

Neue Impfstoffe gegen Pneumokokken und Herpes Zoster

Otfried Kistner

Senior Konsulent & Unabhängiger Impfstoff-Experte

10. Burgenländisches Impfsymposium

Eisenstadt, 18. November 2023

Offenlegung Interessenskonflikte

Es bestehen KEINE potentiellen Interessenskonflikte bezüglich der Inhalte des “10. Burgenländischen Impfsymposiums” am 18. November 2023

Zusatzinformation

Finanzielle Zuwendungen/wirtschaftliche Interessen

Beratertätigkeiten für

- WHO und EU-Konsortien (e.g. EVI; ISIDORe; TRANSVAC2; FLUNIVERSAL)
- sowie fallweise für BioNTech (D); BlueSky (A); FluGen (USA); Gamma Vaccines (AUS); GSK (B); Janssen (A), Lonza (CH); MSD (A); Octapharma (A); Ology Bioservices (USA); Novavax (USA); Pfizer (F); ReiThera (I); Sanofi (F); Speranza (D); Takeda (JP); TRON (D); Viroclinics (NL); Valneva (A/F), ValoBioMedia (D); VENN (NL); VisMederi (I); Vivaldi (USA)

Persönliche Beziehungen

Mitglied des Scientific Advisory Board von

- ISIDORe/TRANSVAC2 (EU); FLUNIVERSAL (EU); ISOLDA (EU)
- Viroclinics (NL); VisMederi (I); Gamma Vaccines (AUS)

Mitglied des Data Monitoring Committee von

- BlueSky (A)

im Zeitraum 2014 bis 2023 bei/von pharmazeutischen Unternehmen, Herstellern von Medizinprodukten und industriellen Interessenverbänden

Disclaimer / Haftungsfreistellung

Die folgenden Informationen und Daten wurden beim “10. Burgenländischen Impfsymposiums” am 18. November 2023 präsentiert und reflektieren den gegenwärtigen Wissenstand des Autors.

Diese Präsentation darf nicht ohne Erlaubnis des Autors heruntergeladen, kopiert oder für andere Zwecke verwendet werden. Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte Otfried Kistner unter otfried.kistner@a1.net

Der Inhalt dieser Präsentation basiert auf wissenschaftlichen und öffentlich zugänglichen Daten und repräsentiert den gegenwärtigen Wissensstand des Autors. Der Autor gibt keine Erklärungen und keine Garantien in Bezug auf Schlussfolgerungen, die in Zusammenhang mit dieser Präsentation gezogen werden.

Überblick

Einführung

- **Arten von Impfstoffen**
- **Adjuvantien - Immunverstärker**

Pneumokokken-Impfstoffe

- **Polysaccharid-Impfstoffe**
- **Konjugat-Impfstoffe**

Herpes-Zoster- (Gürtelrose-) Impfstoffe

- **lebend-attenuiert**
- **rekombinant**

Conclusio

Impfstoffe (Vakzine) – “Klassisch”

➤ **Lebendimpfstoffe: attenuierte (abgeschwächte) Erreger**

- ❖ Bakterielle (z.B. BCG-Tuberkulose)
- ❖ Virale (z.B. Masern / Mumps / Röteln, Polio (OPV), Gelbfieber, Influenza)

➤ **Totimpfstoffe: inaktivierte (abgetötete) Erreger**

- ❖ Voll- / Ganzzell-Impfstoffe – Erreger ist tot, aber strukturell intakt
 - ❖ Spalt (Split)-Impfstoffe – größere Teile eines zerstörten Erregers
 - ❖ Subunit (Untereinheiten)-Impfstoffe – nur noch bestimmte Antigene eines Erregers
 - Toxoidimpfstoffe – inaktivierte, ehemals giftige Bestandteile eines Erregers, z.B. Tetanus, Diphtherie
 - Polysaccharidimpfstoffe – die Kohlehydrathüllen mancher Bakterien, z.B. Pneumokokken
 - Konjugatimpfstoffe – einzelne Polysaccharide, die mit einem Trägerprotein fusioniert werden müssen, z.B. Meningokokken
 - Einzelne Proteine – manche Grippe-Impfstoffe, azelluläre Pertussis-Impfstoffe
 - ❖ Virus-like Partikel (VLP)-Impfstoffe – Mischung aus einzelnen, klassisch gereinigten Oberflächenproteinen eines Virus mit Lipid-Vesikeln
-

Was sind rekombinante Impfstoffe?

Rekombinante DNA (rDNA)

Artifizielles DNA-Molekül, das *in-vitro* mittels gentechnischer Methoden neu zusammengesetzt wurde

Rekombinantes Protein

wird mittels rekombinanter DNA hergestellt

Rekombinant hergestellte Impfstoffe

- Subunit (Untereinheiten); z.B. Hepatitis B Impfstoff (1986 zugelassen)

Produktionssysteme:

Bakterien, Hefe, Insektenzellen (Baculo), Pflanzen (Tabak),
Säugetier-Zelllinien (z.B. CHO = Chinese Hamster Ovary Cells)

- VLPs (Virus-Like Particle) / NPs (Nanoparticle); z.B. HPV-Impfstoffe

- Vektoren (attenuierte Viren oder Bakterien); z.B. Ebola (Ervebo)

- Nukleotid-basiert (DNA oder RNA)

Genbasierte Impfstoffe

- **Vektor-Impfstoffe**

- **Attenuierte Bakterien / Viren als Vehikel → tragen fremde, rekombinante Antigene eines anderen Erregers; gegen diesen wird dann der Immunschutz gebildet**
 - Replizierend (Vektor kann sich vermehren)
 - Nicht-replizierend (Vektor kann sich nicht vermehren)

- **Nukleotid-Impfstoffe (DNA und RNA)**

- **Körper bildet das Antigen selbst:
Injektion von aufbereiteten und gereinigten Nukleinsäuren (DNA bzw. RNA) von bekannten Erregerproteinen, die dann im Körpergewebe exprimiert und somit dem Immunsystem angeboten werden**
-

Adjuvantien (I)

Adjuvantien werden vielen Impfstoffen zugesetzt, um Antigene zu binden, damit

- die Antigene länger im Körper verweilen ("Depoteffekt")**
 - die Immunreaktion verstärkt wird**
 - oder überhaupt erst ermöglicht wird**
 - bzw. entsprechend moduliert; z.B. in Richtung**
 - Antikörper-Antwort (TH2)**
 - zelluläre Immun-Antwort (TH1)**
-

Adjuvantien (II)

Beispiele sind

Aluminiumhydroxid: Polio inaktiviert, FSME, Hepatitis, Tetanus, ...

AS01 (Liposom mit MPL und QS-21): Herpes Zoster; RSV

AF03 (Öl-in-Wasser-Emulsion): pandemische Influenza Vakzine

AS03 (Öl-in-Wasser-Emulsion): pandemische Influenza Vakzine

AS04: Hepatitis B Vakzine; HPV Vakzine

CpG 1018 (oligodeoxynucleotides): Hepatitis B; COVID-19 Vakzine

Matrix-M™: COVID-19 Vakzine, Malaria Vakzine R21

MF59 (Öl-in-Wasser-Emulsion): saisonale Influenza Vakzine

Pneumokokken – Streptococcus pneumoniae

**Pneumokokken sind Bakterien,
die eine schwere Lungenentzündung hervorrufen können**

**Pneumokokken-Infektionen treten zu allen Jahreszeiten auf,
zeigen allerdings eine saisonale Häufung in den Wintermonaten**

**WHO- (Weltgesundheitsorganisation-) Schätzung:
pro Jahr weltweit etwa 1,6 Millionen Todesfälle durch Pneumokokken-
Infektionen**

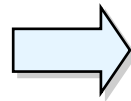
**Erkrankungen,
besonders gefährlich bei invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (IPE)**

- Lungenentzündung (Pneumokokken-Pneumonie)**
- Gelenkentzündung (Arthritis)**
- Herzklappenentzündung (Endokarditis)**
- Bauchfellentzündung (Peritonitis)**
- Hirnhautentzündung (Meningitis)**
- Sepsis („Blutvergiftung“)**

Polysaccharid-Protein Konjugat-Vakzine – Rationale

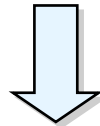
Kapsuläre Polysaccharide

- *sehr schwach immunogen*
- *T-Zell-unabhängig*
- *nicht wirksam in kleinen Kindern*



Lösung

Polysaccharide + Protein



Polysaccharid-Protein-Konjugat

- *stark immunogen*
- *T-cell-stimulierend*
- *wirksam in kleinen Kindern*

Impfstoffe gegen Pneumokokken

Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPV)

seit den 1970er Jahren verfügbar

aktueller PPV

- enthält die charakteristischen Hüllenbestandteile von
- 23 verschiedenen Pneumokokken-Varianten (Subtypen / Serotypen)

Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PNC)

die charakteristischen Hüllenbestandteile (Polysaccharide) verschiedener Pneumokokken-Serotypen sind an ein sogenanntes Träger-Protein gebunden

2001 erste Zulassung eines 7-valenten Konjugat-Impfstoffs

zur Zeit in Österreich verfügbar:

- PNC10: 10 verschiedene Serotypen (10-valent)
- PNC13: 13 verschiedene Serotypen (13-valent)
- PNC15: 15 verschiedene Serotypen (15-valent)
- PNC20: 20 verschiedene Serotypen (20-valent)

Neuartige Plattform für >23-valente Pneumokokken Vakzine

Problem bei hoch-polyvalenten Polysaccharid-Konjugat-Impfstoffen

Überdosierung:

die Antigen-Konzentrationen (Zucker + Proteine) können ein kritisches Maß überschreiten

Ergebnis:

schlechtere Verträglichkeit, starke Nebenwirkungen

Mögliche Abhilfe:

Reduzierung des Antigengehalts

Risiko:

Verminderte Wirksamkeit, besonders in Risikogruppen

Lösung

Hochaffine Protein-Polysaccharid-Komplexe, basierend auf der „Multiple Antigen Presenting System“ (MAPS) Plattform

Beispiel: ASP3772 (AFX3772) (24-valent)

Impfstoffe gegen Herpes Zoster (Gürtelrose)

Zwei Impfstoffe sind in Österreich zugelassen

(1) lebend-attenuiertes VZV (Varizella Zoster Virus)

(2) rekombinanter Subunit-Totimpfstoff:

- rekombinantes Glycoprotein E von VZV,
- adjuvantiert mit dem Adjuvans AS01B

Impfstoffe gegen Herpes Zoster (Gürtelrose): Lebend-Attenuiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Rekonstitution: Eine Dosis (0,65 ml) enthält:

Varicella-Zoster-Virus¹, Stamm Oka/Merck (lebend, attenuiert): mindestens 19.400 PBE²

¹ gezüchtet in humanen diploiden Zellen (MRC-5)

² PBE = Plaquebildende Einheiten

Dieser Impfstoff kann Spuren von Neomycin enthalten. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

ZOSTAVAX ist ein attenuierter Varicella-Zoster-Lebendimpfstoff; die Verabreichung an immunsupprimierte oder immundefiziente Patienten kann zu einer disseminierten Erkrankung durch Varicella-Zoster-Viren führen, einschließlich einer Erkrankung mit tödlichem Ausgang. Patienten, die zuvor eine immunsuppressive Therapie erhalten haben, müssen hinsichtlich der Wiederherstellung des

Impfstoffe gegen Herpes Zoster (Gürtelrose): Rekombinant, Subunit, adjuvantiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml):

Varicella-Zoster-Virus¹-Glykoprotein-E-Antigen^{2,3} 50 Mikrogramm

¹ Varicella-Zoster-Virus = VZV

² adjuvantiert mit AS01_B; dieses enthält:

Pflanzenextrakt aus *Quillaja saponaria* Molina, Fraktion 21 (QS-21) 50 Mikrogramm

3-*O*-Desacyl-4'-monophosphoryl-Lipid A (MPL) aus *Salmonella minnesota* 50 Mikrogramm

³ Glykoprotein E (gE) hergestellt in immortalisierten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie

Herpes-Zoster-Impfempfehlungen im Impfplan Österreich

Der bisher verwendete Lebendimpfstoff wird nicht mehr empfohlen

- schneller Verlust an Wirksamkeit innerhalb weniger Jahre
- Kontraindikation bei Immundefizienz wegen

stattdessen wird der rekombinante adjuvantierte Subunit-Impfstoff empfohlen:

hohe, lange persistierende Wirksamkeit (laut neuester Daten min. 10 Jahre)

- bei der Prävention von
 - Herpes Zoster
 - postherpetischen Neuralgie
- sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei
 - immungeschwächten Personen
 - HIV-Patient:innen
 - Patient:innen mit soliden Tumoren
 - unter Chemotherapie oder mit
 - malignen hämatologischen Erkrankungen
 - Transplantationspatient:innen
- mit nachgewiesener Induktion von humoralen und zelluläre Immunantworten

Conclusio

Impfstoffentwicklung ist

- **ein kontinuierlicher Prozess von Verbesserungen, in Bezug auf**
 - **neue Erkenntnisse in der Grundlagenforschung**
 - **neue Technologien**
 - **neue Produktionsplattformen**
 - **verbesserte Adjuvanzien (Immunverstärker)**
 - **der zu neuartigen Impfstoffe führt; mit**
 - **verbesserter Verträglichkeit**
 - **höherer Immunogenität und langanhaltender Wirksamkeit**
 - **breiterer Abdeckung gegen verschiedene Serotypen**
 - **in unterschiedlichen Alters- und Risikogruppen**
 - **und eines Tages zu individualisierten Impfstoffen führen könnte, die für jedes Individuum massgeschneidert sind**
-

Der Kreis des Vakzine-Lebens



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!
