

Spotlight

Begrenzung der Infektion

Kann das Diaphragma das Risiko einer HIV-Infektion für Frauen verringern?

Vor ein paar Tagen versammelte sich eine Gruppe Frauen in einer Klinik in Epworth, einem dicht besiedelten Vorort von Harare in Simbabwe, zu ihrem abschließenden Termin im Rahmen einer einjährigen Studie, die herausfinden sollte, ob eine kleine, als Diaphragma bezeichnete Latexmembran Frauen vor einer HIV-Infektion durch Geschlechtsverkehr schützen kann. Forscher der University of California in San Francisco (UCSF), der University of Zimbabwe und Ibis Reproductive Health führen hier eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 2503 Frauen im Alter zwischen 19 und 49 Jahren durch. Sollte sich das Diaphragma als effektiv erweisen, hoffen die Forscher auf ein baldiges Comeback dieser altbekannten Verhütungsmethode als HIV-Präventionsmethode, über die Frauen selbst die Kontrolle haben.

„Aus biologischer Sicht könnte es durchaus funktionieren“, sagt Nancy Padian, eine Forscherin von der UCSF und eine der führenden Wissenschaftlerinnen der Studie. Ein kontrazeptives Diaphragma bedeckt den Gebärmutterhals (die untere Öffnung der Gebärmutter) und verhindert den Zugang zum oberen Genitaltrakt. Beide Stellen, der Gebärmutterhals und die Gebärmutter, gelten als wichtige Zielgewebe für die sexuelle Übertragung von HIV.

Dies liegt darin begründet, dass das Gewebe des Gebärmutterhalses wesentlich dünner ist als das der Vagina. Beobachtungsstudien legen nahe, dass andere sexuell übertragbare Pathogene wie die Gonorrhöe- und Chlamydien-Erreger vorzugsweise Gebärmutter- und nicht Vaginzellen infizieren. Diaphragmen haben sich bei der Prävention einiger sexuell über-

tragbarer Infektionen (STD) als durchaus effektiv erwiesen – besonders wenn sie in Verbindung mit kontrazeptiven spermatoziden Gels eingesetzt werden. Der Gebärmutterhals verfügt über einige der gleichen HIV-Zielzellen, die auch in der Vorhaut des Penis zu finden sind. Eine kürzlich in Südafrika durchgeführte prospektive Studie zeigte, dass die Zirkumzision von Männern (zu der das Entfernen der Vorhaut gehört) ihr Risiko einer HIV-Infektion signifikant reduzieren könnte.

All diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass ein Abdecken des Gebärmutterhalses durch ein Diaphragma das Risiko von Frauen verringern könnte, sich mit dem Virus zu infizieren. Es ist nicht davon auszugehen, dass diese simple, von der Frau kontrollierbare Methode umfassenden Schutz bietet, denn andere Studien haben gezeigt, dass Frauen, die eine Hysterektomie (bei der Gebärmutterhals und Gebärmutter entfernt werden) hatten, sich dennoch mit HIV infizieren können. Selbst wenn das Diaphragma nur einen teilweisen Schutz vor einer HIV-Infektion bietet, hofft Padian dennoch, dass diese Maßnahme zu einer Verlangsamung der Epidemie beitragen könnte. „Keine der Methoden, die wir derzeit im Visier haben, ist 100 % effektiv“, meint sie. „Auch wenn sie nicht perfekt ist, ist sie doch besser als gar nichts. Das gilt besonders dann, wenn die Frau keinen Einfluss auf die Kondombenutzung des Mannes hat.“

Derzeitige Methoden sind nicht ausreichend

Da die Verfügbarkeit von effektiven AIDS-Impfstoffen und Mikrobiziden für die nächsten Jahre nicht zu erwarten ist, bleiben Kondome für Männer und Frauen die zuverlässigste Methode der HIV-Prävention. Dennoch werden Kondome nur sehr selten verwendet. Besonders Kondome für Frauen, die in ihrer Wirksamkeit bei der Verhinderung anderer STI mit Kondomen für Männer durchaus vergleichbar und seit über einer Dekade auf dem Markt

sind, werden noch immer in einem nicht ausreichenden Maß akzeptiert und verfügbar gemacht. Im Jahr 2005 gab es weltweit nur 14 Millionen Kondome für Frauen im Vergleich zu 6 bis 9 Milliarden Kondome für Männer.

Versuche weisen darauf hin, dass die Zirkumzision von Männern eine wirksame Methode sein könnte, um das Risiko einer HIV-Infektion bei Männern herabzusetzen. Von Frauen bestimmte Methoden zur HIV-Prävention sind weiterhin dringend erforderlich. In vielen Ländern entfallen die meisten HIV-Neuinfektionen auf jung verheiratete Frauen, und diese Gruppe hat oftmals kein Mitspracherecht hinsichtlich der Kondombenutzung. Bei einem Diaphragma, das die Frau sich selbst einsetzen kann, ohne dass ihr Partner davon wissen muss, handelt es sich um eine bereits zugelassene Methode. Wenn die derzeit stattfindenden, von der Bill & Melinda Gates-Stiftung gesponserten Versuche in Simbabwe sowie in Durban und Johannesburg in Südafrika zeigen, dass ein Diaphragma Frauen effektiven Schutz vor einer HIV-Infektion bietet, könnte dieses Modell in kürzester Zeit umgesetzt werden. Eine Tatsache, die es für Präventionsforscher besonders attraktiv macht.

Die Verwendung des Diaphragmas zur Empfängnisverhütung hat in Ländern wie den USA, in denen auf Hormonen basierende orale Verhütungsmittel erschwinglich und verfügbar sind, sehr an Beliebtheit verloren, und die Forscher fragen sich, ob diese Methode von Frauen in Entwicklungsländern zur HIV-Prävention angenommen werden wird. Daher führte Padian vor Beginn der HIV-Präventionsstudien eine sechsmontatige Diaphragma-Akzeptanzstudie in Simbabwe durch. Fast alle der 186 Teilnehmerinnen berichteten, im Versuchszeitraum das Diaphragma ausprobiert zu haben.

In dieser Ausgabe

Spotlight

- Begrenzung der Infektion

Nachrichten aus aller Welt

- IAVI eröffnet regionales Büro für das südliche Afrika

Primer

- Hintergrund: Korrelate der Immunität

In den derzeit laufenden Diaphragma-Versuchen in Simbabwe und Südafrika werden Frauen nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen aufgeteilt; beide erhalten Kondome und HIV-Aufklärung, aber nur eine Gruppe erhält Diaphragmen. Nach Versuchsabschluss werden allen Frauen Diaphragmen angeboten. „Die meisten Frauen nehmen es an“, sagt die Projektleiterin Agnes Chidanyika. „Sie freuen sich darauf es zu benutzen, besonders die Frauen aus der Kondomgruppe, die es bisher noch nicht ausprobieren konnten.“

Im Falle der Studie in Simbabwe stellte das Diaphragma laut Chidanyika für die männlichen Partner der meisten Frauen kein Problem dar. Die Männer waren froh, dass ihre Partnerinnen eine potentielle HIV-Präventionsmethode zur Verfügung haben, für die die Frauen selbst verantwortlich sind und deren Vorhandensein sie selbst nicht spüren. Diese Einstellung war jedoch nicht überall so, sagt sie. „Bei einigen Frauen hatten wir das Problem, dass der Partner sagte, wenn sie es benutzen kann, ohne dass ich dies mitbekomme, kann sie auch untreu sein.“

Ein Blick in die Zukunft

An den Standort in Epworth kommen Frauen einmal im Quartal zu regelmäßigen Untersuchungen. Sie füllen Computer-Umfragen aus und treffen mit Beratern und Medizinerinnen zusammen. In einem Beratungsraum der Klinik demonstriert eine Frau aus der Diaphragma-Gruppe die Verwendung eines Diaphragmas an einem künstlichen Beckenmodell. Sie hält das tassenförmige Latexdiaphragma an seinem stabilen, elastischen Rand, drückt es auf die Hälfte zusammen und führt es problemlos in das Modell ein. Diese junge Frau erzählt, dass sie mit dem Diaphragma gut zurecht gekommen ist und es während des gesamten Studienzeitraums benutzt hat, außer als sie versuchte schwanger zu werden. Wie bei allen Barrieremethoden könnte die in vielen Kulturen so wichtige Funktion der Frau als Mutter der breiten Anwendung des Diaphragmas als HIV-Präventionsmethode entgegenstehen.

Die erfolgreiche Durchführung dieser großen Studie in Simbabwe erforderte ein extrem hohes Engagement seitens der Versuchsteilnehmerinnen und des Forschungspersonals, denn Inflation und Arbeitslosigkeit erreichen in diesem Land derzeit unvorstellbare Ausmaße. Der Standort der Epworth-Studie befindet sich nur wenige Meter von den Überresten zahlloser Hütten entfernt, die im Sommer 2005 im Rahmen einer als Murambatsvina oder „Müllbeseitigung“ bezeichneten Aktion auf Befehl der simbabwischen Regierung zerstört wurden. Laut einer UNO-Habitatstudie verloren im Zuge dieser Kampagne etwa 700.000 Personen ihr Heim oder Geschäft. Mehr als

ein Viertel der Versuchsteilnehmerinnen in Simbabwe wurde durch die Operation Murambatsvina vertrieben.

Dennoch gelang es den Forschern einen erstaunlich hohen Anteil – nämlich 99 % der Teilnehmerinnen – bei der Stange zu halten, indem sie Häuser, Siedlungen und Obdachlosenlager besuchten sowie alternative Kontaktmethoden und eine Radio- und Plakatkampagne einsetzten. Chidanyika ist der Ansicht, dass die hohe Retentionsrate auch den Enthusiasmus der Studienteilnehmerinnen für das Diaphragma widerspiegelt. „Die Teilnehmerinnen waren überaus interessiert und wollten an der Studie teilnehmen und wiederkommen“, sagt sie.

Die Ergebnisse der Studie an den Standorten in Simbabwe und Südafrika werden nicht vor 2007 erwartet. Sollten sich Diaphragmen als effektiv bei der Herabsetzung der HIV-Übertragungsrate erweisen, müssen sich die Befürworter einer breiflächigen Anwendung mit mehreren Schwierigkeiten auseinandersetzen. Die größte Befürchtung ist, dass Diaphragmen die Verwendung von Kondomen reduzieren könnten. „Ich glaube nicht, dass allgemein davon ausgegangen wird, dass Diaphragmen effektiver als Kondome sind“, räumt Padian ein, „jedoch führen wir die Studie in einer Situation durch, in der viele Frauen keinen Einfluss auf die Kondombenutzung haben.“ Eine weitere Befürchtung ist die der Verhaltensehemmung, die Frauen zu riskanterem Verhalten animieren könnte, da sie fälschlicherweise annehmen, sich keine Gedanken mehr über eine HIV Infektion machen zu müssen, wenn sie ein Diaphragma benutzen.

Die vielleicht schwierigste Hürde einer künftigen Diaphragma-Benutzung ist, dass sie in der realen Welt möglicherweise nicht so gut angenommen wird wie im Versuchsumfeld. Der große Optimismus hinsichtlich der Perspektiven des Kondoms für Frauen, einer anderen von der Frau kontrollierten Verhütungs- und HIV-Präventionsmethode, sollte eine Warnung sein. Obwohl vieles darauf hindeutet, dass Kondome für Frauen effektiv und einfach zu benutzen sind, sind ihre Durchsetzung und breite Akzeptanz ein langwieriger Prozess. Das Diaphragma bietet jedoch einen wirtschaftlichen Vorteil gegenüber dem Kondom für Frauen. Ein Diaphragma ist zwar anfangs teurer als ein Kondom für Frauen, kann aber über mehrere Jahre hinweg benutzt werden.

Das Hauptproblem herkömmlicher Diaphragmen ist ihr umständliches Anpassen. Standard-Diaphragmen sind in neun verschiedenen Größen erhältlich, und bevor die Frauen ein Diaphragma benutzen können, müssen sie ihre passende Größe finden. In Padians laufender Studie beginnen alle Frauen mit einer Größe und probieren dann nach einer Untersuchung,

wenn notwendig, andere Größen. Selbst diese relativ einfache Vorgehensweise erfordert einen Klinikbesuch, was besonders bei großflächiger Anwendung in Entwicklungsländern zu einer potentiell kostspieligen Angelegenheit werden könnte. Auch könnte es Frauen einer möglichen Stigmatisierung aussetzen.

Forscher haben sich daher verstärkt mit anderen, neuartigen Zervixbarrieren auseinandergesetzt. Laut Maggie Kilbourne-Brook, Programmleiterin beim Program for Appropriate Technology in Health (PATH), würde eine Einheitsgröße für alle Frauen einen entscheidenden Vorteil darstellen. Auch haben die Forscher weitere Änderungsmöglichkeiten entdeckt, die Diaphragmen annehmbarer machen würden. „Was wir brauchen, ist ein Produkt, das leichter einzuführen und zu entfernen ist als herkömmliche Produkte, und dessen Anwendung einfacher zu erlernen ist als die des derzeitigen Produkts“, sagt Kilbourne-Brook. „Es muss für beide Partner akzeptabel sein.“

Basierend auf diesen Informationen entwickelten die PATH-Forscher ein verbessertes Diaphragma. Es wird als SILCS bezeichnet und besteht aus einem Einheitsgrößen-Silikondiaphragma, das den meisten Frauen passt. Tests auf kontrazeptive Wirksamkeit werden voraussichtlich Ende 2006 beginnen.

Mehrere andere Zervixbarrieren befinden sich ebenfalls im Entwicklungs- bzw. Zulassungsstadium. Bei dem in Einheitsgröße erhältlichen Lea's Shield handelt es sich um ein Zervixbarrieren-Verhütungsmittel, das bereits die Zulassung durch die US-amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) für eine bis zu 48 Stunden dauernde ununterbrochene Nutzung erhalten hat. Ein anderes derzeit im Teststadium befindliches Produkt ist das BufferGel Duet. Hierbei handelt es sich um ein Einweg-Diaphragma in Einheitsgröße, das mit dem Kandidaten-Mikrobizid und einem kontrazeptiven BufferGel versehen ist.

Sollten sich sowohl Mikrobizide als auch Diaphragmen als teilweise effektiv bei der Prävention einer HIV-Übertragung erweisen, dann könnte eine Kombination beider einen höheren Schutzgrad bieten. „Uns interessiert, ob eine physische Barriere wie ein Diaphragma die Wirksamkeit eines Mikrobizids verbessern könnte“, sagt Sharon Hillier, Mikrobizid-Forscherin an der University of Pennsylvania. Sollte die derzeitige Studie zeigen, dass traditionelle Diaphragmen Schutz vor einer HIV-Übertragung bieten, geht Padian davon aus, dass sich Möglichkeiten finden lassen, um die Ergebnisse auf neue, in der Entwicklung befindliche Zervixbarrieren auszudehnen, ohne dass große zeit- und geldaufwendige Versuche zum Nachweis der Wirksamkeit durchgeführt werden müssen. „Wir sind da in der Lage ein wenig zu generalisieren“, sagt sie.

Nachrichten aus aller Welt

IAVI eröffnet regionales Büro für das südliche Afrika

Vor kurzem startete IAVI in Johannesburg in Südafrika ein neues Programm zur Unterstützung der expandierenden AIDS-Impfstoffforschung und -entwicklung, sowie der Lobbyarbeit im südlichen Afrika. Die weltweite öffentlich-private Partnerschaft betreibt bereits mehrere regionale Büros: in Nairobi in Kenia, in Neu-Delhi in Indien, in Amsterdam in den Niederlanden und in New York City, wo sich der Hauptsitz befindet. Das Büro in Johannesburg wird es IAVI erleichtern intensiver mit bestehenden Partnern und Programmen im südlichen Afrika zusammenzuarbeiten, wie der South African AIDS Vaccine Initiative (SAAVI), dem Medical Research Council (MRC), der Desmond Tutu HIV-Stiftung in Kapstadt, dem Sambia-Emory HIV Research Project, der Medical University of South Africa, der University of Limpopo und der Perinatal

HIV Research Unit an der University of Witwatersrand.

In einem Leitartikel der südafrikanischen Zeitschrift *Business Day* sagte IAVI Präsident Seth Berkley, dass das neue regionale Büro als Koordinationszentrum für die expandierenden AIDS-Impfstoffprogramme und -aktivitäten im südlichen Afrika dienen und die „wachsenden biomedizinischen Fähigkeiten, die soliden behördlichen Aufsichtsstrukturen und Produktionsstätten“ der Region nutzen wird, um Kapazitäten zur Durchführung klinischer Versuche auf höchstem Standard aufzubauen.

In Südafrika finden derzeit bereits mehrere HIV-Präventionsstudien statt, darunter ein großer Phase III-Mikrobizidversuch und mehrere AIDS-Impfstoffversuche. Im vergangenen Jahr initiierte IAVI dort einen Phase II-AIDS-Impfstoffversuch sowie in Zusammenarbeit mit verschiedenen Partnerorganisationen in Sambia einen Versuch zur Evaluierung von Sicherheit und Immunogenität eines Adeno-assoziierten Virus-Impfstoffkandidaten, der als tgAAC09 bezeichnet wird und auf Clade C HIV basiert – dem primären Subtypen des in der

Region zirkulierenden Virus (siehe www.iavireport.org/trialsdb/ für weitere Informationen). Das Vaccine Research Center an den US National Institutes of Health führt in Zusammenarbeit mit dem HIV Vaccine Trials Network (HVTN) ebenfalls einen Phase II-Versuch in Südafrika mit ihrem DNA- und Adenovirus-Serotyp-5-Impfstoffkandidaten durch. Merck und HVTN werden dort Ende des Jahres mit einem Phase IIb-AIDS-Impfstoffversuch mit ihrem führenden Adenovirus-AIDS-Impfstoffkandidaten beginnen.



Redaktion

Simon Noble, PhD

Wissenschaftsredaktion

Kristen Jill Kresge

Produktionsleiterin

Nicole Sender

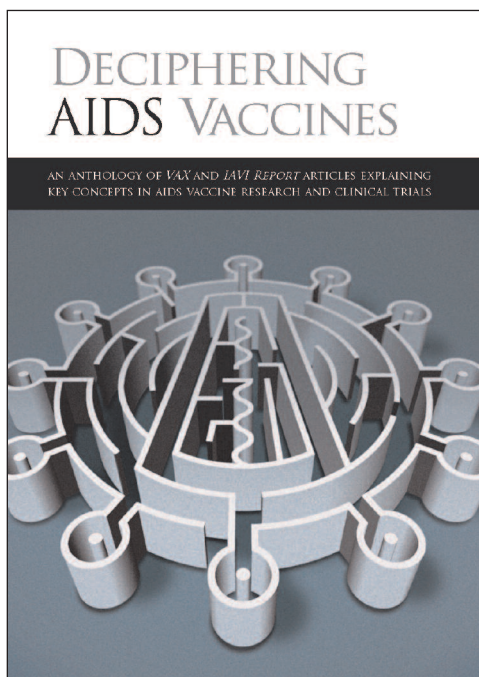
Alle Artikel von Kristen Jill Kresge.

Der *Spotlight*-Artikel ist eine Überarbeitung eines Artikels von Sheri Fink (*IAVI-Report*, 10, 4, 2006).

VAX ist ein von Kristen Jill Kresge geleitetes Projekt.



WIR STELLEN VOR: DIE NEUE VAX-ANTHOLOGIE



AIDS-Impfstoffe entschlüsseln enthält Artikel, die ursprünglich in *VAX* und im *IAVI-Report*, den einzigen umfassenden Veröffentlichungen auf dem Gebiet der AIDS-Impfstoffe, veröffentlicht wurden.

Diese Anthologie ist für Nicht-Wissenschaftler als allgemeine Einführung in die Problematik der AIDS-Impfstoffe gedacht und soll der Aufklärung und Information dienen. Sie wird an Versuchsstandorten und in Bibliotheken ausliegen sowie Versuchsteilnehmern und -personal und allen Interessierten als Informationskompodium zu AIDS-Impfstoffen dienen.

Die Artikel werden gezielt ausgewählt und enthalten Informationen zu allen Aspekten der AIDS-Impfstoff-

forschung. Sie sollen dem Leser ein besseres Verständnis der wissenschaftlichen Seite der AIDS-Impfstoffe und des klinischen Versuchsprozesses, der alternativen HIV-Präventionsstrategien sowie anderer Impfstoffe vermitteln, die möglicherweise wichtige Hinweise für die Entwicklung eines AIDS-Impfstoffs geben könnten.

Wenn Sie eine oder mehrere Exemplare dieser kostenlosen Anthologie erhalten möchten, senden Sie Ihre Anfrage bitte an iavireport@iavi.org.

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

Wie können Forscher die Korrelate der Immunität für einen AIDS-Impfstoff identifizieren?

Ein effektiver, präventiver Impfstoff funktioniert, indem er das Immunsystem trainiert ein bestimmtes Pathogen (entweder ein Virus oder ein Bakterium), mit dem eine Person in der Zukunft in Kontakt kommen könnte, zu erkennen und dann zu eliminieren. Damit ein Impfstoff wirkt, muss er eine Pathogen-spezifische Immunreaktion induzieren – entweder eine Antikörper-, eine Zell- (CD4⁺ oder CD8⁺ T-Zellen) oder eine andere natürliche Immunreaktion –, die in der Lage ist das Pathogen zu blockieren. Normalerweise induziert eine Impfung eine Teilmenge der Immunreaktionen, die tatsächlich erforderlich sind, damit eine Person vor einer Infektion geschützt ist. In der Forschung werden diese spezifischen Immunreaktionen als Korrelate der Immunität bezeichnet, da eine Person ohne diese spezifischen Reaktionen weiterhin anfällig für eine Infektion wäre.

Die Bestimmung der exakten Korrelate der Immunität auf ein bestimmtes Pathogen ist schwierig. Bei einigen Viren ist ein einziger Antikörpertyp ausreichend, um jemanden vor einer späteren Infektion zu schützen. Oftmals ist aber eine Kombination von Immunreaktionen erforderlich. Die Identifizierung der exakten Kombination von Antikörper- und/oder Qualität der Zellreaktion, die eine Schutzwirkung verleiht, kann der Suche nach einer Nadel im Heuhaufen gleichkommen.

Genau das ist der Fall bei HIV. Da das Virus das Immunsystem selbst attackiert, ist es für die Forscher wesentlich komplizierter bei infizierten Personen die HIV-spezifischen Immunreaktionen herauszufinden. Es ist noch immer unklar, welche Immunreaktionen notwendig sind, um gegen eine Infektion mit HIV zu schützen. Daher versucht die Forschung nun mit Hilfe verschiedener Menschen- und Tiermodelle die Korrelate der Immunität zu bestimmen und diese Informationen dann zur Entwicklung eines präventiven AIDS-Impfstoffs zu nutzen.

Problematik bei HIV

Bei den meisten Infektionskrankheiten lassen sich die Korrelate der Immunität am einfachsten identifizieren, indem man jemanden untersucht, der eine natürliche Infektion überwunden hat, denn sein Immunsystem war in der Lage das Pathogen zu bekämpfen. Obwohl dies sicher kein perfektes Modell darstellt – denn es ist durchaus möglich, dass die erforderliche Immunreaktion zur Prävention einer Infektion nicht genau die

gleiche ist, wie die nach Ausheilung einer Infektion in einer Person vorhandene –, ist es doch in der Lage den Forschern außerordentlich wertvolle Hinweise zu den Typen der Immunreaktion zu geben, die ein Impfstoff hervorrufen sollte. Diese Informationen könnten bei der Entwicklung eines Impfstoffs helfen, der diese Reaktionen mimt. Leider ist dies im Falle eines AIDS-Impfstoffs nicht möglich, da es keinen einzigen dokumentierten Fall gibt, nach dem eine Person eine etablierte HIV-Infektion auskuriert hat.

Eine andere Möglichkeit zur Identifizierung der Korrelate der Immunität besteht, wenn man bereits einen effektiven Impfstoff hat. In der Vergangenheit wussten die Forscher, wenn sie mit der Entwicklung neuer Impfstoffe gegen Pathogene begannen, oftmals auch nicht genau, welche Arten der Immunreaktion Schutz bieten könnten, und experimentierten und versuchten verschiedene Möglichkeiten aus. Diese Methode wird manchmal auch als empirisches Modell bezeichnet. Die Forscher versuchten entweder aus der abgetöteten Version eines bestimmten Virus oder Bakteriums oder aus einer abgeschwächten lebenden Version, die beim Menschen höchstens eine schwache Infektion hervorrufen konnte, einen Impfstoff zu konstruieren. Das Ergebnis war in vielen Fällen die Induktion einer robusten Immunreaktion auf das spezifische Pathogen, die einen über viele Jahre anhaltenden Schutz vor einer Infektion bot. Die Forscher waren dann in der Lage diese Immunreaktionen genau zu untersuchen und zu identifizieren, welche exakten Reaktionen für eine Schutzwirkung notwendig sind. Die Verwendung eines abgeschwächten lebenden oder abgetöteten Erregers als Impfstoff gegen HIV kommt aufgrund von Sicherheitsbedenken jedoch nicht in Frage, denn die Forscher befürchten, das Virus könnte mutieren und virulent werden.

Manchmal sind die Korrelate der Immunität – selbst wenn ein effektiver Impfstoff vorhanden ist – nur schwer identifizierbar. Zwei jüngst entwickelte Impfstoffe gegen Rotaviren und Humanpapillomaviren sind hoch wirksam, die exakte Immunreaktion, die für die Schutzwirkung verantwortlich ist, ist jedoch weiterhin unbekannt (siehe VAX Juli und Februar 2006 *Spotlight*-Artikel zu *Impfstoffe werden zur Bekämpfung eines Darmvirus eingesetzt* und *Zervixkrebsimpfstoffe*). In Ermangelung eines effektiven AIDS-Impfstoffs sprechen die Forscher oft von den Korrelaten der Immunität als wichtigem Modell, das ihnen bei der Verbesserung von Kandidaten behilflich sein könnte.

Modelle zur Untersuchung der Korrelate der Immunität

Die Forscher haben Personen ausgemacht, die sich trotz wiederholten Kontakts nicht mit HIV infiziert haben. Diese Personen, die dem Virus mehrmals ausgesetzt waren und dennoch seronegativ bleiben (so genannte exposed seronegatives (ESN)), könnten wichtige Anhaltspunkte liefern. Über viele Jahre haben Forscher Gruppen von Sexarbeitern in Kenia und Gambia wissenschaftlich begleitet, die in die Sparte ESN fallen, um herauszufinden, warum sie in der Lage sind eine HIV-Infektion abzuwehren. Es gibt mehrere mögliche Gründe für ihre offensichtbare Resistenz gegen eine HIV-Infektion. Dazu gehören die Eigenschaften des Virus, dem sie ausgesetzt sind, ihr eigenes genetisches Material, oder dass sie eine Immunreaktion erzeugen, die in der Lage ist das HIV abzuwehren. Wenn es den Forschern gelingt die HIV-spezifischen Immunreaktionen dieser Personen zu identifizieren, könnten diese Informationen bei der Konstruktion von AIDS-Impfstoffkandidaten nützlich sein.

Eine andere Personengruppe, die wichtige Anhaltspunkte liefern könnte, sind die Long-term Nonprogressors (siehe VAX September 2006 *Primer zu Hintergrund: HIV-Positive, deren Gesundheitszustand sich über lange Zeit nicht verschlechtert (Long-term Nonprogressors)*). Hierbei handelt es sich um HIV-infizierte Personen, die ihre Infektion ohne antiretrovirale Medikamente erfolgreich unter Kontrolle halten können. Die Typen der von ihnen erzeugten Immunreaktionen könnten ebenfalls wichtige Informationen für die Entwicklung präventiver Impfstoffe liefern.

Sollte sich ein Impfstoffkandidat in einem Phase III-Versuch als wirksam erweisen, würde er den Forschern wahrscheinlich ebenfalls nützliche Hinweise zur notwendigen Immunreaktionen liefern und könnte ihnen helfen verbesserte Kandidaten mit höherer Effektivität zu entwickeln. Die Durchführung eines Phase III-Versuchs zur Bestimmung der Wirksamkeit eines Impfstoffs und der Korrelate der Immunität könnte allerdings eine noch höhere Anzahl an Versuchsteilnehmern sowie kompliziertere Labortests erfordern. Die bereits jetzt kosten- und zeitaufwendigen Versuche würden dadurch noch komplexer.

Die AIDS-Impfstoffforscher verwenden auch Tiermodelle, um die Korrelate der Immunität zu bestimmen (siehe VAX *Primer* nächsten Monat). Die Forscher sind zuversichtlich, dass die Untersuchung der Korrelate der Immunität in nicht-menschlichen Primaten sowie in Menschen weitere Informationen liefern wird, die für die Entwicklung eines effektiven Impfstoffs hilfreich sind.