

Innere Medizin

<https://doi.org/10.1007/s00108-024-01780-6>

Angenommen: 7. August 2024

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2024

Redaktion

Norma Jung, Köln

Jessica Rademacher, Hannover

Bernd Salzberger, Regensburg

Tobias Welte, Hannover



Impfungen für neu- und wiederauftretende Viruserkrankungen

Hanna-Marie Weichel^{1,2,3,4} · Till Koch^{4,5,6}¹ Institut für Infektionsforschung und Impfstoffentwicklung (IIRVD), Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland² Abteilung für klinische Immunologie von Infektionskrankheiten, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland³ Ambulanzzentrum für Infektiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland⁴ Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Hamburg, Deutschland⁵ Antibiotic Stewardship Team, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland⁶ Klinik für Pneumologie, Infektiologie und Onkologie, Klinikum Itzehoe, Itzehoe, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Filoviren**
Ebola-Virus · Sudan-Virus · Marburg-Virus · Multivalente Filovirusimpfstoffe
- **Hochpathogene Coronaviren**
- **Pockenviren**
- **Influenzaviren**
- **Arboviren**
Dengue-Virus · Chikungunya-Virus

Zusammenfassung

Hintergrund: Neu- oder wiederauftretende Viruserkrankungen besitzen ein pandemisches Potenzial und bedrohen die weltweite Gesundheit. Impfungen sind in der Prävention neu- und wiederauftretender Viruserkrankungen von entscheidender Bedeutung.

Ziel der Arbeit: Beschreibung des aktuellen Entwicklungsstands von Impfstoffen gegen Filoviren, hochpathogene Coronaviren, Pockenviren, Influenzaviren sowie Arboviren.

Material und Methoden: Fokussierte Literaturrecherche.

Ergebnisse: Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlicht regelmäßig eine Liste von Infektionskrankheiten, von denen erwartet wird, dass sie eine Gefährdung für die Menschheit darstellen, da sie potenziell neue Pandemien auslösen könnten. Neben diesen von Mensch-zu-Mensch übertragbaren Erkrankungen besitzen jedoch auch einige Arbovirosen ein pandemisches Potenzial. Gegen neu- und wiederauftretende Viruserkrankungen sind in den letzten Jahren zahlreiche neue, zum Teil hocheffektive Impfstoffe zur Zulassung gekommen, andere vielversprechende Impfstoffkandidaten befinden sich in der Entwicklung.

Schlussfolgerung: Lücken bei der Impfstoffentwicklung bestehen nach wie vor im Bereich der Filoviren sowie der hochpathogenen Coronaviren. Impfungen gegen Pockenviren sind bereits seit längerem vorhanden. Influenzaimpfungen gegen neuartige Stämme zeitnah zu entwickeln, stellt eine Herausforderung dar, Lösungsansätze könnten in universellen Influenzaimpfstoffen liegen. Gegen die Arbovirosen Dengue- und Chikungunya-Fieber stehen moderne Impfstoffe zur Verfügung.

Schlüsselwörter

Virale Zoonosen · Filoviren · Influenzaimpfstoffe · Hochpathogene Coronaviren · Arbovirusinfektionen



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Ausbrüche von neu- oder wiederauftretenden Viruserkrankungen sind eine potenzielle Gefahr für die weltweite öffentliche Gesundheit. Da sie unvorhergesehen auftreten können, erfordern sie rasches Handeln, um eine weltweite Ausbreitung zu verhindern. Dabei ist die Anzahl der neu-

aufretenden Erreger bzw. Erkrankungen mit pandemischem Potenzial überschaubar. Seit 2015 veröffentlicht die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in regelmäßigen Abständen eine Liste von „priority diseases“, Infektionskrankheiten, von denen erwartet wird, dass sie eine Gefähr-

derung für die Menschheit darstellen, da sie potenziell neue Pandemien auslösen können. Diese „priority diseases“ umfassen folgende Erkrankungen [1]:

- „Coronavirus disease 2019“ (COVID-19)
- Hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber („Crimean-Congo hemorrhagic fever“ [CCHF])
- Filoviruserkrankungen („Ebola virus disease“ [EVD] und „Marburg virus disease“ [MVD])
- Lassa-Fieber
- Hochpathogene Coronaviruserkrankungen („Middle East respiratory syndrome“ [MERS] und Infektion durch „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 1“ [SARS-CoV-1])
- Nipah- und Henipa-Virus-Erkrankungen
- Rift-Valley-Fieber
- Zika-Virus-Infektion
- „Disease X“, also eine noch unbekannt neuauftretende Erkrankung

Die Forschung an und Entwicklung von medizinischen Gegenmaßnahmen wie Impfungen und Therapeutika gegen diese „priority diseases“ soll bevorzugt erfolgen. Neben diesen von Mensch zu Mensch übertragbaren Erkrankungen besitzen jedoch auch einige Arbovirosen, also durch Mücken oder Zecken übertragbare Infektionen, ein pandemisches Potenzial. Impfstoffen kommt in der Prävention dieser neu- und wiederauftretenden Viruserkrankungen eine zentrale Rolle zu.

» Seit 2015 veröffentlicht die WHO in regelmäßigen Abständen eine Liste von „priority diseases“

Im vorliegenden Beitrag beschreiben wir den aktuellen Stand der Impfstoffentwicklung gegen Filoviren, hochpathogene Coronaviren, Pockenviren, Influenzaviren sowie die Arboviren Dengue- und Chikungunya-Virus. Dazu wurden unter anderem Zulassungsdaten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency [EMA]) herangezogen. Details zu Impfstoffkandidaten, die aktuell in klinischen Studien getestet werden, wurden dem Studienregister ClinicalTrials.gov entnommen, die entsprechenden ClinicalTrials-Identifier-Nummern sind aufgeführt. Bereits publizierte Studien wurden zitiert.

Filoviren

Zur Familie der Filoviren gehören Ebola- und Marburg-Viren. Dies sind einzelsträngige RNA-Viren, die schwere hämorrhagische Fiebererkrankungen (EVD bzw. MVD) verursachen. Neben dem Marburg-Virus (MARV) umfasst die Familie der Filoviren sechs verschiedene Ebola-Viren [2, 3]:

- Bundibugyo-Virus (BDBV)
- Ebola-Virus (EBOV, früher als Zaire-Ebola-Virus [ZEBOV] bezeichnet)
- Reston-Virus (RESTV)
- Sudan-Virus (SUDV)
- Tai-Forest-Virus (TAFV)
- Bombali-Virus (BOMV)

Filoviruserkrankungen beim Menschen sind im Zusammenhang mit MARV, EBOV, SUDV und BDBV beschrieben. Bei EVD und MVD handelt es sich um Zoonosen. Die Übertragung erfolgt durch den direkten Kontakt mit infizierten Wildtieren, beispielsweise beim Jagen oder Schlachten, oder durch Kontakt mit bestimmten Fledermausarten (Flughunde, auf Englisch „fruit bats“), die mutmaßlich das Virusreservoir bilden und in Afrika weit verbreitet sind [3]. Seit der Entdeckung von Marburg- und Ebola-Viren in den Jahren 1967 und 1976 wurden über 40 Ausbrüche dokumentiert, die vor allem Zentralafrika, aber auch Teile von West- und Ostafrika betrafen [4]. Dies verdeutlicht, dass wiederkehrende Erkrankungen durch Filoviren eine konstante Bedrohung für den Menschen darstellen, weshalb sie seit 2015 auf der WHO-priority-disease-Liste für Epidemien stehen [2]. Seitdem wurden signifikante Fortschritte bei der Entwicklung von Impfstoffen erzielt.

Ebola-Virus

Der bisher größte EVD-Ausbruch ereignete sich von 2014 bis 2016 in den drei westafrikanischen Ländern Guinea, Liberia und Sierra Leone. Hierbei traten über 28.000 Fälle von EVD auf; bei mehr als 11.000 Todesfällen betrug die Fallsterblichkeit 39%. Deutlich weniger von der Weltöffentlichkeit beachtet war der nächste große Ausbruch von EVD: So erkrankten von 2018 bis 2020 in der Demokratischen Republik Kongo (DRC) über 3000 Menschen, auch hier war die Fallsterblichkeit

mit 66% sehr hoch. Beide Ausbrüche wurden durch EBOV verursacht und von der WHO zu gesundheitlichen Notlagen internationaler Tragweite erklärt.

» VSV-EBOV eignet sich dank der schnellen Wirksamkeit gut zum Einsatz während eines Ausbruchs

VSV-EBOV (Markenname ERVEBO®) ist ein unter anderem in Europa (EMA, 2019) und den USA (US Food and Drug Administration [FDA], 2019) zugelassener Impfstoff gegen die von EBOV ausgelöste EVD. VSV-EBOV ist ein Vektorimpfstoff mit attenuiertem „vesicular stomatitis virus“ (VSV), welches das Glykoprotein (GP) des Ebola-Virus trägt. Der Impfstoff wird als Einzeldosis appliziert, ist schnell wirksam und eignet sich somit gut zum Einsatz während eines Ausbruchs. Der Impfstoff wurde unter anderem in Ringimpfstoffstudien während des Ausbruchs von 2014 bis 2016 in Westafrika und während des Ausbruchs von 2018 bis 2020 in der DRC getestet und zeigte ein gutes Sicherheitsprofil und eine gute Immunogenität [5].

Eine weitere Impfung, basierend auf einem heterologen Prime-Boost-Schema mit den Impfstoffen Ad26.ZEBOV (Markenname Zabdeno®) und MVA-BN-Filo (Markenname Mvabea®), hat eine Zulassung in Europa erhalten (EMA, 2020). Die erste Impfung erfolgt mit Ad26.ZEBOV, einem monovalenten Adenovirus-Typ-26-basierten Vektorimpfstoff, der das GP des Ebola-Virus enthält. Nach 56 Tagen erfolgt die Booster-Impfung mit MVA-BN-Filo, einem multivalenten Modified-vaccinia-virus-Ankara(MVA)-basierten Vektorimpfstoff, der für das GP von EBOV, SUDV und MARV und für das Nukleoprotein (NP) von TAFV codiert. In klinischen Studien wurde die Immunogenität gegenüber dem Ebola-Virus bestätigt [3]. Es liegen noch keine Daten zur Kreuzimmunität gegen andere Filoviren beim Menschen vor. Nichthumane Primaten (NHP) waren in einer Challenge-Studie mit SUDV und MARV durch die Impfung geschützt [6].

Sudan-Virus

Der letzte EVD-Ausbruch von 2022 bis 2023 wurde durch das Wiederauftreten des SUDV in Uganda verursacht, mit 164

Tab. 1 Impfstoffe gegen Filoviruserkrankungen (EVD, MVD)					
Virus	Wirkstoff	Applikationsart Intervall Impfregime	Dosis	Hersteller/ Handelsname oder Sponsor/ Finanzierung	Stadium der Entwicklung oder Zulassungsstatus
EBOV	VSV-EBOV	<i>i.m.</i> Einzeldosis	≥ 72 Mio. PFU	MSD/ERVEBO®	Zugelassen für Kinder ab 1 Jahr und Erwachsene
	Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo	<i>i.m.</i> 0–2 Monate Heterolog	8,75 log ₁₀ IU/0,7· 10 ⁸ IU	Janssen-Cilag International/Zabdeno® und Mvabea®	Zugelassen für Kinder ab 1 Jahr und Erwachsene
SUDV	ChAd3-SUDV	<i>i.m.</i> Einzeldosis	1·10 ¹⁰ –1· 10 ¹¹ PU	NIAID, Sabin Vaccine Institute/BARDA	Phase I (NCT04041570; NCT04723602), Phase II (NCT06036602, noch nicht gestartet)
	VSV-SUDV	<i>i.m.</i> Einzeldosis	2·10 ⁶ –2·10 ⁸ PFU	IAVI/BARDA	Phase I (NCT05724472, laufend)
EBOV, SUDV (bivalent)	ChAdOx1 biEBOV	<i>i.m.</i> Einzeldosis	5·10 ⁹ –5·10 ¹⁰ VP	University of Oxford/Innovate UK	Phase I (NCT05079750; NCT05301504, laufend)
MARV	ChAd3-MARV	<i>i.m.</i> Einzeldosis	1·10 ¹⁰ –1· 10 ¹¹ PU	NIAID, Sabin Vaccine Institute/BARDA	Phase I (NCT03475056; NCT04723602), Phase II (NCT05817422, laufend)
	VSV-MARV	<i>i.m.</i> Einzeldosis	1·10 ⁵ –1· 10 ¹⁰ PFU	Public Health Vaccines/BARDA	Phase I (NCT06265012, laufend)
EBOV, SUDV, MARV (multivalent)	Ad26.Filo/MVA-BN-Filo	<i>i.m.</i> 0-2 Monate oder 0-14 Tage Heterolog	5–9· 10 ¹⁰ VP/1–5· 10 ⁸ IU	Janssen Vaccines & Prevention B.V./NIAID	Phase I (NCT02860650)

Zugelassene Impfstoffe kursiviert, Impfstoffkandidaten nicht hervorgehoben
BARDA Biomedical Advanced Research and Development Authority, **EBOV** Ebola-Virus, **EVD** „Ebola virus disease“, **IU** „infectious units“, **IAVI** International AIDS Vaccine Initiative, *i.m.* intramuskulär, **MARV** Marburg-Virus, **MSD** Merck Sharp & Dohme, **MVA** „modified vaccinia virus Ankara“, **MVD** „Marburg virus disease“, **NIAID** National Institute of Allergy and Infectious Diseases, **PFU** „plaque-forming units“, **PU** „particle units“, **SUDV** Sudan-Virus, **VP** „virus particles“, **VSV** „vesicular stomatitis virus“

dokumentierten Fällen und einer Fallsterblichkeit von 47% [2, 3]. Es gibt noch keinen zugelassenen Impfstoff. Anlässlich des Ausbruchs in Uganda mit SUDV bereitet die WHO zusammen mit dem Gesundheitsministerium von Uganda eine Studie zu Ringimpfungen mit Impfstoffkandidaten, die potenziell gegen SUDV wirken, vor [7].

VSV-SUDV ist ein monovalenter Impfstoffkandidat der International AIDS Vaccine Initiative (IAVI), bei dem das GP von VSV gegen das GP von SUDV ausgetauscht wurde. Hierbei wurde die gleiche Technologie wie für VSV-EBOV verwendet, was von Vorteil ist, da bereits gute klinische Daten zur Sicherheit von VSV-EBOV vorliegen. Für VSV-SUDV gibt es präklinische Daten von NHP, die nach der Impfung in einer anschließenden Challenge mit SUDV geschützt waren. Eine Phase-I-Studie wird durchgeführt (NCT0572447).

ChAd3-SUDV ist ein monovalenter Impfstoffkandidat mit dem Simian-adenovirus-Vektor ChAd3, der ebenfalls für das SUDV-GP codiert und vom Sabin Vaccine Institute in den USA getestet

wird. Hier gibt es ebenfalls Erfahrungen mit dem Impfstoffvektor, der schon gegen EBOV getestet wurde. ChAd3-SUDV wurde bereits in Phase-I-Studien in Uganda (NCT04041570; [8]) und den USA (NCT04723602) getestet. Eine Phase-II-Studie wird aktuell geplant (NCT06036602).

ChAdOx1 biEBOV ist ein bivalenter Impfstoffkandidat mit dem nichtreplizierenden Simian-adenovirus-Vektor ChAdOx1, der für zwei GP-Antigene (von EBOV und SUDV) codiert und von der Universität Oxford entwickelt wird. Der ChAdOx1-Vektor wurde als Coronaimpfstoff ChAdOx1-S (Handelsname Vaxzevria®) über etwa 2 Mrd. Mal verabreicht. Der Impfstoff ChAdOx1 biEBOV wurde in Phase-I-Studien bereits 74 Proband:innen in Großbritannien (NCT05079750) und Tansania (NCT05301504) verabreicht.

Marburg-Virus

Im Jahr 2023 gab es einen MVD-Ausbruch in Äquatorialguinea (17 Fälle, davon 12 To-

desfälle) und einen in Tansania (9 Fälle, davon 6 Todesfälle). Auch hier gibt es noch keinen zugelassenen Impfstoff.

Gegen MARV gibt es monovalente Impfstoffkandidaten in klinischen Studien: ChAd3-MARV wurde bereits in Phase-I-Studien in den USA (NCT03475056; NCT04723602) getestet [9], eine Phase-II-Studie läuft aktuell (NCT05817422) und wird genau wie die Phase-II-Studie zu ChAd3-SUDV vom Sabin Vaccine Institute gesponsert. VSV-MARV nutzt VSV als Vektor; eine Phase-I-Studie läuft gerade in den USA (NCT06265012).

Multivalente Filovirusimpfstoffe

Neben dem bivalenten Impfstoffkandidaten ChAdOx1 biEBOV gibt es auch eine Phase-I-Studie mit multivalentem Ad26.Filo, das eine Mischung aus drei Ad26-basierten rekombinanten Impfstoffen (Ad26.ZEBOV, Ad26.SUDV und Ad26.MARV) darstellt. Der Impfstoff wurde im heterologen Prime-Boost-Schema mit MVA-BN-Filo getestet. Die Studie

Tab. 2 Impfstoffe gegen Erkrankungen durch hochpathogene Coronaviren					
Virus	Wirkstoff	Applikationsart Intervall Impfregime	Dosis	Sponsor/Finanzierung	Stadium der Entwicklung oder Zulassungsstatus
MERS-CoV	GLS-5300 (DNA-basiert)	i.m./i.d. (intradermal) und Elektroporation 0-1-3 Monate Homolog	0,3–6 mg DNA	GeneOne Life Science	Phase II (NCT03721718)
	MVA-MERS-S	i.m. 0-1-12 Monate vs. 0-2-12 Monate Homolog	$1 \cdot 10^7$ – $1 \cdot 10^8$ PFU	UKE/DZIF, CEPI, DFG	Phase I (NCT03615911, NCT04119440)
	ChAdOx1 MERS	i.m. Einzeldosis	$5 \cdot 10^9$ – $5 \cdot 10^{10}$ VP	University of Oxford, King Abdullah International Medical Research Center	Phase I (NCT03399578, NCT04170829)
SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV (trivalent)	VBI-2901a	i.m. Einzeldosis oder 0-2 Monate Homolog	5–10 µg	VBI Vaccines Inc.	Phase I (NCT05548439, laufend)

CEPI Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, *CoV* Coronavirus, *DFG* Deutsche Forschungsgemeinschaft, *DZIF* Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, *i.m.* intramuskulär, *MERS* „Middle East respiratory syndrome“, *MVA* „modified vaccinia virus Ankara“, *PFU* „plaque-forming units“, *SARS* „severe acute respiratory syndrome“, *UKE* Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, *VP* „virus particles“

zeigte eine robuste Induktion von neutralisierenden Antikörpern gegen das Ebola-Virus (86–100 %), aber variable Titer gegen SUDV (36–100 %) und MARV (0–57 %; [10]; ■ Tab. 1).

Hochpathogene Coronaviren

Coronaviren haben eine große genetische Diversität und eine hohe adaptive Mutationsrate. Pandemien ausgelöst durch Coronaviren sind daher auch weiterhin eine Bedrohung für die globale Gesundheit. Bisher standen vor allem SARS-CoV-1 und das „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2) (beide gehören zum Subgenus Sarbecovirus) im Fokus, aber auch andere Coronaviren haben pandemisches Potenzial: Das „Middle East respiratory syndrome coronavirus“ (MERS-CoV) gehört zu den Merbecoviren. Es wurde 2012 erstmalig beschrieben, bisher sind über 2600 Fälle und 939 Todesfälle dokumentiert (Fallsterblichkeit etwa 36 %, Stand Mai 2024). Das tierische Reservoir sind Dromedare. Humane Fälle kommen vor allem in Saudi-Arabien vor [11]. Neben der zoonotischen Übertragung ist bei engem Kontakt auch eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung möglich, beispielsweise nosokomial. Im Jahr 2015 gab es in Südkorea den bisher größten MERS-Ausbruch außerhalb der Arabischen Halbinsel. Hierbei wurden 186 Fälle und 38 Todesfälle

dokumentiert. Der Indexpatient war zuvor in den Mittleren Osten gereist, hatte nach seiner Rückkehr in Südkorea Fieber und Husten entwickelt und daraufhin mehrere Gesundheitseinrichtungen besucht, bevor bei ihm MERS diagnostiziert wurde [12].

» Aktuell gibt es noch keinen zugelassenen Impfstoff gegen MERS

Aktuell gibt es noch keinen zugelassenen Impfstoff gegen MERS. Wie bei SARS-CoV-1 und SARS-CoV-2 scheint auch hier das Spike-Protein immunogen. Es wurde daher als Antigen bei der Entwicklung prophylaktischer Impfstoffe genutzt, die in frühen klinischen Studien getestet wurden.

GLS-5300 ist ein DNA-basierter Impfstoffkandidat, der das MERS-CoV-Spike-Protein exprimiert. Eine Phase-I-Studie in den USA (NCT02670187; [13]) und eine Phase-IIa-Studie in Südkorea (NCT03721718) wurden bereits durchgeführt. Dabei erfolgten drei Impfungen (0-1-3 Monate) und eine anschließende lokalisierte intramuskuläre Elektroporation, um die Aufnahme der Plasmid-DNA in die Zellen zu erhöhen.

MVA-MERS-S ist ein MVA-basierter Vektorimpfstoff, der in zwei Phase-I-Studien in Deutschland und den Niederlanden mit einem homologen Prime-Boost-Schema erfolgreich getestet wurde (NCT03615911, NCT04119440; [14]). Gefördert wurden die

Studien durch das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), die Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Eine Phase-II-Studie wird derzeit geplant.

ChAdOx1 MERS ist ein adenovirusbasierter Vektorimpfstoff, der in zwei Phase-I-Studien in Großbritannien (NCT03399578; [15]) und Saudi-Arabien (NCT04170829; [16]) getestet wurde.

Neben den monovalenten MERS-Impfstoffen gibt es auch Bestrebungen, einen multivalenten Pan-Coronavirus-Impfstoff zu entwickeln. VBI-2901a ist ein solcher trivalenter Impfstoffkandidat, bestehend aus „enveloped virus-like particles“ (eVLP), die die Spike-Antigene von SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 und MERS-CoV exprimieren. Eine Phase-I-Studie wird gerade in Kanada durchgeführt (NCT05548439; ■ Tab. 2).

Pockenviren

Mpox (ehemals Affenpocken) ist eine wieder auftretende zoonotische Viruserkrankung, die durch eine Infektion mit dem Mpox-Virus (MPXV) ausgelöst wird, einem Orthopoxvirus, das in Zentral- und Westafrika endemisch ist. Der erste humane Mpox-Fall wurde 1970 beschrieben. Im Mai 2022 begann ein globaler Ausbruch in mehreren Ländern, bei dem es zu extensiven Mensch-zu-Mensch Übertragungen

Tab. 3 Impfstoffe gegen Mpox					
Virus	Wirkstoff	Applikationsart Intervall Impfregime	Dosis	Hersteller/ggf. Handelsname	Stadium der Entwicklung oder Zulassungsstatus
MPXV	MVA-BN	s.c./i.m. 0-1 Monate Homolog	$0,5 \cdot 10^8$ – $3,95 \cdot 10^8$ IU	Bavarian Nordic/ Jynneos®	Zugelassen ab 18 Jahren in der Europäischen Union, Großbritannien, USA, Kanada, Schweiz
	BNT166a (mRNA-basiert)	i.m. Einzeldosis	–	BioNTech	Phase I/II (NCT05988203, laufend)
	mRNA-1769	i.m. 0-1 Monate Homolog	–	Moderna	Phase I/II (NCT05995275, laufend)

Zugelassene Impfstoffe kursiviert, Impfstoffkandidaten nicht hervorgehoben
i.m. intramuskulär, *IU* „infectious units“, *MPXV* Mpox-Virus, *MVA* „modified vaccinia virus Ankara“, *s.c.* subkutan

mit über 90.000 Fällen in 115 Ländern kam. Der Ausbruch wurde von der WHO zwischenzeitlich als gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite deklariert. Seit 2023 gibt es außerdem einen zweiten großen Ausbruch in der DRK.

In den letzten Jahrzehnten wurden die Gefahren durch Pockenviren weitestgehend unterschätzt. Die aktuellen Mpox-Ausbrüche verdeutlichen die Notwendigkeit neuer Impfstoffe und Therapiemöglichkeiten. In Deutschland gibt es aktuell nur einen zugelassenen Impfstoff gegen Mpox. Der Pockenimpfstoff der dritten Generation MVA-BN ist ein stark attenuiertes, im Menschen nicht replizierendes Vaccinia-Virus, das seit 2013 gegen Pocken zugelassen ist. Gegenüber den replizierenden Pockenimpfstoffen der zweiten Generation hat er den Vorteil, dass er auch bei bestehender Immunsuppression ohne Gefahr gegeben werden kann. Ursächlich für die Schutzwirkung gegen Mpox ist eine Kreuzimmunität, die auf der großen Homologie von Vaccinia-Virus und MPXV beruht [17, 18].

Neue Impfstoffkandidaten mit an das MPXV angepassten Antigenen befinden sich gerade in frühen klinischen Studien. Die Firma BioNTech entwickelt einen mRNA-basierten Mpox-Impfstoff. BNT166a ist ein quadrivalenter Impfstoff, der die Antigene A35, B6, M1 und H3 enthält. Eine Phase-I/II-Studie wird gerade in den USA und Großbritannien durchgeführt (NCT05988203). Die Firma Moderna sponsert einen mRNA-basierten Impfstoffkandidaten gegen Mpox in einer Phase-I/II-Studie (NCT05995275; ■ Tab. 3).

Influenzaviren

Influenzaepidemien und -pandemien traten bereits vor über hundert Jahren auf, noch bevor der ursächliche Erreger, das Influenzavirus aus der Familie der Orthomyxoviridae, überhaupt bekannt war. Auch wenn eine Influenzavirusinfektion in den meisten Fällen mild und selbstlimitierend verläuft, kann es durch Virusmutationen zu erhöhter Pathogenität und weltweiten Pandemien kommen. In der als „Spanische Grippe“ bekannten Influenzapandemie starben zwischen 1918 und 1920 weltweit geschätzt zwischen 20 und 50 Mio. Menschen [19].

Influenzaviren sind behüllte RNA-Viren, deren einzelsträngiges Genom segmentiert in acht einzelnen RNA-Stücken vorliegt. Die bevorzugten Wirte sind aquatisch lebende Vögel, Influenzaviren können jedoch viele andere Spezies und insbesondere auch Säugetiere infizieren. Die humane Influenza besitzt – zumindest in gemäßigten Klimazonen auf der Nord- und Südhalbkugel – eine ausgeprägte Saisonalität, in Europa dauert die Influenzasaison ungefähr von November bis Februar des Folgejahrs [20].

» Influenzaviren weisen eine hohe genetische Variabilität auf

Influenzaviren weisen eine hohe genetische Variabilität auf. So werden bei der Antigendrift Punktmutationen durch „Fehler“ in der polymerasevermittelten Replikation angehäuft, bis eine neue Variante nicht mehr von den vorhandenen Antikörpern erkannt werden kann. Das segmentierte Genom ermöglicht den Antigenshift; hier

werden bei einer Doppelinfektion mit zwei unterschiedlichen Influenzaviren Genomstücke ausgetauscht („reassortment, gene-swapping“). Der Antigenshift kommt seltener vor, bringt aber größere Veränderungen mit einem höheren pandemischen Potenzial mit sich.

Die Influenzaviren lassen sich weiter unterteilen in die vier Spezies Influenza A, B, C und D, wobei nur Influenza-A- (IAV) und Influenza-B-Viren (IBV) relevantes humanpathogenes Potenzial besitzen und nur IAV pandemisches Potenzial beigemessen wird. IAV werden noch weiter nach den beiden Oberflächenproteinen Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) in Subtypen unterteilt, wobei es eine große genetische Vielfalt gibt (H1–19, N1–11). Die relevantesten humanpathogenen Subtypen sind das nach Erstisolierung aus Schweinen auch als „Schweinegrippe“ bezeichnete H1N1 (relevante Ausbrüche unter anderem 1918, 1977 und 2009) sowie H2N2 (1957), H3N2 (1968) und H5N1. Letzterer Subtyp, nach der Erstbeschreibung in Vögeln auch „Vogelgrippe“ genannt, hat zwar unter Menschen bislang noch keine Pandemie ausgelöst, kommt aber in für Vögel hochpathogenen Varianten („highly pathogenic avian influenza“ [HPAI]) vor.

HPAI A (H5N1) wurde 1996 erstmals in Gänsen aus südchinesischen Geflügelbetrieben beschrieben und war für die Vögel ausgesprochen tödlich. Zwischen 2003 und 2019 kam es vereinzelt zu Spillover-Ereignissen, insgesamt wurden 861 Fälle betroffener Menschen beschrieben, von denen 53% starben (455 Todesfälle). Im Jahr 2020 wurde erstmals ein neuer H5N1-Subtyp beschrieben, der ein vermutlich durch Antigenshift erworbenes an Wildvö-

Tab. 4 Impfstoffe gegen Influenza					
Virus	Wirkstoff	Applikationsart Intervall Impfregime	Dosis	Sponsor/ggf. Handelsname	Stadium der Entwicklung oder Zulassungsstatus
Influenza A (H5N1)	Proteinbasiert, inaktivierte HA- und NA-Antigene + M59C.1	i.m. 0-3 Wochen Homolog	7,5 µg HA von A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)	Seqirus/Celldemic®	Zugelassen 2024 für Kinder ab 6 Monaten und Erwachsene
	Proteinbasiert, inaktivierte HA- und NA-Antigene + M59C.1	i.m. 0-3 Wochen Homolog	7,5 µg HA von A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)	Seqirus/Incellipan®	Zugelassen 2024 als Musterimpfstoff für Pandemiefall
	Proteinbasiert, inaktivierte HA- und NA-Antigene	i.m. 0-3 Wochen Homolog	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	GlaxoSmithKline (GSK)/Adjupanix®	Zugelassen 2009 als Musterimpfstoff für Pandemiefall
Influenza A + B (universell)	20 verschiedene für HA codierende mRNAs, davon 18 IAV (HXNX), zwei IBV	i.m. 0-1 Monate Homolog	50 µg (2,5 µg je HA)	NIH, NIAID, DHHS	Präklinisch
	Proteinbasiert cH8/1N1 LAIV, cH5/1N1 IIV (± AS03)	i.n./i.m. 0-3 Monate Heterolog	LAIV: 10 ^{7,5±0,5} EID ₅₀ IIV: 25 µg HA	PATH	Phase I (NCT03300050)

Zugelassene Impfstoffe kursiviert, Impfstoffkandidaten nicht hervorgehoben
 DHHS Department of Health and Human Services, EID₅₀ „50 % egg infectious dose“, HA Hämagglutinin, IAV Influenza-A-Virus, IBV Influenza-B-Virus, IIV „inactivated influenza vaccine“, i.m. intramuskulär, i.n. intranasal, LAIV „live attenuated influenza vaccine“, NIAID National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH National Institutes of Health, PATH Program for Appropriate Technology in Health

gel adaptiertes NA1-Molekül aufwies. Dieser mit „H5N1 goose/Guangdong H5 clade 2.3.4.4b“ bezeichnete Stamm breitete sich in den folgenden Jahren vermutlich durch globale Vogelwanderungen weltweit unter Vogelpopulationen aus. Über 70 Mio. Vögel wurden daraufhin weltweit gekeult. Im Jahr 2022 schließlich wurde H5N1 erstmals mehrfach in Säugetieren beschrieben, erstmals in Robben vor Peru, schließlich in großer Zahl in spanischen Nerzfarmen. Vermutlich hatte eine bestimmte Punktmutation, T271A, über eine erhöhte Polymeraseaktivität eine bessere Adaptation an Säugetierzellen ermöglicht. Nachdem H5N1 in Vogelpopulationen inklusive wandernder Wildvögel endemisch geworden war, kam es durch wiederholte Eintragungen in Säugetierpopulationen zur Adaptation an Säugetiere, vermutlich begünstigt durch massenhafte Zirkulation in eigentlich vereinzelt lebenden Nerzexemplaren.

Auch Einzelfälle von Tier-zu-Mensch-Übertragungen sind beschrieben, das Virus scheint jedoch noch nicht adäquat an Menschen adaptiert zu sein. Zur Adaptation an den Menschen sind weitere Mutationen notwendig, die bislang jedoch noch nicht detektiert werden konnten, beispielsweise die Mutation E627K im „polymerase basic 2 protein“. Bei wiederholten Spill-

over-Ereignissen mit Reassortment-Gelegenheiten wäre aber eine solche Adaptation sicherlich zu befürchten. Aufgrund des potenziell katastrophalen pandemischen Potenzials steht eine an Menschen adaptierte Variante von HPAI H5N1 im Mittelpunkt verschiedener Forschungsbemühungen.

» Die Effektivität der jährlichen Influenzaimpfstoffe schwankt von Jahr zu Jahr stark

Im März 2024 wurde „HPAI H5N1 clade 2.3.4.4b“ auch erstmals bei Milchkühen in den USA nachgewiesen, bei denen der Ausbruch vermutlich bereits im Dezember 2023 begann. Bislang sind drei Fälle menschlicher Erkrankungen beschrieben; alle Betroffenen erkrankten jedoch nur leicht, mussten nicht hospitalisiert werden und erholten sich rasch nach Einnahme von Oseltamivir [21]. Ein weiterer klinisch schwerer Fall wurde zudem aus Chile berichtet [22]. Des Weiteren wurden wenige humane HPAI-H5N1-clade-2.3.2.1e-Einzelfälle in Südostasien beschrieben, insbesondere in Kambodscha und Vietnam [23]. Die aktuell verfügbaren antiviralen Medikamente wirken in vitro gut gegen H5N1-Stämme.

Influenzaimpfstoffe gehören zu den ältesten Impfstoffen überhaupt. Die proteinbasierten Spaltimpfstoffe wurden erstmals in den 1940er-Jahren in den USA entwickelt und werden nach wie vor zum überwiegenden Teil in Hühnereiern produziert. Sie beinhalten 3–4 Stämme, die jährlich neu bestimmt werden und in der Regel auf den im letzten Halbjahr auf der Südhalbkugel zirkulierenden Stämmen basieren. Die Effektivität der jährlichen Influenzaimpfstoffe schwankt daher von Jahr zu Jahr stark, je nachdem welcher Stamm sich global durchsetzt und inwieweit dieser von der aktuellen Impfung adressiert wird. Zunehmend werden die traditionellen Influenzaimpfstoffe auch in Zellkulturen produziert, was einige Vorteile mit sich bringt, etwa einen schnelleren Produktionsstart und eine bessere Verträglichkeit. Das Problem der jährlich notwendigen Impfstoffanpassung an die aktuell zirkulierenden Influenzastämme lässt sich damit allerdings nicht lösen.

» Gegen alle bekannten Stämme wirksame Influenzaimpfstoffe sind in den Fokus der Forschung gerückt

Intensive Forschungsbemühungen richten sich aktuell auf die Erforschung universeller, also gegen alle bekannten Stämme

wirksamer Influenzaimpfstoffe. Im Wesentlichen werden zwei verschiedene Impfstoffstrategien unterschieden. Einige multivalente Impfstoffkandidaten enthalten Antigene gegen alle bekannten humanpathogenen Influenzaviren, so etwa ein von den National Institutes of Health (NIH) geförderter mRNA-basierter Impfstoffkandidat [24]. Eine andere Strategie besteht darin, nur eine begrenzte Anzahl von Antigenen zu applizieren, deren Epitope jedoch hochkonserviert, also weniger variabel zwischen verschiedenen Influenzastämmen sind [25–27].

Es gibt auch bereits von der EMA zugelassene Impfstoffe gegen H5N1. Der proteinbasierte und mit dem Adjuvans M59C.1 verstärkte Impfstoff des Herstellers Seqirus kommt in den beiden Präparaten Celldemic® und Incellipan® zum Einsatz. Beide Präparate werden in Zellkulturen hergestellt und richten sich gegen den Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1). Celldemic® ist zum Einsatz bei zoonotischen Grippeausbrüchen gedacht, wenn eine Pandemie befürchtet wird. Incellipan® hingegen ist als Musterimpfstoff für den Fall einer H5N1-Pandemie zugelassen, ähnlich wie der bereits 2009 zugelassene Impfstoff Adjupanix® des Herstellers GSK, der sich gegen den Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) richtet. Im Falle einer Pandemie sollen die aktuell zirkulierenden Pandemiestämme diesen bereits erprobten und zugelassenen Impfstoffen beigemischt werden, was die Geschwindigkeit der Zulassung im Pandemiefall erhöhen würde. Es werden zudem Impfstoffkandidaten erforscht, die speziell gegen die „clade 2.3.4.4b“ des Subtyps H5N1 gerichtet sind ([28]; Details siehe **Tab. 4**). Der aktuelle Stand der Impfstoffentwicklung lässt sich gut auf *Vaccine-tracker*-Websites nachvollziehen [29].

Arboviren

Als Arboviren („*arthropod-borne viruses*“) werden humanpathogene Viren bezeichnet, die durch Arthropoden wie Mücken oder Zecken als Vektoren übertragen werden. Die vier großen Arboviren mit pandemischem Potenzial sind Gelbfieber, Zika-Virus-Infektionen, Dengue- und Chikungunya-Fieber [30]. Als Vektor fungieren bei

allen vier Arboviren *Aedes*-Mücken. Aufgrund deren Verbreitung in tropischen und subtropischen Gebieten ist über die Hälfte der Weltbevölkerung diesen Arboviren ausgesetzt. Während gegen Gelbfieber seit vielen Jahren ein hocheffektiver Lebendimpfstoff zur Verfügung steht, sind Impfstoffe gegen Zika-Virus-Infektionen noch in früheren Phasen der klinischen Entwicklung. Impfstoffe gegen Dengue- und Chikungunya-Fieber sind in den letzten Jahren zur Zulassung gebracht worden.

Dengue-Virus

Dengue-Fieber wird durch die vier Serotypen der Dengue-Viren (DENV), genannt DENV-1, -2, -3 und -4, ausgelöst [31]. DENV gehören zur Virusfamilie der Flaviviren, die auch das Gelbfiebervirus, Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-Virus oder Zika-Viren umfasst, was zur Kreuzreaktivität in der serologischen Diagnostik führen kann. Wirte für DENV sind neben Menschen auch Primaten. Von der WHO werden die jährlichen Infektionen auf etwa 96 Mio. geschätzt; sie treten überwiegend in Lateinamerika und Asien auf. In Deutschland ist das Dengue-Fieber mit etwa 1000 Fällen pro Jahr selten, gehört aber zu den häufigsten fieberhaften Erkrankungen bei Reisrückkehrern. Die klinische Präsentation weist dabei ein breites Spektrum auf, von asymptomatischen Verläufen über leichtere Infektionen mit unspezifischen fieberhaften Symptomen bis hin zum lebensgefährlichen schweren Dengue-Fieber (ehemals „Dengue-Schock-Syndrom“ genannt; [32]). Die Erstinfektion verläuft häufiger asymptomatisch, während die folgenden Infektionen das Potenzial für schwere Verläufe haben [33].

» Gegen Dengue-Viren sind zwei tetravalente, attenuierte Lebendimpfstoffe zugelassen

Der erste zugelassene Impfstoff gegen Dengue-Fieber, CYD-TDV, trägt den Handelsnamen Dengvaxia®. Der tetravalente, attenuierte Lebendimpfstoff basiert auf dem Gelbfieber (YF)-Vektor, in dessen Genom die homologen Sequenzen der vier Dengue-Serotypen (DENV-1 bis -4) eingefügt wurden. Nachdem Dengvaxia® bereits 2015 in Mexiko und später auch in

Brasilien zugelassen worden war, musste der Hersteller Sanofi 2017 vor dem Gebrauch bei immunnaiven Individuen warnen, da es hier zu verstärkten Erstinfektionen kommen konnte [34]. In der Pathogenese spielen vermutlich immunverstärkende Antikörper („antibody-dependent enhancement“ [ADE]) eine wesentliche Rolle.

Nachdem in den Jahren 2016 und 2017 auf den Philippinen eine große Impfkampagne mit Dengvaxia® stattgefunden hatte, kam es insbesondere bei immunnaiven geimpften Kindern zu vereinzelt Todesfällen [35, 36]. Diese tragischen Fälle hatten schwerwiegende Implikationen für die öffentliche Gesundheit. So kam es in den folgenden Jahren auf den Philippinen zu einer deutlich reduzierten Akzeptanz von Impfungen generell. Dennoch wurde Dengvaxia® 2018 in der Europäischen Union (EU) zugelassen, allerdings nur für Menschen zwischen 9 und 45 Jahren, die in der Vergangenheit bereits mit dem DENV infiziert waren und sich länger in Endemiegebieten aufhalten.

Mit TAK-003 (Handelsname Qdenga®) des Herstellers Takeda wurde im Jahr 2022 ein zweiter tetravalenter, attenuierter Lebendimpfstoff in der EU zugelassen. Bei Qdenga® handelt es sich ebenfalls um einen vektorbasierten Impfstoff. Als Vektor fungiert hier DENV-2, in dessen Genom die Sequenzen der drei verbleibenden Dengue-Serotypen (DENV-1, -3 und -4) eingefügt wurden. Hier fand sich in klinischen Studien insbesondere kein ADE. In erster Linie bei Immunnaiven zeigte sich jedoch eine passagere Virämie von Impfviren, welche die etwas stärkeren systemischen Nebenwirkungen des Impfstoffs erklärt. So tritt bei etwa 10% der Geimpften Fieber auf. In Studien an Kindern, Adoleszenten und Erwachsenen zeigte sich eine hohe Impfeffektivität von etwa 80% [37]. Eine aktuelle Langzeitbeobachtungsstudie berichtete auch viereinhalb Jahre nach der Impfung noch von einer hohen Impfeffektivität bei nach wie vor guter Verträglichkeit [38].

Die Zulassung der EMA umfasst Kinder ab 4 Jahren sowie Erwachsene. Der Impfstoff wird zweimalig im Abstand von 3 Monaten verimpft. Kontraindiziert ist der Lebendimpfstoff bei Schwangeren,

Tab. 5 Impfstoffe gegen Arbovirosen					
Virus	Wirkstoff	Applikationsart Intervall Impfregime	Dosis	Hersteller/ Finanzierung, ggf. Handelsname	Stadium der Entwicklung oder Zulassungsstatus
DENV	CYD-TDV (YF-Vektor-basierter, attenuierter Lebendimpfstoff)	<i>i.m.</i> 0-6-12 Monate Homolog	4,5–6,0 · 10 ¹⁰ CCID ₅₀	Sanofi/ Dengvaxia®	Zugelassen für Kinder ab 6 Jahren und Erwachsene mit positivem Serostatus
	TAK-003 (DENV-2-Vektor-basierter, attenuierter Lebendimpfstoff)	<i>i.m.</i> 0-3 Monate Homolog	2,7–4,5 · 10 ¹⁰ PFU DENV-1 bis -4	Takeda/Qdenga®	Zugelassen für Kinder ab 4 Jahren und Erwachsene
CHIKV	VLA1553 (attenuierter Lebendimpfstoff)	<i>i.m.</i> Einzeldosis	3,0 log ₁₀ TCID ₅₀	Valneva/Ixchiq®	Zugelassen für Personen ab 18 Jahren, Phase II (bei Kindern von 1 bis 11 Jahren, NCT06106581, laufend)
	PXVX0317 (VLP)	<i>i.m.</i> Einzeldosis	6–40 µg	Bavarian Nordic	Phase III (NCT05072080, NCT05349617)
	BBV87 Chikungunya (inaktiviertes Virus)	<i>i.m.</i> 0-1 Monate Homolog	20–40 µg	International Vaccine Institute/ Bharat Biotech	Phase II/III (NCT04566484)

Zugelassene Impfstoffe grau, Impfstoffkandidaten weiß hinterlegt
 CCID₅₀ „50% cell culture infectious dose“, CHIKV Chikungunya-Virus, DENV Dengue-Virus, *i.m.* intramuskulär, PFU „plaque-forming units“, TCID₅₀ „50% tissue culture infectious dose“, VLP „virus-like particles“, YF „yellow fever“

Stillenden sowie immunsupprimierten Patient:innen [39].

Chikungunya-Virus

Das Chikungunya-Fieber ist eine durch das Chikungunya-Virus (CHIKV) ausgelöste und von *Aedes*-Mücken übertragene Erkrankung mit sporadischen und schlecht vorhersehbaren Ausbrüchen in den Tropen und Subtropen Lateinamerikas, Asiens und Afrikas. In Deutschland gibt es jedes Jahr Fälle bei Reiserückkehrern. Weltweit wurden in den letzten 15 Jahren mindestens 5 Mio. Fälle berichtet; dies macht das Chikungunya-Fieber zu einer globalen Bedrohung für die Gesundheit. Durch den zunehmenden internationalen Reiseverkehr und die Ausbreitung potenzieller Vektoren wurden bereits in über hundert Ländern Infektionen mit CHIKV beobachtet. Nach einer kurzen Inkubationszeit von 4 bis 7 Tagen manifestiert sich Chikungunya mit Fieber, Arthralgie und makulopapulösem Ausschlag. Bei einem Teil der Erkrankten persistieren die Gelenksbeschwerden und führen zu einer Polyarthrit. Bisher gibt es keine spezifischen Therapieoptionen.

Im Juni 2023 wurden die Daten einer placebokontrollierten Phase-III-Studie mit dem prophylaktischen Impfstoff VLA1553 veröffentlicht [40]. VLA1553 ist ein attenuierter Lebendimpfstoff, der einmalig ve-

rimpt wird. Aufgrund der guten Daten zur Sicherheit und Immunogenität wurde der Impfstoff bereits in den USA (seit November 2023), Kanada und der EU (seit Juni 2024) für Reiseimpfungen zugelassen [40–42]. Bemerkenswert ist, dass die Wirksamkeit bisher nicht in einer klinischen Studie untersucht werden konnte. Als Korrelat für die Schutzwirkung dienen die neutralisierenden Antikörper, die 28 Tage bis 6 Monate nach der Impfung nachweisbar waren. Weitere Impfstoffkandidaten wie der inaktivierte CHIKV-Impfstoffkandidat BBV87 (NCT04566484) und der VLP-basierte Impfstoff PXVX0317 (NCT05072080, NCT05349617) haben kürzlich erfolgreich Phase-III-Studien durchlaufen (■ Tab. 5).

Fazit für die Praxis

- Neu- und wiederauftretende Viruserkrankungen besitzen ein hohes pandemisches Potenzial und stellen eine Bedrohung für die weltweite Gesundheit dar.
- Impfungen sind in der Prävention neu- und wiederauftretender Viruserkrankungen von entscheidender Bedeutung.
- In den letzten Jahren sind zahlreiche, zum Teil hocheffektive Impfstoffe zur Zulassung gekommen, andere vielversprechende Impfstoffkandidaten werden entwickelt.
- Eine große Lücke der Impfstoffentwicklung besteht nach wie vor im Bereich der Filoviren. Zwar gibt es gegen das Ebola-Virus zwei zugelassene Impfstoffe, gegen andere humanpathogene Filoviren

jedoch noch keine, und eine Kreuzprotektion zwischen den Filoviren besteht nicht.

- Impfstoffkandidaten gegen das Middle-East-respiratory-syndrom(eMERS)-Coronavirus befinden sich ebenfalls in der klinischen Entwicklung.
- Impfungen gegen Pockenviren sind seit längerem vorhanden und wirken aufgrund enger genetischer Verwandtschaft auch gegen das Mpox-Virus.
- Eine wesentliche Limitierung von Influenzaimpfstoffen ist die Notwendigkeit der saisonalen Adaptierung an aktuell zirkulierende Stämme. Hier könnten universelle Influenzaimpfstoffe Abhilfe schaffen. Gegen den aktuell in Säugetieren grassierenden Stamm des H5N1-Virus gibt es bereits zugelassene Impfstoffe.
- Gegen die Arbovirosen Dengue- und Chikungunya-Fieber stehen moderne, wirksame und verträgliche Impfstoffe zur Verfügung.

Korrespondenzadresse



Dr. Till Koch

Klinik für Pneumologie, Infektiologie und
Onkologie, Klinikum Itzehoe
Robert Koch-Str. 2, 25524 Itzehoe, Deutschland
t.koch@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H.-M. Weichel und T. Koch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. WHO Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts. <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>. Zugegriffen: 23. Juni 2024
2. Fathi A, Dahlke C, Addo MM (2019) Recombinant vesicular stomatitis virus vector vaccines for WHO blueprint priority pathogens. *Hum Vaccin Immunother* 15(10):2269–2285
3. Moso MA et al (2024) Prevention and post-exposure management of occupational exposure to Ebola virus. *Lancet Infect Dis* 24(2):e93–e105
4. Languon S, Quaye O (2019) Filovirus disease outbreaks: a chronological overview. *Virology* 10:1178122X19849927
5. Henao-Restrepo AM et al (2017) Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ca Suffit!). *Lancet* 389(10068):505–518
6. Tiemessen MM et al (2022) Protection against Marburg virus and Sudan virus in NHP by an adenovector-based trivalent vaccine regimen is correlated to humoral immune response levels. *Vaccines*. <https://doi.org/10.3390/vaccines10081263>
7. WHO (2022) Summary of the evaluations and recommendations on the three Sudan ebolavirus vaccines that are candidates for inclusion in the planned ring vaccination trial in Uganda (“Tokomeza Ebola”). <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/who-vaccine-prioritization-report-uganda-ebola-trial-nov-16-2022.pdf>. Zugegriffen: 23. Mai 2024
8. Mwisigwa B et al (2023) Safety, tolerability, and immunogenicity of the Ebola Sudan chimpanzee

Vaccinations for emerging and re-emerging viral diseases

Background: Emerging or re-emerging viral diseases have a pandemic potential and threaten global health. Vaccination is of crucial importance in the prevention of emerging and re-emerging viral diseases.

Objective: Description of the current status of vaccine development against *Filoviridae*, highly pathogenic coronaviruses, smallpox viruses, influenza viruses and arboviruses.

Material and methods: Focused literature search.

Results: The World Health Organization (WHO) regularly publishes a list of infectious diseases that are expected to pose a major threat to humanity as they are could potentially trigger new pandemics; however, in addition to these human-to-human transmissible diseases, some arboviruses also have pandemic potential. In recent years numerous new vaccines, some of which are highly effective, have been licensed against new and re-emerging viral diseases and other promising vaccine candidates are currently in development.

Conclusion: There are still gaps in the development of vaccines in the area of *Filoviridae* and highly pathogenic coronaviruses. Vaccinations against smallpox viruses have been available for a long time. Developing influenza vaccines against novel strains in a timely manner is a challenge and universal influenza vaccines could be a possible solution. Modern vaccines are available against the arboviruses dengue and Chikungunya fever.

Keywords

Viral zoonoses · *Filoviridae* · Influenza vaccines · Highly pathogenic coronaviruses · Arbovirus infections

- adenovirus vector vaccine (cAd3-EBO S) in healthy Ugandan adults: a phase 1, open-label, dose-escalation clinical trial. *Lancet Infect Dis* 23(12):1408–1417
9. Hamer MJ et al (2023) Safety, tolerability, and immunogenicity of the chimpanzee adenovirus type 3-vectored Marburg virus (cAd3-Marburg) vaccine in healthy adults in the USA: a first-in-human, phase 1, open-label, dose-escalation trial. *Lancet* 401(10373):294–302
10. Bockstal V et al (2022) First-in-human study to evaluate safety, tolerability, and immunogenicity of heterologous regimens using the multivalent filovirus vaccines Ad26.Filo and MVA-BN-Filo administered in different sequences and schedules: a randomized, controlled study. *PLoS ONE* 17(10):e274906
11. Zumla A et al (2024) Anticipating a MERS-like coronavirus as a potential pandemic threat. *Lancet* 403(10438):1729–1731
12. Cho SY et al (2016) MERS-CoV outbreak following a single patient exposure in an emergency room in South Korea: an epidemiological outbreak study. *Lancet* 388(10048):994–1001
13. Modjarrad K et al (2019) Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis* 19(9):1013–1022
14. Koch T et al (2020) Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an open-label, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30248-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30248-6)
15. Folegatti PM et al (2020) Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30160-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30160-2)
16. Bosaeed M et al (2022) Safety and immunogenicity of ChAdOx1 MERS vaccine candidate in healthy Middle Eastern adults (MERS002): an open-label, non-randomised, dose-escalation, phase 1b trial. *Lancet Microbe* 3(1):e11–e20
17. Moss B (2024) Understanding the biology of monkeypox virus to prevent future outbreaks. *Nat Microbiol* 9(6):1408–1416
18. Zuiani A et al (2024) A multivalent mRNA monkeypox virus vaccine (BNT166) protects mice and macaques from orthopoxvirus disease. *Cell* 187(6):1363–1373.e12
19. Palese P (2004) Influenza: old and new threats. *Nat Med* 10(12):S82–7
20. Krammer F et al (2018) Influenza. *Nat Rev Dis Primers* 4(1):3
21. CDC (2024) Technical report: June 2024 highly pathogenic avian influenza A(H5N1) viruses. <https://www.cdc.gov/bird-flu/php/technical-report/h5n1-06052024.html>. Zugegriffen: 23. Juni 2024
22. Pulit-Penalzo JA et al (2024) Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus of clade 2.3.4.4b isolated from a human case in Chile causes fatal disease and transmits between co-housed ferrets. *Emerg Microbes Infect* 13(1):2332667
23. CDC (2023) Technical report: June 2023 highly pathogenic avian influenza A(H5N1) viruses. <https://www.cdc.gov/bird-flu/php/technical-report/h5n1-070723.html>. Zugegriffen: 23. Juni 2024
24. Arevalo CP et al (2022) A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes. *Science* 378(6622):899–904
25. Yassine HM et al (2015) Hemagglutinin-stem nanoparticles generate heterosubtypic influenza protection. *Nat Med* 21(9):1065–1070
26. Corbett KS et al (2019) Design of nanoparticulate group 2 influenza virus hemagglutinin stem antigens that activate unmutated ancestor

- B cell receptors of broadly neutralizing antibody lineages. *mBio*
27. Nachbagauer R et al (2021) A chimeric hemagglutinin-based universal influenza virus vaccine approach induces broad and long-lasting immunity in a randomized, placebo-controlled phase I trial. *Nat Med* 27(1):106–114
 28. Furey C et al (2024) Development of a nucleoside-modified mRNA vaccine against clade 2.3.4.4b H5 highly pathogenic avian influenza virus. *Nat Commun* 15(1):4350
 29. The influenza vaccine roadmap initiative (2024) Universal influenza vaccine technology landscape. <https://ivr.cidrap.umn.edu/universal-influenza-vaccine-technology-landscape>. Zugegriffen: 23. Juni 2024
 30. WHO (2024) Global arbovirus initiative: preparing for the next pandemic by tackling mosquito-borne viruses with epidemic and pandemic potential. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240088948>. Zugegriffen: 23. Juni 2024
 31. WHO (2023) Dengue—global situation. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>. Zugegriffen: 21. Dez. 2023
 32. Harapan H et al (2020) Dengue: a minireview. *Viruses* 12(8):829
 33. WHO (2023) Dengue and severe dengue. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Zugegriffen: 17. März 2023
 34. Sanofi (2024) Information on Dengvaxia. <https://www.sanofi.com/en/our-company/social-impact/responsible-business-values/information-on-dengvaxia>. Zugegriffen: 23. Juni 2024
 35. Dai Y-C et al (2023) Identification of prior dengue-naïve Dengvaxia recipients with an increased risk for symptomatic dengue during fever surveillance in the Philippines. *Front Immunol* 14:1202055
 36. Sridhar S et al (2018) Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med* 379(4):327–340
 37. Biswal S et al (2019) Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *N Engl J Med* 381(21):2009–2019
 38. Tricou V et al (2024) Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4.5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health* 12(2):e257–e270
 39. PEI (2024) Denguefieber-Impfstoffe. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/denguefieber/dengue-inhalt.html>
 40. Schneider M et al (2023) Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 401(10394):2138–2147
 41. Ly H (2024) Ixchiq (VLA1553): the first FDA-approved vaccine to prevent disease caused by Chikungunya virus infection. *Virulence* 15(1):2301573
 42. European Commission (2024) Commission authorises Chikungunya vaccine and funds new mosquito eradication programme. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_24_3502. Zugegriffen: 12. Juli 2024

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.