

Reiseimpfung gegen Dengue-Fieber – Teil II: Vom Mythos des „Antibody dependent enhancement“

„Als infektionsverstärkende Antikörper (engl. antibody dependent enhancement, ADE) werden Antikörper bezeichnet, die sich an die Oberfläche von Viren binden, diese jedoch nicht neutralisieren, sondern zu einer verbesserten Aufnahme des Virus in eine Zelle führen und damit die Ausbreitung und Vermehrung des Virus begünstigen.“ So lautet der Versuch einer Erklärung des Phänomens schwererer Verläufe einer Infektionskrankheit nach Zweitinfektion gemäß eines aktuellen Eintrages in der Online-Enzyklopädie Wikipedia. Als Paradebeispiel gilt hierbei stets eine Zweitinfektion mit einem Serotyp des Dengue-Virus, der von dem einer vorangegangenen Infektion abweicht. Dieser Erklärungsansatz ist nicht nur falsch, indem er schlicht und einfach auf einem Übersetzungsfehler aus dem Englischen beruht und Infektion mit Erkrankung gleichsetzt.

Infektiologie: Definition „enhancement“

Mit „enhancement“ ist nämlich nicht eine Verstärkung der Infektion gemeint, sondern eine Steigerung der aus der Infektion folgenden Krankheitsaktivität. Der Erklärungsansatz ist darüber hinaus auch grundsätzlich irreführend, da er die tatsächliche Gefährdung durch eine Zweitinfektion fehlinterpretiert und damit auch einen effizienten und insbesondere auch sicheren Impfschutz von vornherein als unmöglich deklariert. Die wirklichen Zusammenhänge der potentiell besonders gefährlichen Zweitinfektion sollen im Folgenden zurechtgerückt sowie die Rationale für die Wirksamkeit und Sicherheit des neuen Impfstoffes nahegebracht werden.

4 Dengue-Serotypen

Dengue-Viren kommen in 4 Serotypen vor (DENV-1, -2, -3 und -4). Allen gemeinsam ist der grundsätzlich gleiche Aufbau mit einem jeweils einzelsträngigen RNA-Genom, welches auch als DENV-„Rückgrat“ bezeichnet werden kann und jeweils für 3 strukturelle und 7 nicht-strukturelle Proteine kodiert. Unter den Strukturproteinen sind die Kapsid (C)- und prä-Membranproteine (prM) essentiell für die physische Integrität des Virus, während das Hüllprotein (E=Envelope) den Eintritt des Virus in die Wirtszelle ermöglicht. Die Nichtstruktur (NS)-Proteine sind für die virale Replikation notwendig.

Dengue-Virus: Immunität nach Erstinfektion nur auf den entsprechenden Serotyp beschränkt

Nach Infektion mit einem Serotyp entsteht vermutlich eine lebenslange Immunität – aber nur gegen diesen einen Serotyp. Die spezifische Immunantwort gegenüber diesem Serotyp besteht insbesondere in einer B-Zell-vermittelten Produktion von neutralisierenden Antikörpern, die auf das charakteristische E-Protein dieses Serotyps zielen, dessen Aufnahme in die Wirtszelle behindern und damit dessen Replikation in der Wirtszelle von vornherein entgegenwirken. Daneben werden aber auch Antikörper gebildet, die zwar opsonisierende, also rein markierende Eigenschaften haben, aber nicht von funktioneller Bedeutung sind, da sie keine neutralisierende Potenz aufweisen und deshalb den Viruseintritt in die Wirtszelle nicht beeinflussen.

Warum Zweitinfektionen mit Dengue-Viren besonders gefährlich sein können

Im Falle einer Zweitinfektion mit einem anderen der 3 verbleibenden Serotypen kommt allerdings diesen opsonisierenden Antikörpern eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der nun auftretenden Infektionserkrankung zu. Denn diese Antikörper markieren nicht nur die Oberflächenproteine des Virus der Erstinfektion, sondern

aufgrund einer gewissen Kreuzreaktion auch des Virus der nun aufgetretenen Zweitinfektion. Das charakteristische E-Protein dieses Virus wird aber durch die antigenspezifischen neutralisierenden Antikörper aus der Erstinfektion nicht ausreichend adressiert. Dadurch kommt es zu einer nur unzureichenden Behinderung der Aufnahme des nun infizierenden Virus in die Wirtszelle. Auf der anderen Seite aber führt die erfolgreiche Markierung des infizierenden Virus durch opsonisierende Antikörper zu einer verstärkten Aufnahme dieser Viren in die Wirtszellen. Das liegt daran, dass die opsonisierenden Antikörper mit ihrem Fab-Anteil an Oberflächenproteine des Virus binden und mit ihrem freien Fc-Anteil zur bevorzugten Bindung an weitere potentielle Wirtszellen zur Verfügung stehen. Infolge der vervielfältigten freien Bindungsstellen kommt es insgesamt schließlich zu einer verstärkten Aufnahme der infizierenden Viren in die Wirtszellen, und dadurch zu einer gesteigerten Replikation von Dengue-Viren, was durchaus als „antibody dependent enhancement“ bezeichnet werden kann. Das ruft nachgeschaltet wiederum eine weitere Immunantwort auf den Plan – mit weitreichenden Folgen.

Auch Makrophagen sind an der Pathogenese der Zweitinfektionen mit Dengue-Virus beteiligt

Die durch die opsonisierenden Antikörper markierten Antigene des Virus

werden von Makrophagen als Immunkomplexe erkannt und folglich phagozytiert. Bei der damit einhergehenden Zerlegung der Viren werden aber auch NS-Proteine freigesetzt, darunter insbesondere NS1, welches imstande ist, die endotheliale Glykokalix direkt zu zerstören und damit eine pathologische Permeabilität der Blutgefäße bis hin zu inneren Verblutungen herbeizuführen. Darüber hinaus stellt NS1 aber auch das einzige der Nichtstruktur-Proteine dar, das aktiv sezerniert wird. Und aufgrund der durch die opsonisierenden Antikörper gesteigerten Replikationsaktivität gehen auch die NS1-Konzentrationen im Gewebe in die Höhe.

Dengue-Impfstoff mit direktem Einfluss auf das drohende hämorrhagische Fieber

Der besondere Fortschritt der neuen tetravalenten attenuierten Lebendvakzine gegen das Dengue-Fieber besteht vor diesem Hintergrund darin, dass diese nicht nur neutralisierende Antikörper hervorruft, die auf die jeweils charakteristischen Strukturproteine prM und E der 4 DENV-Serotypen abzielen, sondern auch auf das Dengue-spezifische NS1-Protein. Der früher zur Anwendung in Endemiegebieten zugelassene Impfstoff, welcher nur bei zuvor einmal an Dengue erkrankten Personen eingesetzt werden

darf, basiert hingegen auf einem Gelbfieber-Rückgrat und generiert deswegen keine Dengue-spezifischen NS1 Antikörper. Der neue Impfstoff, der auf dem Rückgrat von DENV-2 basiert, mindert aber nicht nur die Virusreplikation potentiell aller Serotypen, sondern wirkt auch direkt dem drohenden hämorrhagischen Fieber entgegen, indem er das dabei involvierte Protein NS1 blockiert.

Martin Wiehl

Quelle: Digitales Pressegespräch „Erste Reiseimpfung gegen Dengue-Fieber – Update zu den nationalen Impfempfehlungen“, 6.12.2023; Veranstalter: Takeda

Qdenga Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [in einer Fertigspritze]
Dengue-Fieber tetravalenter Impfstoff (lebend, attenuiert)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Wirkstoff:

Dengue-Virus-Serotypen 1,2,3 und 4 (lebend, attenuiert)

Zusammensetzung:

Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml):

Dengue-Virus-Serotyp 1 (lebend, attenuiert): $\geq 3,3 \log_{10}$ PBE**/Dosis

Dengue-Virus-Serotyp 2 (lebend, attenuiert): $\geq 2,7 \log_{10}$ PBE**/Dosis

Dengue-Virus-Serotyp 3 (lebend, attenuiert): $\geq 4,0 \log_{10}$ PBE**/Dosis

Dengue-Virus-Serotyp 4 (lebend, attenuiert): $\geq 4,5 \log_{10}$ PBE**/Dosis

**PBE = Plaque-bildende Einheiten

Sonstige Bestandteile: Pulver: α,α -Trehalose-Dihydrat, Poloxamer 407, Humanalbumin, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Natriumchlorid

Lösungsmittel: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

Anwendungsgebiete:

Qdenga wird angewendet zur Prävention von Dengue-Fieber bei Personen ab 4 Jahren.

Qdenga ist gemäß den offiziellen Empfehlungen anzuwenden.

Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder die sonstigen Bestandteile oder Überempfindlichkeit gegen eine frühere Dosis von Qdenga. Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz, einschließlich Personen, die in den 4 Wochen vor der Impfung immunsuppressive Therapien wie Chemotherapie oder hoch dosierte systemische Kortikosteroide erhalten haben, wie bei anderen attenuierten Lebendimpfstoffen. Personen mit symptomatischer HIV-Infektion oder einer asymptomatischen HIV-Infektion, bei der Hinweise auf eine eingeschränkte Immunfunktion vorliegen. Schwangere. Stillende Frauen.

Nebenwirkungen:

Sehr häufig: Infektion der oberen Atemwege, Verminderter Appetit, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Somnolenz, Myalgie, Schmerzen und Erythem an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Asthenie, Fieber; Häufig: Nasopharyngitis, Pharyngotonsillitis, Arthralgie, Schwellung und blaue Flecken und Jucken an der Injektionsstelle; Grippeähnliche Erkrankung; Gelegentlich: Bronchitis, Rhinitis, Schwindelgefühl, Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Blutung an der Injektionsstelle, Ermüdung / Fatigue, Verfärbung an der Injektionsstelle; Sehr selten: Angioödem; Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion, einschließlich anaphylaktischer Schock

Verkaufsabgrenzung:

Verschreibungspflichtig

Pharmazeutischer Unternehmer:

Takeda GmbH, Deutschland

Stand der Information:

Oktober 2024