



DEPARTMENT FÜR VIROLOGIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle, Prof. Dr. H. Holzmann,
Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp, Prof. Dr. E. Puchhammer

Redaktion:

Dr. Eva Geringer

Department f. Virologie d. Med. Universität Wien

1090 Wien, Kinderspitalgasse 15

Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599

e-mail: virologie@meduniwien.ac.at

homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Fortschritte in der Entwicklung von Influenzaimpfstoffen

Theresia Popow-Kraupp

Die raschen antigenen Veränderungen von Influenzaviren bzw. das unvorhersehbare Auftreten eines neuen Stammes kombiniert mit dem immer noch langwierigen Impfstoff-Produktionsprozess bedingen, dass die Schutzwirkung der Influenzaimpfstoffe immer wieder hinter den Erwartungen zurückbleibt. Dies war auch in der vergangenen Influenza Saison 2015/16 der Fall, in der in ganz Europa eine starke Aktivität von Influenza B Viren der Viktoria Linie verzeichnet wurde, in den Impfstoffen für diese Saison jedoch ein B-Stamm der Yamagata-Linie enthalten war. Grundlage der Empfehlung für diese Impfstoffzusammensetzung war die Tatsache, dass Ende Februar 2015 über 80% der weltweit nachgewiesenen Influenza B Viren der Yamagata Linie angehörten. Ein nicht vorhersagbares Verhalten der Vertreter der beiden Influenza B-Linien wurde nicht zum ersten Mal beobachtet, und diesem Problem wurde durch die Entwicklung von quadrivalenten Impfstoffen (bestehend aus 2 Influenza A Stämmen, A/H1N1 pdm09 und A/H3N2 und jeweils einem Vertreter der beiden B-Linien) bereits Rechnung getragen.

Derzeit sind sowohl Influenza Totimpfstoffe als auch Lebendimpfstoffe, die mittels Nasenspray verabreicht werden, in Verwendung. Lebendimpfstoffe, die in Österreich für die Altersgruppe der 2 bis 18-Jährigen zugelassen sind, induzieren sowohl lokal in der Nasenschleimhaut als auch systemisch die Bildung von Virus spezifischen T-Zellen und Antikörpern, während inaktivierte Influenzaimpfstoffe vorwiegend die Bildung virusspezifischer Antikörper bewirken. Entsprechend randomisierter klinischer Studien beträgt die Schutzwirkung der Lebendimpfung bei Kindern und Jugendlichen bestenfalls 83% und jene der Totimpfstoffe bei gesunden Erwachsenen 75% (Trico A.C. et al, BMC Med. 11, 153, 2013, Belongia E.A. et al, Lancet Infect. Dis. 6.April, 2016). In der Gruppe der über 65-jährigen Personen, also einer wichtigen Risikogruppe für schwere und komplikationsreiche Krankheitsverläufe, liegt die Schutzwirkung jedoch weit darunter. Zwar bewirkte die Beifügung von potenten Adjuvantien (z.B.: MF059) zu den inaktivierten Impfstoffen und auch die Verwendung der

bereits oben erwähnten Vierfachimpfstoffe eine signifikante Verbesserung der Schutzwirkung, aber die Situation ist insbesondere in der Gruppe der älteren und alten Personen nach wie vor unbefriedigend.

Die Verbesserung der Schutzwirkung ist daher ein erklärtes Ziel der Influenza Impfstoffforschung, die dafür verschiedene Wege beschreitet. (Krammer F. and Palese P., Nature Reviews 14,2015)

Eine Strategie zur Induktion einer breiteren und länger anhaltenden Immunantwort gegen saisonale Influenzaviren besteht darin, verschiedene Arten von Influenzaimpfstoffen für die Erst- und für die Boosterimpfung zu verwenden (z.B.: Erstimpfung mit einer das Haemagglutinin exprimierenden DNA Vakzine oder dem Lebendimpfstoff, Boosterimpfung mit konventionellem Totimpfstoff oder einer rekombinanten Proteinvakzine). Ergebnisse in Tiermodellen (Maus, Frettchen, nicht-humane Primaten) zeigten, dass mit solchen „prime-boost“ Regimen sowohl eine breitere Immunantwort als auch eine mehr als 50-fach stärkere Bildung von Influenzavirus neutralisierenden Antikörpern erreicht werden konnte. Mittlerweile konnten diese Ergebnisse im Rahmen klinischer Studien auch für den Menschen bestätigt werden. Neben den intensiven Arbeiten zur Verbesserung der Schutzwirkung werden auch große Anstrengungen für eine Verbesserung und vor allem Beschleunigung des Produktionsprozesses von Influenza Impfstoffen unternommen. Die Herstellung beruht zwar immer noch vorwiegend auf der Virusvermehrung in Hühnereiern, aber in den USA sind bereits rekombinante und Zellkultur-basierte saisonale Influenzaimpfstoffe zugelassen.

Ein sehr ehrgeiziges Ziel hat sich eine New Yorker Forschergruppe rund um Peter Palese mit der Entwicklung eines sogenannten universellen Influenza Impfstoffs gesetzt. Dieser Impfstoff soll eine möglichst breite, Stämme und Subtypen übergreifende Immunantwort induzieren, die nicht nur die ständigen saisonale Impfstoffanpassungen überflüssig macht sondern auch gegen potentiell pandemische Influenzaviren einen Schutz verleiht.

Die Forscher beschäftigen sich in erster Linie mit dem Hämagglutinin, das für das Eindringen des Virus in Zielzellen verantwortlich ist. Dagegen gebildete Antikörper können das Virus zwar neutralisieren und einen Schutz vermitteln, sind aber gleichzeitig für die Antigendrift des Influenza Virus

VIR. EP. INF. NR. 18/16-2 Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle, Prof. Dr. H. Holzmann, Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp, Prof. Dr. E. Puchhammer, Department f. Virologie d. Med. Universität Wien. Redaktion: Dr. Eva Geringer; Department f. Virologie d. Med. Universität Wien

verantwortlich, also das Entstehen von Virusvarianten, die sich der gebildeten Immunität entziehen. Es gibt allerdings einen Teil des Hämagglutinins, die sogenannte Stamm-Region, die wesentlich weniger von diesen für die Impfstoffwirkung so schädlichen Mutationen betroffen ist.

Existierende Influenza Impfstoffe induzieren kaum Antikörper gegen die Stammregion, aber experimentell konnte gezeigt werden, dass diese einen wesentlich breiteren Schutz vermitteln können als die üblicherweise gegen den extrem variablen Teil des Hämagglutinin gebildeten Antikörper. Insbesondere bei älteren Personen, die schon häufigen Kontakt mit Influenza Viren hatten, ist der Anteil von Stamm-Antikörpern höher, was wahrscheinlich auf die häufige Boosterung dieser am wenigsten variablen Region im Hämagglutinin zurückzuführen ist.

Es wird nun versucht, diese Erkenntnisse – insbesondere die Boosterung mit der konservierten Stammregion des Hämagglutinins – zur Entwicklung von universellen, zumindest aber breiter wirksamen Influenza Impfstoffen umzusetzen.

Erste Ergebnisse von Tierversuchen sind vielversprechend und zeigen, dass der gewählte Ansatz im Prinzip zum gewünschten Erfolg führen kann.

Auch andere wenig variable Bestandteile des Virus (z.B. Bereiche in der Neuraminidase, dem zweiten Oberflächenglykoprotein von Influenzaviren oder im M2 Protein, das sich ebenfalls in der Virusmembran befindet) werden als mögliche Kandidaten für die Entwicklung eines universellen Influenza Impfstoffes evaluiert.

Obwohl es mit Sicherheit noch einige Zeit dauern wird bis tatsächlich ein breiter wirksamer Influenza-Impfstoff zur Verfügung steht, zeigen die Ergebnisse dieser Forschungsarbeiten, dass dieses Ziel keine Utopie ist.