



www.efbs.admin.ch



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Swiss Confederation

Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit EFBS
Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique CFSB
Commissione federale per la sicurezza biologica CFSB
Cumissiun federala per la segirezza biologica CFSB

Swiss Expert Committee for Biosafety SECB

CH-3003 Bern
EFBS

POST CH AG

Anne Gabrielle Wüst Saucy
Sektionschefin Biotechnologie
Bundesamt für Umwelt
3003 Bern

Aktenzeichen: BAFU-622.5-64856/7

Geschäftsfall:

Ihr Zeichen:

Bern, 23. Februar 2023

Gesuch B22001: Freisetzung eines gentechnisch veränderten Impfstoffs zur Impfung von Zoovögeln gegen hochpathogene Influenzaviren

Stellungnahme der EFBS

Sehr geehrte Frau Wüst Saucy, liebe Anne Gabrielle

Sehr geehrte Damen und Herren

Die Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit EFBS hat das Gesuch B2201 um experimentelle Freisetzung eines gentechnisch veränderten Impfstoffs zwecks Impfung von Zoovögeln gegen hochpathogene Influenzaviren (H5N1) per E-Mail am 13. Dezember 2022 zur Stellungnahme erhalten. Die EFBS hat sich das Gesuch an ihrer Sitzung vom 24. Januar 2023 vom Gesuchsteller, PD Dr. Gert Zimmer vom Institut für Virologie und Immunologie (IVI) der Universität Bern, vorstellen lassen und darüber diskutiert. Im Anschluss daran hat die EFBS weitere Informationen zum verwendeten HA-Antigen erhalten (E-Mail vom 31. Januar 2023), die in ihre Beurteilung einbezogen wurden.

Ausgangslage

Beantragt wird ein Freisetzungsversuch mit einem gentechnisch veränderten Impfstoff, der auf einem Virus der vesikulären Stomatitis (VSV) beruht. Dieser vermehrungsunfähige Impfvektor enthält ein Influenza Hämagglutinin (HA)-Antigen. Der Impfstoff soll bei Zoovögeln im Tierpark Bern und im Zoo Basel eingesetzt werden, um sie gegen die hochpathogene aviäre Influenza (H5N1) zu immunisieren. Untersucht werden soll insbesondere, inwiefern die Impfung Schutz vor in der Umwelt zirkulierenden Influenzaviren des Subtyps H5N1 bietet und ob es zu unerwünschten Nebenwirkungen kommt. Gleichzeitig werden auch die Ausscheidung des Impfstoffs und die spezifische Antikörperantwort gegen das HA-Antigen untersucht.

Hintergrund für diesen Freisetzungsantrag ist der seit 2021 grassierende grösste je in Europa beobachtete Ausbruch von H5N1. Betroffen waren und sind insbesondere Küstengebiete, wo Zugvögel die

Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit
Monbijoustrasse 40, 3003 Bern
Tel. +41 58 46 052 38 / +41 58 46 323 12
info@efbs.admin.ch
www.efbs.admin.ch



Krankheit auf Geflügelbestände übertragen, aber auch Inlandgewässer wie der Rhein und die Po-Ebene. H5N1 kann zudem auch in Zoos auftreten, da diese auch von Wildvögeln besucht werden, die H5N1 einschleppen und auf Zoovögel übertragen können.

Als Folge des aktuellen H5N1-Ausbruchs mussten gegen 50 Mio Nutztiere aus Geflügelbeständen geimpft werden. Bis anhin gilt in vielen Ländern eine Nicht-Impf-Politik, weil mit den herkömmlichen Impfstoffen nicht zwischen geimpften und infizierten Tieren unterschieden werden kann.

Hier setzt der gentechnisch veränderte Impfstoff an, der im beantragten Freisetzungsversuch getestet werden soll: er basiert auf dem Vesikulären Stomatitis Virus (VSV), einem behüllten (-) Einzelstrang-RNA-Virus, das als Vektor dient. VSV wird über Insekten übertragen und ist in Nord- und Zentralamerika endemisch. Natürliche Wirte sind Pferde, Rinder und Schweine, nicht aber Vögel. In der Vergangenheit wurde VSV bereits als Vektor für einen Ebola-Impfstoff verwendet (VSV-EBOV). Für den Impfstoff gegen aviäre Influenza wurde das für das Glykoprotein (G) kodierende Gen des VSV durch das HA-Gen eines H5N1-Stammes ersetzt, das 2022 aus einem Pelikan isoliert worden ist (A/Pellicane/Bern/1/2022 (H5N1)). Dieser Impfvektor VSVΔG(HA) ist replikationsdefizient und kann sich nur in Helferzellen vermehren, die das VSV G-Protein induzierbar exprimieren. Er stellt also ein RNA-Replikon mit nur einem Replikationszyklus dar: die RNA wird in den Zielzellen im Cytoplasma repliziert, transkribiert und translatiert, so dass grosse Mengen an HA gebildet werden, die als Antigen dienen und eine Immunantwort hervorrufen. Da aber weder das VSV G-Protein noch die Influenza-Neuraminidase gebildet werden, werden keine infektiösen Nachkommenviren freigesetzt.

Der Impfvektor wurde im geschlossenen System am IVI bereits getestet und es konnte gezeigt werden, dass Hühner nach intramuskulärer Applikation gegenüber H5N1 geschützt waren, wobei der Schutz jedoch dosisabhängig ist, was anhand von virusneutralisierenden Antikörpern nachgewiesen wurde. Mittels RT-qPCR aus Kloakentupfern konnte zudem gezeigt werden, dass Tiere, die eine einmalig hohe Dosis verabreicht bekommen haben, das Virus nicht ausscheiden. Auch eine Übertragung auf Sentineltiere fand nicht statt. Serologisch können geimpfte von infizierten Tieren mittels eines NP-ELISA unterschieden werden.

Überlegungen der EFBS

Aus Sicht der EFBS ist das Ausmass des aktuellen H5N1-Ausbruchs sehr gross und verursacht nicht nur enorme wirtschaftliche Schäden, sondern ist für Vögel hochansteckend und für die betroffenen Tiere lebensbedrohlich und verursacht grosses Leiden. Beeinträchtigt sind auch diverse Zoovögel, die durch Wildvögel angesteckt werden könnten und, um das Risiko einer solchen Ansteckung zu minimieren, zunehmend eingestallt werden, was zu gesundheitlichen Problemen führt und mit einer artgerechten Tierhaltung nicht zu vereinbaren ist.

Zudem stellt die aviäre Influenza auch ein Biosicherheitsproblem für Menschen dar: zwar waren bis anhin bei wiederholten H5N1-Ausbrüchen seit 2003 nur rund 850 Menschen betroffen - die Hälfte der Fälle verlief tödlich - und beim aktuellen Ausbruch sind bis jetzt nur zwei Fälle einer milden Infektion bekannt. Falls ein Wirt aber gleichzeitig mit H5N1 und Schweine- oder Humaninfluenza-Viren infiziert würde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es zu einem Austausch von Segmenten kommt und dadurch die Übertragbarkeit auf den Menschen verbessert wird. In einem Worst-Case-Szenario könnte allenfalls sogar ein pandemisches Virus entstehen. Eine Impfung, die die Ausbreitung von H5N1 verringert, erachtet die EFBS daher als sehr sinnvoll. Dass auch eine Impfung für Zoovögel einer Nachfrage entspricht, äussert sich unter anderem darin, dass verschiedene andere Zoos Interesse an dem beantragten Freisetzungsversuch zeigen.

Auch die Wahl des Vektors scheint sinnvoll zu sein: VSV, das in Mittelamerika und den Südstaaten der USA endemisch ist, wird beispielsweise über Sandfliegen übertragen und ist bei Vögeln noch nie gefunden worden, so dass eine Reversion des Impfvektors zu einem vermehrungsfähigen Wildtyp-Virus so gut wie ausgeschlossen werden kann. Dass bei Vögeln keine bestehende Immunität gegenüber VSV vorhanden ist, könnte mit ein Grund sein für die bei Hühnern bereits beobachtete tendenziell gute Immunantwort gegenüber VSV-Vektoren.

Der geplante Versuch ist auch insofern relevant, als dass untersucht werden soll, ob Zoovögel auf den Impfvektor gleich reagieren wie die im Rahmen der Untersuchung im geschlossenen System

geimpften Hühner, und ob es Unterschiede zwischen den verschiedenen Zoovögeln gibt. In einer früheren Studie wurde gezeigt, dass verschiedene Arten auf eine Impfung mit inaktivierten Influenzaviren sehr unterschiedlich reagieren: so wiesen Flamingos einen eher hohen Titer an neutralisierenden Antikörpern auf, während Pelikane nur eine sehr geringe Immunantwort zeigten. Die Impfeffizienz und die vorhandene Grundimmunität sollen anhand der Menge produzierter neutralisierende Antikörper untersucht werden, die gut mit dem Schutz korrelieren. Dazu wird das Serum der Tiere vor der ersten Immunisierung, je vier Wochen nach der ersten und der nach der zweiten Immunisierung sowie nach sechs und zwölf Monaten auf Antikörper gegen das HA- und auch das Nukleoprotein (NP)-Antigen des Influenza-Virus untersucht werden. Die Untersuchung der Prä-Immunsereen soll eine bereits bestehende Exposition der Zoovögel gegenüber Wildtyp Viren zeigen; der Nachweis des NP-Antigens dient weiter dazu, eine natürliche Infektion von einer Impfung zu unterscheiden, was Voraussetzung für eine mögliche spätere Kommerzialisierung des Impfstoffes wäre.

Influenzaviren des Subtyps H5N1 vermehren sich hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt von Wildvögeln und werden mit dem Kot ausgeschieden. Im Wasser überleben sie mehrere Monate und können für weitere Ansteckungen verantwortlich sein. In Proben aus Gewässern, in denen sich H5N1-positive Wasservögel aufgehalten haben, kann das Virus per RT-qPCR nachgewiesen werden. Aus Sicht der EFBS ist es daher sehr wichtig, dass der ausgeschiedene Kot der geimpften Vögel zu verschiedenen Zeitpunkten gesammelt und auf ausgeschiedene Vektor-RNA untersucht wird.

Schlussfolgerungen der EFBS

Die EFBS stimmt mit der Einschätzung des Gesuchstellers überein, dass der Impfvektor VSVΔG(HA) ein sehr gutes Biosicherheitsprofil aufweist und sich in den Studien im geschlossenen System als sehr wirksam erwiesen hat. Biosicherheitsrelevante Faktoren wie die Vermehrung und Ausscheidung des Impfvektors wurden bereits im geschlossenen System untersucht, wo gezeigt werden konnte, dass sich der Impfvektor nicht vermehren kann und nicht ausgeschieden wird; beides ist zudem nochmals Gegenstand der geplanten Untersuchungen. Aus ihrer Sicht lässt sich eine Anwendung bei Zootieren rechtfertigen.

Die EFBS kommt zum Schluss, dass der beantragte Freisetungsversuch ein sehr geringes Risiko für Mensch, Tier und Umwelt darstellt und sich eine Anwendung bei Zootieren rechtfertigen lässt. Sie stimmt der Durchführung einstimmig zu.

Bitte melden Sie sich, wenn Sie Fragen haben.

Freundliche Grüsse

Für die Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit EFBS

Prof. Jacques Schrenzel
Präsident

Dr. Elisabetta Peduzzi
Geschäftsführerin

Julia Link
wissenschaftliche Mitarbeiterin

Kopien: BAG, BLV, BLW, kantonale Fachstellen Kantone BE und BS, EKAH