

Eine Zecke der Spezies *Ixodes ricinus* (Gemeiner Holzbock) im Nymphen-Stadium. In seinem Darm kann das Spinnentier gefährliche Fracht beherbergen: *Borrelia burgdorferi*, den Erreger der Lyme-Borreliose. (Foto: Baxter)

**Warum es weltweit keinen
Borreliose-Impfstoff mehr gibt**

Das verhinderte Vakzin

■ Drei deutsche Wissenschaftler haben den bisher einzigen Impfstoff gegen die Lyme-Borreliose entwickelt. Doch das lang ersehnte Serum verschwand wieder aus den Apothekenregalen. Eine Geschichte darüber, was die Entscheidungen der Pharmakonzerne bestimmt.

Der Tag, an dem sich im Leben des Hermann Zielke alles änderte, lässt sich nicht mehr genau festmachen. Irgendwann im Juni 1991 muß es gewesen sein. Vielleicht hob Zielke – seit 16 Jahren Universitäts-Angestellter – gerade ein Pflanzloch aus. Oder er stutzte wuchernde Sträucher zu recht. Sicher ist nur: Zielke ahnte nicht, was im hinteren Teil des Regensburger Botanischen Gartens geduldig auf ihn wartete. Vermutlich streifte der 51-jährige dann jenen Grashalm, auf dem das *Ixodes ricinus*-Exemplar saß. Durch die Erschütterung wurde es aufmerksam und ließ sich sofort fallen. Das winzige Spinnentier scheint es dann geschafft zu haben, sich an Zielkes Haut festzuklammern und seinen Stechapparat in die Haut des ahnungslosen Universitätsgärtners zu bohren. Es spuckte betäubende Substanzen in die kleine Wunde, die dafür sorgten, dass der Stich unbemerkt blieb – so unbemerkt wie zuvor seine Anwesenheit im hohen Frühlingsgras. Als der heimliche Blutsauger seinen Wirt nach vermutlich einer Woche wieder verließ, ahnte Zielke nicht, welch verhängnisvollen Begleiter in seinem Körper zurückblieben.

So ungefähr könnte es gewesen sein, damals im Sommer 1991.

Ortswechsel. Wir verlassen Bayern und begeben uns ins Südbadische, in die Breisgau-Metropole Freiburg. Es ist schwül-heiß hier im Industriegebiet Nord, wo sich hinter alten Ahornbäumen ein gräulicher Betonbau aus den Endfünfzi-

gern versteckt. Georges Köhler, der verstorbene Nobelpreisträger und berühmteste Freiburger forschte hier im Max Planck-Institut für Immunbiologie.

Nun schreiben wir Juli 2004, und hinter einer Glastür im zweiten Stock gestikuliert leidenschaftlich ein Mann mit eindrucksvollem Schnauzbart, braungebrannt und schätzungsweise Ende 40. Markus Simon ist aufgebracht, wild schlingert ihm das Band mit der Lesebrille um den Hals. Immer wieder deutet der Molekularbiologe auf den kleinen Plexiglasblock vor sich, darin eingegossen ein Glasfläschchen mit rotem Deckel. Der Regensburger Gärtner Zielke und der südbadische Biologe Simon – sie wissen nichts voneinander und doch verbindet sie der Inhalt dieses kleinen Fläschchens: Es enthält den letzten Rest des weltweit einzigen Impfstoffs gegen die von Zecken übertragene Lyme-Borreliose.

Einige Tröpfchen, Millionen schwer

Um diesen Impfstoff geht es in dieser Geschichte. Um ein paar unscheinbare Tröpfchen, deren Entwicklung zig Millionen kostete. Und um die 50.000 oder 100.000 Menschen, die in den Industrieländern jedes Jahr nicht mehr an Borreliose erkranken müssten. Wenn sie Simons Vakzin rechtzeitig bekommen hätten. Müssten, würden, hätten: Dies ist eine Konjunktiv-Geschichte.

„Gelenkentzündungen, stechende Muskelschmerzen, Gehirn- und Nervenschäden, lebenslange Herzprobleme“. Simon zählt auf, was Borreliose-Patienten plagt. Er hätte ein Patentrezept dagegen. Es hat die Nummer EP643974B und liegt vor ihm auf dem Schreibtisch: Zusammen mit zwei Kollegen begann er 1988, einen Borreliose-Impfstoff zu entwickeln. Ein vorbeugendes Vakzin gegen die damals weithin unbekannt, bakterielle Zeckenbisskrankheit. „Es gab mehrere Teams“, sagt er, „vor allem in Amerika, aber wir waren am schnellsten.“

Simon greift nach dem Fläschchen, in dem sich 30 Milliliter LYMERIX befinden. Ein zehntel Fingerhut einer farblosen Flüssigkeit, in der einige hunderttausend iden-

tische Eiweißmoleküle gelöst sind: rekombinant in *E. coli* hergestellte Oberflächenantigene des Borreliose-Erregers. 30 Milliliter sind die für vorbeugende Schutzimpfungen empfohlene Einmaldosis – ein schützendes Tröpfchen für Borreliosegefährdete Menschen.

Für solche wie den Gärtner Hermann Zielke. Drei Wochen, nachdem dieser beim Duschen einen rätselhaften roten Fleck auf der Hüfte entdeckt hat, stolpert er im Botanischen Garten weinend auf einen Arbeitskollegen zu. Zielke spürt seine Beine nicht mehr, er hat Todesangst. Der erschrockene Kollege bringt ihn heim. Noch in der gleichen Nacht – die Schmerzen sind stärker geworden – humpelt Zielke in die Notambulanz des seiner Wohnung gegenüberliegenden Hospitals.

Die Ärzte entdecken Borrelien-typische Antikörper in seinem Blut, doch für eine Antibiotika-Therapie ist es viel zu spät. Längst haben die Eindringlinge Zielkes Körper überschwemmt, haben sich in seinen von Medikamenten schwer erreichbaren Gelenken eingenistet. Monatlang spielt das Immunsystem des Malträtierten verrückt, der zuvor kerngesund liegt acht Wochen in der Neurologischen Klinik und schluckt Cortison gegen die schmerzhaften Entzündungen.

Foto: Köppelle

Die unheimliche Krankheit

„Ich konnte nicht mehr gehen, ich konnte nicht mehr sprechen“, sagt Zielke. Seine zuvor gestochene scharfe Handschrift wird zu unleserlichem Gekrakel, er entwickelt Angstzustände, ist unkonzentriert und vergesslich. Erst nach jahrelanger Behandlung darf der mittlerweile Schwerbehinderte wieder arbeiten, allerdings nur im Sitzen. „Die Ärzte wollten, dass ich die Rente beantrage“, empört er sich. „Verstehen Sie? Mit 51 die Rente!“ Er ringt nach Worten. „Ich wollte doch arbeiten, der Beruf machte mir Freude“, sagt er dann leise. Von einer Krankheit namens Lyme-Borreliose habe er vor dem Sommer 1991 nicht gehört. Simons Impfstoff wird erst in sieben Jahren einsatzbereit sein.

Für den Max-Planck-Forscher ist die Unwissenheit der Bevölkerung nichts Neues. „Da draußen“, sagt er und deutet aus dem Fenster, auf die sich abzeichnende Schwarzwald-Silhouette, „da draußen wimmelt es von Borrelien. 30 Prozent Durchseuchung hat man in den Wäldern rund um Freiburg festgestellt, in manchen Gegenden der USA ist sogar jede Zecke mit dem Erreger infiziert.“ Lakonisch meint er: „Wenn es warm und schwül ist, vermehren sich die Viecher wie verrückt – und die Borrelien in ihnen gleich mit.“

Der Präventiv-Impfstoff LYMERix sollte verhindern, dass es überhaupt zu einer Ansteckung kommt. Nach einer erfolgreichen Großstudie gelangte das Präparat 1999 auf den US-Markt, wenig später sollte ein europäischer Impfstoff folgen. Doch dazu kam es nicht mehr. Am 25. Februar 2002 sind zehn Jahre Forschung Makulatur; der Pharmakonzern Glaxo SmithKline (GSK) lässt das Vakzin aus Amerikas Apothekenregalen entfernen.

Simon glaubt zu wissen, warum sich GSK von LYMERix zurückzog. Sein Erklärungsversuch beginnt 1988 in Freiburg.

Rückblende: Sommer 1988

In diesem Jahr durchstreifen der Biologe Markus Simon und sein Doktorand Ulrich Schaible, bewaffnet mit Bettlaken und Sammelglas, das schwüle Kapplertal bei Freiburg. Simon und seine Heidelberger Kollegen Rainer Wallich und Michael Kramer haben die noch unerforschte Krankheit Lyme-Borreliose ins Visier genommen: „Wir dachten uns relativ blauäugig – hey, das ist was ganz Neues, da könnte man doch was machen“. An einen Impfstoff denkt zunächst niemand.

Das Trio will herausfinden, wie das menschliche Immunsystem gegen Oberflächenstrukturen von Borrelienzellen reagiert. Pure Grundlagenforschung sei das

gewesen, so Simon. Als Modellorganismus müssen immungeschwächte Mäuse erhalten: Doktorand Schaible schneidet unter dem Binokular die im Auwald gesammelten Zecken auf, spült die im Darm lebenden Borrelien heraus und vermehrt die Erreger. Dann infizieren die beiden ihre Labormäuse: Die Nager bekommen dicke Gelenke.

Das mysteriöse Lipoprotein OspA

Nun beginnen die eigentlichen Experimente: Welche Waffen des Immunsystems schützen besser vor der Krankheit als andere? Im darauf folgenden Jahr 1989 werden die Forscher auf ein Lipoprotein namens OspA aufmerksam. Es sitzt auf der Außenseite von Borrelien.

„Dieses Oberflächen-Antigen von *Borrelia burgdorferi*“, erzählt Simon, „kurbelte in unseren Mäusen die Antikörperproduktion enorm an.“ Noch viel bemerkenswerter ist, dass sich die gegen OspA gerichteten Antikörper als besonders schützend erweisen. Simon: „Unsere rekombinant hergestellten Antikörper konnten die gesamte Infektion verhindern.“

Selbst wenn die Forscher extreme Erregermengen – testweise bis zu zehn Millionen Borrelienzellen! – in die Nager spritzen, bleiben diese von nun an gesund. Das Verblüffende: Die OspA-Antikörper attackieren die Borrelien außerhalb des menschlichen Körpers, sie gelangen zusammen mit dem gesaugten Blut in die Zecke und machen dort den Borrelien den Garaus.

Bei Simon, Wallich und Kramer macht es „klick“: Was in der Maus geht, sollte doch auch im Menschen... – „Spätestens jetzt wollten wir in Richtung Impfstoff gehen“, erinnert sich Simon. Völlig unerwartet hatte sich die Tür zur industriellen Anwendung geöffnet. Geschickte Arbeitsteilung treibt die Forschung voran: Kramer entwickelt serologische Nachweis-Assays, Wallich kloniert mehrere Borrelien-Gene und Simon verfeinert sein Mausmodell. Die drei kommen mit Riesenschritten voran.

SmithKline kommt mit ins Boot

GI, die Patentverwertungsagentur der Max-Planck-Gesellschaft (MPG), hilft beim Erledigen der Formalitäten, und

Hintergrund: Der Parasit steckt im Parasiten

Die Tricks von *Borrelia burgdorferi*

US-Örtchen Lyme (bei New York), in dem sie 1976 erstmals beobachtet und wenig später vom US-Mediziner Allan Steere beschrieben wurde.

Borreliose beginnt unmerklich

Erst ein bis zwei Tage, nachdem die Zecke zugestochen hat, wandern Borrelien aus dem Zeckendarm in den Blutkreislauf. Oft wehrt dann das menschliche Immunsystem die Attacke ab, ohne dass der Patient etwas bemerkt – lediglich Antikörper (bei Borreliose bis zu 20 Jahre lang nachweisbar) zeugen dann noch von einer überstandenen Infektion. In anderen Fällen lösen die kleinen Schraubendreher teils heftige Immunreaktionen aus, erkennbar zunächst an der sogenannten „Wanderröte“ auf der Haut.

Borreliose ist laut herrschender Lehrmeinung gut behandelbar, weiß der Regensburger Neuroimmunologe Andreas Steinbrecher: „In den allermeisten Fällen sind Patienten mit akuter Borreliose nach einer zweiwöchigen Behandlung mit dem richtigen Antibiotikum geheilt“ – auch wenn sich die Übeltäter gerne in schwer zugänglichen Gelenkknorpeln oder im Herzmuskel einnisten.

Wird eine Borreliose jedoch zu spät erkannt, können lebenslange Herz- und Gelenkschäden (Arthritis), Nervenstörungen oder chronische Augenentzündungen die Folge sein. Mehr als 100.000 Deutsche sollen bereits an einer zu spät diagnostizierten und dann chronisch gewordenen Borreliose leiden. Genaue Zahlen sind nicht zu bekommen: Borreliose ist nicht meldepflichtig. -WK-

Borrelien sind Bakterien, die zur Familie der Spirochaeten gehören. Ihr bekanntester Vertreter *Borrelia burgdorferi* ist einen hunderstel Millimeter lang, sieht aus wie ein miniaturisierter Mixquirl (siehe Foto) und wohnt im Zeckendarm, wo er am Nahrungsbrei schmarotzt. Entdeckt wurden die mikrobiellen Parasiten vom US-Schweizer Willy Burgdorfer, der 1981 eine Zecke von Long Island unter dem Mikroskop untersuchte. In seiner berühmt gewordenen Science-Veröffentlichung (*Lyme disease – a tick-borne spirochetosis?*) sprach der Mikrobiologe 1982 erstmals den Verdacht aus: Sind Bakterien die eigentlichen Verursacher der Lyme-Krankheit?

Zwei Jahre später untersuchte Burgdorfers Arbeitsgruppe Blut und Nervengewebsflüssigkeit von Lyme-Patienten. Die Forscher beobachteten fasziniert, wie dutzende kleiner Schraubendreher unter dem Objektiv ihres Mikroskops vorbei ruderten. Bald galt als erwiesen, dass die bis heute selbst von Ärzten oft nicht erkannte Lyme-Krankheit tatsächlich von Borrelien verursacht wird. Benannt hat man die Bakterieninfektion nach dem

bereits 1989 reicht das Team die erste Patentschrift ein – damals ein Novum im Biotech-Spätzunderland Deutschland. Die einheimische Pharmaindustrie ist nicht interessiert, doch der britische Pharmakonzern SmithKline-Beecham (heute: GlaxoSmith-Kline, GSK) erwirbt für einige hunderttausend Mark eine Option auf die Patente der Deutschen. 1990 beginnt eine sechsjährige, laut Simon „sehr fruchtbare“ Zusammenarbeit. Zunächst wird ein Impfstoff speziell für die USA entwickelt – das Land, in dem in den 80ern die „Lyme-Disease“ entdeckt wurde.

Startschuss für Europa-Vakzin

Gleichzeitig laufen Vorbereitungen für ein „europäisches“, breiter wirkendes Vakzin. Denn hierzulande existieren, im Gegensatz zu den USA, gleich drei verschiedene Erreger-Subspezies mit den entsprechenden OspA-Varianten. Auch dieser „trivalente“ Impfstoff erzielt in den ersten klinischen Tests hervorragende Ergebnisse.

Welche Summen zwischen 1988 und 1998 in die Vakzinentwicklung investiert wurden, darüber will heute keiner mehr Auskunft geben. GSK blockt alle diesbezüglichen Anfragen ab. Und der sonst so redselige Max-Planck-Forscher Simon wird plötzlich wortkarg, wenn das Gespräch finanzielle Themen streift. Medikamentenentwicklung ist teuer. Mehrere 100 Millionen Euro kostet es normalerweise, ein neues Vakzin durch die klinischen Studien zu schleusen. Um ähnlich viel könnte es auch beim Lyme-Vakzin gegangen sein.

Doch das eigentlich Merkwürdige passiert 1998.

In diesem Jahr endet die entscheidende klinische Studie an 10.936 Versuchspersonen. Der Impfschutz ist hervorragend, die beobachteten Nebenwirkungen sind minimal. Versuchsleiter Allan Steere, der renommierte Borreliose-Experte, veröffentlicht die Ergebnisse am 23. Juli im *New England Journal of Medicine* („Vaccination against Lyme disease with recombinant B. burgdorferi outer-surface lipoprotein A“).

Bereits im Dezember erteilt die strenge Bundesbehörde FDA dem neuen Impfstoff die US-Zulassung, Marktexperten errechnen Umsatzpotenziale von bis zu 500 Millionen Dollar. Bei den Erfindern Simon, Wallich und Kramer knallen die Sektkorken. Wenige Wochen später erhält das Trio in Bamberg den mit 100.000 Mark dotierten Robert-Pfleger-Preis „für herausragende Ergebnisse der medizini-

schen Forschung“.

Doch dann ziehen dunkle Wolken auf. Ursache ist eine *Science*-Publikation, die Studienleiter Steere ebenfalls im Juli 1998 veröffentlicht hatte. Deren Daten lassen nur eine Deutung zu: Der Vakzin-Wirkstoff, das rekombinant hergestellte OspA, kann bei Menschen, die einen genetischen Subtyp namens HLA-DR4+ tragen, Autoimmun-Erkrankungen auslösen.

Die Idylle zerplatzt

„Humbug“, erregt sich Simon heute, „totaler Unsinn!“ Steere habe unsinnige theoretische Gedankengebäude errichtet und bei späteren Experimenten mit abstrus hohen Konzentrationen gearbeitet; Konzentrationen, die im menschlichen Organismus nie auch nur annähernd erreicht würden. Zudem seien die beunruhigenden *Science*-Spekulationen des Mediziners, LYMERix habe autoimmun-reaktives Potenzial, längst widerlegt. Was Simons Argumentation stützt: Nicht einmal die FDA ließ sich von Steeres nachgeschobenen Daten beeindrucken. Die Zulassungsbehörde hat nie ernstlich erwogen, LYMERix vom Markt zu nehmen.

Das erledigt schließlich GSK höchstpersönlich. Denn eine Legende ist geboren – die Legende vom gefährlichen Borreliose-Impfstoff, der mehr schadet als nützt. 1999 erwirtschaftete GSK mit LYMERix völlig unbefriedigende 42 Millionen Dollar, im Jahr darauf nur mehr 15 Millionen. 2001 schließlich lässt sich kaum noch jemand gegen Borreliose impfen. Dafür betreten US-Anwälte die Szenerie, schieben ange-

lich schwer geschädigte Impflinge öffentlichkeitswirksam auf Rollstühlen in Gerichtssäle und bereiten für 350 Mandanten Millionenklagen vor. Ihre Argumentation fußt auf dem 1998er- *Science*-Paper von Allan Steere.

Dem Hersteller wird der Boden zu heiß – für ein Medikament, das keiner mehr kauft, will man kein Risiko eingehen: Am 25. Februar 2002 nimmt GSK seinen Impfstoff LYMERix „freiwillig“ vom Markt und stoppt gleichzeitig das für den europäischen Markt vorgesehene, trivalente Vakzin, das erfolgreich die zweite klinische Phase überstanden hat. Kein einziger der angeblichen Impfschäden wird sich später erhärten lassen.

Thema abgehakt. Oder?

Es ist heiß im Freiburger Industriegebiet Nord, im Betonbau hinter den alten Ahornbäumen. Simon sitzt in Büro 1.301 und zuckt mit den Achseln. „Das Thema Borreliose-Impfstoff hat sich auf lange Zeit erledigt. Da traut sich kein Unternehmen mehr ran.“

Ein zweiter Anlauf? Kramer hat sich längst zurückgezogen, er arbeitet heute als freiberuflicher Berater für Biotechfirmen. Simon und Wallich hingegen sind noch dran am Thema. Seit 2001 haben sie ein gutes Dutzend Fachartikel zur Lyme-Borreliose veröffentlicht, derzeit erforschen die beiden die immunologischen Ursachen der Arthritis-Entstehung.

Simon lächelt hintergründig. „Ich bin 59“, sagte er. „Man sollte niemals nie sagen.“

WINNI KÖPPELLE