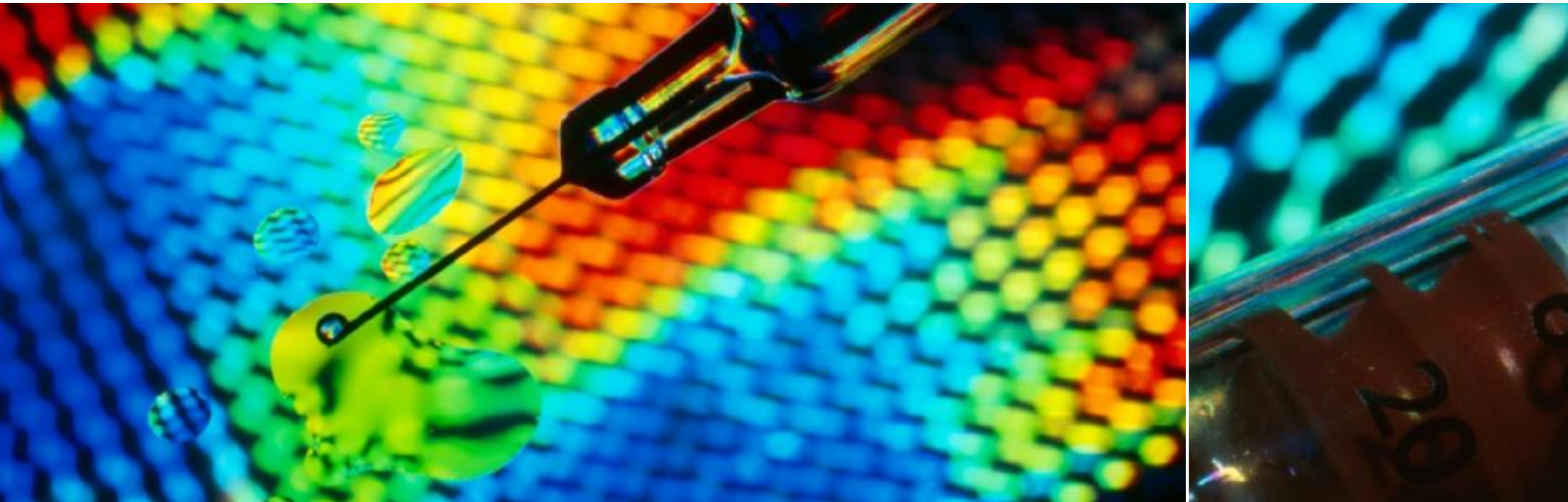


# Entwicklung von Impf



Die Entwicklung eines neuartigen sicheren und wirksamen Impfstoffs kann bis zu 20 Jahre dauern und bis zu eine Milliarde Euro kosten. Eine der künftigen Herausforderungen ist die Tatsache, dass sich die Zielpopulationen verändern. So nimmt die Zahl der alten Menschen zu, mit einem steigenden Anteil an Frauen. In Zukunft könnte die Entwicklung in Richtung personalisierte Impfstrategien gehen.

**Von Ursula Wiedermann, Otfried Kistner und Barbara Tucek\***

## Einleitung

Die Entwicklung eines neuartigen Impfstoffs, der das Ziel hat, wirksam und gleichzeitig sicher zu sein, ist ein zeit- und kostenintensiver Prozess. Man kann von einer Entwicklungszeit („bench to bedside“) von 15 bis 20 Jahren und Kosten von 300 bis 800 Millionen Euro (nach manchen Schätzungen auch über eine Milliarde) ausgehen. Einer der wichtigsten Kostentreiber in diesem Entwicklungsprozess sind die notwendigen klinischen Studien. So sind etwa für eine Studie zur „extended safety“, für die etwa 10.000 bis 60.000 Probanden erforderlich sind, Kosten von 50 bis 150 Millionen Euro zu veranschlagen. Eine Wirksamkeits- („efficacy“)-Studie benötigt zumindest ei-

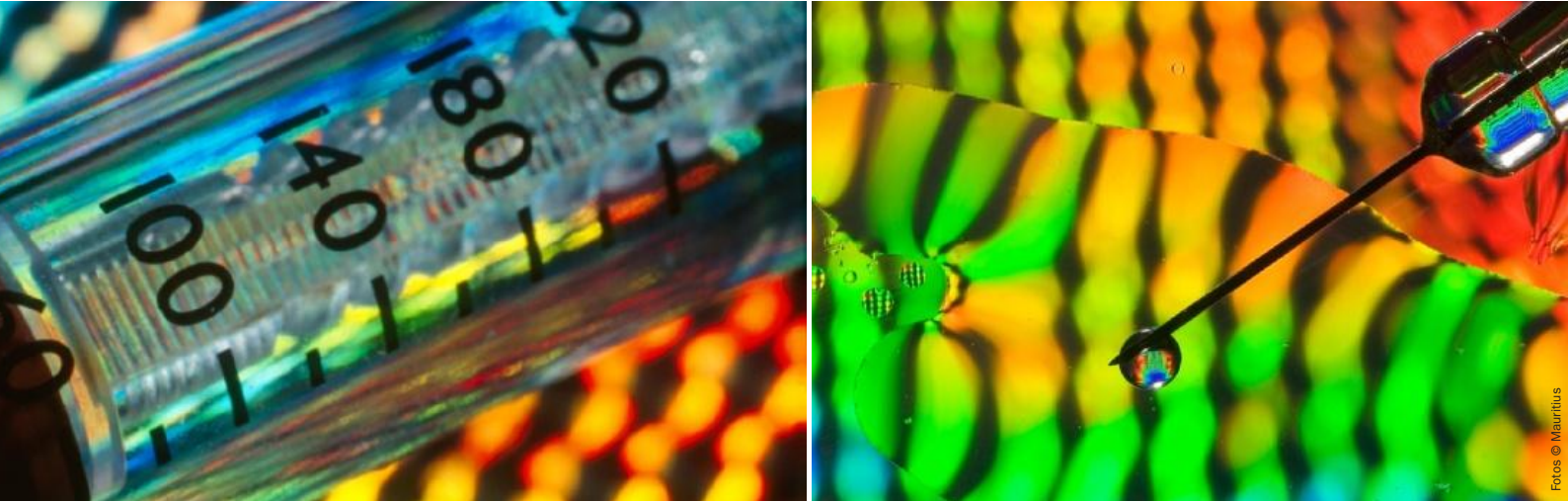
nige Tausend Probanden und kostet mindestens 50 Millionen. Spezielle Studien in Risikogruppen (zum Beispiel chronisch Kranke, Kinder) kosten mindestens fünf Millionen.

Die Entwicklung von Impfstoffen gegen Infektionskrankheiten kann verschiedene Gründe haben: Einerseits Impfstoffe gegen altbekannte Erreger, gegen die es aber aktuell noch keinen Impfstoff gibt wie zum Beispiel das „Respiratory Syncytial Virus“ (RSV), HIV, Zika, Chikungunya oder auch Tuberkulose. Eine zweite Gruppe sind Impfstoffe gegen neu auftauchende oder mutierende Erreger wie beispielsweise pandemische Influenza-Viren, das MERS-Coronavirus (MERS-CoV) oder das

SARS-Virus. Schließlich kann es auch ein Ziel sein, verbesserte Versionen von bestehenden Impfstoffen zu erzeugen. Dies kann mit modernen Produktionstechnologien (beispielsweise Zellkulturen, Pflanzen), neuen Forschungsansätzen (wie etwa reverse Genetik oder reverse Vakziologie), neuartigen Präsentationsformen (wie zum Beispiel „Virus-Like Particles“ – VLP) oder Adjuvantien, neuartigen Vektorimpfstoffen oder auch neuen, benutzerfreundlichen Applikationsformen erreicht werden.

Es gibt eine Reihe von wichtigen Faktoren, die letztlich darüber entscheiden, ob ein Impfstoff entwickelt wird oder nicht (siehe Tab. 1).

# stoffen



Während die frühere Entwicklung von gängigen pädiatrischen Kombinationsimpfstoffe nur zehn bis zwölf Jahre in Anspruch genommen hat, dauerte die Entwicklung der Impfungen gegen HPV und Rotaviren jeweils circa 15 Jahre, jener gegen Varizellen sowie der Influenza-Lebendimpfung 25 bis 30 Jahre. Impfungen gegen HCV oder HIV gibt es auch nach mehr als 30 Jahren Forschungsarbeit noch nicht. Die Gründe dafür: Einerseits gab es bei pädiatrischen Impfstoffen meist monovalente Präparate oder Ganzzell-Impfstoffe, die in der Folge als Kombinationsimpfstoffe oder Teilantigenimpfstoffe verbessert wurden; das Grundprinzip der Wirksamkeit des Impfstoffs stand aber schon lange fest (Beispiele: Toxoidimpfstoffe gegen Tetanus, Diphtherie).

Bei den neuen Impfstoffen wie zum Beispiel gegen HPV oder Rotavirus mussten zum einen erst die schützenden/protektiven Komponenten der Erreger identifiziert werden, zum anderen wurden neue/molekularbiologische Technologien für deren Herstellung verwendet. Die meisten viralen Impfstoffe, wie jene gegen Tollwut, Polio, Masern, Mumps oder Röteln,

werden bereits seit den 1960ern in Zellkulturen hergestellt.

Schließlich haben sich die Anforderungen hinsichtlich der klinischen Prüfung in den letzten Jahrzehnten mit besonderem Bedacht auf die Sicherheit von Impfstoffen sehr verändert. Das sind Gründe für die längere Entwicklungsdauer von neueren Impfstoffen.

## Forschungsphase

### Identifikation des Antigens

Die ersten Impfstoffe beruhten im Grunde auf Zufällen, unterstützt von genauen Beobachtungen. Es wurden die gesamten Erreger (Viren, Bakterien) verwendet, ohne dass man die tatsächlichen protektiven Bestandteile/Moleküle kannte. Der Pockenimpfstoff ist der älteste bekannte Impfstoff, der ab dem 19. Jahrhundert aus Impfpusteln am Bauch von Kälbern gewonnen wurde und mit dem die Pocken weltweit eradiziert wurden.

Heute werden die meisten bakteriellen Impfstoffe in Kulturen, virale in bebrüteten Hühnereiern (Influenza, Gelbfieber) oder in Zellkulturen (zum

Beispiel Bakterien/*E. coli*, Insektenzellen, Säugetierzellen) hergestellt. Man unterscheidet Ganzzell-Impfstoffe (wobei heute vorwiegend nur mehr virale Ganzzell-Impfstoffe zum Einsatz kommen), Spaltimpfstoffe (Teilung in Viruspartikel) sowie Teilantigen-Impfstoffe, die nur jene Erregerbestandteile beinhalten, die für eine schützende Immunantwort verantwortlich sind.

Die heutige systematische wissenschaftliche Herangehensweise beruht auf der Identifikation und genauen Charakterisierung des Erregers beziehungsweise der Erregerbestandteile. Diese umfasst eine Analyse zur Identifikation jener spezifischen Antigene, die eine protektive Immunantwort induzieren können.

Bei der Impfstoffherstellung selbst lassen sich unterschiedliche Wege einschlagen. Zunächst muss die Entscheidung getroffen werden, ob ein Lebendimpfstoff oder ein inaktivierter („Tot“-)Impfstoff zum Einsatz kommen soll.

Beim Lebendimpfstoff wird die gesamte Erregerstruktur, also beispielsweise ein vollständiges, vermehrungsfähiges

**Entscheidende medizinische und wirtschaftliche Faktoren für die Impfstoffentwicklung**

Medizinische Überlegungen	Wirtschaftliche Überlegungen
Krankheitslast (Morbiditäts-/Mortalitätszahlen)	Potential und Abschätzung des potentiellen Marktanteils, bewertet nach <ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumen (Anzahl der Dosen)</li> <li>• Marktwert</li> </ul>
Medizinische Notwendigkeit/fehlende Behandlungsmöglichkeiten	Konkurrenzfirmen
Möglichkeiten seitens „Research and Development“ (R&D)	Erfolgswahrscheinlichkeit

Tab. 1

**Lebenszyklus einer Vakzine**



Quelle: Kistner

Abb. 1

▶▶ Virus als Impfantigen verwendet. Dabei werden die Erreger attenuiert, das heißt in ihrer Virulenz so weit abgeschwächt, dass sie für eine gesunde zu impfende Person keine Erkrankungsgefahr mehr darstellen. Da man von einem gesunden, funktionsfähigen Immunsystem ausgeht, können Lebendimpfstoffe für immunsupprimierte Patienten ein Risiko darstellen.

Beim Totimpfstoff sind mehrere Subtypen zu unterscheiden. Beim Ganzzell(„Whole-cell“-)Impfstoff ist der Erreger inaktiviert, aber in seiner Ge-

samtheit erhalten. Spalt(„Split“-)Impfstoffe enthalten größere Teile eines zerstörten Erregers, während Subunit-Impfstoffe nur noch bestimmte Antigene eines Erregers enthalten. Dies können Toxoid-Impfstoffe sein (zum Beispiel gegen Tetanus, Diphtherie), Polysaccharidimpfstoffe (Polysaccharide aus den Bakterienkapseln, zum Beispiel Pneumokokken), Konjugatimpfstoffe (einzelne Polysaccharide, die mit einem Trägerprotein fusioniert werden, zum Beispiel Meningokokken C) oder auch einzelne Proteine (zum Beispiel bei der Hepatitis B-Impfung oder beim HPV-Impfstoff).

**Neuere Herstellungsmethoden**

Es gibt mehrere Methoden zur Induktion oder Verbesserung einer protektiven Immunantwort nach Impfung. Dazu zählen die Konjugation von Antigenen an Trägerproteine, die Verwendung von immunstimulierenden Adjuvantien, die Verwendung von „Virus-Like Particles“ (VLP) und die reverse Vakzinologie zur Identifikation von potentiellen Impfstoffantigenen.

Ein Beispiel für die Entwicklung eines neuartigen Impfstoffs stellt der HPV-Impfstoff dar. Mittels rekombinanter Herstellungsmethode von „Virus-Like Particles“ können Impfstoffe gegen verschiedene HPV-Typen hergestellt werden: Derzeit gibt es einen bivalenten Impfstoff gegen Hochrisiko-HPV-Typen (16 und 18) sowie einen tetravalenten (6, 11, 16, 18) und einen nonavalenten Impfstoff (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58) gegen Hochrisiko- und Niedrigrisiko-HPV-Typen.

**Adjuvantien**

Adjuvantien sind immunologisch wirksame Moleküle oder makromolekulare Komplexe, die sowohl die Quantität als auch die Qualität und Dauer von Immunantworten gegenüber dem Impfantigen verbessern sollen. Gleichzeitig kann die Antigenosidose reduziert werden. Unter Umständen ist es sogar möglich, die Anzahl der notwendigen Impfdosen zu vermindern. Die verbesserte Verträglichkeit der Impfstoffe geht aber oft zu Lasten der Immunogenität. Deshalb wird in vielen Fällen die Verwendung von Adjuvantien notwendig. Man unterscheidet zwei Arten: Adjuvantien, die primär als Vehikel oder Carrier für Impfantigene fungieren und eine Depotwirkung ausüben, und solche, die als Immunstimulatoren wirken und direkt mit bestimmten Immunzellen und deren Rezeptoren (vor allem Zellen des natürlichen Immunsystems) in Wechselwirkung treten (Tab. 2).

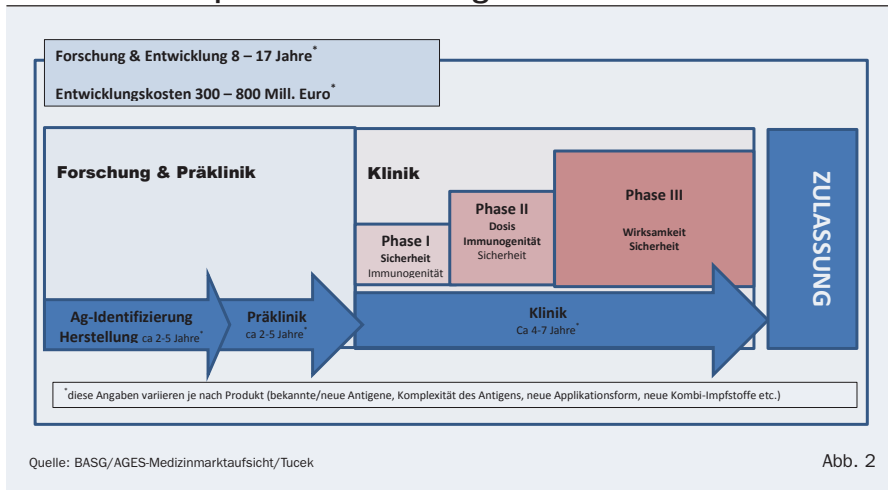
Adjuvantien werden niemals bei Lebendimpfstoffen verwendet, da durch die Vermehrung der Impferreger im ▶▶

**Arten von Adjuvantien**

Vehikel/Carrier/Depot	Immunstimulatoren
Mineralsalze (Aluminiumsalze)	Lipopolysaccharide (Lipid A, MPL <sup>1</sup> ), Toll-like-Rezeptoragonisten
Emulsionen (Squalene/Wasser)	Bakterielle Toxine (CTB <sup>2</sup> , LT <sup>3</sup> )
Liposomen, Virosomen	Saponine (QS-21, ISCOM, ISOM MATRIX)
Mukosale Vehikel (Chitosan, Mikrosphären)	Bakterielle DNA (CpG, Proflin etc.)
	Einsträngige virale RNA
	Zytokine (GM-CSF, IFN-γ etc.)

<sup>1</sup> Monophosphoryl Lipid A; <sup>2</sup> Cholera toxin B-Subunit; <sup>3</sup> Hitzelabiles Toxin von Escherichia coli Tab. 2

**Phasen der Impfstoff-Entwicklung**



Europäischen Arzneibuchs darf der Aluminiumgehalt maximal 1,25mg pro Dosis betragen. In den Impfstoffen liegt er zwischen 0,3 und 0,8mg/Dosis Aluminiumhydroxid (oder Aluminiumphosphat).

Die Aluminiumbelastung des Körpers durch Impfungen liegt deutlich unterhalb der Sicherheitsgrenzen für die Aluminiumaufnahme durch die Nahrung.

Öl-in-Wasser-Emulsionen (MF59, AS03) führen zu einer höheren Antikörpermenge beziehungsweise zur längeren Antikörperpräsenz und einer verbesserten Boosterfähigkeit. Impfstoffe, die auf diese Weise adjuviert werden, werden speziell älteren Personen sowie Immunsupprimierten verabreicht.

Die neue Generation von Adjuvantien, zum Beispiel AS04, zielt darauf ab, Rezeptoren auf Zellen des angeborenen Immunsystems (Toll-like Rezeptoren, TLR) – analog zu natürlichen Erregern/Erregerbestandteilen – zu aktivieren und damit zu einer breiten Immunantwort zu führen (zum Beispiel im bivalenten HPV-Impfstoff enthalten).

► Körper eine ausreichend starke, eventuell sogar lebenslange Immunität entsteht. Im Unterschied dazu benötigen viele Vakzinen, die inaktivierte Erreger oder Erregeranteile enthalten (Toxoide, Teil-Antigene, rekombinante Proteine), die Beigabe von Adjuvantien, da diese Erregeranteile in der Regel nicht immunogen genug sind, um ausreichende und langanhaltende Antikörpertiter und zelluläre Immunantworten zu induzieren. Eine Ausnahme stellen Influenza-Spaltimpfstoffe dar, die auch ohne Adjuvans auskommen, da die Impfantigene per se ausreichend immunogen sind beziehungsweise aufgrund der jährlichen Impfung kein Langzeitschutz induziert werden muss.

- Aluminiumsalze (Aluminium-Hydroxid oder Aluminium-Phosphat)
- Öl-in-Wasser-Emulsionen (MF59, AS03)
- Monophosphoryl Lipid A + Aluminium (AS04)
- Bakterielle Toxine (Cholera toxin B-Subunit, hitzelabiles Toxin von E. coli)

Aluminiumsalze sind in vielen Impfstoffen enthalten. Sie wirken über einen Depoteffekt, der eine kontinuierliche Antigenabgabe ermöglicht, aber auch über eine erleichterte Aufnahme von Impfantigenen durch Phagozyten und Antigen-präsentierende Zellen zu einer verbesserten Antigenpräsentation führt.

In den derzeit zugelassenen Impfstoffen sind folgende Adjuvantien enthalten:

Aluminiumsalze in Impfstoffen sind bereits seit rund 100 Jahren weltweit in Verwendung. Gemäß den Vorgaben des

Bakterielle Toxoide von Vibrio cholerae oder E. coli werden in diesem Zusammenhang als mukosale Adjuvantien verwendet. Es handelt sich dabei um Adjuvantien, die oralen Impfstoffen beigefügt werden, da normalerweise (inaktivierte, lösliche) Impfantigene, die mit Schleimhäuten in Kontakt kommen, eher eine Immuntoleranz als eine ausreichende Immunität erzeugen. Ein Beispiel ist der derzeit auf dem Markt befindliche Cholera-Impfstoff.

**Klinische Phase**

**Allgemeines**

Die Grundsätze der Entwicklung eines neuen Wirkstoffs zum Arzneimittel sind – unabhängig vom Wirkstoff – standardisiert und gelten somit auch bei Impfstoffen. Geht man zu Beginn der Forschung im Labor von 10.000 Kandidatensubstan-

zen aus, gelangen aufgrund der hohen Anforderungen an die Qualität des Arzneimittels nur circa 250 davon in die präklinische Phase und vielleicht fünf in die klinische Entwicklung; und auch das bedeutet noch keine Zulassung.

Die Zulassung ist zunächst auf fünf Jahre begrenzt. In dieser Zeit werden laufend Daten zur Performance dieses Arzneimittels bezüglich Qualität, Wirksamkeit und vor allem auch der Sicherheit an großen Populationen generiert. Ergibt die neuerliche behördliche Begutachtung ein positives Nutzen-Risikoverhältnis, wird in der Regel anschließend eine unbegrenzte Zulassung ausgesprochen. Sicherheitsdaten werden ab dem Datum der Zulassung laufend evaluiert und falls erforderlich entsprechende Maßnahmen gesetzt. Der gesamte Produktionsprozess und die Zulassung inklusive Arzneimittelüberwachung eines Arzneimittels sind äußerst streng reguliert; dies gilt in besonderem Maß auch für die Impfstoffherstellung. In Abb. 2 sind die Entwicklungsschritte der Impfstoffherstellung abgebildet.

Bevor eine klinische Studie durchgeführt wird, werden erste Informationen zur Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit hinsichtlich des verwendeten Antigens, der Dosis, der Impfstoffzusammensetzung und gegebenenfalls des Zusatzes von Adjuvantien/Immunomodulatoren sowie optimaler Applikationsroute (i.d., s.c., i.m.) im Tierversuch (sogenannte „präklinische Studien“) generiert. Die Etablierung von geeigneten Tiermodellen sowie ganz generell die Übertragung präklinischer Ergebnisse auf den Menschen sind nicht immer einfach und nicht 1:1 möglich.

Bei der Planung von klinischen Studien werden verschiedenste Überlegungen zum Wirkmechanismus angestellt – beispielsweise ob der Schutz vor einer Infektion oder vor Erkrankung angepeilt wird. Bei klinischen Studien ist es unerlässlich, auf die ICH-E6-Leitli-

nie zu „Good Clinical Practice“ (GCP) zu verweisen, die internationale ethische und wissenschaftliche Qualitätsstandards für das Design, die Durchführung, das Aufzeichnen und das Berichten von Studien am Menschen festlegt. Ziel der klinischen Prüfung ist, detaillierte Erkenntnisse über die Anwendung eines Impfstoffs am Menschen zu gewinnen. Goldstandard für Zulassungsstudien sind prospektiv durchgeführte, randomisierte, doppel-verblindete, kontrollierte Studien.

Impfstoffe müssen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln zusätzliche und spezielle Anforderungen erfüllen, werden sie doch in erster Linie gesunden Personen, einschließlich Säuglingen und Kleinkindern verabreicht. Auch der eigentliche Zweck, nämlich die Vorbeugung (und nicht die Therapie) einer Erkrankung, setzt der Akzeptanz von Nebenwirkungen klare Grenzen. Außerdem zählen Vakzine zu den Biologika, sind also hochkomplexe Arzneimittel, die von lebenden Organismen oder deren Toxinen abstammen beziehungsweise sogar lebende Viren oder Bakterien (in abgeschwächter Form) beinhalten. Dies erschwert die Herstellung und erfordert zusätzliche klinische Prüfungen wie zum Beispiel „lot to lot consistency studies“, um zu beweisen, dass Konsistenz in der Herstellung gegeben ist, unterschiedliche Chargen vergleichbar sind und eventuelle Abweichungen keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit haben. Die Wirksamkeit beziehungsweise Immunogenität und Sicherheit müssen im klinischen Entwicklungsprogramm nachgewiesen werden. Das setzt sich bis zur Einreichung für die Zulassung aus drei Phasen zusammen.

#### Phase I

In dieser Phase tastet man sich bei ersten Prüfungen am Menschen („first in human“) mittels einer geeigneten Startdosis an einer vorerst relativ kleinen Probandenzahl (zum Beispiel 30) an die Eigenschaften des Impfstoffkandidaten heran.

Primäres Ziel: Erkenntnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit zu generieren;

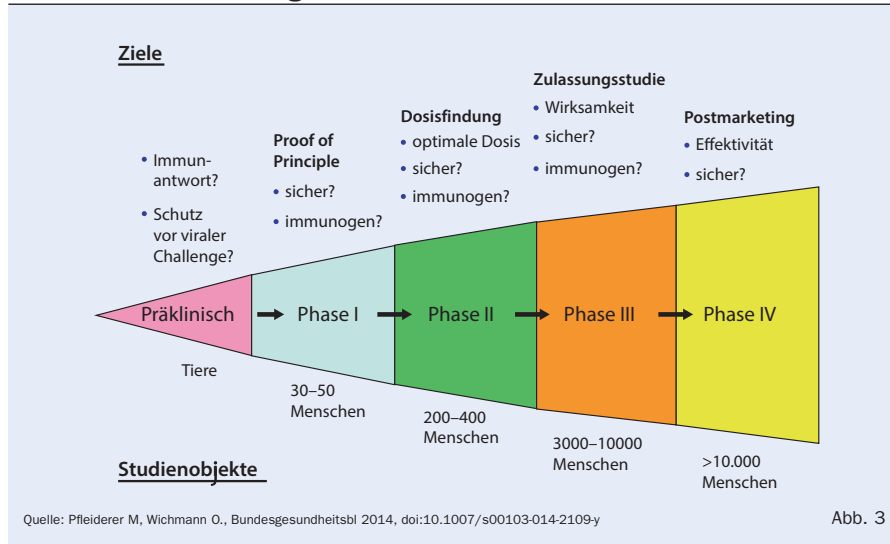
- zusätzlich vorläufige Immunogenitätsdaten zu erheben;
- zusätzlich Evaluierung und gegebenenfalls Adaptierung der gewählten Dosis und Applikationsart;
- bei lebend-attenuierten Vakzinen gegebenenfalls auch erste Informationen zu Erregerausscheidung, Transmission und genetischer Stabilität;
- grundsätzlich das Schaffen einer Basis, um nachfolgende definitivere und größere Studien optimal planen zu können.

Die Impfdosis (Antigenmenge beziehungsweise Verwendung von Adjuvantien) muss bei der Erstanwendung am Menschen so gewählt werden, dass sie – lokal und systemisch – verträglich genug ist, um eine Gefährdung möglichst zu vermeiden, aber immunogen genug, um die gewünschte Immunantwort nachweislich zu induzieren. Bei den ersten frühen Prüfungen am Menschen herrscht noch große Unsicherheit bezüglich des definitiven Nutzens (= Wirksamkeit), aber auch möglicher Risiken (= Nebenwirkungen). In erster Linie werden sehr häufig auftretende Nebenwirkungen erfasst.

#### Phase II

An Phase-II-Studien nehmen meist mehrere Hundert Probanden der Zielpopulation teil. Diese Studien dienen der Bestätigung der Immunogenität und Sicherheit der Testvakzine und hier besonders der Dosis-, Applikations- und Impfschema-Optimierung für große Phase-III-Studien. Auch gilt es, den Einfluss von diversen Variablen wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, präexistierende Antikörper, auf die Immunantwort sowie den Prozentsatz der Responder zu erheben. Phase I und Phase II dauern jeweils etwa ein bis eineinhalb Jahre. Sie müssen nicht zwangsläufig getrennt beziehungsweise sequenziell, sondern können auch als kombinierte Phase I/II-Studien durchgeführt werden. ►►

## Schematischer Ablauf der Phasen und Zahl der benötigten Teilnehmer



Nach der Zulassung erfolgt eine ständige Überwachung des Sicherheitsprofils des Impfstoffs durch den Zulassungsinhaber und die zuständige Behörde. Angehörige von Gesundheitsberufen (z.B. Ärzte, Apotheker) müssen, Patienten und deren Angehörige können vermutete Nebenwirkungen dem Zulassungsinhaber (der zur Meldung an die Behörde verpflichtet ist) oder direkt den Behörden melden. In Österreich ist das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht (<https://www.basg.gv.at/>) zuständig. Nach der Prüfung fließen die Daten in die Eudravigilance-Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ein.

### » Phase III

In dieser Phase, die bis zu vier Jahre dauern kann, nehmen bereits einige Tausend Freiwillige an den Impfstudien teil. Phase-III-Studien werden gelegentlich auch als „Zulassungsstudien“ bezeichnet. Hier geht es um den Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Profiles – das heißt „bestmöglicher Schutz bei vertretbarem Risikoprofil“. In dieser Phase sollen die Wirksamkeit und Sicherheit eines Impfstoffs für die jeweilige Indikation und Zielpopulation nachgewiesen werden. Zusätzlich wird durch sogenannte „lot to lot consistency“-Studien die Konsistenz in der Herstellung von Charge zu Charge klinisch überprüft. Ebenso können Studien zu möglichen Wechselwirkungen bei Co-Verabreichung mit anderen in nationalen Impfplänen häufig zeitgleich empfohlenen Impfstoffen notwendig sein – zum Beispiel im Kindesalter: Sechsfach- und Pneumokokkenimpfung. Wichtig sind auch das Ausmaß und die Analyse von Impfversagern; ebenso die Überprüfung der Persistenz der Immunantwort. Sie ist vor der Zulassung nur für einen relativ kurzen Zeitraum (zum Beispiel bis zu einem Jahr) bekannt. Längerfristige Daten zur Persistenz und zu den optimalen Booster-Intervallen werden im Allgemeinen nach der Zulassung erhoben (Follow-up-Studien, deren Vorlage bei der Behörde im Rahmen des Zulassungsverfahrens

festgelegt wird). Weitere Studien, die für die Zulassung eingereicht werden können, betreffen beispielsweise die Anwendung bei Risikogruppen (wie etwa chronisch Kranke oder Immunsupprimierte). Relevante Ergebnisse des klinischen Entwicklungsprogramms spiegeln sich in der jeweiligen Produktinformation (Fach-/Gebrauchsinformation) wider.

### Phase IV

Sie umfasst die sogenannten Postmarketing-Studien mit üblicherweise mehr als 10.000 Teilnehmern für den bereits zugelassenen Impfstoff. Dies sind beispielsweise Studien zum Sicherheitsprofil, da seltenere Nebenwirkungen auch in Phase-III-Studien mit mehreren Tausend Probanden nicht sicher erfasst werden können. Im Zuge der Pharmakovigilanz können diese Studien unter anderem als nicht-interventionelle Studien oder als Fall-Kontroll-Studien durchgeführt werden. Aber auch die Effektivität der Impfung im Routinegebrauch („real life“-Bedingungen) kann in Phase-IV-Studien weiter untersucht werden.

### Pharmakovigilanz

Zum Zeitpunkt der Zulassung wird im Risikomanagement-Plan bereits festgelegt, wie das Produkt zukünftig überwacht wird und allfällige neue Risiken detektiert, analysiert und minimiert werden können.

## Zulassung

Beim behördlichen Zulassungsverfahren werden anhand der regulatorischen Angaben, Daten zur Herstellung, präklinischen sowie klinischen Daten und Informationen zur Pharmakovigilanz Impfstoffantigen alle anderen Inhaltsstoffe einer Vakzine überprüft. Im Europäischen Arzneibuch sind diese Inhaltsstoffe inklusive ihrer zulässigen Grenzwerte festgelegt. Ein Arzneimittel wird dann zugelassen, wenn das vorliegende Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist. Impfstoffe zählen zu den Chargenfreigabe-pflichtigen Arzneimitteln. Jede Charge eines Impfstoffs muss von einem staatlichen Arzneimittelkontrolllabor („Official Medicines Control Laboratory“ – OMCL) eines EU-beziehungsweise EWR-Landes überprüft und freigegeben werden.

So lange ein Produkt auf dem Markt ist, werden Nebenwirkungsmeldungen laufend evaluiert. Der Zulassungsinhaber ist verpflichtet, der Behörde regelmäßig Sicherheitsberichte („Periodic Safety Update Reports“ – PSUR) vorzulegen. Anlassbezogen müssen eventuell neu auftretende Risiken umgehend evaluiert und Risiko-minimierende Maßnahmen (zum Beispiel Änderung der Produktinformation, Informationsschreiben an Ärzte) gesetzt werden. »

## » Individualisierte Impfmedizin

Der zurzeit weitgehend praktizierte Impfansatz kann als „one shot fits all“ charakterisiert werden. Man versucht, einen möglichst großen Anteil der Zielpopulation zu impfen, um zusätzlich zum Individualschutz auch einen kollektiven Schutz („Herdenschutz“) zu erreichen. Diese Strategie beruht auf der Annahme, dass jeder Impfling ein vergleichbares Infektionsrisiko aufweist; weiters geht man davon aus, dass alle Geimpften annähernd gleich auf die Impfung ansprechen. Diese Strategie/Annahme liegt allen nationalen Impfprogrammen - auch dem Österreichischen Impfplan - zugrunde.

Allerdings funktioniert diese Strategie nur a) bei einer hohen Durchimpfungsrate und wenn diejenigen, die nicht auf eine Impfung ansprechen oder nicht geimpft werden dürfen, vom Herdenschutz profitieren; b) die Erkrankung von Mensch zu Mensch übertragbar ist und c) die Gruppe von Personen, die immunologisch außerhalb der „Norm“ liegt, nur einen geringen Prozentsatz ausmacht.

Von einem individuellen Niveau betrachtet, zeigen sich nämlich deutliche Variabilitäten bezüglich Erkrankungsrisiko, Angehen der Impfung, Anzahl der benötigten Dosen und Impfintervalle sowie genetischer Dispositionen für bestimmte Nebenwirkungen. Auf Subgruppenniveau wird aber deutlich, dass sich die Zielpopulationen zunehmend verändern. So nimmt die Zahl der älteren Menschen zu, wobei sich mit zunehmendem Alter der Frauenanteil vergrößert. Auch die Raten an Adipositas, Allergien, Malignomen oder chronischen Krankheiten mit entzündlichen Prozessen, die in zunehmendem Maß mit (zum Teil) immunsuppressiven Biologika behandelt werden, nehmen kontinuierlich zu. Darüber hinaus gibt es immer einen gewissen Anteil an ungeimpften Personen. In entwickelten Ländern liegt dies immer häufiger an

Impfskepsis oder Impfgegnerschaft, in sich entwickelnden Ländern eher am mangelnden Zugang zu Impfstoffen.

## Neue Ansätze - „Systems Vaccinology“

Auf Basis der demographischen Veränderungen und bei chronischen Krankheiten lassen verbesserte Forschungs- und Entwicklungsmöglichkeiten einen personalisierten Ansatz in der Impfmedizin auf Basis von „Vaccinomics“ für die Zukunft möglich erscheinen. Dazu muss zunächst vermehrt immunologische und molekularbiologische Forschung zur Interaktion von Erregern und Wirt/Wirtszellen wie auch die Mechanismen der Impfantwort beziehungsweise des Impfversagens erfolgen. Mit solchen Daten lassen sich Risikogruppen charakterisieren, für die stratifizierte oder sogar personalisierte/präzisierte Impfkonzeppte entworfen werden können. Solche Konzepte benötigen:

- neue Impfstoffformulierungen (Antigenkonstrukte und/oder Adjuvantien, die sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem stimulieren);
- modifizierte Impfschemata (höhere Dosen, beschleunigte Impfschemata, häufigere Auffrischungen);
- andere Impfrouten (zum Beispiel intra- oder transdermal, mukosal etc.);
- und eventuell können auf dieser Basis auch therapeutische Vakzinen entwickelt werden. Es gibt immer mehr Ansätze, Vakzinen gegen sogenannte Zivilisationskrankheiten (Diabetes mellitus, M. Alzheimer, Allergien u.a.) zu entwickeln. Im Zuge der personalisierten Medizin hat auch das Zeitalter der therapeutischen Impfstoffe gegen Krebs begonnen.

Neue Forschungsschwerpunkte in der Vakzinologie, die für die klinische Praxis von großer Bedeutung wären, konzentrieren sich auf die Identifizierung von Biomarkern für das Impf-Ansprechen,

aber auch für bestimmte Risikofaktoren von Erkrankungen (zum Beispiel Suszeptibilitätsmarker). Diese sollen der Identifikation von Personen dienen, die für bestimmte Infektionserkrankungen besonders gefährdet sind und daher präferentiell geimpft werden sollen. Die Identifikation von prädiktiven Markern des Nichtansprechens, aber auch von Schutzkorrelaten erfolgen mit Hilfe von neuen Technologien („-omics“-Technologien, Bioinformatik, „Systems Biology/ Systems Vaccinology“). Schließlich soll das Erstellen von bestimmten Algorithmen für den Umgang mit Impfansprechen beziehungsweise Impfversagen helfen, Risikopersonen zu identifizieren und die richtige/wirksamste Impfstrategie vorab festzulegen. Eine solche Vorgangsweise bedeutet nicht nur eine Verbesserung der Gesundheitsversorgung von bestimmten Risikopatienten, sondern birgt auch ein Potential für die Finanzierung von Impfungen als wichtige Präventionsmaßnahme bei chronisch Kranken und Risikopersonen. ◀◀

### Literatur bei den Verfassern

**\*) Univ. Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt**; Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien; Tel.: 01/401060 38291; E-Mail: ursula.wiedermann@meduniwien.ac.at; office@oegvak.at; **Dr. Otfried Kistner**; Impfstoffexperte, Wien; **Dr. Barbara Tucek**, BASG/ AGES-Medizinmarktaufsicht, Wien

### Lecture Board

**Ao. Univ. Prof. Dr. Michael Kundi**, Zentrum für Public Health/Abteilung für Umwelthygiene und Umweltmedizin/MedUni Wien  
**Dr. Maria Kitchen-Hosp**, Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie/MedUni Innsbruck

**Ärztlicher Fortbildungsanbieter**  
Österreichische Gesellschaft für Vakzinologie und Österreichische Akademie der Ärzte

