



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

Herausforderung Dengue-Impfstoff

Karin Stiasny

Dengue ist eine durch Stechmücken (*Aedes aegypti*) auf den Menschen übertragene Virusinfektion, die in tropischen und subtropischen Regionen der Welt vorkommt (betroffene Bevölkerung 2-3 Milliarden) und deren Inzidenz in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen hat. Eine aktuelle Studie geht von ~390 Millionen Dengue-Virus-Infektionen pro Jahr aus. Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkranken davon 50 bis 100 Millionen Menschen an Dengue-Fieber; rund 500.000 der Betroffenen entwickeln die schweren Formen des Dengue-Hämorrhagischen-Fiebers (DHF) und/oder Dengue-Schock-Syndroms (DSS), die in mehr als 20.000 Fällen tödlich verlaufen (vor allem bei Kindern). Dengue-Virus-Infektionen werden häufig nach Europa importiert, und auch in Österreich registrieren wir jährlich ~30 bis 120 Dengue-Virus-Infektionen bei Reise-Rückkehrern aus Endemie-Gebieten, vor allem aus Südost-Asien (aktueller Stand 7.9. 2018: 39 Fälle).

Das Dengue-Virus kommt in vier nahe verwandten Varianten vor, die als Serotypen Dengue-Virus 1, 2, 3, und 4 bezeichnet werden und in den meisten Dengue-Endemie-Gebieten ko-zirkulieren. Die Infektion mit einem der vier Serotypen bietet eine lang anhaltende Immunität gegen den entsprechenden Serotyp, aber nur eine vorübergehende Immunität gegen die restlichen drei. Aufgrund dieses kurzlebigen heterologen Schutzes kann eine Person im Laufe ihres Lebens Infektionen mit allen vier Serotypen durchmachen. Eine sekundäre Dengue-Virus-Infektion mit einem anderen Serotyp als bei der Erstinfektion birgt jedoch aufgrund immunpathologischer Reaktionen ein höheres Risiko für schwere Erkrankungen. Deshalb muss ein wirksamer Impfstoff gegen Dengue möglichst gleichzeitig eine protektive Immunantwort gegen alle vier Serotypen induzieren (tetravalenter Impfstoff), was sich als sehr schwieriges Unterfangen erweist.

Dengvaxia[®] oder CYD-TDV (Sanofi-Pasteur) ist der erste Dengue-Impfstoff, der nun in zahlreichen Dengue-endemischen Ländern für Personen ≥ 9 Jahre

zugelassen ist. Dabei handelt es sich um eine rekombinante tetravalente Lebendvakzine, die durch gentechnische Veränderung des Gelbfieber-Impfvirus die für Dengue protektiven Antigene enthält. Der Impfstoff besteht somit aus vier gentechnisch hergestellten neuen Viren (Chimären zwischen Gelbfieber- und Dengue-Viren), die sich gleichzeitig in den Geimpften vermehren müssen, um eine breite Dengue-Immunität zu induzieren.

In groß angelegten klinischen Studien mit mehr als 30.000 Teilnehmern in Endemie-Gebieten Südost-Asiens und Südamerikas war der Impfstoff bei Teilnehmern, die vor der Impfung eine Dengue-Virus-Infektion durchgemacht haben (seropositiv), deutlich wirksamer als bei jenen ohne vorherige Dengue-Virus-Exposition (seronegativ). Die Schutzrate lag 25 Monate nach Impfung bei seropositiven Personen bei 76%, bei seronegativen nur bei 39% (Sridhar et al., 2018. New England Journal of Medicine). Darüber hinaus stellte sich bei Langzeitbeobachtung heraus, dass die Impfung von seronegativen (nicht aber von seropositiven) Studienteilnehmern das Risiko für schwerere Dengue-Verlaufsformen und Hospitalisierungen bei nachfolgender natürlicher Infektion erhöhte (Sridhar et al., 2018. New England Journal of Medicine). Es wird daher vermutet, dass diese Impfung bei manchen Geimpften einen Immunitätsstatus ähnlich einer asymptomatische Dengue-Virus-Erstinfection induzieren kann und dadurch die Wahrscheinlichkeit erhöht, bei einer nachfolgenden Dengue-Virus-Infektion schwerer zu erkranken. Obwohl der Impfstoff in Endemie-Gebieten viele schwere Erkrankungen verhindern kann, wenn er Seropositiven verabreicht wird, ist seine Anwendung bei Seronegativen mit einer Erhöhung des Risikos für schwerwiegendere Dengue-Verläufe bei einer Zweitinfektion verbunden.

Aus diesem Grund empfahl die strategische Beratergruppe der WHO (Scientific Advisory Group of Experts, SAGE) am 19. April 2018, dass in Ländern, in denen die Einführung von Dengvaxia[®] erwogen wird, vor der Impfung ein Screening zur Ermittlung des Dengue-Serostatus durchgeführt wird und nur Personen mit Dengue-Seropositivität geimpft werden sollten. Zu diesem Zweck fordert die WHO auch die rasche Entwicklung von entsprechenden verlässlichen Schnelltests, die derzeit noch nicht zur Verfügung stehen (Veröffentlichung des gesamten Berichts: WHO Weekly Epidemiological Record, 8. Juni 2018).

Aus den geschilderten Gründen besteht einiger Raum für Verbesserungen, und eine Reihe alternativer Impfstoffe befindet sich in Entwicklung. Am weitesten fortgeschritten sind die Impfstoff-Kandidaten der japanischen Firma Takeda sowie des US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) in Zusammenarbeit mit dem brasilianischen Butantan-Institut. Dabei handelt es sich ebenfalls um tetravalente Lebendvakzinen, die sich aber in ihrem Aufbau und ihrer Zusammensetzung stark vom Dengvaxia-Impfstoff unterscheiden. Vorläufige Ergebnisse weisen darauf hin, dass diese Impfstoffe eventuell zu

einer stärkeren und auch ausbalancierteren Immunantwort gegen alle vier Dengue-Serotypen führen können. Ob durch diese Impfstoffe das Problem der Impfung von Dengue-seronegativen Personen gelöst werden kann, werden erst Langzeitstudien zeigen, sodass wir wohl noch einige Zeit auf wirksamere Dengue-Impfstoffe warten müssen.