

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 –

sowohl 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.

## Wirkverstärker MF59 für Influenzaimpfstoffe: neue Forschungsergebnisse

*Zeitgleich mit dem Auftreten des neuen Influenza-A/H1N1-Virus in Mexiko fand Ende April in Cannes die 3. International Conference on Influenza Vaccines for the World (IVW) statt. Die Konferenz stand, den Umständen entsprechend, in einem besonderen Licht. Spezielle Aufmerksamkeit erhielten die jüngsten Forschungsergebnisse zum bereits zugelassenen Adjuvans MF59.*

Michael Endrich

Die Hauptkomponente der Öl-in-Wasser-Emulsion MF59 ist das natürlich vorkommende Öl Squalen. Diverse klinische und vorklinische Studien haben gezeigt, dass MF59 ein potenter Wirkverstärker für Impfstoffe ist, der mit verschiedenen Antigenen kombiniert werden kann und signifikant höhere Antikörpertiter induziert als Vergleichsformulierungen ohne MF59 (1, 2).

### MF59 lockt mehr Immunzellen an die Injektionsstelle

Die mit dem Impfstoff injizierten Antigene und das MF59 werden von Makrophagen aufgenommen. Die Aufnahme bewirkt eine Aktivierung der Zellen und Ausschüttung von spezifischen Chemokinen, die wiederum immunkompetente Zellen, unter anderem Monozyten, aus dem Blutkreislauf an den Ort des Geschehens leiten. Das applizierte Antigen kann dadurch effektiver aufgenommen werden.

### MF59 stimuliert die Differenzierung in antigenpräsentierende Zellen (APC)

Durch die Aufnahme von MF59 werden Monozyten beziehungsweise Makrophagen dazu stimuliert, sich in dendritische Zellen zu differenzieren. Diese sind ganz besonders auf Antigenpräsentation spezialisiert, durch die eine effektive Immunantwort massgeblich beeinflusst wird. Die dendritischen Zellen wandern in nahe gelegene Lymphknoten, wo die eigentliche immunologische Reaktion abläuft. Wird den im Lymphknoten befindlichen T-Lymphozyten das Antigen effektiv präsentiert, kommt es zu deren Aktivierung. Sie wiederum ist Voraussetzung dafür, dass B-Zellen aktiviert werden können.

### MF59 aktiviert B-Zellen

Die aktivierten spezifischen T-Zellen setzen Interleukine frei und tragen so zur Aktivierung von spezifischen B-Zellen bei. Die aktivierten B-Zellen beginnen,

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	Total Anzahl berichteter Fälle	Anzahl der Fälle mit vermutetem Zusammenhang	Rate pro 100 000 Impfdosen
Alle berichteten Fälle	387	249	1,4
Alle schwerwiegenden Fälle	107	34	0,39
<b>UAW besonderer Aufmerksamkeit (schwerwiegende und nicht schwerwiegende Fälle)</b>			
Todesfälle	13	0	0,05
Impfversager	4	4	0,01
Allergische Reaktionen	39	34	0,14
Neurologische Störungen	51	21	0,18
ADEM, Enzephalitis, Myelitis	8	2	0,02
Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	9	7	0,03
Parsonage-Turner-Syndrom	3	2	0,01
Blut- und Gefässstörungen	9	2	0,03

Abbildung 1: Inzidenzen berichteter Spontanmeldungen nach Gabe von MF59-adjuviertem Fludax<sup>®</sup> im Rahmen der Post Marketing Surveillance im Zeitraum von September 1997 bis August 2006 über 27 374 412 kommerziell vertriebene Impfdosen (1)

sich zu teilen und differenzieren sich zu Plasmazellen, deren Aufgabe die Produktion und Sekretion von schützenden Antikörpern ins Blut ist.

### MF59 im zugelassenen Saisonalimpfstoff

Klinische Daten über MF59 liegen bisweilen bei über 26 000 Studienprobanden vor, darunter auch Kinder ab 6 Monaten, Jugendliche, Erwachsene und Senioren. Die umfassendste Datenlage bezieht sich auf den in Europa seit 1997 und in der Schweiz seit 2007 zugelassenen Influenzaimpfstoff Fludax<sup>®</sup>, von dem seit Markteinführung weltweit bis heute über 40 Millionen Dosen an Senioren verabreicht wurden. Eine Auswertung aller berichteten Spontanmeldungen im Rahmen der Post Marketing Surveillance im Zeitraum von September 1997 bis August 2006 über 27 374 412 Impfdosen, unterstreicht die sehr gute Verträglichkeit der MF59-adjuvierten Formulierung

von Fludax<sup>®</sup> auch im breiten Praxiseinsatz (siehe Abbildung 1) (1). Der quantitative Wirkungseffekt der verstärkten Aktivierung durch MF59 spiegelt sich in verschiedenen Studienergebnissen wider (2): Wiederholt konnte nachgewiesen werden, dass Fludax<sup>®</sup> bei Personen ab 65 Jahren höhere Antikörpertiter induziert als nicht adjuvierte Vergleichsimpfstoffe. Fludax<sup>®</sup> mit Wirkverstärker MF59 wurde speziell für Personen ab 65 Jahren entwickelt, da Senioren bekanntlich deutlich schlechter auf konventionelle, das heisst nicht adjuvierte Grippeimpfstoffe ansprechen, dies aufgrund der gealterten Immunkompetenz. Doch Fludax<sup>®</sup> besitzt bei der Generation 65+ nicht nur eine höhere Immunogenität als nicht adjuvierte Vergleichsimpfstoffe – es schützt auch besser gegen veränderte Influenzaviren, sogenannte Driftvarianten. In klinischen Studien ist wiederholt gezeigt worden, dass Personen nach einer Impfung mit Fludax<sup>®</sup> auch

schützende Antikörpertiter gegen gedriftete Virusstämme entwickelten, das heisst gegen Grippeviren, die nicht im Impfstoff enthalten waren (2, 3).

### MF59 bei Kleinkindern

Eine weitere Populationsgruppe, die auf herkömmliche Grippeimpfstoffe suboptimal anspricht, sind Kinder, insbesondere Kleinkinder, aufgrund ihres noch nicht ausgereiften Immunsystems. Die Ergebnisse einer Studie mit Fludax<sup>®</sup> bei Kindern zeigen, dass ein MF59-adjuvierter Influenzaimpfstoff auch in dieser Altersgruppe eine stärkere und länger anhaltende Immunantwort hervorrufen kann im Vergleich zu einem konventionellen Influenzaimpfstoff ohne MF59. Diese Arbeit wurde letzten Herbst an der Third European Influenza Conference in Vilamoura, Portugal, und jüngst am IVW in Cannes vorgestellt (4). Die randomisierte Studie wurde in Finnland von November 2006 bis August 2007 mit 269 zuvor nicht geimpften, gesunden Kindern im Alter von 6 bis 36 Monaten durchgeführt. Die Kinder erhielten entweder Fludax<sup>®</sup> oder einen konventionellen, nicht adjuvierten, kommerziellen Grippeimpfstoff in Form von jeweils zwei intramuskulären Injektionen (0,25 ml), die im Abstand von vier Wochen appliziert wurden. Die Antikörperantwort wurde unmittelbar vor und vier Wochen nach Gabe der ersten Dosis sowie drei Wochen nach der zweiten Dosis bestimmt. Als Seroprotektion war standardmässig ein HI-Antikörpertiter von 40 oder mehr definiert. Die Auswertung ergab, dass die Bildung von Antikörpern gegen alle drei gestesteten Influenzavirenstämme nach der Immunisierung mit dem MF59-wirkverstärkten Impfstoff signifikant höher war als nach der Gabe des konventionellen Impfstoffs.

Die Verträglichkeit von Fludax<sup>®</sup> war insgesamt gut, auch nach wiederholter Gabe. Lokale Reaktionen, speziell Schwellungen an der Impfstelle, waren wie zu erwarten leicht häufiger nach Gabe des adjuvierten Impfstoffs, während bei den systemischen Reaktionen keine Unterschiede zum konventionellen Impfstoff zu verzeichnen waren.

### MF59 in potenziellen Pandemiestrukturierungen

Die Eigenschaften von MF59, verstärkte Immunstimulation mit Induktion höherer Antikörpertiter und deutlich höhere Kreuzreaktivität induzierter Antikörper gegen Driftvarianten, könnte sich im Fall einer Pandemie als nützlich und vielleicht lebensrettend erweisen.



Abbildung 2: Influenzapandemien im 20. Jahrhundert

## Wirkverstärker MF59 für Influenzaimpfstoffe: neue Forschungsergebnisse

Seit Jahren schon werden daher MF59-haltige Formulierungen auf der Basis von Fluad®, aber monovalent, mit verschiedenen, potenziell pandemischen H5-Virenstämmen klinisch untersucht. Von zentralem Interesse ist die Verträglichkeit und Sicherheit zum einen, zum anderen die Immunogenität angesichts der Annahme, das menschliche Immunsystem sei naiv gegenüber einer pandemischen Virusvariante, wie auch die Fähigkeit des Primings einer präpandemischen Impfung hinsichtlich eines abgeänderten H5-Stammes.

An der 3. International Conference on Influenza Vaccines for the World wurde unter anderem eine randomisierte Studie an Erwachsenen im Alter von 18 bis 40 Jahren präsentiert (5). Eine Gruppe von 99 Probanden erhielt eine Dosis einer MF59-Formulierung mit einem H5N1-Vietnam-Stamm (clade 1) entweder 3 Wochen vor oder nach Gabe einer Dosis des aktuellen Saisonalimpfstoffs. Ein Jahr später erhielten diese Probanden eine weitere Dosis einer MF59-Saisonalformulierung, aber diesmal zusätzlich mit einem heterologen H5N1-Stamm (Turkey, clade 2). Die Antikörperantwort wurde 1, 2 und 3 Wochen später gemessen und die Serokonversion und Seroprotektion bestimmt. Serokonversion und Seroprotektion, sowohl gegenüber dem H5N1-Vietnam- wie auch gegenüber dem heterologen H5N1-Turkey-Virus, lagen 7 Tage nach der zweiten H5-Impfung über dem Niveau, welches für die Zulassung der Saisonalgrippeimpfstoffe von den Zulassungsbehörden in dieser Altersgruppe verlangt wird. Der heterologe Booster führte bei mehr als 90 Prozent der Probanden zu einer anamnestic Immunantwort, was auf ein bereits nach der ersten Dosis induziertes und angelegtes Immungedächtnis hindeutet. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit früheren Resultaten.

### MF59 prädestiniert für präpandemische Impfstrategien

Stephenson et al. konnten zeigen, dass eine vor mehr als sechs Jahren erfolgte Impfung mit einem MF59-adjuvierten Impfstoff auf Fluadbasis, aber monovalent mit einem H5N3-Stamm (clade 0) als Antigen, ein Priming für eine MF59-adjuvierte Dosis mit H5N1-Stamm (clade 1) bewirkt (6). So kam es bei rund 80 Prozent der Impflinge, die schon einmal mit einem MF59-adjuvierten Impfstoff immunisiert worden waren, zu einem schnellen Anstieg der Antikörperantwort innerhalb von 7 Tagen. Dagegen war dies nur bei 20 Prozent der Probanden der Fall, die bisher noch keine Immunisierung mit einem MF59-adjuvierten Impfstoff erhalten hatten. Der so gewonnene Zeitvorteil durch die schnellere Bildung schützender Antikörper könnte im Fall einer Pandemie von entscheidender Bedeutung sein.

Die Daten zeigen, dass eine Formulierung mit MF59 eine lang anhaltende Immunantwort aufbauen kann, die mit nur einer Dosis rasch geboostert werden kann. Die Studien belegen auch, dass ein MF59-adjuvierter Impfstoff ein immunologisches Gedächtnis induziert, nicht nur gegen den im Impfstoff enthaltenen Stamm, sondern auch kreuzreagierend mit einem breiten Spektrum an heterolo-

gen Varianten (7). Diese Eigenschaften von MF59 prädestinieren präpandemische Impfstrategien als Massnahme zum Schutz einer Bevölkerung vor einer drohenden Pandemie.

Fluad® ist in der Schweiz bisher einzig für Personen ab 65 Jahren gegen die saisonale Grippe zugelassen. ♦

#### Kontaktadresse:

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

#### Literatur:

- Schultze V, D'Agosto V, Wack A et al.: Safety of MF59 adjuvant. *Vaccine* 2008; 26: 3209–22.
- O'Hagan DT: MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. *Expert Rev. Vaccines* 2007; 6 (5): 699–710.
- Ansaldi F et al.: Cross-protection by MF59TM-adjuvanted influenza vaccine: Neutralizing and haemagglutinin-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza virus. *Vaccine* 2008; 26: 1525–29.
- Vesikari T: MF59 Adjuvanted Influenza Vaccine in Children: Safety and Immunogenicity Fol-

lowing a Second Year Seasonal Vaccination, Third European Influenza Conference, 15. September 2008 Vilamoura, Portugal.

- Lopez P et al.: Investigational MF59-adjuvanted H5N1 pre-pandemic influenza vaccine demonstrates flexible prime boosting. *IVW 2009*, Cannes, France.
- Stephenson I et al.: Antigenically distinct MF59-adjuvanted vaccine to boost immunity to H5N1. *NEJM* 2008; 359 (15): 1631–33.
- Galli G et al.: Fast rise of broadly cross-reactive antibodies after boosting long-lived memory B cells primed by an MF59 adjuvanted pre-pandemic vaccine. *PNAS* 2009; 106 (19): 7962–67.