



Fachinformationen - Dengue-Impfstoffentwicklung

Denguevirus-Impfstoffe

Das Denguefieber ist in Asien, Lateinamerika und Karibik weit verbreitet. Verlässliche Zahlen zur Häufigkeit der Erkrankung in Afrika liegen nicht vor. Weltweit sind schätzungsweise 2,5 Mrd. Menschen dem Risiko einer Denguevirus-Infektion ausgesetzt.

- [Dengue Erkrankung](#)
- [Dengue Hämorrhagisches-Fieber](#)
- [Dengue Verbreitung](#)

Denguevirus und Immunität

Es existieren vier Typen des Denguevirus (DEN 1-4). Das Denguevirus gehört wie das Gelbfieber- und das West-Nil-Virus zur Familie der Flaviviren. Das Nukleokapsid ist von einer Lipidhülle umgeben, in die „Envelope“- und Membran-Proteine eingebettet sind. Das Genom codiert u.a. zusätzlich noch für sieben non-strukturelle Proteine (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B und NS5).

Das „Envelope“- Protein ist das wesentliche Antigen für die Ausbildung einer Immunität gegen das jeweilige Denguevirus. Eine durchgemachte Denguevirus-Infektion bietet wahrscheinlich einen lebenslangen Schutz vor einer erneuten Infektion mit dem gleichen Denguevirus-Untertyp.

Paradoxerweise können bei bestehender Immunität gegen einen Virussubtyp Neuinfektionen mit einem der anderen Subtypen zu schwereren Krankheitsverläufen führen. Eine mögliche Ursache dafür sind nicht-neutralisierende (also nicht gegen das „Envelope“-Protein gerichtete) Antikörper, die an Viren und gleichzeitig an den Fc-Rezeptor von antigenpräsentierenden Zellen und B-Lymphozyten binden und so eine Einschleusung der noch virulenten Erreger in die Zellen begünstigen („antibody dependent enhancement“, ADE). In antigenaufbereitenden Zellen wie Monozyten kann es dann zu einer Vermehrung des Virus kommen, was im Anschluß wiederum überschießende Abwehrreaktionen auslösen kann.

Bei Säuglingen und Kleinkindern könnte auch während der Schwangerschaft von der Mutter auf das Kind übertragene Antikörper auch eine Erstinfektion immunologisch wie eine Zweitinfektion also mit höherem Komplikationsrisiko verlaufen lassen.

Die insgesamt geringe Rate von DHF und DSS nach Zweitinfektion deutet darauf hin, dass weitere Faktoren eine Rolle spielen. So konnte gezeigt werden, dass genetische Polymorphismen, die mit einer gesteigerten TNF-alpha Produktion und verringerten IL-10 Bildung einhergehen für komplizierte Dengueverläufe prädisponieren können, während eine hohe TGF-beta1 Produktion als protektiver Faktor zu werten ist (Perez 2010).

Die Ausschüttung proinflammatorischer Cytokine könnte ein wichtiger Faktor in der Ätiologie von DHF und DSS sein. Das Eindringen der Viren in antigenpräsentierende Zellen führt zu einer verstärkten Präsentation viraler Antigene gegenüber CD4 und CD8 Gedächtniszellen und damit zu einer Proliferation dieser Zellen mit konsekutiver Ausschüttung von Cytokinen. Insbesondere das proinflammatorische TNF-alpha hat eine direkte Wirkung auf endotheliale Zellen und kann zum Austritt von Plasma aus den Gefäßen führen („vascular leak syndrome“). Bei schweren Krankheitsverläufen wird mitunter ein regelrechter Cytokin-Sturm (cytokine storm) beobachtet, mit erheblicher Ausschüttung von TNF-alpha, Interferon-gamma, IL-1, -2, -6, -8 und 10.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Dengue-Immunität ist die sog. "Antigenerbsünde" („original antigenic sin“). Dabei handelt es sich um ein allgemeines Prinzip: Kommt es nach einer durchgemachten Infektion mit einem bestimmten Virustyp zu einer Zweitinfektion mit einem anderen Virustyp, so besteht eine ausgeprägte Tendenz des Immunsystems zur Bildung von Antikörpern, die sich gegen Epitope richten, welche den beiden Virustypen gemeinsam sind. Das hat den Vorteil einer schnellen Immunreaktion, aber auch den erheblichen Nachteil, dass die gebildeten Immunglobuline oft nicht die bestmöglichen neutralisierenden Antikörper gegen den zweiten Virustyp sind. Bei einer Dengue-Zweitinfektion kann daher auch der Fall eintreten, dass die induzierten Antikörper mehr schaden als nutzen (Webster 2009).

Impfstoffe

Ein Dengueimpfstoff muss gegen alle vier Virustypen gleich gut schützen. Ist dies nicht der Fall, so könnten die oben genannten immunologischen Phänomene dazu führen, dass die Impfung

das Risiko für einen komplizierten Krankheitsverlauf erhöht.

Da schwere Verlaufsformen bei Dengue selten sind (0,01%) muß die Wahrscheinlichkeit für seltene Nebenwirkungen der Impfung mindestens um den Faktor 100 niedriger liegen. Insbesondere darf eine Impfung, die in sehr großer Menge an sehr große Bevölkerungsgruppen verabreicht wird, nicht

- das spätere Auftreten schwerer Verlaufsformen begünstigen (durch Einschleusung der noch virulenten Erreger in die Zellen „antibody dependent enhancement“, ADE)
- so nebenwirkungsreich sein wie die seit Jahrzehnten etablierte Gelbfieberimpfung, bei der mit einer schweren impfstoffbedingten Erkrankung pro 200.000 Geimpften zu rechnen ist.

In den vergangenen Jahren wurden Fortschritte in der Dengueimpfstoff-Entwicklung gemacht. Derzeit werden klinische Phase-eins und Phase-zwei Studien mit aussichtsreichen Kandidaten durchgeführt. Diese Untersuchungen werden gefolgt von Phase-zwei und Phase-drei Studien an größeren Populationen (Letson 2010). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) betont, dass im Falle von größeren Dengueimpfstoff-Studien die folgenden Punkte berücksichtigt werden sollten:

- Nicht nur schwere Krankheitsverläufe sondern auch leichtere Fälle sollten bei Geimpften erfasst werden.
- Nebenwirkungen und Sicherheit der Impfstoffe sollten anhand ausreichend großer Probandengruppen (3.000- 5.000) untersucht werden. Langzeitbeobachtungen sollten über drei bis fünf Jahre erfolgen. Allerdings dürfte es sich als schwierig erweisen, Probanden in Entwicklungsländern über lange Zeiträume zu verfolgen.
- Studien sollten aufgrund der Unterschiede in der geographischen Verteilung der dominierenden Denguevirus-Typen in Asien UND in Lateinamerika durchgeführt werden.
- Im Rahmen der statistischen Auswertung sollte die Effektivität („clinical efficacy“) des Impfstoffes für jeden Virustyp einzeln ermittelt werden.
- Bei der Auswertung von Antikörperuntersuchungen müssen bestimmte Störvariablen („Confounder“) herausgerechnet werden, beispielsweise kreuzreagierende Antikörper gegen das Gelbfieber- oder das Japanische Enzephalitis Virus.

Entwicklung	kommerzieller Hersteller	Art des Impfstoffs
Walter Reed Army Institute	GlaxoSmithkline	Zellkultur, attenuierter Lebendimpfst.
Acambis	Sanofi Pasteur	chimäres 17 D Gelbfieber-Denguevirus, attenuierter Lebendimpfst.
National Institute of Health (NIH) etc.	Biological E, Panacea etc.	Dengue 4-Chimärvirus oder attenuiert durch Nukleotid-Deletion
CDC	Inviragen	Dengue 2- attenuiertes Chimärvirus
Hawaii Biotech	Hawaii Biotech	Subunitimpfstoff, Envelope +/- NS1 rekombinierte Proteine

Künftige Herausforderungen

In wie weit die Vorstellungen der Weltgesundheitsorganisation nach Zulassung der jeweiligen Impfstoffe tatsächlich realisiert werden, bleibt abzuwarten. Vor allem eine Einschätzung der „clinical efficacy“, also die statistische Ermittlung der durch Impfung vermiedenen Erkrankungen, im Ganzen und bezogen auf die einzelnen Subtypen ließe sich nicht ohne einen gewaltigen finanziellen und logistischen Aufwand erreichen. Auch hinsichtlich der Laboruntersuchungen zur Messung des Impferfolges könnten erhebliche Kosten entstehen. Zum einen ist die Etablierung eines einheitlichen und zuverlässigen Antikörpermessverfahrens (Mikro-PRNT [„plaque reduction neutralisation assay“]) erforderlich, zum anderen würden einige Daten zum Langzeitschutz nur durch teure Messung der zellulären Immunität („cell mediated immunity assay“) gewonnen werden können. Diese Untersuchungen müssten in zahlreichen Regionen auf mindestens zwei Kontinenten durchgeführt werden. Groß angelegte multinationale Studien könnten Kosten von mehreren hundert Millionen Dollar verursachen und erfordern die Schaffung einer eigenen Infrastruktur. Eine Vorreiterrolle in der Schaffung einer entsprechenden Infrastruktur spielt die Pediatric Dengue Vaccine Initiative (PDVI) des International Vaccine Institutes in Seoul, Südkorea. Über die PDVI findet eine Zusammenarbeit von Unternehmen und staatlichen Stellen statt. Als wesentliches Ziel wird die Beschleunigung der Entwicklung von Dengueimpfstoffen sowie deren sicherer, effektiver und kostengünstiger Einsatz in endemischen Ländern genannt. Wichtiger Teil der entsprechenden Infrastruktur sind Gesundheitsministerien und Zulassungsbehörden der Endemieländer, Pharmaunternehmen, akademische Institutionen und ein Netz von Impfstellen mit Laborkapazität. Die Finanzierung der Initiative erfolgt in erster Linie über private philanthropische Stiftungen, Impfstoffhersteller und in geringerem Maße durch die betroffenen Länder. Dass die geschaffenen Strukturen tragfähig genug sein werden, um ein hundert Millionen-Dollar Projekt erfolgreich zu etablieren und abzuschließen, ist zu hoffen.

Fazit

Inzwischen zugelassene Dengue-Impfstoffe (z.B. Dengvaxia® von Sanofi Pasteur) sowie neue Impfstoff-Kandidaten werden weiterhin im Rahmen von Feldstudien monitoriert. Die Versorgung der Bevölkerung in Dengue-Endemiegebieten mit sicheren und wirksamen Impfstoffen wäre ein

- ambitioniertes Projekt mit erheblichen Chancen für Millionen Menschen, und gleichzeitig
- ein Projekt mit noch ungeklärten Risiken.

Frühere Erfahrungen zeigen, dass zwischen der Entwicklung von Impfstoffen und ihrer tatsächlichen Bereitstellung in Entwicklungsländern Jahrzehnte vergehen können. Auch die kontinuierliche Gewährleistung einer günstigen Nutzen-Risiko-Relation stellt eine Herausforderung dar, nicht zuletzt wegen möglicher Risiken durch mehrfach verwendete Spritzen und Kanülen.

Link

- [Dengue Vaccine Initiative](#)

Literatur

Review:

- Vannice KS, Wilder-Smith A. Clinical development and regulatory points for consideration for second-generation live attenuated dengue vaccines. *Vaccine*. 2018 Jun 7;36(24):3411-3417. doi: 10.1016/j.vaccine. 2018.02.062. Epub 2018 Mar 7.
- Schmitz J et al.: Next generation dengue vaccines: A review of candidates in preclinical development, [Vaccine 29 \(2011\) 7276– 7284](#)

Weitere:

- Edelman R, Hombach J. "Guidelines for the clinical evaluation of dengue vaccines in endemic areas": summary of a World Health Organization technical consultation. *Vaccine* 2008; 26: 4113-19.
- Galler R, Bonaldo MC, Alves AM. Dengue vaccines: closer but not there yet. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106: 905-6. ([Link](#))
- Halstead SB, Dengue, *Lancet*, 2007, 370:1644-52.
- Laferl H, Szell M, Bischof E, Wenisch C. Imported dengue fever in Austria 1990-2005. *Travel Med Infect Dis* 2006; 4:319-23.
- Lambrechts L, Scott TW, Gubler DJ. Consequences of expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue transmission. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4: e646.
- Letson GW, Singhasivanon P, Fernandez E, et al. Dengue vaccine trial guidelines and role of large-scale, post-proof-of-concept demonstration projects in bringing a dengue vaccine to use in endemic areas. *Hum Vaccin* 2010; 6: 30-37.
- Mathers CD, Ezzati M, Lopez AD. Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework. *PLoS Negl Trop Dis* 2007; 1: e114.
- Midgley CM, Bajwa-Joseph M, Vasanawathana S, et al. An in depth analysis of original antigenic sin in dengue virus infection. *J Virol* 2010; Oct 27. [Epub]
- Monat T., Dengue and Yellow Fever - Challenges for the development and use of vaccines. *N Engl J Med*, 2007 357 (22) 2222-2225
- Perez AB, Sierra B, Garcia G, et al. Tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta1, and interleukin-10 gene polymorphisms: implication in protection or susceptibility to dengue hemorrhagic fever. *Hum Immunol* 2010; 71: 1135-40.
- Swaminathan S, Batra G, Khanna N. Dengue vaccines: state of the art. *Expert Opin Ther Pat*. 2010; 20: 819-35.
- Webster DP, Farrar J, Rowland-Jones S. Progress towards a dengue vaccine. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 678-87.
- Wilder-Smith A, Tambyah PA. Severe dengue virus infection in travelers. *J Infect Dis* 2007; 195: 1081-3.

Weitere Artikel

- [Impfplan](#)
- [Sicherheit von Impfungen](#)
- [Epidemien und Impfprogramme](#)
- [STIKO](#)
- [BCG- Impfung gegen Tuberkulose](#)
- [Choleraimpfung](#)
- [Gelbfieberimpfung](#)
- [Gelbfieberimpfung: Kenia](#)
- [Influenza: Grippe, Impfung, Reisen](#)
- [Japan Enzephalitis-Impfung](#)
- [Japan Enzephalitis-Impfung: Kurzttext](#)
- [Tetanusimpfung](#)
- [Tollwutimpfung](#)
- [Tollwutimpfung: Neues Postexpositionsprophylaxe-Impfschema](#)
- [Typhusimpfung](#)
- [Impfungen in der Schwangerschaft](#)

MG, HEF, 12.09.2018

[➔ Zur Website www.gesundes-reisen.de](http://www.gesundes-reisen.de)