

Auf der Suche nach dem Erreger

Entwicklung eines Impfstoffes – vom Auftreten einer rätselhaften Erkrankung bis zur erfolgreichen Kontrolle

Die weltweit bedeutende Schweinekrankheit PRRS (Porcines Reproductives und Respiratorisches Syndrom) trat erstmals 1987 in den schweinedichten Gebieten der USA auf. Das Ausmaß der Krankheit, zu diesem Zeitpunkt noch „mystery swine disease“ (rätselhafte Schweinekrankheit) genannt, nahm seuchenhafte Züge an und man hatte keine Idee wodurch die Atemwegserkrankungen, Fruchtbarkeitsstörungen und vor allem die für PRRS typischen Spätaborte ausgelöst wurden. Danach schwappte die PRRS-Welle, zuerst als „Abortus blau“ (wegen des gelegentlichen Auftretens von blauen Ohren bei erkrankten Tieren) oder „Seuchenhafter Spätabort“ bezeichnet, auch nach Europa und richtete vor allem in den schweinedichten Gebieten Europas verheerende wirtschaftliche Schäden an. Auch Deutschland blieb davon nicht verschont, so trat PRRS zum ersten Mal 1990 im Münsterland auf und verbreitete sich von dort über die gesamte Bundesrepublik.

Stochern im Nebel

Der Erreger der Krankheit war zu diesem Zeitpunkt immer noch vollkommen unbekannt. Es war noch nicht einmal die Frage geklärt, ob es sich um ein Bakterium oder ein Virus handelt. Mit Hochdruck wurde in den USA und in Europa daran gearbeitet den Erreger zu entdecken, um der Seuche ein geeignetes Mittel entgegen setzen zu können.

1991 gelang es schließlich Boehringer Ingelheim, einem forschenden und weltweit operierenden Familienunternehmen, zusammen mit der Universität Minnesota und dem Forschungsinstitut Lelystad (Niederlande) den Erreger, ein bis dahin unbekanntes Virus nahezu gleichzeitig in den USA und in Europa zu isolieren. Um sicher zu sein, dass dieses Virus tatsächlich für diese schwere Erkrankung verantwortlich ist, mussten zunächst die so genannten Koch'schen Postulate erfüllt werden.



Vor dem Impfen kommt die Forschung. Es hat Jahre gedauert und viel Geld verschlungen, einen wirksamen und sicheren PRRS-Impfstoff zu entwickeln.

Foto: Boehringer

Unter Koch'schem Postulat versteht man das Beweisverfahren, das der Erreger tatsächlich für die Erkrankung verantwortlich ist. Hierbei muss gezeigt werden, dass sich der vermutliche Krankheitserreger aus dem erkrankten Organismus isolieren und vermehren lässt. Der im Labor vermehrte Erreger muss dann das gleiche Krankheitsbild hervorrufen und wiederum im infizierten Organismus nachweisbar sein. Diese Koch'schen Postulate wurden für die beiden in Europa und in den USA isolierten PRRS-Isolate erfüllt und bestätigten eindeutig die Virusisolate als Verursacher des Seuchenhaften Spätaborts. Erst mit der sicheren Überführung dieses Virus konnte die Forschung zur Entwicklung geeigneter Bekämpfungsmaßnahmen beginnen. Dazu gehören einerseits diagnostische Tests, um den Erreger schnell in einem Bestand entdecken zu können, und andererseits die Entwicklung eines wirksamen Gegenmittels. Hier kam nur ein Impfstoff in Frage, denn Viren lassen sich im Gegensatz zu Bakterien nicht mit Antibiotika kontrollieren.

Entwicklung eines Impfstoffes

Mit der Entdeckung des für PRRS verantwortlichen Erregers im Jahre 1991 konnte nun also die

Entwicklung eines Impfstoffes zum Schutz vor dieser katastrophalen Erkrankung beginnen. Schwierig gestaltete sich der Umstand, dass sich das PRRS-Virus einerseits in bestimmten Zellen der Lunge versteckt und andererseits nach überstandener Erkrankung keinen langjährigen Schutz hinterlässt. Dies machte die sorgfältige Auswahl eines Impfstoffkandidaten notwendig, der möglichst einen besseren Schutz erzeugen kann als die natürliche Infektion.

Tot- oder Lebendimpfstoff?

Das Forscherteam, bestehend aus Tierärzten des holländischen Lelystad-Instituts, der Universität von Minnesota und Wissenschaftlern von Boehringer Ingelheim, hatte mehrere Ansätze für geeignete Impfstoffkandidaten zur Auswahl: Zum einen zwei PRRS-Virusisolate – nämlich die in Amerika und in Europa isolierten Viren, die sich genetisch hinsichtlich ihrer Herkunft unterschieden – und zum anderen die Entscheidung, einen Tot- oder Lebendimpfstoff zu entwickeln. Um den am besten geeigneten Impfstoffkandidaten zu finden, musste geklärt werden, welcher der beiden Viren, das europäische Lelystadvirus oder das amerikanische Virus (genannt VR 2332) als Tot- bzw. als Lebendimpfstoff einen möglichst guten Schutz erzielt.

Die Entwicklung eines Totimpfstoffes ist deutlich einfacher als die Entwicklung eines Lebendimpfstoffes, da die Erreger einfach vermehrt und anschließend dann durch chemische oder physikalische Verfahren inaktiviert werden. Bei der Entwicklung und Herstellung von Lebendimpfstoffen handelt es sich hingegen um langwierige Prozesse, da die Erreger so verändert werden müssen, dass sie ihre krankmachenden Eigenschaften verlieren, aber dennoch ihre Fähigkeit behalten, einen ausreichenden Schutz zu vermitteln.

Ein Lebendimpfstoff besteht aus virulenz- und pathogenitäts-abgeschwächten, jedoch vermehrungsfähigen Erregern, die eine Infektion nachahmen und den Organismus aktiv immunisieren. Auch ein Totimpfstoff immunisiert den Organismus aktiv, allerdings nicht so effizient, da er abgetötete, also nicht mehr vermehrungsfähige Erreger enthält, die das Immunsystem nicht in dem gleichen Maße stimulieren können wie ein Lebendimpfstoff.

Die Forscher von Boehringer Ingelheim entschieden sich 1992, nach langwierigen Versuchen mit Tot- und Lebendimpfstoff-Kandidaten und unter Verwendung des amerikanischen und des europäischen Isolates, für die Entwicklung und Vermarktung eines Lebendimpfstoffes auf der Basis des US-Virusstammes. Mit diesem Stamm konnten die besten Ergebnisse zum Aufbau eines belastbaren Schutzes erzielt werden. Von Anfang an wurde hierbei Wert auf möglichst breiten Schutz gelegt, und der neue Impfstoff musste in zahlreichen Tests seine Wirksamkeit sowohl gegen europäische als auch amerikanische Feldviren sicherstellen.

Sicherheit und Wirksamkeit

Mit der erfolgreichen Suche nach dem besten Impfstoffkandidaten war die erste Hürde zur Entwicklung eines Impfstoffes gegen PRRS genommen. Bis zur ersten verfügbaren Impfdosis mussten jedoch zuvor eine große Zahl von Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien absolviert werden. Diese Studien dauern in der Regel mehrere Jahre und verschlingen viele Millionen Euro.



In einer ersten Entwicklungsphase werden Studien hinsichtlich der Dosierung des Impfstoffes und der sich hierbei entwickelnden Schutzwirkung durchgeführt.

Ist dieser Teil abgeschlossen, kann mit der eigentlichen Entwicklung des Impfstoffes begonnen werden. Das Ziel der Entwicklung ist es, ein Dossier zu erstellen, welches bei den Zulassungsbehörden der einzelnen Länder eingereicht werden kann. Die drei Hauptkriterien bei der Entwicklung eines Impfstoffes sind:

- Sicherheit,
- Wirksamkeit und
- Qualität des Impfstoffes.

Die Sicherheit eines neuen Impfstoffes wird zunächst anhand von Laborstudien überprüft. Erst wenn die Laborstudien zuverlässige Ergebnisse geliefert haben, werden zusätzliche Feldstudien durchgeführt.

Um die Wirksamkeit eines Impfstoffes zu kontrollieren und um die angemessene Dosis zu finden – also von welcher Dosis an eine effektive Immunität beginnt und wie lange diese Immunität anhält – wird ebenfalls zuerst eine Laborstudie durchgeführt. Danach werden die Ergebnisse in mehreren Feldstudien nochmals überprüft. Erst wenn alle Studien, deren Ablauf gesetzlich vorgeschrieben und reguliert ist, durchgeführt und ausgewertet sind, kann das Dossier für die Zulassung erstellt und eingereicht werden. Die Zulassungsbehörde prüft das Dossier und schickt es mit einem Fragenkatalog, den neuen Impfstoff betreffend, wieder an den Hersteller zurück. Können alle Fragen der Behörde einwandfrei beantwortet werden, wird die Zulassung für den Impfstoff erteilt.

1991 begann Boehringer Ingelheim mit der Entwicklung für den PRRS-Impfstoff. Eine Zulassung für Ferkel und Mastschweine konnte nach Abschluss der hierfür benötigten Studien 1994 in Nordamerika

Besuchen Sie uns!

Auch in diesem Sommer ist unser Team von Boehringer Ingelheim Vetmedica auf den wichtigen Veranstaltungen für die Landwirtschaft vertreten. So auch auf der Tarmstedter Ausstellung vom 7. bis 10. Juli und auf dem Karpfhamer Fest vom 1. bis 4. September. Wir freuen uns über Ihren Besuch an unserem Informationsstand.

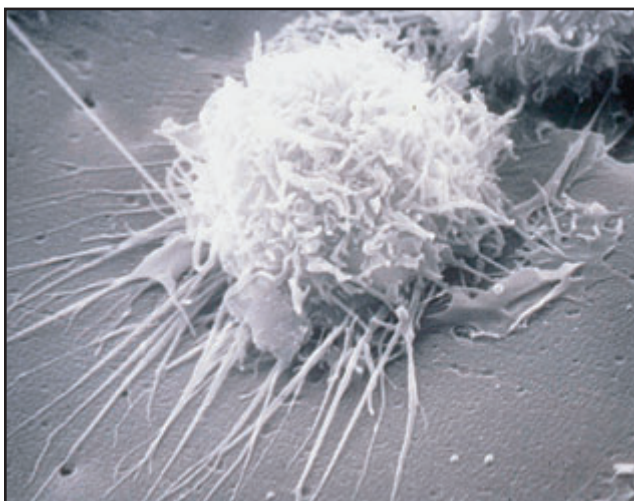
und 1996 in Deutschland erreicht werden. Die Zulassung eines Lebendimpfstoffes bei der Sau konnte dann nach erfolgreichem Abschluss weiterer Entwicklungsarbeiten in den USA 1997 und in Deutschland 1999 erreicht werden. Die lange Zeitspanne bis zur Zulassung des Impfstoffes bei Sauen erklärt sich durch den höheren Zeitaufwand von Studien mit Sauen.

Forschung und Entwicklung gehen weiter

Der Lebendimpfstoff von Boehringer Ingelheim wurde bisher in zahlreichen Ländern Amerikas, Asiens und Europas eingeführt.

Mit der erfolgreichen Vermarktung eines Impfstoffes ist die Entwicklungsarbeit aber nicht vorbei – die Suche nach neuen PRRS-Impfstoffen geht kontinuierlich weiter. Ständig werden durch das Forscherteam von Boehringer Ingelheim neue Isolate geprüft.

Bis heute zeigt der aktuelle Impfstoff eine hervorragende Schutzwirkung, die von neuen Impfstoffkandidaten bisher nicht übertroffen werden konnte. Und die Forschung und Entwicklung bei Boehringer Ingelheim gehen immer weiter ...



Normaler Lungenmakrophage (elektronenmikroskopische Aufnahme)



PRRS-infizierter Lungenmakrophage (elektronenmikroskopische Aufnahme)

Fotos: Boehringer