

FAXREPORT

zu HIV und AIDS

Ausgabe Nr. 14/2002 vom 05.12.2002

Impressum

Redaktion: Bernd Vielhaber
Fon: 0 30 – 62 70 48 02/ Fax: 0 30 – 62 70 48 03
email: bernd.vielhaber@berlin.snafu.de

Wissenschaftliche Beratung:
PD Dr. Jürgen Rockstroh, Bonn

Lektorat: Helmut Hartl, München

Herausgeber:
Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Armin Schafberger
Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin
Fon: 0 30 – 69 00 87-0/ Fax: 0 30 – 69 00 87 42
www.aidshilfe.de/ email: faxreport@dah.aidshilfe.de

BESTELLUNG / RÜCKFRAGEN

Bei technischen Problemen, Abobestellung oder –
änderung wenden Sie sich bitte an Uli Sporleder
(email: uli.sporleder@dah.aidshilfe.de)

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.
Kto.-Nr. 220 220 220, Berliner Sparkasse, BLZ 100 500
00

WICHTIGE HINWEISE!

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhalts-
stoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die
bestehende Patentlage mitgeteilt. Geschützte Waren-
namen (Warenzeichen) sind nicht als solche gekenn-
zeichnet; es darf daher nicht angenommen werden,
dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um
freie Warennamen handelt. Redaktion und Heraus-
geber übernehmen keinerlei Gewähr für die Richtigkeit
der Angaben und haften nicht für Schäden durch et-
waige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Le-
sern, auf die Originaltexte und die Beipackzettel der
Herstellerefirmen zurückzugreifen. Dies gilt insbesonde-
re dann, wenn eine Substanz verschrieben werden soll,
mit der weder der behandelnde Arzt/die behandelnde
Ärztin noch der Patient/die Patientin vertraut sind.

Wir danken für die Unterstützung von:

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung,
Abbott GmbH, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers
Squibb GmbH, DuPont Pharma GmbH, Gilead
Science, GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche AG,
MSD Sharp & Dohme GmbH

INHALT

Editorial	2
Überblick über die Probleme bei der Entwicklung eines Impfstoffes gegen HIV 3	
-Therapeutische Impfung oder Immunmodulation?	4
Impfstoffentwicklung und Prävention	4
Bericht von der Fachtagung:	5
Herausforderungen der Entwicklung eines HIV-Impfstoffs	5
Wie kommt ein Immunschutz zustande?	5
Formen der Immunantwort	6
Unterschiede der verschiedenen HIV- Stämme	9
Die HIV-Übertragung ist komplex	10
Zusammenbruch des Immunsystems	10
Adjuvantien und andere Verstärker der Immunantwort	11
Tierversuche	13
HIV-Impfstoffkandidaten	14
Zusammenfassung	19



Editorial

Die Welt braucht einen HIV-Impfstoff! Anders wird Epidemie weltweit nicht zu kontrollieren sein. Das war eine klare und unüberhörbare Botschaft der Welt-AIDS-Konferenz in Barcelona 2002. An der Entwicklung von HIV-Impfstoffen wird mit Nachdruck gearbeitet. Leider ist ein Impfstoff, der einen wirklichen Schutz vor einer Infektion verspricht, noch nicht in Sicht. Trotzdem wird der Informationsbedarf der Bevölkerung zunehmen, denn in Kürze wird die erste Phase-3-Impfstoffstudie abgeschlossen sein und auch in Deutschland werden Studien zur prophylaktischen Impfung durchgeführt werden. Beim derzeitigen Forschungsstand allerdings ist nicht damit zu rechnen, dass eine Impfung sicher vor einer Infektion zu schützen vermag. Es wird schwer werden, diesen Sachverhalt der Bevölkerung und vor allem den Impfungen zu vermitteln. Hier steht AIDS-Hilfe vor neuen Herausforderungen. Bis zur Einführung eines Impfstoffes allerdings werden leider noch Jahre vergehen.

Mit diesem Fax-Report beginnen wir, über Impfstoffstudien und über die möglichen Auswirkungen einer Impfung auf die Prävention zu berichten. Es ist ein Anfang und wir beschränken uns heute auf die prophylaktische Impfung, also auf die Impfung von **nicht** mit HIV infizierten Menschen. Im Frühjahr 2003 werden wir uns intensiver der Immunmodulation zuwenden, also der Anwendung von Impfstoffen bei HIV-positiven Menschen, im Sinne einer Unterstützung der Therapie.

Für 2003 haben wir das Thema „Impfstoffentwicklung“ auch in das Seminarprogramm der Medizinischen Rundreise aufgenommen!

Impfstoffe werden in den nächsten Jahren ein neuer Arbeitsschwerpunkt des FAX-Reports werden. Wir freuen uns daher über Anregungen und Rückmeldungen von Leserinnen und Lesern.

Armin Schafberger
armin.schafberger@dah.aidshilfe.de



Überblick über die Probleme bei der Entwicklung eines Impfstoffes gegen HIV

Im Frühjahr des nächsten Jahres ist mit der Veröffentlichung der ersten großen multinationalen Phase-III-Impfstoff-Studie zu rechnen. Die Deutsche AIDS-Hilfe e.V. hat am 14. November 2002 eine eintägige Fachtagung zum Thema „Entwicklung einer HIV-Vakzine und Bedeutung der Impfung für Prävention und Beratung“ durchgeführt, da zu erwarten ist, dass über die Studienergebnisse ausführlich in der Presse berichtet werden wird und

- sich aus einer Veröffentlichung möglicherweise für Berater/innen und Betreuer/innen in AIDS-Hilfen aber auch für behandelnde Ärztinnen und Ärzte Konsequenzen ergeben (beispielsweise erhöhte Nachfragefrequenz, spezifische Fragestellungen von Klient/innen bzw. Patient/innen)
- derzeit nicht klar und eindeutig beantwortet werden kann, ob und inwieweit eine derartige Veröffentlichung Auswirkungen auf die Primär- und/oder Sekundär-Prävention haben könnte (z.B. könnte der falsche Eindruck entstehen, eine Schutzimpfung stünde in Kürze zur Verfügung).

Bei der Impfstudie handelt es sich um „AIDSVAX B/B“ der Firma VaxGen mit 5.400 Teilnehmern: Männern, die Sex mit Männern haben und Frauen mit erhöhtem Infektionsrisiko (sexuelle Transmission). Die Studie läuft in den USA, Kanada, den Niederlanden und Puerto Rico.

Aufgrund des Impfstoffansatzes der Studie¹ erwartet kaum ein Wissenschaftler, dass positive Ergebnisse herauskommen werden, also dass bei den Impfungen eine sterile Immunität (und somit ein Schutz vor einer Infektion) erreicht wird. Es ist aber zu erwarten, dass Tagespresse und die Presseabteilung des Herstellers über die Ergebnisse unangemessen positiv berichten werden. Als Beispiel für eine solche Berichterstattung sei hier aus jüngerer Zeit nur die Berichterstattung über T-20 genannt.

Impfung = Schutzimpfung?

Es sei vorab angemerkt, dass sich, aufgrund der Entwicklungen in der HIV-Impfstoffforschung, eine grundlegende Erweiterung des bisherigen Verständnisses von Impfung ergeben wird: Aus diesen Gründen ist bei der Kommunikation über HIV-Impfstoffe eine sorgfältige Wortwahl unumgänglich, um nicht falsche Einschätzungen zu provozieren.

Bisher war „Impfung“ mit „Schutz“ gleichzusetzen. Die Impfung gegen Masern, Röteln, Mumps, Hepatitis A und B verhindern bei fast allen Impfungen eine Erkrankung. Daher sprechen wir von „Schutzimpfung“ : man erzeugt durch die Impfung eine prophylaktische, schützende (sterile) Immunantwort bei Personen, die bisher keinen Kontakt mit dem Erreger hatten. Mit anderen Worten: Ich lasse mich impfen und bin dann vor dieser Erkrankung sicher².

Bei HIV wird alles anders: Der Schutz vor der Infektion ist zwar nach wie vor das höchste theoretische Ziel der HIV-Impfstoffforschung. Allerdings musste sich die HIV-Forschung realistischerweise von diesem Ziel verabschieden: Derzeit ist kein Impfstoff in Sicht, der in der Lage wäre, eine sterile Immunität gegen HIV zu erzeugen oder zu einer nur zeitlich befristeten Infektion³ führt. Das kann sich mit weiter fortschreitender Forschung natürlich ändern.

Im Klartext: von den Impfstoffen, die zurzeit in Entwicklung sind, wird nicht erwartet, dass sie vor einer HIV-Infektion schützen, sie werden bestenfalls den Erkrankungsverlauf günstig beeinflussen.

¹ Verwendung von rekombinantem gp 120 zweier unterschiedlicher HIV-1 B-Subtypen, Adjuvans Alum (Aluminiumhydroxid).

² mit der Einschränkung, dass genau genommen keine Impfung zu einem 100 %-igen Schutz führt.

³ Bei einer zeitlich befristeten Infektion wäre HIV nur vorübergehend nachweisbar. Das Transmissionsrisiko wäre damit zeitlich befristet bis zur vollständigen Eliminierung der HI-Viren.



-Therapeutische Impfung oder Immunmodulation?

Des Weiteren wird im HIV-Bereich häufig der Begriff „therapeutischen Impfung“ oder „therapeutischen Vakzine“ verwendet. Das Verfahren wird in Studien bei Menschen erprobt, die bereits mit HIV infiziert sind. Der Begriff „Impfung“ ist somit irreführend, denn es handelt sich eigentlich um eine Immunmodulation – also eine Manipulation des Immunsystems mit dem Ziel, das Immunsystem zu befähigen, HIV besser unter Kontrolle zu bekommen – also ohne Medikamente (oder nur mit vorübergehendem Medikamenteneinsatz beispielweise bei gleichzeitig auftretenden anderen schweren Infektionen) HIV unter Kontrolle zu halten. Mit anderen Worten: eine lebenslang niedrige (oder nicht nachweisbare) Viruslast bzw. keinen oder keinen bedeutsamen Abfall der CD4-Zellen, keine Immunschwäche und ein deutlich gesenktes Übertragungsrisiko.

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, die Deutsche AIDS-Gesellschaft und die Deutsche AIDS-Hilfe e.V. haben daher dazu aufgefordert, den Begriff „therapeutische Impfung“ nicht mehr zu verwenden, sondern von der „**Immunmodulation**“ zu sprechen.

Um den begrifflichen Unschärfen zu begegnen, hat der Hersteller des derzeit einzigen in großen Studien untersuchten Präparates zur Immunmodulation⁴ diese Begrifflichkeit zu umgehen versucht und bezeichnet Remune als „Immunogen“, was nichts anderes bedeutet, als eine Substanz, die eine Immunreaktion hervorruft.

Beiden Ansätzen, also dem der klassischen Schutzimpfung (bei HIV-negativen Menschen) und dem der Immunmodulation (bei HIV-positiven Menschen) ist gemeinsam, dass eine möglichst wirkungsvolle HIV-spezifische Immunantwort erzeugt werden soll.

Da nach dem heutigen Stand der HIV-Impfstoffforschung davon ausgegangen werden kann, dass die in der weiter fortgeschrittenen klinischen Entwicklung befindlichen HIV-Impfstoffe keinesfalls vor einer HIV-Infektion schützen, sondern günstigstenfalls lebenslang zu einer friedlichen Koexistenz mit HIV (lebenslang niedrige oder nicht nachweisbare Viruslast, kein bedeutsamer CD4-Zellverlust, keine Immunschwäche) führen können, lässt sich auch das derzeitige Ziel der Impfstoffentwicklung am besten mit dem Begriff **Immunmodulation** beschreiben.

Impfstoffentwicklung und Prävention

Ob die unter diesen Impfstoffen erreichbaren Viruslasten irgendeine Auswirkung auf die Präventionsbotschaften haben, kann zum jetzigen Zeitpunkt niemand seriös beantworten. Leichter dürfte die Beratung nicht werden: HIV-negative Impflinge sollten dann – trotz Impfung – weiterhin Kondome verwenden! Diese Botschaft wäre nicht eben einfach zu vermitteln.

Bezogen auf die weltweite Epidemie wäre allerdings auch ein solcher Impfstoff bereits von Vorteil: weniger gravierender Krankheitsverlauf, niedrigere Viruslast und niedrigeres Transmissionsrisiko würden insbesondere für Hochendemiegebiete erhebliche Fortschritte im Vergleich zum Ist-Zustand darstellen.

⁴ Remune[®], von Jonathan Salk entwickelter Totimpfstoff



Bericht von der Fachtagung:

Herausforderungen der Entwicklung eines HIV-Impfstoffs

Die Entwicklung einer wirksamen Schutzimpfung, die Menschen gegen eine Infektion mit HIV zu schützt, nimmt mittlerweile weltweit bei den Anstrengungen, die HIV-Epidemie zu kontrollieren, einen Spitzenplatz auf der Prioritätenlisteliste ein.

Eine **ideale Schutzimpfung** wäre kostengünstig, leicht und unkompliziert zu lagern (Temperaturbeständigkeit auch bei Lagerung über 30 °C) und anzuwenden (etwa als nur einmal zu verabreichende Schluckimpfung, keine Wiederauffrischung oder gar Boosterung notwendig) und würde eine starke, geeignet Immunantwort gegen HIV hervorbringen, die einen langandauernden Schutz gegen Blutübertragungen und sexuelle Übertragungen gegen alle HIV-Subtypen bedingt.

Im Folgenden wird dargestellt, warum – nach dem derzeitigen Stand der Forschung – dieses Ziel nur sehr schwer oder überhaupt nicht zu erreichen ist.

Wie kommt ein Immunschutz zustande?

Wissenschaftler stehen bei dem Versuch, eine HIV-Schutzimpfung zu entwickeln, vor beispiellosen Herausforderungen. Der einfachste Weg, eine wirksame Schutzimpfung zu entwickeln, besteht darin, herauszufinden, welche Art der Immunantwort gegen eine bestimmte Infektion schützt und dann einen Impfstoff zu „bauen“, der genau diese Immunantwort stimuliert. Bei HIV steht man allerdings vor einem Problem: welche Art von Immunantwort schützt vor HIV? Forscher haben zwar einige Hinweise auf die sogenannten Korrelate der Immunität oder Korrelate des Immunschutzes gegen HIV, allerdings ist es bislang nicht gelungen, diese Faktoren präzise zu identifizieren.

Anders als bei anderen Virusinfektionen, gegen die bereits erfolgreiche Schutzimpfungen entwickelt worden sind, konnte bei der HIV-Infektion bislang keine komplette Heilung beobachtet werden. Ein virale Hepatitis-B beispielsweise heilt erfolgreich aus, oder sie wird chronisch. Ist sie ausgeheilt, lässt sich kein Hepatitis-B-Virus mehr im Körper finden. Die HIV-Infektion scheint – allen bisherigen Erkenntnissen zur Folge – jedoch nie auszuhellen, sondern immer chronisch zu verlaufen. Damit fehlt für die Impfstoffentwicklung sozusagen das natürliche Vorbild. Anders als bei der Hepatitis-B-Infektion kann eben nicht das „nachgebaut“ werden, was bei etwa 85 % – 90 % der natürlichen Verläufe einer Infektion mit HBV im Immunsystem geschieht. Es ist bislang überhaupt nicht klar, ob es so etwas wie einen „natürlichen Zustand“ gibt, der gegen eine HIV-Infektion schützt.

Nach 20 Jahren HIV-Epidemie gibt es eine Anzahl sogenannter Langzeitüberlebender: das sind HIV-Infizierte, die mehr als 10 Jahre mit dem Virus leben, und deren CD4-Zellzahl über 200 Zellen/ μ l verbleibt. Sie liefern den Beweis, dass manche Menschen besser als andere in der Lage sind mit HIV zu leben, ohne dass es zu einem Fortschreiten der Krankheitsentwicklung oder zum Vollbild AIDS kommt. Langzeitüberlebende werden üblicherweise in zwei Kategorien unterteilt:

- 1) Long-Term-Nonprogressors – sie bleiben trotz HIV-Infektion gesund, ihre CD4-Zellzahlen sind gleichbleibend normal hoch und ihre Viruslast ist kaum oder nicht nachweisbar.
- 2) HIV-Infizierte, die eine deutliche Anzahl ihrer CD4-Zellen verloren haben, deren Viruslast in der Regel deutlich über der von Long-Term-Nonprogressors liegt, die aber dennoch gesund bleiben.

Seit einigen Jahren sind auch Menschen in das Visier der Forschung geraten, die sich – trotz nachweislichen mehrfachen Kontakten mit HIV – nicht mit HIV infizieren. Wenn man in der Lage wäre, nachzuweisen, dass das Immunsystem (und welcher Teil im Immunsystem) dieser Menschen sie vor einer Infektion mit HIV schützt, wäre der natürliche Schutz gegen HIV gefunden, der dann zu einer Schutzimpfung weiter entwickelt werden könnte.

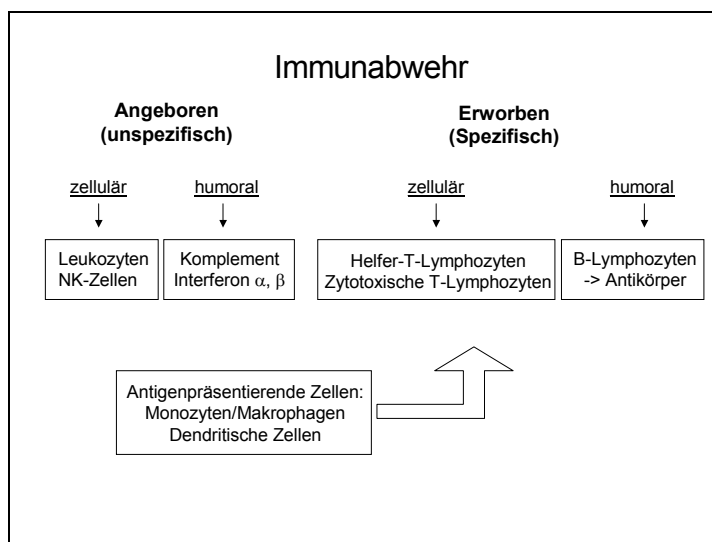


Weitere Hinweise auf eine natürliche Resistenz gegen die HIV-Infektion kamen aus Studien, die sich mit Ko-Rezeptoren und anderen für HIV bedeutsamen Oberflächenstrukturen auf menschlichen Zellen beschäftigt haben. So wurde entdeckt, dass Menschen, die von beiden Elternteilen ein mutiertes Gen (das den CCR5-Korezeptor kodiert) vererbt bekommen haben, nur sehr schwer mit HIV zu infizieren sind. Eine zeitlang wurde gehofft, dass eine einfache Blockade dieses Rezeptors ein Schutz vor der HIV-Infektion wäre. Es zeigte sich aber recht schnell, dass eine Blockade des CCR5-Rezeptors alleine wohl nicht ausreicht. Weitere Entdeckungen von den Wechselbeziehungen zwischen zellulären Oberflächenstrukturen und dem HI-Virus haben dann gezeigt, dass bei der Infektion eine ganze Anzahl unterschiedlicher, und zum Teil nicht blockierbarer, Strukturen mit hochkomplexen Interaktionen beteiligt sind. Ausgehend von der anfänglichen Idee der Blockade des CCR5-Rezeptors, haben Wissenschaftler jedoch weiter geforscht und Bereiche des HI-Virus entdeckt, die – aufgrund der Tatsache, dass sie mit Zelloberflächenstrukturen kommunizieren müssen, die sich nicht verändern – konserviert sind und sich so der raschen Veränderung des HI-Virus entziehen. Gegen einige diese Bereich sind im Labor mittlerweile neutralisierende Antikörper entwickelt worden (siehe weiter unten).

Derzeit wird aber immer noch an Faktoren geforscht, die die Reaktion des Körpers auf eine HIV-Exposition und –Infektion beeinflussen. Wissenschaftler vergleichen unter anderem hierzu Langzeitüberlebende und Menschen, die sich trotz Exposition nicht mit HIV infizieren, mit Menschen, die sich nach einer Exposition schnell mit HIV infizieren und schnell erkranken. Untersucht werden die genetische Ausstattung, individuelle Unterschiede im Immunsystem aber auch, ob und inwieweit sich unterschiedliche – möglicherweise weniger infektiöse – HI-Viren anders verhalten. Diese – und zahllose Tierversuche – werden hoffentlich dabei helfen, herauszufinden, wie eine protektive Immunität erzeugt werden kann.

Formen der Immunantwort

Die Fähigkeit, eine Immunantwort zu stimulieren, wird Immunogenität genannt. Es existieren zwei Haupttypen der Immunantwort: die humorale Immunantwort und die zelluläre Immunantwort. Die humorale Immunantwort geht von weißen Blutzellen, den sogenannten B-Lymphozyten, aus. Die von diesen Zellen speziell angefertigte Eiweiße (Proteine) werden als Antikörper bezeichnet. Sie zirkulieren in Körperflüssigkeiten – hauptsächlich im Blut und der Lymphe. B-Lymphozyten produzieren Antikörper als spezifische Antwort auf einen spezifischen, eindringenden Erreger. Diese Antikörper können in der Regel nur diesen Erreger (oder Teile davon) erkennen, nicht jedoch andere Erreger oder andere Teile. So können Antikörper gegen Hülleisweiße des Hepatitis-B-Virus nur diese Eiweiß des HVB erkennen, keine anderen Proteine desselben Virus und schon gar keine anderen Viren. (Siehe Grafik 1)





Es werden verschiedene Arten von Antikörpern produziert. **Bindende Antikörper** docken an Stellen des HIV an und können eine antivirale Wirkung haben müssen aber nicht. **Funktionale Antikörper** sind bindende Antikörper, die noch mehr machen, als nur anzudocken. **Neutralisierende Antikörper** würden HIV inaktivieren und somit verhindern, dass HIV in Körperzellen eindringt.

Wissenschaftler haben festgestellt, dass die äußere Hülle des HIV für die Produktion neutralisierender Antikörper ausgesprochen wichtig ist. Ein Hüllprotein – das gp 160 – setzt sich aus einem außerhalb der äußeren Virushülle gelagerten Protein gp 120 (Glykoprotein 120) und einem durch die Hülle hindurchgehenden (Transmembran)-Protein gp 41 zusammen. Diese Proteine bilden die Basis vieler Impfstoffansätze, den sogenannten rekombinanten Subunit-Impfstoffen.

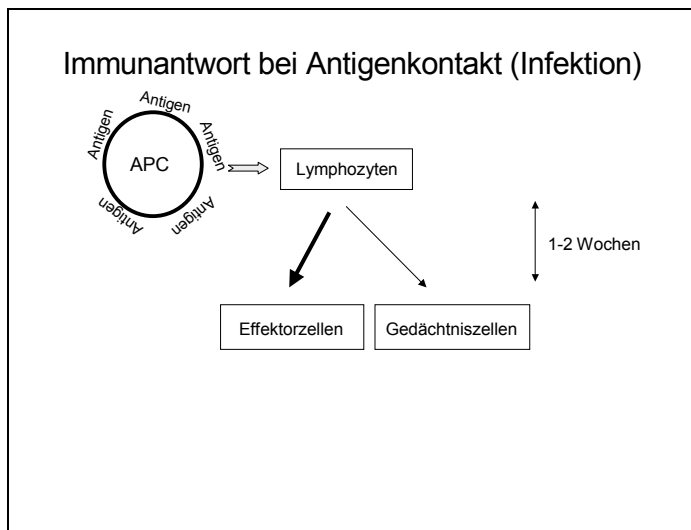
Der andere Typ der Immunantwort – die **zellvermittelte Immunabwehr** – funktioniert über die Aktivitäten von T-Lymphozyten. Zytotoxische T-Lymphozyten (auch T-Killerzellen genannt oder abgekürzt CTL), zerstören direkt HIV-infizierte Zellen. Eine Untergruppe dieser CTLs werden CD8+ T-Lymphozyten genannt, weil sie auf ihrer eigenen Zelloberfläche den CD8-Rezeptor haben. Eine Untergruppe der CD8+-CTLs tötet HIV-produzierenden Zellen ab, eine andere Untergruppe kann die HIV-Vermehrung behindern, ohne die infizierten Zellen zu zerstören. Es wird vermutet, dass eine starke, gegen HIV-gerichtete CTL-Antwort notwendig ist, um vor einer HIV-Infektion geschützt zu sein.

Regulatorische T-Lymphozyten, eine andere Komponente der zellulären Immunabwehr, dirigieren die antikörper- und zellvermittelte Immunabwehr – ähnlich wie der Dirigent ein Symphonieorchester. Die wichtigsten und bekanntesten sind sicherlich die T-Helferzellen. Die T-Helferzelle ist das Hauptziel des HIV. Das Virus dockt an diesen Zellen mittels des auf den Helferzellen vorzufindenden CD4-Rezeptors an, weshalb die Helferzellen auch CD4+-T-Lymphozyten genannt werden. Eine Untergruppe der Helferzellen, die sogenannten **Gedächtnis-T-Zellen**, werden gebildet, wenn das Immunsystem erstmals mit einem Erreger konfrontiert wird. Der Name Gedächtniszelle bezieht sich auf ihre Funktion. Die Gedächtniszellen stellen sozusagen das Gedächtnis des Immunsystems dar. Jeder Erreger, mit dem das Immunsystem konfrontiert worden ist, ist hier sozusagen mit seinen charakteristischen Merkmalen und den Bauanleitungen für Antikörper etc. „abgespeichert“. Infiziert ein bereits bekannter Erreger einen Körper ein weiteres mal, können die Gedächtniszellen die Immunantwort sehr schnell anlaufen lassen. Eine der Möglichkeiten, Gedächtnis-T-Zellen zu messen, ist das sogenannte **T-Lymphozyten-Proliferations-Assay**. Mit diesem Testverfahren kann die Stärke und die Bandbreite einer zellulären Immunantwort gegen einen bestimmten Erreger gemessen werden.

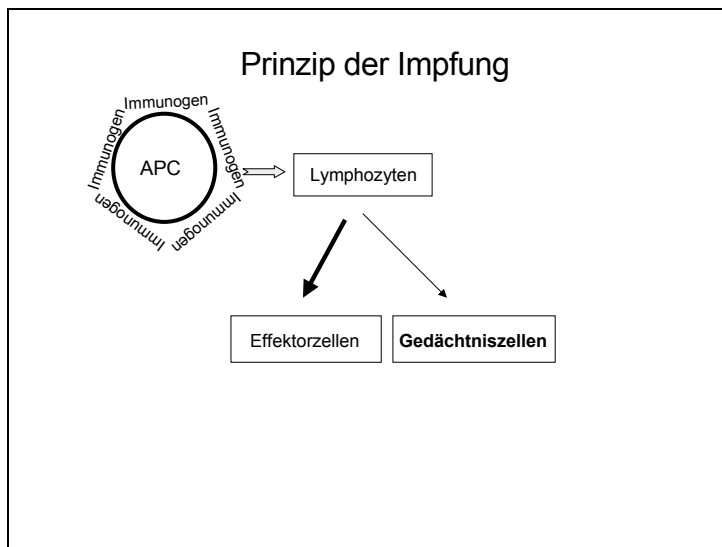
Um überhaupt wirksam vor einer HIV-Infektion schützen zu können, muss eine HIV-Impfung aller Wahrscheinlichkeit nach auch noch eine dritte Form der Immunabwehr stimulieren: die sogenannte **Schleimhaut-Immunität**. In den Schleimhäuten des Urogenitaltraktes (aber auch in allen anderen Schleimhäuten), befinden sich eine große Anzahl von Immunzellen. Diese Zellen haben unterschiedliche Funktionen und reagieren auch verschieden auf eine Stimulation. Mittlerweile ist bekannt, dass ein Teil dieser Zellen bei der Infektion mit HIV eine zentrale Bedeutung spielt, die Vorgänge sind bislang allerdings noch nicht sehr gut verstanden und es gibt keinerlei Erfahrung mit Schutzimpfungen, die die Schleimhaut-Immunabwehr stimulieren sollen.



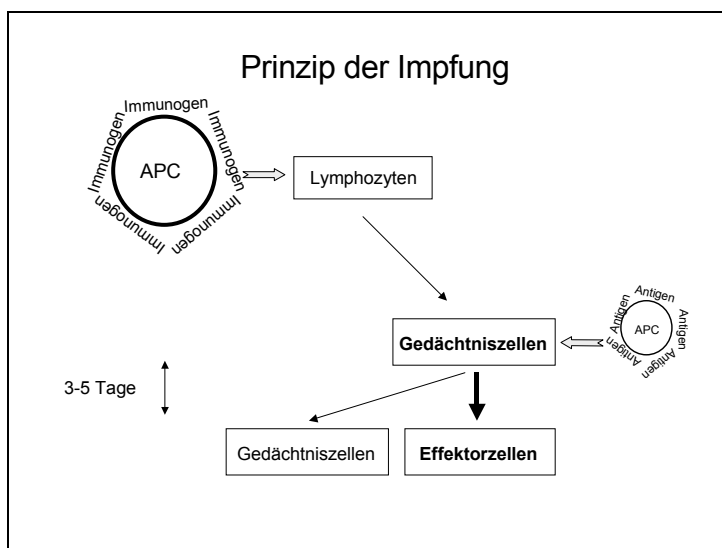
Die Funktionsprinzipien von Impfstoffen noch mal im Überblick:



Bei einer Infektion mit einem Erreger wird das Antigen auf einer antigenpräsentierenden Zelle (APC) dem Immunsystem „präsentiert“. Aus Lymphozyten bilden sich in ca. 1-2 Wochen Effektorzellen, die die Immunabwehr weiter „anschieben“ und Gedächtniszellen.



Ziel der Impfung ist es, vor allem die Bildung von Gedächtniszellen zu induzieren.



Kommt der Organismus dann (Jahre) nach der Impfung mit dem „echten“ Erreger in Kontakt, werden in viel kürzerer Zeit Effektorzellen (die z.B. Antikörper produzieren) und neue Gedächtniszellen gebildet.



Unterschiede der verschiedenen HIV-Stämme

HIV verändert sich als Folge von permanenten genetischen Mutationen und Re-Kombinationen ständig. Diese hohe, als Mutagenität bezeichnete, Fähigkeit von Viren sich zu verändern, ist eine Überlebensstrategie. Einerseits können sich Viren so recht schnell und erfolgreich an veränderte Bedingungen anpassen, andererseits ist diese Mutagenität nahezu die einzige Möglichkeit von Viren, der Immunabwehr zu entkommen. Sie verändern sich ständig und so schnell, dass das Immunsystem im ungünstigsten Fall nicht mit der Produktion von funktionalen Antikörpern oder spezifischen CTLs⁵ hinterher kommen kann (siehe HIV!).

Aus diesen Gründen müssen Wissenschaftler bei der Entwicklung einer Schutzimpfung die Bedeutung von Variationen unterschiedlicher HIV-Stämme entweder innerhalb eines einzigen Individuums⁶ oder innerhalb von Populationen vorhersagen.

Wenn immer ein Medikament oder das Immunsystem eine bestimmte Variante des HIV an der Vermehrung hindert, wird sich eine verwandte Variante, die sich so sehr unterscheidet, dass das Immunsystem oder ein Medikament diese Variante nicht an der Vermehrung hindern kann, vermehren. Darüber hinaus können bestimmte Varianten nur in bestimmten Geweben gedeihen oder werden zur dominierenden Variante in einem Individuum, weil sie sich besonders schnell vermehren können.

Die Hüll- und Kern-Proteine von vielen HIV-Isolaten⁷ wurden analysiert und miteinander verglichen. Auf dieser Grundlage haben Wissenschaftler die HIV-Isolate weltweit in drei Gruppen aufgeteilt: M (major – wichtigst, hauptsächlich vorkommend), N (new – neu) und O (outlier – Ausreißer, Außenseiter). In der hauptsächlich vorkommenden Gruppe M sind derzeit 11 Subtypen oder Clades (alphabetisch von A bis K bezeichnet) und eine zunehmende Zahl von Inter-Subtyp-Varianten (den sogenannten Mosaik-Viren, deren Erbinformation und Aussehen sich aus mehr als einem Subtyp zusammensetzt) identifiziert worden. Jeder Subtyp innerhalb einer Gruppe unterscheidet sich etwa zu 30 % von den anderen Subtypen. Zum Vergleich: erfolgreiche Schutzimpfungen gegen andere Virusinfektionen müssen nur gegen einen oder eine ganz kleine Anzahl von Subtypen schützen.

Bis heute werden die meisten Impfstoffversuche mit Isolaten bzw. Teilen von Isolaten (Hüllproteine, etc.) des HIV-1, Stamm M, Subtyp B durchgeführt. Dieser Subtyp kommt im wesentlichen in Nordamerika, Europa und Australien vor. Hier, also in den Industrienationen, ist ein Hauptanteil der HIV-Infizierten mit Subtyp B infiziert.

In den Anfängen der Impfstoffentwicklung – als sich viele noch der Illusion hingaben, es werde binnen 10 Jahren eine Schutzimpfung geben, die vor einer HIV-Infektion schützt – hat das zu einer erbitterten Auseinandersetzung geführt, das seitens der Entwicklungs- und Schwellenländern den Wissenschaftlern Imperialismus vorgeworfen worden ist. Mittlerweile – nachdem sich herausgestellt hat, dass die Entwicklung einer Schutzimpfung in nicht absehbare Ferne gerückt ist und die wissenschaftlichen Probleme bei der Impfstoffentwicklung deutlicher geworden sind – ist klar, dass – egal mit welchem Subtyp man arbeitet – erst die grundlegenden und prinzipiellen Probleme gelöst werden müssen. Sind die Probleme mit einem Subtyp gelöst, können die Erkenntnisse recht zügig auf andere Subtypen angewendet werden.

⁵ Cytotoxische T-Lymphozyten

⁶ Normalerweise wird ein Individuum nicht mit mehr als einem HIV-Stamm infiziert. Aber HIV passt sich nach Eindringen in den Körper und während der Ausbreitung im ganzen Körper an die unterschiedlichen Gewebe an, was zur Folge hat, dass mit zunehmender Dauer der HIV-Infektion in einem einzelnen HIV-infizierten Individuum eine recht hohe Zahl genetisch und morphologisch unterscheidbarer HIV-Stämme existieren.

⁷ Viren, die Patienten entnommen worden sind.



Dennoch werden aus politischen Gründen derzeit Ressourcen verschleudert, da mit in den Entwicklungsländern hauptsächlich vorkommenden Subtypen Impfstoffversuche durchgeführt werden, von denen man bereits aus der Erfahrung (mit Clade B) weiß, dass sie zu nichts führen.

Ein HIV-Schutzimpfung müsste eine umfassende Immunabwehr generieren, bestehend aus

- **kreuzreaktiven (also bei möglichst allen Clades wirksamen), neutralisierenden Antikörpern**
- **HIV-spezifische CTL- und Helferzell-Antwort**
- **systemische und mukosale (Schleimhaut) Immunität, die nicht-infizierte Menschen vor allen unterschiedlichen HIV-Subtypen schützt, mit denen sie sich infizieren können.**

Deshalb untersuchen Wissenschaftler sogenannte hochkonservierte Regionen des HIV-Gens, die Proteine kodieren, die allen oder zumindest den meisten Subtypen eigen sind. Wenn solche gemeinsamen Proteine nicht gefunden werden, muss eine Schutzimpfung wahrscheinlich aus einem Cocktail verschiedenen Proteine oder Peptide aus unterschiedlichen HIV-Stämmen bestehen, um eine breite Immunantwort hervorzurufen.

Die HIV-Übertragung ist komplex

Anders als andere Viren, kann HIV sowohl im Körper als freies Virus aber auch innerhalb von infizierten Zellen überleben. Konsequenterweise kann eine HIV-Infektion über freies Virus aber auch über infizierte Zellen erfolgen. Aus diesem Grund wird eine Schutzimpfung gegen HIV wohl beide Arme der Immunabwehr – den zellulären und den humoralen – stimulieren müssen. Die humorale Immunabwehr setzt Antikörper gegen freie Viren ein. Die zelluläre Immunabwehr resultiert direkt oder indirekt im Abtöten bereits infizierter Zellen durch das Immunsystem.

Eine der wesentlichsten bislang unbeantworteten Frage ist, wie wichtig diese beiden Typen der Immunabwehr für den Schutz vor einer HIV-Infektion sind.

Wurden in der Vergangenheit die beiden Richtungen (zellulär oder humoral) eher als entweder-oder betrachtet, gehen die vielversprechenderen der neueren Impfansätze, von einer Kombination, einem sowohl-als-auch, aus.

Ein anderer Faktor verkompliziert den Versuch, zu definieren, was Schutz vor einer HIV-Infektion ist (welches Ziel eine Schutzimpfung also folglich erreichen muss). Laut WHO erfolgen etwa 80 % der weltweiten HIV-Infektionen auf sexuellem Weg. **Aus diesem Grund müsste – um überhaupt vor einer HIV-Infektion schützen zu können – eine HIV-Schutzimpfung auch die Immunabwehr in den Schleimhäuten stimulieren.** Immunzellen der Schleimhäute, die den respiratorischen Trakt, den Magen-Darm-Kanal und den Urogenitaltrakt auskleiden, und Immunzellen in den lokalen Lymphknoten sind die vorderste „Frontlinie“ der Immunabwehr gegen eindringende Erreger. Leider wissen wir bis heute sehr wenig darüber, wie die Immunabwehr der Schleimhäute vor Virusinfektionen schützt.

Zusammenbruch des Immunsystems

Möglicherweise ist die schwierigste Herausforderung der Impfstoffentwicklung die Tatsache, dass das Hauptangriffsziel von HIV das Immunsystem selbst ist. HIV infiziert die CD4+-T-Helferzellen, die Zellen, die die Immunabwehr regulieren und führt so zu einer Veränderung oder Zerstörung ihrer Funktionsfähigkeit.

Nach der Infektion einer Zelle, integriert HIV seine eigene Erbinformation in die der Wirtszelle. Reproduziert sich die Zelle, enthält jede neue Zelle die HIV-Gene. In sich nicht teilenden (ruhenden) Zellen kann HIV sein genetisches Material über einen sehr langen Zeitraum verbergen – bis sich die ruhenden Zelle aktiviert wird und neue HI-Viren produziert.

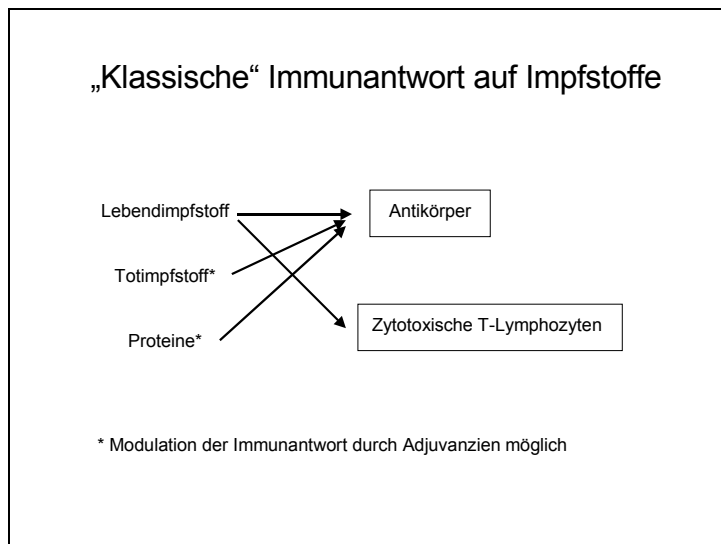
Andere Zellen agieren als Reservoir für HIV – sie beherbergen intakte Viren und HIV bleibt so vom Immunsystem unentdeckt.

Zu verstehen, wie sich die HIV-Erkrankung entwickelt – insbesondere während der Frühphase der Infektion – hat hohe Priorität. Wissenschaftler haben herausgefunden, dass sich das HI-Virus nachdem es in einen Körper eingedrungen ist, schnell ausbreitet und sich in den Lymphknoten und den Lymphorganen ansiedelt. Hier vermehrt es sich rasend schnell und tritt in hohen Konzentrationen auf. Paradoxerweise ist das Filtersystem in diesen lymphatischen Organen, das äußerst effektiv eingedrungene Erreger fängt und die Immunabwehr initiiert, an der Zerstörung des Immunsystems beteiligt: HIV infiziert den vorbeiziehenden Strom der CD4-T-Lymphozyten, die als Teil der normalen Immunantwort auf die HIV-Infektion, in die lymphatischen Organe wandern.

Grundlagenforschung in der Immunologie, epidemiologische Studien an Langzeitüberlebenden und die Impfstoffversuche an Tieren und Menschen tragen alle zu einem besseren Verständnis des Immunsystems und seines Zusammenbruchs bei – ebenso wie sie hoffentlich zu der Identifikation von Wegen führen, eine Schutzimpfung gegen HIV zu entwickeln.

Adjuvantien und andere Verstärker der Immunantwort

Aus Gründen der Sicherheit verwenden die heutigen HIV-Impfstoffe ein oder mehrere virale Proteine (Protein-Impfstoff) oder nicht-vermehrungsfähige, abgetötete Viren (Tot-Impfstoff). Diese neue Generation von Impfstoffen beinhaltet keine intakten, vermehrungsfähigen und infektiösen Viren (Lebend-Impfstoff - wie etwa die Polio-Schluckimpfung). Der Nachteil ist, dass ein solcher Impfstoff eine geringere und weniger schützende Immunantwort stimuliert, als ein traditioneller Lebend-Impfstoff, der aus ganzen, vermehrungsfähigen Viren hergestellt werden, die chemisch oder radiologisch inaktiviert („attenuiert“) worden sind.



Lebendimpfstoffe führen zu einer umfassenderen Immunantwort als Totimpfstoffe oder Protein-Impfstoffe.

Um die Immunantwort auf Tot- oder Protein-Impfstoffe zu verbessern, werden immunologische **Adjuvantien** eingesetzt. Dadurch wird die Art, das Ausmaß und die Dauerhaftigkeit einer durch eine Schutzimpfung hervorgerufenen Immunantwort verbessert. Einige dieser Antigen/Adjuvans-Kombinationen können (im Tierversuch) eine zellvermittelte Immunabwehr hervorrufen, selbst, wenn das Immunogen als solches das nicht zustande bringt. Einige Adjuvantien stimulieren ebenfalls die Immunabwehr der Schleimhaut.

Derzeit ist nur ein einziges Adjuvans – das 1926 entdeckte Alum (Aluminiumhydroxid) – den zugelassenen Impfstoffen beigemischt. Ein Adjuvans kann mit der einen experimentellen Schutzimpfung gut funktionieren, mit einer anderen nicht.



Deshalb werden immer nur die Impfstoff-Formulierung – also die Antigen/Adjuvans-Kombination – zugelassen, nicht ein Adjuvans alleine. Alum erhöht die Stärke der Antikörperantwort. Da Alum aber eine begrenzte Wirksamkeit hat, werden derzeit andere Adjuvantien, die möglicherweise in Kombination mit den neueren Impfstoffkandidaten der HIV-Impfstoffforschung besser zusammenwirken, in Tier- und Menschenversuchen untersucht.

Eine andere Möglichkeit, die Immunantwort zu verstärken, ist die sogenannte **Prime-Boost-Impfstrategie**. Hierbei wird das Immunsystem zuerst mit einem Lebend-Impfstoff vorbereitet („priming“). Aus Sicherheitsgründen nicht etwa ein lebens- oder vermehrungsfähiges HI-Virus eingesetzt, sondern ein spezielles Impf-Virus oder Impf-Bakterium („Vektor“), dem mit gentechnischen Methoden ein Stück der Erbinformation des HIV eingepflanzt wurde. Wird beispielsweise einem solchen Impf-Virus der Abschnitt des HIV-Gens eingebaut, der das Protein gp 160 kodiert, infizieren die Impf-Viren (oder –Bakterien) bei erfolgreicher Impfung die Körperzellen des Impflings und induzieren die Produktion des HIV Proteins gp 160, worauf das körpereigene Immunsystem mit Antikörpern (und unter Umständen zell-vermittelt) reagiert, denn gp 160 ist ein körperfremdes Eiweiß.

Der bislang am besten untersuchte Vektor ist das **Vakzinia-Virus**, was in der Vergangenheit bei der Pocken-Schutzimpfung verwendet worden ist. Vakzinia schleust die HIV-Gene in den Körper ein. Dort dirigiert es Zellen, das HIV-Protein zu produzieren und der Körper reagiert darauf mit der Produktion von neutralisierenden Antikörpern. Später erhält der Impfling eine Booster-Impfung mit einem anderen Impfstoff, der aber aus dem selben HIV-Protein gemacht wurde.

Eine gp-160-enhaltende Vakzinia-Virus-Impfung stimuliert die Produktion von Gedächtnis-T-Zellen, aber kaum die Antikörperproduktion. Eine **Prime-Boost-Kombination** hingegen stimuliert in Tierversuchen eine starke zelluläre Immunantwort – einschließlich persistierender Killer CD8+-T-Zellen – als auch eine Antikörperproduktion, die das HI-Virus neutralisiert oder die Bildung von sogenannten Synzytien⁸.

Es gibt berechtigten Anlass zur Sorge, dass auf Vakzinia basierende Impfstoffe bei Menschen mit einem kompromittierten Immunsystem – wie etwa Menschen mit HIV, die weder mit Pocken Kontakt gehabt haben, noch gegen Pocken geimpft worden sind – zu einer Vakzinia-Infektion führen könnten. Ähnliche Bedenken gibt es gegen die Gruppe der **Adeno-Viren**. Hier ist es in Menschenversuchen zu Todesfällen aufgrund einer außer Kontrolle geratenen Adeno-Viren-Infektion gekommen. Außerdem sind sehr viele Menschen aufgrund der weiten Verbreitung der Adeno-Viren gegen viele Stämme immun (Adeno-Viren sind Erreger von Erkältungskrankheiten und Infektionen der Atmungsorgane und als solche eben sehr weit verbreitet), damit sind diese Stämme als Vektoren für eine Impfung unbrauchbar.

Verschiedene – sich bereits in den Studien an Menschen befindlichen – Impfstoff-Kandidaten basieren auf dem **Kanarien-Pocken-Virus**. Das Virus ist dem Vakzinia-Virus recht ähnlich. Es infiziert zwar menschliche Zellen, vermehrt sich aber nicht darin, was dieses Virus sicher erscheinen lässt. Andere experimentelle Vektoren sind beispielsweise Salmonella thyphi, eine Bakterium, das den menschlichen Darm befällt.

DNA-Impfstoffe sind die neuste Entwicklung der Impfstoff-Forschung. Hierbei werden sogenannte Plasmide – ringförmige DNA-Stücke – die z.B. die Erbinformation für gp 160 enthalten, verabreicht. Es hat sich herausgestellt, dass DNA-Impfstoffe – wie Impfstoffe mit Vektoren – zu der Produktion des betreffenden Proteins führen und eine starke zelluläre Immunantwort hervorrufen.

⁸ mehrkernige Riesenzellen, die gebildet werden, wenn HIV-infizierte Zellen mit nicht-HIV-infizierten Zellen verschmelzen



Tierversuche

Tierversuche können kritische Fragen beantworten, die nicht in Studien am Menschen – weil Studien an Menschen beispielsweise nicht vertretbare Risiken mit sich bringen – oder mittels Laboruntersuchungen oder Computersimulation beantwortet werden können. Beispielsweise können Tiere mit einer experimentelle HIV-Vakzine geimpft werden und anschließend mit HIV infiziert werden, um herauszufinden, ob die Vakzine wirklich schützt. Eine solche Studie an Menschen durchzuführen, wäre ethisch nicht vertretbar. Unglücklicherweise gibt es kein ideales Tiermodell für HIV/AIDS. Unterschiedliche Forschergruppen haben im Zusammenhang mit der Impfstoffforschung unterschiedliche Tiermodell mit unterschiedlichen Ergebnissen verwendet. Welches der Modelle die Realität im Menschen am besten widerspiegelt, wird sich erst beantworten lassen, wenn Versuche an Menschen durchgeführt worden sind und die daraus gewonnenen Ergebnisse mit den Tierversuchsergebnissen in Beziehung gesetzt werden.

Obwohl Schimpansen mit HIV infiziert werden können, erkranken sie in der Regel nicht an AIDS. Das macht es naturgemäß sehr schwierig, die Forschungsergebnisse auf Menschen zu übertragen. Darüber hinaus sind Schimpansen eine von Aussterben bedrohte Tierart und ausgesprochen teuer in der Pflege.

Die meiste AIDS-Forschung wird an Rhesusaffen durchgeführt. Sie können mit SIV (Simean Immunodeficiency Virus), einem dem HIV sehr ähnlichen Retrovirus infiziert werden. Eine SIV-Infektion führt bei Rhesusaffen zu einer AIDS-ähnlichen Erkrankung. Die genetische Ausstattung und die Morphologie des SIV unterscheiden sich weit genug von der des HIV, als das sich die Ergebnisse von Experimenten mit SIV auf HIV und den Menschen übertragen ließen.

Dennoch sind aus den beiden Tiermodellen und dem SIV-Modell für die Impfstoffentwicklung wesentliche Erkenntnisse gezogen worden. Experimente mit beiden Spezies haben gezeigt, dass eine protektive Immunität grundsätzlich möglich ist.

Eindämmung der Virusvermehrung im Tierversuch

Immunogen	Virus	VL<1000/ml
DNA (SIV-gag-HIV-env) + Ig/IL-2	SHIV-89.6P	7/8 Tiere
DNA (SIV gag-pol-vif-vpx-vpr-HIV-env-tat-rev)+ MVA (SIV gag-pol-HIV-env)	SHIV-89.6P	rMVA: 9/10 Tiere DNA + rMVA: 23/24 Tiere
DNA/Ad5-Vektor (gag)	SHIV-89.6P	rAd5: 3/3 Tiere DNA + rAd5: 3/3 Tiere

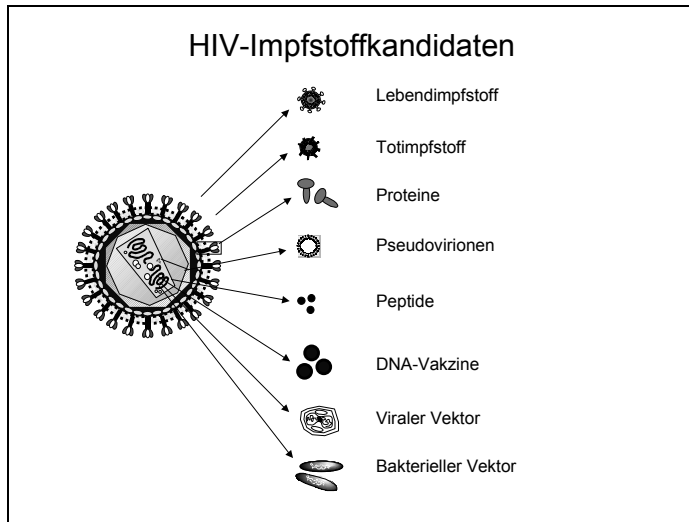
Resultate:
 - Reduktion der Viruslast um Faktor 100 -1000
 - Symptombfreiheit von 0,5 auf über 2 Jahre verlängert

Neue Tiermodelle wurden entwickelt worden. Eins davon ist die Infektion von Rhesusaffen mit einer Virus-Schimäre – SHIV genannt – basierend auf SIV jedoch mit der Hülle von HIV. Die mit SHIV infizierten Rhesusaffen entwickeln sehr schnelle AIDS-ähnliche Erkrankungsformen.

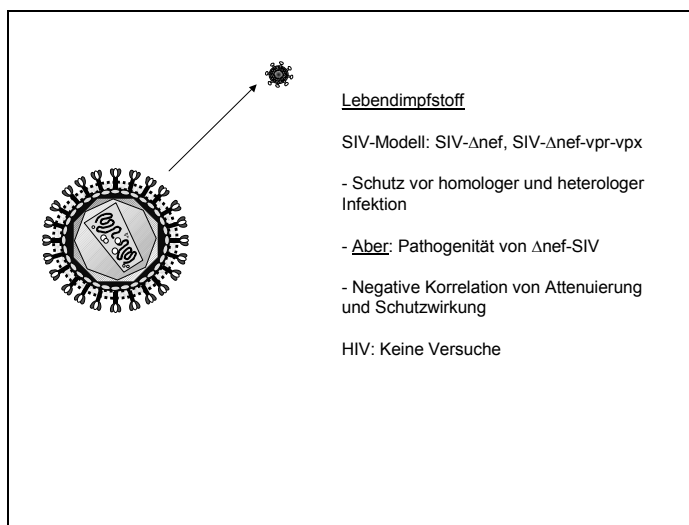


HIV-Impfstoffkandidaten

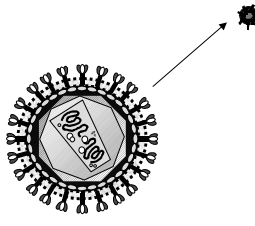
Derzeit befinden sich eine ganze Reihe sehr unterschiedlicher Kandidaten in der Erforschung. Die Bandbreite der Ansätze umfasst die gesamte Bandbreite des derzeit technisch Möglichen und ist ein Feld ungeheurer wissenschaftlicher Innovativität. Da eine detaillierte Auseinandersetzung mit den einzelnen Kandidaten bei weitem die Möglichkeiten des FaxReport sprengen, hier zusammenfassend einige Dias von der Fachtagung, die interessierten Leser/innen die Möglichkeit geben, sich einen groben Überblick zu verschaffen um gegebenenfalls weiterrecherchieren zu können.



Verschiedene Impfstoffkandidaten werden zurzeit erforscht.



HIV-Lebendimpfstoffe werden am Menschen aufgrund der Gefahr der Entwicklung einer echten HIV-Infektion nicht erprobt.

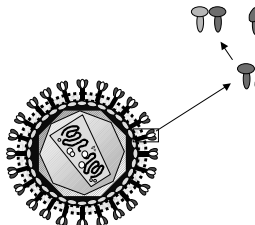
Totimpfstoff

SIV-Studie: Schutz vor Infektion unter geeigneten Umständen, wahrscheinlich bedingt durch Antikörper gegen Zellproteine

HIV: "Remune®": Studie in Infizierten: Erzeugung zellulärer Immunantwort, kein klinischer Effekt

Nachteil: kein vollständiges Glykoprotein, dadurch keine Erzeugung neutralisierender Antikörper

HIV-Totimpfstoffe werden auch am Menschen eingesetzt, wirken aber schwächer als Lebendimpfstoffe.



Proteine

gp120, gp160

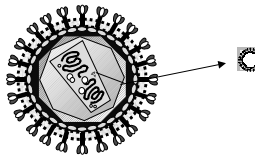
SIV, HIV:

- neutralisierende Antikörper, im wesentlichen typspezifisch
- Strukturmodifikationen sollen Kreuzreaktivität verbessern
- induzieren keine zelluläre Immunantwort

Klinische Studien der Phasen 1-3

Andere HIV-Proteine: Gag, Nef, Tat

HIV-Proteinimpfstoffe werden in klinischen Studien auch am Menschen erprobt.



Pseudovirionen

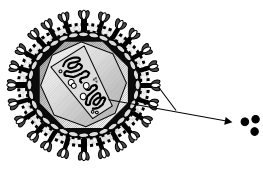
Nicht-infektiöse Gag, Gag-Pol, Gag-Pol-Env-Partikel

Maus:

- induzieren CTL und Antikörperantwort

HIV p24/p17-Partikel:

- biologisch sicher, kein Effekt auf Immunantwort in Infizierten

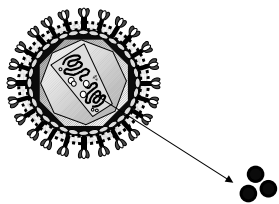



Peptide

- Glykoprotein-Peptide aus Bereichen, die Ziel neutralisierender Antikörper sind
- Lipopeptide bestehend aus CTL-Epitopen

Mehrere HIV-Studien: Erzeugung von Antikörper- und CTL-Antwort in einigen Immunisierten

Insgesamt relativ schwach immunogen



DNA-Vakzine

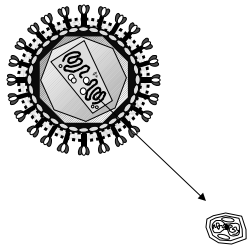
DNA ist

- bisher gut verträglich
- einfach und billig herzustellen
- chemisch-physikalisch stabil

SIV in Affen:
Als Einzelsubstanz kein Schutz
Steigerung der Immunogenität möglich durch Kodonoptimierung, Adjuvanzen und Bindung an Mikropartikel (Chiron)

HIV als Einzelsubstanz: mehrere Phase 1-Tests, in Kombination auch Phase 2-Test

DNA-Vakzine wären aufgrund geringer Kosten und einfacher Produktion ein idealer Impfstoff auch für Entwicklungsländer.



Virale Vektoren

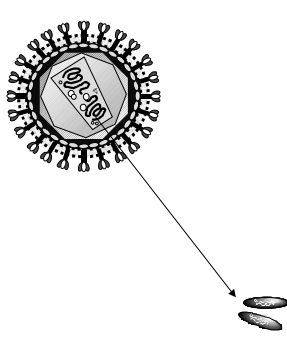
- Pockenviruskonstrukte
 - Vakziniavirus, Modifiziertes Vakzina-Virus Ankara (MVA)
 - Vogelpockenviren (Kanarienvogel-, Geflügelpockenvirus)
- Adenovirale Vektoren
- Alphavirusvektoren (Venezuelanisches Pferdeenzephalitis-, Semliki-Forest-, Sindbis-Virus)
- Andere (Poliovirus, Herpes-simplex-Virus-, Adeno-assoziiertes Virus, VSV)

SIV/SHIV: Pocken und Adenovirale Vektoren: Schutz vor Krankheitsprogression

HIV: MVA, Avipocken, Vakzina, Adenovirus-, Alphavirusvektoren in klinischer Prüfung

Virale Vektoren tragen HIV-Bestandteile in die Zellen. Sie lösen auch selbst eine Immunantwort aus. Problematisch wird es, wenn der Impfling bereits immun gegen den Vektor ist (Adenoviren sind als Schnupfenviren weit verbreitet).





Bakterieller Vektor

- Salmonella typhi (CVD908) /gp120

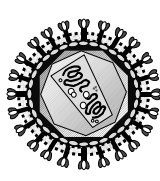
Ziel:
Erzeugung von Schleimhautimmunität

Vorteil:
Anwendung oral möglich


Phase 1 abgeschlossen

Bakterielle Vektoren: noch in früher Entwicklung, als einziger Vektor wäre hier eine Schluckimpfung möglich.


Kombinationsimpfung („Prime-Boost“)




+




+




+




+




+





+





etc.



Proteine


Peptide


DNA-Vakzine


Pseudovirion


Viraler Vektor


Bakterieller Vektor

Da ein Impfstoffkandidat zur Erzeugung einer umfassenden Immunantwort nicht ausreicht, wird kombiniert. Verschiedene Kombinationen sind denkbar und möglich.

„Erfolgreiche“ vorklinische Schutzversuche

Immunogen	Schutzwirkung	Autoren
Totimpfstoff (Inaktiviertes SIV)	Schutz vor Infektion durch gleiches, infektiöses Virus	Murphey-Corb et al., 1989
Rekombinantes Glykoprotein	Schutz vor Virus mit gleichem Glykoprotein (Schimpanse)	Berman et al., 1990
Lebendimpfstoff (SIV Δnef)	Schutz vor Infektion mit Wildtypvirus	Daniel et al., 1992
DNA (SIV-gag-HIV-env) + Ig/IL-2 (Protein/Plamid)	Niedrige Viruslast, CD4-Zellzahl stabil, keine Krankheitsprogression	Barouch et al., 2000
DNA (SIV gag-pol-vif-vpx-vpr-HIV-env-tat-rev)+ MVA (SIV gag-pol-HIV-env)	Niedrige Viruslast, CD4-Zellzahl stabil, keine Krankheitsprogression	Amara et al., 2001
DNA/Ad5-Vektor (gag)	Niedrige Viruslast, CD4-Zellzahl stabil, keine Krankheitsprogression	Shiver et al., 2002
Andere: MVA, Phagen-env-Epitope	Niedrige Viruslast, CD4-Zellzahl stabil, keine Krankheitsprogression	Ourmanov et al. 2000, Chen et al. 2001, Barouch et al., 2001

Ergebnisse aus Tierversuchen.



Welche Impfstoff-Studien laufen in Europa?

Aktuelle HIV-Impfstudien in Europa		
<u>Phase 3:</u>		
AIDSVAX B/B (Gp120)	VaxGen	Niederlande
<u>Phasen 1/2:</u>		
HIVA (gag-DNA)/MVAHIVA	MRC/Oxford/IAVI	Oxford, U. K.
ALVAC vCP205 (env-gag-pol)	ANRS	Paris, Frankreich
ALVAC vCP1452 (env-gag-pol + CTL-Epitope)	ANRS	Paris, Frankreich
ALVAC vCP125 (gp120)	ANRS	Paris, Frankreich
ALVAC vCP300 (env-gag-pol + CTL-Epitope)	ANRS	Paris, Frankreich
gp160 MN/LAI	ANRS	Paris, Frankreich
Lipopeptide	ANRS	Frankreich
rgp120	SmithKlineBeecham	London, U. K.
p17/p24 Ty-VLPs	British Biotech	London, U. K.

Studien an Menschen: Phase 3 testet die Wirksamkeit des Impfstoffes an tausenden von Probanden (mit hohem HIV-Infektionsrisiko) über Jahre.

Phase 1 und 2 Studien werden an Freiwilligen mit niedrigem HIV-Infektionsrisiko durchgeführt und dienen der Überprüfung der Sicherheit und Verträglichkeit.

Welche Impfstoff-Studien laufen in Deutschland?

Derzeit keine.

Die Universität Regensburg wird an der EUROVAC-Stud um einen „prophylaktischen Impfstoff“ in der Phase I. Für diese Phase werden etwa 10 – 15 Personen mit einem sehr geringen (!) Risiko rekrutiert. Da die Teilnahme an einer solchen Studie eine hohe Motivation voraussetzt, würde man klassischerweise in einer Population rekrutieren, die einerseits eben diese hohe Motivation an den Tag legt, andererseits jedoch kein Infektionsrisiko hat, Eltern und/oder Angehörige von HIV-Patienten beispielsweise.

Welche Probleme resultieren aus der Teilnahme an einer Impfstoffstudie?

Je nach dem, um welche konkrete Mischung es sich handelt, kann der Antikörper-Test positiv und der Western-Blot grenzwertig oder auch positiv sein.

Teilnehmer/innen dieser Studien werden darüber aufgeklärt. Ferner erhalten sie eine spezielle Impfbescheinigung, die beim Abschluss von Versicherungsverträgen vorgelegt werden kann. Darüber hinaus werden die Teilnehmer/innen in einer Datenbank gespeichert, um etwaige Rückfragen klären zu können. (Wenn beispielsweise einem Lebensversicherer eine oben angeführte Bescheinigung vorgelegt wird, darf man getrost davon ausgehen, dass der sich rückversichern wird, ob das auch alles seine Richtigkeit hat – wer mit Rezepten handelt, fälscht auch solche Bescheinigungen, merkte ein Teilnehmer der Tagung hierzu nur trocken an).

Das mag bei Eltern oder bestimmten Angehörigen von HIV-Patienten noch relativ unproblematisch sein. Aber natürlich betreiben die Versicherungswirtschaft eine ganz spezielle Art der Risikobewertung von Neukunden. So kann – nach Auskunft von Mitarbeitern eines großen Versicherungsunternehmens – davon ausgegangen werden, dass die Versicherer sehr wohl daran interessiert sind wie auch immer herauszufinden, ob ein Neukunde etwa schwul ist, denn dann würde er für den Versicherer ein schlechtes Risiko darstellen. Deshalb kann die Teilnahme an einer Impfstoffstudie (und das dann notwendige Outing dem Versicherer gegenüber) sehr wohl auch so interpretiert werden, dass der Neuzuversichernde offensichtlich eine hohe Motivation im Bereich HIV/AIDS zeigt.....

Ob es gelingt, diagnostische Verfahren zu entwickeln, die eine Unterscheidung zwischen einer Impfreaktion und einer Infektion ermöglichen, bleibt abzuwarten.



Bedeutung der Impfung für die HIV-Testung

Ak-ELISA: erkennt gp41, p24
 Immunoblot: 2 und mehr Banden -> positiv

Seroreaktion in Routinetests abhängig von Immunogen

Beispiele:

1. Immunogen gp120: -> ELISA negativ, WB grenzwertig (gp160, gp120-Bande)
2. Immunogen Ad5-gag und gp160: -> ELISA positiv, WB positiv (p17, p24, gp41, gp120, gp160-Bande)

Bei Impfung immer: p24-Ag negativ, HIV-RNA negativ

Cave: Pos. ELISA, pos. Immunoblot und neg. RNA-Bestimmung
 gelegentlich auch bei Infizierten

-> Phase 1/2: Personen mit niedrigem Infektionsrisiko,
 Langzeitbeobachtung

Je nach Impfstofftyp kann der HIV-Antikörpertest nach einer Impfung positiv werden!

Diese Impfungen hätten dann einen positiven Antikörpertest und einen negativen HIV-RNA-Test.

Infiziert sich der Impfling dann mit HIV (weil die Impfung keinen kompletten Schutz bietet), wird der HIV-RNA-Test auch positiv.

Zusammenfassung

Die bisherigen Impfstoffkandidaten erzeugen keinen Schutz vor der HIV-Infektion. Impfungen können sich also trotz Impfung (beim derzeitigen Stand) noch mit HIV infizieren. Es ist nicht davon auszugehen, dass die Impfstoffe, die zurzeit in der klinischen Erprobung am Menschen sind, einen vollständigen Schutz vor einer Infektion erzielen. Hier hat sich das Ziel geändert: im Falle einer späteren Infektion soll die Impfung dazu beitragen, dass die Erkrankung nicht so schwer verläuft. In Tierversuchen zeigen mehrere Impfstoffe Schutz vor einem Voranschreiten der Erkrankung.

- Lediglich in Tierversuchen zeigte ein experimenteller Impfstoff Schutz vor einer HIV-Infektion.
- Erste Ergebnisse von Studien über die Schutzwirkung beim Menschen (Phase III der beiden Impfstoffe der Firma VaxGene) werden im Frühjahr und im Spätherbst 2003 veröffentlicht.
- In Deutschland finden derzeit keine Impfstoffstudien an Menschen statt.
- Eine Impfung kann zu einem falsch-positiven HIV-Test führen.
- Teilnehmer/innen an Impfstoffstudien müssen gut aufgeklärt werden.
- Trotz Impfung ist eine Infektion möglich. Theoretisch ist ein (weiterer) Anstieg der Neuinfektionen aus Verhaltensgründen möglich (da Impfungen sich eher geschützt wähnen).
- Das ethische Dilemma wird gesehen: Eigentlich – um schnell aussagekräftige Ergebnisse über die Schutzwirkung eines Impfstoffkandidaten zu bekommen – müssten sich die Studienteilnehmer/innen verstärkt hohen Risiken aussetzen.
- Die Auswirkungen auf die Primärprävention werden unterschiedlich bewertet. Wahrscheinlich verändert sich die öffentliche Wahrnehmung von HIV/AIDS durch diese Studien nicht qualitativ. Eine weitere Wahrnehmungsverschiebung in Richtung „Entwarnung“ wird angenommen, was aber die gegenwärtige Situation kaum verändert.
- AIDS-Hilfen und Beratungsstellen sowie die (organisierte) Selbsthilfe sollten über die juristischen Konsequenzen einer Studienteilnahme informiert werden.
- Die entsprechenden Manuale (Handbücher, Nachschlagewerke, Broschüren etc.) müssen auf den neuesten Stand gebracht werden.

Die Redaktion dankt Herrn PD Dr. Christian Jassoy, Institut für Virologie und Immunbiologie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, für die freundliche Überlassung der Dias.