

Impfungen beschäftigen uns alle in der täglichen Praxis zunehmend. Nicht nur sind die Richtlinien zur Impfpraxis ständigen Änderungen unterworfen, auch unsere Patienten wollen immer mehr und bessere Informationen. DoXMedical hat sich daher entschlossen, über Impfungen – so-

wohl alltägliche wie auch seltenere – regelmässig in der eigenen Rubrik DoXVaccine zu orientieren. Es freut uns ausserordentlich, dass wir dafür einen kompetenten Partner gefunden haben, nämlich die Division Vaccines & Diagnostics der Firma Novartis Pharma Schweiz AG.

# Herstellung von Impfstoffen: Herausforderungen und Lösungen

**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.**

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 neue 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 eigentliche Toxine basieren. Ähnlich ist es für Antikörper, die gegen die Kapselpolysaccharide verschiedener bekapselter Bakterien gerichtet sind. Sie vermitteln den antibakteriellen Schutz. Reine 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 Serotypen von *N. meningitidis* der Serogruppe B. Bis anhin entwickelte Impf-

stoffe 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. meningitidis*. 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.

## Neue Adjuvanzen und Präsentationssysteme

Um ihre Wirkung zu verstärken, benötigen gewisse Impfstoffe den Zusatz von Adjuvanzen 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 Adjuvanzen 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 weit verbreitetes 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 einen neu kombinierten Influenza-Virus, der die für den Impfstoff wichtigen Influenza-Oberflächenantigene Hämagglutinin und Neuraminidase der aktuell zirkulierenden Viren besitzt und gleichzeitig alle anderen Gene eines Influenza-Virus trägt, der 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. Die momentan verfügbaren Influenza-Impfstoffe zeigen Einschränkungen bezüglich Wirksamkeit, Verträglichkeit und auch bezüglich der Produktion. 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 bedingt Millionen von embryonierten Hühnereiern. 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 Grippesaison 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 Hühnereweiss 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 Menschen 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. ♦

## Kontaktadresse:

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

## Literatur:

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

## 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 <i>H. influenzae b</i>	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 Rotavirenimpfstoff	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