



Ebola Impfstoffe – ein Silberstreif am Horizont?

Franz X. Heinz

Nach wie vor zeichnet sich keine Entspannung der Ebola-Situation in West-Afrika und den am stärksten betroffenen Ländern Guinea, Liberia und Sierra Leone ab. Mit bisher fast 16.000 Fällen übersteigt der derzeitige Ausbruch alles bisher Dagewesene, und es ist immer noch unklar, wie erfolgreich die bisher angewandte Strategie der Eindämmung mittels Identifizierung und Isolierung von Patienten bzw. deren Kontaktpersonen sein wird. Umso wichtiger ist die Entwicklung präventiver Maßnahmen, insbesondere von Impfstoffen, die in der Zukunft prophylaktisch verabreicht werden können und einen langandauernden Schutz gegen die wichtigsten Varianten des Ebola Virus vermitteln. Verschiedenste experimentelle Impfstoffe sind bereits in der Vergangenheit entwickelt worden. Das Ausmaß des Ebola Ausbruchs in Westafrika scheint aber der Stimulus dafür zu sein, die für eine Zulassung erforderlichen klinischen Prüfungen am Menschen endlich mit Hochdruck voranzutreiben, um einen Impfstoff mit ausreichender Sicherheit und Wirksamkeit zur Marktreife zu bringen. Am 26. November 2014 ist der erste Bericht einer klinischen Studie (Phase 1) mit einem Ebola Impfstoff im New England Journal of Medicine erschienen, und ich möchte dies zum Anlass nehmen, die doch sehr unterschiedlichen Eigenschaften der Kandidatenimpfstoffe zu beleuchten.

Bisherige Immunisierungsstudien mit Ebola und anderen Filovirus Impfstoffen in Tiermodellen haben zu der wichtigen Erkenntnis geführt, dass die Induktion von Antikörpern gegen das an der Virusoberfläche gelegene Glykoprotein eine kritische Rolle für die Ausbildung einer Immunität spielt. Frühe Versuche mit inaktiviertem Virus haben in bestimmten Tiermodellen Wirksamkeit gezeigt, aber die Schwierigkeiten beim großtechnischen Umgang mit einem so hochpathogenen Virus schließen die Entwicklung eines derartigen konventionellen Impfstoffes aus. Alle weiteren Ansätze beruhen daher auf der Anwendung gentechnologischer Methoden, die auf unterschiedlichste Weise zur Bildung des für die Immunisierung so wichtigen Glykoproteins führen. Darunter fallen die Herstellung virusähnlicher Partikel, die keine Nukleinsäure enthalten und daher nicht infektiös sind, DNA Vakzinen, die nach ihrer Verabreichung Körperzellen veranlassen, selbst das Immunogen zu produzieren, sowie eine Reihe sogenannter Vektor Vakzinen, bei denen die genetische Information für das

virale Glykoprotein in andere Viren eingebaut wird und diese dadurch als Träger bzw. Transportvehikel für das Ebola Virus Immunogen dienen. So unterschiedliche Viren wie das Kuhpocken Virus (Vaccinia), abgeschwächte Tollwutviren, Paramyxoviren, Alphaviren, Flaviviren, Adenoviren sowie das Virus der Vesikulären Stomatitis (VSV) wurden für diese Zwecke verwendet. Klinische Immunisierungsstudien am Menschen werden zur Zeit mit den am weitesten entwickelten rekombinanten Adenoviren sowie VSV durchgeführt, deren Eigenheiten und Unterschiede wie folgt kurz beschrieben werden können:

Rekombinante Adenoviren

Bei dieser Impfstoffplattform handelt es sich um Adenoviren, denen Teile ihrer genetischen Information entfernt wurden, sodass sie nicht mehr vermehrungsfähig sind, aber das Gen für das Ebola Glykoprotein enthalten. Diese defekten Viren können in Zellen eindringen, schleusen dadurch auch das Ebolavirus Gen ein und führen auf diese Weise bei Geimpften zur Produktion des Glykoproteins, das eine Immunantwort auslöst. Es handelt sich dabei um sogenannte ‚single round infectious particles‘, die nur zu einer einzigen Infektionsrunde fähig sind und sich nicht weiter ausbreiten können. Die meiste Erfahrung wurde bisher mit Adenovirus Vektor Vakzinen auf der Basis von Adenovirus Typ 5 gesammelt, allerdings mit nicht ganz zufriedenstellendem Erfolg. Der Grund dafür liegt einerseits in der relativ hohen Seropositivität gegen Adenovirus 5 in der menschlichen Bevölkerung (40 – 45% in den USA und bis zu 90% in Afrika südlich der Sahara), die - verglichen mit Seronegativen - zu einer starken Reduktion der Immunogenität führt. Aber auch bei ursprünglich Seronegativen löst die Immunisierung mit diesem Vektor eine Immunantwort gegen Adenovirus 5 aus, die den Erfolg weiterer Booster Immunisierungen beeinträchtigt. Schließlich wurde bei der berühmt gewordenen STEP HIV-Impfstudie, bei der dieser Vektor ebenfalls verwendet wurde, bei bestimmten männlichen Kohorten mit prä-existierenden Adenovirus 5 Antikörpern nicht nur keine Schutzwirkung, sondern sogar eine Erhöhung der HIV-Infektionsrate beobachtet. Aufgrund dieser Erfahrungen basiert daher die neueste, jetzt auch für Ebola angewandte Technologie, auf der Verwendung eines Schimpansen Adenovirus, gegen das im Vergleich zu Adeno 5 nur ein geringer Prozentsatz der Bevölkerung Antikörper aufweist (0 – 4% in Europa und bis zu 20 % in Entwicklungsländern). Die oben erwähnte, soeben erschienene Studie wurde mit diesem Schimpansen Adenovirus

Vektor durchgeführt und hat gezeigt, dass sowohl Antikörper als auch eine zelluläre Immunantwort induziert wurden. Weitere Studien sind geplant, um Informationen über die protektive Wirksamkeit der mit dieser Vakzine beobachteten Immunantwort zu erhalten.

Rekombinante Vesikuläre Stomatitis Viren (VSV)

VSV ist in erster Linie ein Tierpathogen, das kaum Erkrankungen beim Menschen verursacht. Ähnlich wie das Adenovirus kann auch dieses Virus mithilfe gentechnischer Methoden verändert und als Vakzineplattform verwendet werden. Im Fall der experimentellen Ebola Vakzine wurde das VSV-eigene Glykoprotein in einer bereits attenuierten apathogenen VSV-Variante durch das Ebola Glykoprotein ersetzt. Dieses rekombinante Impfvirus ist allerdings im Gegensatz zu den Adeno Vektor Viren replikationskompetent, stellt also einen Lebendimpfstoff dar, der sich in Geimpften vermehrt und dadurch eine Immunantwort auslöst. Tierversuche – auch in nichthumanen Primaten und Modellen immunsupprimierter Mäuse und Makaken – haben seine protektive Wirksamkeit und auch Unschädlichkeit in diesen Wirten erwiesen. Aufgrund der infektiösen Natur dieser Impfstoffvariante sind bei der Weiterentwicklung und klinischen Prüfung Fragen der Impfstoffsicherheit – sowohl für die Geimpften als auch im Zusammenhang potentieller Übertragungen auf Tiere – von großer Bedeutung. Jedenfalls sind klinische Versuche der Phase 1 mit einem Ebola-VSV Impfstoff bereits im Laufen, und es wird interessant, die Ergebnisse der beiden beschriebenen Impfstoffkandidaten miteinander vergleichen zu können.

Ich hoffe, Ihnen einen gewissen Einblick in die Komplexität dieser Materie gegeben zu haben, und würde mich freuen, bald über weitere erfolgreiche Ergebnisse und vielleicht sogar die Zulassung eines Ebola Impfstoffes berichten zu können. Das wird heuer sicher nicht mehr der Fall sein, und ich verabschiede mich aus diesem Jahr mit herzlichem Dank für Ihr Interesse an unserer ‚Virusepidemiologischen Information‘, die wir – dank unserer Sponsoren - auch im nächsten Jahr weiterführen werden. Auch im Namen meiner Kolleginnen und Kollegen wünsche ich Ihnen ein schönes Weihnachtsfest sowie alles Gute im Neuen Jahr und bin sicher, dass uns die Viren weiterhin mit vielen interessanten Themen versorgen werden.