" The single biggest threat to man's continued dominance on the planet is the virus "

– Joshua Lederberg

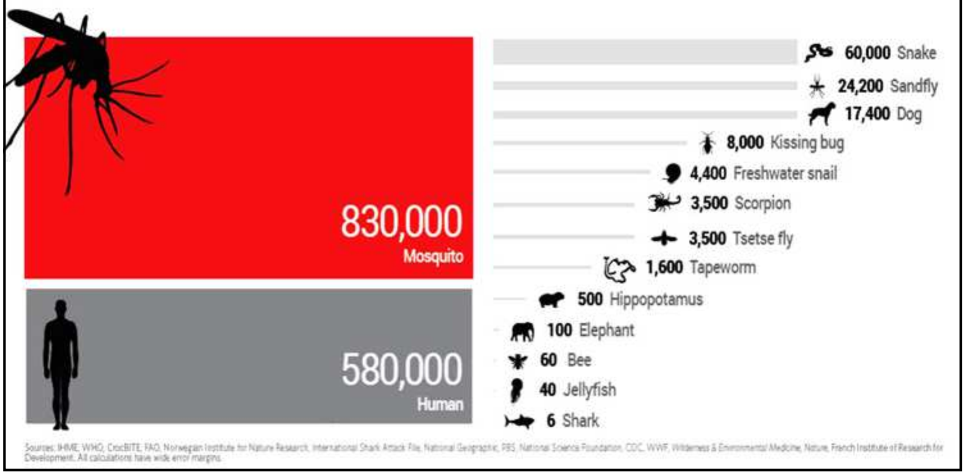
(Nobelpreis für Medizin, 1958)

-1

UND:
Fürchten Sie sich nicht vor Haien….

The World's Deadliest Animals

Number of people killed by animals, 2015



Sources: IHME, WHO, CrocBITE, FAO, Norwegian Institute for Nature Research, International Shark Attack File, National Geographic, PBS, National Science Foundation, CDC, WWF, Wilderness & Environmental Medicine, Nature, French Institute of Research for Development. All calculations have wide error margins.

Wo finde ich aktuelle Daten?

- https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices
- https://www.who.int/csr/don/en/
- https://ecdc.europa.eu/en/home
- https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home
- http://www.promedmail.org/
- https://www.healthmap.org/en/
- NICHT: Kronen-Zeitung….

…die wichtigsten Ausbrüche der letzten 3 Jahre…

- **Dengue**: global/Tropen, Fokus SO-Asien; > 100 Mio Fälle jährlich, ongoing
- **Chikungunya**: seit 2015 S-Amerika; > 2 Mio Fälle gesamt, EU-Fälle (!),ongoing mit leichtem Rückgang
- **Ebola**: 2014/2015 W-Afrika; > 28.000 Fälle; beendet, DRCseit 5/2018 erneut aufgetreten > 3.400 Erkrankungen
- **ZIKA**: seit 2015 S-Amerika; > 1 Mio Fälle; abklingend
- **MERS-CoV**: Beginn 2012 saudiarab.HI; bis dato rd.2.300 Fälle, stabil auf niedr. Niveau
- **2019-nCoV**: neuartiges Betacoronavirus, China, > 50.000 Fälle ongoing
- **Gelbfieber**: 2016 Angola: > 3.900 Fälle, beendet, 2017 Brasilien: > 3.500 Verdachtsfälle, 2018 > 6.500 Verdachtsfälle; 2019 Nigeria etc..

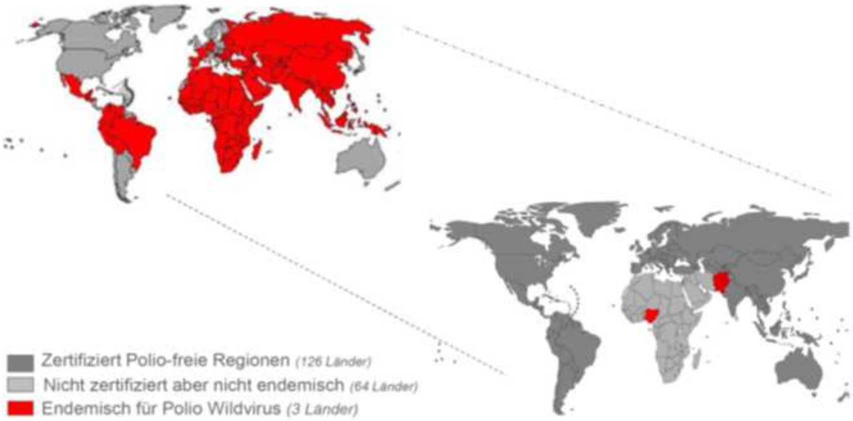
…die wichtigsten Ausbrüche der letzten 3 Jahre…

- **Masern**: EU-Europa, seit Juni 2016; 2017: ca.2 … 4 Tote, Rumänien&Italien als hot spots; 2018: … 82.500 Fälle; 72 Tote; ongoing
- **Diphtherie**: Yemen, Bangladesh un … mehrere tausend Fälle, ongoing
- **Cholera**: Yemen > 2 Mio F … ing, DRC und Kenya: lokale Ausb
- … **und viele ander**
  - **Polio** cVDPV S … igeria, DRC, Philippinen….
  - **Hepatitis**
  - **Pertu**
  - … ia;
  -
  -

Und:
SARS-CoV2 (COVID-19)

Polio

Polio-Eradikation 1988-2016



Zertifiziert Polio-freie Regionen (126 Länder)
Nicht zertifiziert aber nicht endemisch (64 Länder)
Endemisch für Polio Wildvirus (3 Länder)

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

© WHO 2016. All rights reserved

Polio

POLIO GLOBAL ERADICATION INITIATIVE
every last child

http://www.polioeradication.org/

1994: Amerika poliofrei

1999: Wild-Poliovirus Typ 2 Transmission erfolgreich gestoppt

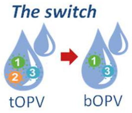
2002: Europa poliofrei

2012: WPV3 zuletzt im November in Nigeria nachgewiesen

Sept 2015: WPV2 eradiziert

2019: WPV3 eradiziert

Problem: circulating vaccine derived polioviruses (cVDPV)



The switch
1
2
3
tOPV
1
3
bOPV

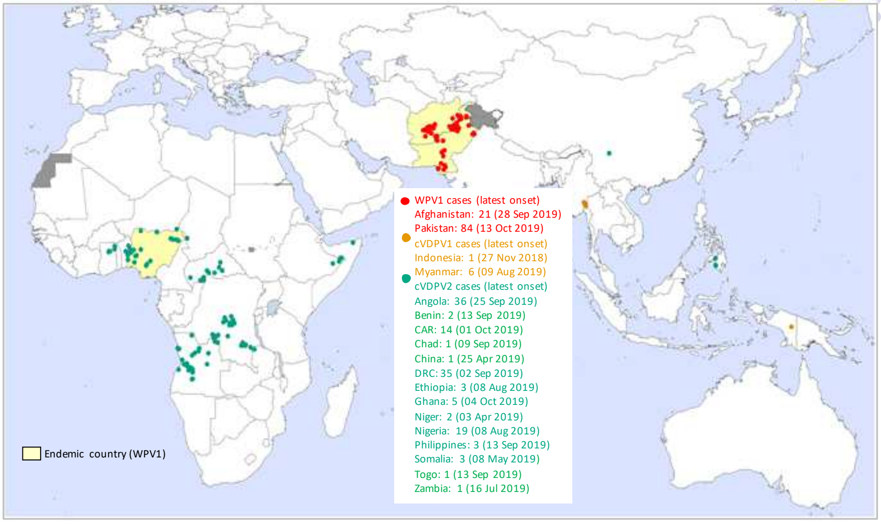
www.who.org

Okt 2015: SAGE Entscheidung ab April 2016 bOPV

cVDPV

- Entsteht in unterimmunisierten Bevölkerungsgruppen durch langanhaltende Zirkulation (meist über 1 Jahr!) eines OPV-Virus in nicht ausreichend geimpften Personen
- „remutiert“ durch die mehrfachen Humanpassagen zu einem (voll) pathogenen Poliovirus
- Kann durch Nachimmunisierung mit OPV rasch gestoppt werden
- Importe denkbar

Global WPV1 & cVDPV Cases[1], Previous 12 Months[2]

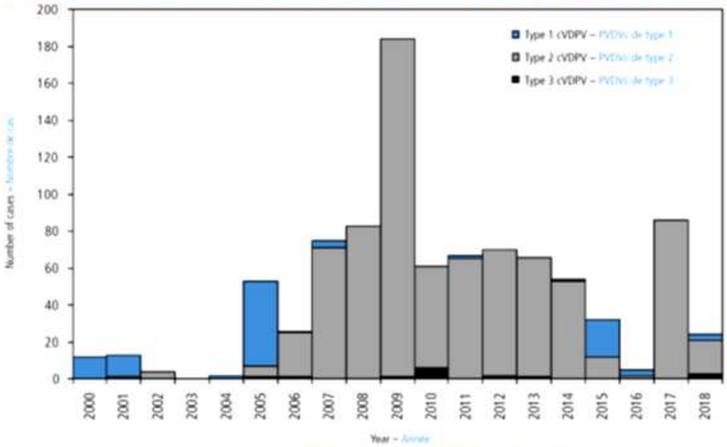

● WPV1 cases (latest onset)
Afghanistan: 21 (28 Sep 2019)
Pakistan: 84 (13 Oct 2019)
● cVDPV1 cases (latest onset)
Indonesia: 1 (27 Nov 2018)
Myanmar: 6 (09 Aug 2019)
● cVDPV2 cases (latest onset)
Angola: 36 (25 Sep 2019)
Benin: 2 (13 Sep 2019)
CAR: 14 (01 Oct 2019)
Chad: 1 (09 Sep 2019)
China: 1 (25 Apr 2019)
DRC: 35 (02 Sep 2019)
Ethiopia: 3 (08 Aug 2019)
Ghana: 5 (04 Oct 2019)
Niger: 2 (03 Apr 2019)
Nigeria: 19 (08 Aug 2019)
Philippines: 3 (13 Sep 2019)
Somalia: 3 (08 May 2019)
Togo: 1 (13 Sep 2019)
Zambia: 1 (16 Jul 2019)
🟨 Endemic country (WPV1)

[1]Excludes viruses detected from environmental surveillance; [2]Onset of paralysis 06 Nov 2018 – 05 Nov 2019

Data in WHO HQ as of 05 Nov. 2019

VDPV 2000-2018 (WER 9343, 2018)

Figure 1 Circulating vaccine-derived poliovirus (cVDPV) cases detected worldwide, by serotype, January 2000–June 2018*
Figure 1 Cas de poliovirus circulants dérivés d'une souche vaccinale (PVDVc) détectés dans le monde, par sérotype, janvier 2000-juin 2018*

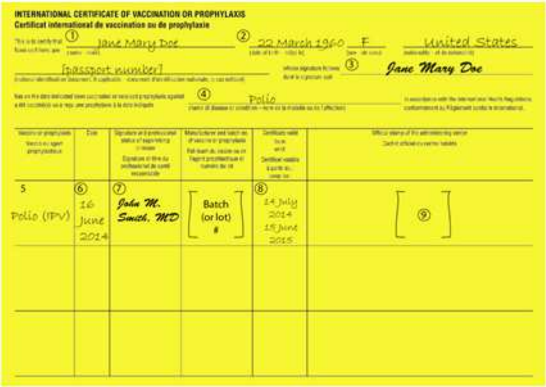


* Data through June 2018 as available by 18 September 2018. – Données jusqu'en juin 2018, disponibles au 18 septembre 2018.

Polio-Reiseimpfung: Vorschriften/Empfehlungen

1. **Pflichtimpfung bei Reise >4Wochen für:**
   Wildvirus oder cVDPV1/3-infizierte Länder mit Risiko der internat. Ausbreitung:
   dzt. Pakistan, Afghanistan, Nigeria, Indonesien,Malaysia, Myanmar, Philippinen
   CAVE: Impfung wird bei Ausreise (!!) kontrolliert, darf nicht älter als 1 Jahr sein!
2. **Impfempfehlung bei Reise > 4 Wochen:**
   Mit cVDPV2 infizierte Länder mit Risiko der internat. Ausbreitung:
   dzt. Äthiopien, Angola,Benin, Elfenbeinküste, China, Ghana, Kamerun, DRC, Mozambique, Niger, Nigeria, Philippinen, Sambia, Somalia, Togo, Tschad, ZAR
3. **Impfempfehlung allgemein**:
   Nichtinfizierte, aber gefährdete Länder:
   dzt. Kenia, Papua Neuguinea

temporäre Polioimpfpflicht - Dokumentation



INTERNATIONAL CERTIFICATE OF VACCINATION OR PROPHYLAXIS
Certificat international de vaccination ou de prophylaxie

① Jane Mary Doe ② 22 March 1960 F United States
[passport number] ③ *Jane Mary Doe*
④ Polio

5 Polio (IPV)	⑥ 16 June 2014	⑦ *John M. Smith, MD*	[Batch (or lot) #]	⑧ 14 July 2014 15 June 2015	[⑨]

www.cdc.gov

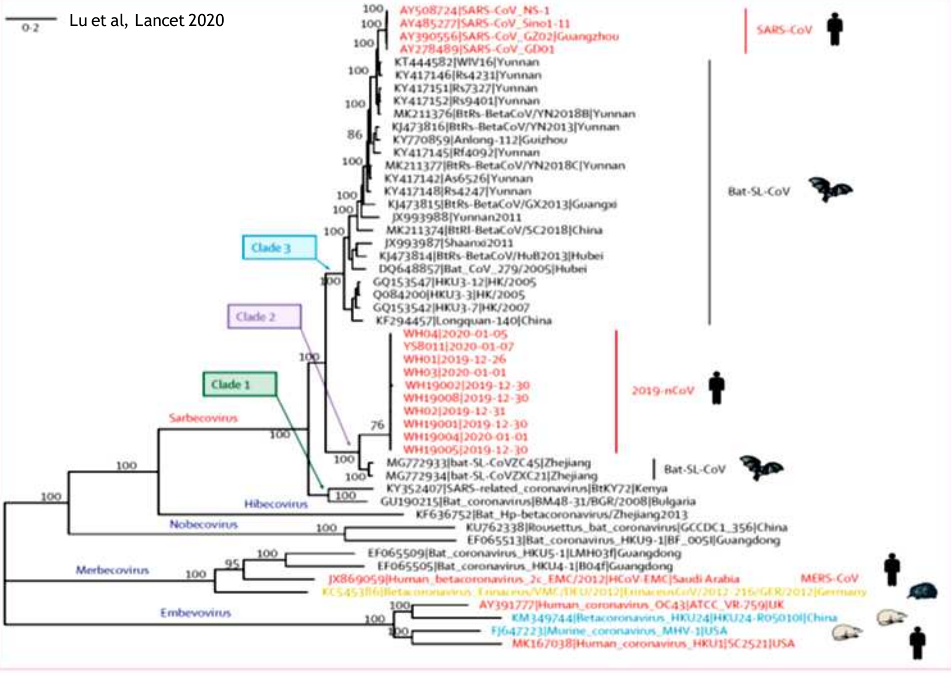
Gelbfieber

Details bei Reiseimpfungen

SARS,MERS, nCoV

Das Coronavirus-Kartell…

Lu et al, Lancet 2020


0·2
100
100
100
AY508724|SARS-CoV_NS-1
AY485277|SARS-CoV_Sino1-11
AY390556|SARS-CoV_GZ02|Guangzhou
AY278489|SARS-CoV_GD01
SARS-CoV
KT444582|WIV16|Yunnan
100
KY417146|Rs4231|Yunnan
KY417151|Rs7327|Yunnan
100
KY417152|Rs9401|Yunnan
MK211376|BtRs-BetaCoV/YN2018B|Yunnan
86
KJ473816|BtRs-BetaCoV/YN2013|Yunnan
KY770859|Anlong-112|Guizhou
KY417145|Rf4092|Yunnan
100
MK211377|BtRs-BetaCoV/YN2018C|Yunnan
KY417142|As6526|Yunnan
KY417148|Rs4247|Yunnan
Bat-SL-CoV
100
100
KJ473815|BtRs-BetaCoV/GX2013|Guangxi
JX993988|Yunnan2011
100
MK211374|BtRl-BetaCoV/SC2018|China
Clade 3
JX993987|Shaanxi2011
KJ473814|BtRs-BetaCoV/HuB2013|Hubei
DQ648857|Bat_CoV_279/2005|Hubei
100
GQ153547|HKU3-12|HK/2005
Q084200|HKU3-3|HK/2005
GQ153542|HKU3-7|HK/2007
KF294457|Longquan-140|China
Clade 2
WH04|2020-01-05
YS8011|2020-01-07
WH01|2019-12-26
WH03|2020-01-01
100
Clade 1
WH19002|2019-12-30
WH19008|2019-12-30
2019-nCoV
WH02|2019-12-31
Sarbecovirus
76
WH19001|2019-12-30
WH19004|2020-01-01
100
WH19005|2019-12-30
100
MG772933|bat-SL-CoVZC45|Zhejiang
100
MG772934|bat-SL-CoVZXC21|Zhejiang
Bat-SL-CoV
100
KY352407|SARS-related_coronavirus|BtKY72|Kenya
100
GU190215|Bat_coronavirus|BM48-31/BGR/2008|Bulgaria
Hibecovirus
KF636752|Bat_Hp-betacoronavirus/Zhejiang2013
Nobecovirus
100
KU762338|Rousettus_bat_coronavirus|GCCDC1_356|China
EF065513|Bat_coronavirus_HKU9-1|BF_005I|Guangdong
100
EF065509|Bat_coronavirus_HKU5-1|LMH03f|Guangdong
95
EF065505|Bat_coronavirus_HKU4-1|B04f|Guangdong
Merbecovirus
100
JX869059|Human_betacoronavirus_2c_EMC/2012|HCoV-EMC|Saudi Arabia
MERS-CoV
KC545386|Betacoronavirus_Erinaceus/VMC/DEU/2012|ErinaceusCoV/2012-216/GER/2012|Germany
100
AY391777|Human_coronavirus_OC43|ATCC_VR-759|UK
Embevovirus
100
KM349744|Betacoronavirus_HKU24|HKU24-R05010I|China
100
FJ647223|Murine_coronavirus_MHV-1|USA
MK167038|Human_coronavirus_HKU1|SC2521|USA

igure 3: Phylogenetic analysis of full-length genomes of 2019-nCoV and representative viruses of the genus Betacoronavirus
019-nCoV=2019 novel coronavirus. MERS-CoV=Middle East respiratory syndrome coronavirus. SARS-CoV=severe acute respiratory syndrome coronavirus.

MERS CoV

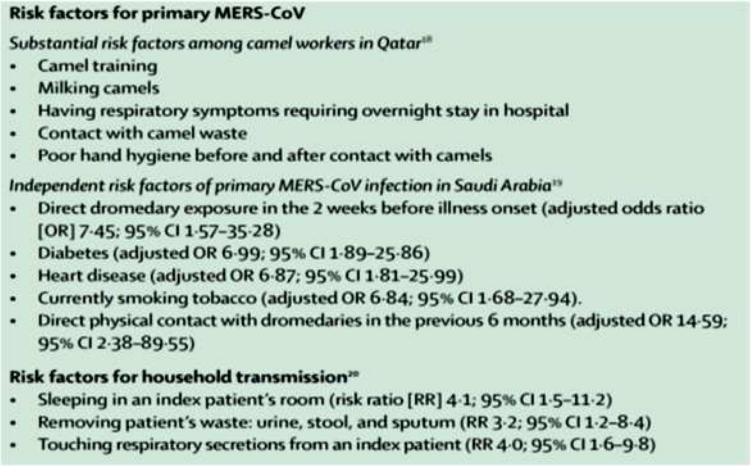
Middle East Respiratory Syndrome
Coronavirus

MERS-CoV

(Middle East Respiratory Syndrome)

- Respiratorische Coronaviruserkrankung
- Zunächst Einzelfälle, dann sukzessive Ausbreitung nahezu auf die gesamte arabische Halbinsel, v.a. Saudi-Arabien
- Anfangs kaum Sekundärfälle, später Trendumkehr: 75% sekundär → human-human Übertragung; v.a. im HCW Bereich und intrafamiliär
- mittlere Infektiosität: Ro~2.5
- Geringe Manifestationsrate (tiefe Lungenabschnitte müssen erreicht werden)
- Typische „Clusterbildung“
- Von 3/2012 bis 3/2020 2554 Fälle/924 Tote (36%)
- Exporte anfangs in viele weitere Länder
- Etablierung einer Infektkette ausserhalb SA-Halbinsel: Süd-Korea (Ausbruch August 2015 beendet)
- Reservoir: Dromedare, ev. auch Fledermausarten
- Nur mehr sporadisches Auftreten mit ca 10 Erkrankungen pro Monat seit 2019

Risikofaktoren für Übertragung



Risk factors for primary MERS-CoV

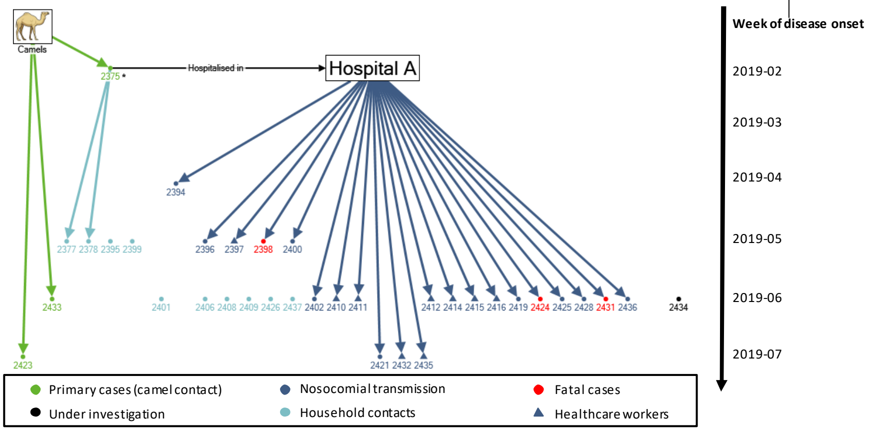
Substantial risk factors among camel workers in Qatar[18]
- Camel training
- Milking camels
- Having respiratory symptoms requiring overnight stay in hospital
- Contact with camel waste
- Poor hand hygiene before and after contact with camels

Independent risk factors of primary MERS-CoV infection in Saudi Arabia[19]
- Direct dromedary exposure in the 2 weeks before illness onset (adjusted odds ratio [OR] 7·45; 95% CI 1·57–35·28)
- Diabetes (adjusted OR 6·99; 95% CI 1·89–25·86)
- Heart disease (adjusted OR 6·87; 95% CI 1·81–25·99)
- Currently smoking tobacco (adjusted OR 6·84; 95% CI 1·68–27·94).
- Direct physical contact with dromedaries in the previous 6 months (adjusted OR 14·59; 95% CI 2·38–89·55)

Risk factors for household transmission[20]
- Sleeping in an index patient's room (risk ratio [RR] 4·1; 95% CI 1·5–11·2)
- Removing patient's waste: urine, stool, and sputum (RR 3·2; 95% CI 1·2–8·4)
- Touching respiratory secretions from an index patient (RR 4·0; 95% CI 1·6–9·8)

Hui et al, LID 2018

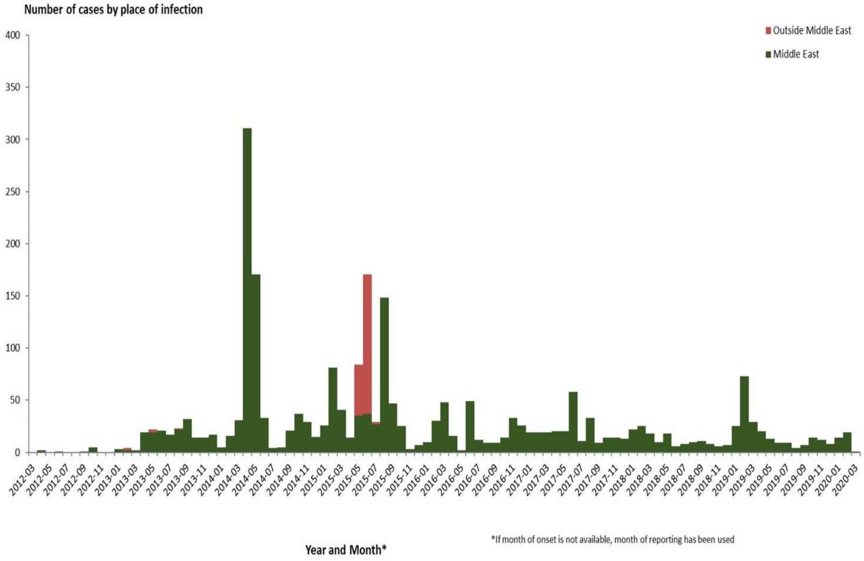
Transmission chain of confirmed cases of MERS-CoV in Wadi Aldwasir, Saudi Arabia, by week of disease onset, weeks 2–7, 2019 (n=35)


Camels
2375 *
Hospitalised in
Hospital A
2394
2377 2378 2395 2399
2396 2397 2398 2400
2433
2401
2406 2408 2409 2426 2437 2402 2410 2411
2412 2414 2415 2416 2419 2424 2425 2428 2431 2436
2434
2423
2421 2432 2435
Week of disease onset
2019-02
2019-03
2019-04
2019-05
2019-06
2019-07
● Primary cases (camel contact)
● Under investigation
● Nosocomial transmission
● Household contacts
● Fatal cases
▲ Healthcare workers

* Following the admission of this patient in Hospital A, several new cases in contact with this hospital have been identified.

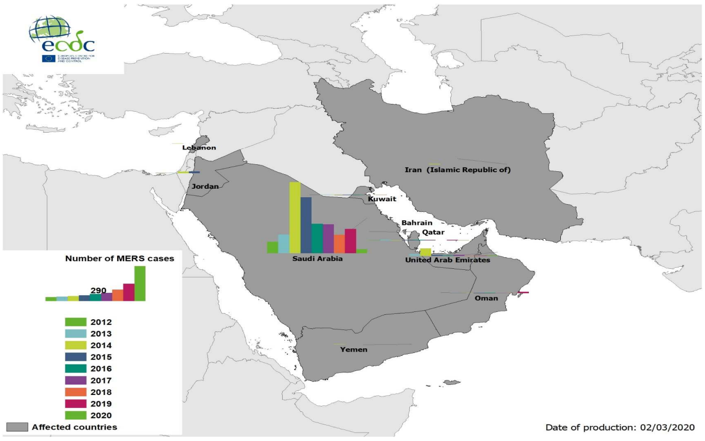
Typischer Transmissionsverlauf bei MERS-CoV INfektionen

Distribution of confirmed cases of MERS-CoV by place of infection and month of onset, March 2012 - 2 March 2020



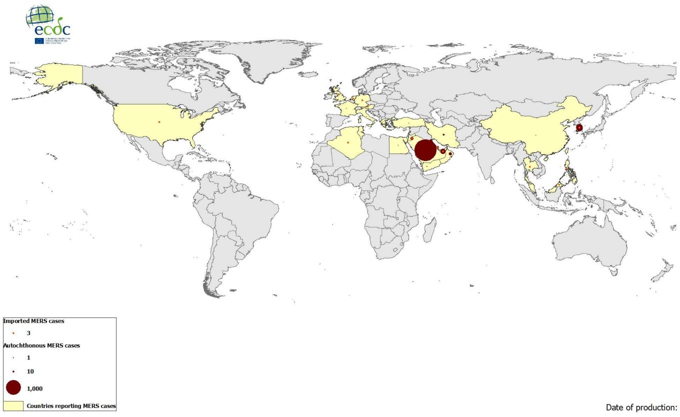
*If month of onset is not available, month of reporting has been used

Geographical distribution of confirmed MERS-CoV cases by country of infection and year, from April 2012 to 2 March 2020


Lebanon
Jordan
Iran (Islamic Republic of)
Kuwait
Bahrain
Qatar
Saudi Arabia
United Arab Emirates
Oman
Yemen
Number of MERS cases
290
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
Affected countries

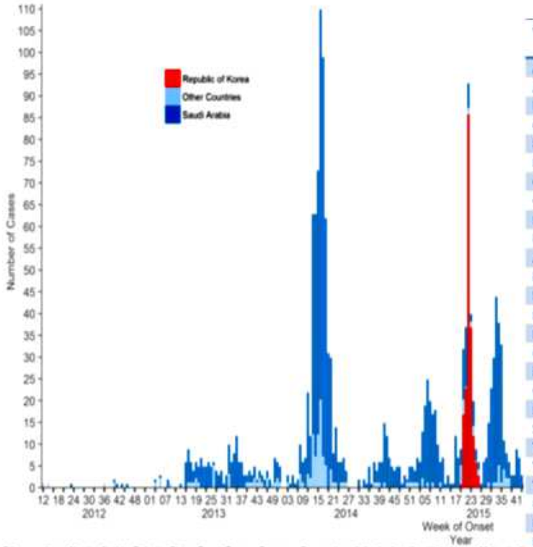
Date of production: 02/03/2020

Geographical distribution of confirmed MERS-CoV cases by reporting country from April 2012 to 2 March 2020



Date of production: 02/03/2020

Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) Summary of Current Situation August 2018



Other countries: Algeria, Austria, Bahrain, China, Egypt, France, Germany, Greece, Iran, Italy, Jordan, Kuwait, Lebanon, Malaysia, N
Emirates, United Kingdom, United States of America, Yemen
Please note that the underlying data is subject to change as the investigations around cases are ongoing. Onset date estimated if no

Country reporting	Number of laboratory-confirmed MERS-CoV cases reported
Algeria	2
Austria	2
Bahrain	1
China	1
Egypt	1
France	2
Germany	3
Greece	1
Iran	6
Italy	1
Jordan	28
Kuwait	4
Lebanon	2
Malaysia	2
Netherlands	2
Oman	11
Philippines	2
Qatar	19
Republic of Korea	185
Saudi Arabia	1,854
Thailand	3
Tunisia	3
Turkey	1
United Kingdom	4
United Arab Emirates	86
United States of America	2
Yemen	1
Total	2,229

Figure 1. Epidemic curve of MERS-CoV human cases* as of 30 June 2018

WHO, risk assessment August 2018

MERS-CoV
(Middle East Respiratory Syndrome)

Beurteilung:

- Wenig relevant im internationalen Reiseverkehr
- Einzelimporte sind denkbar
- Seuchenhygienisch weitgehend unbedeutend, relativ wenig infektiös
- Jedoch: HCW-Übertragung ist bedeutsam bei importierten Einzelfällen
- *Reiseanamnese ist immens wichtig!*

Experimentelle Impfung für Kamele im klinischen Test zu 100% wirksam.
(adjuvanted MERS-CoV Spike protein subunit vaccine, Viruses 2019 11 (3):212)

Impfstoffe

MERS-Kandidatimpfstoffe

Kandidaten (in unmittelbarerNähe zur klin.Prüfung, alle: S-Protein-Vakzinen):

- Rekombinante Masernvakzine (MERS-S Glykoprot.)
- Schimpansen-Adenovirus
- MVA-Vektorvakzine (S-Protein)

Ev. prime-boost mit 2 differenten Impfstoffkandidaten (vgl. Ebola: Ad26 prime - MVA-BN-Filo booster)

Modjarrad et al LID 2019

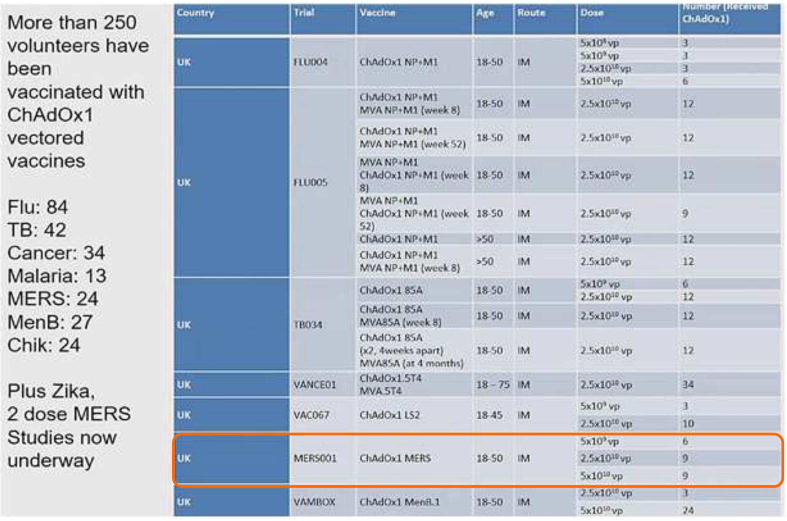
MERS-Kandidatimpfstoff in P I

DNA Impfstoff (WRAIR) Resultate:

- Keine AE-Probleme, geringe Lokalreaktionen
- Gute Immunogenität, sowohl humoral (S1 bindende AK) als auch zellulär (CD8+) bis 1 Jahr postvakzinal
- Immunreaktionen qualitativ ähnlich jener in Seren gesundeter MERS-Patienten. Titer deutlich niedriger
- Keine Efficacy Daten

Modjarrad et al LID 2019

ChAdOx1-Vektorenvakzinen



More than 250 volunteers have been vaccinated with ChAdOx1 vectored vaccines

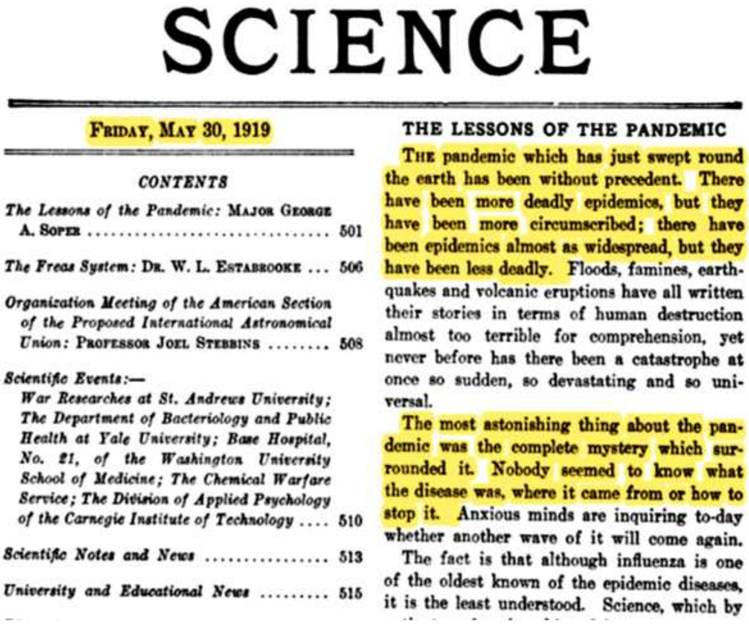
Flu: 84
TB: 42
Cancer: 34
Malaria: 13
MERS: 24
MenB: 27
Chik: 24

Plus Zika, 2 dose MERS Studies now underway

Country	Trial	Vaccine	Age	Route	Dose	Number (Received ChAdOx1)
UK	FLU004	ChAdOx1 NP+M1	18-50	IM	5x10⁸ vp	3
					5x10⁹ vp	3
					2.5x10¹⁰ vp	3
					5x10¹⁰ vp	6
UK	FLU005	ChAdOx1 NP+M1 MVA NP+M1 (week 8)	18-50	IM	2.5x10¹⁰ vp	12
		ChAdOx1 NP+M1 MVA NP+M1 (week 52)	18-50	IM	2.5x10¹⁰ vp	12
		MVA NP+M1 ChAdOx1 NP+M1 (week 8)	18-50	IM	2.5x10¹⁰ vp	12
		MVA NP+M1 ChAdOx1 NP+M1 (week 52)	18-50	IM	2.5x10¹⁰ vp	9
		ChAdOx1 NP+M1	>50	IM	2.5x10¹⁰ vp	12
		ChAdOx1 NP+M1 MVA NP+M1 (week 8)	>50	IM	2.5x10¹⁰ vp	12
UK	TB034	ChAdOx1 85A	18-50	IM	5x10⁹ vp	6
					2.5x10¹⁰ vp	12
		ChAdOx1 85A MVA85A (week 8)	18-50	IM	2.5x10¹⁰ vp	12
		ChAdOx1 85A (x2, 4weeks apart) MVA85A (at 4 months)	18-50	IM	2.5x10¹⁰ vp	12
UK	VANCE01	ChAdOx1.5T4 MVA.5T4	18 – 75	IM	2.5x10¹⁰ vp	34
UK	VAC067	ChAdOx1 LS2	18-45	IM	5x10⁹ vp	3
					2.5x10¹⁰ vp	10
UK	MERS001	ChAdOx1 MERS	18-50	IM	5x10⁹ vp	6
					2.5x10¹⁰ vp	9
					5x10¹⁰ vp	9
UK	VAMBOX	ChAdOx1 MenB.1	18-50	IM	2.5x10¹⁰ vp	3
					5x10¹⁰ vp	24

Courtesy: S.Gilbert, Oxford)

SARS-CoV2/COVID-19



SCIENCE

Friday, May 30, 1919

CONTENTS

The Lessons of the Pandemic: Major George A. Soper ... 501

The Freas System: Dr. W. L. Estabrooke ... 506

Organization Meeting of the American Section of the Proposed International Astronomical Union: Professor Joel Stebbins ... 508

Scientific Events:—
  War Researches at St. Andrews University; The Department of Bacteriology and Public Health at Yale University; Base Hospital, No. 21, of the Washington University School of Medicine; The Chemical Warfare Service; The Division of Applied Psychology of the Carnegie Institute of Technology ... 510

Scientific Notes and News ... 513

University and Educational News ... 515

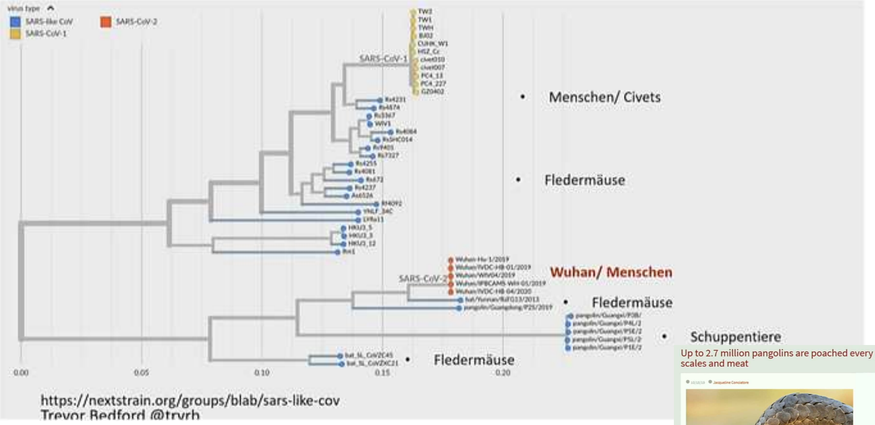
THE LESSONS OF THE PANDEMIC

The pandemic which has just swept round the earth has been without precedent. There have been more deadly epidemics, but they have been more circumscribed; there have been epidemics almost as widespread, but they have been less deadly. Floods, famines, earthquakes and volcanic eruptions have all written their stories in terms of human destruction almost too terrible for comprehension, yet never before has there been a catastrophe at once so sudden, so devastating and so universal.

The most astonishing thing about the pandemic was the complete mystery which surrounded it. Nobody seemed to know what the disease was, where it came from or how to stop it. Anxious minds are inquiring to-day whether another wave of it will come again.

The fact is that although influenza is one of the oldest known of the epidemic diseases, it is the least understood. Science, which by

Woher kommt SARS-CoV2

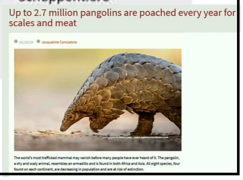

virus type
🟦 SARS-like CoV
🟨 SARS-CoV-1
🟥 SARS-CoV-2
SARS-CoV-1
TW2
TW1
TWH
BJ02
CUHK_W1
HSZ_Cc
civet010
civet007
PC4_13
PC4_227
GZ0402
Rs4231
Rs4874
Rs3367
WIV1
Rs4084
RsSHC014
Rs9401
Rs7327
Rs4255
Rs4081
Rs672
Rs4237
As6526
Rf4092
YNLF_34C
LYRa11
HKU3_5
HKU3_3
HKU3_12
Rm1
SARS-CoV-2
Wuhan-Hu-1/2019
Wuhan/IVDC-HB-01/2019
Wuhan/WIV04/2019
Wuhan/IPBCAMS-WH-01/2019
Wuhan/IVDC-HB-04/2020
bat/Yunnan/RaTG13/2013
pangolin/Guangdong/P2S/2019
pangolin/Guangxi/P3B/
pangolin/Guangxi/P4L/2
pangolin/Guangxi/P5E/2
pangolin/Guangxi/P5L/2
pangolin/Guangxi/P1E/2
bat_SL_CoVZC45
bat_SL_CoVZXC21
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20

- Menschen/ Civets
- Fledermäuse

Wuhan/ Menschen

- Fledermäuse
- Schuppentiere
- Fledermäuse

https://nextstrain.org/groups/blab/sars-like-cov
Trevor Bedford @trvrb



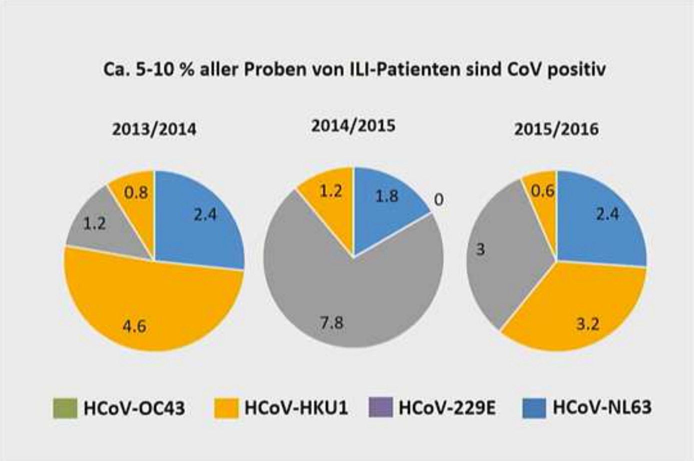
Up to 2.7 million pangolins are poached every year for scales and meat

10/15/19 Jacqueline Conciatore

The world's most trafficked mammal may vanish before many people have ever heard of it. The pangolin, a shy and scaly animal, resembles an armadillo and is found in both Africa and Asia. All eight species, four found on each continent, are decreasing in population and are at risk of extinction.

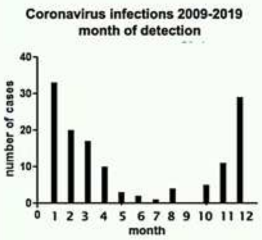
Die „Harmlosen“: Endemische Coronaviren

Ca. 5-10 % aller Proben von ILI-Patienten sind CoV positiv



Österreich

Vorkommen von respiratorischen Coronaviren
Nachweis 2009-2019 am Zentrum für Virologie (n=135)



Altersverteilung:

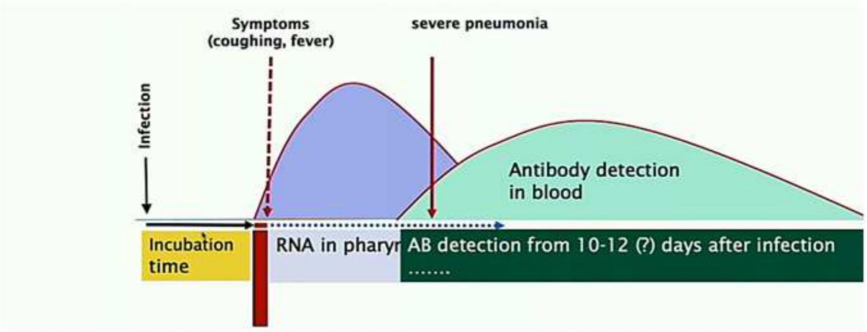
33% jünger als 1 Jahr
48% jünger als 3 Jahre

13% älter als 60

Courtesy: E.Puchhammer-Stöckl, Wien

Diagnostik

SARS-CoV2: Diagnostik


Symptoms
(coughing, fever)
severe pneumonia
Infection
Antibody detection
in blood
Incubation
time
RNA in pharyn
AB detection from 10-12 (?) days after infection
....

Courtesy: E.Puchhammer-Stöckl, Wien

COVID-19: Tests für Akutdiagnostik

- Real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR), verwendet
  - 3 Primer und Probensets um drei Regionen im SARS-CoV2 Nukleokapsid (N)
  - Und 1 Primer und Probenset für humane Rnase P (RP) in einer Probe zu identifizieren
- Abstriche aus Nasopharynx (besonders am Infektionsbeginn) oder Sputum (im späteren Verlauf, sowie BAL)
- Reverse Transkription in cDNA, Amplifikation, Fluoreszenzablesung
- Positiv- und Negativkontrolle läuft mit
- Sehr sensitiv, sehr spezifisch, falsch positiv in wenigen Fällen (<5%)
- Virusausscheidung: 1-2 Tage vor bis 10-14 Tage (in schweren Fällen länger) nach Symptombeginn

COVID-19: Tests für Diagnostik und Prävalenz

- Für die Bestimmung unerkannter (weil asymptomatischer) Fälle eignen sich in erster Linie Immunoassays
- Vielzahl von Tests verfügbar (>>100!!), meist ELISA
  - Tests auf virale Antigene (noch nicht verfügbar)
  - IgM, IgG oder Kombi-Tests (cave: erst ab dem 7.-10. Tag positiv)
  - Rapid diagnostic tests (tw. auch mit Influenza), tw. immunchromatografisch
- Haken: Tests meist nicht validiert, Spezifität schwankt sehr stark (tw. unter 85%)
- Liste: https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/

Einsatz von AK-Schnelltests

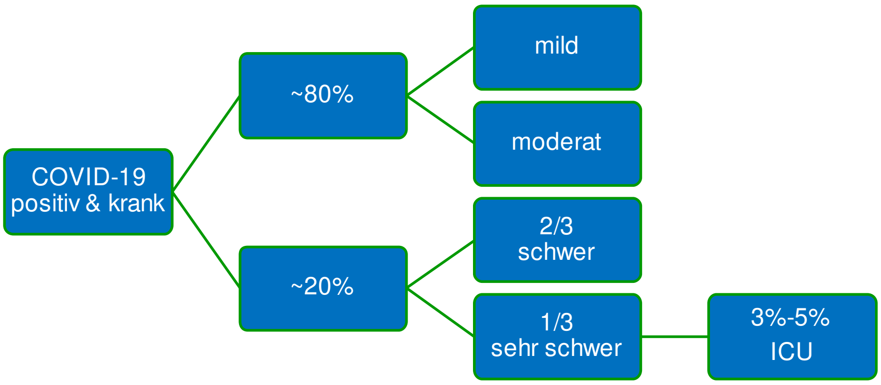
Personengruppe	Empfehlung für AK-Schnelltests auf Personenebene	Interpretation eines pos. Ergebnisses	Interpretation eines neg. Ergebnisses
Testung von Menschen mit COVID19- artigen Infektzeichen	**Empfehlung für AK-Schnelltests nicht gegeben. Personen sollen sofort mit PCR-Test getestet werden.**	Wahrscheinlichkeit für falsch positives Ergebnis ist gegeben, daher Verifizierung durch PCR-Test notwendig! Quaratäne bis zur Bestätigung.	Wahrscheinlichkeit für falsch negatives Ergebnis gegeben und gefährlich. AK- Schnelltests erfassen Infektionen erst ab 5-10 Tag der Infektion. Verifizierung durch PCR-Test notwendig! Quarantäne bis zur Bestätigung.
Testung von Menschen, die aktuell keine Symptome haben und die vermuten eine COVID19-Infektion durchgemacht zu haben	**Empfehlung für AK-Schnelltests nicht gegeben.**	Wahrscheinlichkeit für falsch positives Ergebnis schwankt je nach Durchseuchung der Lebensregion zwischen 10 und 80% (!), d.h. große Gefahr, dass sich Menschen in falscher Sicherheit wiegen! D.h. alle Schutzmaßnahmen weiterhin aufrechterhalten und auf validierte Tests warten bzw. Verifizierung des Ergebnisses durch ELISA (wenn verfügbar).	Auch die Wahrscheinlichkeit für falsch negative Ergebnisse ist hier sehr heterogen, ein Hinweis auf noch nicht durchgemachte Infektion bzw. dass die Infektion erst 5-7 Tage zurückliegt, liegt aber vor. D.h. Aufrechterhaltung aller Schutzmaßnahmen wie bisher.
Testung von Menschen, die aktuell keine Symptome haben und auch nie an sich beobachtet haben	**Empfehlung für AK-Schnelltests nicht gegeben.**	Wahrscheinlichkeit für falsch positives Ergebnis schwankt je nach Durchseuchung der Lebensregion zwischen 10 und 80% (!), d.h. große Gefahr, dass sich Menschen in falscher Sicherheit wiegen! D.h. alle Schutzmaßnahmen weiterhin aufrechterhalten und auf validierte Tests warten bzw. Verifizierung des Ergebnisses durch ELISA (wenn verfügbar).	Auch die Wahrscheinlichkeit für falsch negative Ergebnisse noch vorhanden, ein Hinweis auf noch nicht durchgemachte Infektion bzw. dass die Infektion erst 5-7 Tage zurückliegt, liegt aber vor. D.h. Aufrechterhaltung aller Schutzmaßnahmen wie bisher.

Klinik

Klinik

- Ro um 2,5 - nicht genau bekannt, Dunkelziffer!
- IKZ 2-14 Tage
- Manifestationsindex 58%
- Überwiegend (>80%) leichte Verläufe mit grippeähnlichen Symptomen
- schwere Verläufe bei < 20%; Pneumonien;
- CFR steigt bei Personen mit Grundkrankheiten (Diabetes, Nierenleiden etc);
  - Letalität 0,2-5/1000 (ähnlich saisonaler Influenza), damit vermutlich deutlich niedriger als für SARS (~10%) oder MERS (~30%)

Klinischer Verlauf von COVID-19



COVID-19 positiv & krank

~80%

mild

moderat

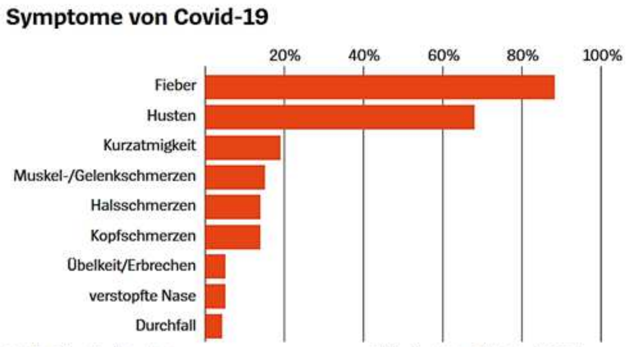
~20%

2/3 schwer

1/3 sehr schwer

3%-5% ICU

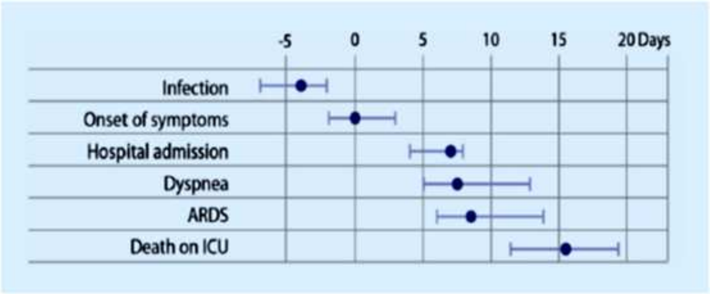
Symptome



Quelle: Robert Koch-Institut

*laborbestätigte Fälle, Stand 20. Februar

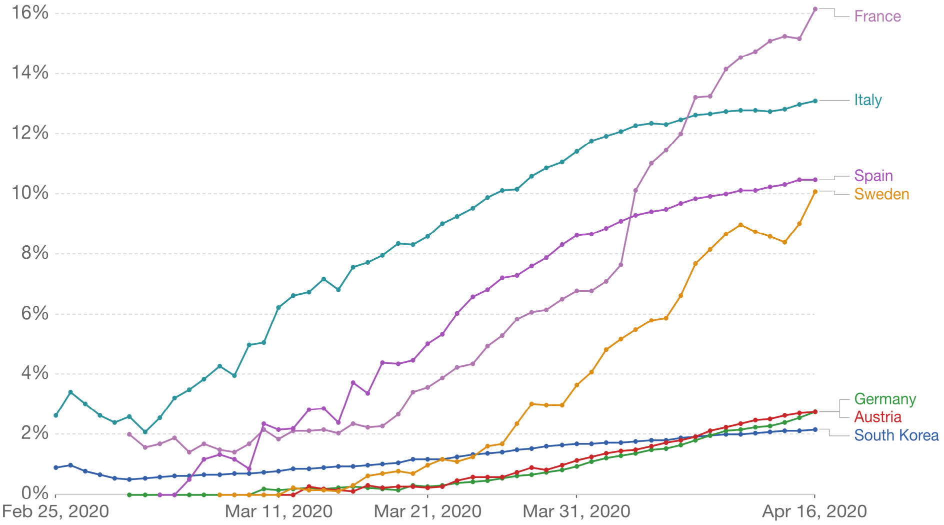
Klinische Chronologie



Thomas-Rüddel et al., Anaesthesist, 2020

Case fatality rate of the ongoing COVID-19 pandemic

The Case Fatality Rate (CFR) is the ratio between confirmed deaths and confirmed cases.
During an outbreak of a pandemic the CFR is a poor measure of the mortality risk of the disease. We explain this in detail at OurWorldInData.org/Coronavirus



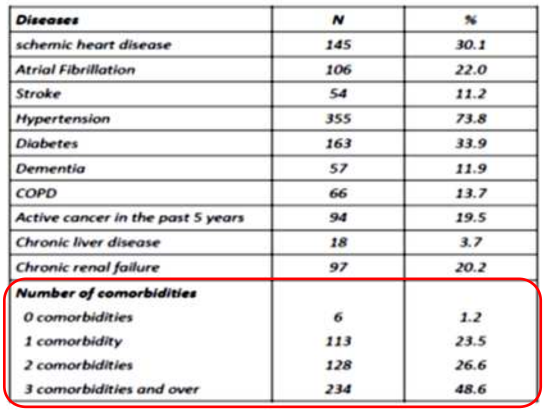
Source: European CDC – Situation Update Worldwide – Last updated 16th April, 11:30 (London time)
Note: Only countries with more than 100 confirmed cases are included.

OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

Komorbiditäten

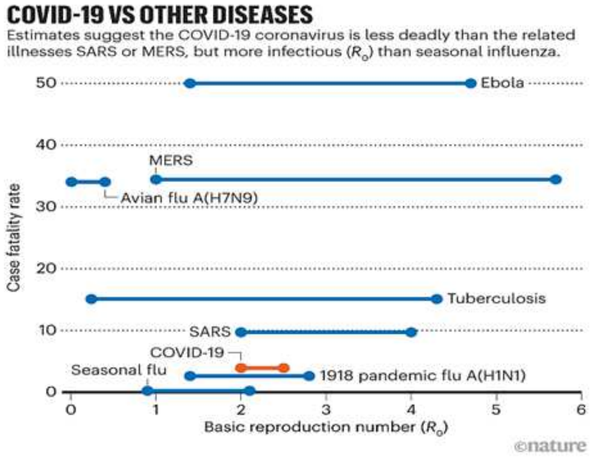
Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy
Report based on available data on March 20th, 2020

Table 1. Most common comorbidities observed in COVID-19 positive deceased patients



Diseases	N	%
schemic heart disease	145	30.1
Atrial Fibrillation	106	22.0
Stroke	54	11.2
Hypertension	355	73.8
Diabetes	163	33.9
Dementia	57	11.9
COPD	66	13.7
Active cancer in the past 5 years	94	19.5
Chronic liver disease	18	3.7
Chronic renal failure	97	20.2
Number of comorbidities		
0 comorbidities	6	1.2
1 comorbidity	113	23.5
2 comorbidities	128	26.6
3 comorbidities and over	234	48.6

CFR im Vergleich



COVID-19 VS OTHER DISEASES

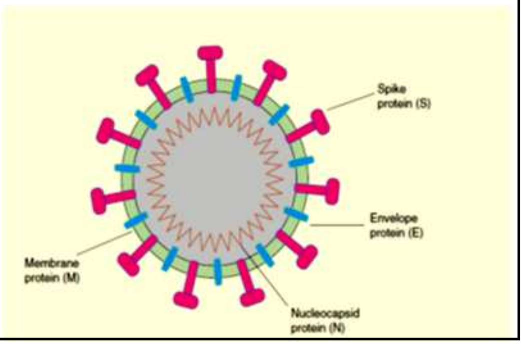
Estimates suggest the COVID-19 coronavirus is less deadly than the related illnesses SARS or MERS, but more infectious (R_0) than seasonal influenza.

Impfstoffe

COVID-19: essentials für Impfstoffentwicklung

CoV haben 3 große Gruppen von Proteinen:

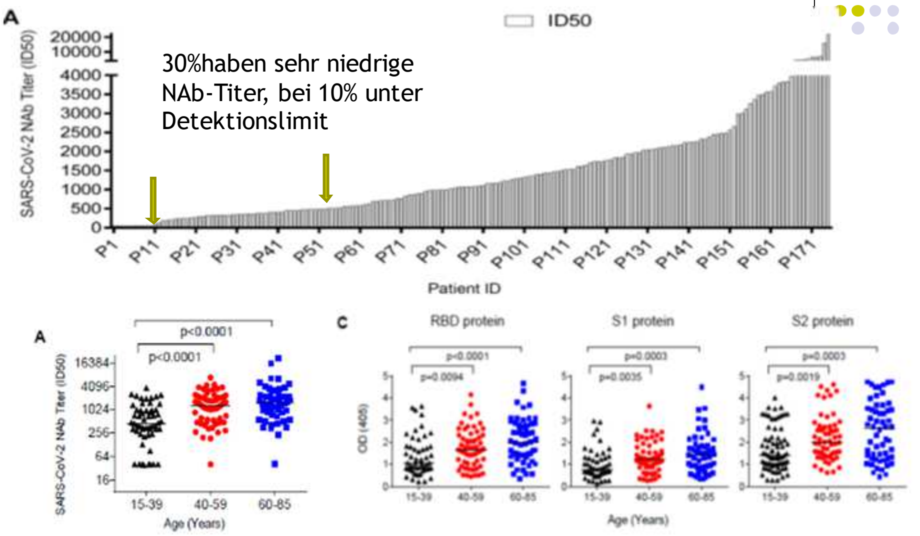
- **Spike**: unterteilt in S1 (Rezeptor-Bindungsdomain, variabel) gut immunogen, S2 (mediiert Zelleintritt), konserviert, gut immunogen
- **N-Strukturproteine**: Nukleokapsid (N),Matrix (M),Envelope (E)
- ***S und N hochimmunogen, gute T-Zell-Antwort***
- **Enzymatisch aktive Proteine:** nsp14, nsp16
  - Beide Gruppen hoch-konserviert, geringe Mutationen möglich



Menachery et al, COV 2017
Zhang et al, Exp.Rev.Vacc.2014

Neutralisierende Antikörperantwort

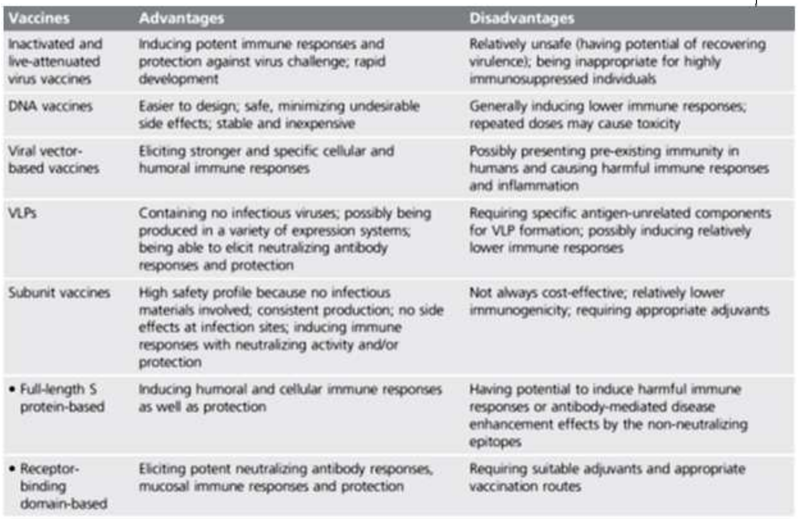
(Wu, F et al, 2020; 175 genesene Patienten)



30%haben sehr niedrige NAb-Titer, bei 10% unter Detektionslimit

Ältere haben höhere NAb-Titer, und zwar in allen gemessenen Kategorien (RBD, S1 und S2 Protein

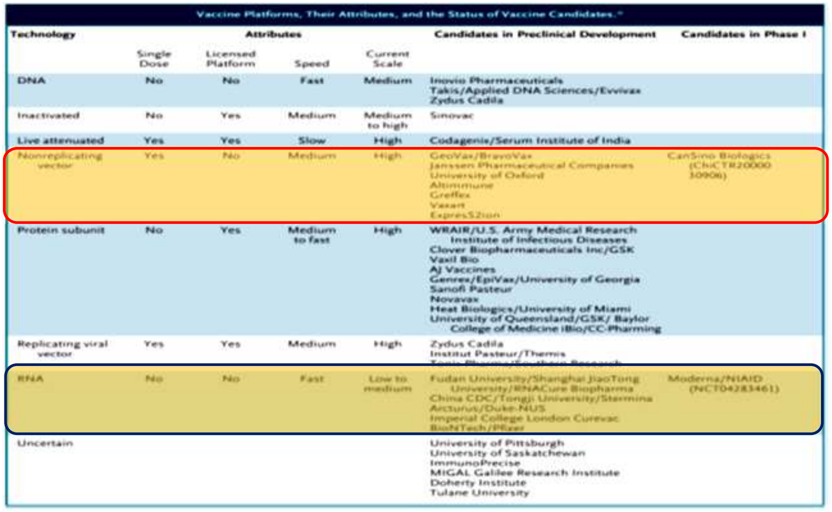
Potentielle Impfstoffkandidaten für CoV: Stärken und Schwächen



Vaccines	Advantages	Disadvantages
Inactivated and live-attenuated virus vaccines	Inducing potent immune responses and protection against virus challenge; rapid development	Relatively unsafe (having potential of recovering virulence); being inappropriate for highly immunosuppressed individuals
DNA vaccines	Easier to design; safe, minimizing undesirable side effects; stable and inexpensive	Generally inducing lower immune responses; repeated doses may cause toxicity
Viral vector-based vaccines	Eliciting stronger and specific cellular and humoral immune responses	Possibly presenting pre-existing immunity in humans and causing harmful immune responses and inflammation
VLPs	Containing no infectious viruses; possibly being produced in a variety of expression systems; being able to elicit neutralizing antibody responses and protection	Requiring specific antigen-unrelated components for VLP formation; possibly inducing relatively lower immune responses
Subunit vaccines	High safety profile because no infectious materials involved; consistent production; no side effects at infection sites; inducing immune responses with neutralizing activity and/or protection	Not always cost-effective; relatively lower immunogenicity; requiring appropriate adjuvants
• Full-length S protein-based	Inducing humoral and cellular immune responses as well as protection	Having potential to induce harmful immune responses or antibody-mediated disease enhancement effects by the non-neutralizing epitopes
• Receptor-binding domain-based	Eliciting potent neutralizing antibody responses, mucosal immune responses and protection	Requiring suitable adjuvants and appropriate vaccination routes

Zhang et al, ExpRev.Vacc. 2014

COVID-19
Entwicklungsprogramme f. Impfstoffe

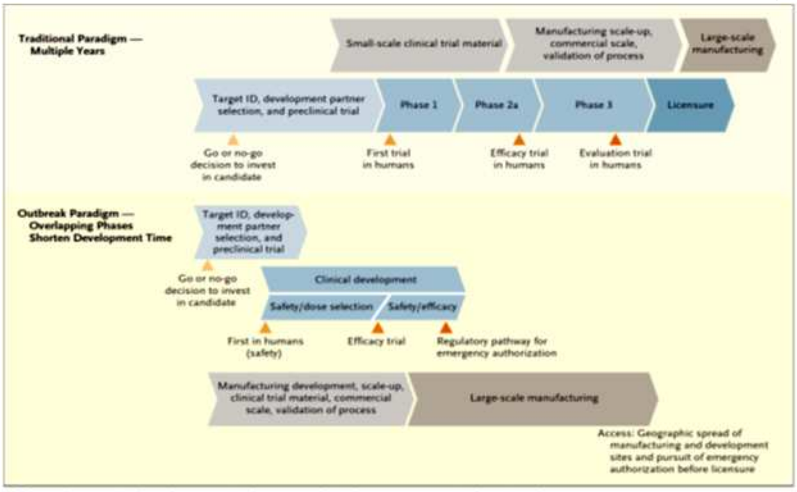


Vaccine Platforms, Their Attributes, and the Status of Vaccine Candidates.*

Technology	Attributes				Candidates in Preclinical Development	Candidates in Phase I
	Single Dose	Licensed Platform	Speed	Current Scale		
DNA	No	No	Fast	Medium	Inovio Pharmaceuticals Takis/Applied DNA Sciences/Evvivax Zydus Cadila	
Inactivated	No	Yes	Medium	Medium to high	Sinovac	
Live attenuated	Yes	Yes	Slow	High	Codagenix/Serum Institute of India	
Nonreplicating vector	Yes	No	Medium	High	GeoVax/BravoVax Janssen Pharmaceutical Companies University of Oxford Altimmune Greffex Vaxart ExpresS2ion	CanSino Biologics (ChiCTR2000030906)
Protein subunit	No	Yes	Medium to fast	High	WRAIR/U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases Clover Biopharmaceuticals Inc/GSK Vaxil Bio AJ Vaccines Generex/EpiVax/University of Georgia Sanofi Pasteur Novavax Heat Biologics/University of Miami University of Queensland/GSK/ Baylor College of Medicine iBio/CC-Pharming	
Replicating viral vector	Yes	Yes	Medium	High	Zydus Cadila Institut Pasteur/Themis Tonix Pharma/Southern Research	
RNA	No	No	Fast	Low to medium	Fudan University/Shanghai JiaoTong University/RNACure Biopharma China CDC/Tongji University/Stermina Arcturus/Duke-NUS Imperial College London Curevac BioNTech/Pfizer	Moderna/NIAID (NCT04283461)
Uncertain					University of Pittsburgh University of Saskatchewan ImmunoPrecise MIGAL Galilee Research Institute Doherty Institute Tulane University	

Lurie et al, NEJM,2020

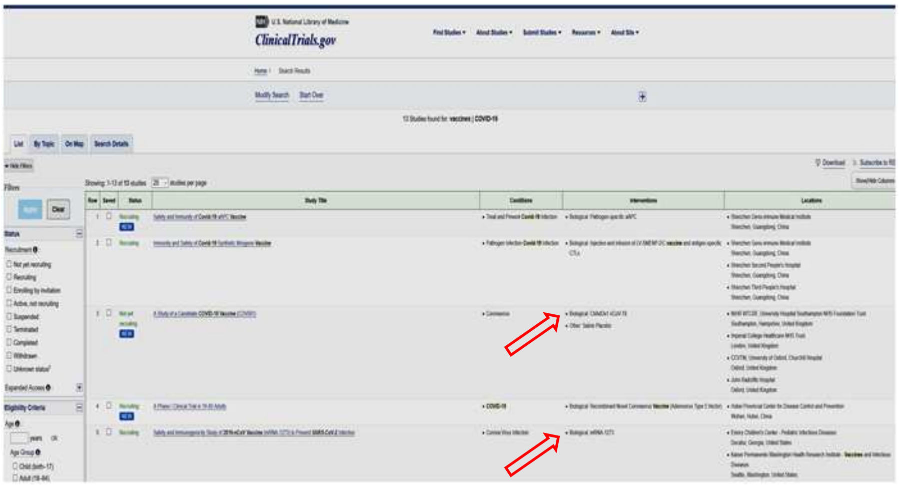
COVID-19
Entwicklungsprogramme f. Impfstoffe


Traditional Paradigm — Multiple Years
Small-scale clinical trial material
Manufacturing scale-up, commercial scale, validation of process
Large-scale manufacturing
Target ID, development partner selection, and preclinical trial
Phase 1
Phase 2a
Phase 3
Licensure
Go or no-go decision to invest in candidate
First trial in humans
Efficacy trial in humans
Evaluation trial in humans
Outbreak Paradigm — Overlapping Phases Shorten Development Time
Target ID, development partner selection, and preclinical trial
Go or no-go decision to invest in candidate
Clinical development
Safety/dose selection
Safety/efficacy
First in humans (safety)
Efficacy trial
Regulatory pathway for emergency authorization
Manufacturing development, scale-up, clinical trial material, commercial scale, validation of process
Large-scale manufacturing
Access: Geographic spread of manufacturing and development sites and pursuit of emergency authorization before licensure

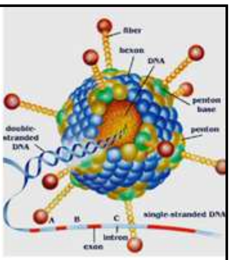
Difference between Traditional Vaccine Development and Development Using a Pandemic Paradigm.

Lurie et al, NEJM,2020

Impfstudien per 31.3.2020


U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov
Find Studies ▾
About Studies ▾
Submit Studies ▾
Resources ▾
About Site ▾
Home
Search Results
Modify Search
Start Over
List
By Topic
On Map
Search Details
Hide Filters
Download
Filters
Apply
Clear
Status
Recruitment
☐ Not yet recruiting
☐ Recruiting
☐ Enrolling by invitation
☐ Active, not recruiting
☐ Suspended
☐ Terminated
☐ Completed
☐ Withdrawn
☐ Unknown status
Expanded Access
Eligibility Criteria
Age
years
Age Group
☐ Child (birth-17)
☐ Adult (18-64)
Row
Saved
Status
Study Title
Conditions
Interventions
Locations

ChAdOx1-MERS: Kandidat (auch) für SARS-CoV2-Vakzine?

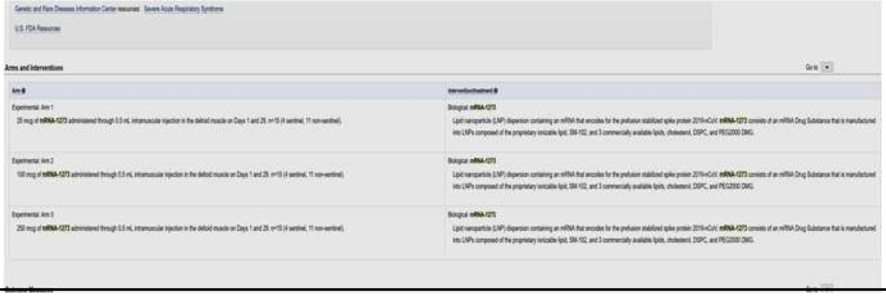


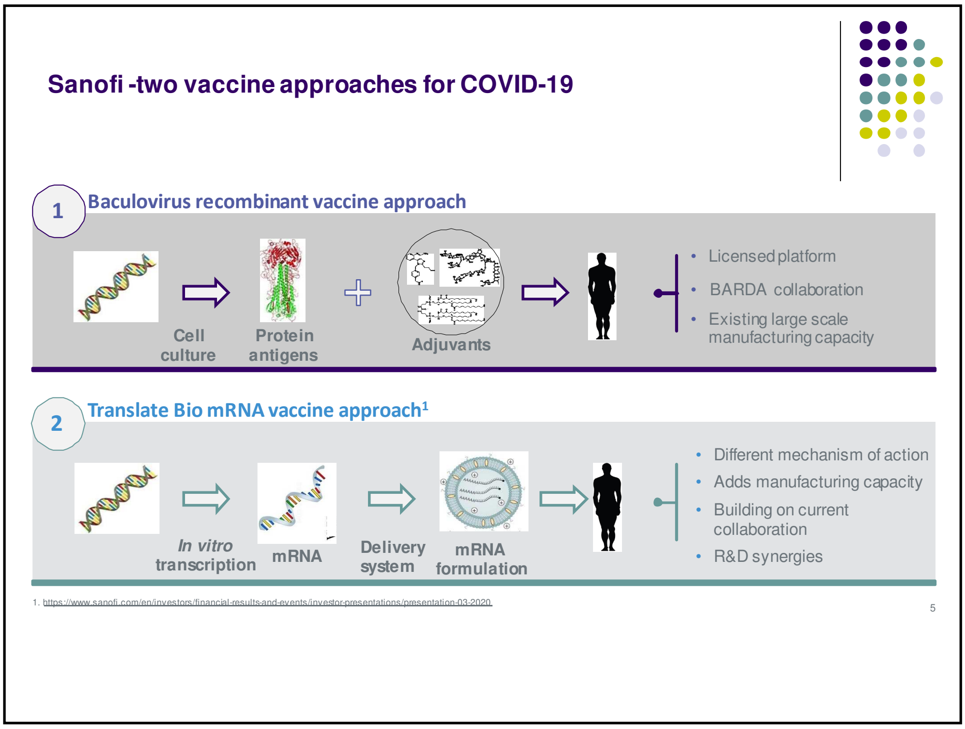
- Schimpansen-Adenovirus Vektor Plattform
  - Replikationsdefizient (Gendefekt)
  - Apathogen, bislang keinerlei safety-Probleme
  - hoch immunogen (T und B Zellimmunität)
  - Keine „natürliche“ Immunität im Humanbereich auch bei Immunität gegen andere Adenoviren
  - Bereits für viele Antigene im Testlauf (Influenza, RVF, TB, ZIKA, CHIK)
- Ähnliche Schimpansen-Adenovirusvektoren (3,7,6,9,32,33,63,68) existieren bereits experimentell (HIV, Flu, Ebola, SARS, HepC, Rabies, RVF, Malaria)
- Eventuelles boosting mit MVA-Vektor, der gleiche AG exprimiert (prime-boost regimen)
- Sowohl im Human- wie auch Veterinärbereich verwendbar

Morris et al, Future Virol, 2016, Alharbi et al, Nat.sci.rep., 2019

SARS-CoV2 mRNA Vakzine

- NIAID funded Studie mit mRNA-Impfstoff (komplettes Spike) von Moderna
- FIM ab 16.3.2020
- 45 Freiwillige, 3 Arme, 2 Impfungen (0-1)





Sanofi -two vaccine approaches for COVID-19

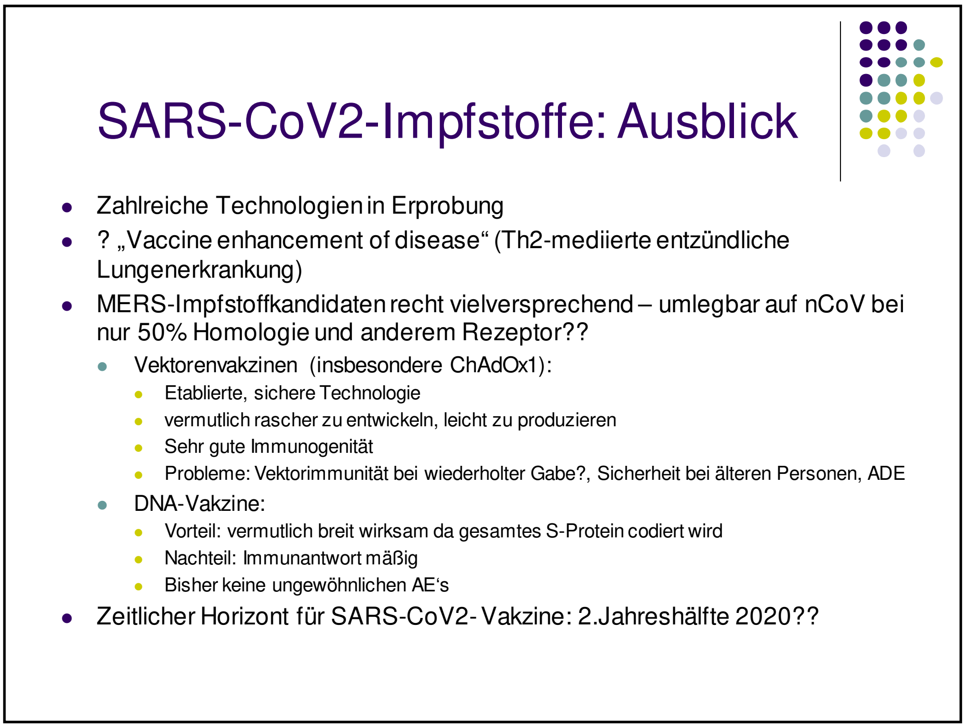
1 **Baculovirus recombinant vaccine approach**

- Licensed platform
- BARDA collaboration
- Existing large scale manufacturing capacity

2 **Translate Bio mRNA vaccine approach**[1]

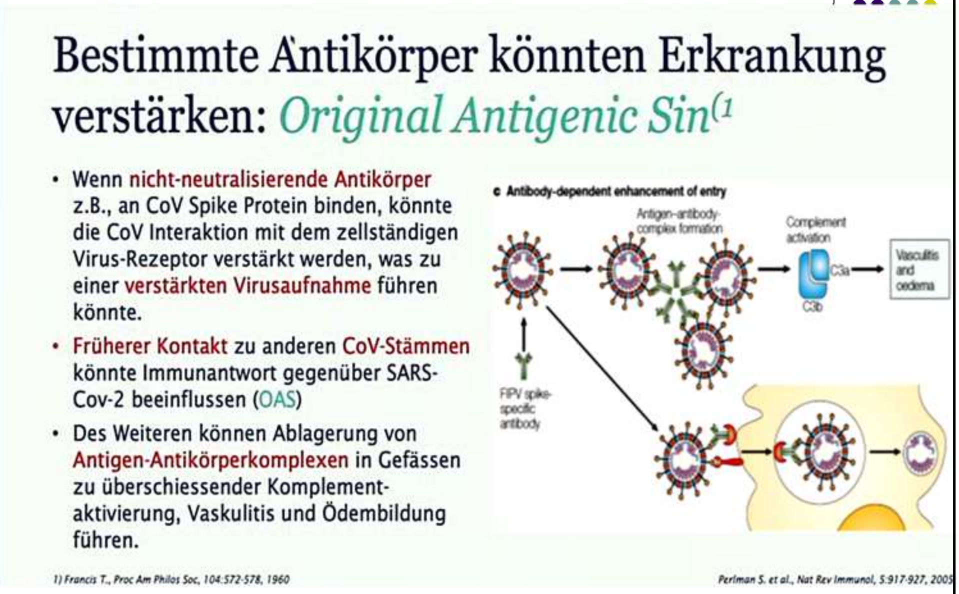
- Different mechanism of action
- Adds manufacturing capacity
- Building on current collaboration
- R&D synergies

[1] https://www.sanofi.com/en/investors/financial-results-and-events/investor-presentations/presentation-03-2020



SARS-CoV2-Impfstoffe: Ausblick

- Zahlreiche Technologien in Erprobung
- ? „Vaccine enhancement of disease“ (Th2-mediierte entzündliche Lungenerkrankung)
- MERS-Impfstoffkandidaten recht vielversprechend – umlegbar auf nCoV bei nur 50% Homologie und anderem Rezeptor??
  - Vektorenvakzinen (insbesondere ChAdOx1):
    - Etablierte, sichere Technologie
    - vermutlich rascher zu entwickeln, leicht zu produzieren
    - Sehr gute Immunogenität
    - Probleme: Vektorimmunität bei wiederholter Gabe?, Sicherheit bei älteren Personen, ADE
  - DNA-Vakzine:
    - Vorteil: vermutlich breit wirksam da gesamtes S-Protein codiert wird
    - Nachteil: Immunantwort mäßig
    - Bisher keine ungewöhnlichen AE‘s
- Zeitlicher Horizont für SARS-CoV2- Vakzine: 2.Jahreshälfte 2020??



Bestimmte Antikörper könnten Erkrankung verstärken: *Original Antigenic Sin*(1

- Wenn nicht-neutralisierende Antikörper z.B., an CoV Spike Protein binden, könnte die CoV Interaktion mit dem zellständigen Virus-Rezeptor verstärkt werden, was zu einer verstärkten Virusaufnahme führen könnte.
- Früherer Kontakt zu anderen CoV-Stämmen könnte Immunantwort gegenüber SARS-Cov-2 beeinflussen (OAS)
- Des Weiteren können Ablagerung von Antigen-Antikörperkomplexen in Gefässen zu überschiessender Komplement-aktivierung, Vaskulitis und Ödembildung führen.

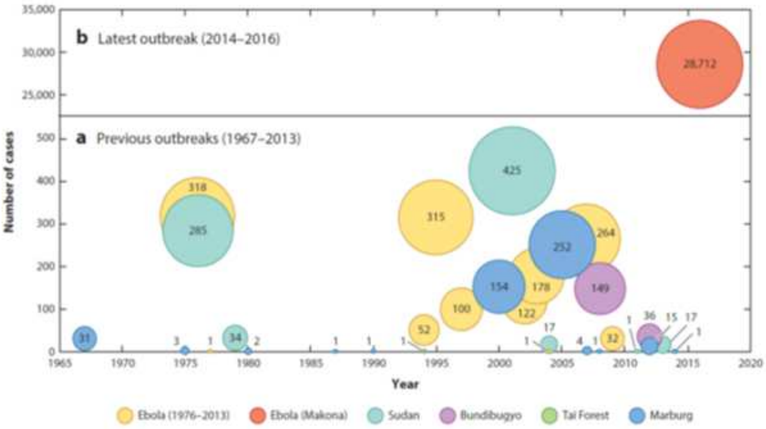
c Antibody-dependent enhancement of entry
Antigen-antibody-complex formation
Complement activation
C3a
C3b
Vasculitis and oedema
FIPV spike-specific antibody

1) Francis T., Proc Am Philos Soc, 104:572-578, 1960

Perlman S. et al., Nat Rev Immunol, 5:917-927, 2005

EBOLA

Ebola-outbreaks



Keshwara et al, Annu.Rev.Med.2017

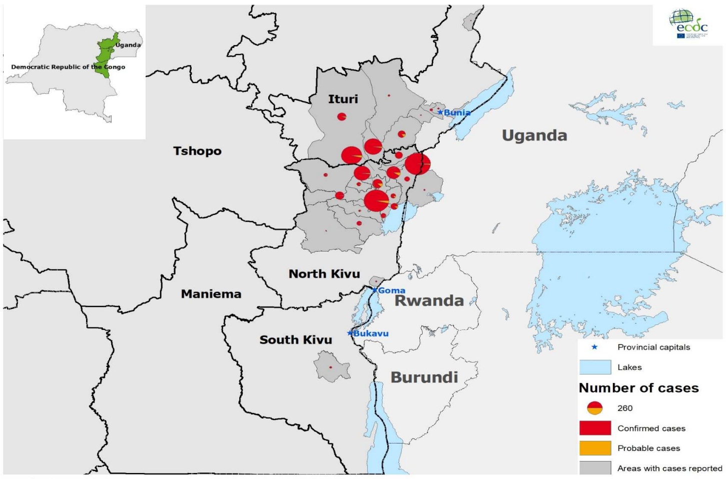
Ebola – Grundlagen IV

- Inkubationszeit: 2-21 Tage, typisch: 8-10 Tage
- Ebola ist hochpathogen, aber nicht hochinfektiös
  - „blutiger" Kontakt nötig
- Klink:
  - plötzlich einsetzendes Fieber mit ausgeprägter allgemeiner Schwäche
  - Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Halsentzündung
  - Kurzfristig gefolgt von Erbrechen, Durchfall, Hautauschlägen, eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion
  - Final mit Blutungsneigung und Organversagen

DRC Ausbruch 2018/2019/2020

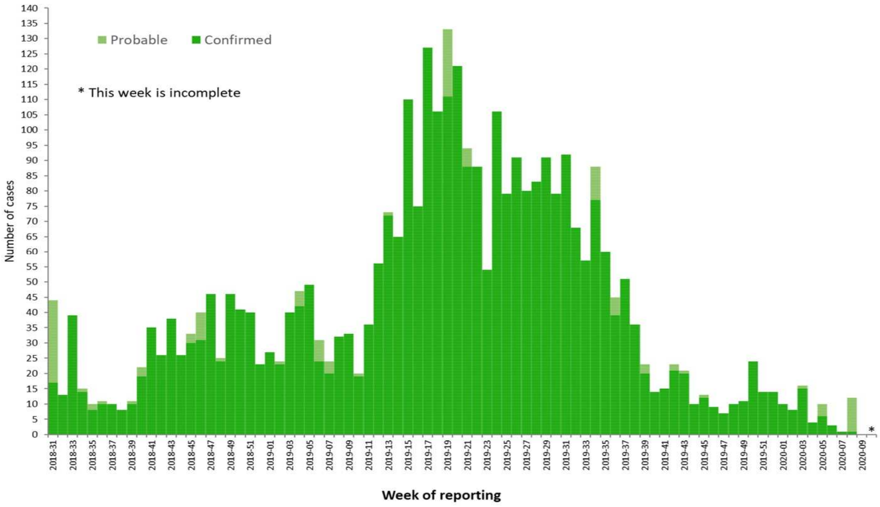
- Bislang über 3.400 Erkrankte und rd. 2.250 Tote
- WHO: PHEIC seit 8/2019
- Zahlreiche Distrikte betroffen; Grenzgebiet Uganda als „hot spot“, erste exportierte Fälle nach Uganda
- WHO: zahlreiche „alerts“ im Grenzbereich zu anderen Ländern, bisher unbestätigt
- Zweitgrößter Ausbruch nach Guinea 2014
- Keine Bedeutung für den internat. Reiseverkehr
- Seit Okt.2019 rückläufige Meldungen, seit 3/2020 als „erloschen“ eingestuft
- Impfkampagnen

Geographical distribution of confirmed and probable cases of Ebola virus disease, Democratic Republic of the Congo and Uganda as of 3 March 2020


Uganda
Democratic Republic of the Congo
Ituri
Bunia
Tshopo
Uganda
North Kivu
Goma
Rwanda
Maniema
South Kivu
Bukavu
Burundi
★ Provincial capitals
Lakes
Number of cases
260
Confirmed cases
Probable cases
Areas with cases reported

Date of production: 05/03/2020

Distribution of confirmed and probable cases of Ebola virus disease by week of reporting, Democratic Republic of the Congo and Uganda, as of 3 March 2020



Ebola-Impfstoffe

Filoviren

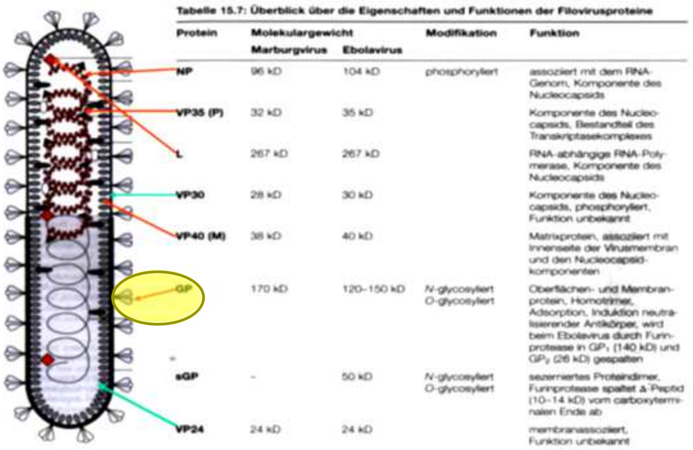


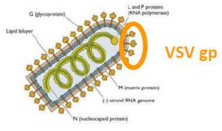
Tabelle 15.7: Überblick über die Eigenschaften und Funktionen der Filovirusproteine

Protein	Molekulargewicht		Modifikation	Funktion
	Marburgvirus	Ebolavirus		
NP	96 kD	104 kD	phosphoryliert	assoziiert mit dem RNA-Genom, Komponente des Nucleocapsids
VP35 (P)	32 kD	35 kD		Komponente des Nucleocapsids, Bestandteil des Transkriptasekomplexes
L	267 kD	267 kD		RNA-abhängige RNA-Polymerase, Komponente des Nucleocapsids
VP30	28 kD	30 kD		Komponente des Nucleocapsids, phosphoryliert, Funktion unbekannt
VP40 (M)	38 kD	40 kD		Matrixprotein, assoziiert mit Innenseite der Virusmembran und den Nucleocapsidkomponenten
GP	170 kD	120–150 kD	*N*-glycosyliert *O*-glycosyliert	Oberflächen- und Membranprotein, Homotrimer, Adsorption, Induktion neutralisierender Antikörper, wird beim Ebolavirus durch Furinprotease in GP_1 (140 kD) und GP_2 (26 kD) gespalten
sGP	–	50 kD	*N*-glycosyliert *O*-glycosyliert	sezerniertes Proteindimer, Furinprotease spaltet Δ-Peptid (10–14 kD) vom carboxyterminalen Ende ab
VP24	24 kD	24 kD		membranassoziiert, Funktion unbekannt

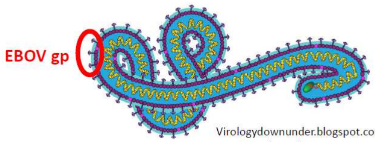
Grundlegende Charakteristika der (weitentwickelten) Ebola-Vakzinen

- **ChAd3:**
  2 rekombinante, lebende, nicht vermehrungsfähige *Chimpanzee Adenovirus3* Vektoren kodieren das ZEBOV bzw. SEBOV Glykoprotein, monovalent oder bivalent eingesetzt, Einzelimpfung
- **rVSV-ZEBOV:**
  rekombinantes, lebendes, vermehrungsfähiges *Vesicular Stomatitis Virus*, G-Protein (Pathogenitätsmarker) depletiert und durch G-Protein des ZEBOV ersetzt; Einzelimpfung
- **Ad26.ZEBOV & MVA-BN-Filo (prime-boost)**
  lebendes, nicht vermehrungsfähiges, rekombinantes Adenovirus Serotyp 26, das GP von ZEBOV exprimiert und MVA-Impfstoff, der 4 Filovirus-GP's exprimiert (ZEBOV, SEBOV, Marburg, Tai Forest); 2 Teilimpfungen gesamt

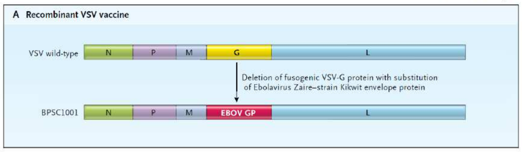
rVSV chimerischer Impfstoff

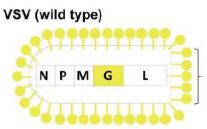

G (glycoprotein)
Lipid bilayer
L and P proteins (RNA polymerase)
VSV gp
M (matrix protein)
(-) strand RNA genome
N (nucleocapsid protein)

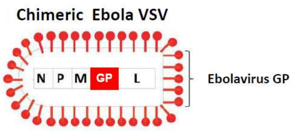
http://www.virology.ws/2010/02/23/architecture-of-a-bullet-shaped-virus/



Virologydownunder.blogspot.com.au
Ian M Mackay, PhD


A Recombinant VSV vaccine
VSV wild-type
N
P
M
G
L
Deletion of fusogenic VSV-G protein with substitution of Ebolavirus Zaire–strain Kikwit envelope protein
BPSC1001
N
P
M
EBOV GP
L

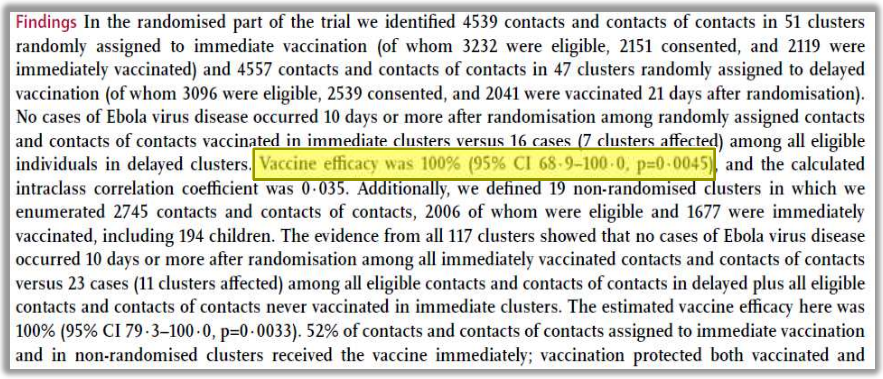

VSV (wild type)
N
P
M
G
L
VSV G protein


Chimeric Ebola VSV
N
P
M
GP
L
Ebolavirus GP

Takada A.: Frontiers Microbiol. 2012

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!)

Ana Maria Henao-Restrepo, Anton Camacho, Ira M Longini, Conall H Watson, W John Edmunds, Matthias Egger, Miles W Carroll, Natalie E Dean, Ibrahima Diatta, Moussa Doumbia, Bertrand Draguez, Sophie Duraffour, Godwin Enwere, Rebecca Grais, Stephan Gunther, Pierre-Stéphane Gsell, Stefanie Hossmann, Sara Viksmoen Watle, Mandy Kader Kondé, Sakoba Kéïta, Souleymane Kone, Eewa Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Thomas Mauget, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, John-Arne Røttingen, Marie-Paule Kieny**



Findings In the randomised part of the trial we identified 4539 contacts and contacts of contacts in 51 clusters randomly assigned to immediate vaccination (of whom 3232 were eligible, 2151 consented, and 2119 were immediately vaccinated) and 4557 contacts and contacts of contacts in 47 clusters randomly assigned to delayed vaccination (of whom 3096 were eligible, 2539 consented, and 2041 were vaccinated 21 days after randomisation). No cases of Ebola virus disease occurred 10 days or more after randomisation among randomly assigned contacts and contacts of contacts vaccinated in immediate clusters versus 16 cases (7 clusters affected) among all eligible individuals in delayed clusters. Vaccine efficacy was 100% (95% CI 68·9–100·0, p=0·0045), and the calculated intraclass correlation coefficient was 0·035. Additionally, we defined 19 non-randomised clusters in which we enumerated 2745 contacts and contacts of contacts, 2006 of whom were eligible and 1677 were immediately vaccinated, including 194 children. The evidence from all 117 clusters showed that no cases of Ebola virus disease occurred 10 days or more after randomisation among all immediately vaccinated contacts and contacts of contacts versus 23 cases (11 clusters affected) among all eligible contacts and contacts of contacts in delayed plus all eligible contacts and contacts of contacts never vaccinated in immediate clusters. The estimated vaccine efficacy here was 100% (95% CI 79·3–100·0, p=0·0033). 52% of contacts and contacts of contacts assigned to immediate vaccination and in non-randomised clusters received the vaccine immediately; vaccination protected both vaccinated and

Lancet, 2016

Ebola-Impfeinsatz DRC

- rVSV-ZEBOV-GP Impfstoff:
  - 8.8.2018 bis 2.2.2020: 283.117 Personen geimpft
    - HCW's, Kontaktpersonen, front line workers, 3rd line contacts
    - Tw. auch postexpositionell eingesetzt
  - Feldeffektivität rd. 97%
- Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo
  - Seit 14.11.2019 in Goma, 9.715 geimpft

Nebenfront: neue Therapeutika

REGN-EB3

- REGN-EB3 was invented by Regeneron using its VelociSuite® technologies; the therapy combines three fully-human monoclonal antibodies. REGN-EB3 has received orphan drug designation from both the FDA and the EMA. It is being developed, tested and manufactured as part of an agreement established in 2015 with the Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), part of the Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response at the U.S. Department of Health and Human Services (HHS). REGN-EB3 is currently under development and its safety and efficacy have not been fully evaluated by any regulatory authority.

mAb114

- mAb114 is a monoclonal antibody that is being evaluated as a treatment for Ebola virus disease. It is based on antibodies originally derived from the blood of a survivor of Ebola virus disease who contracted the disease in Kikwit in 1995. In early 2018, a Phase I clinical trial of mAb114 was conducted by the NIH Vaccine Research Center Clinical Trials Program led by Julie E. Ledgerwood. mAb114 is also being evaluated during the 2018 North Kivu Ebola outbreak (PALM trial).
  mAb114 has shown great success in lowering the mortality rate from 90% to about 34%.

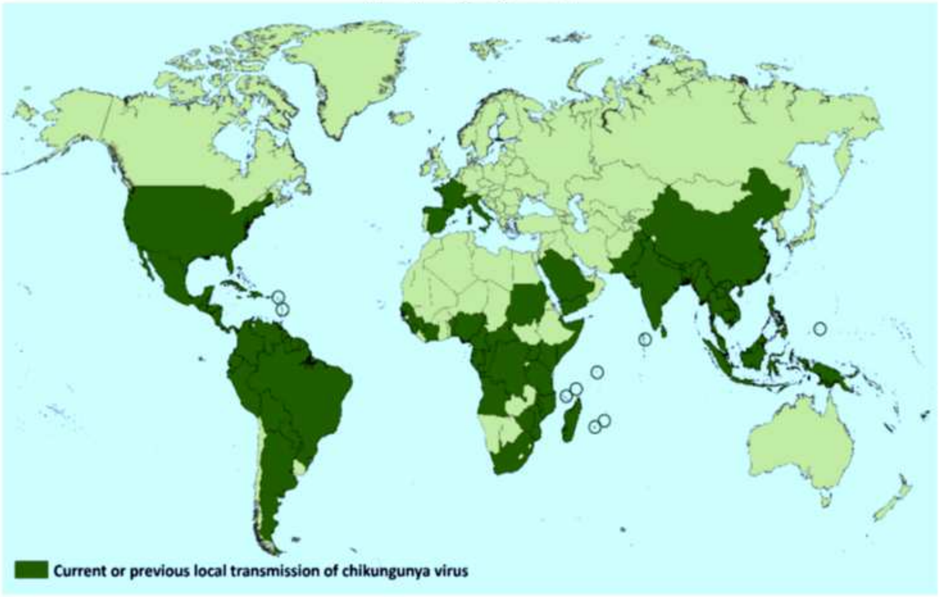
CHIKUNGUNYA

CHIKUNGUNYA

- Alphavirus aus der Familie der Togaviren
- 1952 erstmals in Tansania beschrieben, Erstepidemie aber vermutlich 1823/1827 (Tanzania – Karibik – Südamerika)
- Übertragung durch (tagaktive) Aedes und Culexarten, hauptsächlich Ausbrüche nach der Regenzeit (hohe Mückendichte)
- Inkubationszeit: 2-4 Tage
- Hauptbeschwerden sind
  - Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen
  - Hohes Fieber
  - Hautrötung (flächig)
- Krankheitsdauer:
  - Akute Phase rund eine Woche
  - Postinfektiös: 25% aller Patienten haben schwere Gelenkschmerzen und Tendosynovitiden(davon 50% 1 Jahr, 12% bis 3 Jahre), Genese unklar (AK-Komplexablagerung?)
- Nur symptomatische Therapie möglich (fiebersenkend, antiphlogistisch)

Countries and territories where chikungunya cases have been reported*

(as of May 29, 2018)



🟩 Current or previous local transmission of chikungunya virus

*Does not include countries or territories where only imported cases have been documented.

CDC, 2018

Epidemiologie

- Rasante Ausbreitung von Chik auf dem amerikanischen Kontinent seit 12/2013
  - Alleine 2014 über 1,100.000 Fälle,
  - 2015 langsam abnehmend: ca 630.000 Fälle
  - 2016 gesamt ca. 350.000 Fälle
  - 2017 weitere deutliche Abnahme (rd. 125.000 Fälle)
  - 2018 wieder deutliche Zunahme in einigen Bundesstaaten in Brasilien
- Hauptverbreitungsgebiete ausserhalb des amerik. Kontinents:
  - Indien, Südostasien
- Gesamtzahl Neuinfektionen pro Jahr: geschätzt auf 50-100 Mio

CHIK-Epidemiologie 2018

Amerika

- Brasilien 65.000
- Kolumbien, Costa Rica, El Salvado, Mexico, Nicaragua, Paraguay: wenige bis einige hundert Fälle

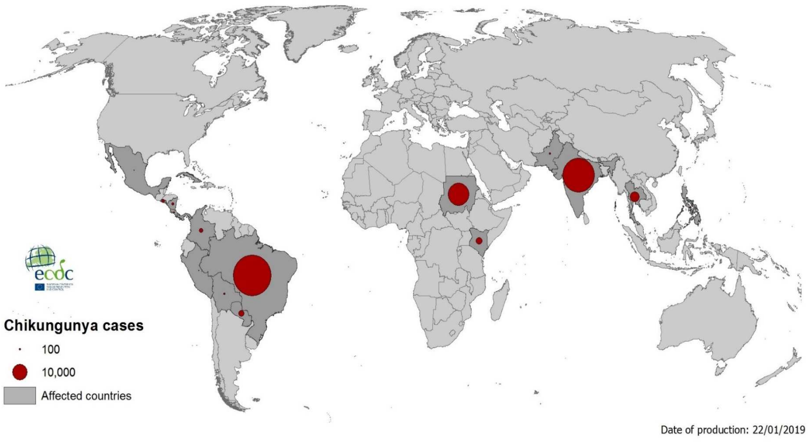
Asien

- Indien 47.000 (Verdacht)
- Thailand: 3.500

Afrika

- Sudan 20.000

Geographical distribution of chikungunya cases reported worldwide, 2018


Chikungunya cases
100
10,000
Affected countries

Date of production: 22/01/2019

CHIK-Epidemiologie 2019

Amerika

- Brasilien 120.000
- Kolumbien, Costa Rica, El Salvado, Mexico, Nicaragua, Paraguay:
  wenige bis einige hundert Fälle

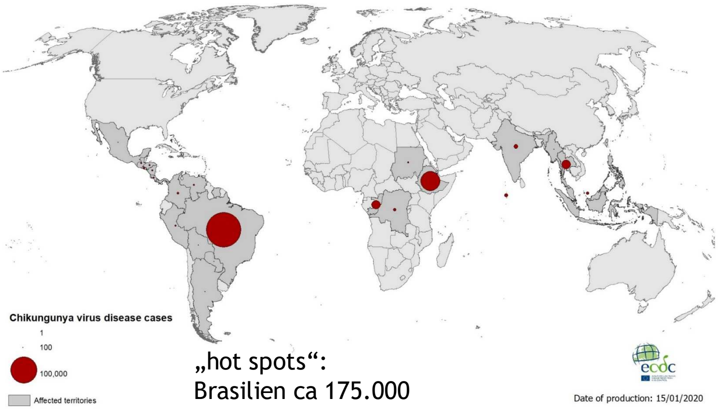
Asien

- Indien noch keine Daten 2019
- Thailand: 11.000 (v.a. Süden!)
- Malediven: 1.400

Afrika

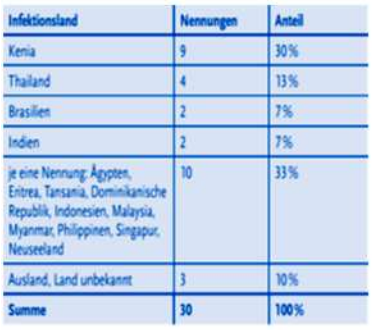
- Äthiopien 50.000

Geographical distribution of chikungunya cases reported worldwide in all 2019


Chikungunya virus disease cases
1
100
100,000
Affected territories
ecdc
Date of production: 15/01/2020

„hot spots“:
Brasilien ca 175.000
Thailand: 11.500
Sudan: > 50.000

Chikungunya Deutschland Importe



Infektionsland	Nennungen	Anteil
Kenia	9	30%
Thailand	4	13%
Brasilien	2	7%
Indien	2	7%
je eine Nennung: Ägypten, Eritrea, Tansania, Dominikanische Republik, Indonesien, Malaysia, Myanmar, Philippinen, Singapur, Neuseeland	10	33%
Ausland, Land unbekannt	3	10%
Summe	**30**	**100%**

Tab. 6: Chikungunya in Deutschland 2018 – genannte Infektionsländer, IfSG-Meldedaten (Angaben für 26 Erkrankungen, Mehrfachnennungen möglich)

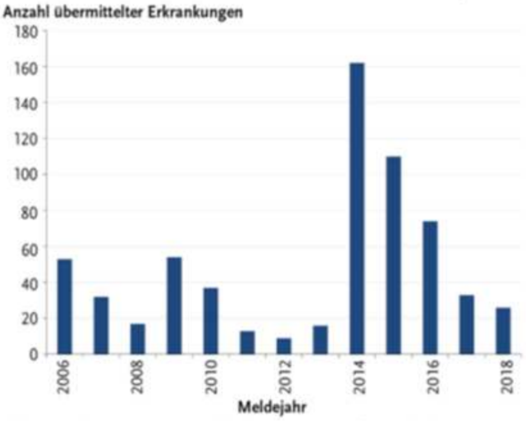


Abb. 7: Chikungunya in Deutschland 2006–2018, IfSG-Meldedaten

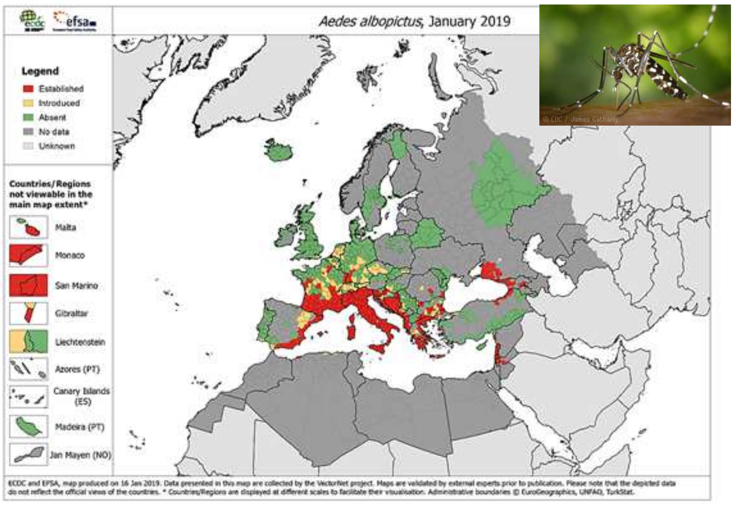
EpiBull RKI 48/2019

Chikungunya in Europa

- Aedes aegypti in Europa nicht heimisch
- In Europa heimische Aedes albopictus („Tigermücke) bisher als Überträger ungeeignet
- Virale Mutante (Punktmutation (1 Aminosäure!)) vom Ind.Subkontinent an A. albopictus adaptiert
- Seither mehrfach nach Importen lokale Ausbrüche in Südeuropa
- Relevanz: durchaus ernstzunehmen bei Reisenden aus Endemiegebieten

Rezza et al, Lancet 2007

Distribution of *Aedes albopictus* in Europe, 2019


Aedes albopictus, January 2019
Legend
Established
Introduced
Absent
No data
Unknown
Countries/Regions not viewable in the main map extent*
Malta
Monaco
San Marino
Gibraltar
Liechtenstein
Azores (PT)
Canary Islands (ES)
Madeira (PT)
Jan Mayen (NO)

ECDC and EFSA, map produced on 16 Jan 2019. Data presented in this map are collected by the VectorNet project. Maps are validated by external experts prior to publication. Please note that the depicted data do not reflect the official views of the countries. * Countries/Regions are displayed at different scales to facilitate their visualisation. Administrative boundaries © EuroGeographics, UNFAO, TurkStat.

Aedes albopictus-Ausbreitungstrend

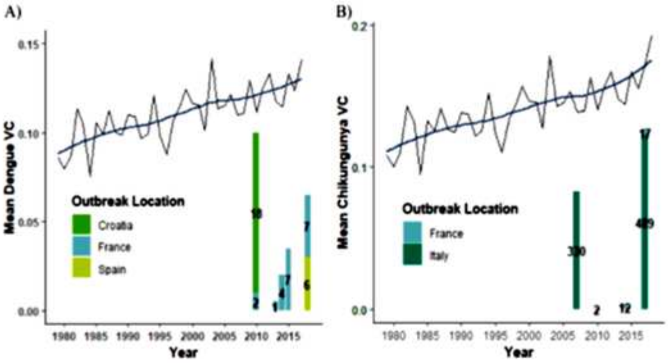


Figure 1. *Aedes albopictus* vectorial capacity trend in southern Europe. In black, the modelled average VC of *Aedes albopictus* from 1979-2018 is shown for the European regions that have experienced local autochthonous transmission of dengue or chikungunya since 2007. The locally estimated scatterplot smoothed (LOESS) trend is shown in blue. This includes all regions along the Mediterranean Coast in Southern continental Europe between Croatia, Italy, France and Spain. (A) The timeline of recent dengue cases is shown in the bar graph, labelled with case numbers per country. The 2012 Madeira and the 2009 and 2018 Réunion dengue outbreaks are not included given the climatic and ecological differences between these islands and continental Europe. (B) The timeline of recent chikungunya cases is shown in the bar graph, labelled with case numbers per country. Again, past chikungunya outbreaks in Réunion are not included.

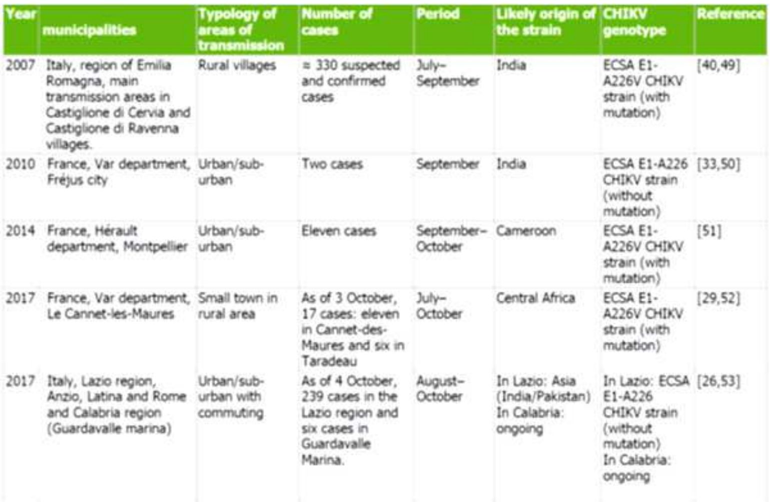
Lillepold et al, JTM 2019

Chikungunya in Europa

- Aedes aegypti in Europa nicht heimisch
- In Europa heimische Aedes albopictus („Tigermücke) bisher als Überträger ungeeignet
- Virale Mutante (Punktmutation (1 Aminosäure!)) vom Ind.Subkontinent an A. albopictus adaptiert
- Seither mehrfach nach Importen lokale Ausbrüche in Südeuropa
- Relevanz: durchaus ernstzunehmen bei Reisenden aus Endemiegebieten

Rezza et al, Lancet 2007

CHIK Ausbrüche in Europa per 10/2018 (ECDC RRA)



Year	municipalities	Typology of areas of transmission	Number of cases	Period	Likely origin of the strain	CHIKV genotype	Reference
2007	Italy, region of Emilia Romagna, main transmission areas in Castiglione di Cervia and Castiglione di Ravenna villages.	Rural villages	≈ 330 suspected and confirmed cases	July–September	India	ECSA E1-A226V CHIKV strain (with mutation)	[40,49]
2010	France, Var department, Fréjus city	Urban/sub-urban	Two cases	September	India	ECSA E1-A226 CHIKV strain (without mutation)	[33,50]
2014	France, Hérault department, Montpellier	Urban/sub-urban	Eleven cases	September–October	Cameroon	ECSA E1-A226V CHIKV strain (with mutation)	[51]
2017	France, Var department, Le Cannet-les-Maures	Small town in rural area	As of 3 October, 17 cases: eleven in Cannet-des-Maures and six in Taradeau	July–October	Central Africa	ECSA E1-A226V CHIKV strain (with mutation)	[29,52]
2017	Italy, Lazio region, Anzio, Latina and Rome and Calabria region (Guardavalle marina)	Urban/sub-urban with commuting	As of 4 October, 239 cases in the Lazio region and six cases in Guardavalle Marina.	August–October	In Lazio: Asia (India/Pakistan) In Calabria: ongoing	In Lazio: ECSA E1-A226 CHIKV strain (without mutation) In Calabria: ongoing	[26,53]

Impfstoffe

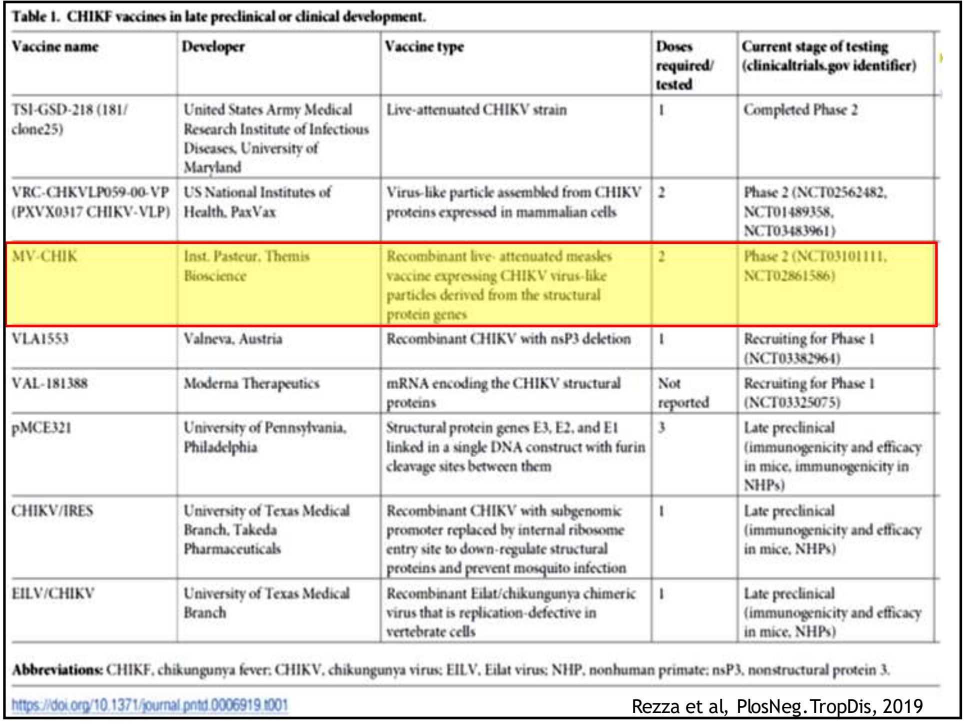


Table 1. CHIKF vaccines in late preclinical or clinical development.

Vaccine name	**Developer**	**Vaccine type**	**Doses required/ tested**	**Current stage of testing (clinicaltrials.gov identifier)**
TSI-GSD-218 (181/ clone25)	United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, University of Maryland	Live-attenuated CHIKV strain	1	Completed Phase 2
VRC-CHKVLP059-00-VP (PXVX0317 CHIKV-VLP)	US National Institutes of Health, PaxVax	Virus-like particle assembled from CHIKV proteins expressed in mammalian cells	2	Phase 2 (NCT02562482, NCT01489358, NCT03483961)
MV-CHIK	Inst. Pasteur, Themis Bioscience	Recombinant live- attenuated measles vaccine expressing CHIKV virus-like particles derived from the structural protein genes	2	Phase 2 (NCT03101111, NCT02861586)
VLA1553	Valneva, Austria	Recombinant CHIKV with nsP3 deletion	1	Recruiting for Phase 1 (NCT03382964)
VAL-181388	Moderna Therapeutics	mRNA encoding the CHIKV structural proteins	Not reported	Recruiting for Phase 1 (NCT03325075)
pMCE321	University of Pennsylvania, Philadelphia	Structural protein genes E3, E2, and E1 linked in a single DNA construct with furin cleavage sites between them	3	Late preclinical (immunogenicity and efficacy in mice, immunogenicity in NHPs)
CHIKV/IRES	University of Texas Medical Branch, Takeda Pharmaceuticals	Recombinant CHIKV with subgenomic promoter replaced by internal ribosome entry site to down-regulate structural proteins and prevent mosquito infection	1	Late preclinical (immunogenicity and efficacy in mice, NHPs)
EILV/CHIKV	University of Texas Medical Branch	Recombinant Eilat/chikungunya chimeric virus that is replication-defective in vertebrate cells	1	Late preclinical (immunogenicity and efficacy in mice, NHPs)

Abbreviations: CHIKF, chikungunya fever; CHIKV, chikungunya virus; EILV, Eilat virus; NHP, nonhuman primate; nsP3, nonstructural protein 3.

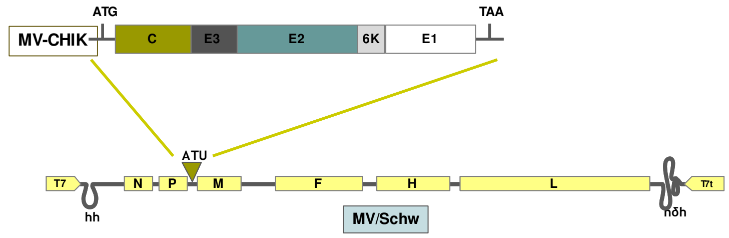
https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006919.t001

Rezza et al, PlosNeg.TropDis, 2019

Chikungunya Vaccine – MV-CHIK

- Measles Virus (MV) Vector based on the Schwarz vaccine strain
- MV-CHIK expressing full subgenomic open reading frame (ORF) encoding for the Chikungunya Virus structural genes (La Reunion Strain-06-46):
  - CE3E26KE1: Capsid, Envelope 3/2/1, 6k (3.7 kb)
- CHIKV E1 and E2 proteins comprise the epitopes to elicit protective humoral and cellular responses
- Recombinant virus is fully replication competent and growth is not impaired due to antigen expression

REF: Brandler S, et al 2013



hh ... hammerhead ribozyme
Hδh ... Hepatitis D Virus ribozyme
T7/T7t ... T7 polymerase promoter/terminator

E.Tauber, 2016

MV-CHIK Phase II-Zusammenfassung

- Alle Geimpften entwickelten Antikörper gegen CHIK, SCR um 86,4%-100% nach 2. Immunisierung
  - Höhere Dosierungen allgemein immunogener
- Prime-boost (d 28 und 196) besser immunogen als konventionell (d 0-28)
- Vorbestehende Masernimmunität beeinflusste Immunogenität nicht
- Masern-Ak Titer steigen ebenfalls an
- Verträglichkeit ohne Auffälligkeiten

Reisinger et al, Lancet 2018

ZIKV/CHIK Kombiimpfung

- rVSV basierte Vektorvakzine
- Basiskonstrukt ähnlich wie rVSV-Ebola
- Im Tierversuch 100% effektiv

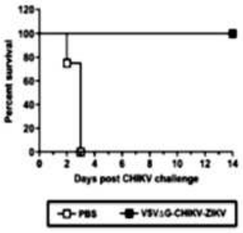
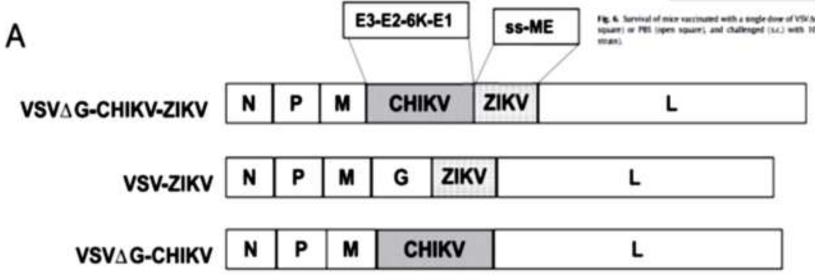


Fig. 6. Survival of mice vaccinated with a single dose of VSVΔG-CHIKV-ZIKV (filled square) or PBS (open square), and challenged (s.c.) with 10[illegible] PFU of CHIKV (LR strain).


A
E3-E2-6K-E1
ss-ME
VSVΔG-CHIKV-ZIKV
N
P
M
CHIKV
ZIKV
L
VSV-ZIKV
N
P
M
G
ZIKV
L
VSVΔG-CHIKV
N
P
M
CHIKV
L

Chattopadhyay et al, Vaccine, 2018

Dengue

Dengue-epidemiolog. Entwicklung

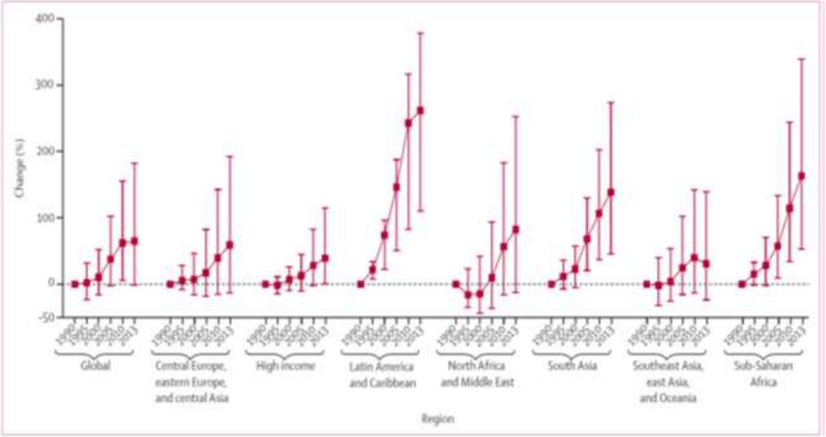
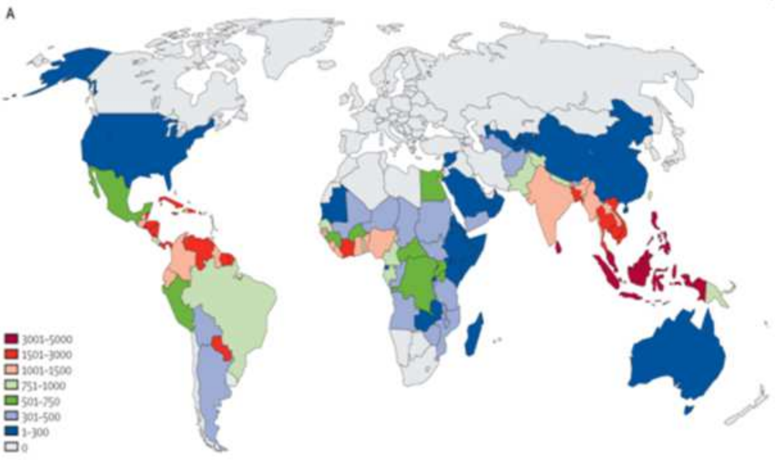


Figure 3: Change in disability-adjusted life-years for dengue since 1990 in dengue-endemic countries

Stanaway et al LID, 2016

Dengue 2013: Inzidenz/100.000



A
3001–5000
1501–3000
1001–1500
751–1000
501–750
301–500
1–300
0

Shepard et al, LID, 2016

Dengue 2017 - 2018

- Sri Lanka > 185.000 Neuerkrankungen (x4)
- Laos ca. 11.000 (x2)
- Vietnam ca 184.000 (x2)
- Thailand: höchste Zahlen seit 20 Jahren: 51.000
- Malaysia: 82.000
- Philippinen: 131.000 (Abnahme gegen 2016)
- Indien: Kerala, Tamil Nadu, Karnataka hauptbetroffen, ca. 155.000 (x3-5)
- Nicaragua ca 32.000 (x2)

- Sri Lanka: 52.000
- Kambodscha: 15.000
- Thailand: 80.000
- Bangladesh: 10.000
- Malaysia: 80.000
- Indien: 90.000
- La Reunion: 6.700
- Amerika: 534.000 Fälle, davon ca.
  - 250.000 Brasilien,
  - 80.000 Mexico,
  - 60.000 Nicaragua
- EU: Spanien, Frankreich autochthone Fälle

Geographical distribution of dengue cases reported worldwide, 2018

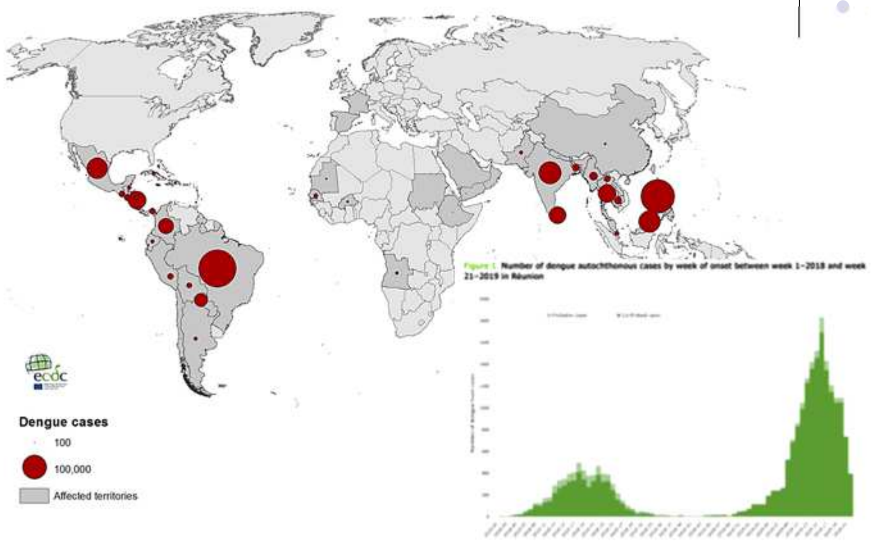


Figure 1. Number of dengue autochthonous cases by week of onset between week 1-2018 and week 21-2019 in Réunion
ecdc
Dengue cases
100
100,000
Affected territories

Dengue:
2018 - 2019

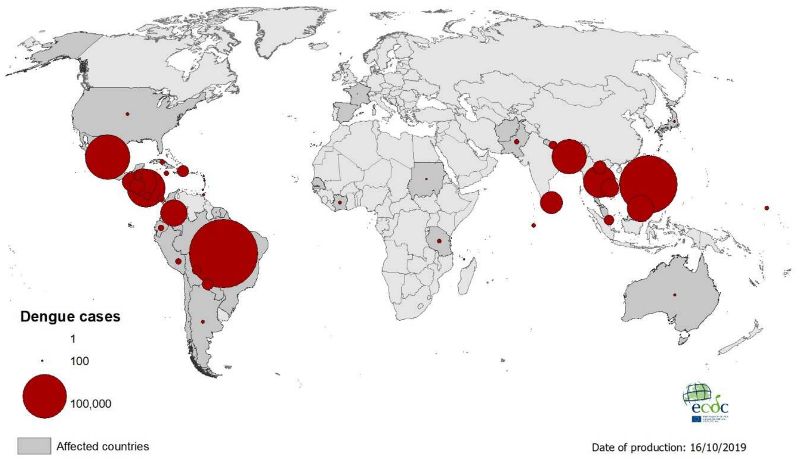
2018

- Sri Lanka: 52.000
- Kambodscha: 15.000
- Myanmar: ca.75.000
- Thailand: 80.000
- Philippinen: 150.000
- Malaysia: 80.000
- Indien: 90.000
- Bangladesh: 10.200
- La Reunion: 6.700
- Amerika: 534.000 Fälle, davon ca.
  - 250.000 Brasilien,
  - 80.000 Mexico,
  - 60.000 Nicaragua
- EU: Spanien, Frankreich autochthone Fälle

2019

- Sri Lanka 55.000
- Kambodscha: 56.000
- Myanmar: 120.000
- Thailand: 125.000
- Philippinen: 325.000
- Malaysia: 105.000
- Indien: noch keine Zahlen
- Bangladesh: > 100.000
- Amerika: 2,800.000, davon ca.
  - 2,100.000 Brasilien
  - 215.000 Mexico
  - 160.000 Nicaragua
  - 95.000 Honduras
  - 105.000 Kolumbien
- EU: Spanien, Frankreich

Geographical distribution of dengue cases reported worldwide, August to October 2019

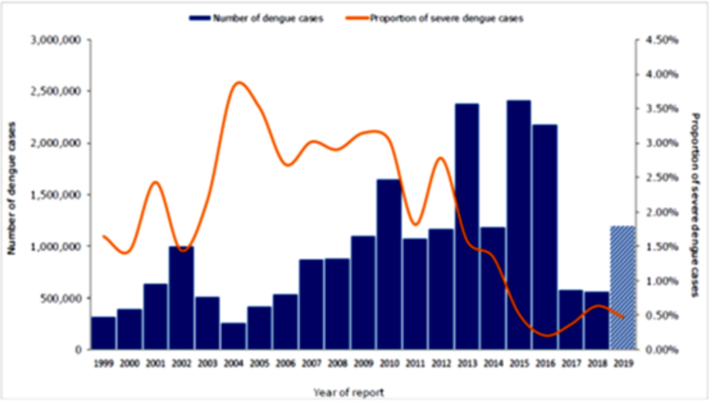


Date of production: 16/10/2019

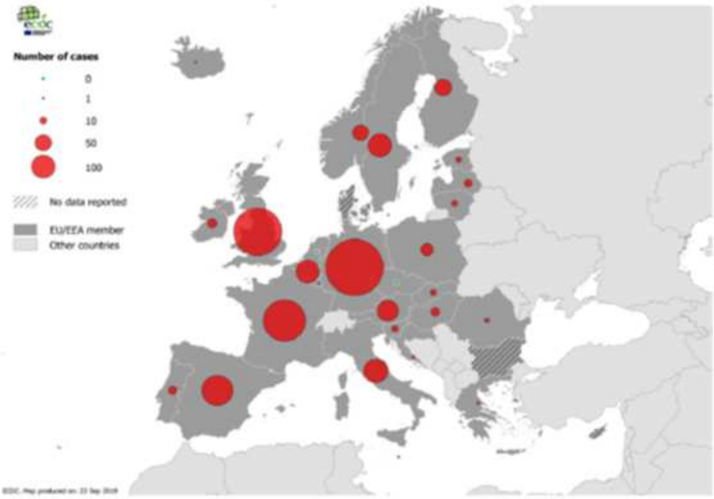
Dengue S-Amerika:

(PAHO, 2019)

Figure 1. Reported number of dengue cases and the proportion of severe dengue cases, by year of report. Region of the Americas, 1999-2019 (up to EW 22).



# Dengue-Importe Europa (2018)
n=2191; conf. N=2033


Number of cases
0
1
10
50
100
No data reported
EU/EEA member
Other countries
ECDC. Map produced on: 23 Sep 2019

ECDC,
2019

Dengue-Deutschland

Infektionsland	Nennungen	Anteil
Thailand	245	38 %
Indien	52	8 %
Malediven	32	5 %
Indonesien	30	5 %
Kuba	28	4 %
Kambodscha	25	4 %
Sri Lanka	25	4 %
Vietnam	20	3 %
Mexiko	12	2 %
Tansania	11	2 %
Sonstige	162	25 %
Summe	**642**	**100 %**

Importländer 2018

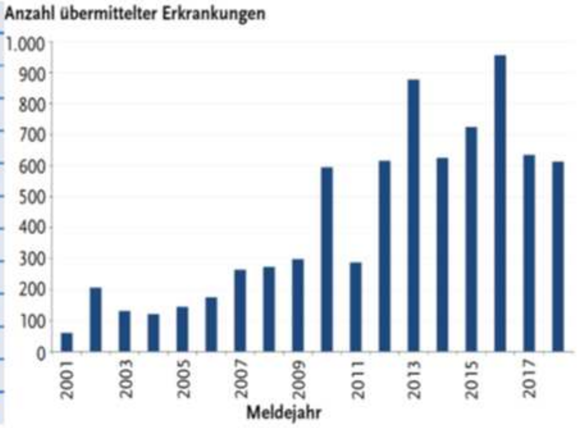
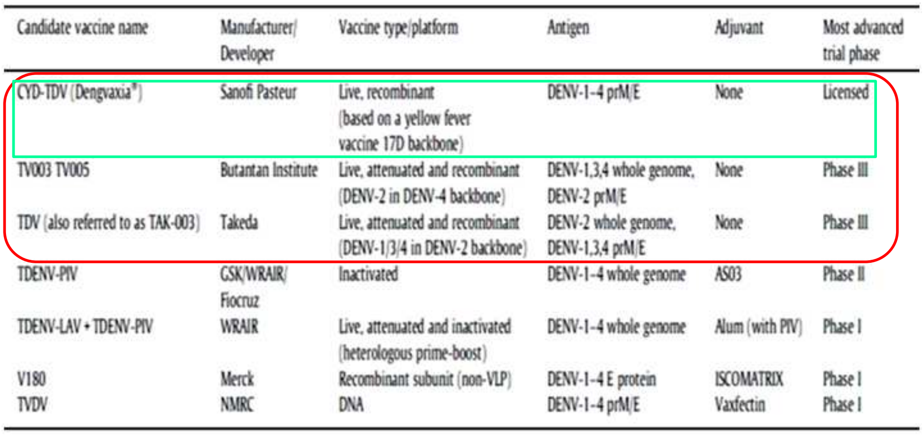


Abb. 8: Denguefieber in Deutschland 2001 – 2018, IfSG Meldedaten

RKI, EpiBull 48/2019

Impfstoffe

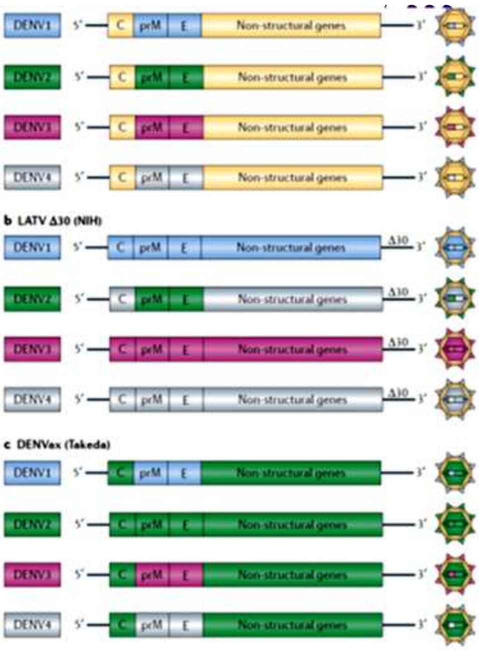
Dengue-Impfstoffe in klinischer Entwicklung (8/17)



Candidate vaccine name	Manufacturer/ Developer	Vaccine type/platform	Antigen	Adjuvant	Most advanced trial phase
CYD-TDV (Dengvaxia®)	Sanofi Pasteur	Live, recombinant (based on a yellow fever vaccine 17D backbone)	DENV-1–4 prM/E	None	Licensed
TV003 TV005	Butantan Institute	Live, attenuated and recombinant (DENV-2 in DENV-4 backbone)	DENV-1,3,4 whole genome, DENV-2 prM/E	None	Phase III
TDV (also referred to as TAK-003)	Takeda	Live, attenuated and recombinant (DENV-1/3/4 in DENV-2 backbone)	DENV-2 whole genome, DENV-1,3,4 prM/E	None	Phase III
TDENV-PIV	GSK/WRAIR/ Fiocruz	Inactivated	DENV-1–4 whole genome	AS03	Phase II
TDENV-LAV + TDENV-PIV	WRAIR	Live, attenuated and inactivated (heterologous prime-boost)	DENV-1–4 whole genome	Alum (with PIV)	Phase I
V180	Merck	Recombinant subunit (non-VLP)	DENV-1–4 E protein	ISCOMATRIX	Phase I
TVDV	NMRC	DNA	DENV-1–4 prM/E	Vaxfectin	Phase I

Konstruktionsunterschiede

- **CYD Sanofi:** Chimärenvakzine, lebend, Gelbfieber backbone, prM (precursor membrane) und E (envelope) Gensegmente eingefügt
- **LATV (NIH):** attenuiert, lebend, Gemisch von 4 rekombinanten Dengievirus-Genomen, DENV2 ist chimerisch von DEN4, 30 Nukleotide entfernt (Virulenzverlust), ebenfalls prM und E Gensegmente.
- **DENVax Takeda:** 4 rekombinante DENV2 Viren, mit prM und E der anderen Stämme



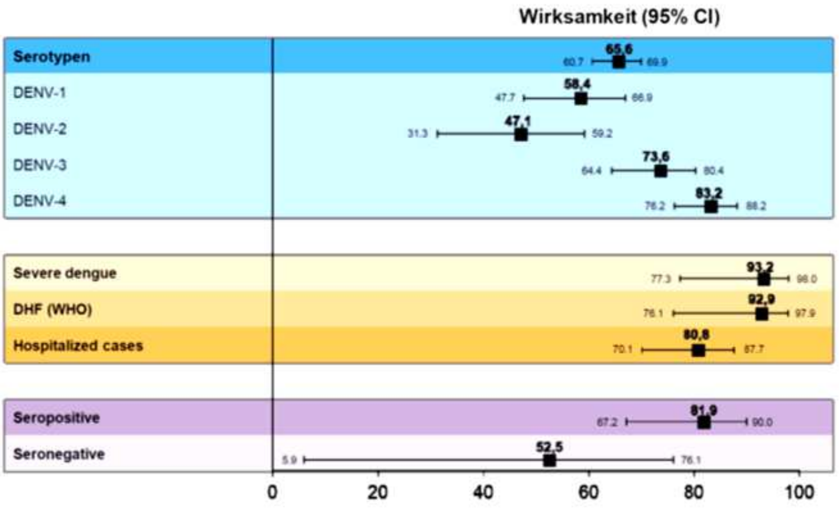
Screaton et al, Nature Rev. Immunol., 2015

DENGVAXIA©

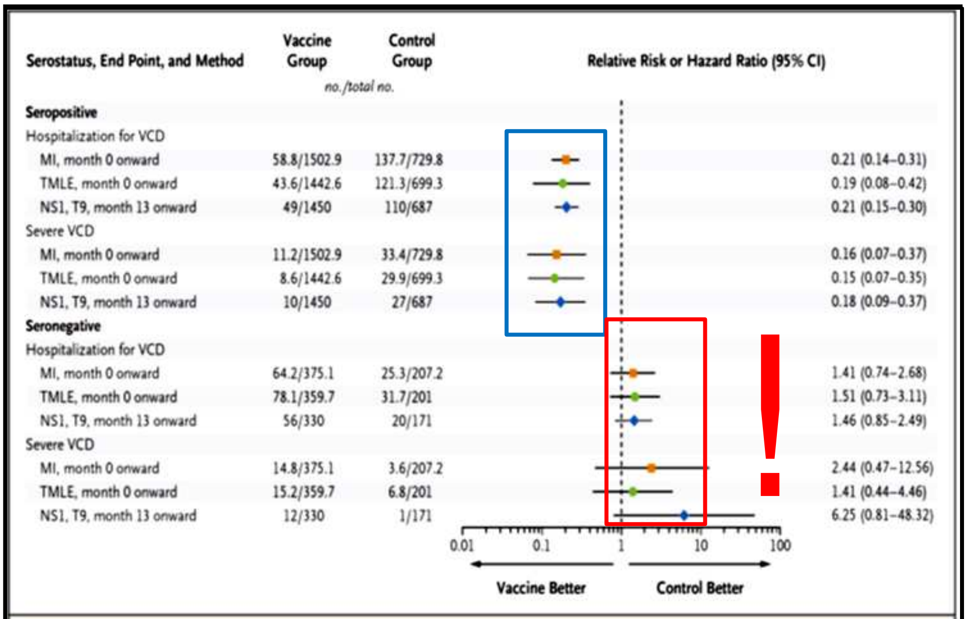
Impfstoff:

- chimärer (**YF-17D**), attenuierter, tetravalenter-Dengue-Lebendvirus-Impfstoff (CYD-TDV, Sanofi-Pasteur)
    - Zulassung in 20 Ländern, z.B. Mexico, Brasilien, El Salvador, Paraguay und auf den Philippinen
    - Zulassung durch EMA mit 12/2018
- Nur Altersgruppe 9 – 45 a
- Dreimalige subkutane Impfung: Monat 0 - 6 – 12

Insgesamt zeigte der Impfstoff nur eine Serotyp-spezifische Wirksamkeit von 58% für Serotyp 1 und von 47% für Serotyp 2.



Hadinegoro et al. (2015) NEJM



Serostatus, End Point, and Method	Vaccine Group	Control Group	Relative Risk or Hazard Ratio (95% CI)
	no./total no.		
Seropositive			
Hospitalization for VCD			
MI, month 0 onward	58.8/1502.9	137.7/729.8	0.21 (0.14–0.31)
TMLE, month 0 onward	43.6/1442.6	121.3/699.3	0.19 (0.08–0.42)
NS1, T9, month 13 onward	49/1450	110/687	0.21 (0.15–0.30)
Severe VCD			
MI, month 0 onward	11.2/1502.9	33.4/729.8	0.16 (0.07–0.37)
TMLE, month 0 onward	8.6/1442.6	29.9/699.3	0.15 (0.07–0.35)
NS1, T9, month 13 onward	10/1450	27/687	0.18 (0.09–0.37)
Seronegative			
Hospitalization for VCD			
MI, month 0 onward	64.2/375.1	25.3/207.2	1.41 (0.74–2.68)
TMLE, month 0 onward	78.1/359.7	31.7/201	1.51 (0.73–3.11)
NS1, T9, month 13 onward	56/330	20/171	1.46 (0.85–2.49)
Severe VCD			
MI, month 0 onward	14.8/375.1	3.6/207.2	2.44 (0.47–12.56)
TMLE, month 0 onward	15.2/359.7	6.8/201	1.41 (0.44–4.46)
NS1, T9, month 13 onward	12/330	1/171	6.25 (0.81–48.32)

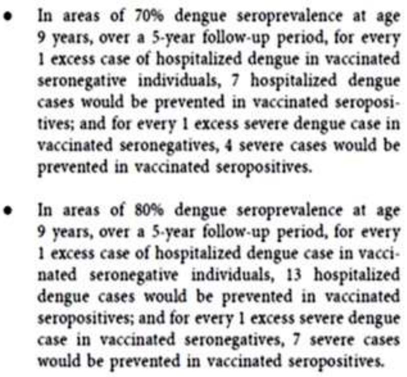
Figure 1. Risk of Hospitalization for Virologically Confirmed Dengue (VCD) and of Severe VCD in Participants 9 to 16 Years of Age, According to Baseline Serostatus.

DENGVAXIA©

Sridhar et al, NEJM, 2018

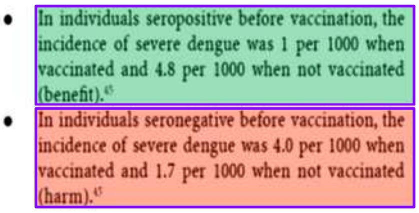
Dengvaxia: WHO statements

Daten…



- In areas of 70% dengue seroprevalence at age 9 years, over a 5-year follow-up period, for every 1 excess case of hospitalized dengue in vaccinated seronegative individuals, 7 hospitalized dengue cases would be prevented in vaccinated seropositives; and for every 1 excess severe dengue case in vaccinated seronegatives, 4 severe cases would be prevented in vaccinated seropositives.
- In areas of 80% dengue seroprevalence at age 9 years, over a 5-year follow-up period, for every 1 excess case of hospitalized dengue case in vaccinated seronegative individuals, 13 hospitalized dengue cases would be prevented in vaccinated seropositives; and for every 1 excess severe dengue case in vaccinated seronegatives, 7 severe cases would be prevented in vaccinated seropositives.

Spezifische Einschätzung Nutzen/Risiko



- In individuals seropositive before vaccination, the incidence of severe dengue was 1 per 1000 when vaccinated and 4.8 per 1000 when not vaccinated (benefit).[45]
- In individuals seronegative before vaccination, the incidence of severe dengue was 4.0 per 1000 when vaccinated and 1.7 per 1000 when not vaccinated (harm).[45]

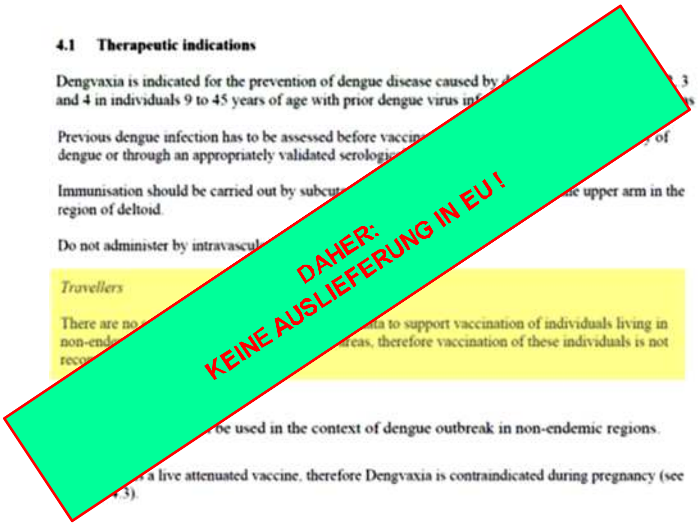
WHO, Dengue PP;WER 9336, 2018

DENGVAXIA©

Reisemedizin: (Denkbarer) Einsatz

- bei Personen mit nachgewiesener Dengue-Erstinfektion und erneuter Reise in hochendemische Gebiete, insbesonders bei Langzeitaufenthalt
- Lange Vorlaufzeit durch Impfschema nötig!!
- Sehr restriktive Indikationsauslegung in der SPMC

Dengvaxia - SMPC



4.1 Therapeutic indications

Dengvaxia is indicated for the prevention of dengue disease caused by d 3 and 4 in individuals 9 to 45 years of age with prior dengue virus inf

Previous dengue infection has to be assessed before vaccin of dengue or through an appropriately validated serologi

Immunisation should be carried out by subcut e upper arm in the region of deltoid.

Do not administer by intravascul

Travellers

There are no ata to support vaccination of individuals living in non-ende areas, therefore vaccination of these individuals is not reco

be used in the context of dengue outbreak in non-endemic regions.

a live attenuated vaccine, therefore Dengvaxia is contraindicated during pregnancy (see 4.3).

DAHER:
KEINE AUSLIEFERUNG IN EU !

Takeda-Denguevakzine TAK-003

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents

Shibadas Biswal, M.D., Humberto Reynales, M.D., Ph.D.,

This article was published on November 6, 2019, at NEJM.org.

- Phase III mit rd.20.000 Personen, 4-16 Jahre, RCT, 2:1
- 26 sites, S-Amerika, Sri Lanka, Philippinen, Thailand
- 2 Impfungen im Dreimonatsabstand
- Studienziel:
  - Effektivität bezogen auf Personenjahre (follow up Teil 1: 12 Monate, Teil 2: 6 Monate und Teil 3: 3 Jahre (ongoing))
  - Sicherheit

Takeda-Denguevakzine TAK-003

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents

Shibadas Biswal, M.D., Humberto Reynales, M.D., Ph.D.,

This article was published on November 6, 2019, at NEJM.org.

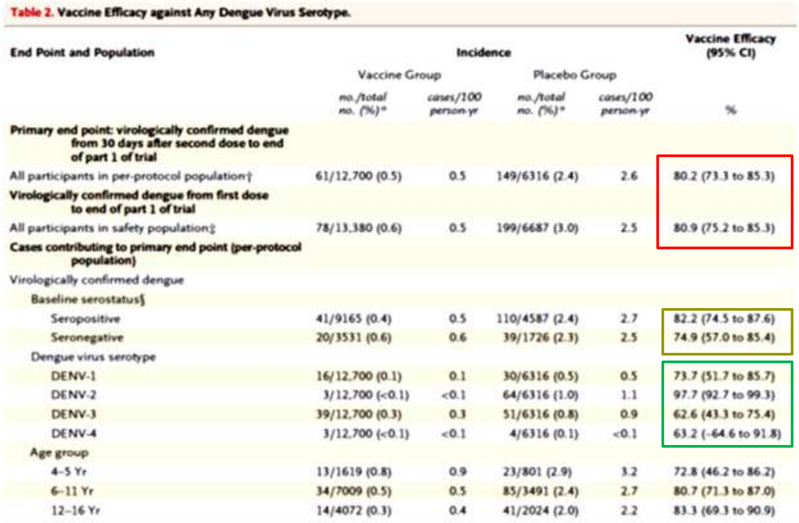


Table 2. **Vaccine Efficacy against Any Dengue Virus Serotype.**

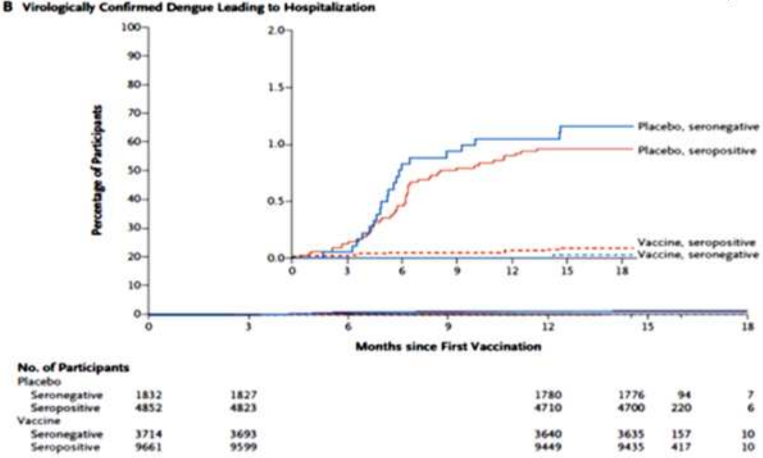
End Point and Population	Incidence				Vaccine Efficacy (95% CI)
	Vaccine Group		Placebo Group		
	*no./total no. (%)**	*cases/100 person-yr*	*no./total no. (%)**	*cases/100 person-yr*	%
Primary end point: virologically confirmed dengue from 30 days after second dose to end of part 1 of trial					
All participants in per-protocol population†	61/12,700 (0.5)	0.5	149/6316 (2.4)	2.6	80.2 (73.3 to 85.3)
Virologically confirmed dengue from first dose to end of part 1 of trial					
All participants in safety population‡	78/13,380 (0.6)	0.5	199/6687 (3.0)	2.5	80.9 (75.2 to 85.3)
Cases contributing to primary end point (per-protocol population)					
Virologically confirmed dengue					
Baseline serostatus§					
Seropositive	41/9165 (0.4)	0.5	110/4587 (2.4)	2.7	82.2 (74.5 to 87.6)
Seronegative	20/3531 (0.6)	0.6	39/1726 (2.3)	2.5	74.9 (57.0 to 85.4)
Dengue virus serotype					
DENV-1	16/12,700 (0.1)	0.1	30/6316 (0.5)	0.5	73.7 (51.7 to 85.7)
DENV-2	3/12,700 (<0.1)	<0.1	64/6316 (1.0)	1.1	97.7 (92.7 to 99.3)
DENV-3	39/12,700 (0.3)	0.3	51/6316 (0.8)	0.9	62.6 (43.3 to 75.4)
DENV-4	3/12,700 (<0.1)	<0.1	4/6316 (0.1)	<0.1	63.2 (−64.6 to 91.8)
Age group					
4–5 Yr	13/1619 (0.8)	0.9	23/801 (2.9)	3.2	72.8 (46.2 to 86.2)
6–11 Yr	34/7009 (0.5)	0.5	85/3491 (2.4)	2.7	80.7 (71.3 to 87.0)
12–16 Yr	14/4072 (0.3)	0.4	41/2024 (2.0)	2.2	83.3 (69.3 to 90.9)

Takeda-Denguevakzine TAK-003

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents

Shibadas Biswal, M.D., Humberto Reynales, M.D., Ph.D.,

This article was published on November 6, 2019, at NEJM.org.

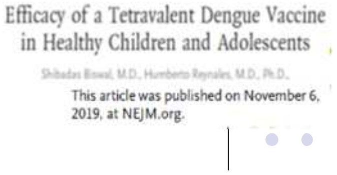


B Virologically Confirmed Dengue Leading to Hospitalization

No. of Participants

Placebo						
Seronegative	1832	1827	1780	1776	94	7
Seropositive	4852	4823	4710	4700	220	6
Vaccine						
Seronegative	3714	3693	3640	3635	157	10
Seropositive	9661	9599	9449	9435	417	10

Takeda-Denguevakzine TAK-003



Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents

Shibadas Biswal, M.D., Humberto Reynales, M.D., Ph.D.,

This article was published on November 6, 2019, at NEJM.org.

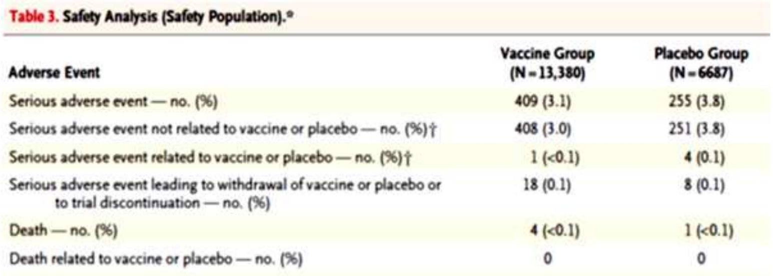


Table 3. Safety Analysis (Safety Population).*

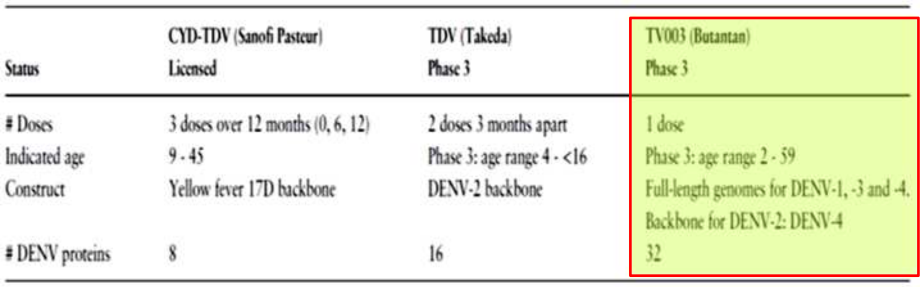
Adverse Event	Vaccine Group (N=13,380)	Placebo Group (N=6687)
Serious adverse event — no. (%)	409 (3.1)	255 (3.8)
Serious adverse event not related to vaccine or placebo — no. (%)†	408 (3.0)	251 (3.8)
Serious adverse event related to vaccine or placebo — no. (%)†	1 (<0.1)	4 (0.1)
Serious adverse event leading to withdrawal of vaccine or placebo or to trial discontinuation — no. (%)	18 (0.1)	8 (0.1)
Death — no. (%)	4 (<0.1)	1 (<0.1)
Death related to vaccine or placebo — no. (%)	0	0

Bisherige Ergebnisse **Takeda-Denguevakzinevakzine**

- Dosierung
  2 x sc 0-3 Monate
  Schutzwirkung 1 Dosis?
- Nach 18 Monaten efficacy (n=1.800; DEN-204)
  RR symptomatische DEN-Erkrankung 0.29
  alle 4 Serotypen abgedeckt (Kinder, Adoleszente)
- W: 2%, kein Hinweis auf schwere NW

Saez-Llorens X et al. Lancet Infect Dis. 2017 Nov 6. pii:S1473-3099(17)30632-1.

Vergleich der drei Vakzinen



Status	CYD-TDV (Sanofi Pasteur) Licensed	TDV (Takeda) Phase 3	TV003 (Butantan) Phase 3
# Doses	3 doses over 12 months (0, 6, 12)	2 doses 3 months apart	1 dose
Indicated age	9 - 45	Phase 3: age range 4 - <16	Phase 3: age range 2 - 59
Construct	Yellow fever 17D backbone	DENV-2 backbone	Full-length genomes for DENV-1, -3 and -4. Backbone for DENV-2: DENV-4
# DENV proteins	8	16	32

West Nil Virus

West Nil Virus

- Erste berichtete Epidemie in Israel in den 1950ern
- Bald als eines der meist verbreiteten Flaviviren identifiziert
- Vorkommen in Afrika, Westasien, Europa und dem Nahen Osten
- Wildlebende (Wasser)-Vögel sind die wichtigsten Überträger und Zugvögel spielen eine entscheidende Rolle in der Ausbreitung des Virus und der Wiedereinführung in die nördlichen Breiten
- 1996: Epidemie in Rumänien; 450 Personen wurden infiziert, 39 Todesfälle
- 1999: Ausbruch in New York, USA; ca. 8.200 Infektionen mit 59 schweren Fällen von Encephalitis und aseptischer Meningitis sowie 7 Todesfällen

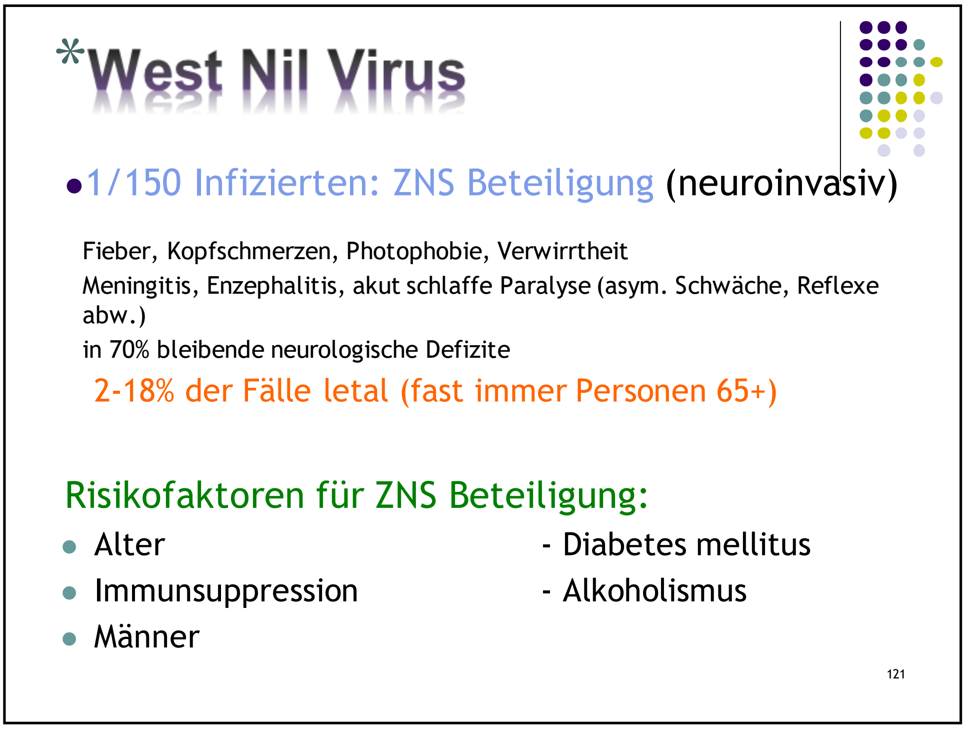
*West Nil Virus

- ss RNA Arbovirus (arthropod-borne)
- Flavivirus
- Vektor: Stechmücken (Culex spp., Aedes)
- Erstisolierung 1937 in Uganda
- Übertragung aber auch durch Blutprodukte, Transplantationen, über die Plazenta,
- Reservoir: Vögel, Säugetiere

C. pipiens

*West Nil Virus

- Inkubationszeit: 2-14 Tage
- >80% asymtpomatisch
- 20% komplikationslose febrile Erkrankung, selbstlimitierend, „grippaler Infekt“:
  Plötzlicher Beginn, Fieber, teils papuläres Exanthem (Oberkörper, obere Extremitäten), Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Myalgie, gastrointestinale Symptome
- Krankheitsdauer bis 3 Wo., üblicherweise restitutio
- DG: Frühphase PCR; AK-ELISA: IgM, später IgG AK, Verlauf!!; störanfällig (Flaviviren); PRNT (spezifisch!)
- anzeigepflichtig



West Nil Virus

- 1/150 Infizierten: ZNS Beteiligung (neuroinvasiv)

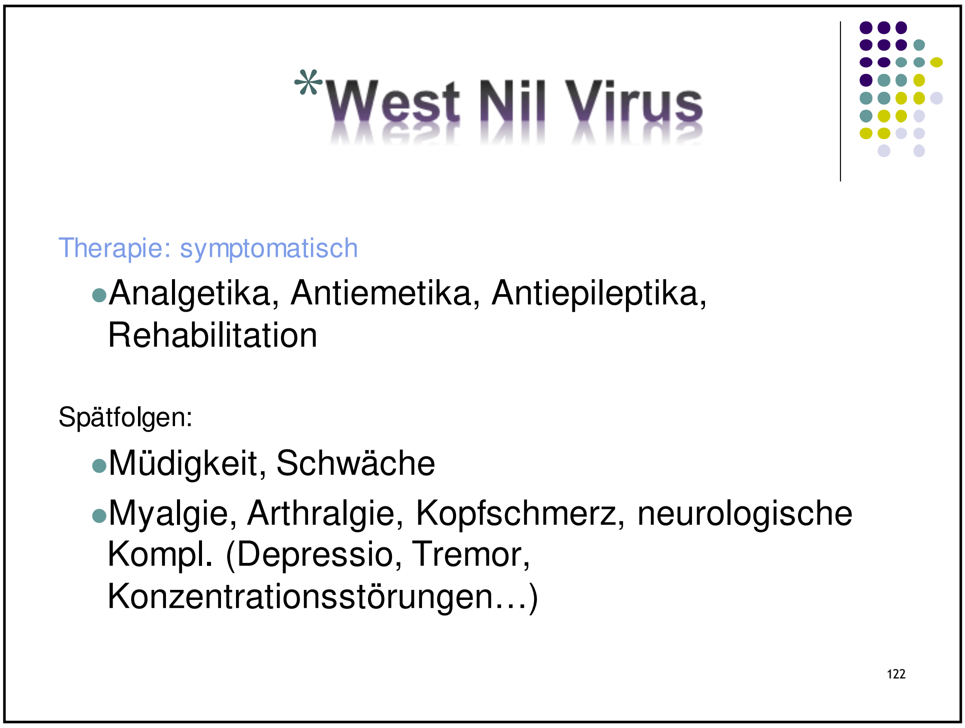
Fieber, Kopfschmerzen, Photophobie, Verwirrtheit
Meningitis, Enzephalitis, akut schlaffe Paralyse (asym. Schwäche, Reflexe abw.)
in 70% bleibende neurologische Defizite

2-18% der Fälle letal (fast immer Personen 65+)

Risikofaktoren für ZNS Beteiligung:

- Alter
- Immunsuppression
- Männer

- Diabetes mellitus
- Alkoholismus



West Nil Virus

Therapie: symptomatisch

- Analgetika, Antiemetika, Antiepileptika, Rehabilitation

Spätfolgen:

- Müdigkeit, Schwäche
- Myalgie, Arthralgie, Kopfschmerz, neurologische Kompl. (Depressio, Tremor, Konzentrationsstörungen…)

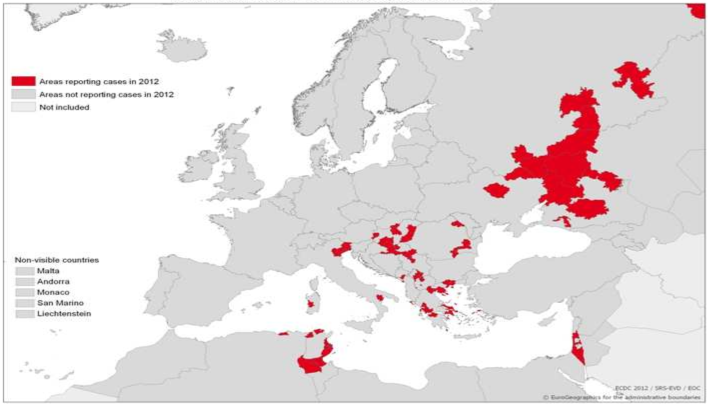
WNV in Europa

- Erstbeschreibung in den 1960ern
- Wiederauftreten 1996 mit großem Ausbruch in Rumänien
- Seit 2003 regelmäßig in Vogelpopulationen nachgewiesen und später auch bei Menschen
- Langsame Fallzunahme und Ausbreitung seit 2011
- 2018 bis Oktober bereits mehr Fälle als 2017
- In vielen klassischen Urlaubsgebieten (z.B. Veneto)

WNV – emerging disease in Europa in der Zukunft?

2012 z.B:
GR: 161
I: 50
H: 12
RO:14
SRB: 70

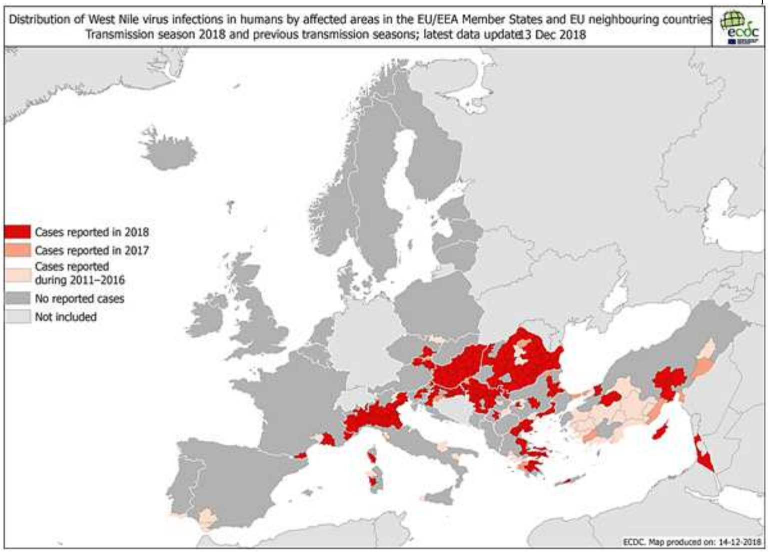
Reported cases of West Nile fever for the EU and neighbouring countries
Transmission season 2012; latest update: 30/11/2012


Areas reporting cases in 2012
Areas not reporting cases in 2012
Not included
Non-visible countries
Malta
Andorra
Monaco
San Marino
Liechtenstein
ECDC 2012 / SRS-EVD / EOC
© EuroGeographics for the administrative boundaries

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/Pages/index.aspx

2012: EU: 312 Fälle

WNV 2018 Europa: 1.503 Fälle, 177 Tote


Distribution of West Nile virus infections in humans by affected areas in the EU/EEA Member States and EU neighbouring countries
Transmission season 2018 and previous transmission seasons; latest data update 13 Dec 2018
ecdc
Cases reported in 2018
Cases reported in 2017
Cases reported during 2011–2016
No reported cases
Not included
ECDC. Map produced on: 14-12-2018

WNF in Europa 2010-2018

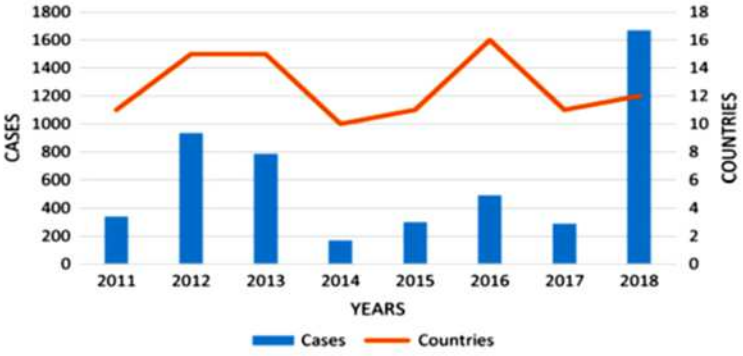
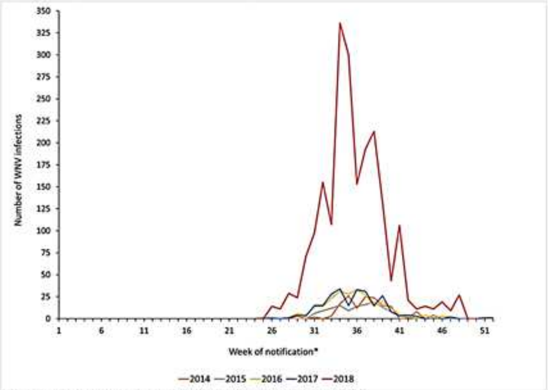


Figure 1. Human WNF and WNND cases In Europe since 2010. Data are taken from the European Centre for Disease Prevention and Control.[3]

Barrett, JTM 2018

WNV-Saisonale Verteilung

Number of WNV infections in EU/EEA and EU enlargement countries by epidemiological week of notification*, 2014-2018.



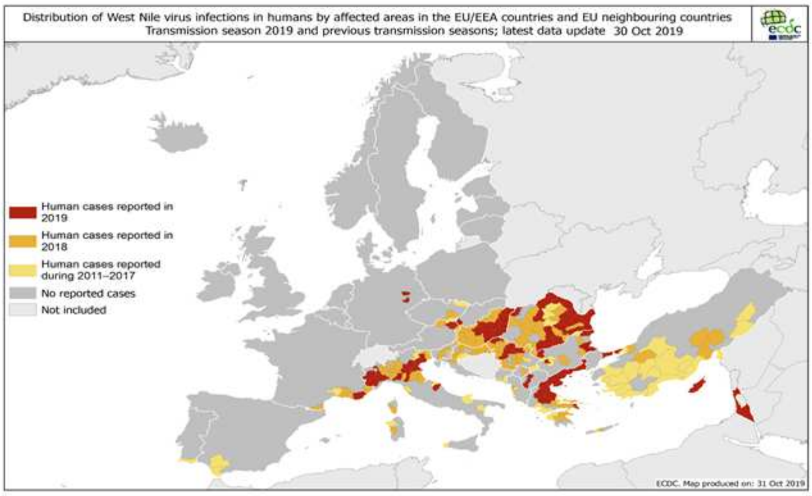
* Week of notification to national authorities or if missing, week of notification to ECDC.

ECDC, 2018

WNV in Europa: Ländersituation

- Italien: starker focus im Norden, seit 2012 auch Foggia und Matera im Süden
- Griechenland: ständige landesweite Zunahme; Übertragung auch in Athen
- Rumänien: Südosten und zentrale Landesteile, sowie Bukarest
- Ungarn: kleine foci landesweit
- Kroatien: seit 2012 Meldungen, auch aus Zagreb
- Aktivität auch in Frankreich, Österreich, Bulgarien, Slowenien und Tschechische Republik
- Aktivität des WNV v.a. durch Ausbrüche bei Pferden dokumentiert, darunter auch in D

WNV – Saison 2019:
per 31.10.: 456 Fälle, 47 Tote


Distribution of West Nile virus infections in humans by affected areas in the EU/EEA countries and EU neighbouring countries
Transmission season 2019 and previous transmission seasons; latest data update 30 Oct 2019

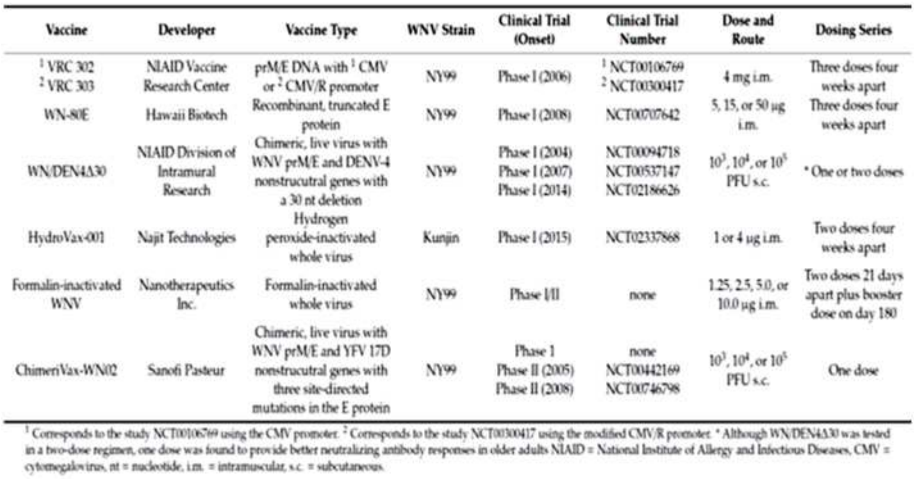
ecdc
Human cases reported in 2019
Human cases reported in 2018
Human cases reported during 2011–2017
No reported cases
Not included

ECDC. Map produced on: 31 Oct 2019

Anforderungen an ideale WNV-Humanvakzine

- Besonders gute Immunogenität bei Älteren (schwerer KH-Verlauf; Immunoseneszenz)
  - Sowohl neutralisierende AK als auch starke T-Zell Antwort gefordert (CD8+T-Zellen!)
- Langdauernde Immunität erwünscht (compliance!)
- Hohe Sicherheit:
  - Reversion bei Lebendimpfstoff ausgeschlossen
  - Gute Verträglichkeit bei Älteren, Immunsupprimierten etc.
  - Geringe Infektiosität für Moskitos

Human WNV-Kandidatvakzinen



Vaccine	Developer	Vaccine Type	WNV Strain	Clinical Trial (Onset)	Clinical Trial Number	Dose and Route	Dosing Series
[1] VRC 302 [2] VRC 303	NIAID Vaccine Research Center	prM/E DNA with [1] CMV or [2] CMV/R promoter	NY99	Phase I (2006)	[1] NCT00106769 [2] NCT00300417	4 mg i.m.	Three doses four weeks apart
WN-80E	Hawaii Biotech	Recombinant, truncated E protein	NY99	Phase I (2008)	NCT00707642	5, 15, or 50 µg i.m.	Three doses four weeks apart
WN/DEN4Δ30	NIAID Division of Intramural Research	Chimeric, live virus with WNV prM/E and DENV-4 nonstrucutral genes with a 30 nt deletion	NY99	Phase I (2004) Phase I (2007) Phase I (2014)	NCT00094718 NCT00537147 NCT02186626	10^3, 10^4, or 10^5 PFU s.c.	* One or two doses
HydroVax-001	Najit Technologies	Hydrogen peroxide-inactivated whole virus	Kunjin	Phase I (2015)	NCT02337868	1 or 4 µg i.m.	Two doses four weeks apart
Formalin-inactivated WNV	Nanotherapeutics Inc.	Formalin-inactivated whole virus	NY99	Phase I/II	none	1.25, 2.5, 5.0, or 10.0 µg i.m.	Two doses 21 days apart plus booster dose on day 180
ChimeriVax-WN02	Sanofi Pasteur	Chimeric, live virus with WNV prM/E and YFV 17D nonstrucutral genes with three site-directed mutations in the E protein	NY99	Phase 1 Phase II (2005) Phase II (2008)	none NCT00442169 NCT00746798	10^3, 10^4, or 10^5 PFU s.c.	One dose

[1] Corresponds to the study NCT00106769 using the CMV promoter. [2] Corresponds to the study NCT00300417 using the modified CMV/R promoter. * Although WN/DEN4Δ30 was tested in a two-dose regimen, one dose was found to provide better neutralizing antibody responses in older adults NIAID = National Institute of Allergy and Infectious Diseases, CMV = cytomegalovirus, nt = nucleotide, i.m. = intramuscular, s.c. = subcutaneous.

Kaiser&Barrett, viruses, 2019

WNV/Dengue 4 3'Δ 30 chimeric virus vaccine

- Attenuiertes DEN-4 als backbone (NIAID)
- Ersatz des prM und E Strukturproteins des DEN-4 durch WNV Strukturproteine
- Phase I in jungen und älteren Freiwilligen abgeschlossen:
  - 2 Dosen, 10^3 und 10^4 PFU
  - Gute Immunogenität, AK-Persistenz über 1a
  - Gute Verträglichkeit, kein Hinweis auf Neuroinvasivität

ChimeriVax-WN02

- WNV NY99 (3 Mutationen im E-Protein enthalten) mit YF 17D Vektor
- Studie 1:
  - 1 Impfung mit 3,7x10^{-5} PFU (18-40a; 41-64a; > 65a)
  - 96% SCR am Tag 28 im PRNT
  - Besonders in der älteren Gruppe hohe AK-Titer nach 1 Jahr
- Studie 2 (n=479; > 50a; 3 Dosierungen):
  - 1 Impfung
  - 92% SCR am Tag 28, GMT leicht dosisabhängig
  - Keinerlei Sicherheitsproblem, geringe NW-Quoten
- Scheint zulassungsfähig

Probleme für WNV-Impfstoffzulassung

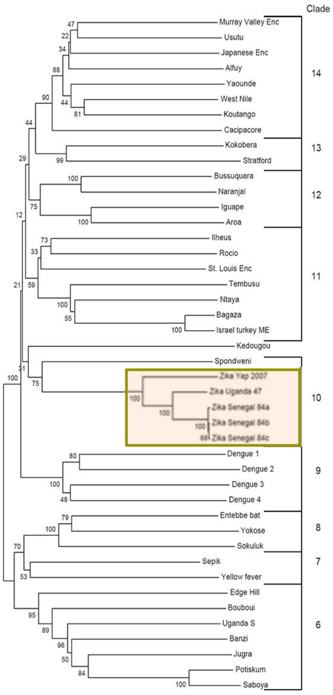
- Konklusive Phase III Studien extrem schwierig:
  - Kurze Saison für WNV-Übertragung
  - Äußerst variable Epidemiologie
  - Von Jahr zu Jahr
  - Regional und subregional
  - Schlechte Kosten-Nutzen Relation

ZIIKA FOREST.
PROPERTY
OF
GANDA VIRUS RESEARCH
INSTITUTE (UVRI)
P.O. BOX 49 ENTEBBE
TEL 0414-32063

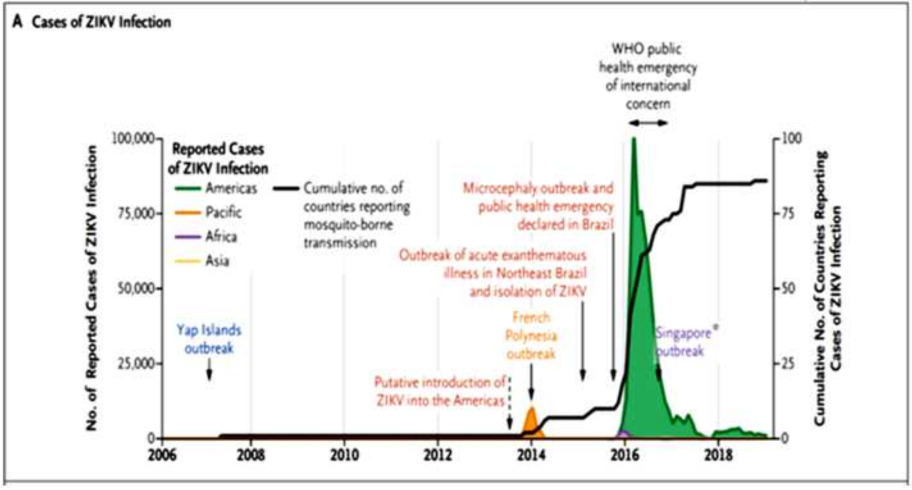
ZIKA

Zika: Grundlagen

- Arthropodenübertragenes Flavivirus
  - 1947 erstisoliert, Uganda (Zika forest)
  - Überträger: Aedes-Arten (auch Ae.aegypti, Ae.albopictus (!)),
  - Übertragung auch transplazentar oder perinatal möglich
  - Reservoir: zahlreiche Säugetierarten (inapparente Infektionen)
  - Zwei genetisch distinkte Linien: afrikanische und asiatische (dzt. epidemiologisch aktiv)
- Vor 2007 umschriebene Einzelausbrüche in Afrika und SO-Asien
- Nach 2007 mehrere Ausbrüche auf pazifische Inseln
- 2015 Erstauftreten in S-Amerika

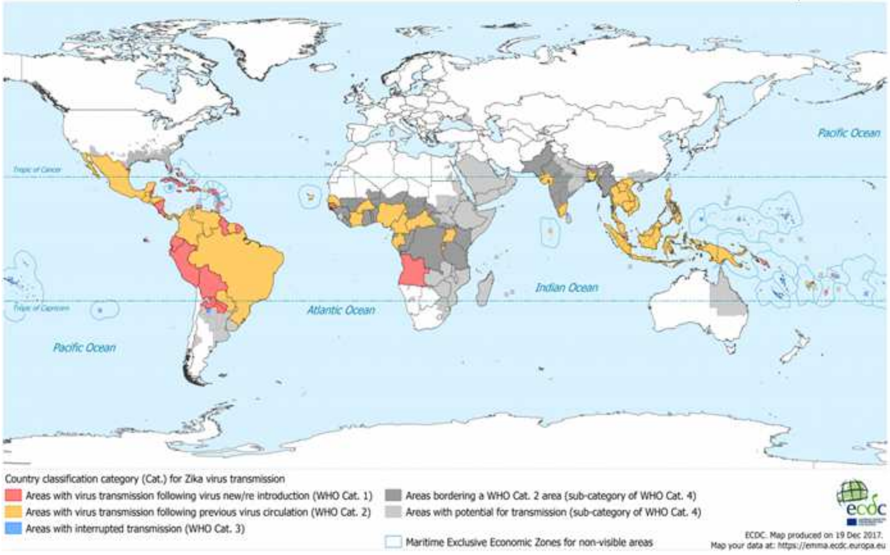

Clade
Murray Valley Enc
Usutu
Japanese Enc
Alfuy
Yaounde
West Nile
Koutango
Cacipacore
14
Kokobera
Stratford
13
Bussuquara
Naranjal
Iguape
Aroa
12
Ilheus
Rocio
St. Louis Enc
Tembusu
Ntaya
Bagaza
Israel turkey ME
11
Kedougou
Spondweni
Zika Yap 2007
Zika Uganda 47
Zika Senegal 84a
Zika Senegal 84b
Zika Senegal 84c
10
Dengue 1
Dengue 2
Dengue 3
Dengue 4
9
Entebbe bat
Yokose
Sokuluk
8
Sepik
Yellow fever
7
Edge Hill
Bouboui
Uganda S
Banzi
Jugra
Potiskum
Saboya
6

ZIKA-Epidemiologie

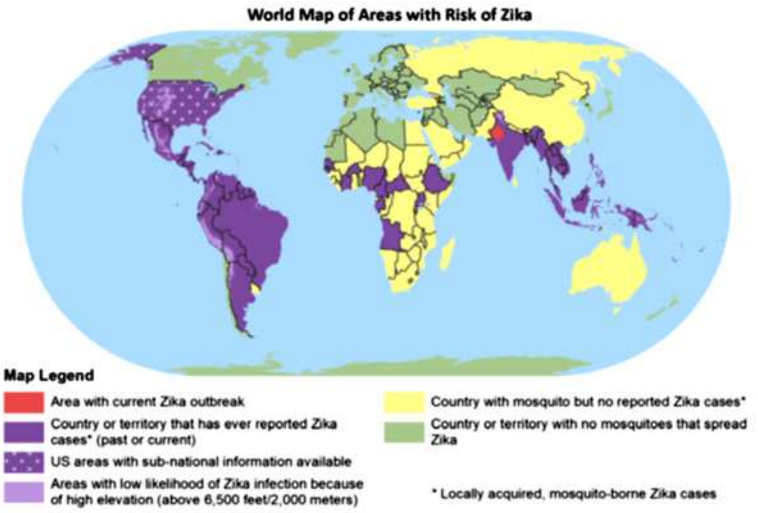


Musso et al, NEJM 2019

Zika:Verbreitung aktuell

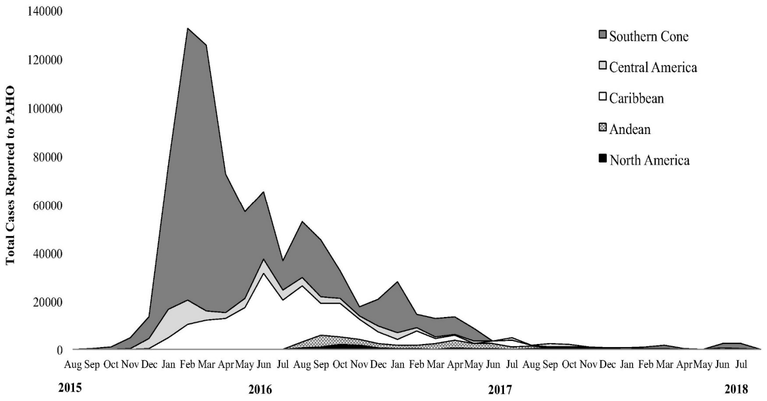

Tropic of Cancer
Tropic of Capricorn
Pacific Ocean
Atlantic Ocean
Indian Ocean
Pacific Ocean
Country classification category (Cat.) for Zika virus transmission
Areas with virus transmission following virus new/re introduction (WHO Cat. 1)
Areas with virus transmission following previous virus circulation (WHO Cat. 2)
Areas with interrupted transmission (WHO Cat. 3)
Areas bordering a WHO Cat. 2 area (sub-category of WHO Cat. 4)
Areas with potential for transmission (sub-category of WHO Cat. 4)
Maritime Exclusive Economic Zones for non-visible areas
ecdc
ECDC. Map produced on 19 Dec 2017.
Map your data at: https://emma.ecdc.europa.eu

ZIKA Verbreitung Ende 2018


World Map of Areas with Risk of Zika
Map Legend
Area with current Zika outbreak
Country or territory that has ever reported Zika cases* (past or current)
US areas with sub-national information available
Areas with low likelihood of Zika infection because of high elevation (above 6,500 feet/2,000 meters)
Country with mosquito but no reported Zika cases*
Country or territory with no mosquitoes that spread Zika
* Locally acquired, mosquito-borne Zika cases

https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/zika-travel-information, accessed 6/3/2019

Epikurve ZIKA



Vannice et al, Vaccine 2019

ZIKA-epidemiol. Resummee

- Trend: stark rückläufig in S-Amerika, langsam abnehmend in Mittelamerika
- Kumulative Zahlen per 1/18 (PAHO report):
  - Ca 580.000 Fälle gesichert
  - Ca 225.000 weitere Verdachtsfälle
  - 3.720 Fälle von congenitalen assoz. Missbildungen
  - 20 Todesfälle

ZIKA in Europa

- August 2019 Erstbeschreibung
- 3 autochthone Fälle
- Südfrankreich
- Hyères

Selbes Gebiet bereits früher betroffen von

- Dengue
- Chikungunya

A.albopictus präsent

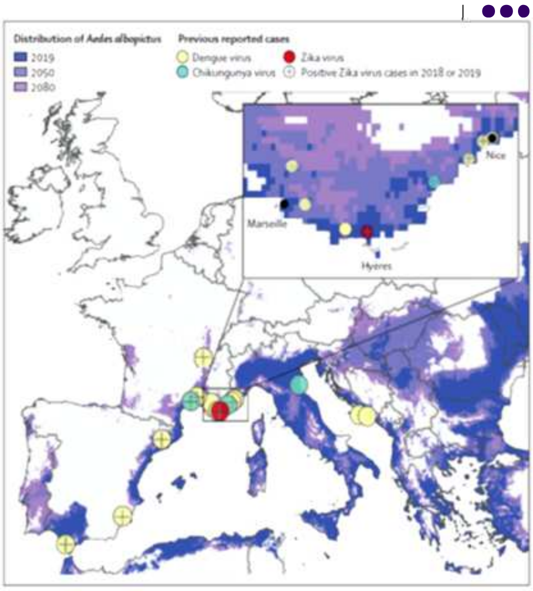
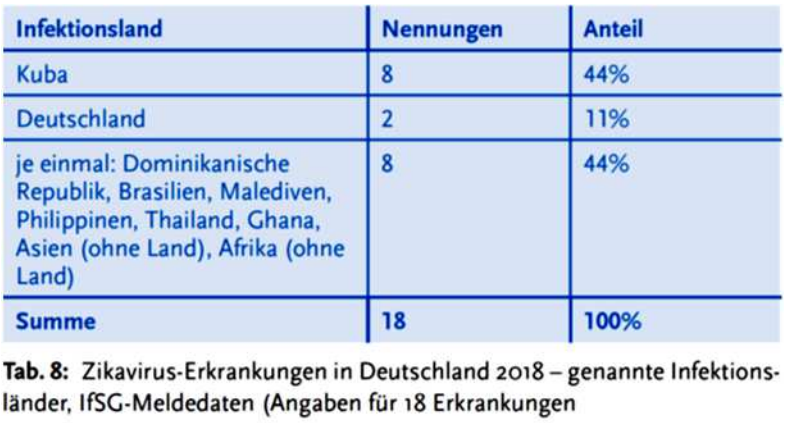

Distribution of Aedes albopictus
2019
2050
2080
Previous reported cases
Dengue virus
Chikungunya virus
Zika virus
Positive Zika virus cases in 2018 or 2019
Nice
Marseille
Hyères

Figure: The distribution of previously reported locally transmitted arbovirus cases in Europe and the predicted current and future distribution of their mosquito vector

Giron, Franke et al, Eurosurv. 2019

ZIKA Importe Deutschland



Infektionsland	Nennungen	Anteil
Kuba	8	44%
Deutschland	2	11%
je einmal: Dominikanische Republik, Brasilien, Malediven, Philippinen, Thailand, Ghana, Asien (ohne Land), Afrika (ohne Land)	8	44%
Summe	**18**	**100%**

Tab. 8: Zikavirus-Erkrankungen in Deutschland 2018 – genannte Infektionsländer, IfSG-Meldedaten (Angaben für 18 Erkrankungen

RKI, EpiBull 48/2019

ZIKA-Übertragung

- Überwiegend Aedesarten (A.aegypti, A.albopictus, andere?)
- Sexuelle Übertragung:
  etwa 3% Anteil insgesamt
- Theoretische Überragungsmöglichkeit: Blutkonserven
- R_0 gesamt liegt bei rund 2,05

Gao D et al, *Sci. Rep.* **6**, 28070; doi: 10.1038/srep28070 (2016).

Übertragungswege AUSSER MÜCKEN: facts und Spekulationen…

Nachgewiesen wurde das Virus in
- Amnionflüssigkeit
- Muttermilch
- Urin
- Speichel
- Semen
- Blutprodukten

Nachgewiesen infektiös sind
- Semen
- Nachgewiesen ist die sexuelle Übertragung Mann–Frau und Mann-Mann
- Blutprodukte

Widersprüchliche Resultate gibt es bezüglich Infektiosität von
- Muttermilch
- Urin

Nicht schlüssig sind die Resultate für die Infektiosität von
- Speichel
- Transplantation
- Tierbissen
- Nadelstichverletzungen
- bei Laborarbeit

Grischott et al, Trav.Med.Inf.Dis.2016

Zika: Klinik

- IKZ 3-12 Tage
- 60-80% asymptomatisch (!!)
- Milde fieberhafte, selbstlimitierende Erkrankung von 4-7 Tagen Dauer, keine Komplikationen, kaum Todesfälle
  - Makulärer oder papulärer Hautausschlag
  - Konjunktivitis
  - Arthralgien, Myalgien
  - Seltener GI Symptome oder retrobulbäre Schmerzen

Impfstoffe

Entwicklungen

- Dzt. 45 verschiedene Vakzinen in Entwicklung
  - Inaktiviert
  - Attenuiert, lebend
  - Rekombinant (Subunit)
  - RNS, DNS
- Unterschiedliche Ansätze: Frauen vor/während Grav, Bevölkerung allgemien, outbreak control
- Problem: efficacy-Prüfung wg. abnehmender Endemizität

ZIKA - DNA Impfstoffe

- Plasmid VRC 5288 (ZIKA+JE Chimäre)
- Plasmid VRC 5283 (ZIKA Wildtyp, H/PF/2013 aus Frz.Polynesien)
  - DNA Impfstoff (einzelnes geschlossenes zirkuläres DNA-Plasmid)
  - Kodiert das precursor transmembrane M (prM) und Hüllprotein (E) eines ZIKV
- 4mg als Einzelimpfung oder 2x2mg, entweder per Nadel i.m. oder nadelfrei (Stratis Pharmajet), Schema 0-4-8 Wochen
- Reaktogenität: unauffällig
- Entwickler: VRC (Vaccine Research Center)/NIAID

Gaudinski et al, Lancet 2018

VRC study: Immunogenität

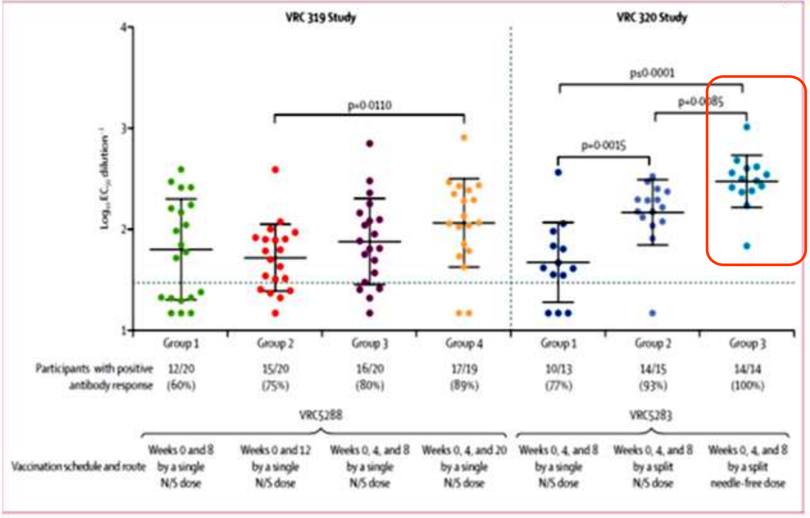


Figure 2: Neutralising activity 4 weeks after last vaccination, measured by reporter virus particle assay

Gaudinski et al, Lancet 2018

ZIKA: Impfstoffe - III

- mRNA-LNP (lipid nanoparticle encapsulated) Impfstoff
- Codiert prM-E GLP (ZIKA 2013)
- Erstversuche:
  - Im Mausmodell: 1x Immunisierung mit 30mcg mRNA-LNP‘s schützt bis 5 Monate später (challenge
  - Im non-humanen Primatenmodell: 1x Immunisierung mit 50mcg schützt gegen challenge
  - In beiden Modellen hohe neutralisierende AK-Titer

Pardi et al, Nature, 2017

Nicht jedes Risiko ist kalkulierbar…