

vax

EIN INFORMATIONSBLATT
DES IAVI-REPORT

www.iavireport.org

VAX ist monatliches Informationsblatt, das zusammengefasste Berichte aus dem IAVI-Report enthält. Der IAVI-Report ist ein Newsletter zur AIDS-Impfstoffforschung, der von der International AIDS Vaccine Initiative herausgegeben wird. VAX steht derzeit in englischer, französischer, deutscher, spanischer und portugiesischer Sprache als PDF-Datei (www.iavi.org/iavireport) oder als E-Mail-Nachricht zur Verfügung. Wenn Sie VAX per E-Mail abonnieren möchten, senden Sie Ihre Anfrage unter Angabe der bevorzugten Sprache an: VAX@iavi.org

Nachdruck und Weiterverbreitung von VAX-Artikeln in ihrer Gesamtheit sind unter Angabe der folgenden Zeile erwünscht: **Dieser Artikel ist der Nachdruck eines Artikels aus den VAX-Kurznachrichten, Monat/Jahr, die von der International AIDS Vaccine Initiative (www.iavi.org/iavireport) herausgegeben werden.** Für Gruppen, die eigene Veröffentlichungen herausgeben und VAX-Artikel mit lokalem Inhalt kombinieren möchten, steht eine VAX-Vorlage zur Verfügung. Für weitere Informationen senden Sie bitte eine E-Mail an: VAX@iavi.org

FEBRUAR 2005

Bd. 3 ■ Nr. 2

In dieser Ausgabe

SPOTLIGHT

- ◆ Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung

FORSCHUNG & VERSUCHE

- ◆ Neuer Impfstoffversuch in New York
- ◆ Größerer Versuch mit Adenovirus AIDS-Impfstoff beginnt

NACHRICHTEN AUS ALLER WELT

- ◆ Indiens erster AIDS-Impfstoffversuch beginnt

PRIMER

- ◆ Bestehende Immunität verstehen

SPOTLIGHT

◆ Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung

Vor mehr als einer Dekade stellten Forscher erstmals fest, dass antiretrovirale Medikamente (ARV) das Risiko einer HIV-Übertragung von einer Mutter auf ihr Baby drastisch reduzieren können, wenn sie der Mutter während der Geburt verabreicht werden. Dennoch wird weiterhin eine alarmierend hohe Anzahl von Kindern mit HIV infiziert. Ein 2004 vom Joint United Nations Programme zu HIV/AIDS (UNAIDS) herausgegebener Bericht schätzt, dass 2003 630.000 Kinder weltweit neu mit HIV infiziert wurden.

Die Übertragung des HI-Virus von der Mutter auf ihr Kind kann zu drei Zeitpunkten stattfinden: während der Schwangerschaft, wenn das Baby noch in der Gebärmutter ist; während der Geburt; oder nach der Geburt durch HIV-infizierte Muttermilch. Wie die Infektion während dieser drei Phasen genau stattfindet ist unklar, die ARV können aber in jedem Fall die HIV-Übertragung von der Mutter auf das Kind verhindern helfen. Zidovudine (AZT) war 1994 das erste Medikament, das zu einer Reduzierung des Risikos einer Mutter-Kind-Übertragung von HIV führte. AZT war auch das erste Medikament, das von der US Food and Drug Administration zur Behandlung von HIV-Infektionen zugelassen wurde. Mütter, die von Beginn der Schwangerschaft bis nach der Entbindung AZT einnahmen und dann nicht stillten, konnten die Übertragungsrate bis auf nur 8 % nach 18 Monaten reduzieren (PACTG 076). Mütter, die kein AZT einnahmen, verzeichneten im Vergleich eine Übertragungsrate von 25 %.

Ein anderer großer Versuch fand eine einfachere Methode zur Verringerung des Risikos einer HIV-Übertragung auf Neugeborene. HIVNET 012 war der Name des mit dem ARV Nevirapin in Uganda durchgeführten Versuchs, der zu dem Ergebnis kam, dass bereits eine einzige Dosis, die der Mutter während der Entbindung, und eine Dosis, die dem Baby innerhalb von drei Tagen nach der Geburt verabreicht wurden, ebenfalls wirksam für die Verringerung des Risikos einer HIV-Infektion für das Baby waren. Mit dieser Behandlungsmethode lag die Übertragungsrate bei stillenden Frauen nach 12 Monaten bei 16 % im Vergleich zu Raten von mehr als 25 % bei denen, die kein Nevirapin bekommen hatten. Forscher begrüßten

diese Methode, da die Verabreichung relativ einfach und der Erfolg relativ groß waren.

„Die Einzeldosis Nevirapin versetzte Länder, die vom Problem der Mutter-Kind-Übertragung überrollt worden waren, in die Lage, etwas tun zu können. Dies bildete die Grundlage für Behandlungsmöglichkeiten“, so James McIntyre von der University of Witwatersrand in Johannesburg auf einer jüngst in den USA veranstalteten, HIV-Wissenschaftskonferenz.

Nevirapin ist und bleibt in vielen Ländern die preiswerteste und am leichtesten verfügbare Methode zur Verhinderung einer Mutter-Kind-Übertragung (preventing mother-to-child transmission – PMTCT) von HIV. Sie ist jedoch keine perfekte Lösung. Es gibt Anzeichen, die darauf hinweisen, dass die Einnahme von Nevirapin während der Schwangerschaft die spätere Reaktion einer Mutter auf AVR negativ beeinflussen kann, da das Virus eine Resistenz gegen diese Art Medikament entwickeln kann. Eine Einzeldosis Nevirapin ist außerdem nicht in der Lage Babys vor einer HIV-Infektion durch Muttermilch zu schützen – eine der Hauptursachen von Neuinfektionen in Kindern.

Diverse andere Versuche haben außerdem gezeigt, dass AVR-Kombinationen das Risiko einer Übertragung noch weiter reduzieren können. Mediziner in Afrika fordern daher neuere Methoden und Verfahren, damit der Mutter-Kind-Übertragung ein für allemal Einhalt geboten werden kann.

Zugang und Nachfrage schaffen

Viele Länder haben nationale PMTCT-Programme eingerichtet. Die Behandlungsangebote sind jedoch aufgrund der Verfügbarkeit und Kosten der ARV unterschiedlich. Die Optionen können sogar von Stadt zu Stadt variieren. Thailand war eines der ersten Länder, die landesweite PMTCT-Programme eingerichtet haben und Müttern und Babys heute während der letzten Schwangerschaftswochen und während der Geburt in allen öffentlichen Krankenhäusern eine AZT-Kurztherapie plus eine Einzeldosis Nevirapin anbieten. Dieses Programm verhindert jährlich 2.600 neue pädiatrische HIV-Infektionen.

In einigen Ländern mit PMTCT-Programmen werden in diesem Jahr jedoch schätzungsweise nur 3 bis 10 % der bedürftigen Frauen diese auch in Anspruch nehmen. Diese Nichtnutzung hat verschiedene Gründe. In einigen Ländern können Frauen aus ländlichen Gegenden diese Leistungen nicht in

EINE VERÖFFENTLICHUNG DES IAVI-REPORT

[Der Newsletter der International AIDS Vaccine Initiative]

Anspruch nehmen, weil sie dort einfach noch nicht verfügbar sind. Manche Frauen erfahren erst nach der Geburt, dass sie HIV-infiziert sind. Andere nehmen vielleicht überhaupt keine medizinische Versorgung während der Schwangerschaft und somit keine PMTCT in Anspruch. „Viele Frauen gebären ihre Kinder zu Hause und kommen möglicherweise nie in den Genuss einer einfachen und dennoch effektiven Intervention“, sagt Chrispin Kambili, Regional Medical Director der IAVI in Kenia.

Zusätzlich zum Bemühen, mehr Frauen Zugang zu PMTCT-Programmen zu verschaffen, sind die Ärzte auch bestrebt, die derzeitigen Behandlungsmethoden zu verbessern. So ist die einzige landesweit empfohlene PMTCT-Behandlungsmethode in Südafrika die Einzeldosis Nevirapin. Gleichzeitig arbeitet dieses Land laut Glenda Gray, Director der Perinatal HIV Research Unit in Soweto in Südafrika, derzeit an einer Verbesserung des Zugangs zu ARV. Das wirft eine kontroverse Frage auf. Denn die Behandlung mit Nevirapin während der Geburt ist zwar äußerst einfach durchzuführen, kann aber die Reaktion einer Frau auf eine ARV-Therapie mit anderen Medikamenten in der Zukunft gefährden.

Nach einer Einzeldosis Nevirapin während der Geburt kann HIV eine Resistenz auf dieses Medikament entwickeln, die mehrere Monate bis zu einem Jahr anhalten kann. Wenn eine Frau kurz nachdem sie eine Einzeldosis Nevirapin zur Verhinderung einer HIV-Übertragung auf ihr Baby bekommen hat, mit einer ARV-Kombinationstherapie mit Nevirapin oder einem ähnlichen ARV behandelt wird, kann diese Resistenz in einer schwächeren Reaktion auf die Behandlung resultieren. Obwohl alle ARV mit einer Resistenz assoziiert werden, entwickelt HIV besonders leicht eine Resistenz auf Nevirapin und andere ARV dieser Klasse. Dies hat zur Folge, dass die Medikamente nicht mehr so effektiv gegen das Virus wirken.

Informationen zur Anzahl der HIV-infizierten Frauen, die nach der Verabreichung einer Einzeldosis Nevirapin eine Resistenz entwickeln, sind von Studie zu Studie verschieden. Jüngsten Berichten zufolge sind in klinischen Versuchen in bis zu zwei Dritteln der Frauen nach einer Einzeldosis Nevirapin resistente Viren zu finden. Die genaue Auswirkung dieser Resistenz auf eine zukünftige Behandlung ist noch unbekannt.

Eine jüngst von Gray und Kollegen durchgeführte Studie liefert erste Informationen hinsichtlich der Auswirkung der Nevirapin-Resistenz auf die Übertragungsraten bei zweiten Schwangerschaften. Diese Studie deutet an, dass eine Einzeldosis Nevirapin auch während

einer zweiten Entbindung Schutz vor einer HIV-Übertragung bietet.

Abgesehen von potentiellen Resistenzproblemen hat sich Nevirapin als sicheres und effektives PMTCT-Medikament erwiesen. Die mit einer Nevirapin-Langzeitbehandlung einhergehenden Nebenwirkungen einschließlich möglicher Leberschäden stellen bei einer Einzeldosis kein Problem dar.

Über Nevirapin hinaus gehen

Um die Entwicklung von resistentem HIV in Müttern zu verhindern, arbeiten Forscher derzeit an besseren PMTCT-Therapiemethoden. Eine Möglichkeit, die Resistenzentwicklung zu minimieren, ist die Behandlung der Frauen mit mehr als einem ARV. So kann Müttern eine Kombination aus Nevirapin und Combivir (AZT und ein ähnliches als 3TC bezeichnetes Medikament) während der Entbindung und sowohl Müttern als auch Babys allein Combivir für eine Woche nach der Entbindung verabreicht werden. Damit lässt sich die HIV-Resistenz herabsetzen und die HIV-Übertragungsrate auf unter 5% reduzieren.

Laut Gray handelt es sich bei dieser Behandlungsmethode um die zweitbeste Therapiemöglichkeit – nur übertroffen von einer Behandlung der Mütter mit einer ARV-Kombination, der so genannten HAART (hoch aktive antiretrovirale Therapie). Mit HAART behandelte Frauen verzeichnen eine geringere **virale Belastung**, was zweifellos die beste Methode zur Verhinderung einer HIV-Infektion ihrer Babys ist. Diese Mütter haben ein Risiko von nur 2% das HIV auf ihre Babys zu übertragen. Gray hofft, dass die südafrikanische Regierung die Behandlung mit Nevirapin und Combivir zur PMTCT bald einführen wird – solange HAART nicht erhältlich ist.

„Für uns war Nevirapin ein guter Ausgangspunkt, aber wir müssen mit der Zeit gehen. Mit Nevirapin allein sind wir nicht in der Lage pädiatrischen AIDS-Fällen endgültig ein Ende zu bereiten. Alles andere wäre nicht akzeptabel und lediglich ein Kompromiss“, sagt sie.

Die positiven Ergebnisse aus jüngsten Versuchen mit Kombinationen von Medikamenten haben Forscher und Aktivisten wieder dazu angeregt, Regierungen zur Bereitstellung effektiverer Behandlungsmethoden aufzurufen. Die Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation empfiehlt eine Einzeldosis Nevirapin als Teil des PMTCT-Programms nur dort, wo es keine andere Möglichkeit gibt. Nach Austausch mit führenden Wissenschaftlern gab die Stiftung kürzlich eine Erklärung heraus, in der die Einzeldosis Nevirapin als das „absolute Minimum“ bezeichnet wird, das alle Frauen erhalten sollten.

Forscher unterstreichen auch die Notwendigkeit von Forschungsarbeit mit

neueren Medikamenten zur Verhinderung einer HIV-Infektion von Kindern. Ein neueres ARV namens Tenofovir ist ein viel versprechender Kandidat zur PMTCT, da es höchstwahrscheinlich nicht zu einer Resistenz führt und während der Entbindung leichter zu verabreichen ist als eine Medikamentenkombination. Versuche zur Untersuchung seiner Wirksamkeit zur PMTCT befinden sich noch im Planungsstadium.

Limitierung der Übertragung durch Muttermilch

Die Forschung beschäftigt sich auch mit Methoden, die Babys davor schützen, sich durch Muttermilch mit HIV zu infizieren. Die während der Entbindung verabreichten Medikamente sind nur zum Teil in der Lage, eine Übertragung während der Stillperiode zu verhindern. Schätzungen zufolge sind 2003 die Hälfte aller neuen pädiatrischen HIV-Fälle während der Stillperiode entstanden. Die in der Muttermilch enthaltene HIV-Menge hängt von der viralen Belastung der Mutter ab. Im Allgemeinen enthalten ungefähr 80% der Muttermilchproben von HIV-infizierten Müttern das Virus.

Die effektivste Methode, um eine Übertragung durch die Muttermilch zu verhindern, ist künstliche Säuglingsnahrung. Frauen in Städten sind dieser Methode gegenüber relativ aufgeschlossen. Die südafrikanische Regierung stellt HIV-infizierten Müttern für die ersten sechs Monate – was eine relativ kurze Zeit zur Umgewöhnung an feste Nahrung ist – kostenlos künstliche Babynahrung zur Verfügung. In Thailand erhalten junge Mütter ein Jahr lang künstliche Säuglingsnahrung.

Diese Lösung erweist sich allerdings in ländlichen Gegenden, wo Frauen möglicherweise keinen Zugang zu sauberem Wasser für die Zubereitung der Babynahrung haben, als unpraktisch. Andere entscheiden sich gegen die Säuglingsnahrung, um innerhalb ihrer Gemeinschaft, in der es üblich ist Babys zu stillen, nicht als HIV-infiziert stigmatisiert zu werden. Die längere Behandlung von stillenden Müttern mit ARV sowie ein möglichst frühes Abstillen können dabei helfen, das Risiko einer HIV-Infektion für das Baby herabzusetzen. „Möglichkeiten zur Verhinderung einer HIV-Übertragung

Virale Belastung: Die in einer Blutprobe enthaltene Virenmenge. Virale HIV-Belastungen beziehen sich auf die Anzahl der in einem Milliliter Blutplasma vorkommenden Kopien eines Virus.

durch Muttermilch sind vorhanden und sollten genutzt werden“, sagt Gray.

Wenn alle Frauen eine ARV-Kombination erhalten, sobald sie herausfinden, dass sie infiziert sind, könnte eine Übertragung des HIV auf das Baby während der Schwangerschaft, Entbindung und Stillperiode verhindert werden. Dies ist das Ziel in Ländern, in denen Behandlungsprogramme zunehmend und großflächig verfügbar sind. „Es gibt eigentlich keinen Grund, warum Frauen in Südafrika keine Kombinationstherapie erhalten“, sagt Gray.

FORSCHUNG & VERSUCHE

◆ Neuer Impfstoffversuch in New York

Das Aaron Diamond AIDS Research Center (ADARC) in New York und das University of Rochester Medical Center in Rochester im US-Bundesstaat New York haben mit der Aufnahme von Teilnehmern für einen Phase I-Impfstoffversuch begonnen. Der Versuch wird die Sicherheit und Immunogenität eines Impfstoffkandidaten in 48 gesunden Teilnehmern untersuchen.

Der Impfstoffkandidat heißt ADMVA und basiert auf einem modifizierten Vacciniavirus Ankara (MVA)-Vektor. Dieser Vektor wurde aus einem Virus entwickelt, das dem im Pockenimpfstoff verwendeten Virus ähnlich ist.

Der Impfstoffkandidat wurde im ADARC entwickelt und enthält Gene eines Clade C HIV, das in China, Indien und Afrika südlich der Sahara verbreitet ist. „Wir setzen hohe Erwartungen in diesen Impfstoff. In China verbreitet sich die Epidemie rasant und für manche Menschen ist ein Impfstoff die einzige reale Hoffnung“, sagt Sarah Schlesinger, Research Associate Professor im ADARC, einem Partner der IAVI und der Rockefeller University.

◆ Größerer Versuch mit Adenovirus AIDS-Impfstoff beginnt

Ein Phase II-Versuch mit einem von dem US-amerikanischen Unternehmen Merck entwickelten AIDS-Impfstoffkandidaten begann im Dezember mit der Aufnahme von 1.500 Teilnehmern an Versuchsorten in den USA und in Kanada. Die Registrierung wird in den kommenden Monaten in Peru, der Dominikanischen Republik, Haiti, Puerto Rico und Australien fortgesetzt.

Der Impfstoffkandidat verwendet ein als Ad5 bezeichnetes Adenovirus. In seiner natürlichen Form kann das Adenovirus schwere Erkältungserkrankungen hervorrufen. Zur Herstellung des Impf-

stoffs wird allerdings eine abgeschwächte Version verwendet. Der Adenovirus-Vektor liefert dem Immunsystem drei verschiedene HIV-Gene. Keine der Impfstoffkomponenten kann eine HIV-Infektion auslösen. Für weitere Informationen zu diesem viralen Vektor siehe *Primer* in dieser Ausgabe.

Die Wissenschaft hofft, dass der Impfstoff durch die Produktion von T-Killerzellen, die die HIV-infizierten Zellen attackieren, im Immunsystem zu einer starken Reaktion gegen HIV führt. Dieser Versuch ist die erste Großstudie, die untersucht, ob dieser Impfstoffkandidat in der Lage ist Menschen vor einer HIV-Infektion zu schützen. Im Rahmen dieser Studie werden auch die Teilnehmer, die sich später während der Nachversuchsphase (viereinhalb Jahre) mit HIV infizieren, weiter beobachtet, um zu prüfen, ob der Impfstoff den Krankheitsverlauf unter Kontrolle zu halten vermag.

NACHRICHTEN AUS ALLER WELT

◆ Indiens erster AIDS-Impfstoffversuch beginnt

In Indien wurde im Februar mit der Aufnahme von Teilnehmern für den ersten präventiven AIDS-Impfstoffversuch des Landes begonnen. Der Phase I-Versuch wird die Sicherheit und Immunogenität eines Einzeldosis-Impfstoffkandidaten in 30 gesunden Männern und Frauen prüfen.

Der als tgAAC09 bezeichnete Impfstoffkandidat verwendet einen modifizierten Adeno-assoziierten Virus (AAV)-Vektor, um einen kleinen Teil des genetischen HIV-Materials in den Körper zu transportieren. Die kleinen, in diesem Impfstoffkandidaten verwendeten HIV-Fragmente können keine Infektion verursachen. Der AAV-Impfstoff wurde von Phil Johnson, ehemals am Columbus Children's Research Institute und derzeit am Children's Hospital of Philadelphia beschäftigt, entwickelt und wird von dem US-amerikanischen Unternehmen Targeted Genetics produziert.

Der Impfstoffkandidat wird derzeit in einem gemeinsamen klinischen Phase I-Versuch in Deutschland, Belgien und Indien getestet. Der klinische Versuch wird von der IAVI gesponsert und am National AIDS Research Institute in Pune, einer dem Indian Council of Medical Research (ICMR) angegliederten Einrichtung, durchgeführt. Der Beginn dieses Versuchs in einem Land, in dem die weltweit zweithöchste Anzahl an HIV-infizierten Menschen lebt, stellt einen wichtigen wissenschaftlichen Fortschritt dar.

Mit diesem ersten Versuch leisten die indischen Wissenschaftler einen wichtigen Beitrag, der die Welt einem AIDS-Impfstoff ein Stück näher bringt“, sagte N.K. Ganguly, Director General von ICMR.

vax

FEBRUAR
2005
3

REDAKTION

Simon Noble, PhD

WISSENSCHAFTSREDAKTION
(VERANTWORTLICHER REDAKTEUR)

Phil Cohen, PhD

WISSENSCHAFTSREDAKTION

Kristen Jill Kresge

PRODUKTIONSLEITER

Michael Hariton

ONLINE-REDAKTION

Roberto Fernandez-Larsson, PhD

Alle Artikel von Kristen Jill Kresge.

VAX ist ein von Kristen Jill Kresge geleitetes Projekt.



 Deutsche
AIDS-Stiftung

VAX ist ein monatliches Informationsblatt, das Berichte aus dem *IAVI-Report* enthält, dem Newsletter zur AIDS-Impfstoffforschung, der von der International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) herausgegeben wird. VAX steht derzeit in englischer, französischer, deutscher, spanischer und portugiesischer Sprache als PDF-Datei (www.iavi.org/iavireport) oder als E-Mail-Nachricht zur Verfügung. Wenn Sie VAX per E-Mail abonnieren möchten, senden Sie Ihre Anfrage unter Angabe der bevorzugten Sprache an: vax@iavi.org

IAVI, eine globale Organisation, setzt sich für die Entwicklung und Verbreitung präventiver AIDS-Impfstoffe ein, der besten Chance der Menschheit die AIDS-Epidemie zu beenden. IAVI arbeitet schwerpunktmäßig in den folgenden vier Bereichen: Unterstützung durch Engagement und Aufklärung, Beschleunigung des wissenschaftlichen Fortschritts, Ermutigung der Industrie zur Beteiligung an der Entwicklung von AIDS-Impfstoffen und Sicherung des weltweiten Zugangs zu AIDS-Impfstoffen.

Copyright © 2004

WAS IST BESTEHENDE IMMUNITÄT AUF EINEN IMPFSTOFFVEKTOR?

Wenn eine Person mit einem krankheitserregenden Wirkstoff (oder Pathogen wie einem Virus) infiziert wird, stellt das Immunsystem Antikörper und Immunzellen her, die das Pathogen erkennen und die Infektion unter Kontrolle halten. Viele dieser Antikörper und Immunzellen verschwinden, nachdem die Infektion abgeklungen ist. Eine Gruppe von Immunzellen – die Gedächtniszellen – bleibt allerdings bestehen. Diese Zellen verbleiben inaktiv im Körper, bis die Person wieder in Kontakt mit demselben Virus kommt. Dann sind die Gedächtniszellen in der Lage, das Virus schnell zu erkennen und weitere Antikörper oder Immunzellen zu produzieren, um die Infektion einzugrenzen und zu bekämpfen.

Ein Impfstoff versucht – ähnlich wie bei einer natürlichen Infektion – mittels Immunogenen (Teilen eines viralen Proteins) das Immunsystem zur Produktion einer solchen Immunreaktion anzuregen. Diese kleinen Bestandteile des Virus generieren Gedächtniszellen, die schnell reagieren können, wenn die Person später dem Virus ausgesetzt wird. (Für weitere Informationen siehe die [Primer](#) von Februar und März 2004 zu *Das Immunsystem verstehen*).

Um eine Immunreaktion auf HIV auszulösen, muss ein AIDS-Impfstoff einige Immunogene enthalten, die Kopien von Teilen des genetischen HIV-Materials sind. Da nur ein Teil des genetischen HIV-Materials verwendet wird, ist dieser Typ Impfstoff nicht in der Lage, eine HIV-Infektion hervorzurufen. Die Forschung versucht einen Impfstoff zu entwickeln, in dem das HIV-Protein eine Immunreaktion auslöst, die stark genug ist, um Personen zu schützen, wenn sie später HIV ausgesetzt werden.

Zuerst muss das Immunsystem den Impfstoff „sehen“. Viele der derzeitigen AIDS-Impfstoffkandidaten verwenden einen Vektor als Träger, um in das Immunsystem zu gelangen. Ein Vektor ist ein abgeschwächtes Virus (oder Bakterium), dessen Einsatz im Menschen sicher ist. Manchmal wird ein Vektor aus einem Impfstoff gegen eine andere Krankheit entwickelt. Die Wissenschaft arbeitet an verschiedenen Vektoren für einen AIDS-Impfstoff (für weitere Informationen zu Vektoren siehe [Primer](#) September 2004). Aus anderen Viren hergestellte Vektoren werden als virale Vektoren bezeichnet.

Wenn ein herkömmliches Virus oder ein Impfstoff als Vektor benutzt wird, gibt es immer einige Personen, die diesem Virus – entweder auf natürliche Weise oder durch Impfung – bereits früher ausgesetzt waren. Manche Menschen sind gegenüber diesem Vektor immun; das wird als bestehende Immunität bezeichnet.

Wenn jemand über bestehende Immunität gegenüber einem Virus oder einem harmlosen Vektor verfügt, ruhen Immungedächtniszellen oder Antikörper speziell gegen dieses Pathogen oder diesen Vektor in seinem Körper. Wenn die Immunreaktion der geimpften Person auf den Vektor gerichtet wird, kann dies die Immunreaktion gegenüber den HIV-Immunogenen einschränken. Dies könnte zu einer geringeren Wirksamkeit des Impfstoffs führen. Daher ist es wichtig für jeden Vektor herauszufinden, ob eine bestehende Immunität den Impfstoff in seiner Wirksamkeit einschränken könnte.

Aktuelle Vektoren

Mehrere vielversprechende AIDS-Impfstoffkandidaten verwenden ein als Ad5 bezeichnetes modifiziertes humanes Adenovirus als Vektor. Humane Adenoviren verursachen normalerweise schwere Erkältungsinfekte. Nach Abklingen des Erkältungsinfekts verfügt die infizierte Person dann über Gedächtniszellen und Antikörper, die spezifisch für dieses Adenovirus sind. Es gibt ungefähr 40 verschiedene Gruppen von humanen Adenoviren. Diese werden als Serotypen bezeichnet. Ungefähr 35 % der in Europa und in den USA lebenden und bis zu 90 %

der in einigen Ländern (Südafrika, Sambia, Botswana und Thailand) lebenden Menschen waren früher einmal mit Ad5 infiziert. Eine bestehende Immunität gegenüber diesem Vektor ist also recht häufig.

Derzeit findet ein wichtiger AIDS-Impfstoffversuch mit einem Ad5-Vektor von Merck, dem so genannten MRKA5, statt. Dieser Versuch wird die Fähigkeit des Impfstoffs testen, eine Infektion mit HIV zu verhindern oder den Krankheitsverlauf in Personen, die sich später mit HIV infizieren, unter Kontrolle zu halten. Forscher hoffen, dass der Impfstoff das Immunsystem zur Produktion von T-Killerzellen anregt, die dann in der Lage sind HIV-infizierte Zellen abzutöten. Dies wird als Zellimmunreaktion bezeichnet.

Der Impfstoff wird derzeit an 1.500 Teilnehmern in acht Ländern getestet. An diesem Versuch nehmen nur Personen mit einem geringen Grad an bestehender Immunität gegenüber Ad5 teil. Ohne das Problem der bestehenden

Immunität sind Forscher ohne weiteres in der Lage, die Wirksamkeit des Impfstoffkandidaten gegen HIV einzuschätzen. Die Ergebnisse dieses Versuchs werden jedoch frühestens in ca. vier Jahren vorliegen. In der Zwischenzeit untersuchen die Forscher verschiedene andere Ansätze zur Verbesserung des Adenovirus-Vektors. Einige dieser Ansätze verwenden höhere Impfstoffdosen oder mehr als nur einen Impfstoff (was Prime-Boost-Strategie genannt wird). Ein anderer Ansatz wäre die Verwendung eines anderen Adenovirus-Serotypen, gegen den eine geringere bestehende Immunität existiert – wie Ad11 und Ad35. Diese Serotypen befinden sich derzeit in der Entwicklung zu Vektoren für AIDS-Impfstoffe und könnten – falls der Versuch erfolgversprechende Ergebnisse zeigt – das Problem der bestehenden Immunität von Ad5 überwinden.

Bei anderen viralen Vektoren, die derzeit in präventiven AIDS-Impfstoffen eingesetzt oder dafür entwickelt werden, müssen sich die Forscher möglicherweise ebenso mit dem Problem der bestehenden Immunität auseinandersetzen (wie bei den Viren der Masern- oder Polio-Impfstoffe). Jeder neue Vektor muss jedoch genau untersucht werden, um den Grad der bestehenden Immunität bestimmen zu können. Es muss noch festgestellt werden, ob bestehende Immunität ein Problem für die verschiedenen Vektoren ist, die als AIDS-Impfstoffkandidaten entwickelt werden.

Der modifizierte Vacciniavirus Ankara (MVA)-Vektor ist ein Beispiel eines Vektors bei dem bestehende Immunität anscheinend kein Problem darstellt. Dieser Vektor ist derzeit Teil diverser Versuche, u. a. eines im Januar begonnenen (siehe *Forschung und Versuche*). MVA ist dem im Pockenimpfstoff verwendeten Virus so ähnlich, dass eine bestehende Immunität gegenüber dem Pockenimpfstoff möglicherweise die Wirksamkeit eines auf MVA basierenden AIDS-Impfstoffkandidaten beeinflussen könnte. Es ist aber davon auszugehen, dass dieser Vektor keine großen Probleme mit bestehender Immunität haben wird, da die Pockenimpfung in den meisten Ländern Mitte der 70-er Jahre eingestellt wurde. Die Teilnehmer an Impfstoffversuchen sind normalerweise im Alter zwischen 25 - 40 Jahren. Eine bestehende Immunität ist daher unwahrscheinlich. Auch handelt es sich hierbei aufgrund der erfolgreichen weltweiten Immunisierungskampagne um ein nicht länger natürlich vorkommendes Virus. Bisher konnte gegenüber den MVA-Vektoren keine bestehende Immunität festgestellt werden. Weitere Informationen sind allerdings notwendig.

Bis der Forschung umfassendere Daten zu bestehender Immunität vorliegen, ist dies lediglich eine der zahlreichen Überlegungen, mit denen Impfstoffentwickler konfrontiert werden.

vax

FEBRUAR
2005

4

PRIMER

Bestehende
IMMUNITÄT
VERSTEHEN