

Herstellung von Impfstoffen

Herausforderungen und Lösungsansätze

Die Herstellung von Impfstoffen ist ein komplexer und sensibler Prozess. Neue Techniken sind nötig, um die Versorgung in Zukunft schneller und breiter sicherzustellen und um neue Impfstoffe von noch höherer Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zu entwickeln.

MICHAEL ENDRICH

In einem Übersichtsartikel von Ulmer et al. wurden kürzlich die wichtigsten heute verfügbaren Impfstoffarten und ihre Herstellungsweise vorgestellt (1). Die Autoren geben einen Überblick darüber, wie sich die Produktion der Impfstoffe über die Jahre verändert hat, welches die neuen Technologien im Bereich der Impfstoffentwicklung und -produktion sind und welche Bedeutung sie zukünftig haben könnten.

Bei der Verwendung von lebenden oder abgetöteten ganzen Organismen können die komplexen Strukturen der Erreger eine schlechtere Verträglichkeit der Impfstoffe mit sich bringen, oder aber die entscheidenden, schutzvermittelnden Antigene werden durch die vielen zusätzlich vorhandenen antigenen Strukturen in ihrer Wirkung gemindert. Sind also die Komponenten eines Erregers bekannt, die tatsächlich eine Schutz vermittelnde Immunantwort induzieren, so ist es unter dem Aspekt der Verträglichkeit und auch der Effizienz eines Impfstoffes deutlich besser, die Immunantwort genau auf dieses Antigen zu fokussieren.

Viele Bakterien wie beispielsweise *C. tetani* oder *C. diphtheriae* produzieren Toxine, die für das eigentliche Krankheitsbild beim Infizierten verantwortlich sind. Es ist bereits seit langem bekannt, dass toxinneutralisierende Antikörper ausreichend sind, solche Erkrankungen zu verhindern. Aus diesem Grund sind die effektivsten Impfstoffe in diesem Bereich solche, die auf den detoxifizierten Varianten (Toxoide) der eigentlichen Toxine basieren. Ähnlich ist es für Antikörper, die gegen die Kapselpolysaccharide verschiedener bekapselter Bakterien gerichtet sind. Sie vermitteln den antibakteriellen Schutz. Reine

Merksätze

- ❑ Mithilfe der rekombinanten Protein-Technologie sollen Subunit-Impfstoffe besser verträglich, wirksamer, genauer charakterisierbar werden.
- ❑ Adjuvantien in Impfstoffen können die Immunantwort gezielt verstärken.
- ❑ Die momentan verfügbaren Influenza-Impfstoffe sind limitiert hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit, Produktionsweise und -kapazität. Neue Technologien auf Basis etablierter Zellkulturen dürften künftig das Hühnerei-basierte Herstellungsverfahren ersetzen.

Polysaccharidimpfstoffe erwirken in Erwachsenen einen effektiven Schutz, sind allerdings für Kinder unter zwei Jahren nur wenig immunogen. Diese Problematik kann überwunden werden, indem die Kapselpolysaccharide chemisch an einen Proteinträger gekoppelt werden. Ein Beispiel eines solchen Konjugat-Impfstoffes ist der Impfstoff gegen *N. meningitidis* des Typs C. Mithilfe der rekombinanten Protein-Technologie sollen Subunit-Impfstoffe besser verträglich, wirksamer, besser charakterisierbar werden. Die Methode bietet sich für Impfstoffe auch mit dem Ziel eines breiteren Schutzes an, zum Beispiel gegenüber verschiedenen Serosubtypen von *N. meningitidis* der Serogruppe B. Bis anhin entwickelte Impfstoffe gegen Men-B basieren auf groben Bakterienmembran-Präparationen (OMV, outer membrane vesicles). Diese Bakterien-Oberflächen-Antigene induzieren Antikörper, die zur Abtötung der Bakterien führen (bakterizide Antikörper). Ein solcher Impfstoff ist zwar überaus potent, bewirkt allerdings keinen umfassenden Schutz gegenüber den vielen unterschiedlichen Serotypen und Serosubtypen bei *N. meningitis*. In den meisten Teilen der Welt wird ein Men-B-Impfstoff benötigt, der einen breiteren Schutz gegen verschiedene Men-B-Serosubtypen bietet. Mithilfe der sogenannten reversen Genetik/reversen Vakzinologie konnten jetzt einige schutzvermittelnde Proteinantigene von Men-B identifiziert werden. Men-B-Impfstoffe, die unter anderem verschiedene dieser Proteine enthalten, befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung.

Änderungen bei der Impfstoff-Herstellung im Laufe der Zeit

Alte Herstellung	Neue Herstellung	Jahr der Änderung	Grund der Änderung
Monovalente Impfstoffe	Kombinationsimpfstoffe	Vierzigerjahre	Reduktion der Impfstoffapplikationen
Plasmagewonnenes HBs-Antigen	Rekombinantes HBs-Antigen	1986	Höhere Sicherheit
Polysaccharidimpfstoff	Konjugatimpfstoff gegen H. influenzae b	1989	Erhöhte Wirksamkeit bei kleinen Kindern
Ganzkeimpertussis	Azellulärer Pertussisimpfstoff	1991	Verminderung der Nebenwirkungen
Oraler Polio-Lebendimpfstoff	Inaktivierter Polioimpfstoff	1990	Höhere Sicherheit
Inaktivierter Influenzaimpfstoff	Attenuierter Influenza-Lebendimpfstoff	2003	Schleimhautapplikation; Verzicht auf Nadeln
Attenuierter Rotavirenimpfstoff	Reassortierter Rotaimpfstoff	2006	Höhere Sicherheit
Ei-basierte Influenzaimpfstoffe	Zellkultur-basierte Influenzaimpfstoffe	in der Entwicklung	Schnellere Produktion und grösseres Volumen
Zellfiltrate	Rekombinantes Anthrax	in der Entwicklung	Bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit
OMV-Impfstoff	Rekombinanter Men-B-Impfstoff	in der Entwicklung	Breitere Abdeckung der Serotypen

Neue Adjuvanzien und Präsentationssysteme

Um ihre Wirkung zu verstärken, benötigen gewisse Impfstoffe den Zusatz von Adjuvanzien und/oder die Nutzung von Transportsystemen. Für die Anwendung im Menschen sind bis heute nur zwei Substanzen zugelassen, nämlich Aluminiumsalze und die Öl-in-Wasser-Emulsion MF59. Neue Erkenntnisse bei der Funktion des angeborenen Immunsystems haben deutlich gemacht, dass es eine zentrale Rolle bei der Ausbildung und Aktivierung der adaptiven, erregertypischen Immunantwort spielt. Aus diesem Grund gibt es im Bereich der Adjuvanzien sehr viele Aktivitäten, das angeborene Immunsystem in eine Richtung zu lenken, um damit die spezifische Immunantwort entsprechend zu modulieren beziehungsweise zu verstärken. Allein die simple Mischung von Immunverstärker und Impfstoff zeigt schon eine verstärkende Wirkung, die aber durch gezielten Transport mit entsprechenden Hilfsmitteln noch deutlich verbessert werden kann. Mikropartikel oder auch Emulsionen können Impfstoffantigene und Immunverstärker zeitgleich transportieren und so eine noch deutlich stärkere Impfstoffwirksamkeit hervorrufen.

Verbesserte Influenza-Impfstoffe

Die Produktion von Influenza-Impfstoffen mit der Virusgewinnung mittels embryonierter Hühnereier und der anschliessenden Inaktivierung ist ein weitverbreitetes Herstellungsverfahren, das seit mehr als 50 Jahren angewendet wird. Weiterentwicklungen gab es bei der Produktaufreinigung. Ausserdem gelang es, für eine effizientere Vermehrung des Influenza-Virus im Hühnerei sogenannte Reassortanten mit einer hohen Ausbeute zu entwickeln.

Der Begriff «Reassortante» beschreibt dabei ein neu kombiniertes Influenza-Virus, das die für den Impfstoff wichtigen Influenza-Oberflächenantigene Hämagglutinin und Neuraminidase der derzeit zirkulierenden Viren besitzt und gleichzeitig alle anderen Gene eines Influenza-Virus trägt, das für das Wachstum im embryonierten Hühnerei optimiert wurde.

Die drohende Gefahr einer Pandemie in den letzten Jahren hat zu einer verstärkten Nachfrage nach Influenza-Impfstoffen geführt – ein Grund, warum die Einführung neuer Herstellungsverfahren zur Influenza-Impfstoff-Produktion jetzt noch stärker vorangetrieben wird.

Es wäre wünschenswert, die Zuverlässigkeit und Dauer des Impfschutzes, bei gesunden Erwachsenen in der Regel ausreichend für eine Saison, sowohl für ältere Menschen wie auch für Kinder zu verbessern.

Eine neue Produktionstechnologie

Das Hühnerei-basierte Verfahren gilt als laborarbeits- wie auch zeitintensiv und hat Millionen von embryonierten Hühnereiern zur Voraussetzung. Dieses Produktionsverfahren benötigt deshalb eine entsprechend lange Vorlaufzeit, und die Auswahl der Influenza-Stämme, die im neuen Impfstoff enthalten sein sollen, muss etliche Monate vor der eigentlichen Grippezeit getroffen werden. Die frühe Entscheidung erhöht aufgrund der sich permanent ändernden Influenza-Viren (Drift) die Gefahr, dass die im Impfstoff enthaltenen Influenza-Stämme nicht die tatsächlich in der Saison zirkulierenden Viren abdecken (Mismatch) und damit die Wirksamkeit des Impfstoffes nicht mehr optimal sein kann.

Zusätzlich führt die Vermehrung der Influenza-Viren im embryonierten Hühnerei zu einem selektiven Wachstum bestimmter Virussubtypen, was ebenfalls zu einem Mismatch beitragen kann. Im Vergleich dazu kann durch eine Vermehrung der Influenza-Impfstämme in einem Zellkultursystem die gesamte Herstellung schneller und besser kontrolliert werden. Zusätzlich ist ein Ausbau der Produktionskapazität wesentlich einfacher. Ausserdem verliert die Problematik der allergischen Reaktionen auf Hühnereiweiss und/oder auf Antibiotika ihre Bedeutung.

Ansätze in diese Richtung sind Erfolg versprechend. So scheint die Vermehrung von Influenza-Viren in etablierten MDCK-Zellen im Gegensatz zum Hühnerei nicht zu einer Selektion von bestimmten Virussubtypen zu führen. Damit entsprechen die für die Impfstoff-Herstellung verwendeten Viren exakt den Ausgangsviren und auch den Viren, die für die Infektionen beim Menschen verantwortlich sind. Klinische Studien beim Men-

schon zeigen, dass ein mittels Zellkultur hergestellter Influenza-Impfstoff genauso wirksam ist wie ein klassisch produzierter. Die Entwicklung dieser neuen Produktionstechnologie für Influenza-Impfstoffe ist bereits sehr weit fortgeschritten und könnte die Ei-basierte Herstellung in Zukunft ablösen. ■

1. Ulmer J.B., Valley U. und Rappuoli R.: Vaccine manufacturing: challenges and solution. Nature Biotechnology 2006; 24: 1377-1383.

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

Interessenlage: Mögliche Interessenkonflikte können sich aus der Firmenzugehörigkeit des Autors ergeben.

BEKANNTMACHUNGEN

Gesundheitspolitik wohin?

10 Jahre zukunftsorientierte Empfehlungen

Donnerstag, 17. Januar 2008, Hotel Allegro Kursaal, Bern

Ab 10.00 Uhr: Begrüssung der Teilnehmenden

10.30-10.45 Uhr: Eröffnung der Tagung
 Antoine Bailly, Universität Genf, Präsident
 Forum Santé-Gesundheit
 Mauro Gabella, Vizepräsident
 Region Zentral- und Südeuropa, Direktion der Gruppe sanofi-aventis, Paris

10.45-11.15 Uhr: Präsentation der Ergebnisse der Arbeitsgruppe
 Forum Santé-Gesundheit
 Vorsitz: Martin Lysser, Zentrale Informatik
 Inselspital, Bern
 Anne-Marie Bollier, Apothekerin, Westschweizer Delegierte der Schweizerischen Patientenorganisation, Satigny
 Carole Chichignoud, Universität Genf

11.15-12.00 Uhr: Abstimmung der Teilnehmenden über die wichtigsten Vorschläge
 Moderation: Iwan Rickenbacher, Beratung und Kommunikation, Brunnen

12.00-13.45 Uhr: Mittagessen

14.00-15.00 Uhr: 10 Jahre Vorschläge von Forum Santé-Gesundheit im Fokus
 Moderation: Beat Künzi, Swisspep-Institut für Qualität & Forschung im Gesundheitswesen, Gümligen
 Fritz Britt, Direktor Santésuisse, Solothurn
 Jean-François Steiert, Nationalrat, Vizepräsident des Dachverbandes Schweizerischer Patientenstellen, Freiburg
 Felix Gutzwiller, Ständerat, Universität Zürich
 Pierre-François Unger, Regierungsrat, Departement Wirtschaft und Gesundheit, Genf

15.00-16.00 Uhr: Diskussion

16.00-16.30 Uhr: Zeitzeuge
 Francesca Colombo, Ökonomin, OECD, Wirtschaftsdepartement der OECD in Paris (Hauptverfasserin des OECD-Berichts zum Schweizer Gesundheitswesen)

16.30-17.00 Uhr: Zusammenfassung
 Antoine Bailly, Universität Genf, Präsident
 Forum Santé-Gesundheit
 John Huss, General Manager sanofi-aventis (schweiz) ag, Genf

17.00 Uhr: Ende der Tagung und Abschlusskaffee

Veranstaltungsort
 Hotel Allegro Kursaal
 Kornhausstrasse 3
 3000 Bern
 Tel. 031-339 55 00
 Fax 031-339 55 10
 E-Mail: allegro@kursaal-bern.ch

Die Veranstaltung ist von SGAM und GSASA als Fortbildung anerkannt und von der SGPG empfohlen.