

Stand der Impfstoffentwicklung

Ulrich Vogel

**Inst. f. Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg
Nationales Referenzzentrum für Meningokokken**

www.meningococcus.de

www.episcangis.org



· · · I · H · M ·



Herausforderungen der Impfstoffentwicklung

- **Messung der Impfeffektivität**
(seltene Erkrankung, Surrogatmarker)
- **Unbefriedigende Tiermodelle**
- **Problem der Serogruppe B Kapsel**
(Expression des Polysaccharids u.a. in fötaler Entwicklung)
- **Antigenetische Variabilität v.a. der subkapsulären Proteine**
(Elias et al. EID 2006: 33 PorA VR1, 69 PorA VR2, 66 FetA VR1)

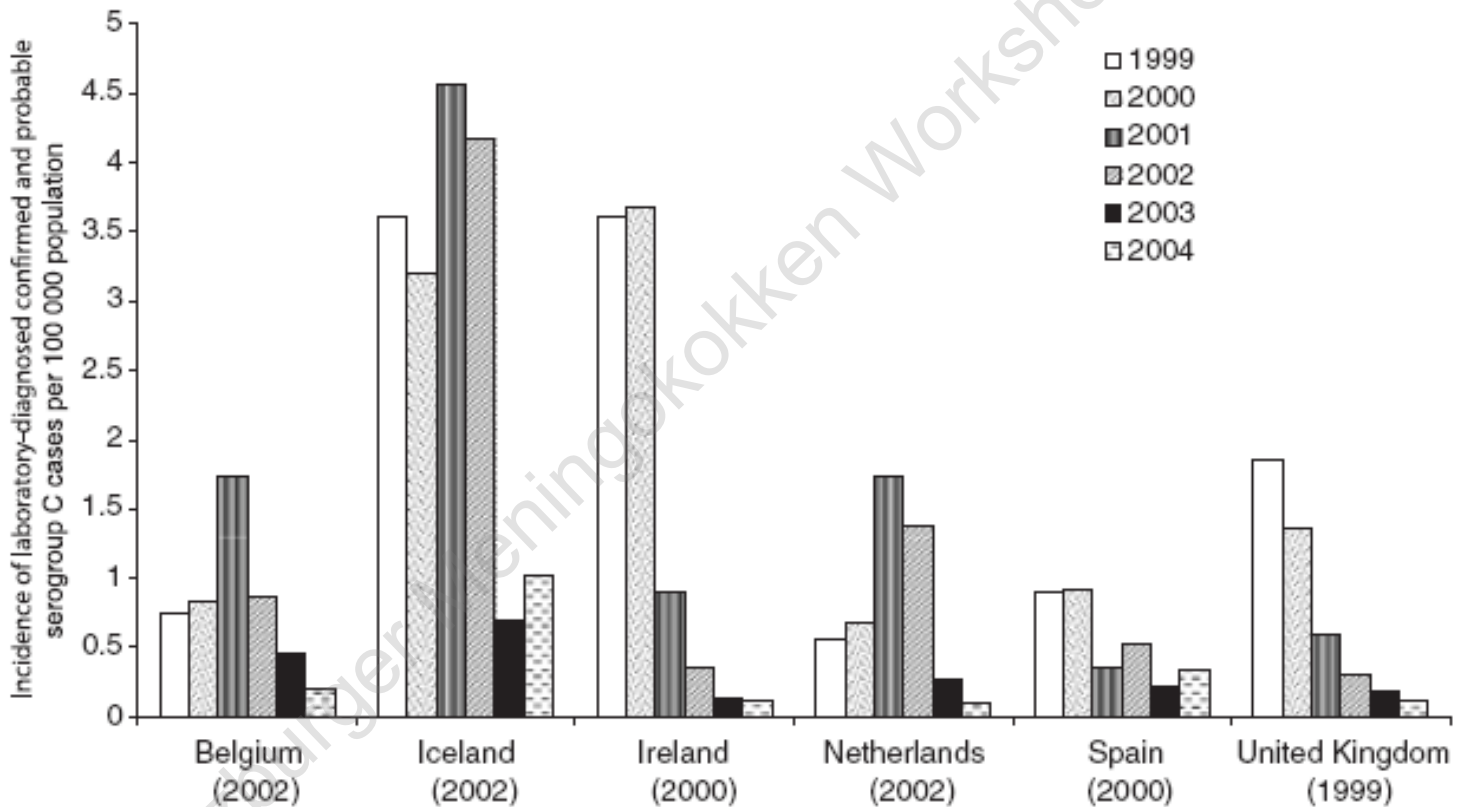
Impfstoff-Strategien

- **Reine Polysaccharidvakzinen** (A/C, A/C/W
[neu: WHO, GSK], A/C/W/Y)
- **Konjugatvakzinen** (C, A, A/C, A/C/W/Y)
- **Äußere Membranvesikelimpfstoffe OMV**
- **Protein-basierte Vakzinen**

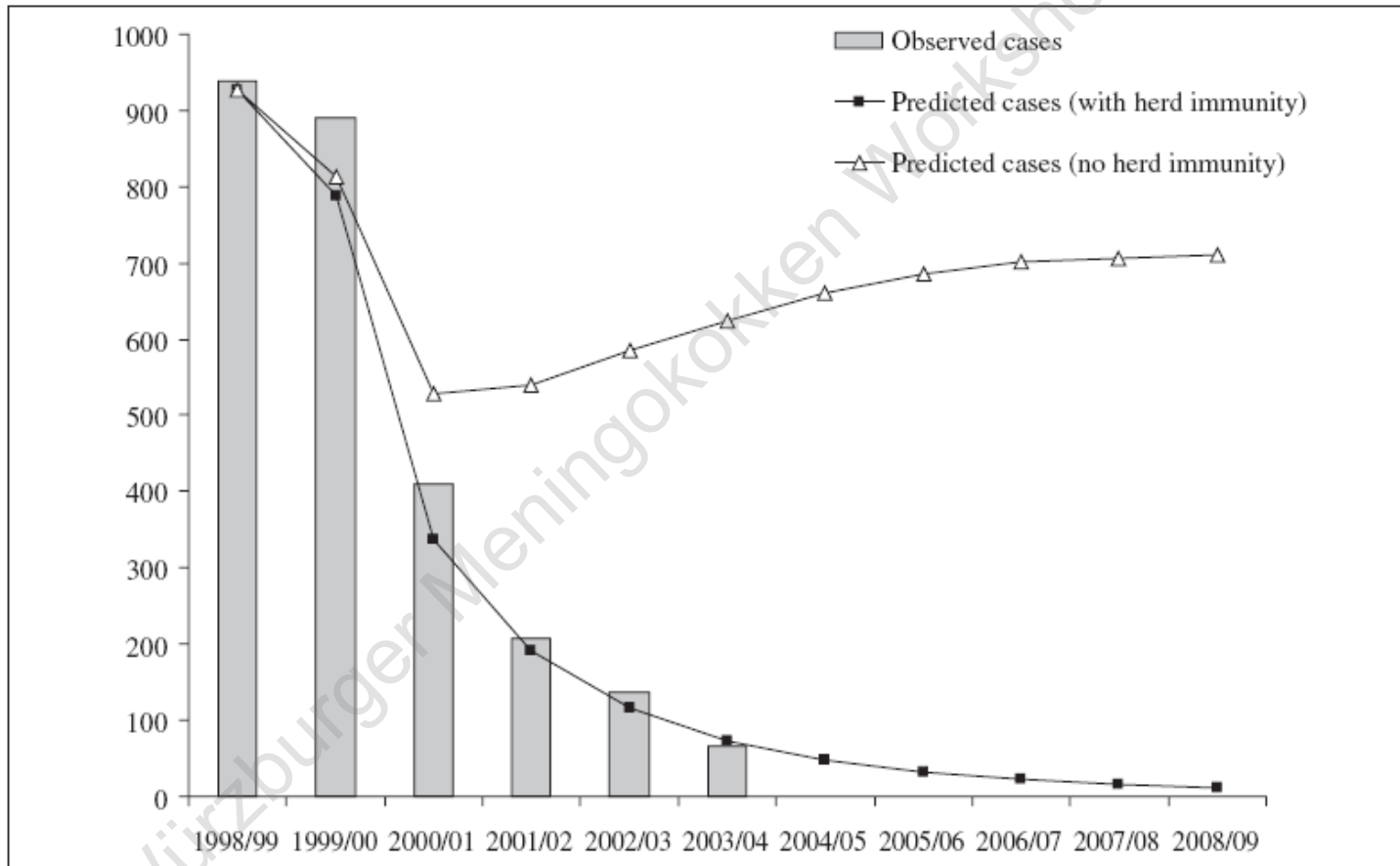
C-Konjugatvakzinen

Produkt	Hersteller	Immunogen	Protein	Adjuvant
Meningitec	Wyeth	10µg O-acetyliertes PS	CRM197	AlPO ₄
Menjugate	Novartis, Chiron	10µg O-acetyliertes PS	CRM197	Al(OH) ₃
NeisVacC	Baxter	10µg de O-acetyliertes PS	TT	Al(OH) ₃

Effekt der MCC-Vakzineprogramme in Europa (aus: Trotter & Ramsay, 2007)

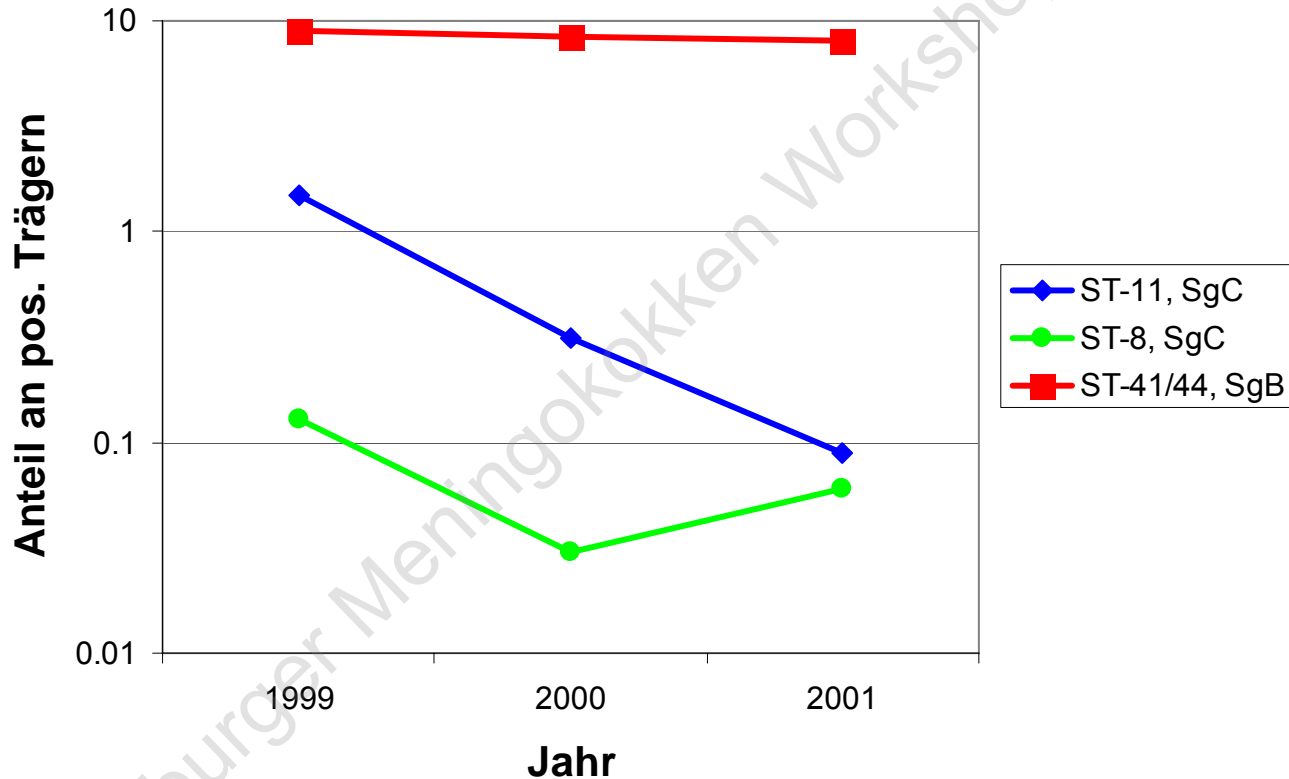


Modellierung der Fallzahl in Abhängigkeit von *herd immunity* (aus: Trotter et al. Medical Decision Making 2006)



MCC Vakzine effektiv gegen SgC

Trägertum, Daten aus GB; Maiden et al. JID 2008



Britische Erfahrungen

- Kein Hinweis auf Serogruppen-“Replacement“ in GB
- Geringe Protektion durch britisches Säuglingsprogramm – Umstellung (Trotter et al. Lancet 2004)
- Nur 27% der Kinder, die mit ca. 2,3 Jahren geimpft wurden, hatten 2 Jahre nach Vakzinierung protektive SBA-Titer (Snape et al. Ped Infect Dis J 2005)
- Bei 56 Vakzinierten mit GCM-Infektionen war immunologisches Gedächtnis vorhanden: Problem des Antikörperabfalls (Auckland et al. JID 2006)

Routine childhood immunisation programme

Each vaccination is given as a single injection into the muscle of the thigh or upper arm

When to immunise	Diseases protected against	Vaccine given
Two months old	Diphtheria, tetanus, pertussis (whooping cough), polio and <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) Pneumococcal infection	DTaP/IPV/Hib + Pneumococcal conjugate vaccine (PCV)
Three months old	Diphtheria, tetanus, pertussis, polio and <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) Meningitis C	DTaP/IPV/Hib + MenC
Four months old	Diphtheria, tetanus, pertussis, polio and <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) Meningitis C Pneumococcal infection	DTaP/IPV/Hib + MenC + PCV
Around 12 months	<i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) Meningitis C	Hib/MenC
Around 13 months	Measles, mumps and rubella Pneumococcal infection	MMR + PCV
Three years four months to five years old	Diphtheria, tetanus, pertussis and polio Measles, mumps and rubella	DTaP/IPV or dTaP/IPV + MMR
Thirteen to eighteen years old	Tetanus, diphtheria and polio	Td/IPV

Britische Erfahrungen

- Kein Hinweis auf Serogruppen-“Replacement“ in GB
- Geringe Protektion durch britisches Säuglingsprogramm – Umstellung (Trotter et al. Lancet 2004)
- Nur 27% der Kinder, die mit ca. 2,3 Jahren geimpft wurden, hatten 2 Jahre nach Vakzinierung protektive SBA-Titer (Snape et al. Ped Infect Dis J 2005)
- Bei 56 Vakzinierten mit GCM-Infektionen war immunologisches Gedächtnis vorhanden: Problem des Antikörperabfalls (Auckland et al. JID 2006)

Snape et al., BMJ 2008

- Untersuchung der Persistenz von SBA-Titern in Kindern, die mit 6-15 Jahren vor ca. 5 Jahren immunisiert wurden.
- SBA \geq 1:8
 - 11-13 J. zum Zeitpunkt der Blutentnahme: 79,1%
 - 14-16 J. 87,3%
 - 17-20 J. 88,2%
- Erklärungen:
 - Vakzinierung unter 10 J. erbrachte initial niedrigere Titer
 - Schnellerer Titerabfall
 - Immunologische Reifung noch nicht abgeschlossen
 - Geringere Boosterung durch GCM aufgrund geringerer Trägerraten
- Schlussfolgerungen:
 - Kohorte mäßig geschützter Kinder wächst heran und tritt in eine Altersgruppe mit hoher Men-Zirkulation ein
 - Diskussion über Adoleszenten-Booster nötig

Fortentwicklungen der Konjugatvakzinen

- **Menactra** (ACWY-Konjugat, Sanofi Pasteur)
Empfehlung in den USA 11-19 Jahre (ACIP, 2005)
- **Weitere ACWY Konjugate** in klinischen Studien
- **MenD** (**Aventis Pasteur**, Sg AC Konjugat, Chippaux, Vaccine 2004)
- **SgA Konjugat** *Meningitis vaccine project*
- **Verschiedene Kombinationen:**
 - VA-MENGOC-BC (OMV B:4:P1.19,15 plus MCC; **GSK**)
 - MenBVac plus Menjugate (Aaberge, CDLI 2005)
 - Hib-MC-Konjugat (Menitorix, **GSK**)
 - Nonavalente Pneumokokken/MCC Vakzine (**Novartis**)

Meningitis Vaccine Project



Français | English

About Meningitis

Learn why this life-threatening infection particularly affects people in Africa.

About MVP

Learn about our mission and objectives.

Media Center

View press releases, reports, articles, and FAQs.

Eliminating epidemic meningitis as a public health problem in sub-Saharan Africa.



March 20, 2007—Meningitis outbreaks in four African countries. Two months into the dry season in the African meningitis belt, 15,595 cases of meningitis— including 1,670 deaths—have been reported to the World Health Organization (WHO). Samples obtained from patients indicate that these cases are caused by *Neisseria meningitidis* serogroup A, the most common type of meningitis in Africa. Already around 1.5 million people in affected counties have been targeted in mass vaccination campaigns organized and supported by national authorities, WHO, Médecins sans Frontières, and other international partners. [See the WHO press release of 16 March 2007.](#)

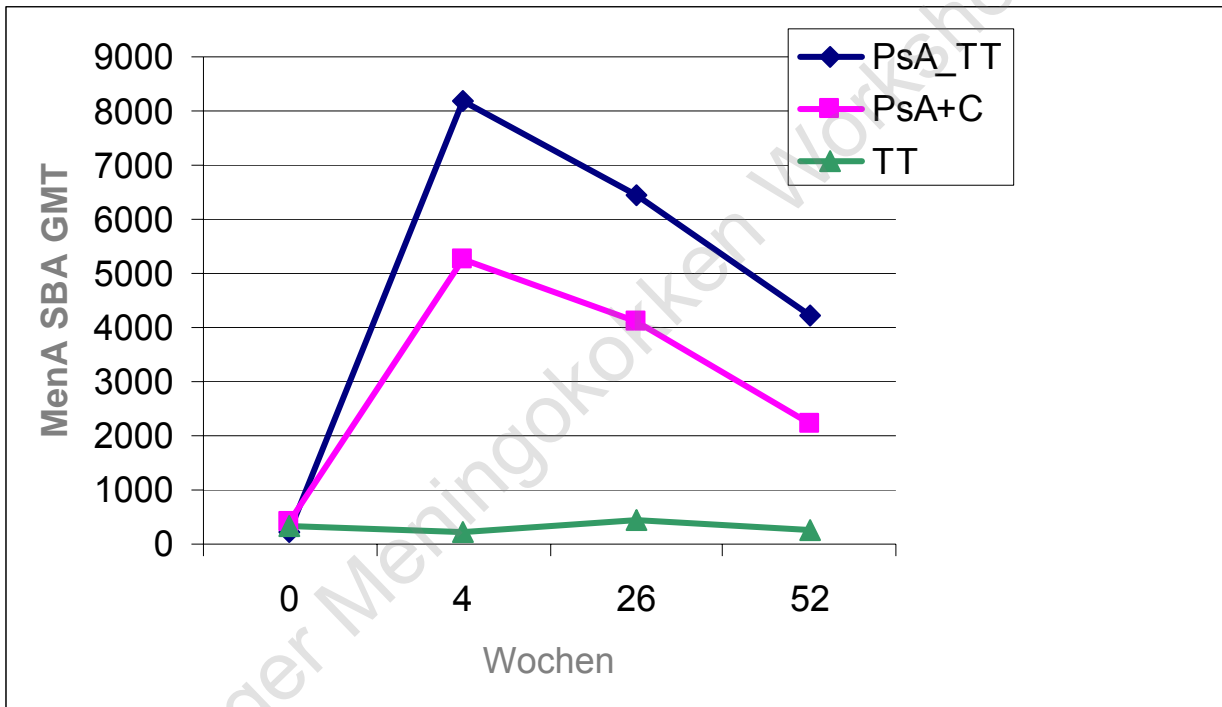
The 2006 epidemic season saw a significant increase in outbreaks of meningitis across the African meningitis belt. The World Health Organization's *Weekly Epidemiological Record* of March 9, 2007, explains why this is a cause for concern. [Read the article.](#)

Professor Richard Adegbola, a member of the Project Advisory Group (PAG) and an expert in medical biology and pneumococcal disease explains how the MVP approach could be used for developing other meningitis vaccines for Africa. [Read his interview.](#)

PsA-TT, Kshirsagar et al. Vaccine 2007 -Phase I Studie-

- TT-Konjugat von 10 µg PsA, AlPO₄
- 18-35 Jahre, 74 männliche Freiwillige, Indien
 - 24 PsA TT
 - 25 MenPs A+C (Pasteur)
 - 25 Tetanus Toxoid (Pune India)
- Doppelblind, randomisiert, kontrolliert
- Sicherheit
 - Keine Sofortreaktionen
 - 75% Schmerzen, 13% Rötung, 8% Schwellung
 - Kein Fieber

PsA-TT, Kshirsagar et al. Vaccine 2007 -Phase I Studie-



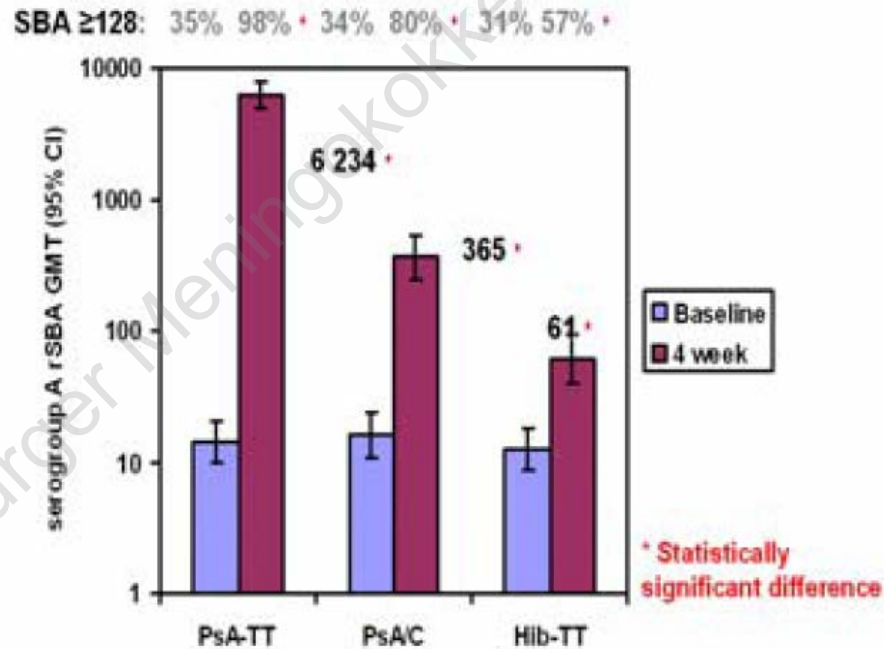
Nach Kshirsagar et al. Vaccine 2007

A Phase II, Randomized Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a New Meningococcal Group A Conjugate Vaccine in Healthy African Toddlers Residing in the Meningitis Belt: A Preliminary report

Brown J Okoko^{2*}, Samba Sow^{1*}, Marie-Pierre Preziosi³, Elisa Marchetti⁴, Milagritos Tapia¹, Richard Adegbola², Ray Borrow⁵, George Carlone⁶, Fadima Cheick Haidara¹, Adebayo Akinsola², Souleymane Diakit¹, Varsha Parulekar⁷, Brian Plikaytis⁶, Helen Findlow⁵, Cheryl Elie⁶, Jean-Marie Préaud⁴, Subash Kapre⁸, Suresh Jadav⁸, Marc LaForce⁴, Prasad Kulkarni⁸ and Simonetta Viviani⁴

¹Centre pour les Vaccins en Développement CVD, Bamako, Mali; ²MRC The Gambia; ³MVP, Initiative for Vaccine Research, WHO, Geneva; ⁴MVP, Ferney-Voltaire, France; ⁵Vaccine Evaluation Unit, HPA, UK; ⁶CDC, Atlanta, USA; ⁷iGATE Clinical Research Int., Mumbai, India, ⁸Serum Institute of India Ltd (SIIL), Pune, India

Men A rSBA GMTs and percentage of subjects with SBA ≥ 128 4 Weeks after Vaccination

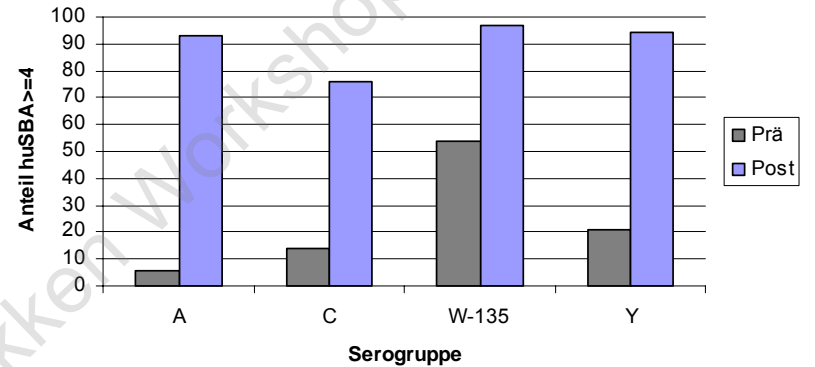


Immunogenität von MenACWY

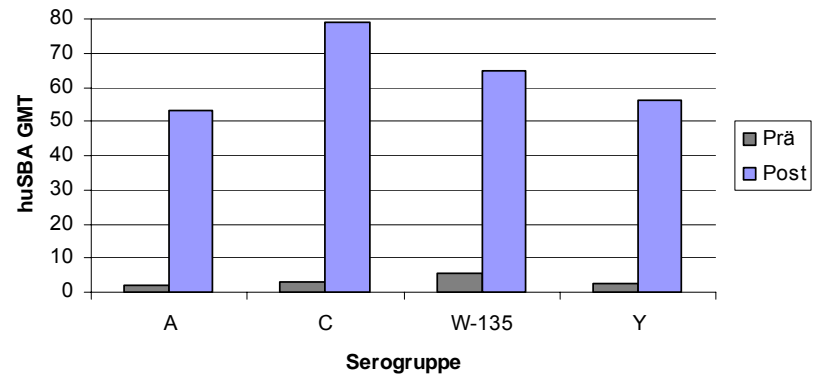
Novartis, Snape et al., JAMA 2008

„Menveo“

- Menactra: geringe Immunogenität in Säuglingen
- Vakzinen von Novartis und GSK zielen auf gesamtes Altersspektrum
- Studie: Snape et al. JAMA 2008
- Verschiedene Schemata: hier dargestellt UK 2,3,4

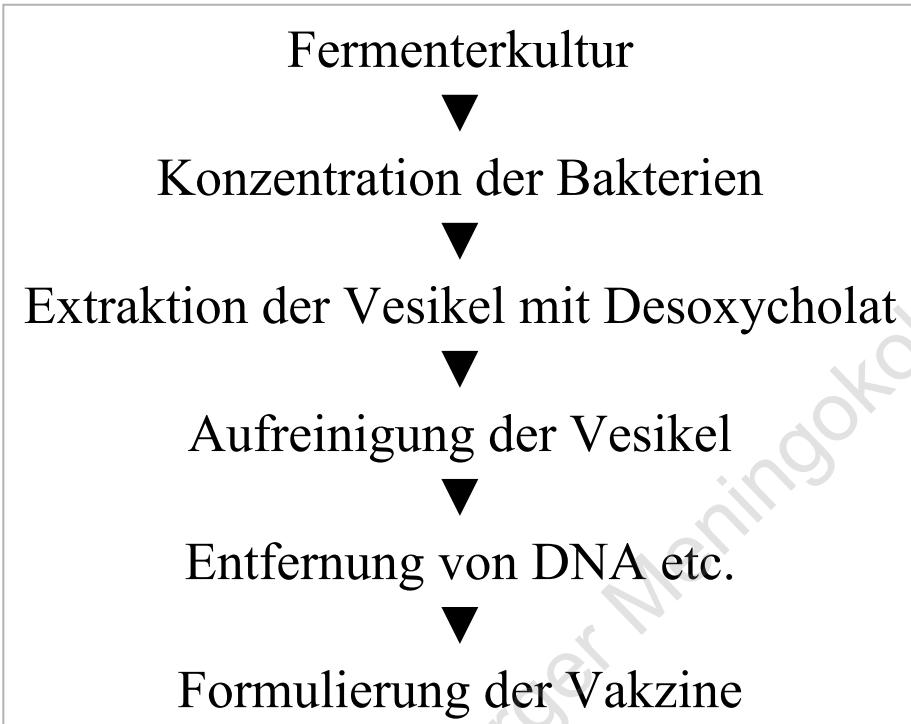


huSBA $\geq 1:4$

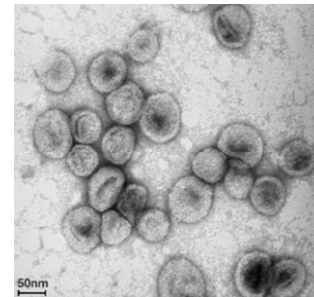


huSBA GMT

Monovalente oder „*geography-specific*“ *outer membrane vesicle (OMV)* Vakzinen



- Kuba
(Finlay Institute, jetzt mit GSK)
- Walter Reed Army Institute
- Norwegen, MenB Vac
(Inst. Pub. Health)
- Neuseeland, MeNZB
(Novartis, NZ Min Health, Norw. Inst
Pub Health)



Ferrari et al. Proteomics 2006

MeNZB (Novartis)

- Einsatz in **Neuseeland** aufgrund hoher Inzidenz eines Serogruppe B Klons
- Beginn 2004
- März 2006 3 Mio. Dosen and 1 Mio. Kinder
- Impfstamm identisch zu dem im Aachener Raum zirkulierenden Serogruppe B Stamm

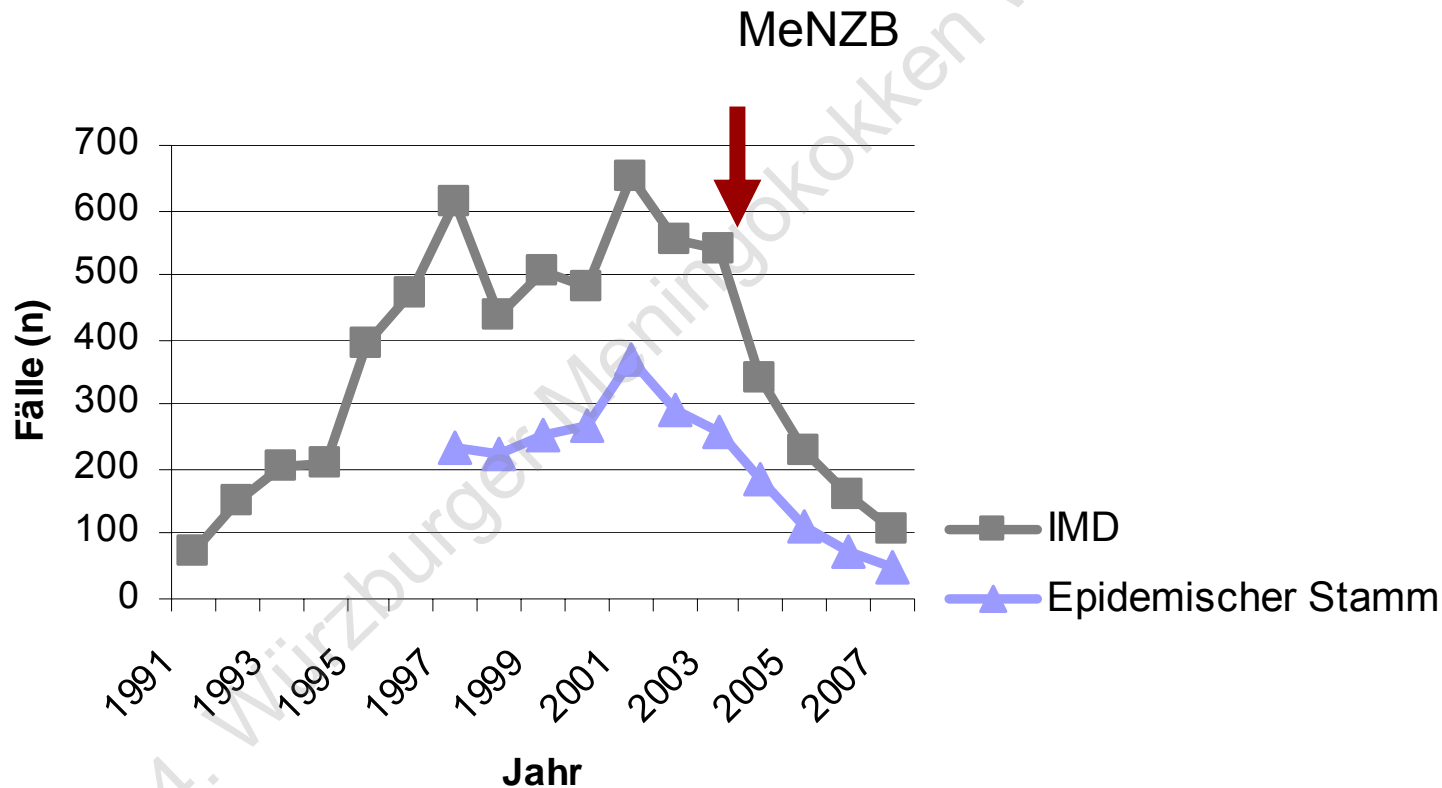
Hon David Cunliffe
Minister of Health

14 April 2008

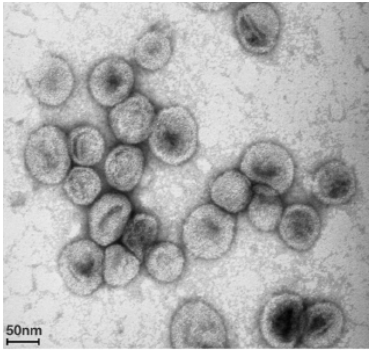
New Zealand's MeNZB campaign



Media Statement



Fortentwicklungen OMV Vakzinen



Ferrari et al. Proteomics 2006

- **Hexavalent** (Phase II – Hexamen; Netherlands Vaccine Institute)
- **Kombination** mit anderen Komponenten, z.B. VA-MENINGOC-BC (GSK; B:4:P1.19,15 plus MCC)
- **Bivalente OMV** (B:4:P1.19,15 und B:4:P1.7-2,4); Phase II Boutriau et al. CVI 2007

Komplementregulierende Faktoren

- **PorA** – C4bp (Jarva, Ram, Vogel, Blom, Meri, JI 2005)
- **GNA1870** – Faktor H (Madico et al. JI 2006)

GNA1870 als Vakzinekandidat

- **Novartis, rekombinant** (Giuliani et al. PNAS 2006)
rMenB+OMV NZ, Phase III Studien
- **Wyeth, Lipoprotein** (Pillai et al, Vaccine 2005), Phase I/II Studien
- **GNA1870 als Bestandteil einer experimentellen äußeren Membranvesikelvakzine**

Koeberling, J Infect Dis. 2008:

Gruppe B Meningokokkenerkrankung und Autoimmunität, Horwith et al. CID 2007

- Kohorte Dänemark 1977-2004: 7.467.001
- GBM: 2984, GCM 914
- „Person years at risk“ GBM: 37290
- „Incidence rate ratio“
 - Alle: 1
 - GBM: 1,1
 - GCM: 0,9
- Limitationen
 - Relativ kleine Zahlen
 - Untererfassung von klinisch schwach ausgeprägten Autoimmunerkrankungen
 - Schlussfolgerung: keine Assoziation zwischen Infektion und Autoimmunität
- Offene Fragen:
 - Welche Rolle spielt Trägertum?
 - Könnte Impfung bei Erkrankungen mit verstärkter Nervenregeneration zu Autoimmunität führen?

Ausblick

- **Serogruppe C Konjugatvakzine** großer Erfolg basierend auf Herdimmunität; Adoleszenten-Vakzinierung?
- **Dauer der Immunität?** Option: Booster mit C Konjugat oder ACWY Konjugat
- **ACWY Konjugat** Option für Zukunft mit höheren Sg Y Raten; interessant für Risikopopulationen
- **OMV Vakzinen:** Stichwort „*Tailor made vaccines*“ (Holst et al Vaccine 2005)
- **Postgenomische Vakzinen:** mögliche Lösung des Serogruppe B Problems
- **Kombinationsvakzinen** (OMV/Konjugat; Konjugat/Konjugat): Optionen für mögliche prinzipielle Änderungen der Impfkalender