

Impfungen beschäftigen uns alle in der täglichen Praxis zunehmend. Nicht nur sind die Richtlinien zur Impfpraxis ständigen Änderungen unterworfen, auch unsere Patienten wollen immer mehr und bessere Informationen. DoXMedical hat sich daher entschlossen, über Impfungen – so-

wohl alltägliche wie auch seltenere – regelmässig in der eigenen Rubrik DoXVaccine zu orientieren. Es freut uns ausserordentlich, dass wir dafür einen kompetenten Partner gefunden haben, nämlich die Division Vaccines & Diagnostics der Firma Novartis Pharma Schweiz AG.

MF59 – ein Wirkverstärker für Impfstoffe

Fast schon paradox: Genau die Zielgruppe der jährlichen Grippeimpfempfehlung, die der über 65-Jährigen, spricht altersbedingt (Immunesenescenz) nur suboptimal auf konventionelle Influenzaimpfstoffe an. Adjuvanzen wie die Öl-in-Wasser-Emulsion MF59 helfen, die Schutzwirkung der Impfstoffe zu verstärken.

Michael Endrich

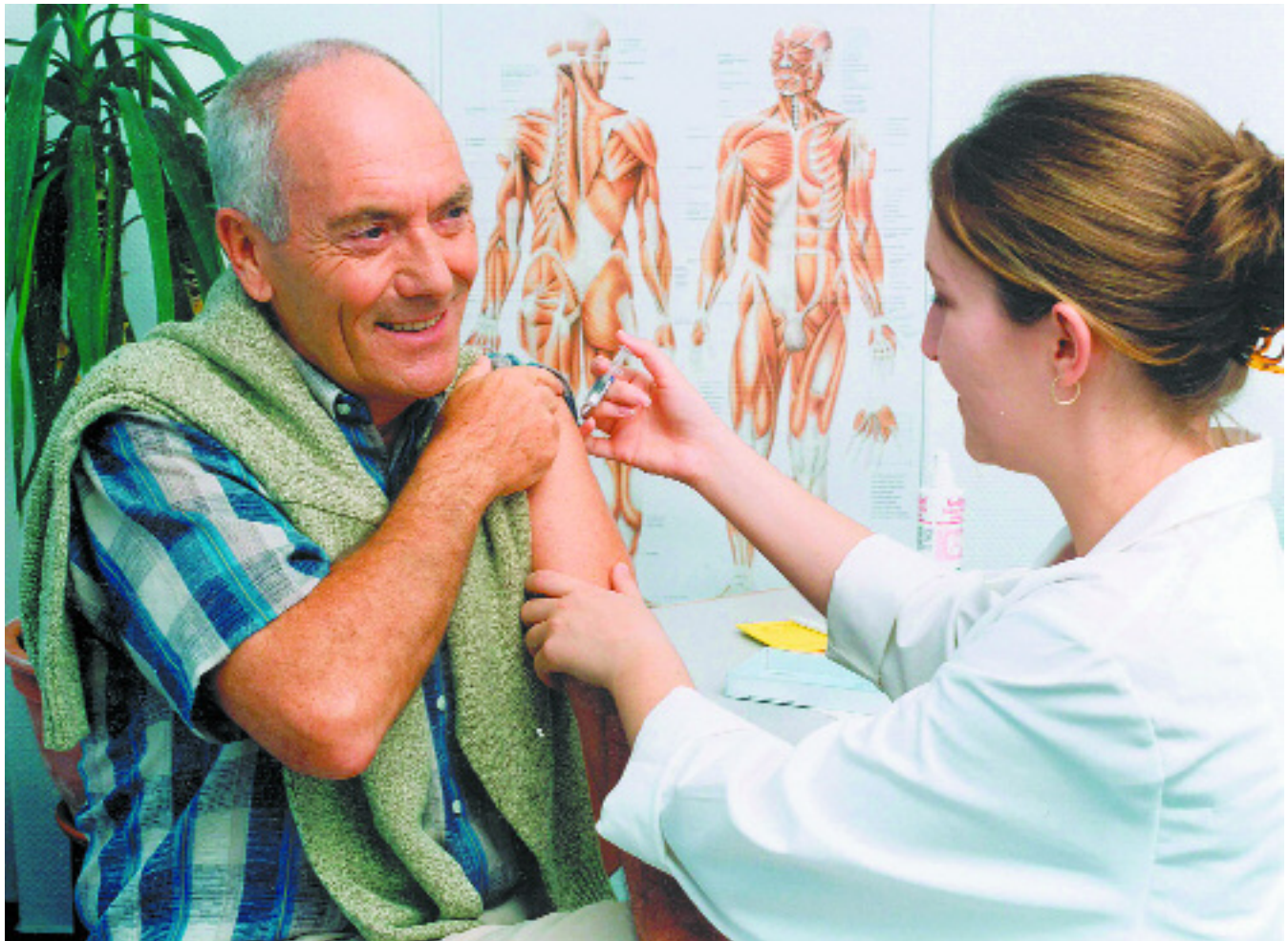
Der Begriff «Adjuvans», vom lateinischen «adiuvare» (unterstützen, helfen) stammend, wurde durch Gaston Ramon Mitte der Zwanzigerjahre geprägt und umschreibt eine Substanz, die in der Lage ist, die spezifische Immunantwort des Organismus auf das Antigen und damit die Schutzwirkung einer Vakzine zu verstärken.

Obwohl viele verschiedene Verbindungen (z.B. Lanolin, Tannin, Aluminiumsalze) eine adjuvante Wirkung zeigen, eignen sich die meisten aufgrund ihres ungünstigen Verträglichkeitsprofils nicht für die Verwendung in Impfstoffen. Bis in die späten Neunzigerjahre waren einzig Aluminiumsalze für die Anwendung beim Menschen zugelassen. Aluminiumhydroxid und Aluminiumphosphat haben sich generell bewährt, weisen allerdings nicht immer – wie im Fall von Influenzaantigenen – einen hinreichenden adjuvanten Effekt auf. Daher verzichteten heutige konventionelle Influenzaimpfstoffe auf solche Adjuvanzen. Spätestens seit den Achtzigerjahren bemüht man sich intensiver um Alternativen.

Die Öl-in-Wasser-Emulsion MF59 war nach mehr als 70 Jahren das erste und einzige alternative Adjuvans, welches ebenfalls wegen seiner überaus guten adjuvanten Wirkung und Verträglichkeit für die Anwendung beim Menschen eine Zulassung bekam. Inzwischen ist es in über 20 Ländern der Welt als potenter Zusatz in Influenzaimpfstoffen lizenziert (in der Schweiz in Zulassung), die speziell für ältere Menschen entwickelt wurden (1).

Zusammensetzung von MF59

Der Hauptbestandteil von MF59 ist das Öl Squalen, eine in Pflanzen und in der Leber verschiedener Spezies, unter anderem auch beim Menschen, vorkommende natürliche Substanz (1). Squalen ist als Zwischenprodukt im Stoffwechsel von Cholesterin und Vitamin D ein natürlicher Bestandteil des menschlichen Körpers, der vollständig metabolisiert wird. Entscheidend für die adjuvanten Eigenschaften von MF59 sind unter anderem Grösse, Stabilität und Beschaffenheit der Emulsionströpfchen.



Menschen über 65 Jahren sollten sich – bei guter Laune, wie dieser Herr – grundsätzlich gegen Grippe impfen lassen.

(Bild: www.wien.gv.at)

Wirkmechanismus von MF59

Im Gegensatz zu Aluminiumsalzen wirkt MF59 nicht über einen Depoteffekt, denn bereits frühe Untersuchungen konnten zeigen, dass die Emulsion sehr schnell von der Applikationsstelle entfernt wird (2). In-vivo-Studien zeigen einen direkten Einfluss von MF59 auf das Zytokinmuster von Immunzellen (3). MF59 stimuliert Helfer-T-Lymphozyten vom Typ Th-2, lockt Antigen-präsentierende Zellen an den Injektionsort und fördert die Prozessierung und Präsentation der gleichzeitig verabreichten Antigene. Dadurch verstärkt sich der Stimulus auf die B-Zellen, spezifische Antikörper gegen das Antigen zu produzieren.

Präklinische Erfahrungen mit MF59

Diverse vorklinische Studien zeigen, dass es sich bei MF59 um ein potentes Adjuvans handelt, welches mit verschiedenen Antigenen kombiniert werden kann, seien es rekombinante Proteine, virale Membranantigene, bakterielle Toxide, Protein-Polysaccharid-Konjugate oder auch Peptide. Diese Öl-in-Wasser-Emulsion ist besonders effizient in der Induktion hoher Antikörperspiegel, vor allem funktioneller Antikörper (neutralisierende, bakterizide und auch opsonisierende) und hat damit gegenüber den Aluminiumsalzen bei einer grossen Anzahl verschiedener Impfstofftypen einen deutlichen Vorteil. Neben der Immunogenität stellt das Sicherheitsprofil neuer Adjuvanzen einen wichtigen Faktor zur Bewertung dar. Umfassende Untersuchungen zu MF59 führen den Nachweis, dass dieser Wirkverstärker ein günstiges Ver-

träglichkeitsprofil besitzt. Er zeigt weder mutagene noch teratogene Eigenschaften und kennt kein allergisierendes Potenzial. MF59 induziert keine gegen Squalen gerichteten Immunglobuline (4).

Klinische Erfahrungen mit MF59 – verbesserte Influenzaimpfstoffe

Im Rahmen von klinischen Studien haben inzwischen mehr als 20 000 Personen intramuskuläre Injektionen von MF59 bekommen. Dabei wurden verschiedenste Antigene vom Influenzavirus, Herpes-simplex-Virus 2 (HSV), Human-Immundefizienz-Virus (HIV), Zytomegalie-Virus (CMV), Hepatitis-B- und -C-Virus und andere getestet (1).

Die umfassendsten klinischen Daten liegen für den MF59-adjuvierten Influenzaimpfstoff vor, der in mehr als 20 Ländern zugelassen ist und von dem bis heute

mehr als 27 Millionen Dosen verabreicht wurden. Dieser Grippeimpfstoff wurde speziell für ältere Menschen ab 65 Jahren entwickelt, weil konventionelle Influenzaimpfstoffe keinen optimalen Schutz für diese Indikationsgruppe bieten. Da die Immunantwort mit zunehmendem Alter bekanntlich abnimmt, werden besonders in dieser Altersgruppe speziell adjuvierte, das heisst wirkverstärkte Impfstoffe benötigt. Der wirkverstärkende Effekt von MF59 resultiert im Vergleich zu herkömmlichen Impfstoffen in einem deutlich höheren Antikörpertiter gegen die Influenzaantigene (Abbildung 1) und führt damit zu einem deutlich besseren Schutz der Personengruppe, die am stärksten von Influenza-bedingten Komplikationen betroffen ist (1). Die verstärkte Immunantwort wird erzielt, ohne dass sich die Verträglichkeit

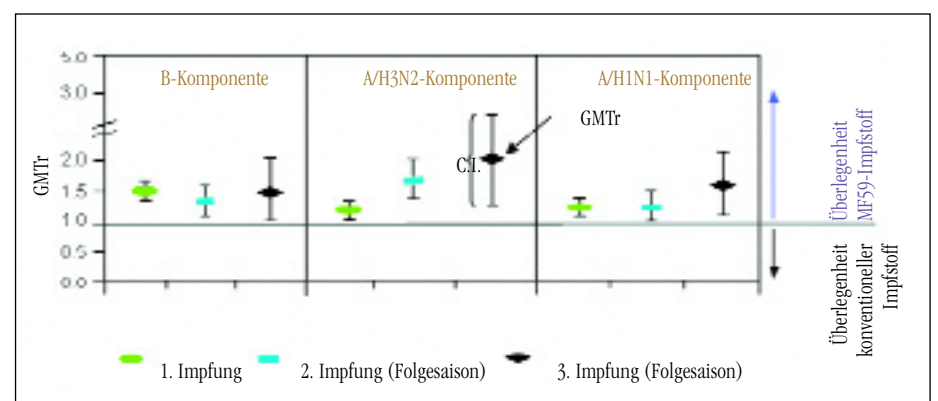


Abbildung 1: In einer Metaanalyse zur Wirksamkeit von Grippeimpfstoffen bei älteren Personen ab 65 Jahren zeigt sich für alle drei Antigene (A/H1N1, A/H3N2, B) über insgesamt drei Saisons für den MF59-adjuvierten Impfstoff eine höhere Immunogenität im Vergleich zu konventionellen Grippeimpfstoffen (1). (C.I.: 95%-Vertrauensintervall; GMT: geometrischer Mittelwert; GMT: GMT-Verhältniszahl MF59 zu konventionellen Vergleichsgrippeimpfstoffen).

MF59 – ein Wirkverstärker für Impfstoffe

des Impfstoffes entscheidend ändert. Er ist, abgesehen von einer etwas höheren Rate an milden, vorübergehenden lokalen Reaktionen, die auf dem wirkverstärkenden Effekt beruhen, als sehr gut verträglich zu beurteilen.

Die Überlegenheit eines MF59-adjuvierten Grippeimpfstoffes ist auch unter realen Praxisbedingungen untersucht und belegt. Eine Erhebung in 25 Altersheimen bei knapp 3000 Bewohnern ergab für den MF59-adjuvierten Grippeimpfstoff eine Effektivität von 80,1 Prozent, für konventionelle Grippeimpfstoffe eine Effektivität von 57,1 Prozent (5).

Zusätzlich verstärkt MF59 auch die Immunogenität gegen heterovariante (gedriftete) Influenzaviren, was von besonderer Bedeutung ist, wenn die Influenzastämme im Impfstoff mit den zirkulierenden Viren nicht besonders gut übereinstimmen (6).

Zukunftsansichten für die Anwendung von MF59

Die umfassenden klinischen Studiendaten zu MF59 zeigen eindrücklich, dass es sich bei der Öl-in-Wasser-Emulsion um ein sicheres und hoch potentes Impfstoffadjuvans handelt. Neben den deutlichen Vorteilen beim Einsatz der MF59-adjuvierten saisonalen Grippevakzine für ältere Personen ist die Anwendung von Adjuvantien bei nicht geimpften, immunologisch naiven Personen vor allem unter dem Aspekt der Pandemie als vorteilhaft zu betrachten, erst recht, wenn diese zusätzlich einen breiteren Schutz auch gegen heterologe Pandemievarianten versprechen.

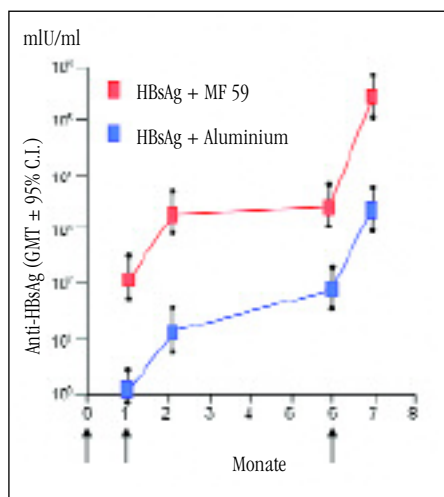


Abbildung 2: Serum-Antikörper-Titer (GMT) beim Menschen. HBsAg-Vakzine adjuviert mit MF59 (rot) verglichen mit einem konventionellen, kommerziellen Aluminiumsalz-Hep-B-Impfstoff (blau). Pfeile markieren die Zeitpunkte der Impfdosen. Für alle Zeitpunkte gilt $p < 0,001$.

Abgesehen von den oben beschriebenen Studien zu Influenza wurde MF59, wie bereits erwähnt, auch in Kombination mit weiteren Antigenen getestet. Die Vergleiche zwischen einem herkömmlichen, rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoff und einer MF59-adjuvierten Vakzine sind beeindruckend (Abbildung 2). Die Serokonversionsrate nach nur einer Dosis MF59-wirkverstärktem Hepatitis-B-Impfstoff lag bei 89 Prozent, für den zugelassenen, Aluminium-adjuvierten Vergleichsimpfstoff bei 12 Prozent. Nach Abschluss der Grundimmunisierung mit drei Impfungen lag der mittlere geometrische Antikörpertiter (GMT) nach Anwendung der neuen Testvakzine 100-fach höher (7).

Das ermutigende Sicherheits- und Immunogenitätsprofil von MF59 auch beim Einsatz von Impfstoffen für Neugeborene, zum Beispiel gegen HIV, stellt eine gute und zuverlässige Basis für weitere Entwicklungen in dieser Richtung dar. ♦

Kontaktadresse:

Dr. Michael Endrich
Novartis Vaccines & Diagnostics
Novartis Pharma Schweiz AG
Monbijoustrasse 118
3007 Bern
E-Mail: michael.endrich@novartis.com

Literatur:

- Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 2673–2680.
- Ott G, Barchfeld GL, van Nest G. Enhancement of humoral response against human influenza vaccine with the simple submicron oil/water emulsion adjuvant MF59. *Vaccine* 1995; 13: 1557–1562.
- Valensi JP, Carlson JR, van Nest GA. Systemic cytokine profiles in BALB/c mice immunized with trivalent influenza vaccine containing MF59 oil emulsion and other advanced adjuvants. *J Immunol* 1994; 153: 4029–4039.
- Del Giudice G, et al. Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses

against squalene. *Clin Vaccine Immunol.* 2006; 13: 1010–1013.

- Iob A, et al. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 687–693.
- Baldo V, et al. MF59 adjuvanted influenza vaccine: Assessment of the immunogenicity against homologous and heterologous strains in elderly subjects. Poster at Options for the Control of Influenza VI, June 2007, Toronto, Canada.
- Heineman TC, et al. A randomized, controlled study in adults of the immunogenicity of a novel hepatitis B vaccine containing MF59 adjuvant. *Vaccine* 1999; 17: 2769–2778.