

Inhaltsstoffe von Impfstoffen

Mag. Petra Falb

AGES PharmMed, Institut Zulassung & Lifecycle Management

AGES Gespräch „Kinderarzneimittel“

10.06.2010

Nano – Chips in Pandemieimpfstoffen



*[...] 15.11.09: Hunderttausende Geimpfter
tragen mittlerweile nach Ihrer jetzigen H1N1-
Nerven-Gift-Impfung einen Nano-Chip in sich
und können jederzeit sowohl geortet, als auch
ferngesteuert werden!
[...]*

Quelle: Internet

- Wirkstoff (Antigen)
- Hilfsstoffe (Adjuvantien) und "Zusatzstoffe"
- Produktionsrückstände

Antigen

- Substanz, die eine Immunreaktion im Körper auslöst und zur Bildung von Antikörpern führt
- Viren, Bakterien, Toxine oder deren Bestandteile
- Jeweils entweder lebend und attenuiert oder inaktiviert

- Wirkstoff (Antigen)
- Hilfsstoffe (Adjuvantien) und "Zusatzstoffe"
- Produktionsrückstände

Adjuvans



- Verstärkung der Immunantwort (bei Totimpfstoffen)
- Je höher die „Reinheit“ eines Impfstoffes, desto schlechter die Immunantwort
- Wirkung:
 - Effekte auf Freisetzung + Präsentation des Antigens
 - Induktion immunmodulatorischer Zytokine
 - Effekte auf Antigen – präsentierende Zellen

Aluminium(salze)



- Am häufigsten verwendet
- Wirkungsweise:
 - Depotwirkung, Antigen bleibt länger an der Injektionsstelle, Immunsystem hat mehr Zeit, AK zu bilden
 - Lokale Entzündung, daher vermehrtes Einwandern von Antigen – präsentierenden Zellen
 - Adsorption des Antigens an Aluminium bewirkt Konvertierung des löslichen Antigens in Partikel – Erleichterung der Phagozytose der Antigen – präsentierenden Zellen

Aluminium

- Durchschnittliche Menge durch tägliche Nahrungsaufnahme: 1,6 – 13 mg (Kinder mehr – Nahrungsaufnahme im Vergleich zum KG ist grösser)

Quelle: EFSA

- Durchschnittliche Menge an Aluminium in einer Dosis eines Impfstoffes: 0,1 – 1,25 mg
- GLOBAL Advisory Committee on Vaccine safety (WHO): Aluminium unbedenklich

Squalen

- Zwischenprodukt des Cholesterinstoffwechsels; Bestandteil der Körperzellen und auch einiger Nahrungsmittel (Lebertran, Fischöl, Olivenöl)
- Durchschnittsmenge in 1 Impfstoffdosis: so hoch wie die täglich mit der Nahrung aufgenommene Menge
- **AS03**: Squalen + Vitamin E + Polysorbat 80
- **MF59**: Squalen + Polysorbat 80 + Sorbitantrioleat

Virosomen, MPL



Virosomen

- Doppelmembran aus Phospholipiden, in die die Antigenstrukturen eingebaut werden
- „virus like particle“ – künstliches Virus
- hoch immunogen
- sehr gute Verträglichkeit

MPL

- **AS04**: MPL (Monophosphoryl – Lipid A, gewonnen aus Salmonellen) + Aluminium

Regulatorische Grundlage



- Guideline on adjuvants in vaccines for human use (EMEA/CHMP/VEG/134716/2004)
- Behandelt Qualität, Präklinik und Klinik
- Klinische Details müssen in Kombination mit der Guideline „Clinical Evaluation of new vaccines“ geklärt werden
- Bekanntes/neues Adjuvans, bekannte/unbekannte Kombination mit Antigen

Stabilisatoren



- Z.b. Humanalbumin (nativ oder rekombinant), Polygeline....
- Kritischer Punkt: Übertragung von humanpethogenen Viren (Humanalbumin) oder TSE (Polygeline)
- Im Rahmen der Zulassung müssen entsprechende Dokumente vorgelegt werden, um die Unbedenklichkeit zu belegen.

- In Impfstoffen als Thiomersal enthalten
(Ethylquecksilber – vgl. Methylquecksilber b. Schwermetallvergiftung!)
- Points to consider on the reduction, elimination or substitution of Thiomersal in vaccines
(CPMP/BWP/2517/00)
- Organische Quecksilberverbindungen können Antigene stabilisieren (z.B. HepB, Ganzzell – Pertussisimpfstoffe)

Thiomersal

Bedeutung bei Kindern:

- Toxizität unerheblich
- Allergische Reaktionen möglich, vor allem wegen der Häufigkeit der durchgeführten Impfungen in den ersten beiden Lebensjahren.
- Seit rund zehn Jahren werden kaum mehr thiomersalhältige Produkte verwendet.

Sonstige Zusatzstoffe

- Wasser für Injektionszwecke (in Ph.Eur geregelt)
- NaCl
- Puffer zur Konstanthaltung des pH (z.B. Trometamol)

Polysorbat



- Polyoxyethylensorbitanmonooleat
- Kann sowohl als Hilfsstoff als auch als Produktionsrückstand enthalten sein
- Hemmt die Bildung von Virus – Aggregaten (Ausbeute, Inaktivierung, Nebenwirkungen)
- Emulgator in der Lebensmittelindustrie
- 10mg/kg KG/Tag unbedenklich!

- Wirkstoff (Antigen)
- Hilfsstoffe (Adjuvantien) und "Zusatzstoffe"
- Produktionsrückstände

Produktionsrückstände



- Nicht erwünschte Bestandteile, die sich trotz aller Filter- und Reinigungsschritte nicht zu 100% entfernen lassen

Beispiele:

- Formaldehyd
- Antibiotika (v.a. Gentamycin, Neomycin)
- Polysorbat
- Hühnereiweiß
- Host Cell - DNA

Ovalbumin (Hühnereiweiß)



- Klinische Bedeutung: Allergien
- Grenzwerte in Ph.Eur geregelt
- In der FI: Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“; mit dem Hinweis dass eine Kontraindikation bei entsprechender Überempfindlichkeit besteht
- Influenzaimpfstoffe: zusätzlicher Hinweis auf den Ovalbumingehalt in μg pro Dosis

Host Cell DNA

- DNA – Reste aus der Zellkultur (von den Zellen, auf denen das Impfvirus propagiert wird)
- Kritisch hinsichtlich Tumorigenität bei tumorigenen Zelllinien (nur für Totimpfstoffe relevant)
- Grenzwert in der Ph.Eur geregelt, liegt bei < 10 ng pro Dosis

Formaldehyd

- Überrest aus dem Inaktivierungsprozess
- Endogenes Stoffwechselprodukt im Körper
- Formaldehydgehalt im Blut: $2\mu\text{g/g}$
- Formaldehydgehalt im Rauch einer Zigarette:
1,5 mg
- Nahrung: 1,5 – 14 mg pro Person + Tag
- Impfstoffe: Grenzwerte lt. Ph.Eur im allgemeinen:
 $0,2\text{ g/l}$, das entspricht $0,2\ \mu\text{g/ml}$