

## Neue Ansätze für den Umgang mit einer Influenza-Pandemie

**Ali Allouèche**  
Chiron Vaccines

In den letzten 100 Jahren gab es regelmäßig weltweite Influenza-Pandemien, die zahlreiche Erkrankungen und Todesopfer forderten und auch der Weltwirtschaft schweren Schaden zufügten.

Der kürzliche Ausbruch der hochpathogenen Vogelgrippe wurde durch den Influenza-Stamm H5N1 verursacht, der Menschen normalerweise nicht infiziert. Wenn er jedoch so mutiert, dass er von Mensch zu Mensch übertragbar wird, kann er eine Pandemie auslösen. Die Experten befürchten einhellig, dass dies bald eintreten könnte. Sie sind jedoch nicht in der Lage vorherzusagen, wann sie ausbrechen wird und welche Auswirkungen sie in Industrienationen und in Entwicklungsländern haben wird. Die Pandemie wird durch das Auftreten eines neuen virulenten Subtyps ausgelöst werden, gegen den praktisch keine natürliche Grundimmunität in der Bevölkerung besteht. Seit den späten Neunzigerjahren gab es durch Übertragung von infiziertem Geflügel vereinzelt Infektionen von Menschen mit H5N1 und H5N7. Bisher trat jedoch keine Mutation dieser Virusstämme auf, die eine Übertragung zwischen Menschen ermöglicht.

1998, kurz nachdem pathogene Viren vom Stamm Influenza A/HongKong/97 (H5N1) als Bedrohung für Menschen erkannt wurden, startete Chiron ein Programm zur Vorbereitung auf eine Pandemie. Da der Stamm für befruchtete Hühnereier pathogen ist, wurde eine nicht-pathogene Variante (A/Duck/Singapore/97; H5N3) für die Impfstoffproduktion herangezogen. Die Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität unterschiedlicher Dosierungen der Vakzine, mit und ohne das firmeneigene Adjuvans MF59, wurden in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Einzeldosis der Vakzine mit MF59 (7,5, 15 oder 30µg Antigen) ausreicht, um selbst bei der niedrigsten verabreichten Dosis einen ausreichenden Antikörpertiter zu produzieren. Im Gegensatz zu den saisonalen Impfstoffen werden Vakzine für die Pandemie bei immun-naiven Personen eingesetzt. Daher werden ein starkes Adjuvans und mindestens zwei Impfungen benötigt, um einen Impfschutz zu erzielen. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Forscher überein, die komplette Viren oder Vakzine aus rekombinanten HA-Untereinheiten in Dosierungen bis zu 90µg verwendeten. Auch dort gab es ohne Adjuvantien lediglich eine schwache Serokonversion.

Chiron führte weitere Studien durch, in denen die Wirkdauer und die Auffrischbarkeit der Immunantwort bei Personen 16 Monate nach der Erstimmunisierung mit 2 Dosen ermittelt wurde. Nur bei mit Impfstoff mit MF59 als Adjuvans immunisierten Personen konnten noch Antikörper nachgewiesen werden. Nach einer dritten Impfung wurden Antikörper gegen den ursprünglichen Stamm H5N1 induziert. Die Titer waren in der Gruppe, die Vakzine mit Adjuvans erhielt, signifikant höher.

Vor kurzem testete Chiron das Serum von Personen, die im Rahmen dieser Studie immunisiert worden waren an Isolaten von H5N1 aus den Jahren 2003 und 2004. So wollte man herausfinden, ob dieser Impfstoff Schutz gegen die heterovarianten Stämme induziert, also eine Kreuzimmunisierung möglich wäre. Diese Ergebnisse unterstreichen den Bedarf nach Pandemie-Impfstoffen mit Adjuvantien, die eine länger-dauernde Immunprotektion bewirken – eine Notwendigkeit für die Umsetzung eines weltweiten Pandemie-Impfplanes.

Jüngst kündigte Chiron vielversprechende vorläufige Ergebnisse einer klinischen Studie an, in der ein experimenteller Impfstoff gegen einen Vogelgrippe-Stamm (H9N2) eingesetzt wurde, mit dem einige Personen infiziert worden waren und der ebenfalls das Potenzial hat, eine Pandemie bei Menschen auszulösen. Die Studie wurde durch das *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) unterstützt, das Teil des Amerikanischen Gesundheitsamtes, dem *National Institute of Health* (NIH), ist.

Diese Studie untersuchte die Sicherheit und Immunogenität von vier unterschiedlichen Dosierungen des experimentellen Impfstoffes mit bzw. ohne Chirons Adjuvans MF59. Alle Darreichungsformen mit dem Adjuvans MF59 erwiesen sich als stark immunogen und führten zu Antikörpertitern, die vermutlich vor einer Infektion mit dem Virusstamm schützen. Die niedrigste Dosierung betrug 3,75µg Antigen pro Impfung – ein Viertel der für die saisonale Impfung verwendeten Dosis. Im deutlichen Gegensatz dazu induzierten die Vakzine ohne Adjuvans signifikant geringere Antikörpertiter, die bei keiner der untersuchten Dosierungen (3,75 bis 30µg) so hoch waren wie die Spiegel, die mit Adjuvans erzielt wurden.

Der größte Vorteil durch die Vakzine mit Adjuvans ist die Ersparnis an Antigenen, die zur Sicherstellung einer weltweiten Verfügbarkeit eminent wichtig ist. Um sich angemessen auf eine Pandemie vorzubereiten, werden derzeit Maßnahmen zur Beschleunigung der Entwicklung von Impfstoffen und zur Steigerung der Produktionskapazitäten getroffen. Die pharmazeutische Industrie, die einzelnen Regierungen und die WHO treiben diese Bemühungen gemeinsam voran.