



Spotlight

Impfstoffe werden zur Bekämpfung eines Darmvirus eingesetzt

Neue Impfstoffe verhindern eine potentiell tödliche Durchfallerkrankung bei Kleinkindern

Fast jedes Kind auf der Welt ist beim Erreichen des fünften Lebensjahrs mit dem Rotavirus infiziert. Dieses häufig vorkommende Pathogen kann eine Vielzahl an Symptomen verursachen – von leichten Magen-Darm-Beschwerden bis zu der als akute Gastroenteritis bezeichneten Diarrhöerkrankung, die zu Austrocknung führen kann. Obwohl selbst die schwersten Fälle der Krankheit normalerweise durch Zuführung von Flüssigkeiten oder Elektrolyten relativ leicht zu behandeln sind, sind Rotaviren jährlich für den Tod von 600.000 Kindern verantwortlich, zumeist in Entwicklungsländern, wo der Zugang zu medizinischer Versorgung begrenzt ist. Ca. 5 % aller Kindessterbefälle weltweit sind auf dieses Virus zurückzuführen. Wenn Organisationen wie die in Seattle ansässige gemeinnützige Organisation Program for Appropriate Technology in Health (PATH) mit verantwortlichen Politikern in Entwicklungsländern zusammentreffen um über das Rotavirus zu diskutieren, stellt sich jedoch oft heraus, dass viele noch nie davon gehört haben. Derartige Treffen sind der erste Schritt um die Einführung von zwei neuen Impfstoffen vorzubereiten, die die tragischen Konsequenzen dieser Virusinfektion verhindern könnten.

Trotz zahlreicher Rückschläge mit einem früheren Rotavirus-Impfstoff, der aufgrund von Sicherheitsbedenken plötzlich vom Markt genommen werden musste, führten die andauernden Bemühungen der Impfstoffhersteller GlaxoSmithKline (GSK) und Merck Anfang diesen Jahres zum Erfolg. In klinischen Versuchen konnte gezeigt werden, dass die Rotavirus-Impfstoffe beider Unternehmen hoch effektiv bei der Prävention schwerer Gastroenteritis bei

Kleinkindern sind und nicht mit ähnlichen Sicherheitsbedenken in Zusammenhang gebracht werden können.

„In Anbetracht der Herausforderungen und des enormen Ressourcenbedarfs ist es fantastisch, dass wir nun tatsächlich zwei neue Produkte haben“, sagt Umesh Parashar, ein medizinischer Epidemiologe an den US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seine Begeisterung für diese Impfstoffe wird lediglich durch eine Tatsache abgeschwächt. Bisher ist keiner der Impfstoffe in Wirksamkeitsversuchen in Afrika oder Asien getestet worden. Daher ist unklar, ob sie die gleiche Wirksamkeit bei der Prävention schwerer Erkrankungen in diesen Populationen haben, wie sie in den bereits abgeschlossenen Phase III-Versuchen mit Kleinkindern aus den USA, Europa und Lateinamerika angedeutet wurde. „Das bleibt derzeit die wichtigste wissenschaftliche Frage“, sagt Parashar.

Es gibt Hinweise darauf, dass die durch oral verabreichte Impfstoffe induzierte Immunreaktion in den Populationen der Entwicklungsländer geringer ist. Versuche dort zeigten einen Bedarf an zusätzlichen Dosen an oralem Polio-Impfstoff um eine äquivalente Immunität zu erzielen, und sowohl der Cholera-Impfstoff als auch frühere Versionen von Rotavirus-Impfstoffen erwiesen sich in diesen Gebieten als weniger effektiv. Vor der Einführung weltweiter Impfprogramme gegen Rotaviren müssen neue Rotavirus-Impfstoffe also unbedingt auch in diesen Gebieten getestet werden.

GSK hat bereits mit zwei Versuchen in Malawi und Südafrika begonnen und Merck plant den Beginn von Versuchen noch vor Jahresende an noch nicht bestimmten Standorten in Afrika und Asien. Alle Versuche werden in Kooperation mit PATH durchgeführt. Obwohl die Ergebnisse dieser Studien nicht vor 2009 erwartet werden, haben Organisationen wie die Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI), PATH, die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und CDC bereits Initiativen zur Beschleunigung der Tests und der Einführung des Rotavirus-

Impfstoffs in den am stärksten von schwerer Gastroenteritis betroffenen Ländern ergriffen.

Der Übeltäter

Es gibt auf der Welt zahlreiche verschiedene Serotypen von Rotaviren. Glücklicherweise werden aber mehr als 80 % der mit Rotaviren zusammenhängenden Erkrankungen von nur vier dieser Serotypen hervorgerufen. Rotaviren werden oral übertragen und können Durchfall und Erbrechen verursachen, die dann zu der oftmals raschen und starken Austrocknung führen. In Entwicklungsländern mit begrenztem Zugang zu schneller medizinischer Versorgung führen Rotaviren bei durchschnittlich einem von 200 infizierten Kindern zum Tode.

Die schwerwiegenden Folgen eines derart häufig vorkommenden Virus brachte die Forscher zunächst dazu, an der Entwicklung eines Impfstoffs, der die Infektion vollkommen verhindern sollte, zu arbeiten. Dies änderte sich jedoch, als Studien zur natürlichen Infektion zeigten, dass Kinder, die sich mehrmals mit dem Virus infizieren, eine gewisse natürliche Immunität entwickeln, die zwar nicht in der Lage ist sie gänzlich vor künftigen Infektionen zu schützen, aber das Risiko einer schweren Erkrankung zu verhindern vermag. Nach einer zweiten Infektion ist die Wahrscheinlichkeit sehr gering, dass ein Kind je an schwerer Gastroenteritis erkrankt. „Die Bemühungen konzentrierten sich fortan auf die Entwicklung eines Impfstoffs, der diese Wirkung imitieren konnte“, sagt Parashar.

In dieser Ausgabe

Spotlight

- **Impfstoffe werden zur Bekämpfung eines Darmvirus eingesetzt**

Nachrichten aus aller Welt

- **G8-Staaten versprechen Unterstützung für HIV-Präventionsstrategien**
- **HIV-Testprogramme in Afrika kommen in Schwung**
- **Neue Finanzmittel für AIDS-Impfstoffforschung**

Primer

- **Hintergrund: HIV-Clades**

Basierend auf verschiedenen Tierstämmen des Rotavirus wurden mehrere Impfstoffkandidaten entwickelt. Ein von Wyeth entwickelter und als Rotashield bezegneter Kandidat basierte auf einem Affenvirus, das Proteine des humanen Rotavirusstamms nachbauen sollte. Nachdem sich dieser Impfstoff in klinischen Versuchen als effektiv erwiesen hatte, erhielt er die Zulassung und Lizenz durch die US-amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA). Nur neun Monate später forderten die CDC die Ärzte in den USA zur sofortigen Suspendierung des Impfstoffs auf, nachdem einige unvorhergesehene Fälle von Invagination bei Kindern aufgetreten waren, die Rotashield eingenommen hatten. Invagination ist eine ernsthafte Darmobstruktion, die auftritt, wenn es zur Einstülpung eines Dünndarmteils in einen anderen kommt (wie bei einem zusammengeklappten Teleskop). Ohne ärztliche Behandlung kann dieser Zustand zum Tod führen.

Weitere Analysen kamen zu dem Ergebnis, dass die Mehrheit der Invaginationsfälle im Zeitraum von zwei Wochen nach der ersten Impfung auftrat, was Rotashield als möglichen Verursacher nahe legte. Eine von den CDC durchgeführte Studie errechnete ein Invaginationrisiko bei geimpften Kleinkindern zwischen 1 von 4500 und 1 von 9500.

„Ein derartiges Risiko wurde für die USA als nicht akzeptabel eingestuft“, sagt Parashar, denn dort werden lediglich 20 Todesfälle pro Jahr auf eine Rotavirus-Infektion zurückgeführt. Wyeth nahm Rotashield vom Markt und stellte die Herstellung des Impfstoffs ein.

Dies löste unter Wissenschaftlern und Bioethikern eine Diskussion darüber aus, ob der Impfstoff in Entwicklungsländern mit einer wesentlich höheren Sterberate weiterhin eingesetzt werden sollte. Der Bioethiker Charles Weijer von der Dalhousie University in Kanada bezeichnete es in einem Artikel als „imperialistisch diesen medizinischen Standard auf Länder zu übertragen, in denen 1 von 200 Kindern an den Folgen einer Rotavirus-Infektion stirbt“.

Weijer berechnete, dass die mit Rotashield in Verbindung gebrachten Invaginationen sogar im ungünstigsten Fall nur zu 2000 – 3000 Todesfällen pro Jahr geführt hätten – was deutlich unter den 600.000 Todesfällen liegt, die aufgrund der von Rotaviren verursachten schweren Gastroenteritis auftreten.

„Eine mit diesem Impfstoff verbundene Herausforderung war, dass er in Afrika und Asien noch nicht getestet worden war“, sagt Parashar. Die Ungewissheit, ob der Impfstoff in Entwicklungsländern überhaupt effektiv war, erschwerte es den Verantwortlichen diese möglichen Nebenwirkungen einfach zu ignorieren. Wäre Rotashield aber gleichzeitig auch in Ent-

wicklungsländern getestet worden, wäre der Enthusiasmus für einen Impfstoff zur Prävention von durch Rotaviren verursachte Krankheiten und daraus resultierende Todesfälle vielleicht größer gewesen und es hätte eventuell sogar Bemühungen um eine unabhängige Lizenzierung gegeben.

Geringes Risiko, große Versuche

Kurz nach der Zurücknahme von Rotashield begann Merck mit den Vorbereitungen für einen großen Wirksamkeitsversuch mit seinem führenden Rotavirus-Impfstoffkandidaten. Dann kam es plötzlich zu einer drastischen Veränderung der Versuchspläne. Um die Möglichkeit der Invagination ausschließen zu können, mussten die Phase III-Versuche mit 60.000 – 100.000 Kleinkindern durchgeführt werden. Dies war sowohl aus finanzieller als auch organisatorischer Sicht kein geringfügiger Aspekt. Das Unternehmen führte aber dennoch einen Placebo-kontrollierten Versuch mit seinem Rotavirus-Impfstoff Rotateq mit mehr als 69.000 Kleinkindern in 11 Industrieländern durch. GSK musste sich mit einer ähnlichen Situation auseinandersetzen, führte aber ebenfalls einen Versuch mit 63.000 Kindern in Finnland und in 11 lateinamerikanischen Ländern mit seinem als Rotarix bezeichneten Impfstoff durch.

Die Versuche waren die bisher größten von der Industrie gesponserten Impfstoffversuche, und beide attestierten den Impfstoffen eine hohe Wirksamkeit. Rotateq verhinderte 74 % der durch Rotaviren verursachten Gastroenteritis und 98 % der schweren Fälle. Der Impfstoff reduzierte auch die Anzahl der Klinikbesuche zur Behandlung von Gastroenteritis um 86 %. Die Immunisierung mit Rotarix verhinderte 85 % der schweren Gastroenteritisfälle und damit verbundene Klinikaufenthalte. Sie war 100 % effektiv bei der Reduzierung der schwersten Krankheitsfälle. Auch konnte bei keinem der beiden, aus abgeschwächten lebenden Viren bestehenden Impfstoffe ein erhöhtes Risiko der Invagination festgestellt werden. „Es handelte sich da wohl um ein Rotashield-spezifisches Problem“, sagt Mark Feinberg von Merck.

Einige Monate nach Veröffentlichung der Endergebnisse erhielt Merck die Zulassung zur Lizenzierung und Vermarktung von Rotateq in den USA. GSK erhielt von der Europäischen Kommission die Lizenz für Rotarix, das auch in Mexiko, Brasilien, auf den Philippinen und in Singapur zugelassen ist.

Diese Impfstoffe wurden ohne die Hilfe eines guten Tiermodells entwickelt und bestätigten auch in großen Studien ihre Wirksamkeit. Nun müssen die Forscher aber noch die für die Schutzwirkung verantwortliche Immunreaktion identifizieren. Dies gibt den AIDS-Impfstoffforschern – die unter ähnlichen Bedingungen arbeiten – neue Hoffnung. Paul Offit vom Children's

Hospital of Philadelphia in den USA und einer der Mitentwickler von Rotateq sagt, dass „die Herstellung von Rotavirus-Impfstoffen vergleichsweise einfach war“; dennoch haben Forschung und Entwicklung ein viertel Jahrhundert gedauert.

Die Auslieferung der Impfstoffe

Bevor die WHO eine Empfehlung für die Rotavirus-Impfung von Kleinkindern in Entwicklungsländern – wo das Risiko einer lebensgefährlichen Gastroenteritis am höchsten ist – herausgibt, müssen die Impfstoffe in diesen Bevölkerungsgruppen getestet werden. Trotz der Erfahrungen von Wyeth mit Rotashield hat keiner der beiden Hersteller Wirksamkeitsversuche mit seinem Impfstoff der zweiten Generation in Industrie- und Entwicklungsländern gleichzeitig durchgeführt. Laut Feinberg entschied sich Merck seinen großen Wirksamkeitsversuch nur in Ländern durchzuführen, in denen die sichere Diagnose und schnelle Behandlung eventuell auftretender Fälle von Invagination gewährleistet waren. „Jetzt wo wir wissen, dass der Impfstoff hoch effektiv und gut verträglich ist, möchten wir ihn so schnell wie möglich auch in ressourcenschwachen Ländern einführen“, sagt er.

Genau dies geschieht nun auch mit Hilfe von PATH, deren Ziel es ist, die Zeit zwischen der erstmaligen Lizenzierung eines Impfstoffs und seiner Verfügbarkeit in Entwicklungsländern zu verkürzen. Der erste Schritt ist es, den Dialog mit den Gesetzgebern der 72 ärmsten Länder zu suchen und sie über die Krankheit und die Impfstoffe zu informieren. „Wenn wir jetzt in die Länder gehen und sagen, wir möchten über Rotaviren sprechen, dann antworten die ‚Was ist denn das?‘“ sagt John Wecker von PATH. In diesen Ländern weiss man um die Durchfallerkrankungen, aber nicht, dass sie durch Rotaviren verursacht wird. „Wir möchten den Regierungen der Entwicklungsländer handfeste Fakten zur Verfügung stellen, und vor uns liegt ein weiter Weg“, fügt er hinzu.

In der Zukunft wird PATH auch die Unterschiede zwischen Rotateq und Rotarix erklären müssen – wie die Abdeckung der Serotypen und die Dosierungen –, damit die Repräsentanten der Entwicklungsländer entscheiden können, welchen Impfstoff sie in ihre Immunisierungsprogramme aufnehmen möchten.

Letzten Endes wird die Entscheidung aber hauptsächlich vom Preis abhängen. PATH führt derzeit Konsultationen mit den Herstellern zur Preisgestaltung durch. In den USA kostet der Merck-Impfstoff 180 US-Dollar für ein Dreidosen-Regimen. Damit ist er einer der teuersten Impfstoffe zur Immunisierung von Kindern. Wecker ist zuversichtlich, dass die von GAVI zur Verfügung gestellte Finanzhilfe die Kostenlast für die Entwicklungsländer reduzieren wird.

Nachrichten aus aller Welt

G8-Staaten versprechen Unterstützung für HIV-Präventionsstrategien

In einem abschließenden Bericht bekräftigten die Staatsoberhäupter der G8-Staaten, die sich vom 15. – 17. Juli in St. Petersburg in Russland versammelt hatten, die weitere Unterstützung der HIV-Prävention, Behandlung und Pflege, und stellten insbesondere die Wichtigkeit der Entwicklung von AIDS-Impfstoffen und Mikrobiziden im Kampf gegen die Pandemie heraus. Auch die Notwendigkeit von Impfstoffen zur Prävention anderer Krankheiten, die das Risiko einer HIV-Infektion erhöhen, wurde betont.

Andere Strategien, die in dem Dokument zu Infektionskrankheiten – einem der drei auf dem Treffen behandelten Themen – angeführt werden, umfassten die Erweiterung der Partnerschaften mit Entwicklungsländern zur Erhöhung der Kapazitäten für Forschung und Entwicklung und die Gewährleistung der Verfügbarkeit von qualifiziertem medizinischem Personal in diesen Regionen. Die Regierungschefs pflichteten auch dem russischen Vorschlag bei, ein regionales Zentrum für Osteuropa und Zentralasien zu gründen, um die AIDS-Impfstoffentwicklung zu fördern.

Desweiteren gab Russland die Rückzahlung der 270 Mio. US-Dollar bekannt, die es vom Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria erhalten hatte um die Bereitstellung von Behandlung und Fürsorge für HIV-infizierte Personen in Entwicklungsländern weiter voranzutreiben. Der Fonds benötigt derzeit 1 Mrd. US-Dollar um alle gemachten Versprechen einhalten zu können.

HIV-Testprogramme in Afrika kommen in Schwung

Malawi startete kürzlich eine landesweite Kampagne, die die Bürger des Landes dazu auffordert sich freiwilligen Beratungen und HIV-Tests (VCT) zu unterziehen (siehe November 2005 *Primer* zu *Hintergrund: HIV-Tests*). Das Ziel dieser einwöchigen Initiative ist es, mehr Menschen Zugang zu vorhandenen HIV-Präventions-, Behandlungs- und Pflegediensten zu ermöglichen. Die Initiative wurde vom Gesundheitsministerium ausgerufen, nachdem Umfragen herausgefunden hatten, dass nur 15 % der 12 Mio. Einwohner des Landes bereits VCT in Anspruch genommen hatten.

Im Rahmen der Kampagne sollen mehr als 50.000 Personen erreicht werden. Bis dato erhielten 47.000 HIV-Infizierte in Malawi durch den Global Fund anti-retrovirale Medikamente (ARV). Schätzungen zufolge benötigen allerdings weitere 178.000 eine Behandlung.

Die Kampagne in Malawi folgt dem Vorbild Lesothos. Dort wurde im vergangenen Jahr ein umfassendes VCT-Programm begonnen, in dessen Rahmen allen Bürgern Tests in ihren Wohnungen angeboten werden (siehe Juni 2006 *Primer* zu *Hintergrund: Freiwillige Beratung und Tests zu Hause*). Der ehemalige US-Präsident Bill Clinton appellierte jüngst an die Regierungen Afrikas ihre Bevölkerung aktiv zu HIV-Tests aufzurufen, damit die Personen, die ARV benötigen, identifiziert werden können.

Neue Finanzmittel für AIDS-Impfstoffforschung

Die Bill & Melinda Gates-Stiftung bewilligte 16 Forschungsteams, bestehend aus 165 Forschern aus 19 Ländern, Zuschüsse in Höhe von 287 Mio. US-Dollar über den Zeitraum der nächsten fünf Jahre. Damit sollen innovative Ansätze zur Überwindung der wissenschaftlichen Hürden bei der AIDS-Impfstoffforschung unterstützt und die Entwicklung neuer Kandidaten beschleunigt werden. Diese Forschungsgelder stellen den bisher höchsten Beitrag der Stiftung an die HIV/AIDS-Forschung dar und sollen mehrere der führenden, derzeit an der Entwicklung eines effektiven Impfstoffs arbeitenden Teams vereinen.

Fünf der Spenden gehen an Forschungseinrichtungen, die sich auf die Forschung mit Impfstoffen konzentrieren, die eine breitflächige Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen HIV hervorrufen. Der höchste Betrag (25,3 Mio. US-Dollar) wurde an Robin Weiss vom University College London in Großbritannien vergeben. Auch Barton Haynes von der Duke University in den USA erhielt Unterstützungsgelder. Das von ihm geleitete Forschungsteam erhielt vor Kurzem einen Zuschuss in Höhe von 300 Mio. US-Dollar vom US National Institute of Allergy and Infectious Diseases zur Gründung des Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology (CHAVI).

Weitere sechs Spenden wurden an Labors oder Konsortien vergeben, die sich mit Impfstoffkandidaten beschäftigen, deren Wirkung auf der Induzierung der Zellimmunreaktion gegen das Virus beruht. IAVI erhielt in dieser Kategorie 23,7 Mio. US-Dollar. Zu den weiteren Empfängern von Unterstützungsgeldern gehören David Ho vom Aaron Diamond AIDS Research Center in New York und Juliana McElrath vom Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle.

Ein Hauptanliegen dieser Spenden war die Förderung der Zusammenarbeit und Koordinierung der Daten zwischen den verschiedenen Impfstoffforschungsteams. Die Annahme der Gelder ist daher an die Bedingung geknüpft, dass ein Netzwerk an

standardisierten Labors zum Testen der Impfstoffkandidaten benutzt wird. Die verbleibenden fünf Spendenbeträge wurden an Forscher vergeben, die diese Zentraleinrichtungen zur Evaluierung der Impfstoffkandidaten aufbauen und die Messungen der Immunreaktionen der entwickelten Kandidaten sowie die Datenerfassung überwachen bzw. vornehmen.



Redaktion

Simon Noble, PhD

Wissenschaftsredaktion

Kristen Jill Kresge

Produktionsleiterin

Nicole Sender

Primer von Renata Rutman.

Alle anderen Artikel von Kristen Jill Kresge.

VAX ist ein von Kristen Jill Kresge geleitetes Projekt.



Deutsche
AIDS-Stiftung

KOSTENFREIE ABONNEMENTS:

Wenn Sie **VAX** per E-Mail abonnieren möchten, senden Sie Ihre Anfrage unter Angabe der bevorzugten Sprache an: iavireport@iavi.org. Wenn Sie Druckausgaben von **VAX** (nur englische Version) zur Verteilung und/oder Verwendung im Rahmen Ihrer Programme abonnieren möchten, senden Sie Ihre Anfrage unter Angabe der gewünschten Anzahl und vollständigen Postadresse an: iavireport@iavi.org.

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte: www.iavireport.org.

VAX ist ein monatliches Informationsblatt, das Berichte aus dem *IAVI-Report* enthält, der Publikation zur AIDS-Impfstoffforschung, die von der International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) herausgegeben wird. Es steht derzeit in englischer, französischer, deutscher, spanischer und portugiesischer Sprache als herunterladbare PDF-Datei (www.iavireport.org) oder als E-Mail-Nachricht zur Verfügung.

IAVI ist eine globale gemeinnützige Organisation, die bemüht ist, die Suche nach einem Impfstoff, der HIV-Infektion und AIDS verhindert, zu beschleunigen. Sie wurde 1996 gegründet und ist in 23 Ländern aktiv. Die Initiative und ihr Netzwerk an Partnern erforschen und entwickeln mögliche Impfstoffe. IAVI setzt sich für die globale Priorität der Entwicklung eines Impfstoffs und die weltweite Verfügbarkeit dieses Impfstoffs für alle Menschen ein. Für weitere Informationen besuchen Sie bitte: www.iavi.org.

Copyright © 2006

Welchen Einfluss hat die genetische Vielfalt des HIV auf den Aufbau von AIDS-Impfstoffen?

Eines der Hauptprobleme bei der Entwicklung eines AIDS-Impfstoffs ist die große genetische Vielfalt des HIV. Die Mehrheit der weltweiten HIV-Infektionen wird durch eine einzige Virengruppe hervorgerufen, die sich in neun verschiedene Subtypen, oder Clades (gekennzeichnet durch die Buchstaben A bis K) aufteilt. Virale Rekombinanten, die auftreten, wenn Viren verschiedener Clades Segmente ihrer Genome kombinieren und einen Hybriden formen, sind die Ursache weiterer Komplikationen. Hybride kommen in mehreren Gebieten der Welt vor – immer dort, wo mehr als ein HIV-Clade im Umlauf ist.

Der Ursprung der Clades

Die HIV-Vielfalt und die Entwicklung von Clades basieren auf der Fähigkeit des HIV täglich Milliarden von viralen Partikeln zu produzieren. Das an der viralen Replikation beteiligte Enzym – die Reverse Transcriptase – funktioniert nicht immer präzise und baut manchmal Fehler in das virale Genom ein, die dann zu genetischen Mutationen führen. Je öfter sich das HIV repliziert, desto höher sind die Wahrscheinlichkeit von Fehlern und das Potential für genetische Variationen.

Die HIV-Gene entwickeln Mutationen in unterschiedlicher Geschwindigkeit. Die genetische Sequenz des Envelope-Gens (env), welches das HIV-Oberflächenprotein verschlüsselt, das das Virus an die menschliche Zelle bindet, variiert beispielsweise in Virenproben verschiedener Clades bis zu 35 %. Andere, wie das gag-Gen, das den inneren Kern des Virus verschlüsselt, bewahren ihre Form eher und unterscheiden sich weniger als 10 % von Clade zu Clade. Insgesamt beträgt die Abweichung der genetischen Zusammensetzung zwischen den Clades ungefähr 30 %.

HIV-Clades unterscheiden sich auch hinsichtlich ihrer Prävalenz in verschiedenen Teilen der Welt. HIV-Clade B ist beispielsweise vorrangig in Nordamerika und Europa zu finden, während die Epidemie in Südafrika und Indien auf HIV-Clade C basiert. Daher versuchen die Forscher einen AIDS-Impfstoffkandidaten zu entwickeln, der einen möglichst breiten Schutz bietet.

Es gibt jedoch noch immer viele unbeantwortete Fragen hinsichtlich der

Bedeutung der viralen Vielfalt für das Aussehen eines AIDS-Impfstoffs. Die Wissenschaftler können noch nicht sagen, ob die durch einen präventiven AIDS-Impfstoff hervorgerufene Immunreaktion Schutz vor nur einem oder mehreren HIV-Clades bieten kann. Die meisten klinischen Versuche mit AIDS-Impfstoffkandidaten wurden in Bevölkerungsgruppen durchgeführt, in denen das Antigen des Impfstoffs vom gleichen HIV-Clade stammt, wie der in der Region zirkulierende. Dieses Konzept wird als Clade- oder genetische Anpassung bezeichnet. Ein effektiver AIDS-Impfstoff muss eine Immunreaktion hervorrufen, die effektiv gegen die in der Region zirkulierenden Viren vorgeht, was allerdings nicht allein vom Clade bestimmt wird. Die Clade-Klassifizierung bezieht sich auf die verschiedenen Proteinsequenzen, die die zirkulierenden Viren kennzeichnen, und nicht darauf, wie das menschliche Immunsystem das HIV erkennt oder darauf reagiert. Die Bedeutung dieser Anpassung ist also noch ungeklärt. Auch versuchen die Wissenschaftler noch immer Art und Ausmaß der erforderlichen Immunreaktion zu bestimmen, die für eine effektive Schutzwirkung erforderlich ist. Daher sind klinische Versuche zur Feststellung der Immunogenität von Impfstoffkandidaten in relevanten Populationen weiterhin von großer Bedeutung.

Auswirkungen auf den Impfstoffaufbau

Bei den anfänglichen AIDS-Impfstoffversuchen wurde hauptsächlich mit Kandidaten der HIV-Clade B gearbeitet, die in Nordamerika, Teilen Südamerikas, Westeuropa und Australien vorkommen und derzeit für ca. 12 % der weltweiten Infektionen verantwortlich sind. Später wurden Kandidaten mit Antigenen der Clades A und D, die in Teilen Afrikas geläufig sind, in die klinischen Versuche aufgenommen. Andere Versuche wurden direkt für Clade C entwickelt – den im südlichen Afrika, Indien und China vorkommenden Subtypen, der für mehr als 50 % aller HIV-Infektionen weltweit verantwortlich ist.

Im Zuge der vermehrten Aufnahme neuer Kandidaten in klinische Versuche vergrößerte sich auch die Zahl der Ansätze zur Impfstoffentwicklung um die HIV-Vielfalt besser angehen zu können. Bei einer Strategie, die auf dem Auslösen der Zellimmunreaktion beruht, werden die am besten erhaltenen Regionen des

HIV oder die am besten wiedererkennbaren Proteinpartikel aus verschiedenen HIV-Bestandteilen benutzt, um einen AIDS-Impfstoffkandidaten zu entwickeln.

Eine andere Impfstoffstrategie, die darauf zielt eine breitflächige Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen mehrere verschiedene Clades hervorzurufen, verwendet einen Kombinationsimpfstoff mit env-Genen verschiedener Clades. Ein dritter Ansatz, der bisher noch nicht in klinischen Versuchen getestet wurde, vergleicht die Sequenzen der HIV-Genome verschiedener Clades, um eine Computer-generierte Sequenz zu erstellen, die am besten mit den häufigsten Stämmen übereinstimmt. Davon verspricht man sich einen Impfstoff, der eine Immunreaktion hervorruft, die vor einer Infektion mit verschiedenen HIV-Clades schützt.

Informationen sammeln

Merck und das HIV Vaccine Trials Network (HVTN) schließen derzeit die Vorbereitung eines Standorts in Südafrika für einen zweiten Phase IIb-Versuch zum „Test des Konzepts“ mit dem auf Clade B basierenden Adenovirus-Serotype 5 (Ad5)-Impfstoffkandidaten des Unternehmens, der als MRKAd5 bezeichnet wird, ab. Der Kandidat wird derzeit in anderen Phase IIb-Versuchen in Nord- und Südamerika, der Karibik und in Australien evaluiert. Bei dem Versuch in Südafrika wird der Kandidat nun zum ersten Mal in einer Population bewertet, in der der HIV-Clade (Clade C) nicht mit dem im Impfstoff enthaltenen übereinstimmt.

Das African AIDS Vaccine Programme setzte sich 2003 deutlich für die Planung von Versuchen ein, um klare Antworten zur Schutzwirkung gegen mehrere verschiedene Clades zu erhalten, solange es Anzeichen dafür gibt, dass der Impfstoffkandidat eine Immunreaktion gegen die am häufigsten vorkommenden Viren – unabhängig von der Clade-Klassifizierung – hervorruft. Präklinische Daten zu MRKAd5 zeigen eine Reaktionsfähigkeit zwischen den Antigenen des Impfstoffs und dem in Südafrika vorherrschenden Virus. Daher bietet der Merck-Versuch eine gute Chance dies in einem „Proof of Concept“-Versuch zu testen, der erste Antworten zur Wirksamkeit eines Impfstoffs gibt und gleichzeitig wichtige Fragen zum Aufbau des Impfstoffs zu beantworten vermag.