

Beiweisbeilage 2 zur Sammelstrafanzeige gegen das Pharmakonglomerat:

3. Oktober 2007, Neue Zürcher Zeitung

## **Hilfsstoffe als Hoffnungsträger der Impfstoff-Forschung**

### **Neue Strategien, um die «Aufmerksamkeit» des Immunsystems zu erhöhen**

**Auf der Suche nach Substanzen, die den Impferfolg steigern, stehen Forscher vor einer heiklen Aufgabe: Das Immunsystem soll angetrieben werden, aber keine Überreaktion provozieren. Einige vielversprechende Hilfsstoffe werden derzeit erprobt.**

Bei einer nächsten weltweiten Grippeepidemie - ausgelöst etwa durch das derzeit im Tierreich zirkulierende Influenzavirus vom Typ H5N1 - könnte es eng werden. Innerhalb kurzer Zeit müssten dann Millionen von Impfstoffdosen bereitgestellt werden, um möglichst viele Menschen vor einer Infektion mit dem gefährlichen Virus zu schützen. Gelänge es, die Menge an Virus-Eiweissen zu reduzieren, die für eine wirksame Impfung nötig ist, könnten im Ernstfall mehr Personen von einer Immunisierung profitieren. So ein «Strecken» des Impfstoffs, ohne seine Wirksamkeit aufs Spiel zu setzen, kann tatsächlich gelingen, wie die belgische Wissenschaftlerin Isabel Leroux-Roels und ihre Kollegen am Centre for Vaccinology der Universität Gent kürzlich zeigen konnten.[1]

### **Öl-Wasser-Gemisch als Verstärker**

Die Helfer in der Not sind sogenannte Adjuvantien (vom lateinischen «adiuvare» - helfen, unterstützen). Das sind dem Impfstoff beigefügte Hilfsstoffe, die die Immunantwort auf das geimpfte Fremdmolekül (Antigen) steigern. In einer klinischen Studie an 400 Personen gelang es der belgischen Forschergruppe, mit einem Grippeimpfstoff, der bis zu 25-mal weniger Virus-Eiweisse enthält als eine bereits zugelassene H5N1-Vakzine, einen guten Antikörperschutz zu erzeugen. Als Wirkverstärker war dem Impfstoff ein Öl-Wasser-Gemisch beigefügt worden.

Dass ölhaltige Emulsionen sowie eine Fülle anderer Substanzen die Immunantwort nach einer Impfung ankurbeln können, weiss man schon seit fast 100 Jahren. Denn für eine erfolgreiche Impfung sind Adjuvantien meist unerlässlich. Indem sie Abwehrzellen anlocken und aktivieren, verschaffen sie dem geimpften Fremdeiweiss oft erst die nötige «Aufmerksamkeit» des Immunsystems.

Klassische Impfstoffe enthalten meist ganze Krankheitserreger, die mit Hilfe von unterschiedlichen Methoden abgeschwächt oder abgetötet worden sind. Sie führen damit eine ganze Palette fremder Moleküle in den Organismus des Geimpften ein, von denen einige bereits als Adjuvantien wirken. Mit solchen Impfstoffen lässt sich deshalb meist eine gute Schutzwirkung erzielen. Als Nachteil dieser starken Stimulation des Immunsystems treten gelegentlich aber unangenehme Impfreaktionen auf. Diese reichen von Rötungen und Schwellungen an der Einstichstelle bis zu allgemeinem Unwohlsein und Fieber.

Um die Sicherheit zu erhöhen, verwendet man daher für neuere Impfstoffe häufig nur noch einzelne gereinigte Proteine oder komplexe Zuckermoleküle des Erregers. Diese sind zwar besonders gut verträglich, das Immunsystem wird aber durch diese «sauberen» Impfstoffe weniger stark als bei kompletten Krankheitserregern angeregt. Einen Ausweg bietet die Entwicklung von spezifischen Adjuvantien, die das Immunsystem antreiben, auf den Impfstoff zu reagieren - ohne jedoch Schäden durch eine Überreaktion auf die verwendeten Substanzen zu erzeugen. Die Adjuvantien-Forschung läuft dabei auf Messers Schneide, wie Claudia Daubenberger vom Schweizerischen Tropeninstitut an der Universität Basel sagt. Dies sei auch deshalb ein heikler Balanceakt, weil es beim Impfen nicht darum gehe, eine Krankheit zu behandeln, sondern dieser «nur» vorzubeugen.

Seit über 80 Jahren werden einigen Impfstoffen Aluminiumsalze als Adjuvans zugesetzt - zurzeit sind das etwa solche zum Schutz vor Tetanus, Diphtherie und Hepatitis A. Warum Aluminiumsalze die Immunantwort verbessern, ist trotz jahrzehntelangem Gebrauch nicht völlig klar. Möglicherweise bilden sie an der Einstichstelle eine Art Depot, aus dem das Impf-Antigen über einen längeren Zeitraum in kleinen Mengen freigesetzt wird und so dem Immunsystem ausführlich «vorgeführt» werden kann. Ausserdem scheinen dadurch wichtige Mitstreiter der angeborenen Immunantwort, die Fresszellen, vermehrt angelockt und aktiviert zu werden.

### **Grippeimpfstoff mit neuem Adjuvans**

Doch nicht immer tun die Aluminiumsalze ihren Dienst. Werden sie zum Beispiel Grippeimpfstoffen beigemischt, gelingt es zumeist nicht, die Immunantwort zu verstärken. Seit 1997 ist unter anderem in den Ländern der Europäischen Union ein Grippeimpfstoff zugelassen, der ein neuartiges Adjuvans enthält. In der Schweiz wird es diese Vakzine nach Auskunft von Michael Bröker, Impfstoffexperte bei Novartis, vermutlich

ab 2008 geben. Dieses «MF59» genannte Adjuvans, eine milchige Emulsion mit winzigen Öltröpfchen, gelangt nach der Injektion schnell in das Lymphsystem. Offenbar verhilft das dem Impf- Antigen zu einer besonders raschen Aufnahme durch Zellen des Immunsystems. Dadurch wird die Antikörperantwort gesteigert, besonders bei älteren Personen mit geschwächtem Immunsystem. Der Impfstoff soll gut verträglich sein. Als Preis für die stärkere Aktivierung der Abwehrzellen sind jedoch vermehrt leichte Reaktionen an der Injektionsstelle zu beobachten, die aber in der Regel rasch wieder abklingen.

Damit in Zukunft beim Impfen vielleicht ganz auf Nadel und Injektion verzichtet werden kann, erforscht das Team von Carlos Guzman am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig eine Handvoll neuer Adjuvantien. Eine Impfung über die Schleimhäute, etwa mit einem Nasenspray oder einer Schluckimpfung, hätte laut Guzman viele Vorteile: Die Impfung wäre einfach durchführbar, und ausserdem könnten mit einem Immunschutz an den Schleimhäuten die Krankheitserreger dort abgewehrt werden, wo sie in den Körper eindringen.

Doch die Bedingungen auf den Schleimhäuten oder im Magen sind rau. Robuste Adjuvantien sind hier gefragt, um einen Impferfolg gerade dann zu erzielen, wenn nur einzelne Bestandteile und nicht die kompletten Krankheitserreger geimpft werden. Einen vielversprechenden Kandidaten, ein Molekül namens cdiGMP, das Bakterien für ihre interne Signalweitergabe nutzen, hat Guzmans Gruppe gerade mit Erfolg bei einer Impfung über die Nasenschleimhaut an Mäusen getestet.[2] Die Tiere produzierten grosse Mengen an Antikörpern im Serum, aber auch in den Schleimhäuten, wenn ihnen ein Test-Antigen zusammen mit dem Adjuvans verabreicht wurde.

### **Schlechte Erinnerungen an Nasalflu**

Wie sorgsam man allerdings gerade bei der Immunisierung über die Nasenschleimhaut mit der Wahl des Adjuvans sein muss, haben die Erfahrungen mit dem Grippeimpfstoff Nasalflu gezeigt. Dieser wurde im Jahr 2000 in der Schweiz zugelassen, jedoch kurz darauf zurückgezogen, weil bei einigen Personen meist wenige Wochen nach der Impfung vorübergehende Gesichtslähmungen aufgetreten waren. Als Verstärker war hier ein Bakteriengift zugesetzt worden, das sich offenbar im Riechnerv und in Teilen des Riechhirns ansammelte. Die unangenehmen Folgen hatten sich zuvor weder im Tierversuch noch bei den klinischen Tests am Menschen gezeigt, sondern wurden - bei einer Häufigkeit von 13 Fällen pro 10 000 Impfungen - erst bei der breiten Anwendung deutlich.

Claire-Anne Siegrist, Leiterin des WHO-Zentrums für Vakzinologie und Immunologie des Neugeborenen an der Universität Genf, sieht denn auch den Bedarf für neue Adjuvantien weniger im Bereich von alternativen Impfungen über die Nase. Adjuvantien böten vielmehr eine grosse Chance bei der Entwicklung von dringend benötigten Impfstoffen gegen die Erreger von Malaria, Aids oder Tuberkulose, betont sie. Oder für therapeutische Impfstoffe, mit denen man dem Immunsystem bei bereits bestehenden Krebs- oder Infektionskrankheiten «unter die Arme greifen» will. Hoffnungen macht man sich unter anderem deshalb, weil immer besser verstanden wird, wie eine Immunantwort überhaupt anläuft. Wesentlich seien hier etwa die sogenannten Toll-like-Rezeptoren, erklärt Siegrist. Mit deren Entdeckung habe eine neue Ära der Adjuvantien-Forschung begonnen.

Diese Moleküle, die sich auf der Oberfläche und im Inneren von Abwehrzellen befinden, sind die «Alarmglocken» der angeborenen Immunantwort. Sofort nach Eindringen von Fremd- Antigenen - sei es bei einer Infektion oder bei einer Impfung - reagieren einige Toll-like-Rezeptoren auf Zellwandbestandteile von Bakterien, andere auf typische Bestandteile der Erbinformation, wie man sie etwa nur bei Viren oder Bakterien findet. Je nachdem, welche «Gefahrenmeldungen» über die Toll-like-Rezeptoren eintreffen, «entscheidet» sich das Immunsystem, in welcher Form es einen Angriff auf die Eindringlinge starten muss. Durch die gezielte Aktivierung bestimmter «Alarmglocken» mit Hilfe von Adjuvantien erhofft man sich, die Aktivität des Immunsystems in die Richtung lotsen zu können, wie sie für die Abwehr eines bestimmten Krankheitserregers erforderlich ist.

Denn der Schutz vor manchen Krankheitserregern braucht die verstärkte Freisetzung von Antikörpern; andere, etwa HIV oder Malaria, lassen sich nur beseitigen, wenn gleichzeitig auch spezielle Abwehrzellen (zytotoxische T-Zellen) aktiviert werden, die infizierte Körperzellen erkennen und abtöten. Ein Molekül, das diese Akteure der Abwehr aktiviert, ist das sogenannte Monophosphoryl-Lipid A (MPL-A), ein Hilfsstoff, der einem Bestandteil von Bakterienzellwänden nachempfunden ist. Seit 2005 ist in der EU ein Hepatitis-B-Impfstoff zugelassen, der das Adjuvans MPL-A zusammen mit einer Aluminiumverbindung enthält. Amerikanische Forscher unter der Leitung von Veronica Mata- Haro von der University of Louisville, Kentucky, fanden kürzlich heraus, warum dieses Adjuvans die erwähnten T-Zellen gezielt auf den Plan ruft.[3] Das MPL-A wirkt nämlich über einen Toll-like-Rezeptor (TLR4), dessen Aktivierung im Normalfall eine starke Entzündungsreaktion auslöst. Nach der Bindung von MPL-A an den Rezeptor geschieht das jedoch nicht, weil in diesem Fall nur einer von zwei möglichen Signalwegen in der Abwehrzelle angestossen wird. Dadurch werden nur solche Botenstoffe ausgeschüttet, die die T-Zellen aktivieren, nicht aber andere Entzündungszellen. Wegen seiner vielversprechenden Eigenschaften wird das MPL-A derzeit auch bei

Impfstoffen gegen die Tropenkrankheit Leishmaniose und gegen genitale Herpes-Infektionen getestet.

In klinischen Testphasen, etwa als Wirkverstärker in Malariaimpfstoffen oder für Immuntherapien bei Hautkrebs, befinden sich auch künstlich hergestellte Erbgutstückchen, die von einem anderen Toll-like-Rezeptor, dem TLR9, erkannt werden. Dieser «Warnmelder» des Immunsystems erkennt kurze Erbgutabschnitte, wie sie typischerweise bei Bakterien vorkommen. Dem Impfstoff als Adjuvans beigemischt, versetzen die sogenannten CpG-Oligodeoxynukleotide das Immunsystem in zusätzliche Alarmbereitschaft. Als Folge davon werden die Antikörper produzierenden Abwehrzellen stimuliert und Botenstoffe ausgeschüttet, die T-Zellen aktivieren.

Nach Ansicht der Impfstoff-Forscherin Daubenberger wird man zukünftig durch eine geschickte Kombination verschiedener Adjuvantien versuchen, mehrere «Alarmglocken» im Körper gleichzeitig zu aktivieren. Dadurch könnte dem Immunsystem besonders bei sehr trickreichen Eindringlingen, wie etwa dem Aids- oder dem Malariaerreger, gezielt auf die Sprünge geholfen werden. Doch der Weg bis dahin ist weit, und er muss vorsichtig beschritten werden. Eine der Hürden ist dabei stets der Sprung von Tierversuchen auf klinische Tests mit Personen. Denn die Körperabwehr von Mensch und Maus unterscheiden sich, so zum Beispiel auch in der Verteilung der Toll-like-Rezeptoren auf den Körperzellen. Ausserdem sei das Immunsystem jedes Menschen einzigartig, sagt Daubenberger. Jeder habe seine persönliche Krankengeschichte und unterschiedliche Infektionen durchgemacht. Deshalb reagieren Personen unterschiedlich sensibel auf Impfungen und die Wirkung von Adjuvantien.

Ulrike Gebhardt

[1] Lancet 370, 580-588 (2007); [2] Clinical and Vaccine Immunology 14, 952-958 (2007); [3] Science 316, 1628-1632 (2007).

**Diesen Artikel finden Sie auf NZZ Online unter: <http://www.nzz.ch/2007/10/03/ft/articleFK0UF.html>**

Copyright © Neue Zürcher Zeitung AG