



Adjuvantien Grundlagen und neue Entwicklungen

**6. Impftag Nordrhein-Westfalen.
Gemeinsames Ziel: Impfschutz für jeden
Düsseldorf, 12.02.2014**

Dr. med. Jens Vollmar
Leiter Medizinischer Fachbereich
Impfstoffe, Reise- und Tropenmedizin
GlaxoSmithKline, München

29 Erkrankungen können heute durch Impfungen verhindert werden



Diphtherie¹
Gebärmutterhalskrebs¹
Haemophilus influenzae type b¹
Hepatitis A¹
Hepatitis B¹
Herpes zoster¹
HPV andere¹
Influenza¹
Masern¹
Meningokokken¹
Mumps¹
H1N1 Influenza¹
Pertussis¹
Poliomyelitis¹
Pneumokokken¹
Rotavirus¹
Röteln¹
Pocken und Vaccinia¹
Tetanus¹
Tuberkulose¹
Windpocken¹

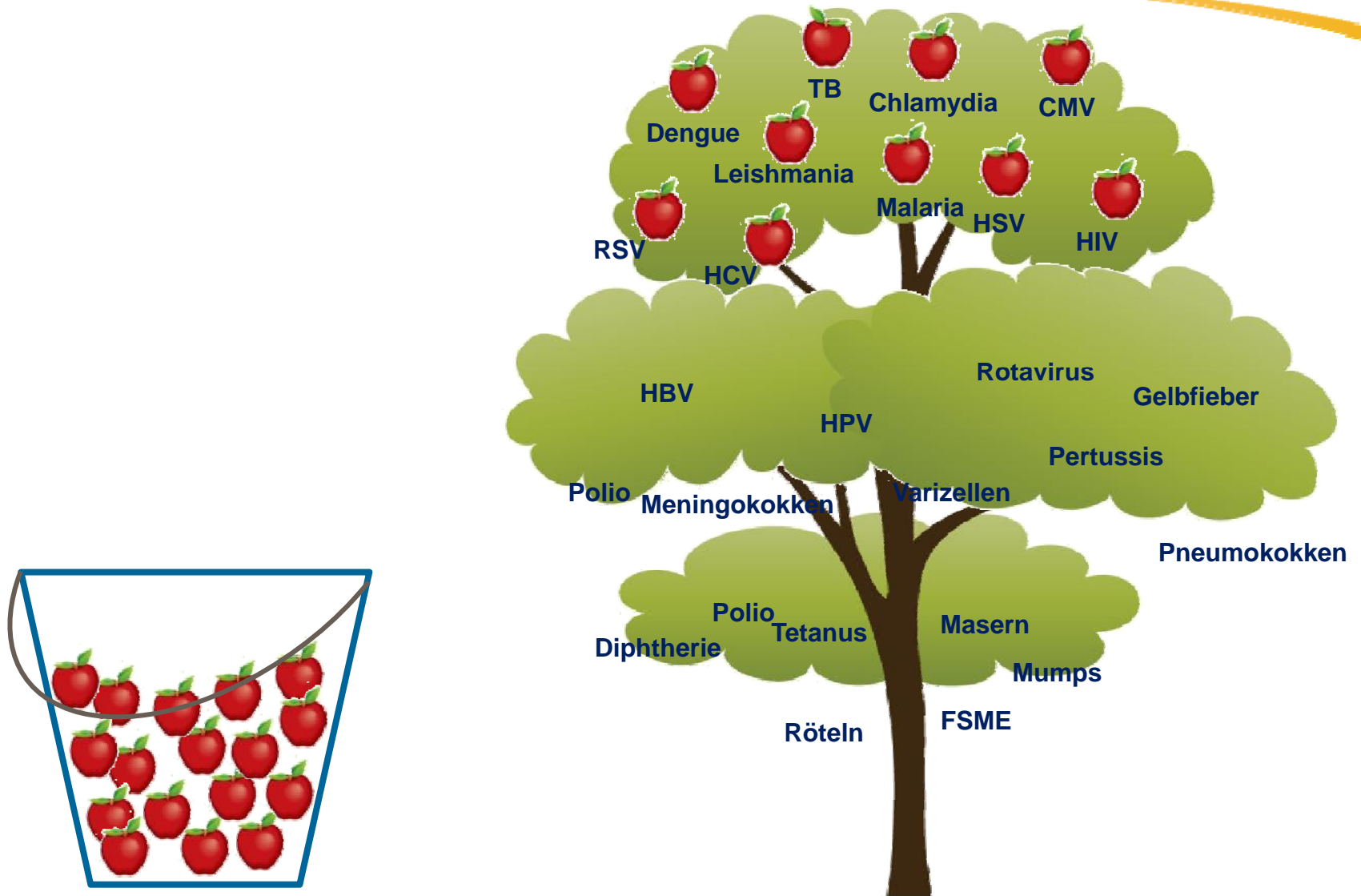
‘Impfstoffe gehören zu den wichtigsten Errungenschaften der modernen Medizin und öffentlichen Gesundheitsvorsorge’



Anthrax¹
Cholera²
Japan Encephalitis¹
Monkeypox¹
FSME³
Typhus¹
Tollwut¹
Gelbfieber¹

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccines and preventable diseases. Available at: www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/default.htm (accessed August 2013); 2. Roush *et al.* *MMWR* 1999;48:243–8; 3.CDC. Special pathogens branch. Available at: www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/TBE.htm (accessed August 2013)

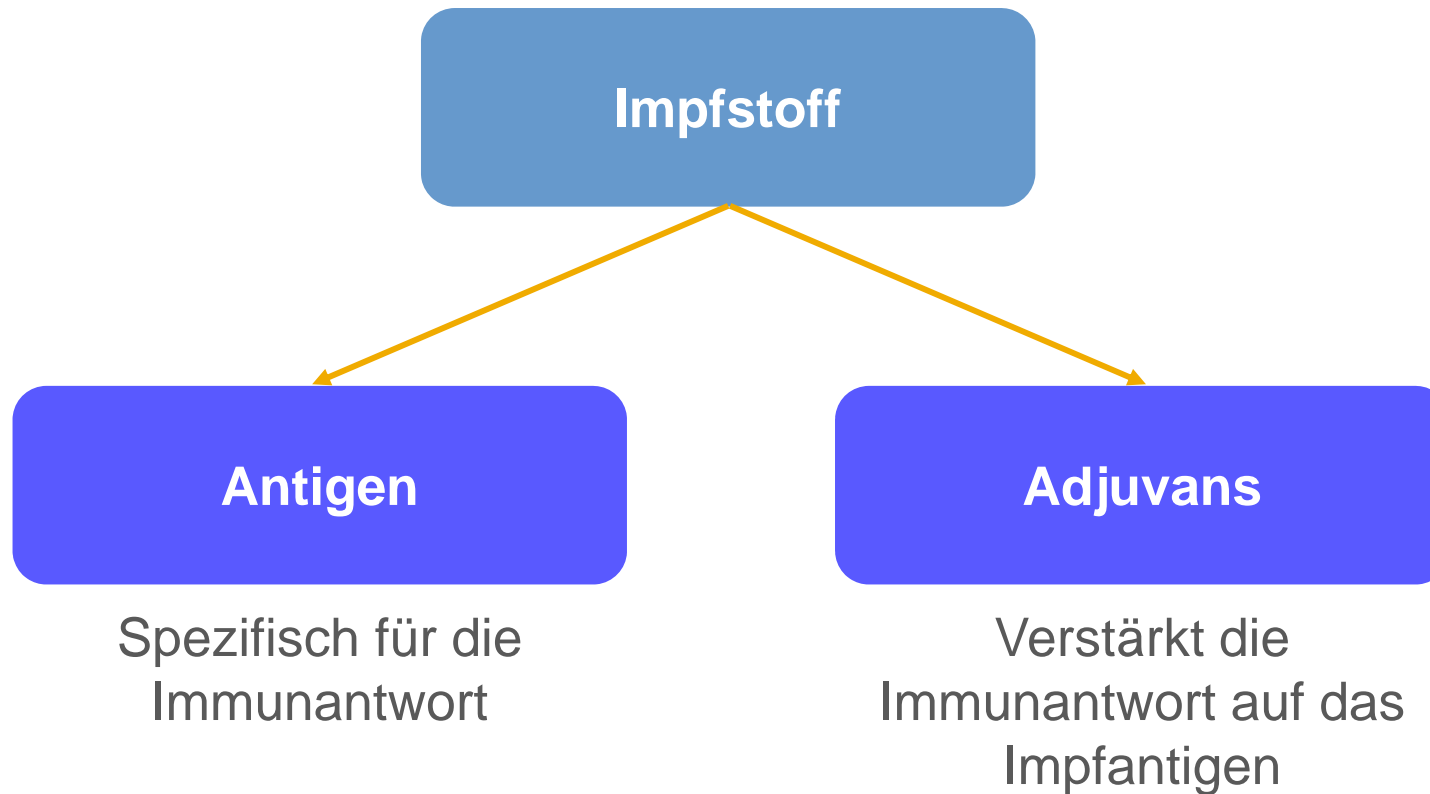
Impfstoffentwicklung: Eine Erfolgsgeschichte



Herausforderungen in der Impfstoffentwicklung

- Neue und wirksamere Impfstoffe:
 - Komplexe Pathogene
 - Spezielle Populationen
- Impfstoffe mit neuem und/oder verbessertem Profil
 - Höhere Wirksamkeit
 - Thermostabilität
 - Neue Administrationswege
 - Verbessertes Sicherheitsprofil
- Impfstoffe gegen Erkrankungen die bisher nicht mit klassischen Infektionskrankheiten assoziiert werden
- Therapeutische Impfstoffe
 - Abhängigkeit
 - Krebs
 - Chronische Erkrankungen

Das Prinzip eines adjuvantierten Impfstoffs



Entdeckung des Adjuvanseffektes

Gaston Ramon

*Im Jahre 1925 entdeckte
Ramon als erster, dass der
Zusatz von verschiedenen
Substanzen die
Antikörperproduktion auf
Diphtherietoxoid
verbessern kann*

Adjuvare = Lateinisch « unterstützen »

1926 – Aluminiumsalze: Beginn einer neuen Ära

Alexander Glenny

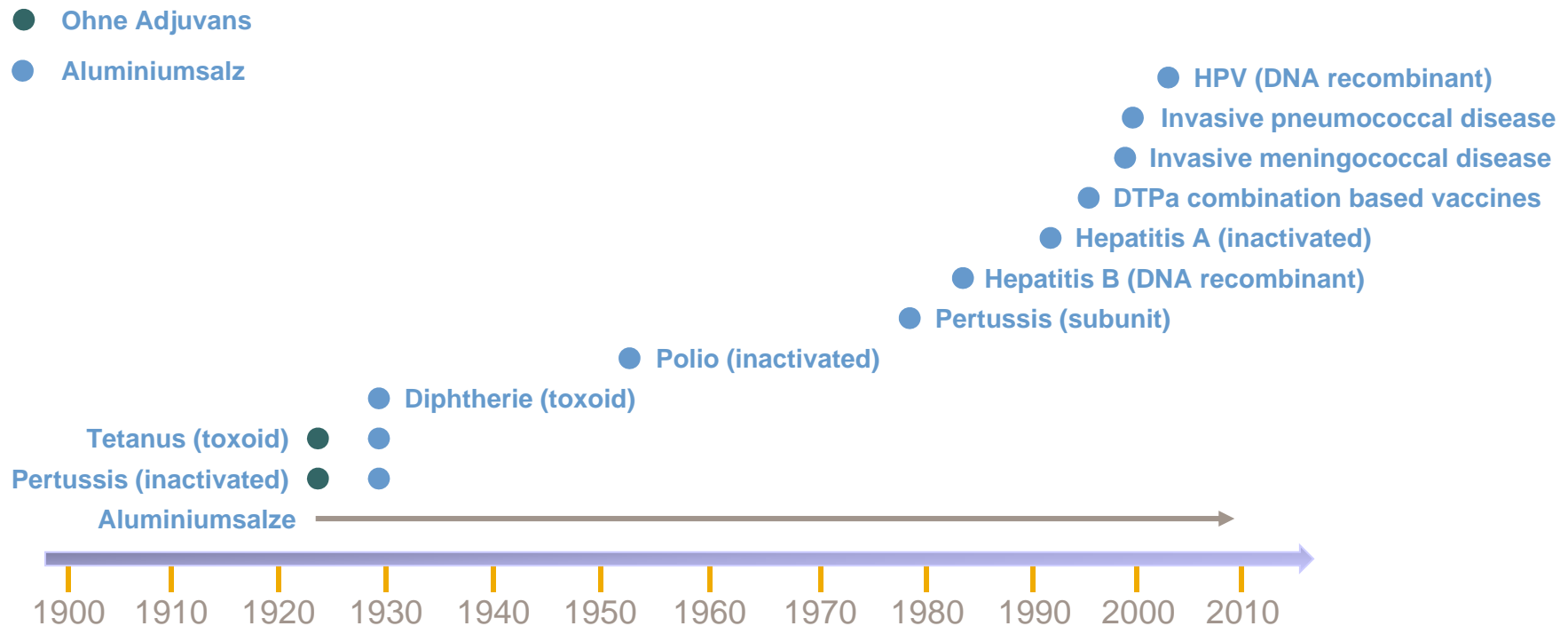
- Aluminiumsalze verstärken Antikörperantworten im Tier¹
- Kombination mit Diphtherie toxoid im Menschen² (1932)

Aluminiumsalz ist bis heute das meistgebrauchte Adjuvans

1. Glenny *et al.* *J Path Bact* 1926;29:38–45; 2. Park & Schroder. *Am J Public Health Nations Health* 1932;22:7–16

Adjuvare = Lateinisch « unterstützen »

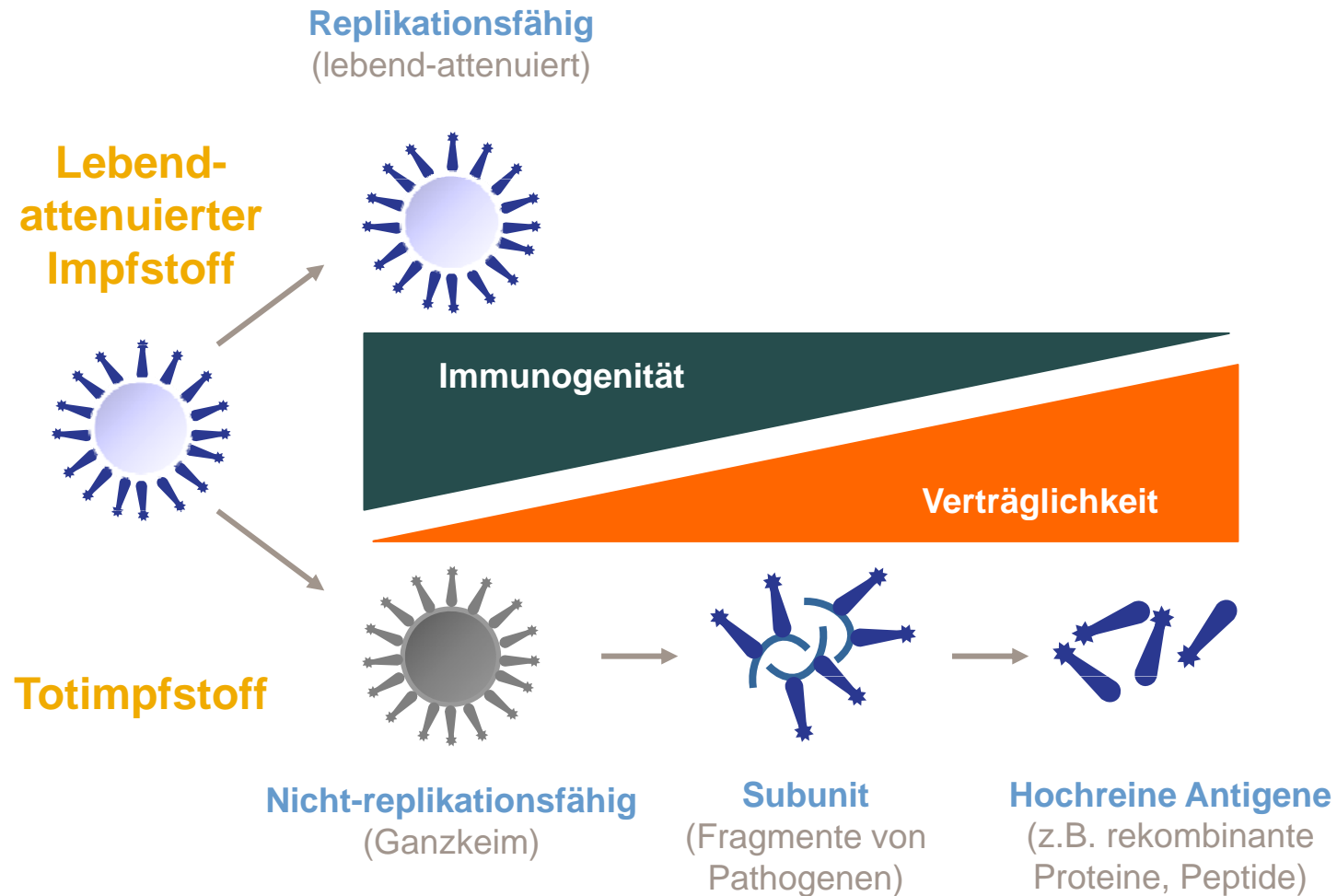
Das Prinzip der Adjuvantierung von Impfstoffen ist fast 100 Jahre alt



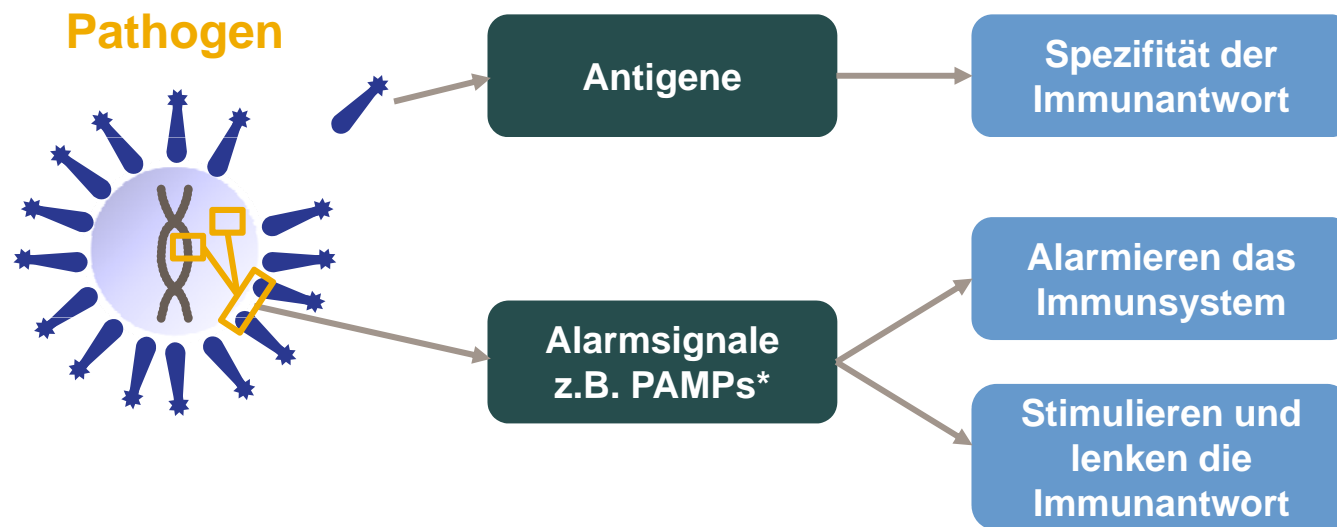
HPV, human papillomavirus; DTPa, diphtheria, tetanus, pertussis (acellular)

Adapted from Garçon *et al.* Chapter 4 in: Garçon *et al.* Understanding Modern Vaccines, Perspectives in vaccinology, Vol 1, Amsterdam. Elsevier 2011;p89–113

Warum brauchen wir Adjuvantien?

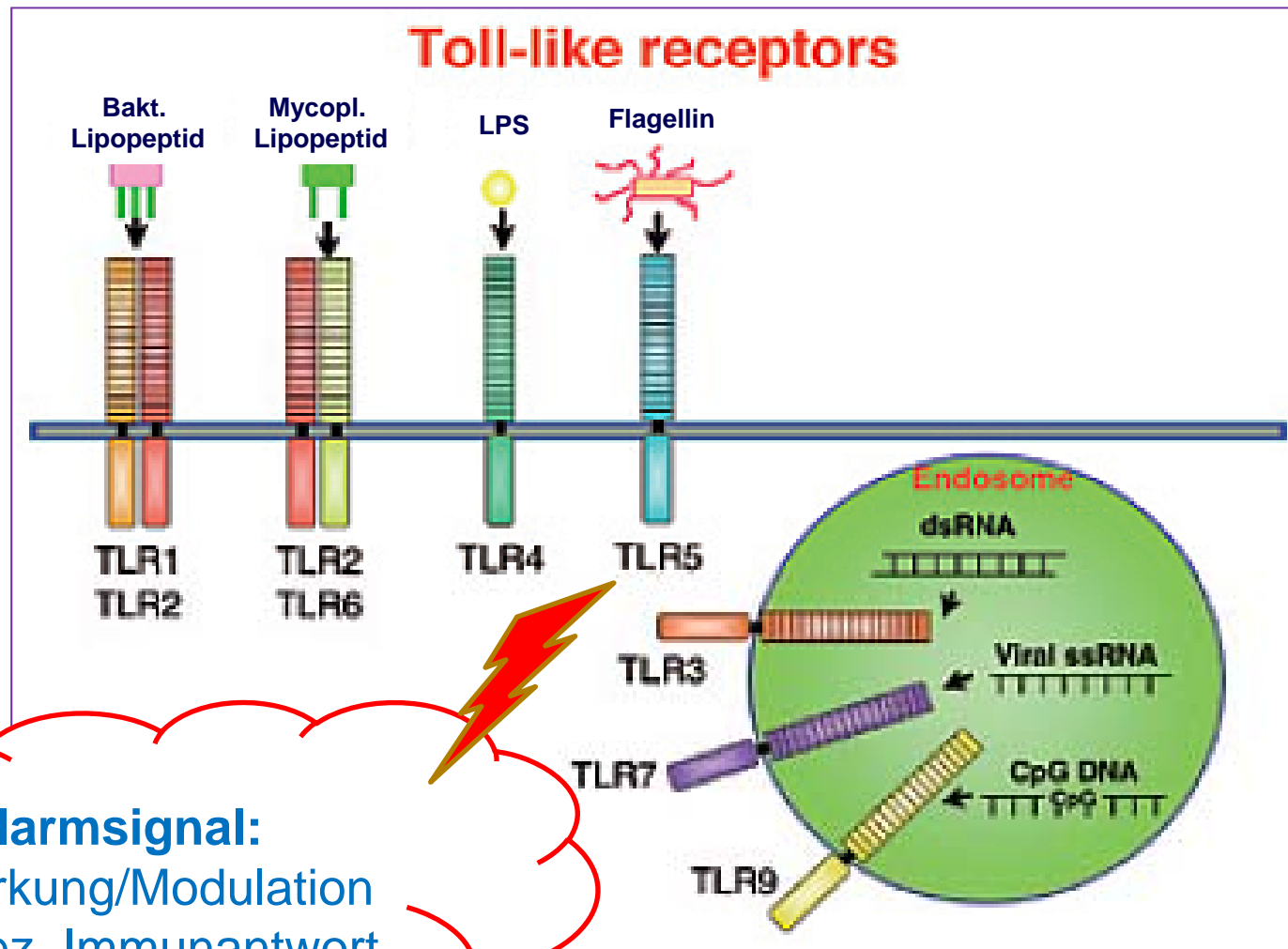


In Impfstoffen aufbereitete Pathogene können wichtige Alarmsignale verlieren

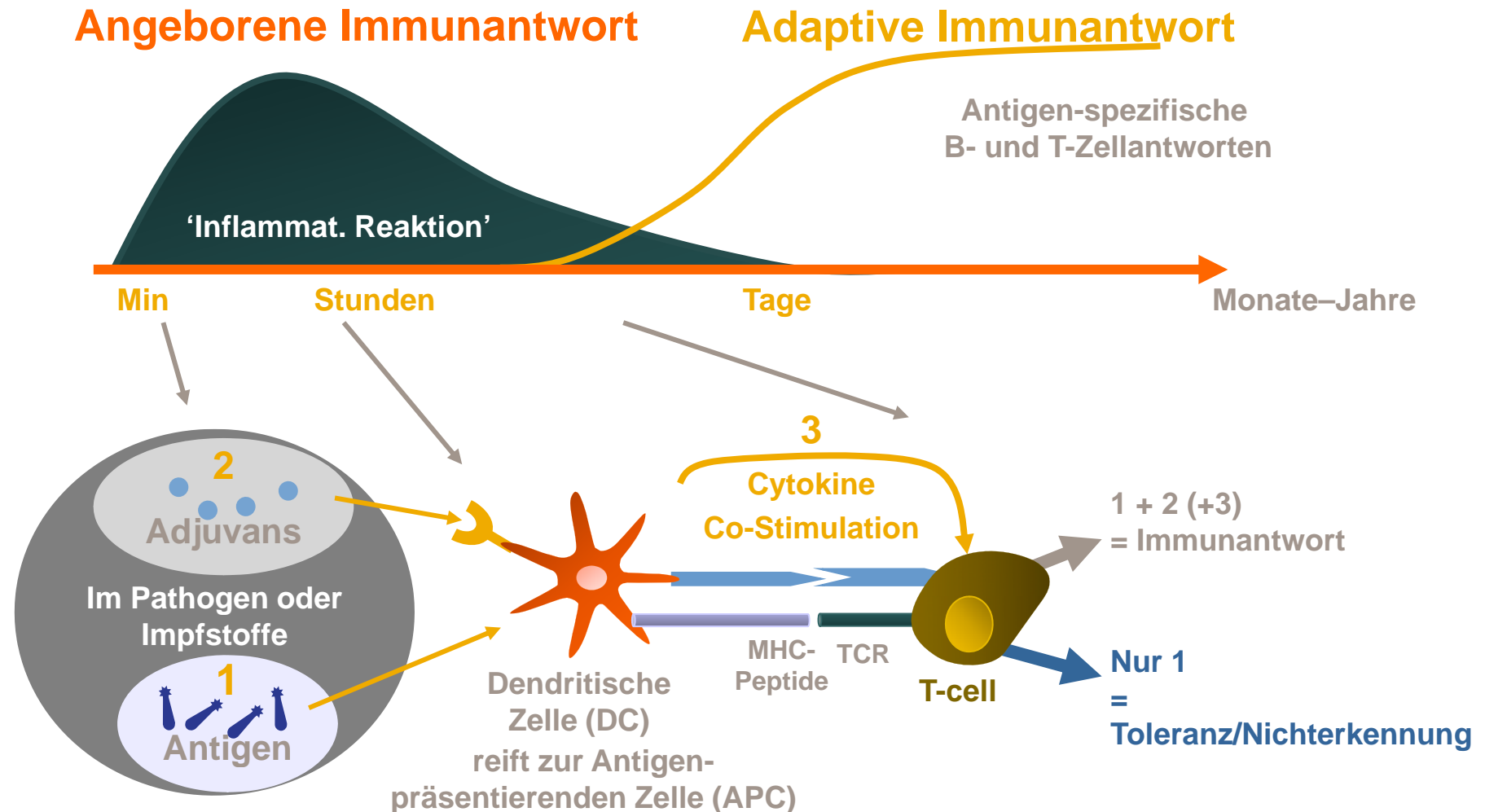


*PAMPs, pathogen-associated molecular patterns

Durchbruch in der Adjuvansforschung: Entdeckung der Toll-Like Rezeptoren

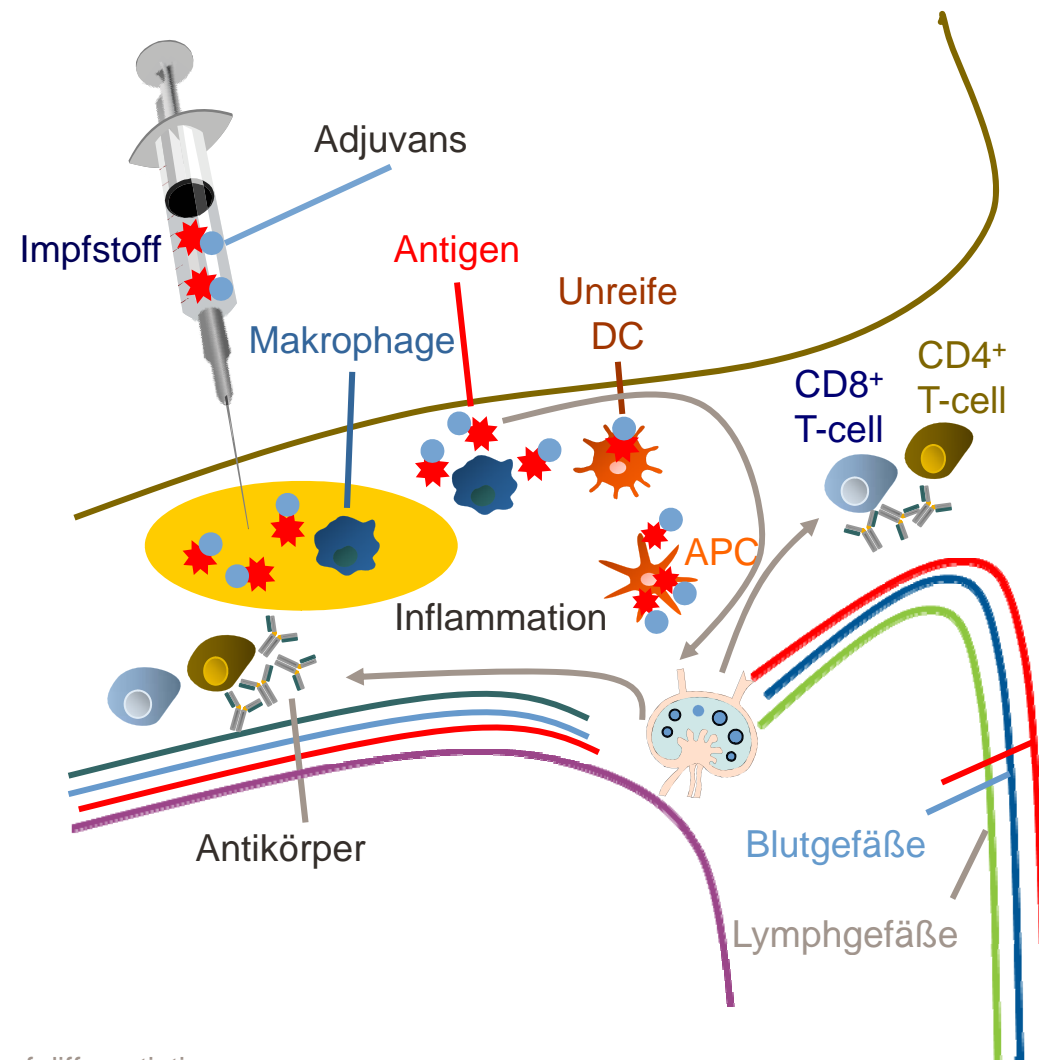


Adjuvantien beeinflussen die adaptive Immunantwort über angeborene Mechanismen



Informationsfluss nach Impfung

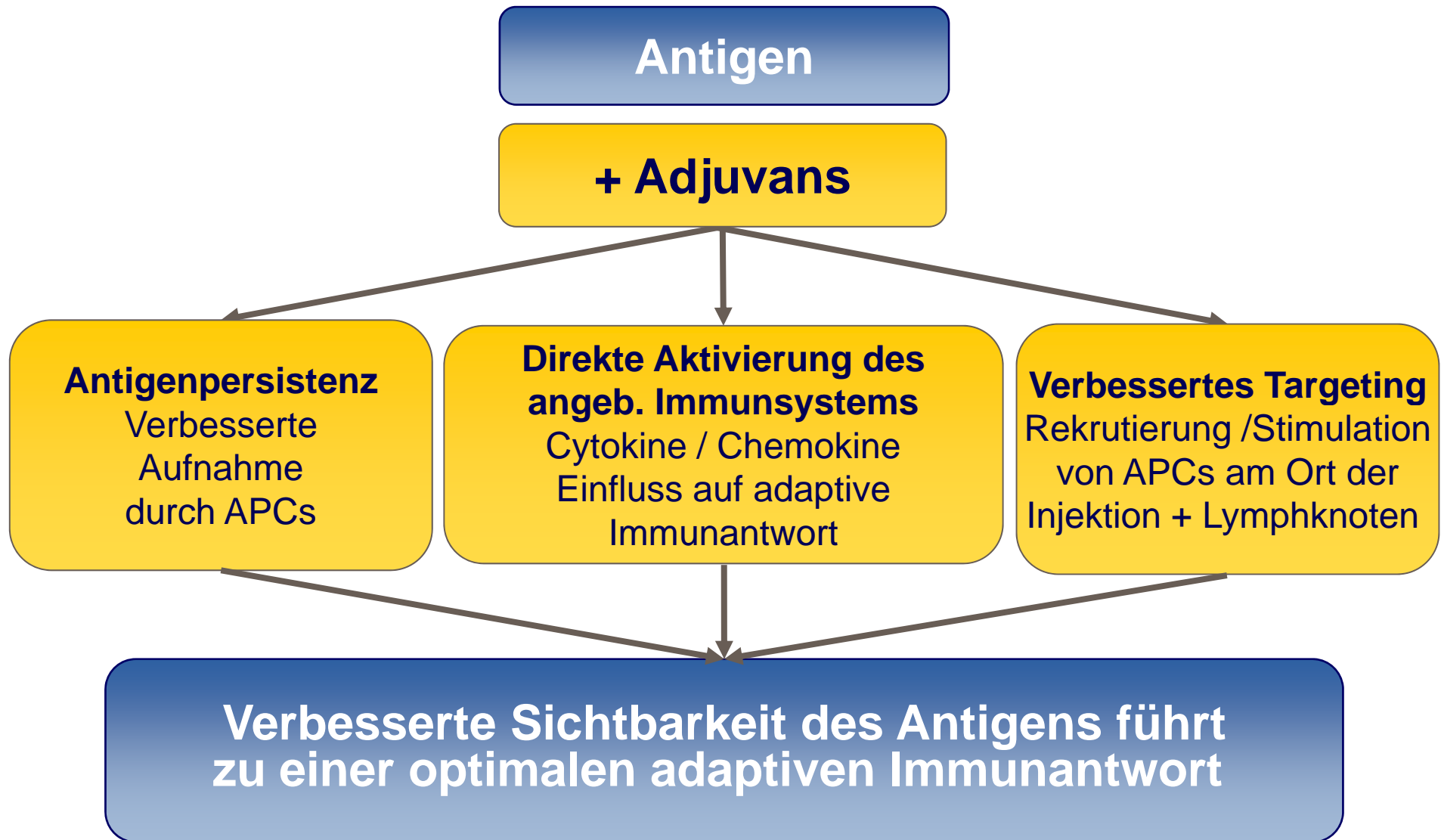
- Effektive Impfstoffe präsentieren dem angeborenen Immunsystem Antigene + geeignete Alarmsignale (intrinsisch oder als Adjuvans)
- APCs bringen Informationen über das Pathogen zu Zellen des adaptiven Immunsystems in regionalen Lymphknoten
- Die Impfung zielt darauf ab die adaptive Immunantwort zu optimieren



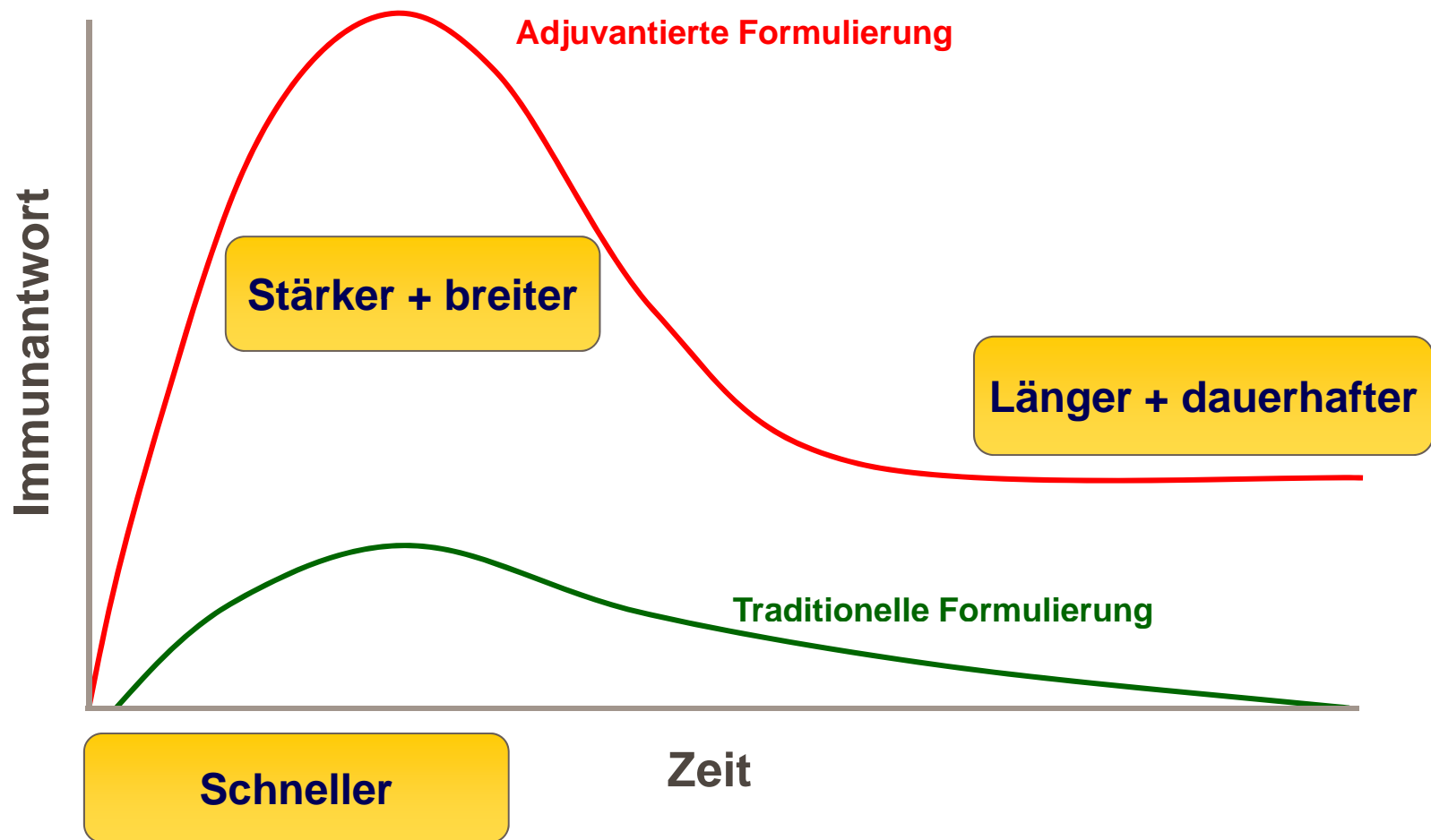
DC, dendritic cell; APC, antigen-presenting cell, CD, cluster of differentiation

Leo *et al.* Chapter 2 in: Garçon *et al.* Understanding Modern Vaccines, Perspectives in vaccinology, Vol 1, Amsterdam. Elsevier 2011;p25–59

Grundlegende Mechanismen der Adjuvanswirkung



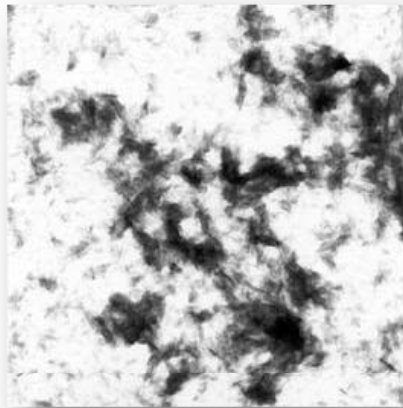
Typische Adjuvanseffekte bei Impfungen



Beispiele von Adjuvantien in Impfstoffen

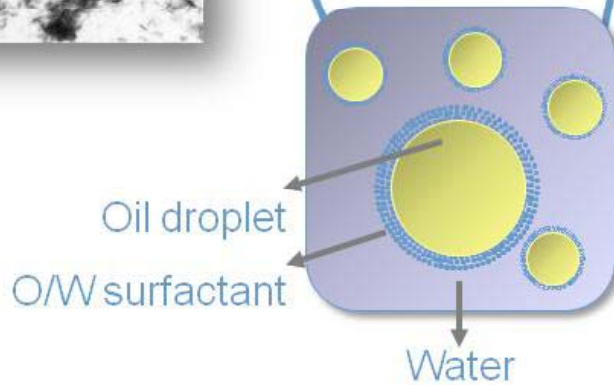
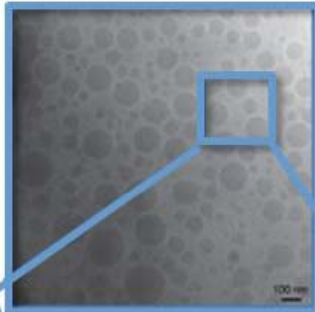
Aluminiumsalze

Courtesy of GSK Vaccines

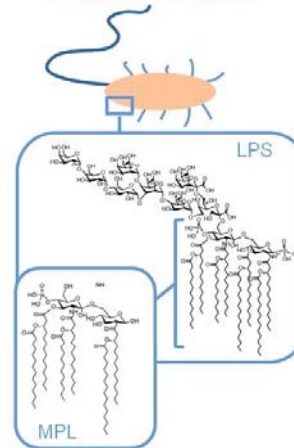


Emulsionen

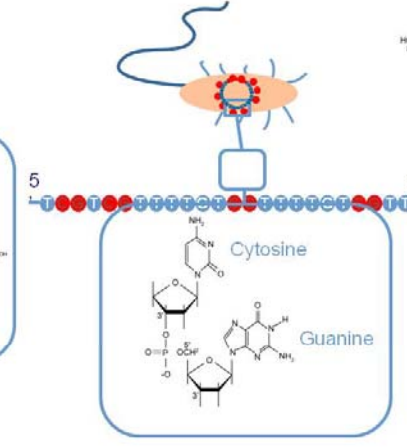
Courtesy of GSK Vaccines



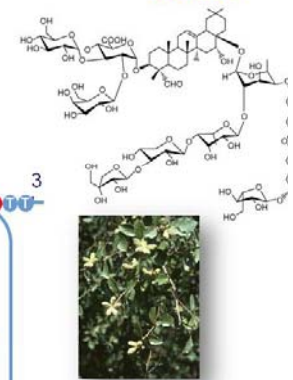
MPL aus Bakterienzellwand



CpG aus bakterieller DNA



Saponin QS21 aus Pflanzen



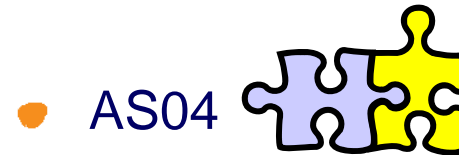
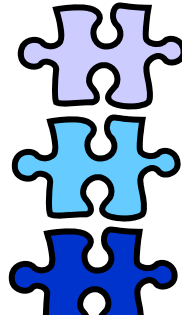
Courtesy of Franz Xaver (GNU Free Documentation Licence)



Weiterentwicklung von Adjuvantien

Klassische Adjuvantien

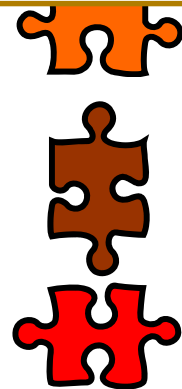
- Aluminiumsalze
- Emulsionen (Öl-in-Wasser)
- Liposomen



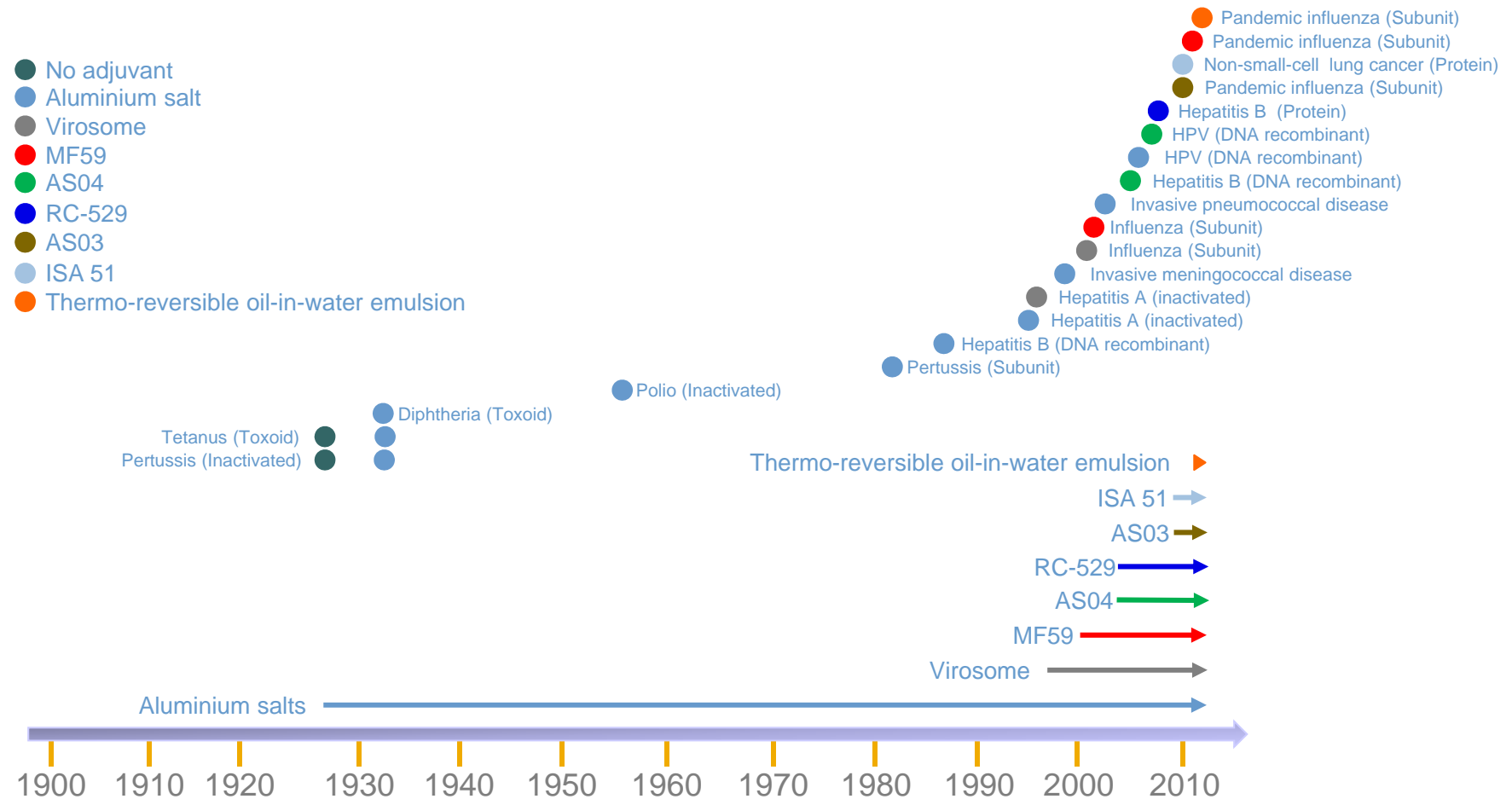
„Adjuvanssystem“

Ziel: Auf Indikation und Erreger optimal abgestimmte adaptive Immunantwort

- QS21
- Alpha-Tocopherol
- CpG



Neue Adjuvantien gewinnen zunehmende Bedeutung in zugelassenen Impfstoffen



Herausforderungen für die Entwicklung neuer Adjuvantien

- Balance Immunogenität vs. lokale / systemische Reaktionen
- Interaktionen zwischen Adjuvans und Antigen
- Erhebung seltener unerwarteter unerwünschter Ereignisse

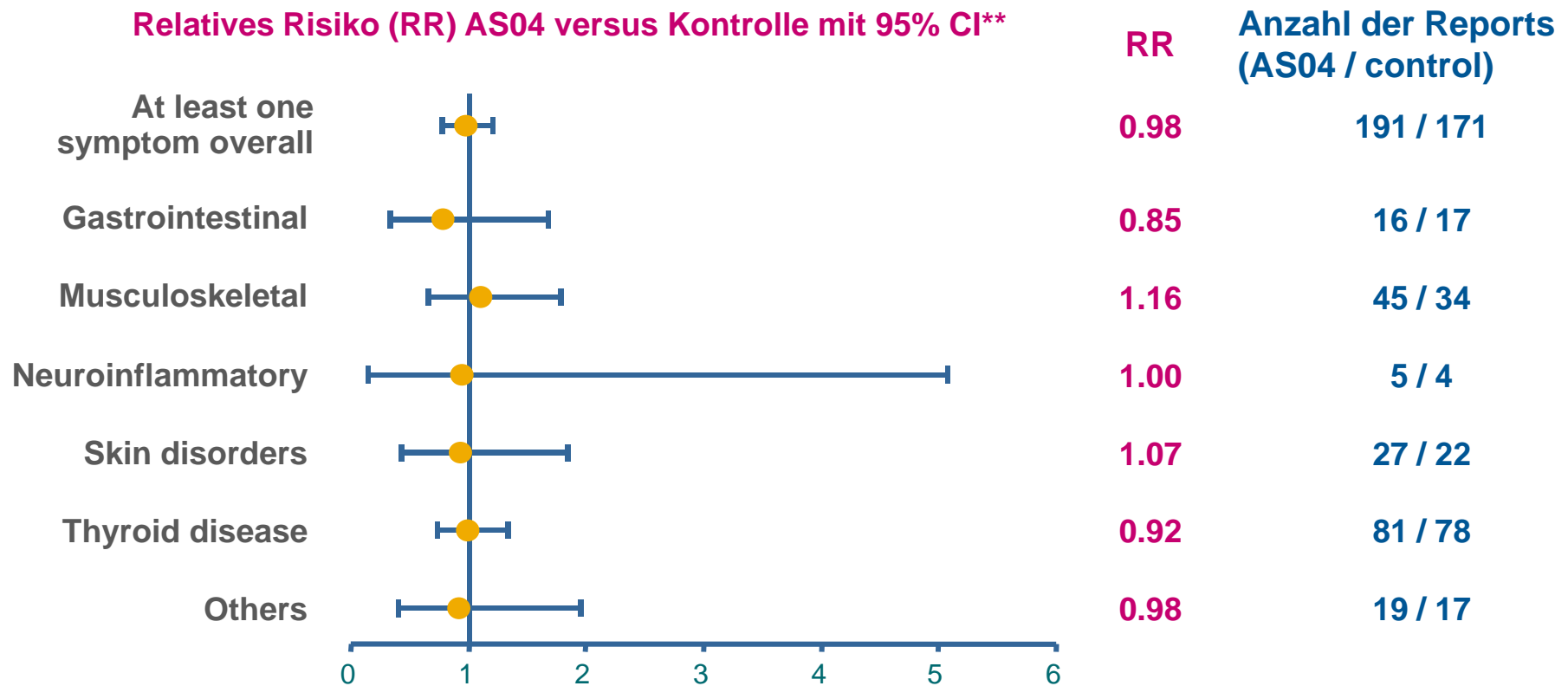
Besondere Anforderungen an das Safety monitoring neuer Adjuvantien

- Identifizierung von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse
- Fokus auf Autoimmun/Autoinflammatorische Erkrankungen
- Etablierung eines speziellen Reporting Systems während der gesamten Studienphase bezgl. Autoimmunerkrankungen
- Längere Nachbeobachtungszeit: 12 Monate
- Metaanalysen bezüglich spezieller Ereignisse und intensive Post-marketing surveillance

Beispiel: Metaanalyse aller Impfstoffstudien mit AS04*

68,500 Probanden

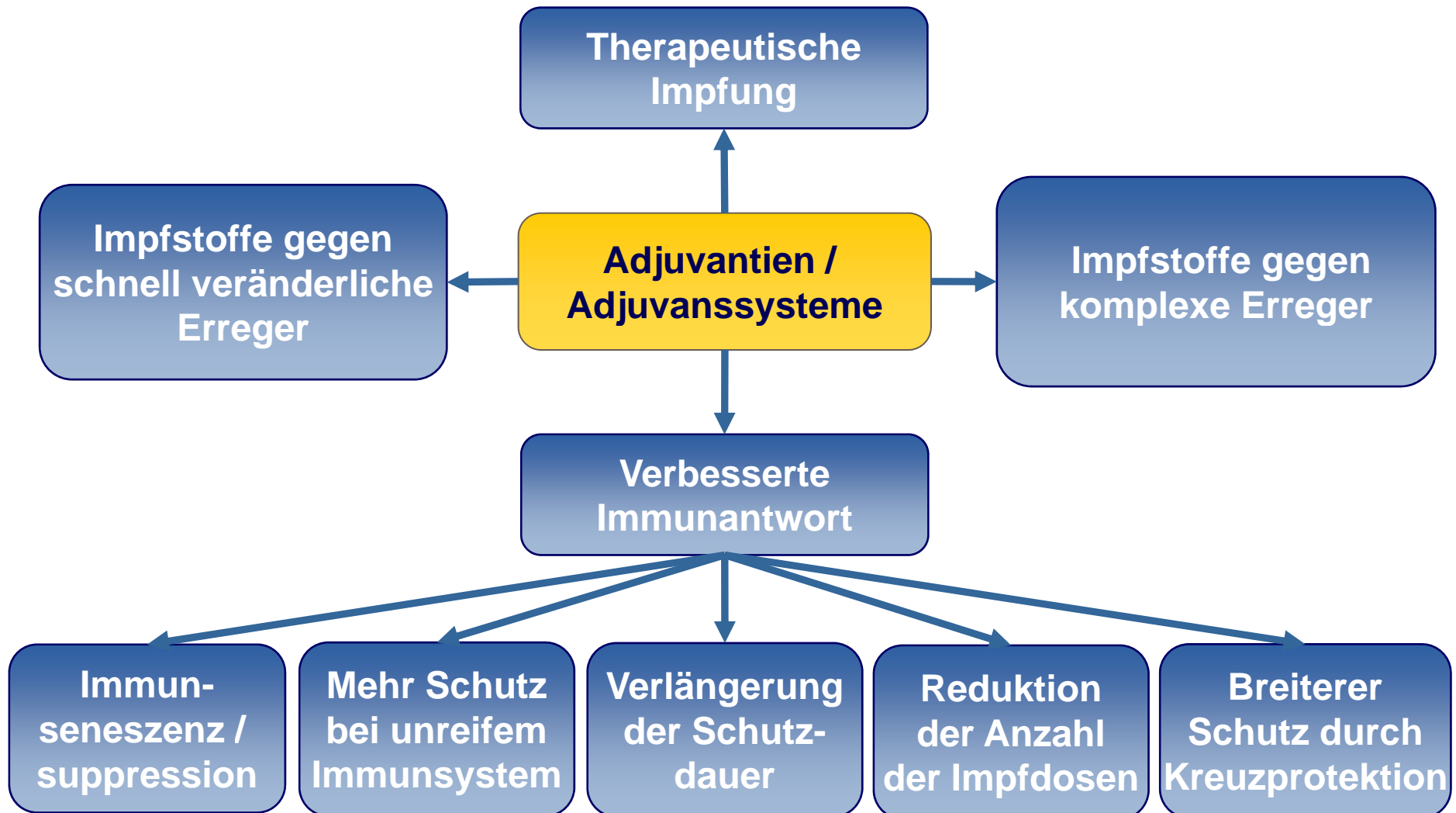
Relatives Risiko (RR) AS04 versus Kontrolle mit 95% CI**



*AS04-containing vaccines: human papillomavirus, herpes simplex virus, and adjuvanted hepatitis B

** 95% CI = 95% confidence interval for relative risk (exact stratified conditional to total number of cases)

Herausforderungen in der Impfstoffentwicklung: Rolle von neuen Adjuvantien / Adjuvanssystemen



Zusammenfassung

- Durch ein besseres Verständnis der Aktivierung der angeborenen Immunantwort ist die Rolle von Adjuvantien neu definiert worden
- Die Anzahl der verfügbaren Adjuvantien hat sich in den letzten Jahren exponentiell gesteigert
- Durch Kombination von verschiedenen Adjuvansprinzipien lässt sich die Immunantwort je nach Erreger, Indikation und Population optimal anpassen
- Die Adjuvansforschung lässt hoffen, dass verbleibende Herausforderungen in der Impfstoffentwicklung adressiert werden können