel."
 - Beeindruckend, oder? Aber sind wir jetzt schlauer?

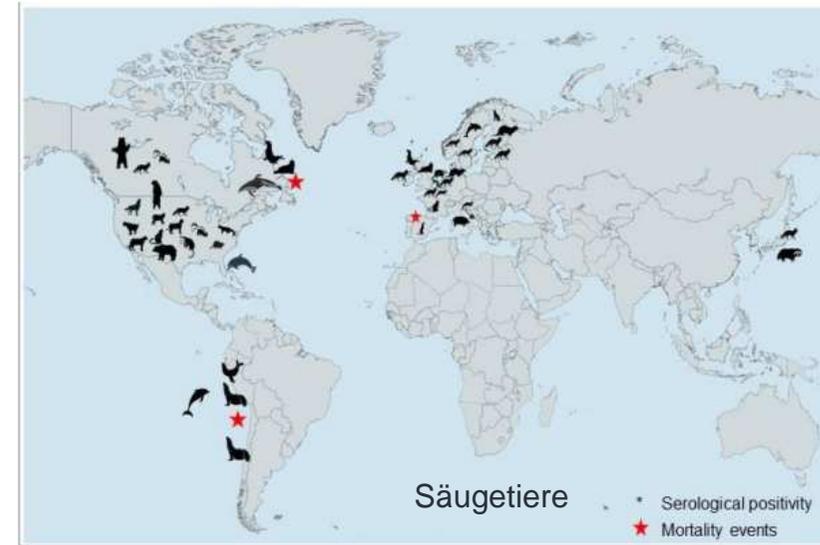
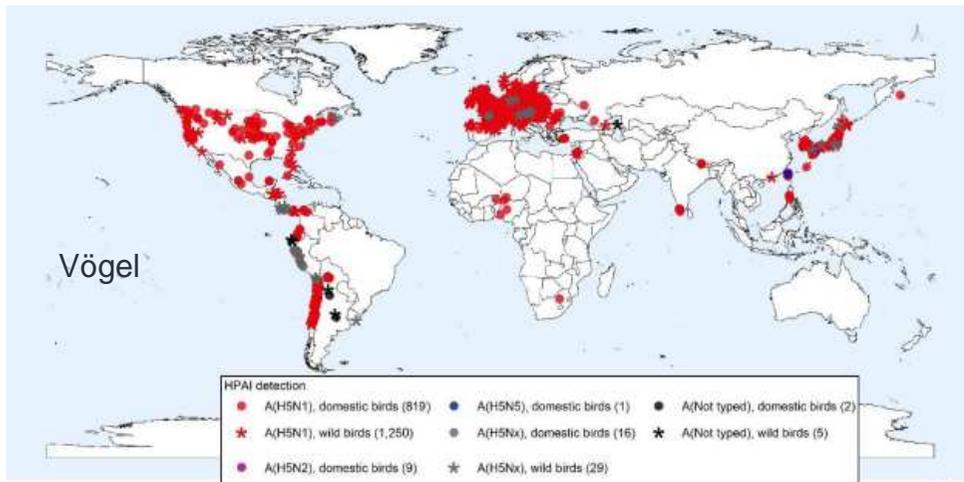
Der Allzeitklassiker: Vogelgrippe

- Avian Influenza A/H5 bzw. A/H7 Stämme
- Reservoir sind Wasservogel (Enten, Gänse...)
- Transmission auf Menschen meist direkt von Vögeln, selten kontaminierte Umgebung
- Vogelepidemie mit A/H5N1 2019/2020, vermehrte und grössere Outbreaks in Europa bei Wildvögeln, aber auch bei Geflügel
- H5N1...erstmalig beschrieben 1996 in Südchina und HongKong
 - Mortalität des betroffenen Geflügels hoch
 - Infektionen im Menschen beschrieben, bisher schlecht adaptiert an den Menschen
- H7N9...erstmalig beschrieben 2013 in China
 - Übertragung auf Menschen sporadisch, hohe Mortalität
 - Massenimpfung von Geflügel in China, seit 2019 keine humanen Fälle mehr



"Flyway to hell"Vogelzüge sind nicht kontrollierbar!





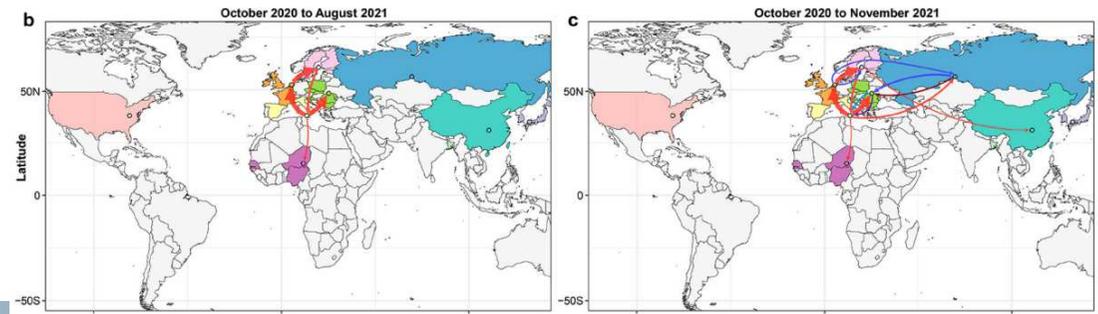
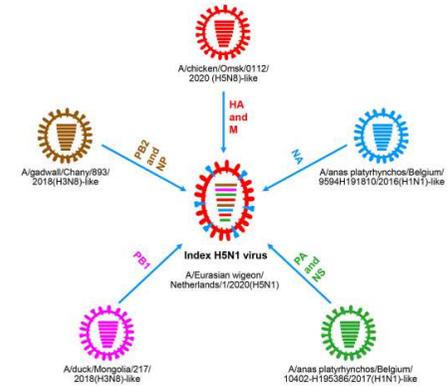
Präventionsmassnahmen

- Überwachung/Meldung infizierter Vögel
- Schutz von Geflügel
- Überwachung in Säugetieren (Wild- und Haustiere)

H5N1

- 1997 erster humaner Fall beschrieben
- V.a. untere Atemwege betroffen, ARDS, hohe Mortalität
- Inkubationszeit 2-7d
- Behandlung mit Neuraminidasehemmern (Tamiflu®) möglich, in einem Outbreak Resistenzen beschrieben
- Contact tracing exponierter Personen empfohlen (human2human nicht beschrieben)
- Isolationsmassnahmen inkl. "respiratory protection"
- Impfungen in Entwicklung, regelmässiges Update der "Impfstämme"

- Anhaltender Outbreak in Europa mit Clade 2.3.4.4b seit 2021

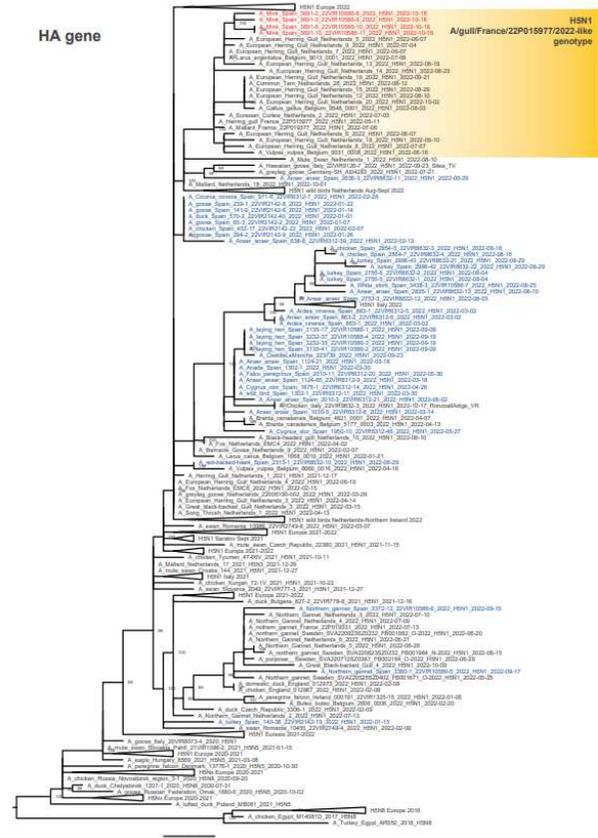
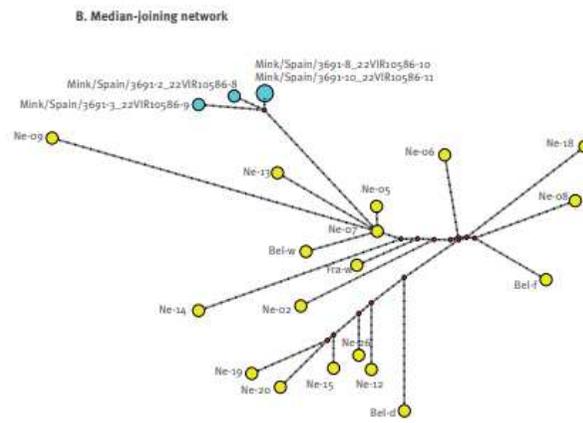


Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022

Vogelgrippe auf der Nerzfarm

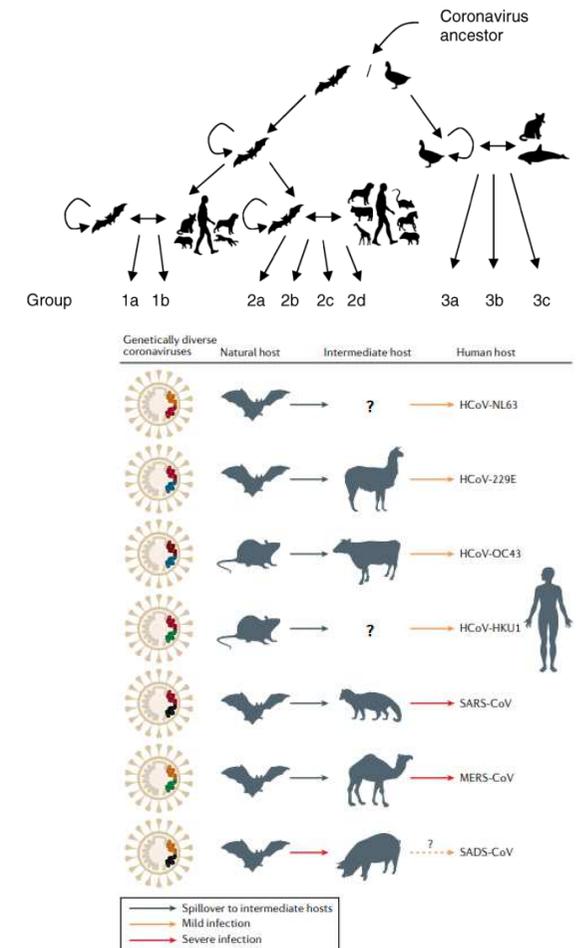
Das H5N1-Virus kann nun womöglich auch von Säugetier zu Säugetier

- 10/22 H5N1 Outbreak, Nordwestspanien
- Nerzfarm mit 51986 Tieren, alle gekeult
- Keine humanen Fälle, alle MA negativ getestet
- Mutation im PB2-Gen
- Hinweise für direkte Übertragung Nerz-Nerz
- Nerze sind Wirt für Vogel- und Menscheninflenzaviren
 - Re-Arrangement möglich



Coronaviren

- Multiple Vertreter in Tieren, weit verbreitet
 - Spillover.global
- Potenzial für Spillover und H2H-Transmission bewiesen
 - SARS-CoV (1)
 - MERS-CoV
 - SARS-CoV-2
- Zirkulierende Coronaviren seit Jahrzehnten
- Potenzial für Pandemie bewiesen und besehend



Filoviren...am Beispiel Ebola-Virus

- 1976 Erstbeschreibung DR Congo (Ebola River)
- Reservoir Fledermäuse, Spillover auf Affen, Gorillas, Antilopen und meist via diese Tiere auf Menschen (selten direkt)
- Übertragung durch Kontakt/Tröpfchen mit Blut/Körperflüssigkeiten erkrankter Personen inkl. kontaminierte Kleider, lange Persistenz in Samenflüssigkeit
- Infektiosität: nach Auftreten des Fiebers
- $R_0=2$

Ebola

- **Symptome:** Fieber, Myalgien, Arthralgien, Schwäche, Müdigkeit, Halsschmerzen, Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Blutungen
- Verdachtskriterien: Kompatible Symptome und potenzielle Exposition mit infektiösen Sekreten
- Diagnostik: PCR aus dem Blut, im Verlauf Serologie
- Therapie: Supportive Therapie, Inmazed oder Ebanga (monoklonale Ak)
- Prävention/Isolation: sic!
- Impfung: Ervebo (nur für Zaire Ebola Virus)

Ervebo

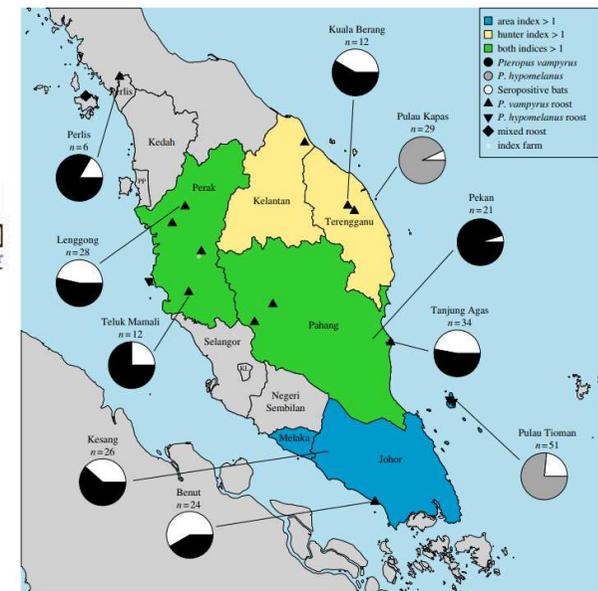
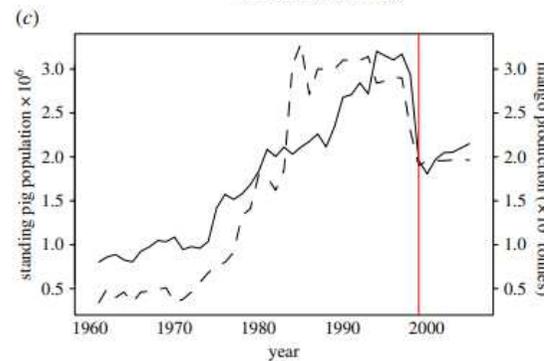
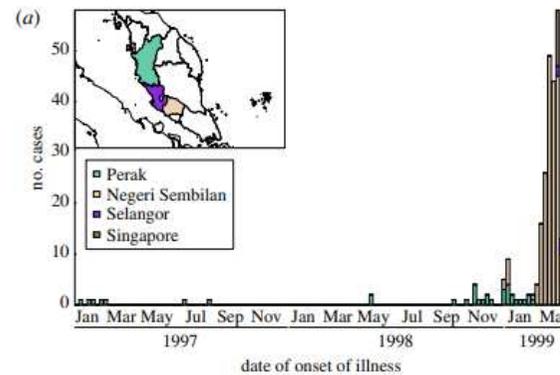
- Wirksamkeit im Feld
- Studien zur Wirksamkeit ongoing
- Bildung von Antikörpern dokumentiert

EVD-Outbreak 2022

- Sudan-Stamm
- 01/23 für beendet erklärt

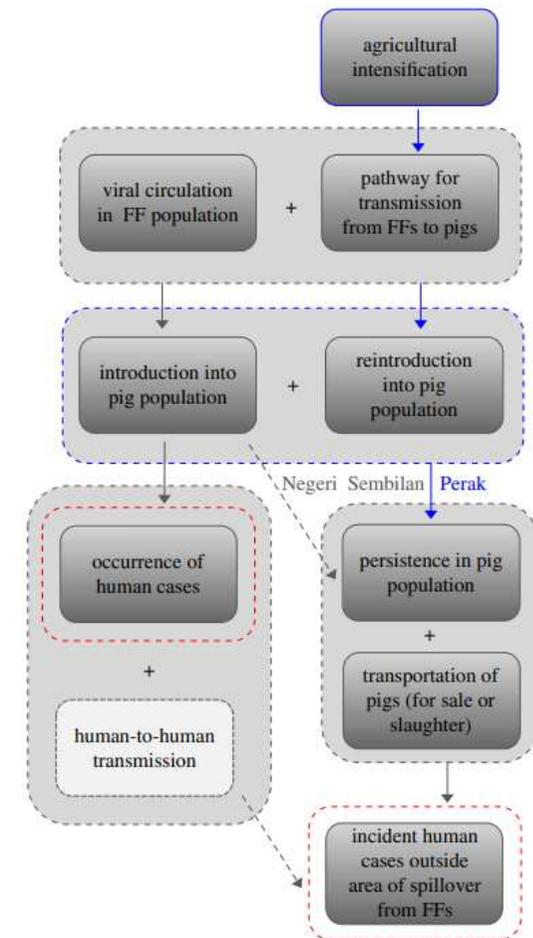
Nipah-Virus

- 1997 Erstbeschreibung in Malaysia
- Paramyxoviridae
- Reservoir: Fruit bats (*Pteropus hypomelanus*), Spillover auf Schweine und dann auf den Mensch
- Ausdehnung von Schweinefarmen in vorher unbewohnten Waldgebieten, Nähe von kommerziellen Schweinefarmen und Fruchtplantagen
- Seropositive Fledermäuse in diversen Regionen



Nipah-Virus

- Humaner Outbreak 1998/99 in Malaysia und dann später 2001 in Bangladesch
- Bei Schweinen respiratorische Symptome prädominant, Encephalitis
- Mensch: Fieber, Encephalitis (Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Myoklonien, Bewusstseinsverlust), 20% respiratorische Symptome, Multiorganbefall durch Endothelitis
- Hohe Mortalität, Relapse 7.5%
- Keine Fledermaus2human-Transmission oder H2H-Transmission in Malaysia, aber im Outbreak in Bangladesch
- Therapie: Ribavirin (Reduktion Mortalität um 36%)



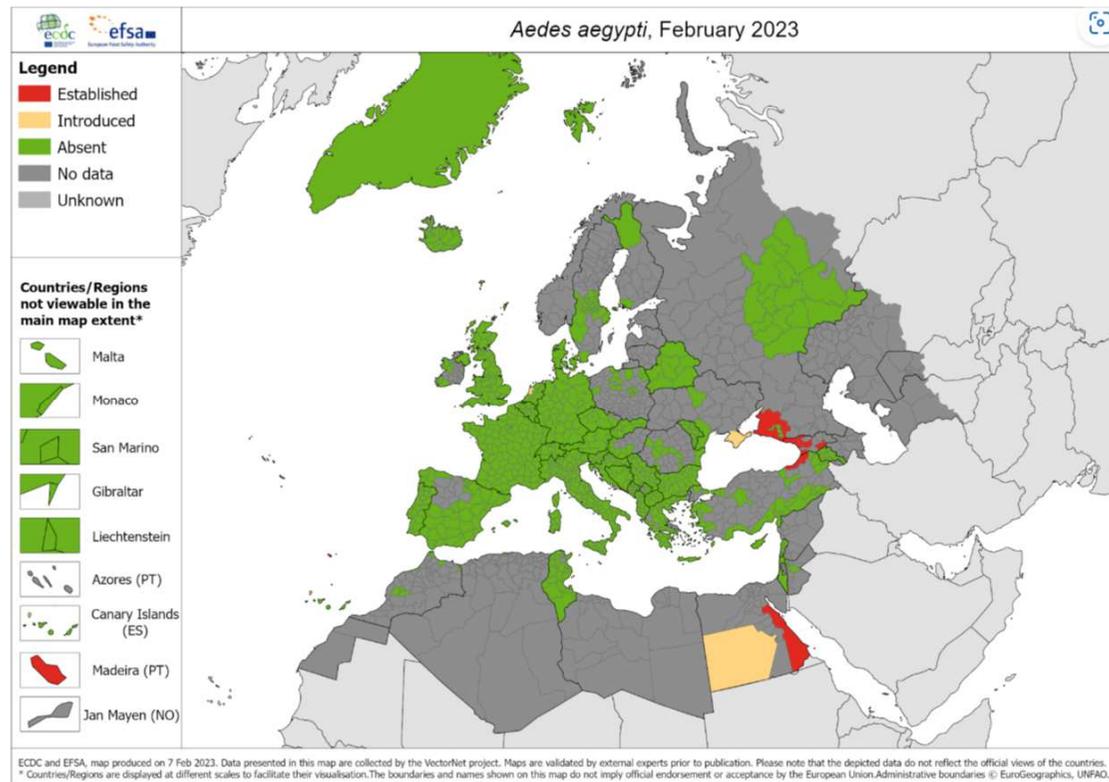
Klimaerwärmung → Übertragung durch Mücken

Aedes

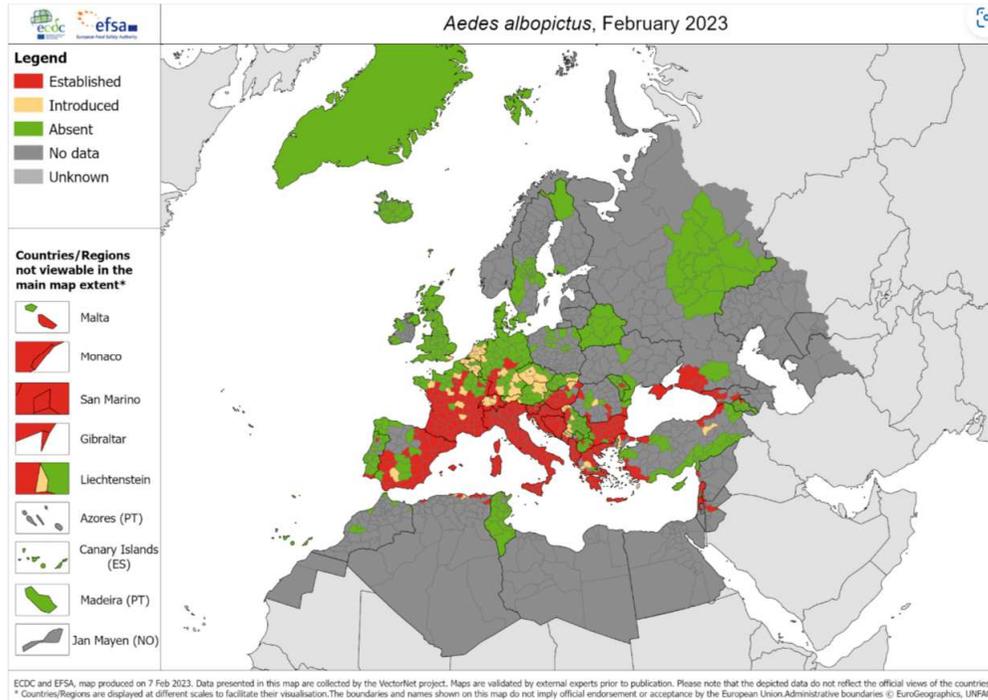
- Dengue
- Zika
- Chikungunya
- West Nile
- Tuscany
- ...

Übertragung abhängig von:

- Vorhandensein der Mücke
- Vorhandensein der Viren
 - Reiserückkehrer
 - Meldpflicht
- Umgebungstemperatur
- Mückendichte



Klimaerwärmung → Übertragung durch Mücken

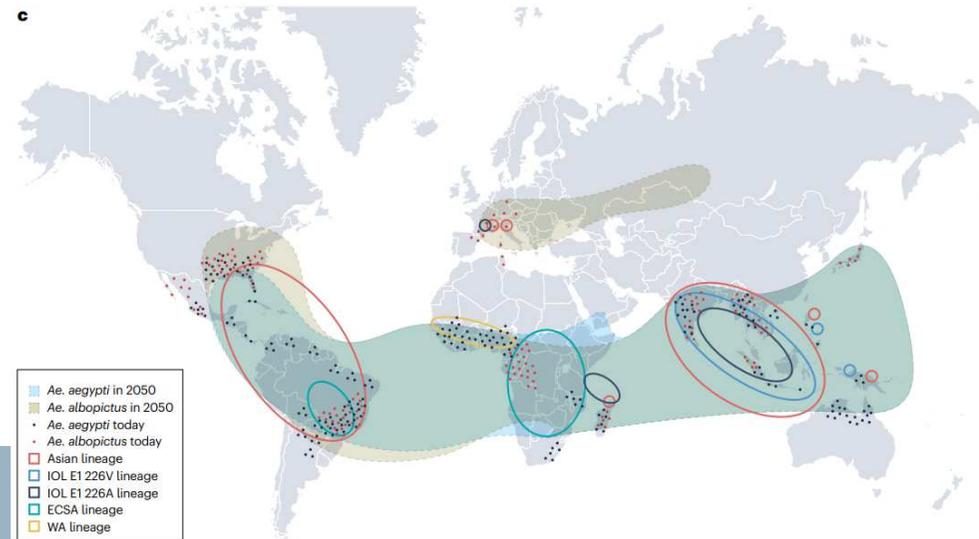
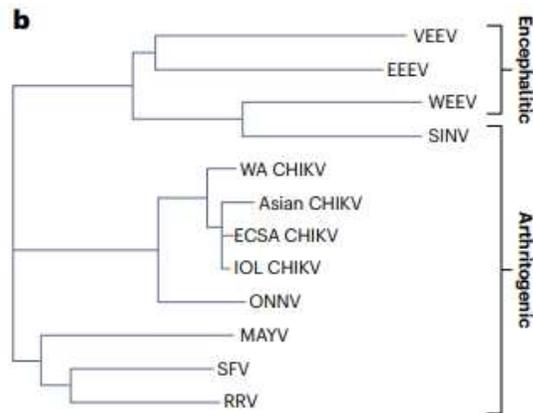
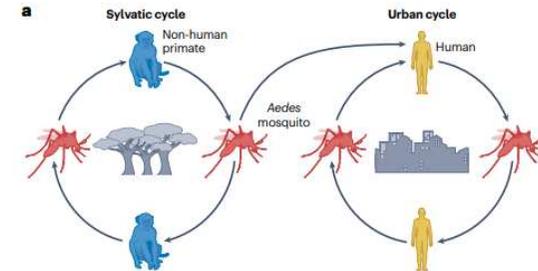


Wie erkenne ich eine Asiatische Tigermücke?

- Kontrastreiche schwarz-weiss Färbung des Hinterleibs und der Beine aus
- Kleiner als übliche Stechmücken (0.5 – 1 cm) und folgende Merkmale:
 - Alle Beine weisen weisse Schuppen auf, die als Ringe wahrgenommen werden.
 - Das letzte Segment der Hinterbeine ist weiss gefärbt.
 - Eine weisse Linie verläuft von den Augen bis zum Rücken.
 - Die Enden der Taster sind weiss gefärbt.

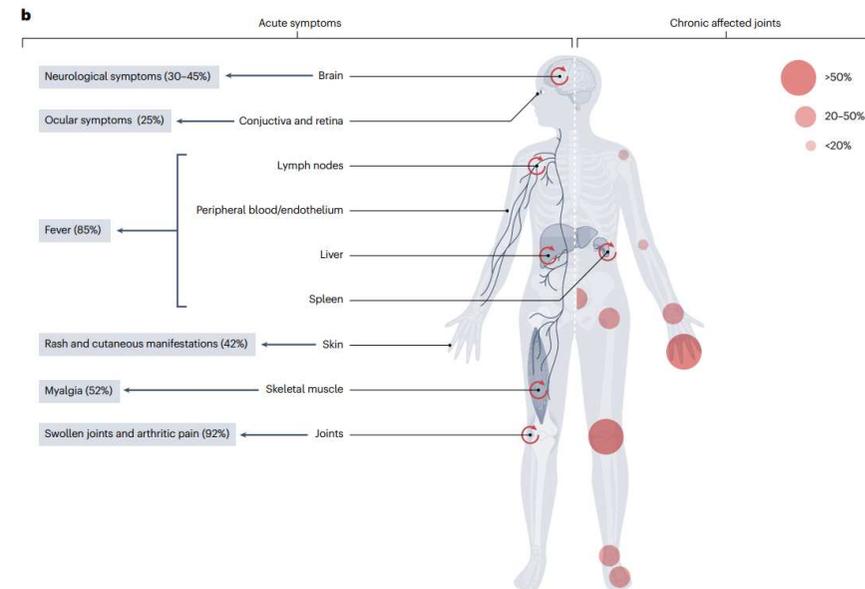
Chikungunya-Virus

- Überträger: Aedes!
- Togaviridae
- Erstbeschreibung 1952 Ostafrika (Makonde Plateau)
- 1960-1990 lokale Outbreaks in Asien und Afrika, ausgehend von Übertragungen Waldtier (non-humane Primaten) → Mücke → Mensch
- Zunehmend Übertragungen in urbanen Gebieten mit Reservoir Mensch
- 4 Stämme mit unterschiedlicher geographischer Verbreitung



Chikungunya-Virus

- Klinik: Trias aus Fieber, Arthralgien, Hautausschlag, selten Encephalitis, anhaltende, massive Gelenkschmerzen, Hinweise für Assoziation mit Auftreten von rheumatologischen Erkrankungen
- Diagnostik: PCR (bis Tag 8), Serologie (ab Tag 8)
- Therapie: symptomatisch
- Mortalität: 0.024-0.8%
- Impfung: in Entwicklung
 - Attenuierter Lebendimpfstoff → FDA eingereicht
 - Virus-like Partikel mit Adjuvans
 - Masernvektor-Impfstoff
 - Inaktiviertes Virus mit Adjuvans

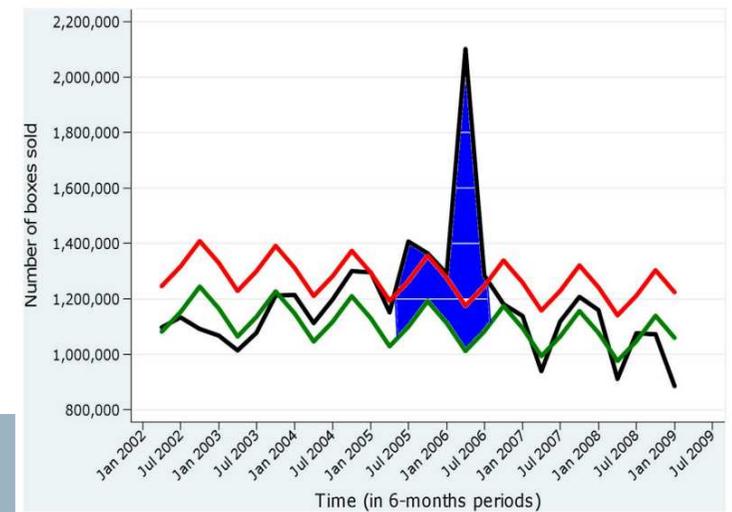
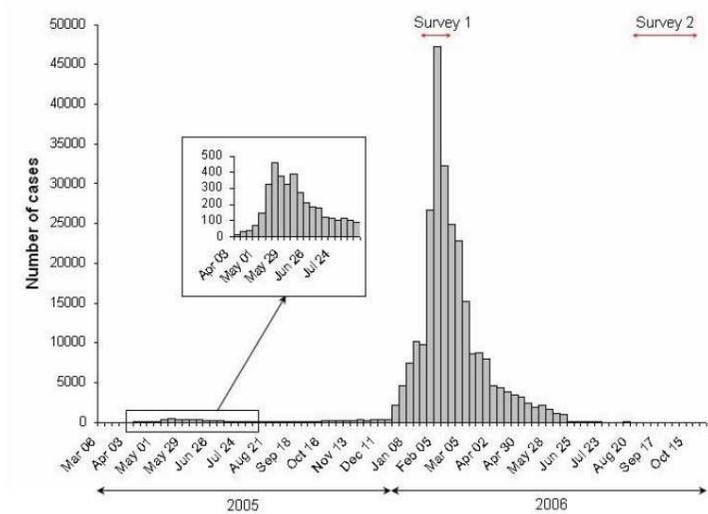


Chikungunya-Outbreak 2005-2006 in La Réunion

- Erster Fall März 2005, in 2 Wellen verlaufend
- Schätzung/Seroprävalenzstudien:
 - 130'000 -300'000/770'000 Einwohnern betroffen
 - Kosten geschätzt 44Mio Euro

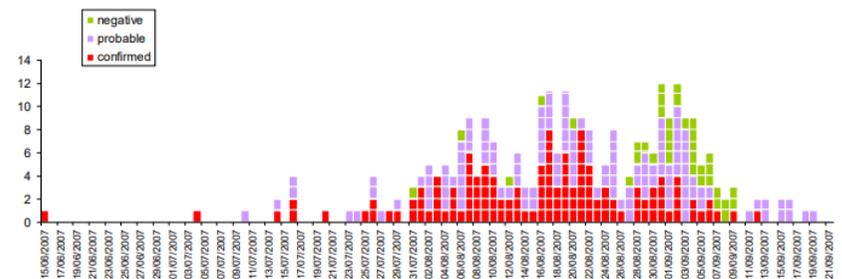
Table 3. Medical costs related to the Chikungunya epidemic, La Réunion, 2005–2006.

Costs	Parameters	Total cost (in millions of Euros)	Proportion of total cost
Direct costs		26.5	60%
	Consultations	12.4	47%
	Drugs	5	19%
	Serological tests	0.57	2%
	Hospitalizations	8.5	32%
Indirect costs		17.4	40%
	Sick leave	17.4	100%
Total medical cost		43.9	100%



Chikungunya weltweit

- Erster autochtone Fall in Südfrankreich 2010 beschrieben
- Erster Outbreak in Italien 2007



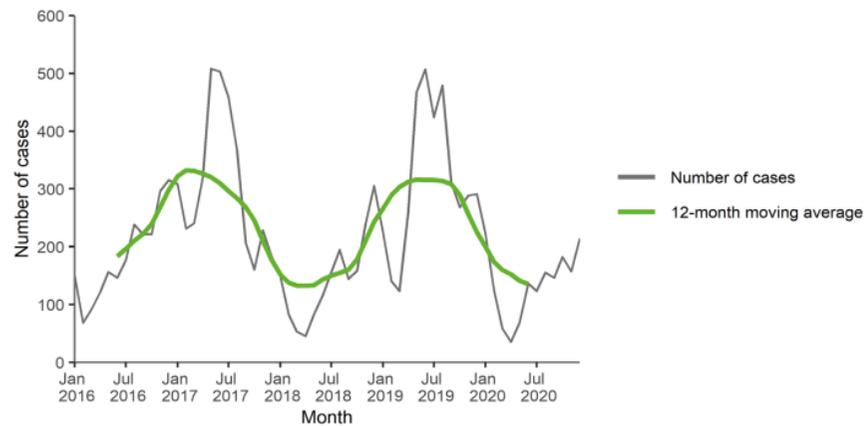
Hantaviren

- Bunyavirales, Hantaviridae
- Erstbeschreibung der Erkrankung 1950-er Jahre während Korea-Krieg, Erstisolation des Virus 1977
- Diverse Viren:
 - Alte Welt: Europa: Dobrava- und Puumala-Virus; Asien: Hantaan-Virus
 - Neue Welt: Andes- und Sin Nombre-Virus, Fallbeschreibungen für H2H-Transmission bei Andes-Virus
- Reservoir in Nagern: Mäuse, Ratten, selten andere Nager
- Übertragung durch Biss, direktem Kontakt mit dem Tier oder auch Einatmen von erregerehaltigen Stäuben
- Klinik:
 - Unspezifische Klinik: meist oligo-asymptomatisch
 - Beginn mit hohem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen
 - HFRS: hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (alte Welt) → Mortalität bis 1-15%
 - Blutungen, Nierenfunktionsstörung bis akutes Nierenversagen
 - HPS: Hantavirus pulmonary Syndrom (neue Welt) → Mortalität bis 50%
 - Lungenödem, Lungenversagen
- Supportive Therapie

Hantavirus infection

Annual Epidemiological Report for 2020

Figure 2. Distribution of hantavirus infection cases by month, EU/EEA, 2016–2020



- Finnland meistbetroffen
- CH kaum Fälle
- Dichte der Nager und Nahrungsangebot

Figure 1. Distribution of hantavirus infection rates per 100 000 population by country, EU/EEA, 2020

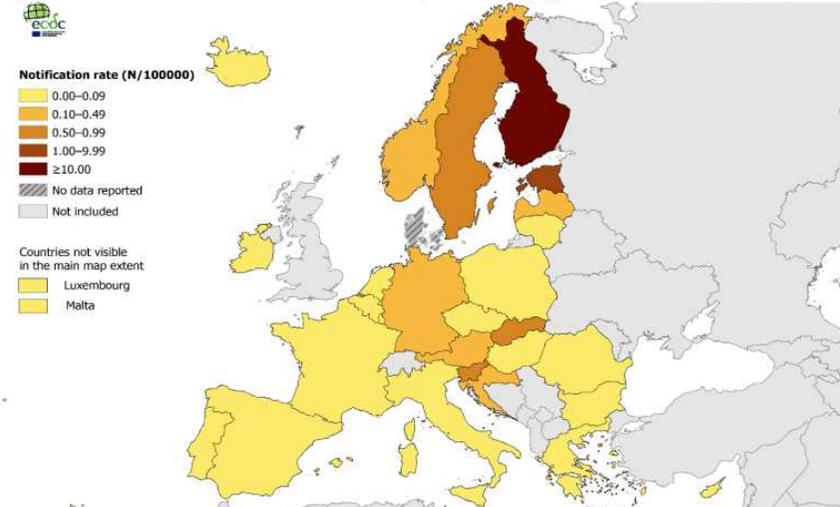
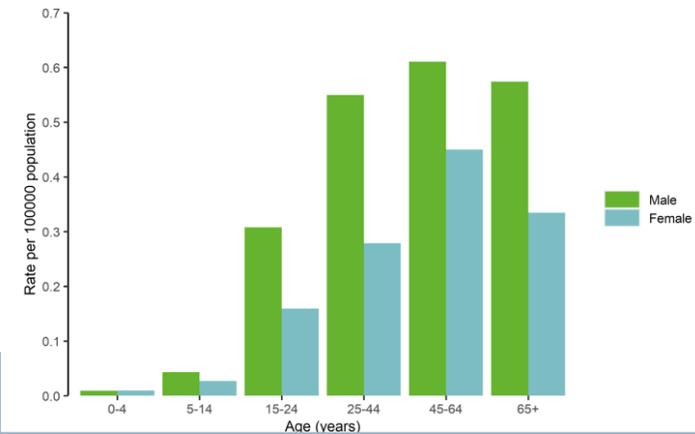


Figure 4. Distribution of hantavirus infection rate per 100 000 population, by age and gender, EU/EEA, 2020



Prävention Hantaviren

- Kontrolle der Nagerpopulation, Umgang mit toten Nagern und Nagerexkrementen
- Hantavirus-Impfung in Korea und China (Hantavax), allerdings ohne relevanten Benefit
- Weitere Impfstoffe in Entwicklung

Tularämie

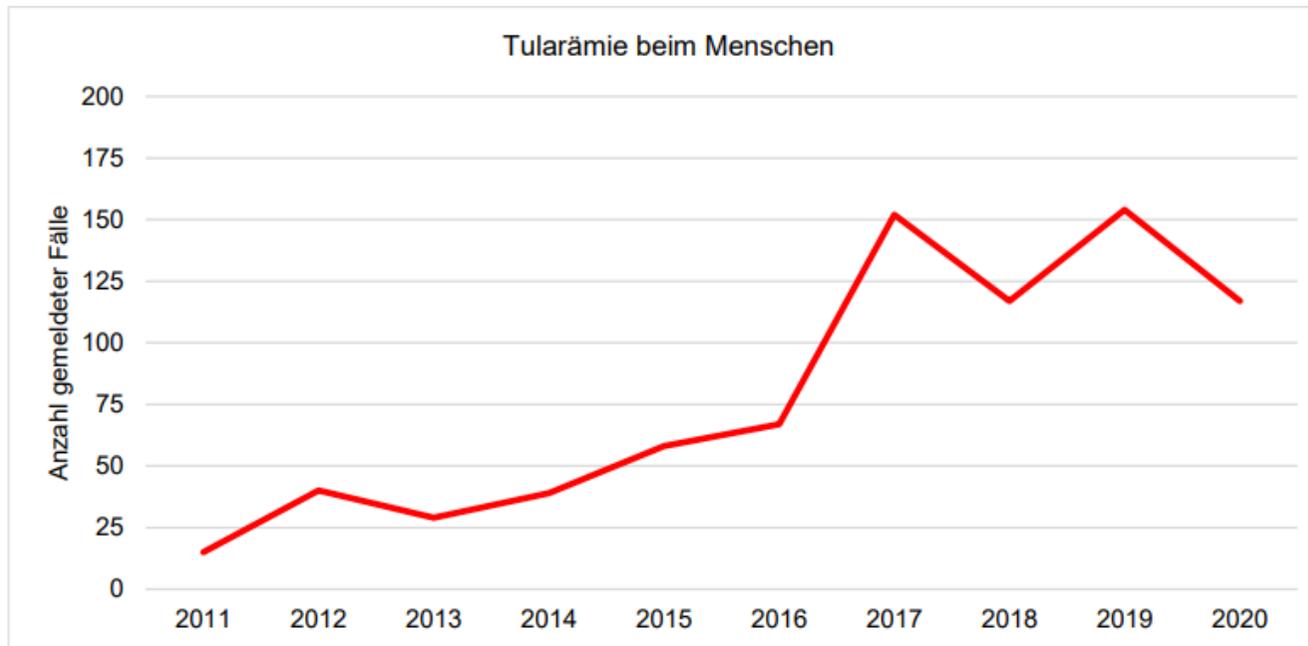


Abbildung TU—1: Anzahl gemeldeter Tularämie-Fälle beim Menschen 2011–2020 (Quelle: Bundesamt für Gesundheit, Stand Februar 2021).

Tularämie

- "Hasenpest"
- *F. tularensis* subsp. *holarctica* (Bakterien!)
- kleine Säugetiere wie Hasen, Kaninchen, Nagetiere wie Mäuse, Ratten und Eichhörnchen, Einzelfallbericht einer Katze
- Übertragung durch Stiche von Zecken, direkter Kontakt mit kontaminierter Umgebung oder erkrankten Tieren (z. B. beim Jagen, Enthäuten oder Schlachten), Verzehr von ungenügend erhitztem Fleisch sowie, Einnahme beziehungsweise Einatmen von verseuchtem Wasser und Staub
- Kleines Inokulum!
- Klinik:
 - Fieber
 - Vergrößerte LK

Table 1. Notified tularemia cases with laboratory confirmation by clinical presentation, Germany, 2002–2019 (*n* = 435) [*n* = total number of tularemia cases].

Form	<i>n</i>	%
Glandular (lymphadenitis and not meeting criteria for other forms)	129	29.7
Ulceroglandular (lymphadenitis + skin ulcer)	68	15.6
Pneumonic (dyspnoea or pneumonia)	53	12.2
Intestinal (diarrhea, vomiting, or abdominal pain)	20	4.6
Oropharyngeal (lymphadenitis AND tonsillitis, pharyngitis, stomatitis)	23	5.3
Oculoglandular (lymphadenitis + conjunctivitis)	8	1.8
Combination (meeting criteria of >1 form)	52	12.0
Typhoidal	5	1.1
Other (symptoms not meeting any of the above criteria, e.g., "only fever")	77	17.7

DANKE!