



Influenza Pandemie Risiko & Vorsorge

**Elisabeth Neumeier, GSK Biologicals
30 September 2008**

Influenza Epidemie - Pandemie

● Epidemie

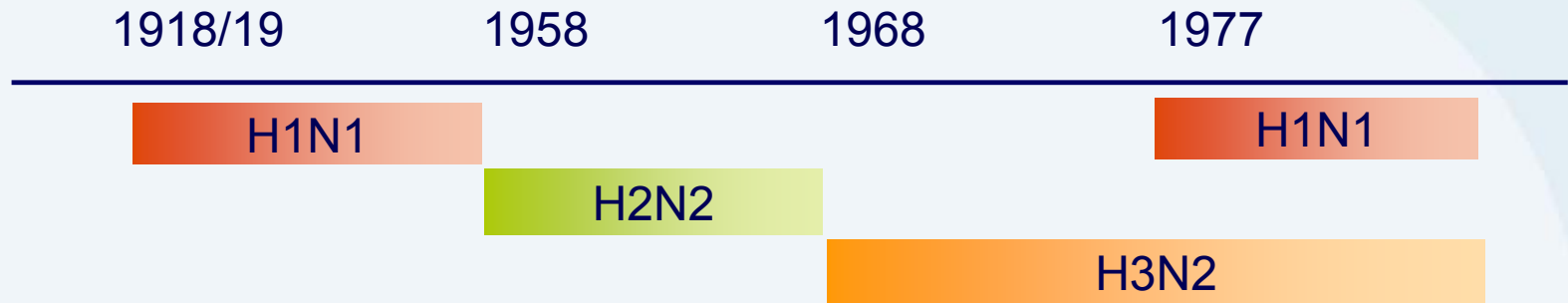
- Erhöhte Ansteckungsrate
- Geographisch begrenzt
- Immunsystem „kennt“ den Erreger

● Pandemie

- Hohe Ansteckungsrate
- Weltweite Verbreitung
- Erreger wird vom Immunsystem nicht erkannt.
- „immunologisch naiv“

R I S I K O

Influenza Pandemien



● (...)

- 1918/19 "Spanish Influenza" (H1N1)
- 1958 "Asian Influenza" (H2N2)
- 1968 "Hong Kong" Influenza (H3N2)
- 1977 "Russian Influenza" (H1N1)

Mechanismen der Veränderung Pandemie und Antigen Shift



Influenzavirus
1967



Influenzavirus
1968

Influenza HA and NA Reservoir in Vögeln

	Birds						Birds and mammals						
	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13
N1	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Blue	Blue	Green	Blue	Blue	Blue
N2	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Blue	Yellow	Green	Green	Blue	Blue
N3	Green	Green	Green	Green	Green	Blue	Green	Blue	Blue	Green	Green	Blue	Blue
N4	Blue	Blue	Green	Green	Blue	Green	Blue	Green	Blue	Yellow	Blue	Blue	Blue
N5	Green	Blue	Green	Green	Blue	Green	Green	Blue	Blue	Green	Green	Green	Blue
N6	Green	Blue	Green	Green	Blue	Green	Blue	Blue	Green	Blue	Green	Green	Green
N7	Blue	Blue	Green	Green	Blue	Blue	Yellow	Blue	Blue	Green	Blue	Blue	Blue
N8	Green	Blue	Yellow	Green	Blue	Green	Blue	Blue	Blue	Green	Blue	Blue	Blue
N9	Blue	Blue	Green	Green	Green	Green	Blue	Blue	Blue	Blue	Green	Blue	Blue

H1N1: man, swine, whale

H1N2: man, swine

H2N2: man, swine

H3N2: man, swine

H3N8: horse

H5N1: man, (swine), cat

H7N1: man

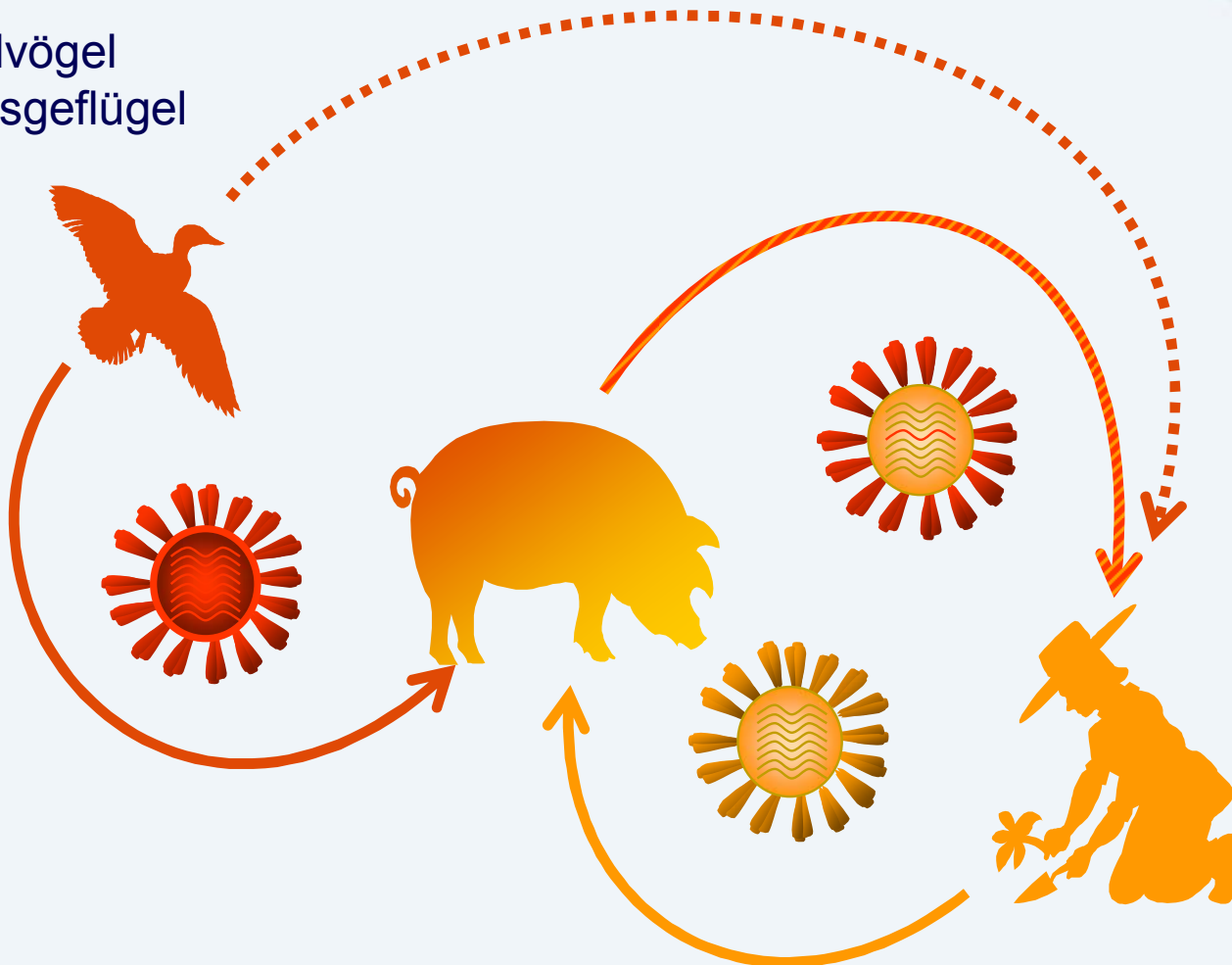
H7N7: horse, seal

H9N2: man

H10N4: mink

Antigen shift und Reassortment

Wildvögel
Hausgeflügel



Vogelgrippe - Geflügelpest

- 1927 A/FPV/Rostock (H7N7)
- (...)
- 1983 Pennsylvania (H5N2)
- 1997 Hong Kong (H5N1)
- 1999/2000 Italien (H7N1)
- 2003 Niederlande (H7N7)
- 2003/2004 Asien (H5N1)

Vogelgrippe – Erkrankung beim Menschen

- 1927 A/FPV/Rostock (H7N7)
- (...)
- 1983 Pennsylvania (H5N2)
- **1997** **Hong Kong** **(H5N1)**
- 1999/2000 Italien (H7N1)
- **2003** **Niederlande** **(H7N7)**
- **2003/2004** **Asien** **(H5N1)**

Eigenschaften eines pandemischen Influenzavirus

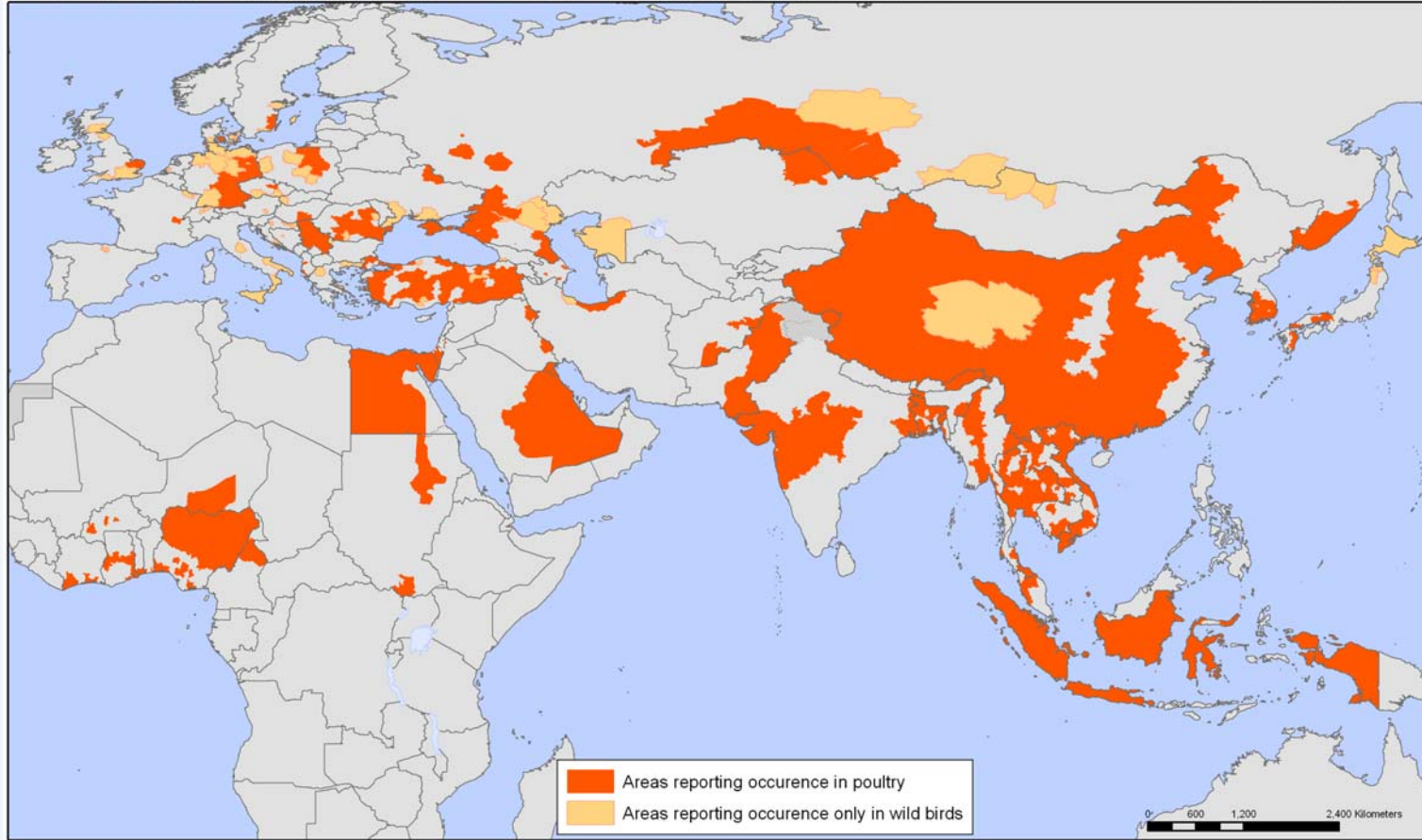
H5N1

- Neuer HA Subtyp +
- Pathogen für den Menschen +
- Weltbevölkerung immunologisch naiv +
- Übertragung von Mensch-zu-Mensch -

Hochpathogene H5N1 Viren in Vögeln

Areas reporting confirmed occurrence of H5N1 avian influenza in poultry and wild birds since 2003

Status as of 23 September 2008
Latest available update



World Health Organization

© WHO 2008. All rights reserved

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

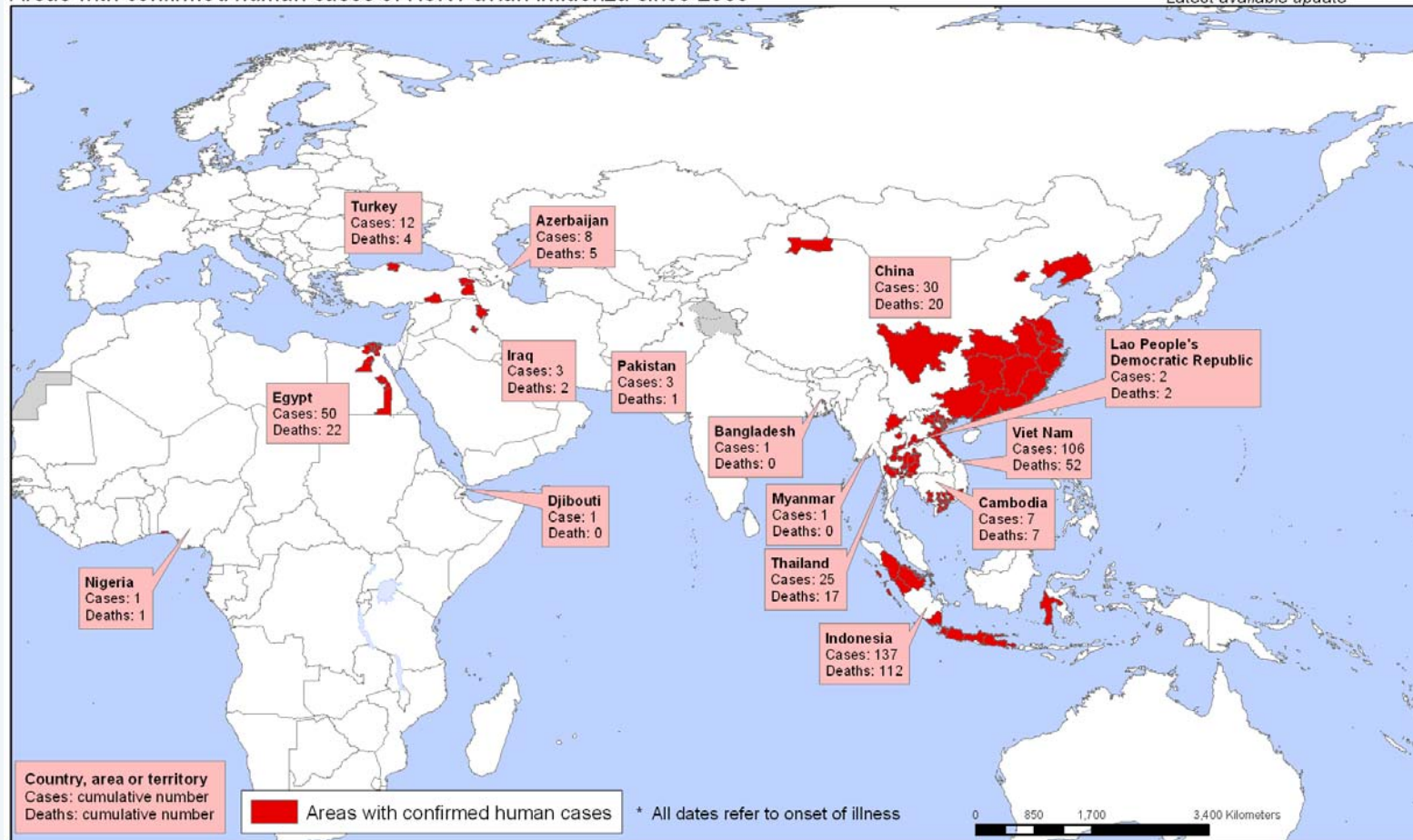
Data Source: World Organisation for Animal Health (OIE) and national governments

Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS), World Health Organization

Erkrankungen des Menschen

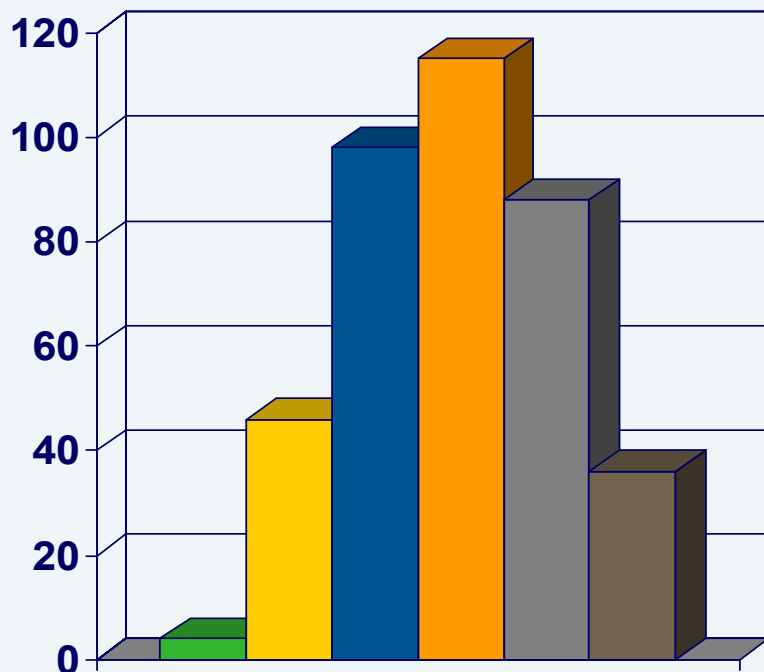
Areas with confirmed human cases of H5N1 avian influenza since 2003 *

Status as of 10 September 2008
Latest available update



Erkrankungen/Todesfälle beim Menschen

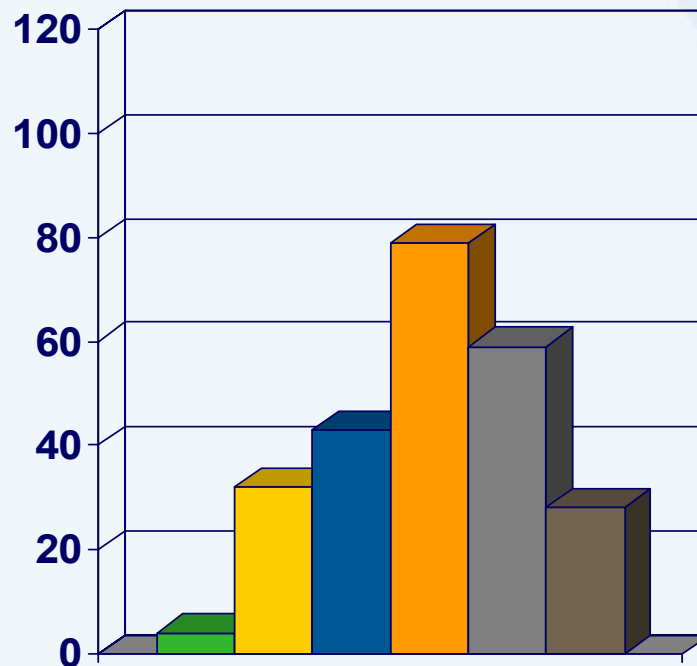
Krankheitsfälle gesamt: 387



Total

2003 2004 2005
2006 2007 2008

Todesfälle gesamt: 245 (63%)



Total

2003 2004 2005
2006 2007 2008

Risikoeinschätzung



VORSORGE

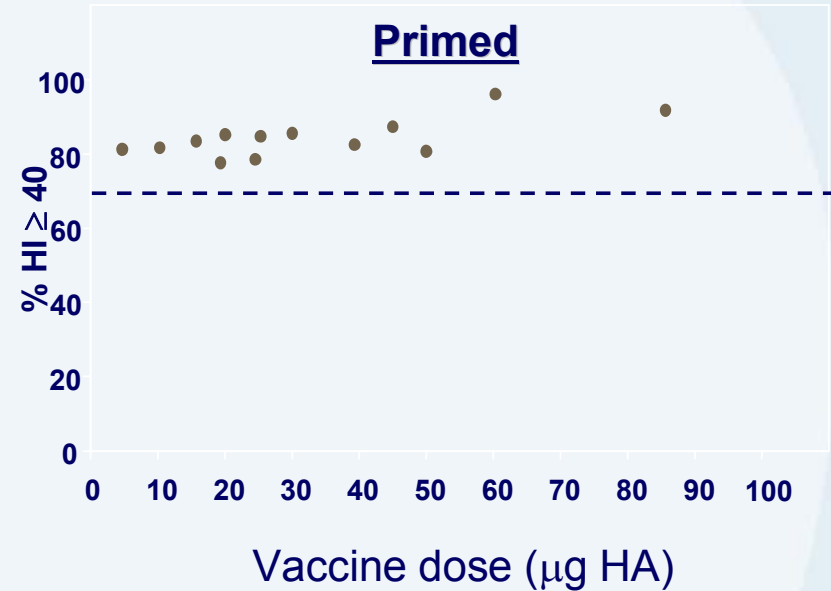
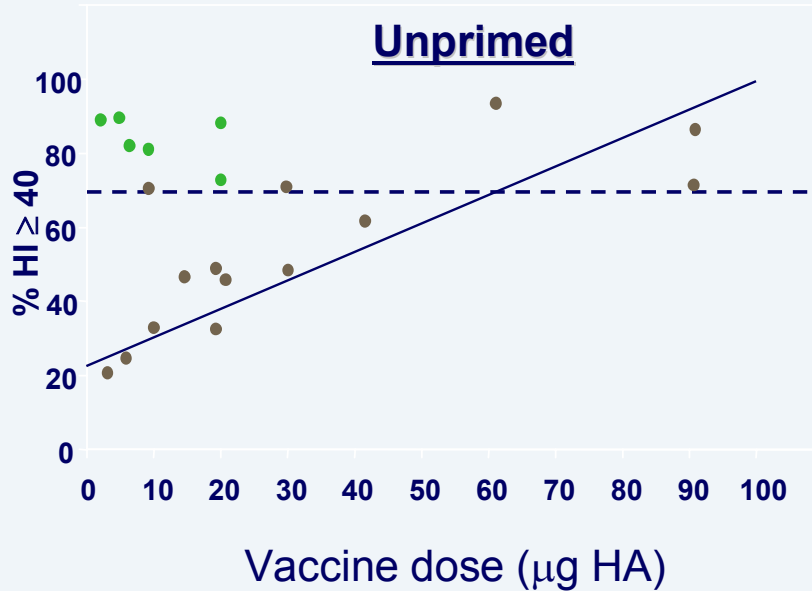
Maßnahmen im Fall einer Pandemie

- Allgemeine seuchenhygienische Maßnahmen
- Antivirale Therapie
- Impfung

H1N1 (A/New Jersey/8/76) Vollvirusimpfstoff 1976/77

- Priming und Immunantwort
- Dosis/Wirkungskurve

- 2 Impfdosen zum Aufbau einer soliden Immunantwort



● 1 dose ● 2 doses

Source: J M Wood, 2001

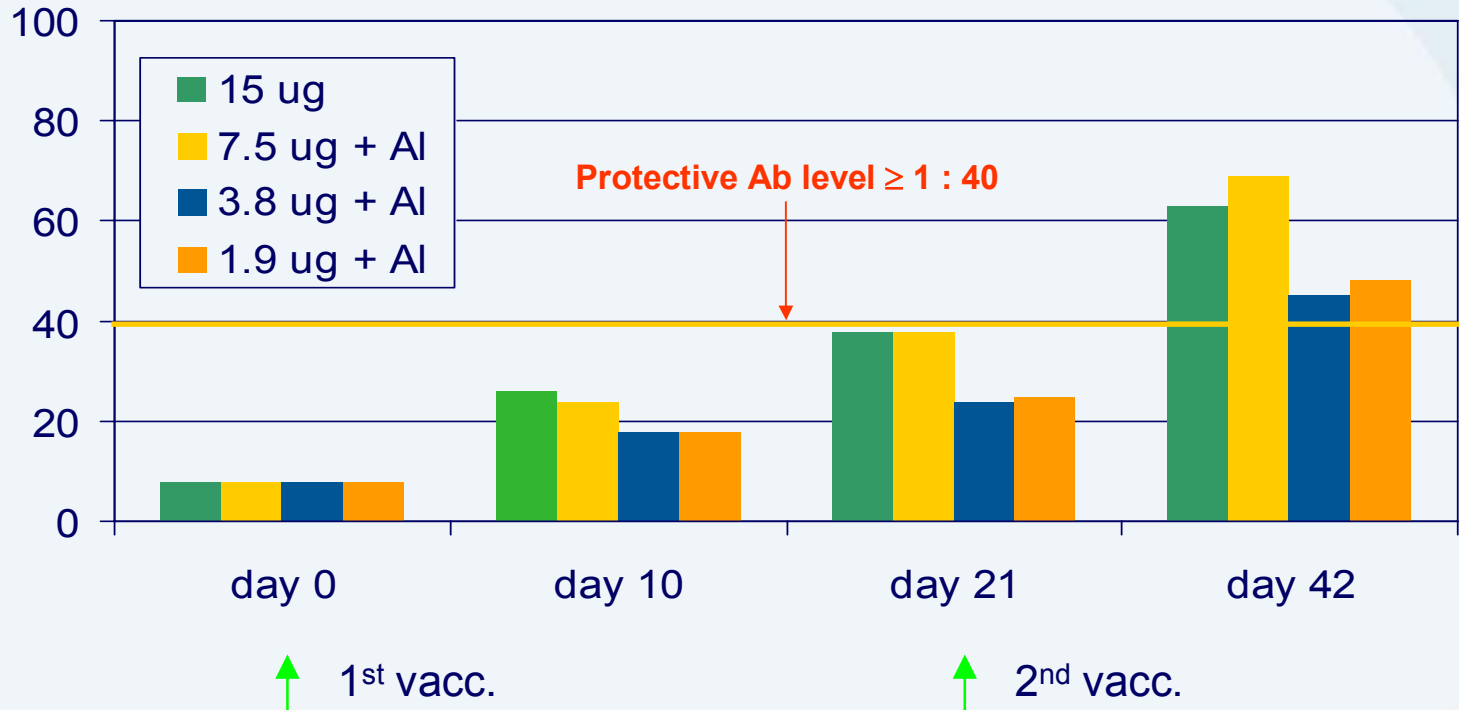
Influenza Pandemieimpfstoff

- Der Impfstoffbedarf im Fall einer Pandemie überschreitet die Kapazität
- Impfstoff muß rasch und in möglichst großen Mengen hergestellt werden.
- Zwei Impfdosen sind notwendig um eine Grundimmunisierung zu erreichen
- Je weniger Antigen pro Impfdosis nötig ist um eine wirksame Immunisierung zu erreichen desto besser.
- Konzept der Einsparung von Antigen („antigen-sparing“) durch Verwendung von Adjuvanzen

GSK Influenza Pandemieimpfstoff

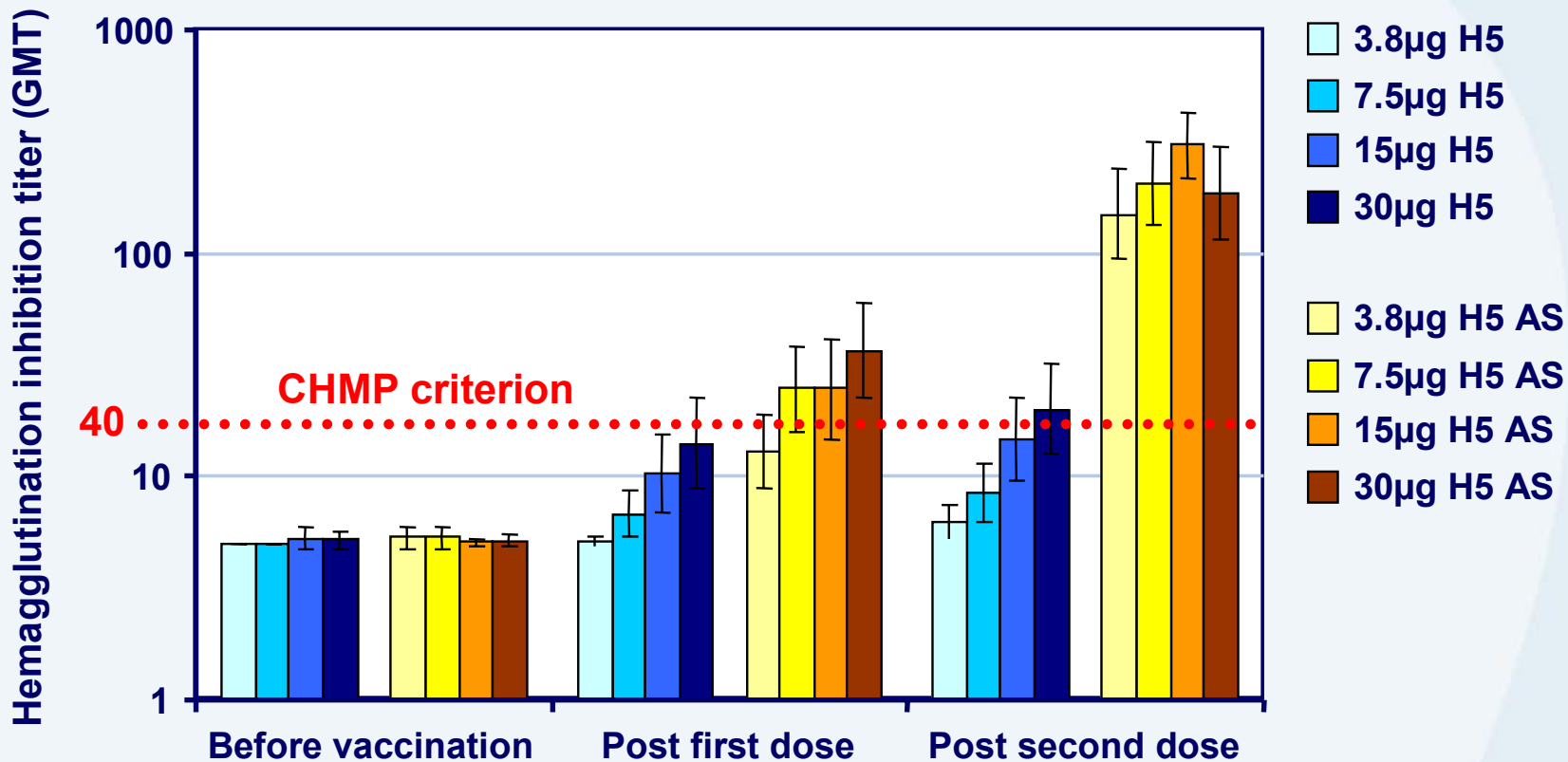
- GSK hat seit 1998 an der Entwicklung eines Pandemieimpfstoffs gearbeitet und hat als erstes Unternehmen eine Zulassung für einen speziellen Pandemieimpfstoff erhalten.
- Seit 2004 ist ein verbesserter Impfstoff (Spaltvirus mit einem GSK Adjuvans) in der Entwicklung

GSK H9N2 Vollvirusimpfstoff mit Aluminium Immunantwort



GSK H5N1 Spaltvirusimpfstoff mit AS03

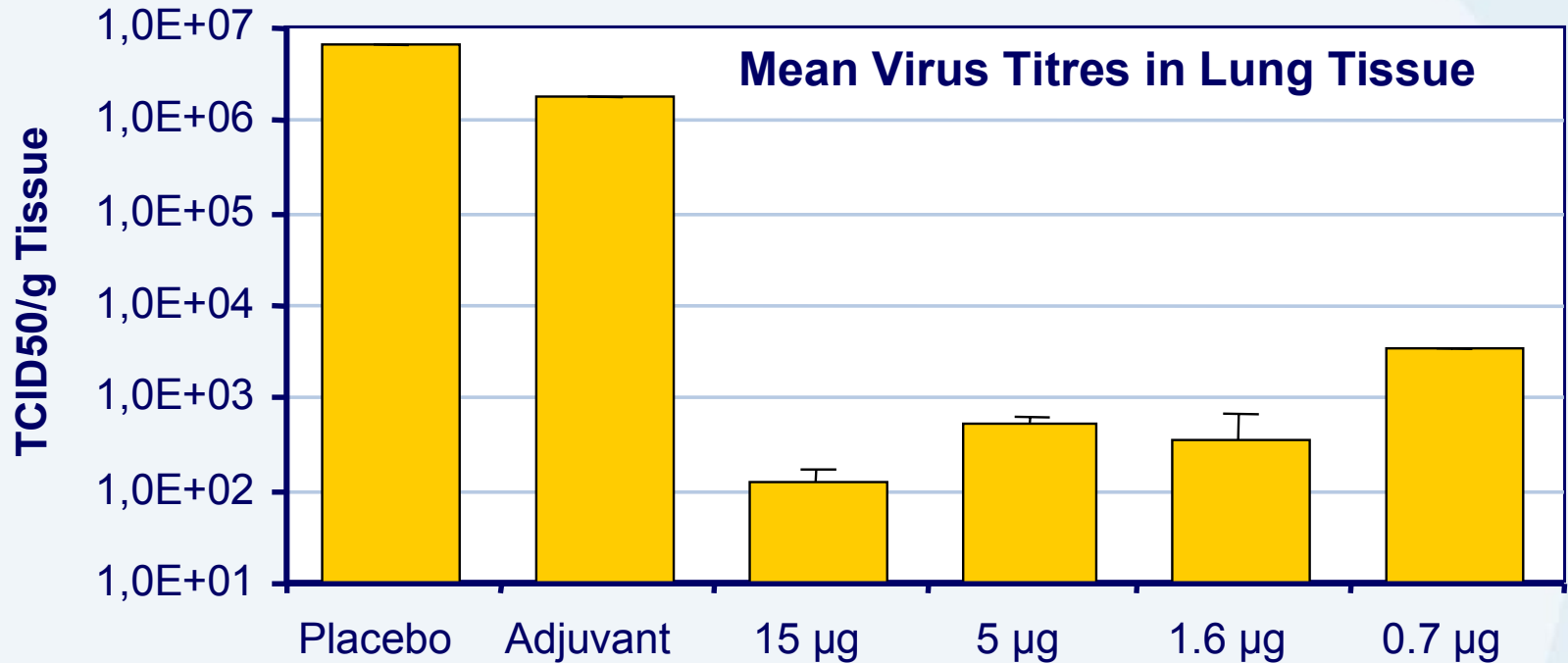
Human data



HI Test

GSK H5N1 Spaltvirusimpfstoff mit AS03 Schutz vor Erkrankung im Tiermodell (Frettchen)

Effective at very low antigen doses



- All animals in control groups shed virus
- Only 35% animals in groups receiving AS-H5N1 shed virus

GSK H5N1 Spaltvirusimpfstoff mit AS03 Schutz vor Erkrankung im Tiermodell (Frettchen)

Effective at very low antigen doses

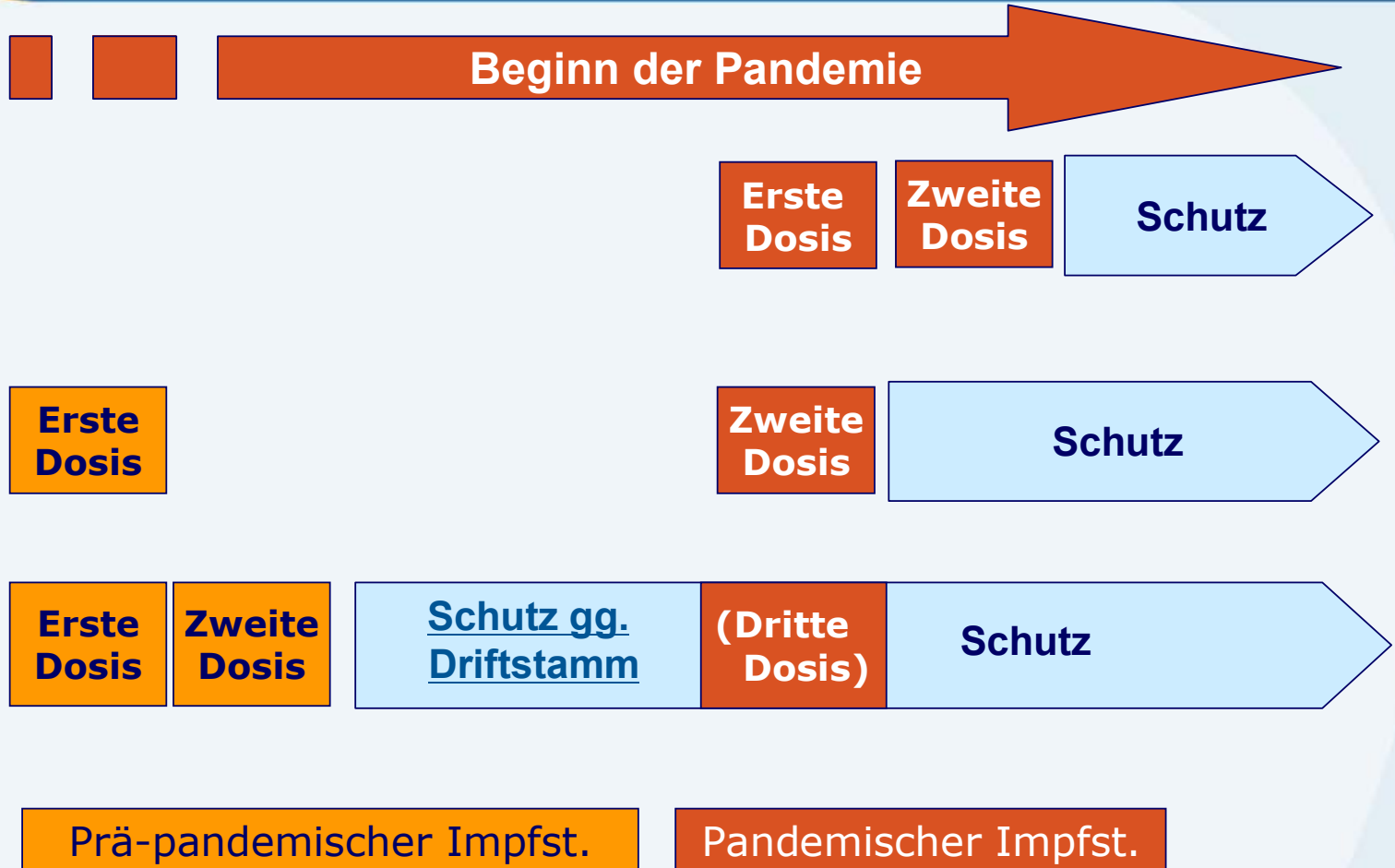
- 2 immunizations on days 0 and 21 (Split virus H5N1 / AS)
- Homologous challenge (wild-type A/Vietnam, 10^5 TCID₅₀) on day 49
- Data day 4 post-challenge

	Dead	Alive	% protection
Pooled controls (saline or AS alone)	10	1	9.09
0.6 H5N1 – AS	2	4	66.67
1.7 µg H5N1 – AS	1	4	80.00
5 µg H5N1 – AS	0	6	100.00
15 µg H5N1 – AS	0	6	100.00

Influenza Präpandemieimpfstoff

- Herstellung eines Pandemieimpfstoffs ist ein Wettlauf gegen die Zeit
- Pandemien tauchten früher scheinbar aus dem Nichts auf.
- Seit 2004 zirkulieren weltweit H5N1 Viren in Wildvögeln, die Ausbrüche von Geflügelpest beim in Hausgeflügel und Todesfälle und Erkrankungen des Menschen verursachen.
- Mögliche Impfstämme werden von der WHO laufend den zirkulierenden Stämmen angepaßt
- Ein Impfstamm für die Produktion kann erst nach Auftreten der Pandemie festgelegt werden. Niemand kann vorhersagen, welcher Stamm eine Pandemie auslösen wird.
- GSK hat Produktionserfahrung mit
 - A/VietNam/1194/2004 NIBRG-14 (H5N1)
 - A/Indonesia/05/2005/PR8-IBCDC-RG2 (H5N1)

Mögliche Szenarien einer Pandemie



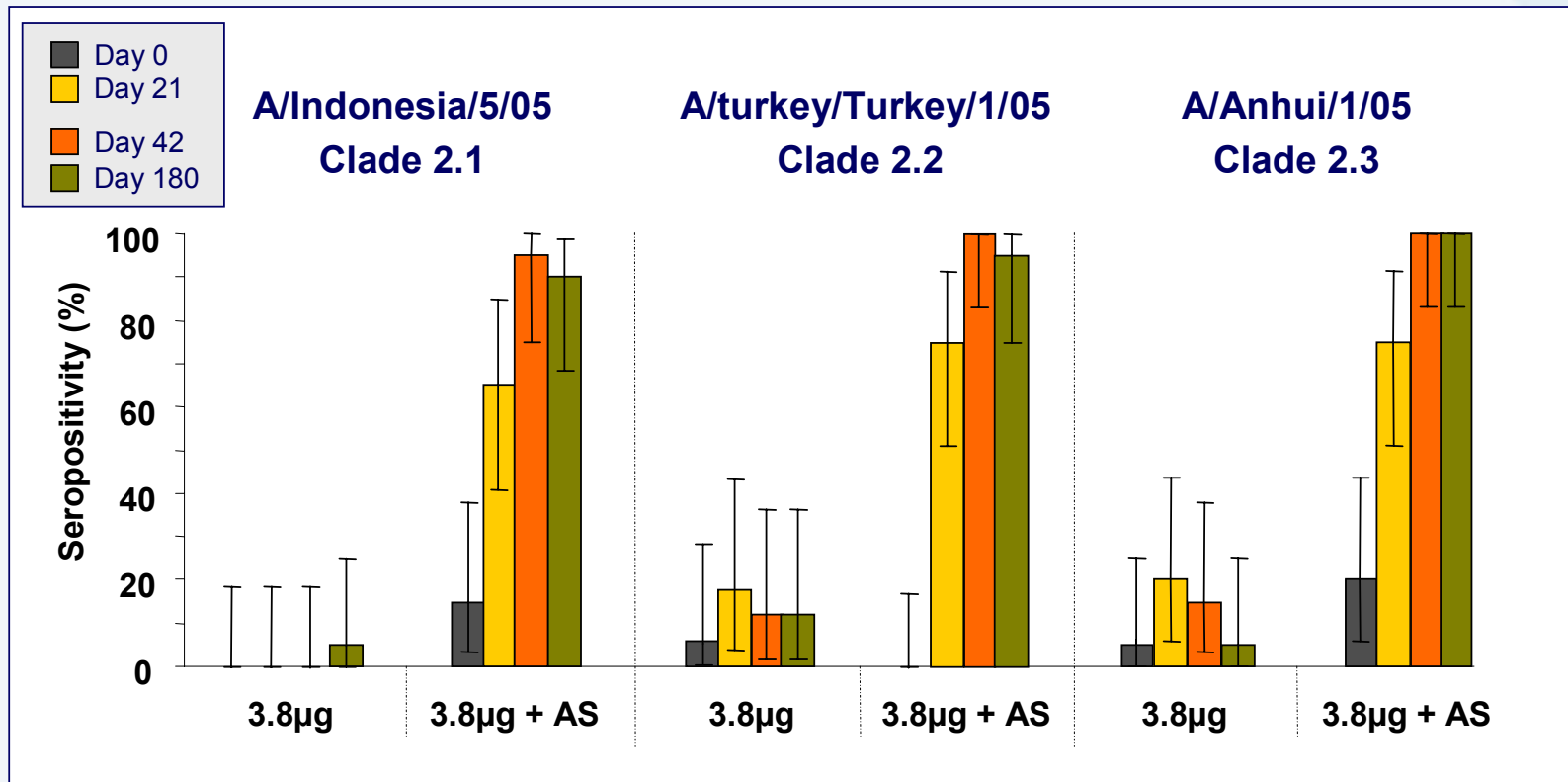
Influenza Präpandemieimpfstoff

- Konzept des Präpandemischen Impfstoffs
 - Induzieren eines Schutzes mit geringen Antigenmengen
 - Grundimmunität
 - Breite Schutzwirkung !
 - Akzeptable Sicherheit und Reaktogenität !

GSK H5N1 Spaltvirusimpfstoff mit AS03 Kreuzreaktion mit anderen H5N1 Stämmen

Human data

- 2 immunisations at D0 and D21 (H5N1 A/Vietnam/1194/04 split virus / AS)

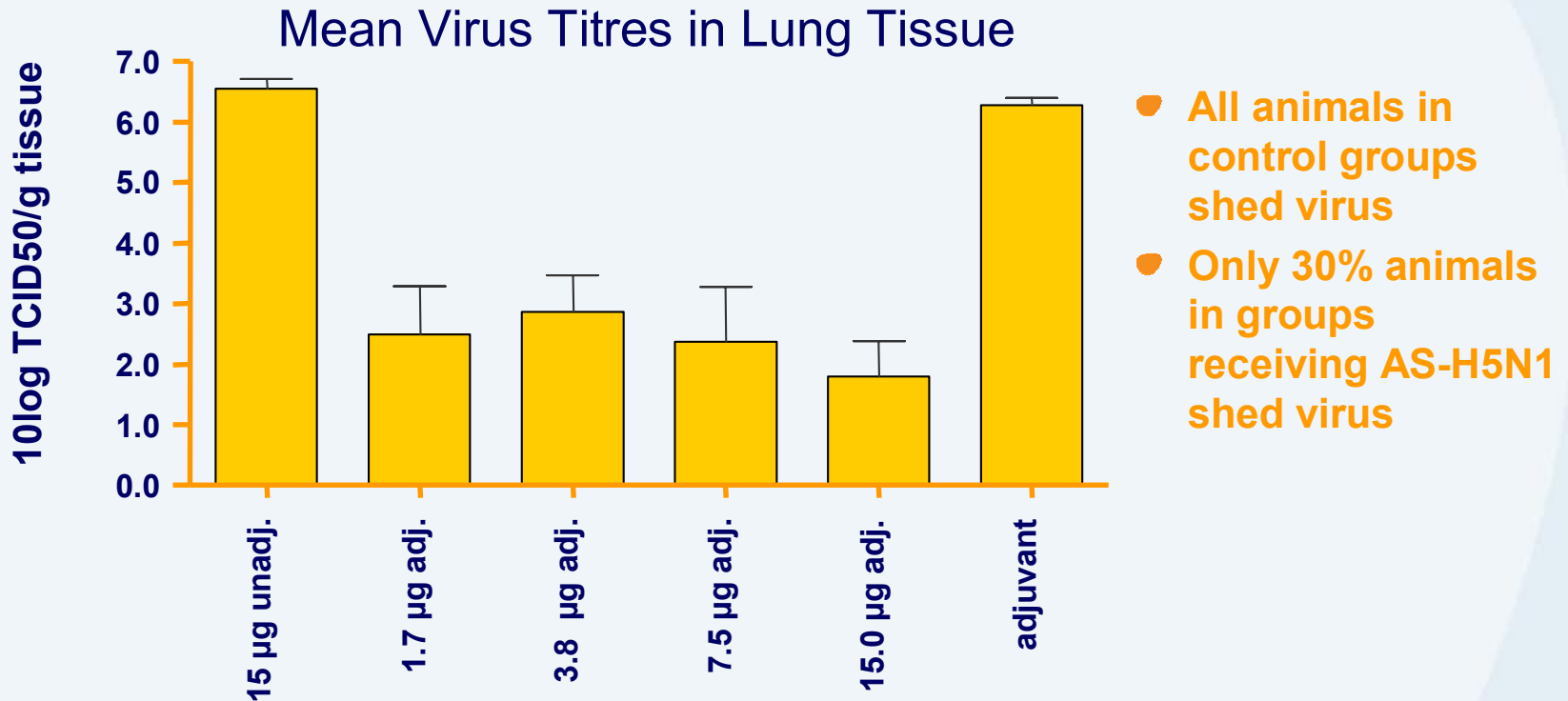


Leroux-Roels et al. Broad Clade 2 Cross-Reactive Immunity Induced by an Adjuvanted Clade 1 rH5N1 Pandemic Influenza Vaccine. PlosOne, 2008. 27;3(2):e1665.

GSK H5N1 Spaltvirusimpfstoff mit AS03 Schutz vor Erkrankung im Tiermodell (Frettchen)

Ferret data

Vaccinated with Vietnam strain (Clade 1); Challenged with Indonesia strain (Clade 2)



GSK H5N1 Spaltvirusimpfstoff mit AS03 Schutz vor Erkrankung im Tiermodell (Frettchen)

Ferret data

- 2 immunisations of ferrets at D0 and D21 (H5N1 A/Vietnam/1194/04 split virus / AS)
- Heterologous challenge (wild-type virus A/Indonesia/5/05, 10⁵ TCID₅₀) at D49
- Post challenge results at D5

	Dead	Alive	% survival
Pooled controls (15µg Antigen only or AS only)	12	0	0
1.7 µg H5N1 – AS	1	5	83
3.8 µg H5N1 – AS	0	6	100
7.5 µg H5N1 – AS	0	5	100
15 µg H5N1 – AS	0	6	100

Vaccinated with Vietnam strain (Clade 1); Challenged with Indonesia strain (Clade 2)

GSK Impfstoffe

- Pandemieimpfstoff
 - Daronrix
 - Europäische Zulassung: 21 March 2007
 - Pandemrix
 - Europäische Zulassung: 20 May 2008
- Präpandemischer Impfstoff
 - Prepandrix
 - Europäische Zulassung: 14 May 2008

Influenzapandemie

- Risiko
 - Die Gefahr der Entstehung eines pandemischen H5N1 Virus bleibt bestehen solange der Erreger in Vögeln zirkuliert
- Vorsorge
 - Die laufende Isolierung von H5N1 Influenzaviren erlaubt die Entwicklung neuer Konzepte der Pandemievorereitung (Pandemischer, präpandemischer Impfstoff)

Vielen Dank.