



ZENTRUM FÜR VIROLOGIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Für den Inhalt verantwortlich:

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

Zentrum 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

Impfstrategien gegen Respiratorische Syncytial Viren

Judith Aberle

Unter den Viren, die schwere Atemwegserkrankungen hervorrufen, stellt das Respiratorische Syncytial Virus (RSV) für Säuglinge und Kleinkinder das mit Abstand größte Problem dar. Trotz der enormen Fortschritte in der Erforschung der Virusstruktur und der Pathogenese der Erkrankung haben wir mehr als 60 Jahre nach der Entdeckung dieses Virus noch immer keine Impfung oder antivirale Therapie. Das weltweite Ausmaß der RSV-Infektionen wurde nun durch eine im Lancet publizierte Metaanalyse deutlich (Shi Ting, 2017). Demnach sind jedes Jahr – die Berechnungen beziehen sich auf das Jahr 2015 – mehr als 33 Millionen Kleinkinder von schweren RSV-Erkrankungen betroffen und 3,2 Millionen werden deshalb stationär behandelt. Der größte Anteil, nämlich 45% der Hospitalisierungen und Todesfälle, entfällt auf Säuglinge im Alter von 0 bis 6 Monaten. In Entwicklungsländern sind RSV-Infektionen in dieser Altersgruppe nach Malaria die zweithäufigste Todesursache durch Infektionskrankheiten. Mit einem neuen Surveillanceprogramm will die WHO nun genauere Informationen zu Erkrankungszahlen und Todesfällen, insbesondere in Mittel- und Niedrigeinkommensstaaten sammeln und hat die Entwicklung einer RSV-Vakzine für Neugeborene und Kleinkinder zu einem vorrangigen Ziel erklärt (WHO RSV Vaccine Roadmap, 2017). Bereits in den nächsten 5-10 Jahren soll ein Impfstoff verfügbar sein.

Dass es bislang noch keine wirksame Impfung gibt, liegt an mehreren Faktoren, die zum einen mit den Eigenschaften des Virus und zum anderen mit den Besonderheiten des Immunsystems eines Neugeborenen zusammenhängen: Das Virus, ein RNA Virus in der Familie der Paramyxoviridae, besteht aus verschiedenen Varianten, die als Subtypen A und B zirkulieren. Ein Protein an der Oberfläche des Virus (als Fusionsprotein bezeichnet) kann im Prinzip hochwirksame Virus-neutralisierende Antikörper induzieren, die vor Erkrankung schützen. Allerdings ist dieses Protein instabil und lagert sich sehr leicht in nicht-protective Formen um, sodass frühere Impfversuche mit diesem Protein nicht erfolgreich waren. Mittlerweile ist es gelungen, dieses so wichtige Antigen zu stabilisieren, und erste Ergebnisse von Immunisierungsversuchen beim Menschen sind in Kürze zu erwarten. Aus

der genauen Kenntnis der strukturellen Veränderungen des RSV-Fusionsproteins ergeben sich auch neue Möglichkeiten für die Verbesserung der passiven Immunprophylaxe und wichtige Ansatzpunkte für antivirale Medikamente.

Noch nicht gelöst ist ein weiteres Problem, mit dem die Impfstoffentwicklung konfrontiert ist: Ist es möglich, Neugeborene bereits ab dem Zeitpunkt der Geburt vollständig und dauerhaft vor RSV zu schützen? Auf diese Frage kennt man bisher keine verlässlichen Antworten, jedoch scheinen verschiedene Impfstrategien Erfolg versprechend zu sein: Eine dieser Strategien besteht darin, nicht die Neugeborenen sondern deren Mütter bereits in der Schwangerschaft zu impfen. Die mütterlichen Antikörper gelangen transplazentar in den Kreislauf der Kinder und könnten so den normalerweise nur wenige Wochen anhaltenden „Nestschutz“ für Neugeborene verlängern. Aufgrund der Schwangerschaft und weil jede Schwangere bereits mehrere RSV-Infektionen durchgemacht hat, eignen sich dazu am ehesten Totimpfstoffe. Für die Impfung von RSV-seronegativen Kleinkindern werden verschiedene lebend-attenuierte Viren bzw. Vektor Impfstoffe erprobt. In den derzeit laufenden klinischen Studien wird größter Wert auf die Sicherheit dieser neuen Impfstoffe gelegt. Nach der leidvollen Erfahrung mit einem Formalin-inaktivierten Impfstoffkandidaten in den 60er Jahren, der wegen des Auftretens schwerer Erkrankungen nach RSV-Infektion bei Geimpften gescheitert ist, legt man ein besonderes Augenmerk sowohl auf die Verträglichkeit des Impfstoffes als auch auf die Ausprägung der ersten RSV-Infektion in Geimpften.

Konkrete Fortschritte gibt es auch zur Verbesserung der Schutzwirkung der passiven Immunisierung. Sie beruht auf der prophylaktischen Gabe von monoklonalen Antikörpern, die an das RSV-Fusionsprotein binden und somit die Virusaufnahme in die Wirtszelle blockieren. Das derzeit verfügbare Antikörperpräparat Palivizumab (Synagis) wird während der RSV-Saison monatlich intramuskulär injiziert. Wegen seiner relativ geringen Wirksamkeit müssen hohe Dosen des Antikörpers verabreicht werden. Das verursacht enorme Kosten, daher steht das Präparat nur einer kleinen Gruppe von Risikokindern zur Verfügung. Die gute Nachricht ist, dass in absehbarer Zukunft langwirksame Antikörper, sogenannte single dosage extended half-life mAbs, zur Verfügung stehen sollen, die nur einmalig nach der Geburt oder zu Beginn der RSV-Saison verabreicht werden müssen. Ein Präparat (MEDI8897) wurde bereits erfolgreich getestet und hat von der US-Zulassungsbehörde FDA den Fast-Track-Status für die klinische Entwicklung zur Behandlung von Frühgeborenen erhalten. Weitere Antikörper, die wie MEDI8897 gegen die aktive und nicht umgelagerte Form des RSV-Fusionsproteins gerichtet sind, befinden sich derzeit in Entwicklung. Sie sind bis zu 50-fach stärker wirksam als Palivizumab und sollten nicht nur einen besseren und breiteren Schutz

gegen verschiedene RSV-Subtypen gewährleisten sondern auch für eine größere Gruppe von Personen und immunsupprimierte Patienten zugänglich sein.

Auf dem Aktionsplan im Kampf gegen RSV steht auch die Entwicklung einer Reihe antiviraler Medikamente, darunter Substanzen, die die Virusreplikation hemmen oder den Viruseintritt in die Zelle verhindern (VEI 20/14). Diese Substanzen wären in großer Menge und relativ billig verfügbar. In Anbetracht des überwältigenden Anteils RSV-bedingter Todesfälle in Mittel- und Niedrigeinkommensstaaten (Shi Ting, Lancet 2017) würden sie somit ein wesentliches Kriterium für ihre weltweite Anwendung erfüllen.