



# **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



**Globale  
Bedeutung**

Diphtherie<sup>1</sup>  
Gebärmutterhalskrebs<sup>1</sup>  
*Haemophilus influenzae* type b<sup>1</sup>  
Hepatitis A<sup>1</sup>  
Hepatitis B<sup>1</sup>  
Herpes zoster<sup>1</sup>  
HPV andere<sup>1</sup>  
Influenza<sup>1</sup>  
Masern<sup>1</sup>  
Meningokokken<sup>1</sup>  
Mumps<sup>1</sup>  
H1N1 Influenza<sup>1</sup>  
Pertussis<sup>1</sup>  
Poliomyelitis<sup>1</sup>  
Pneumokokken<sup>1</sup>  
Rotavirus<sup>1</sup>  
Röteln<sup>1</sup>  
Pocken und Vaccinia<sup>1</sup>  
Tetanus<sup>1</sup>  
Tuberkulose<sup>1</sup>  
Windpocken<sup>1</sup>

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

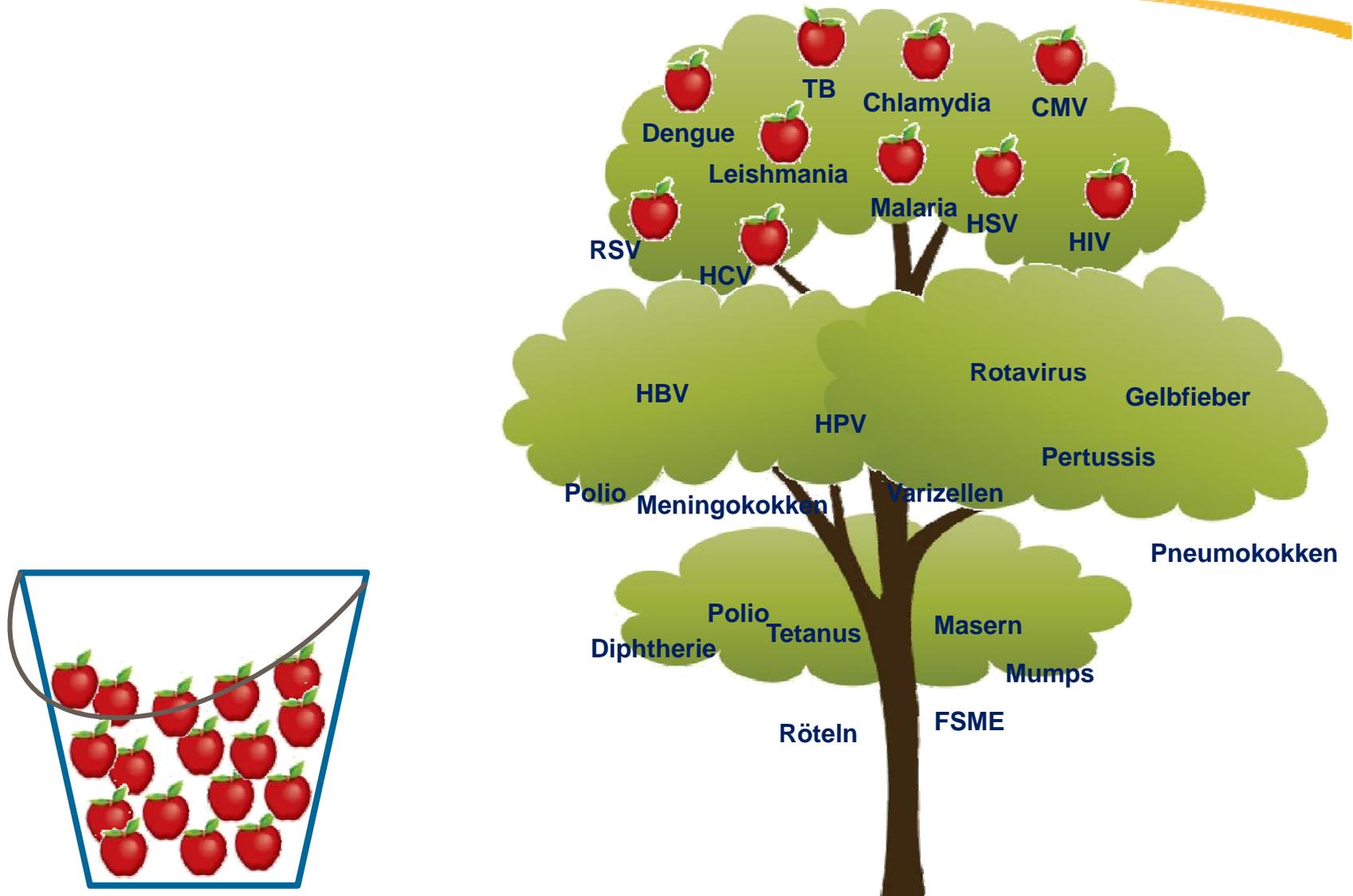


**Regionale  
Bedeutung**

Anthrax<sup>1</sup>  
Cholera<sup>2</sup>  
Japan Encephalitis<sup>1</sup>  
Monkeypox<sup>1</sup>  
FSME<sup>3</sup>  
Typhus<sup>1</sup>  
Tollwut<sup>1</sup>  
Gelbfieber<sup>1</sup>

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccines and preventable diseases. Available at: [www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/default.htm](http://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](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/TBE.htm) (accessed August 2013)

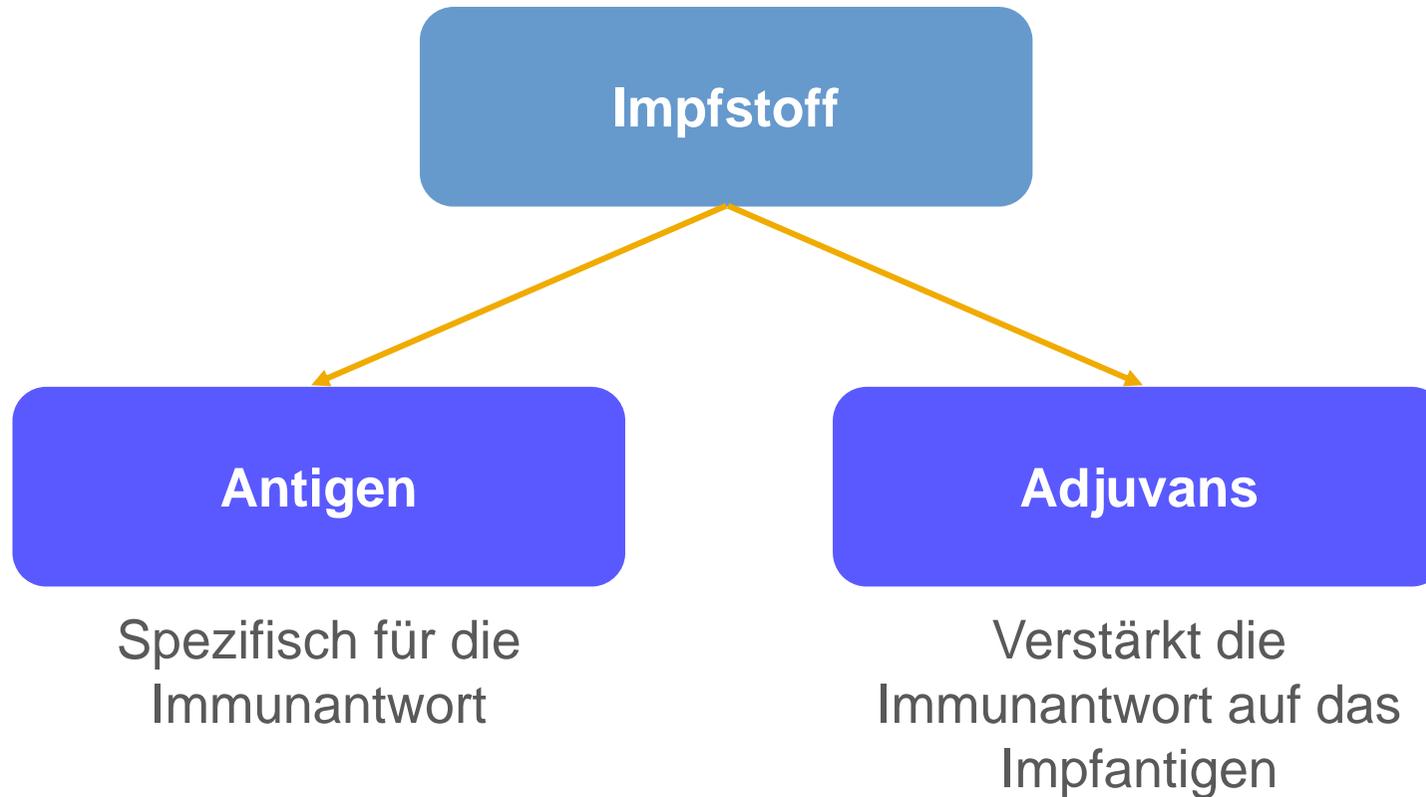
# Impfstoffentwicklung: Eine Erfolgsgeschichte



# 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

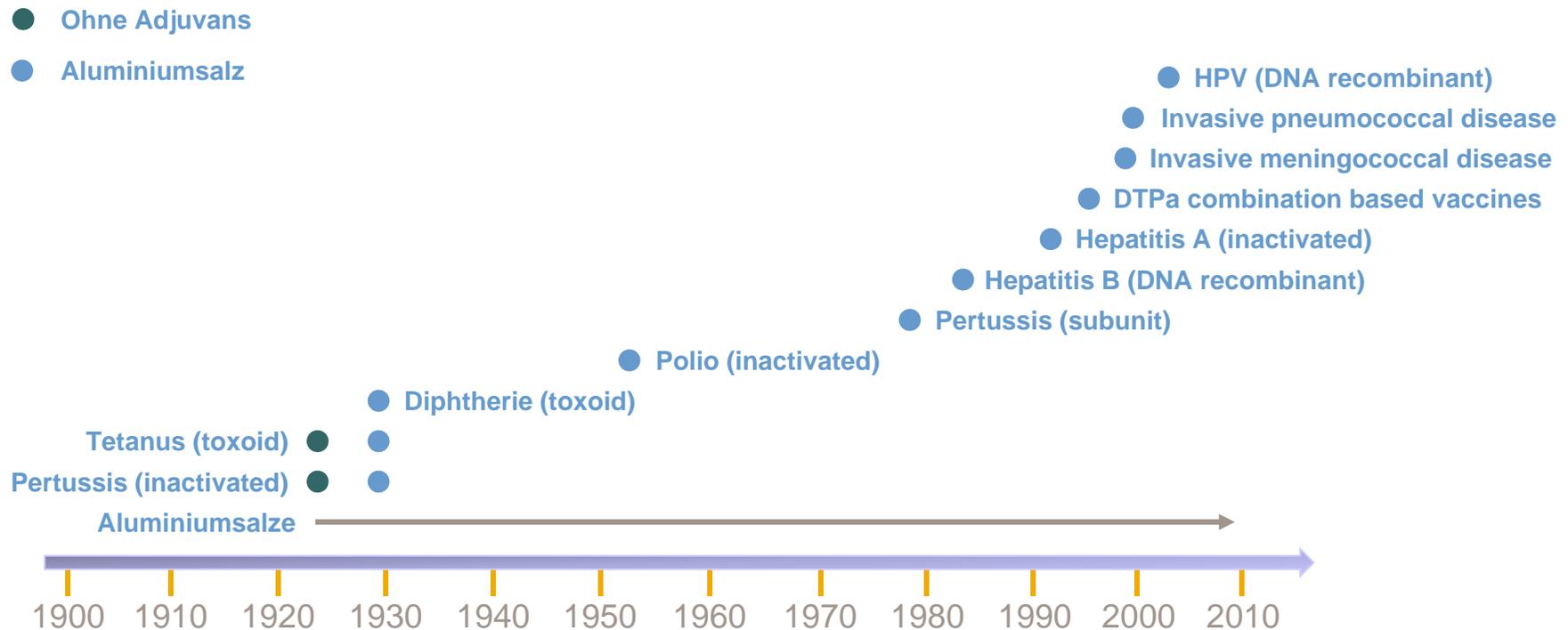
- Aluminiumsalze verstärken Antikörperantworten im Tier<sup>1</sup>
- Kombination mit Diphtherie toxoid im Menschen<sup>2</sup> (1932)

**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 »**

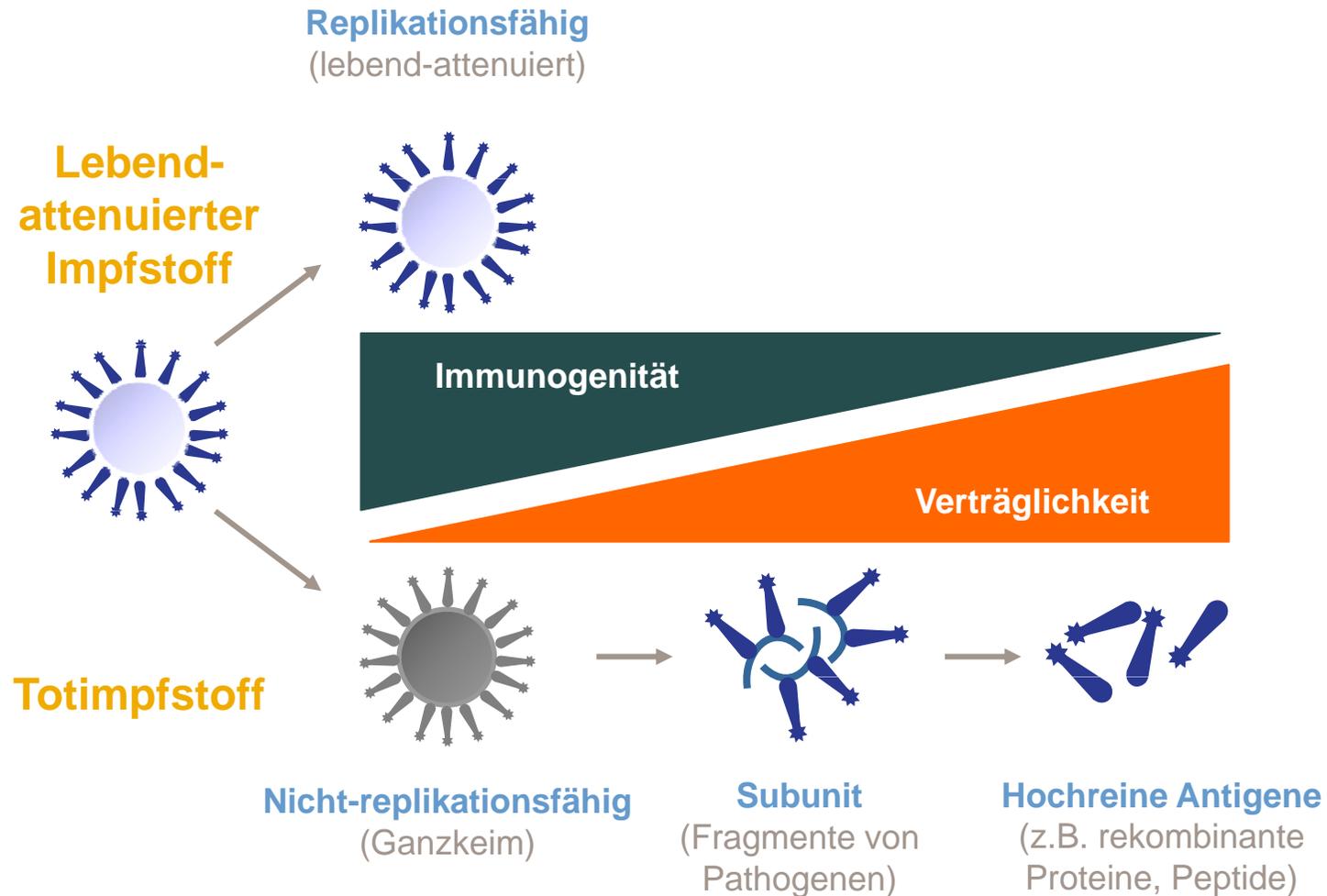
# Das Prinzip der Adjuvantierung von Impfstoffen ist fast 100 Jahre alt



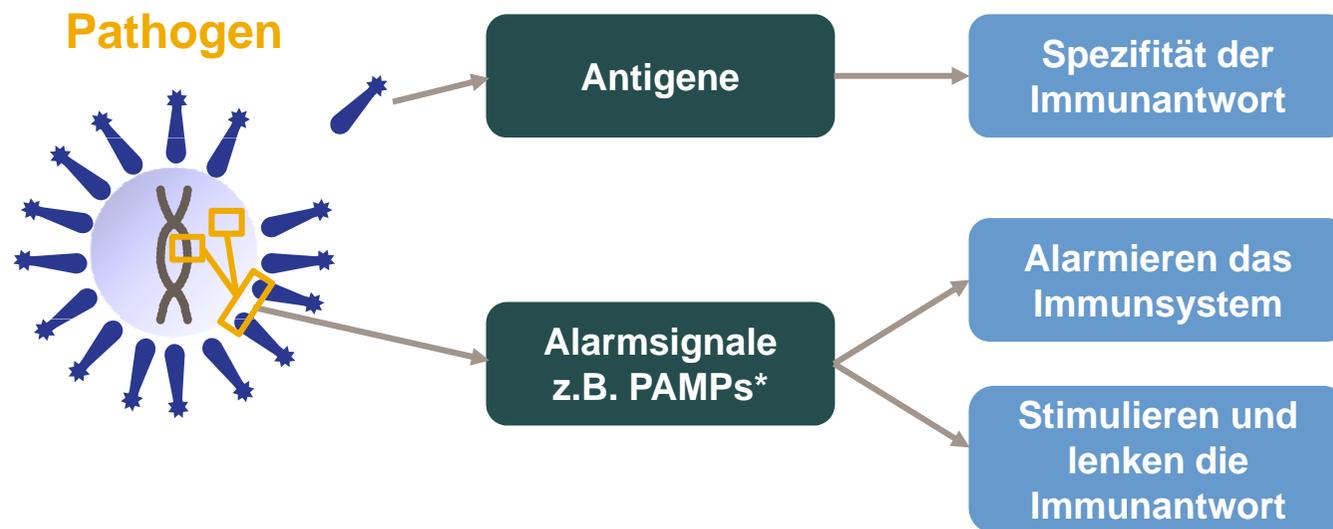
HPV, human papillomavirus; DTPa, diphtheria, tetanus, pertussis (acellular)

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?

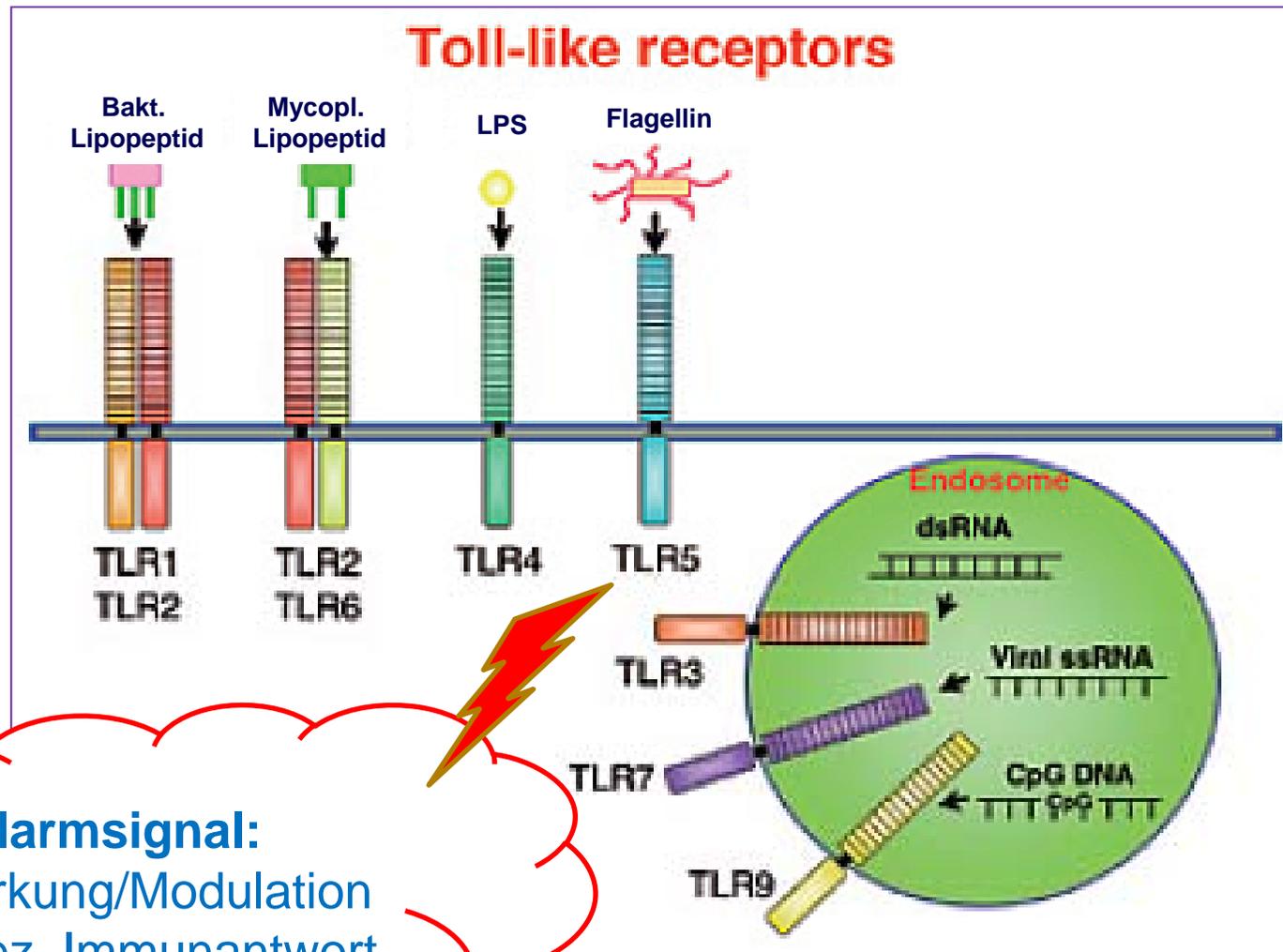


# In Impfstoffen aufbereitete Pathogene können wichtige Alarmsignale verlieren

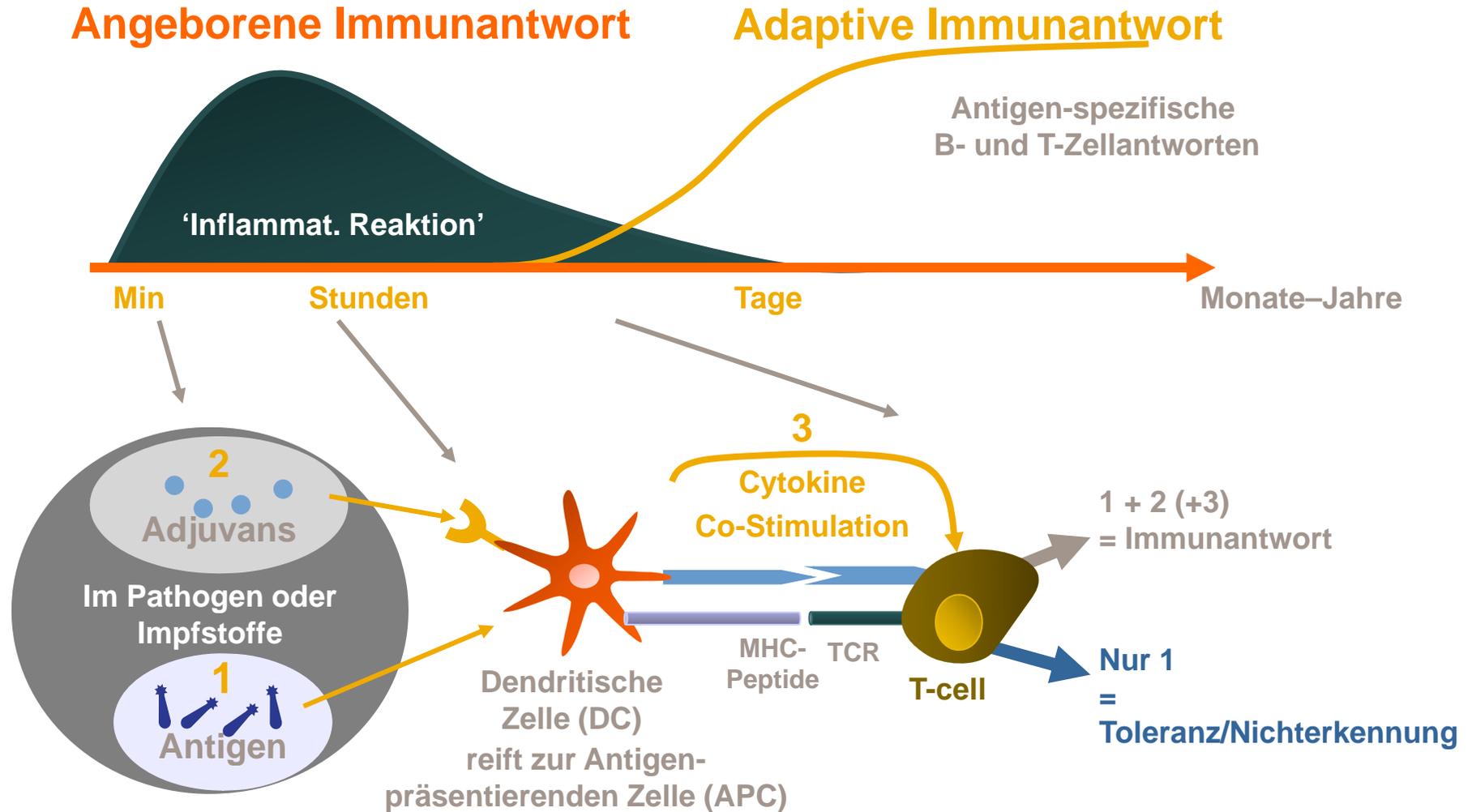


\*PAMPs, pathogen-associated molecular patterns

# Durchbruch in der Adjuvansforschung: Entdeckung der Toll-Like Rezeptoren



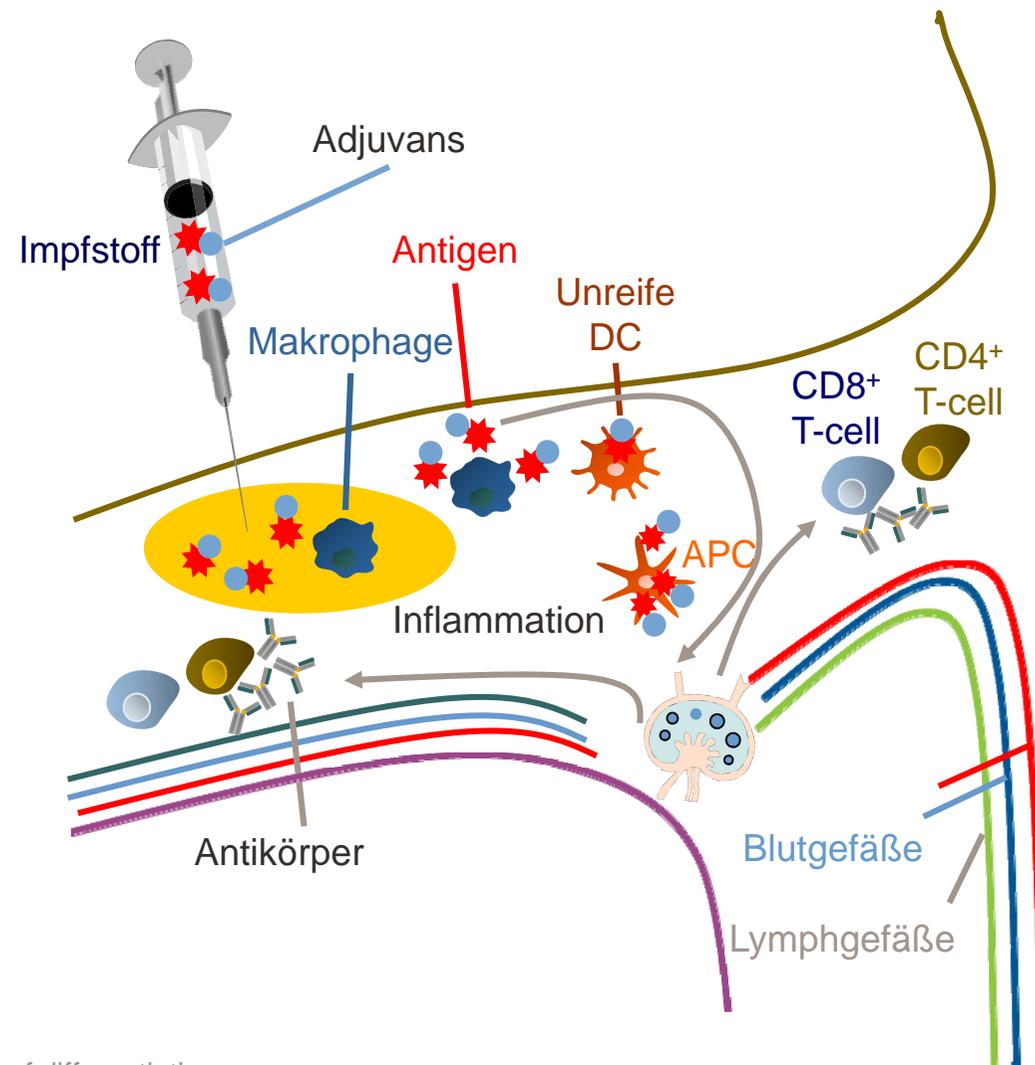
# Adjuvantien beeinflussen die adaptive Immunantwort über angeborene Mechanismen



MHC, major histocompatibility complex; TCR, T-cell receptor  
 Adapted from Ishii *et al. Curr Pharm Des* 2006;12:4135-4142

# Informationsfluss nach Impfung

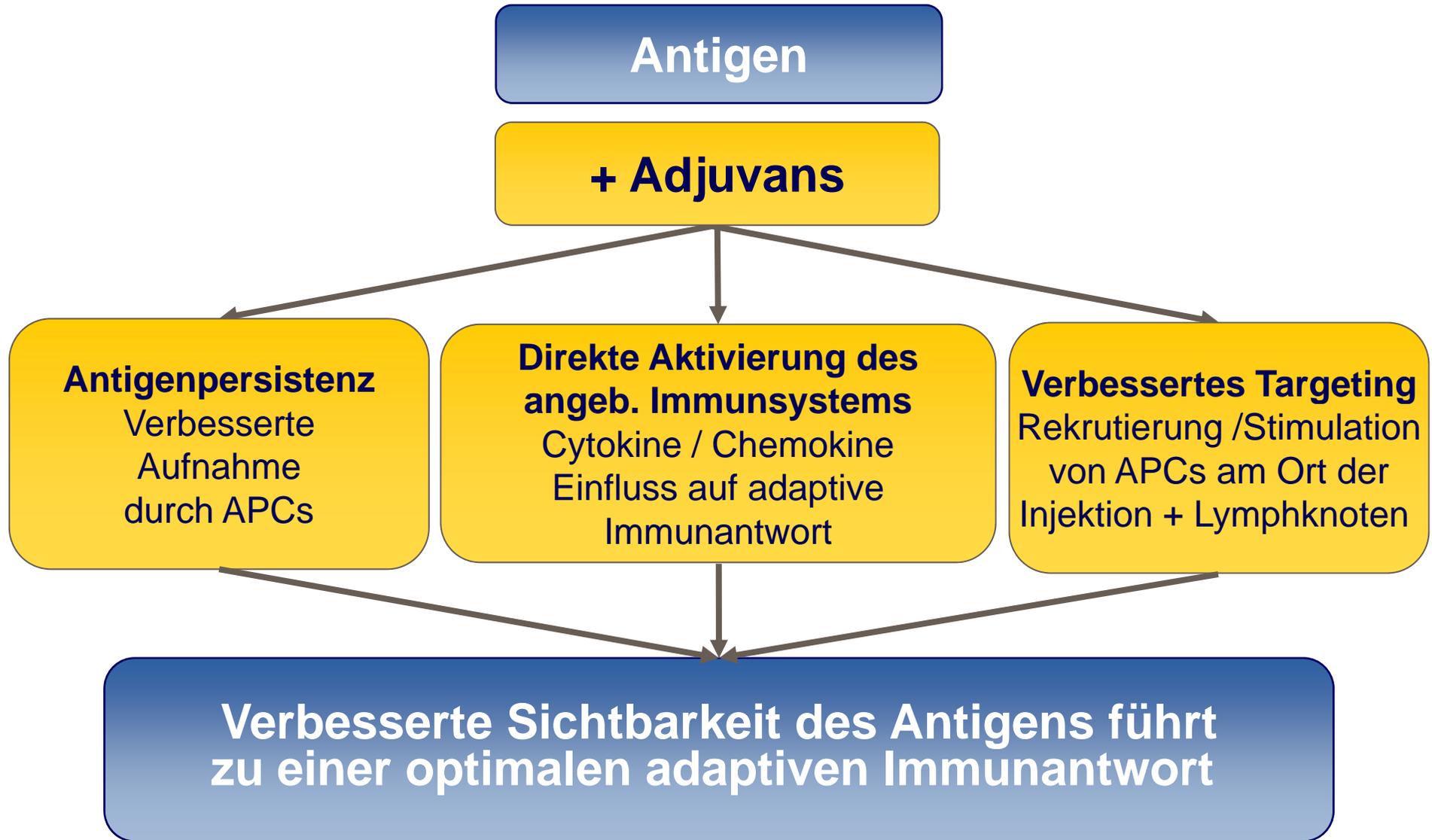
- Effektive Impfstoffe präsentieren dem angeborenen Immunsystem Antigene + geeignete Alarmsignale (intrinsisch oder als Adjuvans)
- APCs bringen Informationen über das Pathogen zu Zellen des adaptiven Immunsystems in regionalen Lymphknoten
- Die Impfung zielt darauf ab die adaptive Immunantwort zu optimieren



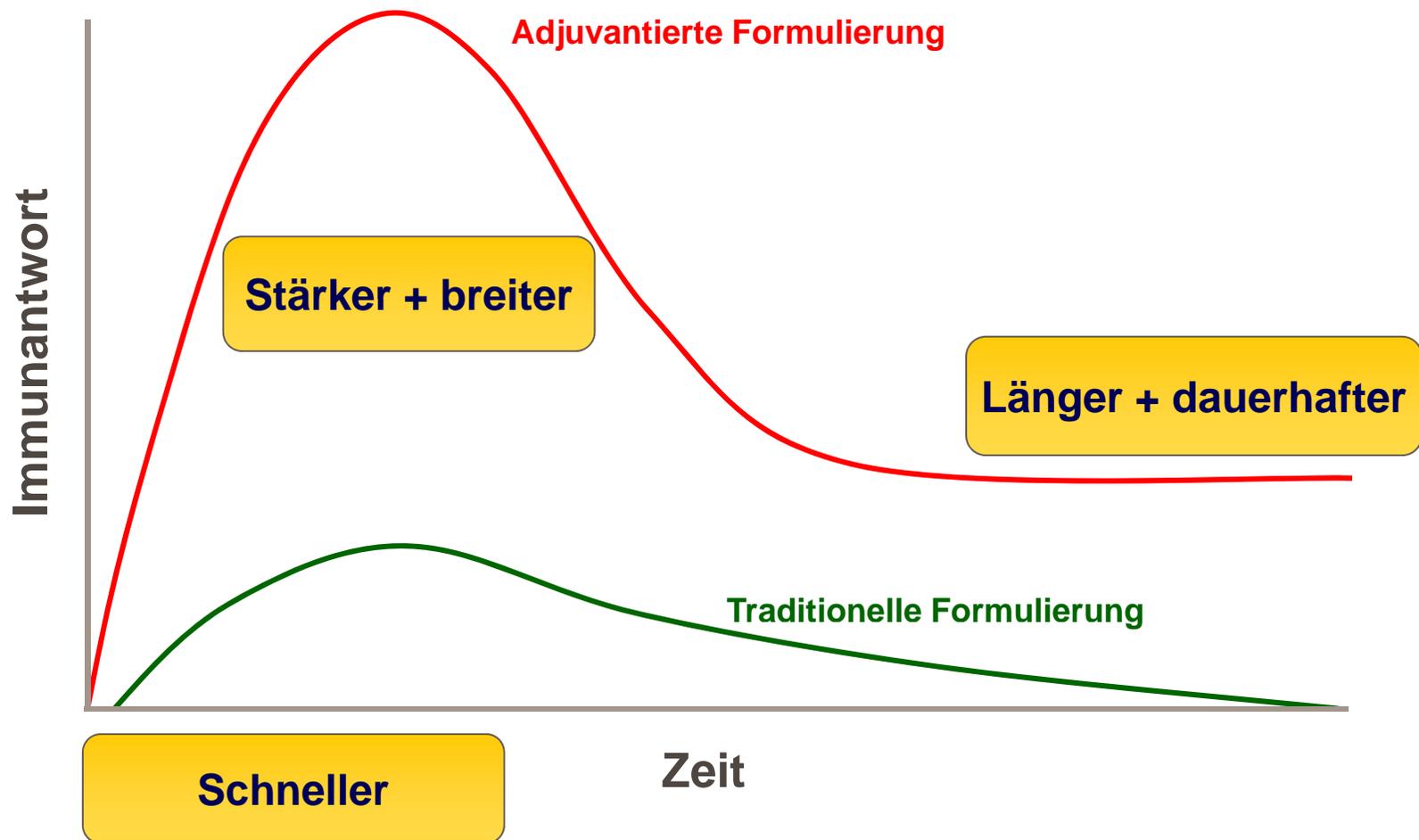
DC, dendritic cell; APC, antigen-presenting cell, CD, cluster of differentiation

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



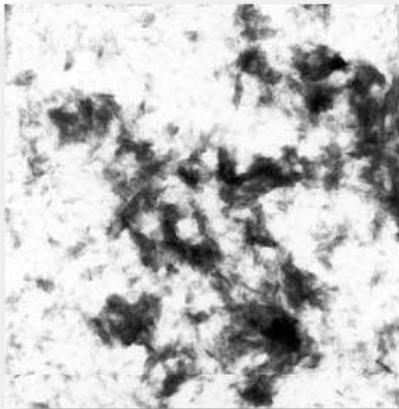
# Typische Adjuvanseffekte bei Impfungen



# Beispiele von Adjuvantien in Impfstoffen

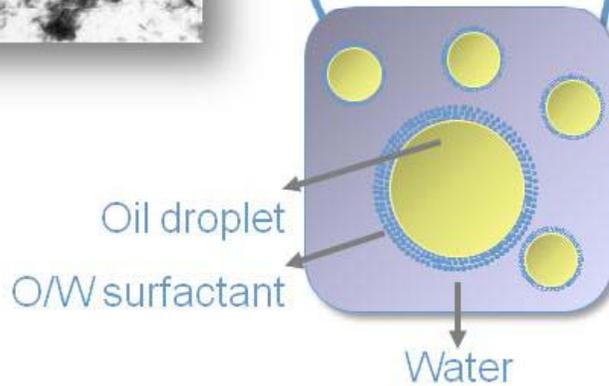
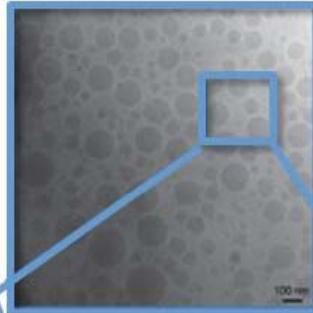
## Aluminiumsalze

Courtesy of GSK Vaccines

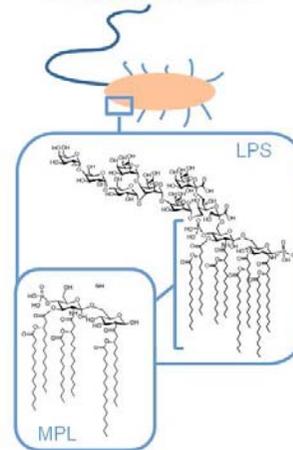


## Emulsionen

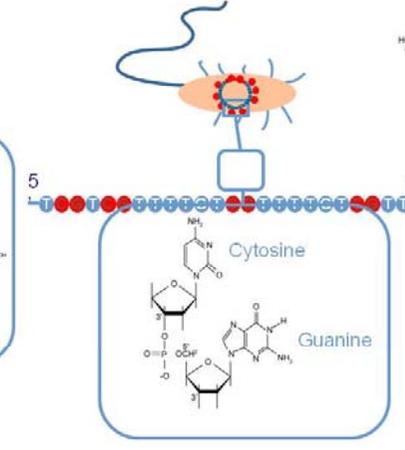
Courtesy of GSK Vaccines



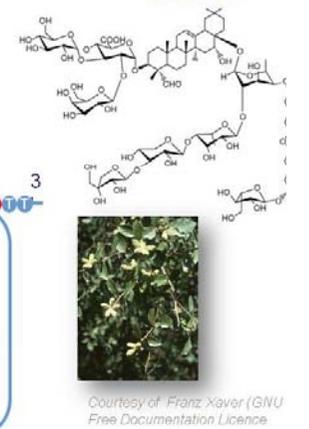
## MPL aus Bakterienzellwand



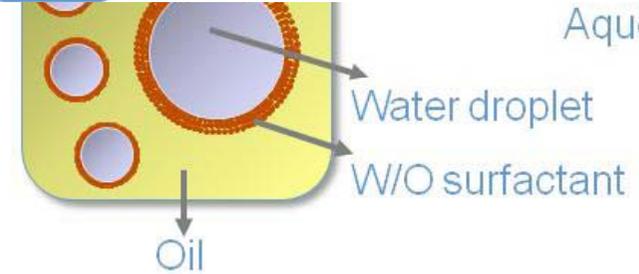
## CpG aus bakterieller DNA



## Saponin QS21 aus Pflanzen



Courtesy of Franz Xaver (GNU Free Documentation Licence)

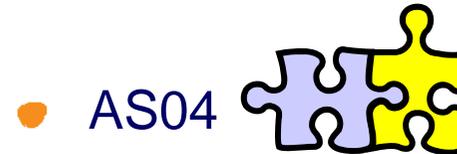
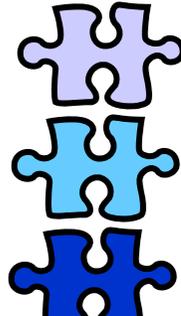


Aqueous core

# Weiterentwicklung von Adjuvantien

## Klassische Adjuvantien

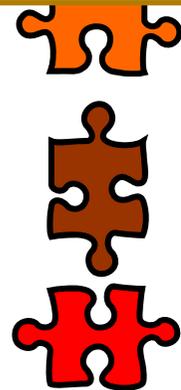
- Aluminiumsalze
- Emulsionen (Öl-in-Wasser)
- Liposomen



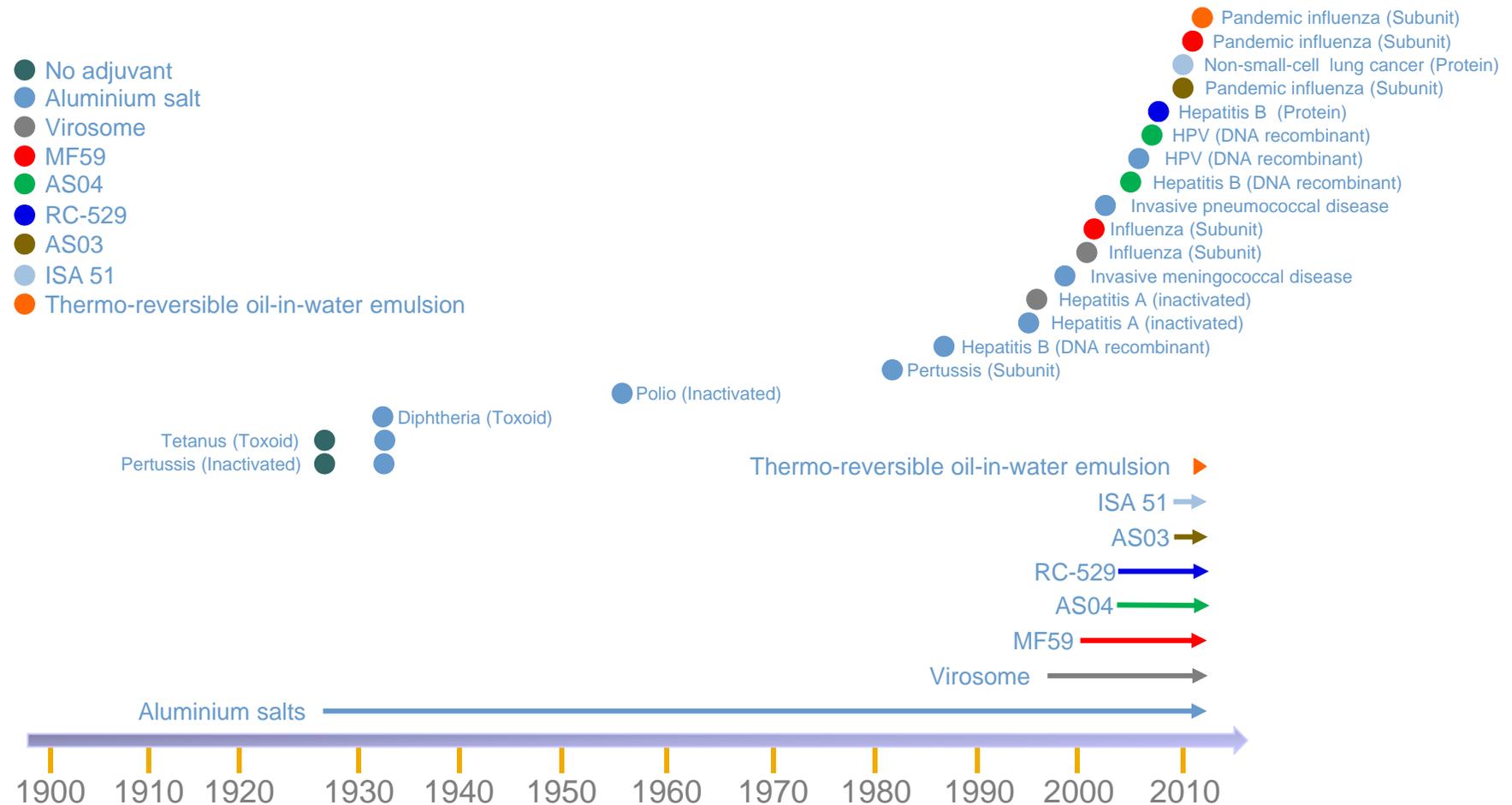
## „Adjuvanssystem“

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

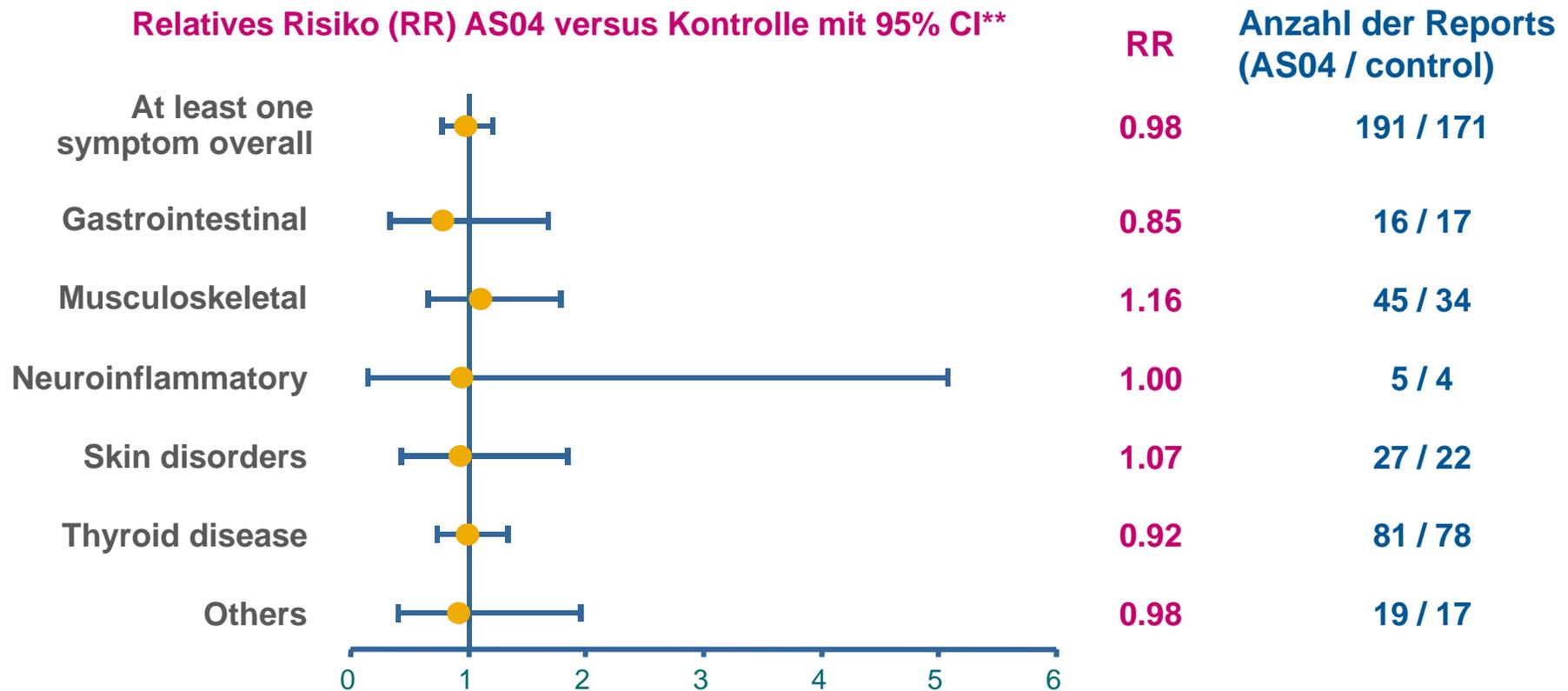
# Besondere Anforderungen an das Safety monitoring neuer Adjuvantien

- 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

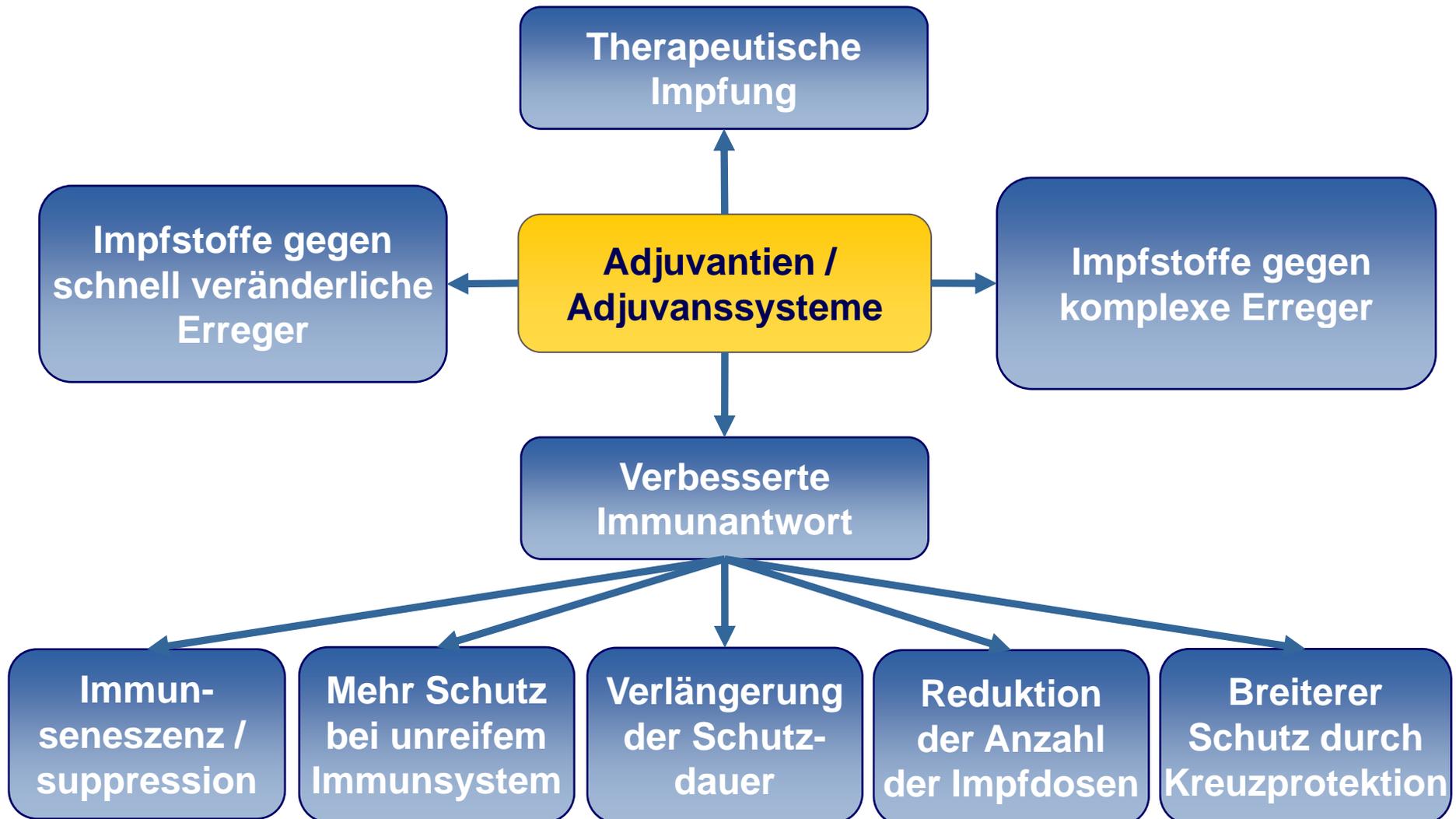
Relatives Risiko (RR) AS04 versus Kontrolle mit 95% CI\*\*



\*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