

Adjuvantien

... I'll keep you my dirty little secret  
Don't tell anyone or you'll be just another regret ...  
All American Rejects

Einführung

Die meisten modernen Arzneimittel wirken spezifisch, und häufig, wie Beta- oder H<sub>2</sub>-Blocker, rezeptor-genau. Der Goldstandards der Untersuchung dieser pharmakologischen Produkte sind prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT). Dabei werden Gruppen von Personen beobachtet, die sich nur hinsichtlich der Medikamenteneinnahme unterscheiden sollen. Auswirkungen außerhalb des intendierten spezifischen Effektes sind unerwünscht und sollten möglichst gering ausgeprägt sein.

In der Medizin werden jedoch zunehmend auch biologisch aktive Substanzen eingesetzt, die systemische Effekte auslösen sollen. Dabei handelt es sich um Substanzen, die manchmal nicht-spezifische oder auch hoch-spezifisch wirken können. Sie sollen

- generelle Immunaktivierungen auslösen,
- eine angepasste Immunantwort auf ein Impfstoffantigen oder Chemotherapeutikum verstärken,
- Immunantworten modulieren.

Die Durchführung eines RCT für diese Pharmaprodukte ist aus methodischen und ethischen Gründen schwierig. Daher erfolgt ihre Zulassung in der Regel im Rahmen von Studien, bei denen sie einer spezifisch wirkenden Substanz bereits zugefügt worden sind.



Ökosystem, Bild: Jäger , Laos 2020

Was sind Adjuvantien?

Adjuvantien werden Impfstoffen beigegeben, aber auch Medikamenten der Krebstherapie (1). Sie sollen den Transport und die Präsentation des Antigens erleichtern, die Menge des verabreichten Antigens einsparen, und die Immunantwort effektiver gestalten.

Adjuvantien können u.a. Aluminium-Salze sein, oder eine Lipid-Aluminium-Kombinationen (AS04), oder ein Öl-Wasser-Gemisch (MF59), oder Liposomen (Fett-Protein-Nucleinsäure-Gemische), oder synthetische DNA (CpG 1018) oder andere Moleküle oder Nanopartikel, an deren Oberflächen Antigen-Partikel absorbiert werden. (1, 2, 3, 4, 5) Neuere gentechnologisch hergestellte Adjuvantien passen punktgenau zu spezifischen Rezeptoren immunologischer Zielzellen, die eine immunologische Kaskade auslösen können (u.a. Toll like Receptor) (6). Die durch Adjuvantien ausgelösten systemischen Alarmierungen des Immunsystems sollen die spezifische Reaktion auf das präsentierte Antigen verbessern (7, 8, 9, 10, 11).

Funktionell wirken Adjuvantien direkt oder indirekt auf Zellen, die anderen Zellen des Immunsystems eingefangene Antigene präsentieren (Beispiel: dendritische Zellen). Dort werden Adjuvantien als molekulare Muster wahrgenommen, die üblicherweise entweder mit einer Invasion von Krankheitserregern oder einer Schädigung körpereigener Zellen einhergehen (engl. PAMP (erreger-assoziierte molekulare Muster) und DAMP (schad-assoziierte molekulare Muster)). PAMP-artige Adjuvantien wirken auf Toll-like-Rezeptoren und beeinflussen damit die antigenpräsentierenden Zellen direkt. Sie beeinflussen Stärke, Potenz, Geschwindigkeit, Dauer, Verzerrung, Breite und Umfang der adaptiven Immunität.

Adjuvantien vom Typ DAMP fördern eine lokale Entzündung: Infiltration von Immunzellen, Präsentation von Antigenen und die Reifung von Effektorzellen. Diese Klasse von Hilfsstoffen umfasst Metallsalze, Ölemulsionen, Nanopartikel (5) oder Kolloide mit komplexen, vielgestaltigen Strukturen.

Die Innovation adjuvanter Technologien entwickelt sich rasant, durch das schnell wachsende Wissen in der Immunologie, Systembiologie und der Materialwissenschaften. Die Anforderungen an Qualität, Standardisierung und Sicherheit sind bei den industriell betriebenen Adjuvantien-Entwicklungen nicht einfach. Denn die Unternehmen publizieren nur das, von dem sie glauben, dass es die Öffentlichkeit wissen dürfe, ohne das Konkurrenten daraus einen Vorteil ziehen könnten.

Noch unübersichtlicher wird es, wenn sich die Wirkungen zweier Adjuvantien (bei zwei gleichzeitig verabreichten Impfungen) aufschaukeln. Oder wenn zeitgleich andere, die Immunfunktion beeinträchtigende, Medikamente verabreicht wurden.



Ökosystem, Bild: Jäger 2020

Risiko einer nicht-spezifischen Immun-Stimulation

Prinzipiell ist jede nicht-spezifische Anregung des Immunsystems (durch Infektionen, Arzneimittel, Stress, Schadstoffe u.v.a.) mit schwer kalkulierbaren Risiken verbunden. Häufig kehrt das einmal angestoßene System anschließend in seinen Normalzustand zurück. Selten aber können sich auch schwere unerwünschte Zwischenfälle ereignen. Wie u.v.a. ein chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS) (12, 13)

Etwa 5-10% der Menschen leiden in Europa an Autoimmunkrankheiten. Die Gabe von Adjuvantien, die ein vielleicht ohnehin über-erregtes Immunsystem „wachrütteln“ sollen, erhöht zwangsläufig auch das Risiko für das Auftreten von Fehlreaktionen des Immunsystems. (14, 15, 16) Treten solche Störungen auf, werden sie oft verkannt, weil sie nur selten massiv sind und sich meist zeitverzögert ereignen, und zudem meist im Rahmen komplexer,

eigendynamischer Wechselwirkungen mit unüberschaubar vielen anderen Faktoren. (17)

## Sicherheitskontrollen bei Zusatzstoffen

Adjuvantien, die einen Immunsystemalarm auslösen, werden meist nicht (für sich alleine) in RCT's getestet. Das wäre aus ethischen Gründen schwierig, denn sie würden für die Probanden nur Risiken mit sich bringen, aber gegenüber einem Placebo keine Vorteile bieten.

Der Nutzen der Zusatzstoffe wird daher üblicherweise in Studien, die zu einer Zulassung führen sollen, in Kombination mit dem spezifisch wirkenden Agens beurteilt. Adjuvantien sind daher die einzige Substanzklasse spezifisch-wirkender Medikamente, zu denen keine "placebo-kontrollierten" Studien vorliegen.

Der Einfachheit halber werden sie manchmal auch in Zulassungsstudien den „Placebo“-Kontrollen beigemischt. Allerdings enthält dieser „Placebo“, dann nicht „Nichts“, sondern ein „Etwas“, das meist für die Nebenwirkungen verantwortlich ist. (18, 19, 20) Bei solchen nur scheinbar placebo-kontrollierten Studien wundert es nicht, dass die Impfstoffdosen nicht mehr Nebenwirkungen verursachen, als die Kontrollinjektionen. (21)

## Fazit

Nicht-spezifische Wirkungen, wie sie von Adjuvantien ausgelöst werden, können nur systematisch in Langzeit-Studien (Phase IV Studien) beobachtet werden. (22) Auf die wird aber im Rahmen der Produktvermarktung meist verzichtet.

Die nicht spezifischen Folgen der Impfens müssen aber systematisch erforscht werden. Dazu wäre es erforderlich das Pharmaunternehmen ihre internen Studien offenlegen. (23) Nach Markteinführung neuer Impfungen wären dann systematischen Langzeitbeobachtungen nötig (Phase IV Studien), die allgemeine Morbiditäts-Indikatoren erfassen würden. Diese sollten mindestens zwölf Monate andauern (24). Die üblichen Studien-Verfahren (RCT) sind dazu kaum geeignet, da sie spezifische Effekte beobachten wollen, und daher nicht-spezifische Effekte als Störfaktoren aussondern. Studiendesigns müssten also so angepasst werden, dass alle gesundheitlichen Einflüsse auf eine zu untersuchende Zielgruppe erfasst werden (25)

## Publikationen (Download)

- Jaeger H: Spezifisch wirkende Arzneimittel, die nicht-spezifische Effekte auslösen. *Mezis-News* 2020, 1:9-12
- Jaeger H: Die Entwicklung des Ökosystems Mensch. *Internistische Praxis* 2019, 61(39)373-383
- Jaeger H: Das Mikrobiom und die Immunentwicklung des Neugeborenen. *Gynäkologische Praxis* 2018, 43:138-145

## Links

- Vortrag „Nicht-spezifische impfwirkungen“: Peter Aaby 2019 , Web-Site: Bandim-Project, Kommentar 1: Vaccines Reimagined, *Scientific American*, June 2019, page 54-61 , Kommentar 2: „Vaccines – an unresolved story in many ways“ *Science DK* 27.12.2019 ,
- Vortrag „Auto-Immunity“: Yehuda Shoenfeld 2018, Buch: *Mosaic of Autoimmunity*, 2019, ISBN: 9780128143070 , Kongress: *Auto-Immunity 2020* , Kritik an Y. Shoenfeld: „For better science“ 26.06.2019
- Pandemrix®-2009: Publikationen Doshi 2018 , Ahmed 2017, Vortrag: Iran Ahmad: *Overview of Narcolepsy and Diagnosis*, 17.02.2019
- Mehr zu Impfungen

## Literatur

1. Mortezaee K et al (2019) Boosting immune system against cancer by melatonin: A mechanistic viewpoint, *Life Sciences*, 238, p 116960, [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
2. Wen Y et al: Alum (2016): an old dog with new tricks. *Emerging Microbes and Infections* 5, p e25
3. Lee M (2016) Current status of synthetic hemozoin adjuvant: A preliminary safety evaluation. *Vaccine* 34, p 2055–2061
4. Schmidt S.T. et al (2016): Liposome-Based Adjuvants for Subunit Vaccines (2016) Formulation Strategies for Subunit Antigens and Immunostimulators. *Pharmaceutics*, 8, p 7
5. Zheng J et al (2019) Adjuvants and delivery systems based on polymeric nanoparticles for mucosal vaccines, *International Journal of Pharmaceutics*, 572, p 118731, [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
6. Rammensee HG (2019) *A new synthetic toll-like receptor 1/2 ligand is an efficient adjuvant for peptide vaccination in a human volunteer* *Journal for Immuno-Therapy of Cancer*, 7, p 307,



<https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-019-0796-5>

7. Leroux-Roels G (2010): Unmet needs in modern vaccinology adjuvants to improve the immune response, *Vaccine*, 28, p C25-C36
8. Reed SG (2013) Key roles of adjuvants in modern vaccines, *Nature Medicine*, 19(2) p 1597-1608
9. Bradford et al (2015) : Polyionic vaccine adjuvants: another look at aluminum salts and polyelectrolytes *Clin Exp Vaccine Res* 2015;4:23-45
10. Lei Y et al (2019): Application of built-in adjuvants for epitope-based vaccines. *PeerJ.*, 6: p e6185
11. Hayat G et al (2019): Nanovaccine: A novel approach in immunization *Journal of cellular physiology*, doi 10.1102 / jcp.28120
12. Sharif K et al (2018) On chronic fatigue syndrome and nosological categories *Clinical Rheumatology.*, 37(5) p 1161-1170
13. Sharif K et al (2018) The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association. *Autoimmun Rev.* 17(10) p 967-983
14. Tervaert JW (2018) *Autoimmunity Reviews* 2018 17(12) p 1259-1264, [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
15. Batista-Duharte A et al. (2014): Systemic immunotoxicity reactions induced by adjuvanted vaccines, *Int Immunopharmacology* 20, p 170-180
16. Watad A (2018) The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clinical rheumatology* 2018 37(2) p 483-493
17. Frattarelli D (2005): Adverse drug reactions and avalanches: Life at the edge of chaos. *J Clin Pharmacol* 45, p 866-871
18. Villa LL et al. (2005) Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial, *Lancet Oncol* 2005 6(5):271-278
19. Villa LL et al. (2006) High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up, *Br J Cancer.* 95(11) p 1459-1466
20. FUTURE II Study Group (2007) Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions, *NEJM*, 356, p 1915-1927
21. Jørgensen L et al (Cochrane Nordic) (2018) The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence based medicine*, 10.1136/bmjebm-2018-111012
22. Aaby,P et al (2018) Evidence of Increase in Mortality After the Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine to Children Aged

6-35 Months in Guinea-Bissau: A Time for Reflection? *Frontiers in public health* 6, p 79

23. Doshi P et al. (2012) Clinical study reports of randomised controlled trials: an exploratory review of previously confidential industry reports. *BMJ Open* 2, 3(2) p e002496  
<https://bmjopen.bmj.com/content/3/2/e002496>
24. Nolte S.H. (2018): Impfen im Spannungsfeld zwischen Zielerkrankungen und den spezifischen Auswirkungen auf die allgemeine Gesundheit., *Päd Praxis* 90 p1-7
25. Relton C (2010): Rethinking pragmatic randomised controlled trials: introducing the “cohort multiple randomised controlled trial” design *BMJ* 2010; *BMJ* ; 340 p 963-967