

Ebola ist wieder da

Das gefürchtete Ebolavirus verursachte 2014–2016 eine grosse Epidemie in Westafrika. Mit einem experimentellen Impfstoff gelang es, sie endgültig zu stoppen. Trotzdem ist Ebola wieder da: Im Jahr 2018 brach die Krankheit im Kongo aus und liess sich bis heute nicht eindämmen. Warum nicht? Und was hat die Schweiz mit Ebola zu tun?

Das Ebolavirus hat seinen Namen von einem Seitenfluss des Kongo, wo es 1976 entdeckt wurde. Es verursacht eine schwere Erkrankung mit inneren Blutungen (Hämorrhagien) und führt in mehr als der Hälfte der Fälle zum Tod. Von 1976 bis 2013 waren rund 30 grössere und kleinere Ausbrüche zu verzeichnen, fast alle im tropischen Regenwald von Zentralafrika; ausserhalb wurde die Krankheit ignoriert.

Das änderte sich 2014 dramatisch, als in den drei westafrikanischen Ländern Guinea, Sierra Leone und Liberia eine verheerende Ebola-Epidemie ausbrach. Wir berichteten in dieser Zeitschrift (vgl. Schwyzer, VJS 1/160:11-13, 2015), wie zuerst Médecins Sans Frontières (MSF), später auch die World Health Organization (WHO) die Seuche bekämpften, dass in einem Jahr (bis Februar 2015) 24 000 Menschen erkrankten und 9800 starben, dass es aber allein mit Schutzmassnahmen gelang, die Zahl der Neuinfektionen drastisch zu reduzieren, weil das Virus nur im Kontakt mit Körperflüssigkeiten, nicht durch die Luft, übertragen wird. Der im Artikel erwähnte gentechnisch hergestellte Impfstoff war damals noch nicht einsatzbereit.

Ein Jahr später: Ringimpfung wirkt

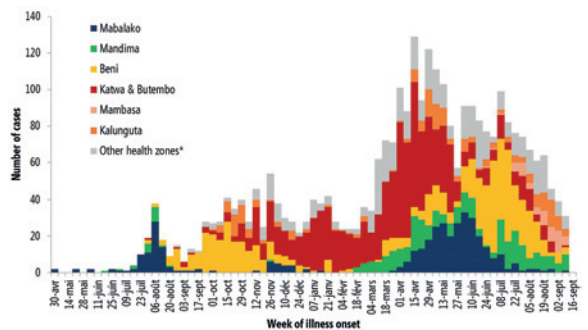
Im März 2016 endete die Epidemie definitiv in Sierra Leone, und ab Juni 2016 galten auch Guinea und Liberia als virusfrei. Für den letzten Effort war die sogenannte Ringimpfung sehr hilfreich. Ringimpfungen werden seit vielen Jahren gegen Seuchen eingesetzt, aber die Impfkampagne in Westafrika war in jeder Hinsicht ausserordentlich (Henao-Restrepo et al. 2017). Die Entwicklung des Impfstoffs rVSV-ZEBOV (siehe Kasten) hatte zwölf Jahre früher in einem kanadischen Labor begonnen. Nach Tierversuchen wurde die Produktionslizenz (nicht aber das geistige Eigentum) 2010 an NewLink Genetics, dann 2014

weiter an Merck & Co. (USA) verkauft. Der Impfstoff war noch nie an Menschen auf Verträglichkeit und erst recht nicht auf Wirksamkeit geprüft worden. Hätte nicht die WHO den Ebola-Notfall ausgerufen, wäre ein solcher Impfstoff nicht zugelassen worden; nun wurde er im Notrecht erlaubt (compassionate use). So rasch wie möglich wurden Zehntausende von Impfdosen produziert. Zunächst wurde an Freiwilligen in Genf und anderswo geprüft, welche Dosis unschädlich sei und genügend Antikörper hervorrufe.

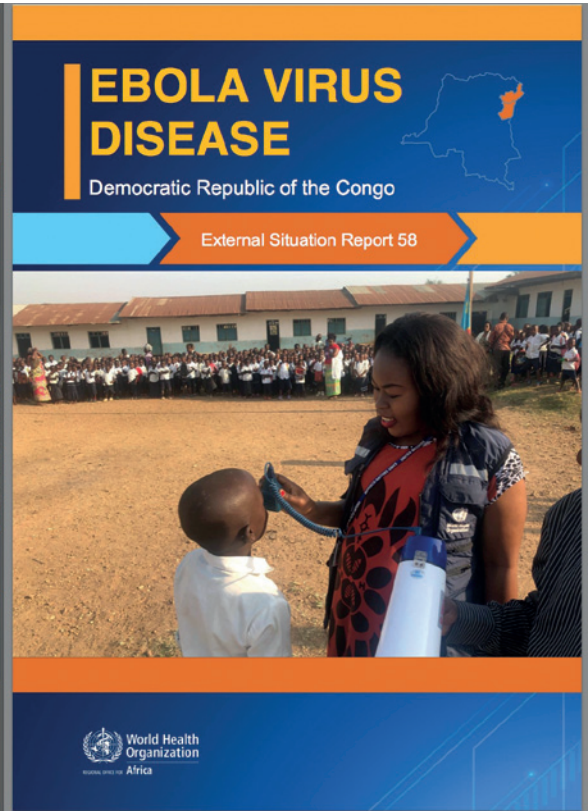
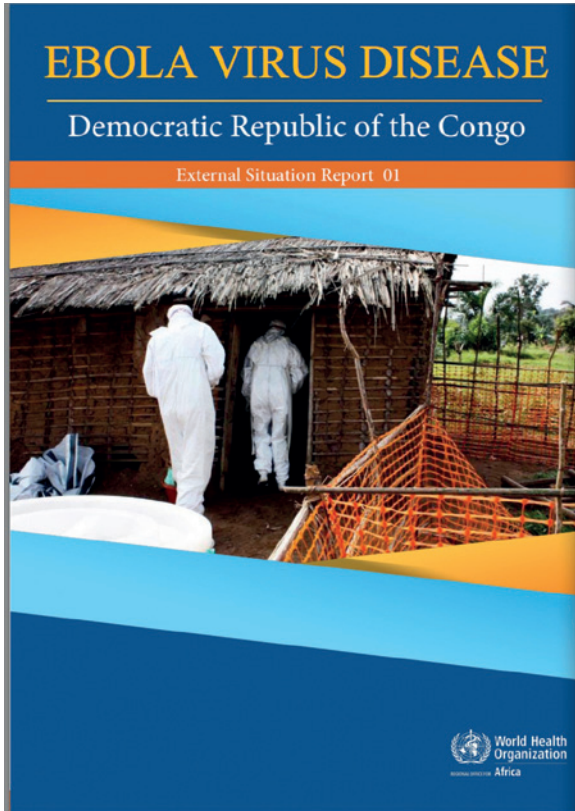
Ethisches Dilemma

Von März bis Juli 2015 wurde die erste Ringimpfung in Guinea durchgeführt. Um jedes Individuum mit nachgewiesenem Ebolavirus wurde ein Ring gezogen mit allen direkten Bezugspersonen (contacts). Um die Personen des ersten Rings wurde ein zweiter Ring gezogen (contacts of contacts). Alle Personen in beiden Ringen, im Durchschnitt etwa 80 und als Cluster bezeichnet, wurden geimpft, um die Übertragungskette abubrechen.

Die Arbeit verfolgte von Anfang an zwei Ziele: (1) die Ausbreitung der Krankheit zu verhindern und (2) die Wirksamkeit des Impfstoffes nachzuweisen. Darin lag ein ethisches Dilemma. Für (1) war eine sofortige Impfung angezeigt, für (2) war es nötig, einen Teil der Betroffenen nicht zu impfen, um den wissenschaftlichen Nachweis der Wirksamkeit zu erbringen. Das Dilemma wurde so gelöst, dass die Hälfte der Cluster sofort geimpft wurde, und die andere Hälfte mit 21 Tagen Verzögerung. Ende Juli 2015 ergab die vorläufige Auswertung,



Auch wenn derzeit in der Demokratischen Republik Kongo die Zahl der Fälle pro Woche abnimmt, ist der Kampf gegen die Krankheit noch keineswegs gewonnen. Die Grafik zeigt den Verlauf von April 2018 bis September 2019. © WHO



Die Titelseiten der «Situation Reports» Nummer 01 und 58 spiegeln die Entwicklung der Epidemie im Osten der Demokratischen Republik Kongo. ©WHO

dass der Impfstoff 100 Prozent wirksam war. Von da an wurden alle neuen Cluster ohne Verzögerung geimpft, und die Ringimpfungen wurden auf Sierra Leone ausgedehnt.

Von Westafrika lernen

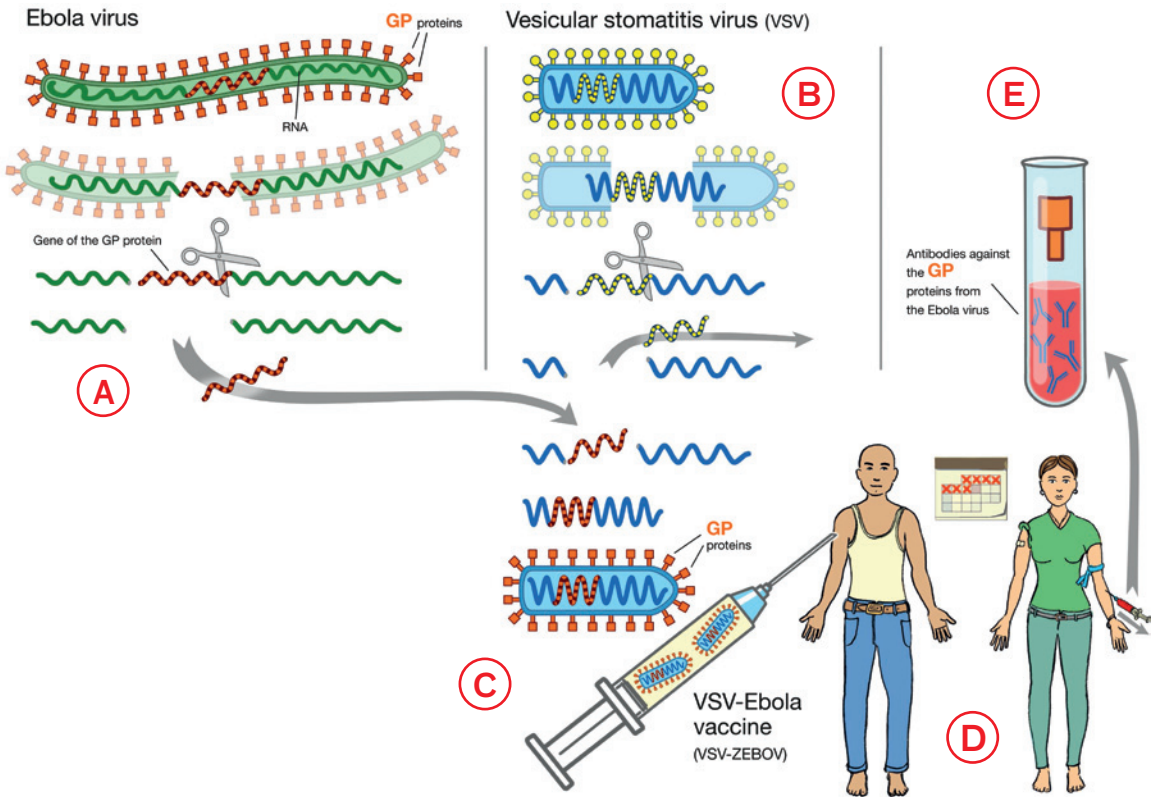
Die Ebola-Epidemie brachte den drei westafrikanischen Ländern unermessliches Leid. Insgesamt erkrankten 28 616 Menschen und 11 310 starben; von den Überlebenden litten manche an physischen und psychischen Folgen. Sie brachte aber auch Erkenntnisse, die sich für den Umgang mit künftigen Epidemien als wertvoll erweisen sollten. Helfer-Organisationen wie MSF und WHO lernten, die besten Schutzmassnahmen zu ergreifen und tonnenweise Ausrüstung in abgelegene Regionen zu transportieren. Obwohl die Zeit drängte, konnte die Bekämpfung nur in Zusammenarbeit mit dem örtlichen Gesundheitswesen und mit einheimischen Vertrauenspersonen gelingen. Mit rVSV-ZEBOV stand ein nachweislich wirksamer Impfstoff zur Verfügung. Jedoch fehlten Fortschritte in der Behandlung der akuten Krankheit.

Kongo 2018: Das Virus schlägt zweimal zu

Im Jahr 2018 begannen in der Demokratischen Republik Kongo (DRC) gleich zwei Ausbrüche mit Ebolavirus. Der erste Ausbruch war in der Provinz Equateur, im Westen der DRC am Fluss Kongo und an der Grenze zur Republik Kongo (Brazzaville). Er konnte innert zwei Monaten eingedämmt werden: Im April erkrankten die ersten Patienten, am 7. Mai wurde das Virus nachgewiesen und die WHO alarmiert, am 21. Mai wurde die Ringimpfung begonnen, am 2. Juni infizierte sich der letzte Patient und überlebte die Krankheit. Insgesamt waren 54 Personen erkrankt und 33 gestorben. Am 24. Juli endete der Ausbruch offiziell, nachdem während 42 Tagen (zwei Inkubationsperioden) kein Virus mehr nachgewiesen wurde.

Die Freude über die erfolgreiche Bekämpfung währte nur eine Woche. Am 1. August 2018 wurde die WHO erneut alarmiert. Der zweite Ausbruch war in der Provinz Nord-Kivu, im Osten der DRC am Semliki, einem Nil-Zufluss, an der Grenze zu Uganda. Die nachträgliche genetische Analyse ergab, dass

6 FORSCHUNG
– AKTUELL



Konstruktion und Anwendung von rVSV-ZEBOV, Impfstoff gegen ZEBOV (Typ Zaire Ebolavirus).

(A) Das Ebolavirus trägt auf seiner Oberfläche ein Glykoprotein (GP), welches ihm erlaubt, an menschliche Zellen anzudocken, in sie einzudringen und sich dort zu vermehren. Kanadische Forscher schnitten das Gen für GP heraus und transferierten es in ein Trägervirus.

(B) Dieses heisst Vesicular Stomatitis Virus (VSV) und erzeugt eine Rinderkrankheit. Es kann zwar Menschen infizieren, aber praktisch symptomlos. Das Gen für das VSV-Oberflächenprotein (gelb) wurde ersetzt durch das ZEBOV-GP-Gen (orange).

(C) So entstand das gentechnisch hergestellte (r=recombinant) Virus namens rVSV-ZEBOV, welches einzig ZEBOV-GP auf seiner Oberfläche trägt; alle anderen Komponenten sind VSV-spezifisch. Es kann unmöglich eine Ebola-Erkrankung erzeugen.

(D) Als Impfstoff kann sich rVSV-ZEBOV in menschlichen Zellen vermehren und gilt deshalb als Lebendvaccine, die schon nach einmaliger Injektion eine gute Immunität erzeugt.

(E) Eine Woche nach Impfung finden sich im Serum Antikörper gegen GP, die in Labortests bestimmt werden. Im Hochsicherheitslabor werden auch neutralisierende, gegen das Original-Ebolavirus gerichtete Antikörper bestimmt (siehe Text).

Die Zeichnung wurde 2014 vom Hôpital Universitaire der Genève (HUG) angefertigt mit dem Ziel, den damals noch bevorstehenden Impfversuch bis hin zur Bestimmung der Antikörper zu erklären. (©HUG; ©WHO)

die beiden 2500 km voneinander entfernten Ausbrüche keinen gemeinsamen Ursprung hatten. Und anders als in Equateur liess sich der Ausbruch in Nord-Kivu und der angrenzenden Provinz Ituri bis heute nicht stoppen.

Das Hauptproblem ist die seit Jahren äusserst prekäre humanitäre Lage im Grenzgebiet zu Ruanda und Uganda. Die Menschen dort haben grössere

Sorgen als die Ebola-Epidemie. Malaria und Cholera fordern ein Vielfaches an Opfern. Die Region ist dicht bevölkert, 8 Millionen Menschen leben allein in Nord-Kivu, darunter eine Million Flüchtlinge, und sie wird von Rebellen und kriminellen Banden heimgesucht. Sogar Ebola-Teams wurden angegriffen, und bis jetzt wurden sieben Helfer getötet.

Seit dem 1. August 2018 gibt die WHO jede Woche einen «Situation Report» zur Ebola-Epidemie heraus. Nüchtern und ungeschminkt wird über die gemeinsamen Anstrengungen von WHO, MSF und DRC (Ministry of Health) berichtet. Gemäss Situation Report 58 vom 10. September 2019 sind 3081 Personen erkrankt und 2070 gestorben. Über 200 000 direkte und indirekte Bezugspersonen wurden registriert und geimpft.

Wirksame Therapie verfügbar

Neuerdings ist auch eine wirksame Therapie verfügbar. In einem Experiment von November 2018 bis August 2019 (mit einem ähnlichen ethischen Dilemma wie oben beschrieben) wurden die neu entwickelten Wirkstoffe mAb114 und REGN-EB3 an 700 Patienten getestet. Die vorläufige Auswertung ergab, dass sie die Todesrate bis auf 10 Prozent senken konnten, sofern sie früh genug eingesetzt wurden.

Somit werden künftig alle Patienten einen der zwei Wirkstoffe erhalten, zusammen mit optimierter Pflege. Dies sollte Infizierte motivieren, rasch ein Behandlungszentrum aufzusuchen. Bisher blieben sie oft zuhause, weil die Zentren wegen der hohen Todesrate und der fremden Helfer in Schutzanzügen als bedrohlich empfunden wurden. Nur wenn die Betroffenen von der Hilfe überzeugt sind, werden neue Fälle frühzeitig erkannt und die Ringimpfung akzeptiert.

Schweiz hilft mit

Die Schweiz verfügt im Labor Spiez des Bundesamtes für Bevölkerungsschutz über ein Stufe-4-Hochsicherheitslabor. Olivier Engler, Leiter Virologie, arbeitet am einzigen Ort der Schweiz, wo infektiöse Ebolaviren vermehrt werden dürfen; und eben diese Vermehrung sucht er mit seinen Experimenten zu verhindern. So bestimmte er mit seinem Team im Serum geimpfter Personen neutralisierende (das heisst: die Virusinfektion unterbrechende) Antikörper und unterstützte so die Langzeit-Impfstudie, welche unter der Leitung von Claire-Anne Siegrist am Universitätsspital Genf durchgeführt wurde. Nun ist er auch am Projekt VSV-EBOPPLUS beteiligt.

Engler untersucht auch antivirale Wirkstoffe und hat dazu mit Stefan Kunz vom Institut für Mikrobiologie des Universitätsspitals Lausanne ein neues Forschungsgesuch eingereicht. Auch mit dem Inselspital Bern besteht eine Zusammenarbeit. Die Firma

Janssen Vaccines in Bern (das ehemalige Serum- und Impfinstitut) produziert den alternativen Impfstoff Ad26.ZEBOV.

Mehr noch als in der Forschung spielt die Schweiz eine Rolle in der praktischen Bekämpfung der Epidemie. Manche Freiwillige kommen aus der Schweiz; so berichtete die Aargauer Zeitung beispielsweise am 13. August 2019 über Nadia Kummer aus Bern und ihren Einsatz für MSF in der Provinz Ituri. Die internationalen Hauptquartiere von MSF, WHO und IKRK liegen alle in Genf und koordinieren die Aktivitäten.

Notfall ausgerufen

Die WHO hat die Kompetenz, den internationalen Notfall auszurufen gemäss den 2005 erlassenen Internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV), die für alle 196 Mitgliedstaaten verbindlich sind. Ein IGV-Notfallausschuss mit 11 Spezialisten – präsiert vom Reisemediziner Robert Steffen der Universität Zürich – stellt hierzu Antrag. Wegen damit verbundener Reisebeschränkungen (auch für Helfer) zögerte die WHO lange, aber am 17. Juli dieses Jahres rief sie den Notfall aus. Die WHO hat seit Beginn der Epidemie 170 Millionen US-Dollar aufgewendet und schätzt, dass im zweiten Halbjahr 2019 weitere 300 Millionen US-Dollar nötig sein werden.

Martin Schwyzer

Der Autor ist emeritierter Professor für Virologie an der Universität Zürich.

Der Autor dankt Olivier Engler vom Labor Spiez für wertvolle Informationen und Gabriela Jordan von CH Media für Einblick in ihre Reportage.

Weitere Informationen

Wöchentliche WHO-Berichte zur Ebola-Epidemie: www.who.int/emergencies/diseases/ebola/drc-2019/situation-reports

Henao-Restrepo A.M. 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 Ça Suffit!). *Lancet* 389:505–518.