



Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. Franz X. Heinz
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle
Prof. Dr. H. Holzmann, Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp
Prof. Dr. E. Puchhammer

Redaktion: Dr. Eva Geringer
virologie

Department f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Hoffnung für eine Dengue Vakzine?

F.X. Heinz

Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation leben 2,5 Milliarden Menschen in Dengue Endemiegebieten (praktisch alle tropischen und subtropischen Regionen rund um die Welt sind betroffen), wo es jährlich zu 50 bis 100 Millionen Dengue Infektionen kommt. Neueren Berechnungen zufolge waren es im Jahr 2010 sogar 390 Millionen, von denen sich 96 Millionen klinisch apparent manifestierten (Bhatt et al., Nature 2013). Etwa 500.000 dieser Infektionen sind so schwer, dass eine Hospitalisierung erforderlich ist, und etwa 22.000 Patienten (hauptsächlich Kinder) versterben an den schweren Verlaufsformen – dem hämorrhagischen Dengue Fieber bzw. dem Dengue Schock Syndrom.

Als Vektor für die Übertragung des mit dem FSME Virus nahe verwandten Dengue Virus fungiert in erster Linie *Aedes aegypti*, aber auch die ‚asiatische Tigermücke‘ (*Aedes albopictus*) kann das Virus übertragen. Dies ist für Europa insofern beunruhigend, als es im letzten Jahrzehnt zu einer raschen Ausbreitung dieser Stechmücke im Süden Europas gekommen ist und damit im Prinzip die Voraussetzungen für eine endemische Ausbreitung des Dengue Virus in diesen Regionen gegeben sind. Aufgrund der großen Reiselust der Europäer kommen viele Urlauber mit Dengue Virusinfektionen in ihre Heimat zurück (in manchen Jahren haben wir in Österreich sogar mehr Dengue als FSME Fälle) und importieren das Virus zwar nicht im Gepäck, dafür aber in ihrem Blut. Wenn ein geeigneter Stechmücken Vektor vorhanden ist, kann es daher auch zu autochthonen Infektionsketten innerhalb Europas kommen, wie das schon in Südfrankreich und in Kroatien beschrieben wurde.

Der Großteil aller Primärinfektionen mit einem Dengue Virus verläuft entweder klinisch inapparent oder manifestiert sich als fieberhafter Infekt, eventuell verbunden mit einem Exanthem. Allerdings gibt es vier verschiedene, in vielen Endemiegebieten ko-zirkulierende Serotypen (Dengue 1,2,3,4), die so unterschiedlich sind, dass sie keine gegenseitige Immunität induzieren. Dadurch kann es zu sequentiellen Infektionen kommen, die - aufgrund noch nicht völlig aufgeklärter immunpathologischer Mechanismen – mit einer höheren Wahrscheinlichkeit als die Primärinfektion zu den schweren Verlaufsformen führen. Aufgrund der oben angeführten Zahlen wäre also ein großer Bedarf für einen wirksamen Impfstoff

gegeben, der gleichzeitig eine lang anhaltende Immunität gegen alle vier Serotypen induziert, dessen Entwicklung zur Marktreife sich allerdings schwierig gestaltet.

Vor kurzem wurden nun die Ergebnisse einer großen klinischen Studie (Phase 3) veröffentlicht, die in Südostasien an mehr als 10.000 zwei- bis vierzehnjährigen Kindern durchgeführt wurde (Capeding et al., The Lancet 2014). Es handelt sich dabei um eine Entwicklung der Firma Sanofi-Pasteur (ChimeriVax-Dengue), bei der Teile des Gelbfieber Impfvirus mit den für eine Immunisierung nötigen Teilen der Dengue Viren kombiniert wurden. Dieser Lebendimpfstoff ist tetravalent, enthält also vier vermehrungsfähige chimäre Viren (entsprechend den vier verschiedenen Dengue Serotypen), die attenuiert sind und im Regelfall keine Erkrankung verursachen. Es gibt noch eine Reihe anderer Entwicklungen, aber von allen experimentellen Dengue Impfstoffen ist ChimeriVax am weitesten fortgeschritten. Die nun publizierten Ergebnisse sind zwar ermutigend, lassen aber keine Euphorie aufkommen und zeigen, dass durchaus noch Raum für Verbesserungen besteht. Nach 3 Immunisierungen reduzierte die Vakzine die Dengue Inzidenz in den Probanden um 56,5% und jene der schweren Verlaufsformen sogar um 88,5%. Der Schutz gegen Infektionen mit dem Serotyp 2 war jedoch wie auch in einer früheren Phase 2 Studie wesentlich niedriger, und die Impfung wirkte besser in jenen Kindern, die bereits eine Dengue Infektion durchgemacht hatten. Damit erscheint der Wert dieser Vakzine zum Einsatz in Endemiegebieten höher als zur Reiseprophylaxe, da die meisten Urlauber ja noch keinen Kontakt mit dem Dengue Virus hatten.

Der Grund für das relativ schlechte Abschneiden der Dengue 2 Komponente ist nicht völlig klar, könnte aber auf Interferenzphänomene zurückzuführen sein, die bewirken, dass sich die vier gleichzeitig verabreichten Impfstämme nicht gleich gut vermehren, wie das für die Induktion einer ausreichenden Immunität gegen alle vier Serotypen erforderlich wäre. Eine weitere Phase 3 klinische Studie mit mehr als 20.000 Probanden ist nun in Südamerika im Gange, und die mit Spannung erwarteten Ergebnisse sollen noch in diesem Jahr publiziert werden. Es ist derzeit unklar, wie die einzelnen Länder auf die Verfügbarkeit einer teilweise wirksamen Vakzine reagieren werden und in welchem Ausmaß diese in den betroffenen Regionen zum Einsatz kommen wird. Jedenfalls muss angesichts der Größe und Komplexität des Problems der jahrzehntelangen Entwicklung dieses Impfstoffes bis fast zur Marktreife große Anerkennung gezollt werden.