



## Spotlight

### Ein Unglück kommt selten allein

*Eine Welle von Ergebnissen klinischer Studien zu HIV-Präventionsstrategien macht jüngst bei Konferenzen Schlagzeilen*

Unmittelbar auf den Fersen der STEP-Studie, die zeigte, dass der AIDS-Impfstoffkandidat von Merck, der in klinischen Studien weithin für am vielversprechendsten gehalten wurde, nicht wirksam war, haben mehrere andere Studien über neue HIV-Präventionsmethoden ihren Höhepunkt erreicht. Leider sind viele ebenfalls mit enttäuschenden Ergebnissen beendet worden.

Die endgültigen Daten von zwei dieser Studien – die eine prüfte die Wirkung der Beschneidung von Männern auf die Übertragung von HIV an Frauen, die andere prüfte, ob die Behandlung von Infektionen mit Herpes-simplex-Virus 2 (HSV-2), das häufig sexuell übertragen wird und Genitalwarzen verursacht, das Risiko einer HIV-Infektion vermindern kann – wurden bei der diesjährigen Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), die vom 3. bis 6. Februar in Boston stattfand, präsentiert. Des Weiteren wurden Ergebnisse einer anderen Zirkumzisionsstudie vorgelegt, die sich mit der schützenden Wirkung der Beschneidung gegen eine HSV-2-Infektion befasste.

Kurz danach wurden die abschließenden Ergebnisse der Phase-III-Wirksamkeitsstudie eines mikrobiziden Gelkandidaten, dem so genannten Carraguard, kurz vor der Eröffnung des Microbicides 2008 Meetings veröffentlicht, das vom 24. bis 27. Februar in Neu-Delhi, Indien, stattfand. Während der im Zweijahresturnus stattfindenden Konferenz wurden mehrere aktuelle Berichte zu anderen Studien und Kandidaten vorgelegt.

### Die Beschneidung bietet viele Vorteile

In heterosexuellen Männern wurde die schützende Wirkung der Beschneidung vor einer HIV-Infektion durch drei randomisierte, kontrollierte klinische Studien nachdrücklich bestätigt, die zeigten, dass die chirurgische Entfernung der Vorhaut das Risiko der HIV-Ansteckung um etwa 60 % reduziert (siehe *VAX* Januar 2008 *Nachrichten aus aller Welt*). Weitere bei der CROI vorgelegte Studien befassten sich mit der Wirkung der Beschneidung von Männern auf die Ansteckung mit HSV-2, von dem vermutet wird, dass es das Risiko einer HIV-Infektion erhöht, und auf die Übertragung von HIV von infizierten Männern auf ihre Partnerinnen.

Aaron Tobian von der Johns Hopkins University berichtete Ergebnisse einer in Rakai, Uganda, durchgeführten randomisierten Studie, an der 3.500 nicht beschnittene Männer teilnahmen, die nicht mit HIV oder HSV-2 infiziert waren. Die Hälfte wurde unmittelbar beschnitten, während der anderen Hälfte Beschneidung bei Abschluss der Studie angeboten wurde. Nach zwei Jahren beobachteten die Forscher, dass das Risiko einer HSV-2-Infektion in beschnittenen Männern um fast 25 % reduziert worden war. „Dies könnte ein Teil des Grundes sein, warum die Beschneidung von Männern zur Verminderung der Ansteckung mit HIV führt“, sagt Tobian. Mehrere Beobachtungsstudien haben die Rolle einer HSV-2-Infektion bei der Erleichterung einer HIV-Übertragung unterstützt (siehe *VAX* November 2005 *Spotlight*-Artikel, *Eine Pille zur HIV-Prävention?*). Eine HSV-2-Infektion verursacht eine Entzündung oder – noch schlimmer – Ulzeration der Genitalien, was es dem HIV vermutlich erleichtert eine Infektion zu etablieren.

Bisher wurden alle Studien zur Beschneidung in Männern an nicht HIV-infizierten Männern durchgeführt, aber ein Verständnis der Wirkungen der Beschneidung in HIV-infizierten Männern ist ebenfalls wichtig, sagt Maria Wawer von der Johns Hopkins University. Eine Folge der Neuigkeiten über die Schutzwirkungen der

Beschneidung sei, so Wawer, dass unbeschnittene Männer in manchen Gemeinschaften unter Umständen als HIV-infiziert stigmatisiert werden. Um dem entgegenzuwirken, werden sich manche HIV-infizierte Männer möglicherweise beschneiden lassen.

Wawer und ihre Kollegen beschlossen daher eine weitere randomisierte Studie in Rakai, Uganda, durchzuführen, die diskordante Paare aufnahm, d.h. HIV-infizierte Männer mit nicht infizierten Partnerinnen. Dies erlaubte es den Forschern, sowohl die Sicherheit und Vorteile der Beschneidung in HIV-infizierten Männern als auch ihre Auswirkungen auf die HIV-Übertragungsraten an Sexualpartnerinnen zu untersuchen. In dieser Studie wurden 93 Paare in die Interventionsgruppe aufgenommen, in der der Mann unmittelbar beschnitten wurde, und 68 Paare wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen. Männern in dieser zweiten Gruppe wurde die Beschneidung nach Abschluss der Studie angeboten.

Nach zwei Jahren stellten die Wissenschaftler fest, dass die Beschneidung den HIV-infizierten Männern einen gewissen Nutzen brachte: die Raten der Genitalgeschwüre lagen in beschnittenen Männern um etwa 50 % niedriger als in der Kontrollgruppe. Aber die Beschneidung hatte keine Auswirkung auf die HIV-Übertragungsraten an die Partnerinnen der HIV-infizierten, beschnittenen Teilnehmer. Dieses Ergebnis war „unerwartet und enttäuschend“, sagt Wawer. „In früheren Beobachtungsdaten hatten wir niedrigere HIV-Raten in Frauen gesehen, die mit HIV-positiven, beschnittenen Männern verheiratet sind, im Vergleich zu HIV-positiven, nicht beschnittenen Männern.“

Die Forscher sind der Meinung, dass ein Grund, warum die Partnerinnen nicht vor

## In dieser Ausgabe

### Spotlight

- Ein Unglück kommt selten allein

### Nachrichten aus aller Welt

- Die Herausforderungen von HIV-Präventionsstudien angehen

### Primer

- Hintergrund: Die Rekrutierung und Retention von Frauen in klinischen Studien

HIV geschützt wurden, darin zu suchen sei, dass die Paare zu früh nach dem Eingriff den Geschlechtsverkehr wieder aufnahmen. „Wenn die Männer den Geschlechtsverkehr bald nach der Beschneidung wieder aufnehmen, bevor die Wunde vollständig abgeheilt ist, könnte eine erhöhte Übertragungsrage auftreten“, sagt Wawer. Unter den 18 Paaren, die berichteten, dass sie den Geschlechtsverkehr wieder aufgenommen hatten, bevor die Wunde vollständig verheilt war, infizierten sich 27 % der Partnerinnen innerhalb der ersten sechs Monate der Studie mit HIV, wohingegen nur 9,5 % der Partnerinnen, die vor Wiederaufnahme der sexuellen Aktivität gewartet hatten, mit HIV infiziert wurden. Wawer betonte, wie wichtig es ist, dass der Geschlechtsverkehr in der frühen postoperativen Phase nicht aufgenommen wird, selbst wenn die Personen nicht mit HIV infiziert sind. „In unserer Studie mit negativen Männern wurden die Schutzwirkungen der Beschneidung erst nach einer sechsmonatigen Nachsorgefrist signifikant und offensichtlich“, fügt sie hinzu, wobei sie sich auf eine frühere Studie zur Beschneidung von Männern bezieht.

Aber selbst wenn die Beschneidung Frauen keinen unmittelbaren Schutz bietet, gibt es dennoch einen Nutzen auf Populationsebene – wenn weniger Männer HIV-infiziert sind, gehen auch die Infektionsraten in Frauen insgesamt zurück.

### Das Aufhalten von HSV hält HIV nicht auf

Weitere Neuigkeiten von der HIV-Präventionsfront kamen von Connie Celum von der University of Washington in Seattle, USA, die die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (HPTN 039) bei der CROI berichtete, in der untersucht wurde, ob die Verabreichung eines antiviralen Medikaments zur Behandlung einer HSV-2-Infektion das Risiko einer HIV-Infektion herabsetzt.

In die Studie wurden 3.277 Teilnehmer aufgenommen, die mit HSV-2, jedoch nicht mit HIV infiziert waren. Zu den Teilnehmern gehörten Männer in den USA und Peru, die Sex mit Männern haben, sowie heterosexuelle Frauen an Standorten in Simbabwe, Sambia und Südafrika. Alle Teilnehmer, die in die Interventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten zweimal täglich eine Dosis eines als Acyclovir bekannten antiviralen Medikaments, das HSV-2 unterdrückt. Die Teilnehmer in der Kontrollgruppe erhielten ein inaktives Placebo. Nach 18 Monaten konnte kein Unterschied in der Zahl der HIV-Neuinfektionen zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Dies überraschte die Forscher. „Viele Leute hatten geglaubt, dass dies eine bombensichere Sache sein würde“, sagte Celum. Obgleich es sich hierbei um die Durchführung der ersten randomisierten, kontrollierten Studie handelte, hatten mehrere frühere Studien suggeriert, dass die HSV-2-Infektion

die Suszeptibilität für HIV um das Zwei- bis Dreifache erhöhte. Folglich sollte die Unterdrückung von HSV-2 die Wahrscheinlichkeit verringern, dass sich Teilnehmer mit HIV infizieren. Die Inzidenz von Genitalgeschwüren wurde unter Teilnehmern, die Acyclovir erhielten, um 37 % reduziert, aber selbst das war erheblich weniger, als in früheren Studien beobachtet worden war.

Bisher konnte noch nicht geklärt werden, warum diese Studie zu solch unerwarteten Ergebnissen geführt hat. „Warum hatten wir überhaupt keine Wirkung auf HIV?“ fragt Celum. Sie hält es für unwahrscheinlich, dass HSV-2 kein Risikofaktor für HIV ist, wenn man die Berge von Beobachtungsdaten bedenkt, die dies suggerieren. Sie legt dagegen nahe, dass die Therapietreue ein Faktor sein könnte, der die Ergebnisse beeinflusst hat. Die Teilnehmer der Studie berichteten hohe Einhaltungsniveaus, d.h. die Einnahme des Medikaments wie ver-

---

## Viele Leute hatten geglaubt, dass dies eine bombensichere Sache sein würde.

Connie Celum

---

schrieben. Jedoch räumt Celum ein, dass dies möglicherweise überschätzt wurde, weil es auf selbstberichtetem Verhalten beruhte. Die geringere als erwartete Reduzierung des Auftretens von Genitalgeschwüren, die auch geografisch variierte, weist auf biologische Gründe hin, die erklären könnten, warum die Forscher keine Auswirkung auf die HIV-Infektionsraten beobachteten, sagt Celum. Es könnten zum Beispiel Unterschiede in der Art und Weise bestehen, wie das Medikament im Körper abgebaut wird oder wie empfindlich HSV-2 auf das Medikament reagiert, je nachdem welche Hintergrundcharakteristiken die Population aufweist, in der es getestet wurde.

### Die Mikrobizidergebnisse „gelingen“ nicht

Im Februar gab das Population Council die Ergebnisse einer Phase-III-Studie mit Carraguard bekannt, einem Mikrobizid-Gel, das das Präparat Carrageenan enthält, bei dem es sich um ein Seegrass-Derivat handelt, das als Stabilisator und Verdickungsmittel in Lebensmitteln und Kosmetika verwendet wird. Diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde an drei Standorten in Südafrika durchgeführt und umfasste 6.202 Frauen im Alter von 16 bis 72 Jahren. Es handelte sich hier um die erste Phase-III-Wirksamkeitsstudie eines Mikro-

bizidkandidaten, die zum Abschluss kam. Im vergangenen Jahr wurde eine Phase-III-Studie mit einem anderen Kandidaten, der als Zellulosesulfat bekannt ist, vorzeitig vom Gremium zur Beobachtung der Daten und Sicherheit (DSMB) abgebrochen, weil unter den Mikrobizidempfängern eine höhere Anzahl an HIV-Infektionen auftrat als unter den Teilnehmern, die ein Placebogel erhielten (siehe *VAX* Juni 2007 *Primer* zu Hintergrund: *Gremien zur Beobachtung der Daten und Sicherheit*).

Die in der Carraguard-Studie gesammelten Daten zeigten, dass 134 Personen, die den Mikrobizidkandidaten erhielten, mit HIV infiziert wurden, während 151 Personen, die ein inaktives Placebogel erhielten, infiziert wurden. Der Unterschied wurde als nicht statistisch signifikant eingestuft, und die Forscher schlussfolgerten, dass Carraguard keine Wirkung hatte, um Frauen vor HIV zu schützen (siehe *VAX* Februar 2008 *Primer* zu Hintergrund: *Biostatistik und die STEP-Studie*).

### Die Einhaltung messen

Ähnlich wie in der HSV-Unterdrückungsstudie war ein kritischer Aspekt der Carraguard-Studie die Therapietreue zu dem im Versuch befindlichen Produkt. Die Frauen wurden dahingehend beraten, das Mikrobizid vor jedem Geschlechtsakt aufzutragen. Obgleich die selbstberichteten Einhaltungsraten bei 96 % lagen, schätzten die Forscher, dass die tatsächliche Einhaltung wesentlich niedriger lag. Um die Therapietreue zu dem Gel zu messen, sammelten die Forscher Verhaltensinformationen direkt von den Teilnehmern ein und führten auch einen Applikator-test durch. Alle zum Einbringen des Gels verwendeten Applikatoren wurden mit einer Substanz behandelt, die, wenn sie später mit einem Färbemittel behandelt wird, ihre Farbe verändert, falls sie vaginalem Mukus ausgesetzt war. Die Ergebnisse dieser Tests zeigten, dass nur 44 % der Frauen das Gel tatsächlich benutzten. Und nur 10 % der Frauen benutzten es nach Schätzungen während jedem Geschlechtsakt.

Ein Applikator-test ist eine von Wissenschaftlern genutzte Methode, um die Therapietreue besser einzuschätzen. Aber selbst diese Vorgehensweise ist kompliziert. Barbara Friedland vom Population Council sagt, dass es schwierig war, die Wirksamkeit des Applikator-tests festzustellen. „Wir können lediglich feststellen, ob der Applikator in die Scheide eingeführt wurde“, sagt sie. „Wir wissen jedoch nicht, wann im Verhältnis zum Geschlechtsakt der Applikator in die Scheide eingeführt wurde.“

„Es ist möglich, dass die geringen Einhaltungsniveaus in dieser Studie dafür verantwortlich waren, dass das Produkt keine Wirkung zeigte“, bemerkt Friedland. „Möglich ist auch, dass es einen biologischen Grund gibt – es funktioniert im Labor, hat aber in Menschen nicht denselben Effekt.“ Die Forscher hatten Tests mit dem Mikrobizid in humanen Zellkulturen durchgeführt. Sie

hatten jedoch keine präklinischen Studien in nichtmenschlichen Primaten mit dem Affen-Äquivalent von HIV, dem SIV (simian immunodeficiency virus), durchgeführt, um die Wirksamkeit des Produkts zu messen. Vor dem Start der Phase-III-Studie hatte das Population Council zwei Phase-II-Sicherheitsstudien mit Carraguard in Südafrika und Thailand mit insgesamt 565 nicht HIV-infizierten Frauen durchgeführt.

Zusätzliche Forschungsarbeiten wurden bei der CROI und Microbicides 2008 zu der zuvor gestoppten Zellulosesulfat-Mikrobizidstudie präsentiert, die von CONRAD durchgeführt worden war, einer in den USA ansässigen Gesundheitsorganisation für Repro-

duktion. Nachdem die Studie vom DSMB gestoppt worden war, versuchten die Wissenschaftler herauszufinden, ob das mikrobizide Gel in irgendeiner Weise das Risiko der HIV-Infektion erhöhte. Forscher vom Albert Einstein College of Medicine in New York führten Laborstudien mit dem Mikrobizidkandidaten in vaginalem Gewebe durch. Sie stellten fest, dass Zellulosesulfat die Proteine schädigt, die dazu beitragen enge Verbindungen zwischen den Zellen zu bilden, aus denen sich die Gewebsschichten der Scheide zusammensetzen und die eine wichtige Rolle bei der Abwehr von HIV spielen. Die Störung erleichtert es dem HIV, die Schleimhautbarriere zu überwinden (siehe

VAX Januar 2008 *Primer* zu Hintergrund: *HIV-Übertragung*). Diese Erkenntnisse liefern eine mögliche Erklärung dafür, wie Zellulosesulfat das Infektionsrisiko von Frauen mit HIV erhöht haben könnte. Die Wissenschaftler befürworten, dass diese Art von Laborstudie von nun an für alle geplanten Mikrobizidkandidaten unternommen werden sollte.

Zusammengenommen liefern diese Ergebnisse ermutigende Nachrichten für das Gebiet der HIV-Prävention. Jedoch hatten die Wissenschaftler gleichzeitig auch große Fortschritte im Verständnis von grundlegenden wissenschaftlichen Fragen zu berichten, die potentielle Wege zur Erforschung sowohl für HIV-Prävention als auch -Behandlung eröffnen.

## Nachrichten aus aller Welt

### Die Herausforderungen von HIV-Präventionsstudien angehen

Das renommierte US Institute of Medicine (IOM), eine unabhängige Beratergruppe für Gesundheitspolitik, lud im vergangenen Jahr zu einer Veranstaltungsreihe zum Thema der methodologischen Herausforderungen bei der Durchführung von HIV-Präventionsstudien ohne Impfstoff ein. Der Abschlussbericht dieser Veranstaltungsreihe sowie der Standortbesuche von Mitgliedern des IOM-Gremiums an klinischen Studienstandorten in Uganda und Südafrika wurde im Februar veröffentlicht ([www.nap.edu/catalog/12056.html](http://www.nap.edu/catalog/12056.html)).

Diese Zusammenkünfte und der Abschlussbericht waren von der Bill & Melinda Gates-Stiftung in Auftrag gegeben worden. Die Stiftung hatte darum gebeten, dass das IOM-Gremium sich insbesondere auf Forschung konzentrierte, die sich mit Mikrobiziden und präexpositioneller Prophylaxe (PrEP; siehe VAX Mai 2006 *Spotlight*-Artikel, Behandlung als Prävention) beschäftigt, und Empfehlungen vorlege, auf welche Weise zukünftige Studien durchgeführt werden könnten, um die Wahrscheinlichkeit des Erfolgs zu erhöhen und es den Sponsoren zu ermöglichen ihre beschränkten finanziellen Ressourcen optimal anzulegen.

Bei den öffentlichen Veranstaltungen diskutierten Gremiumsmitglieder und führende Forscher auf dem Gebiet mehrere der dringendsten Themen rund um die Konzeption und Durchführung von groß angelegten HIV-Präventionsstudien (siehe *Beratungsgremium erwägt die Komplexitäten von HIV-Präventionsstudien*, *LAVI-Report*, Januar-Februar 2007 und *HIV-Präventionsforschung optimieren*, *LAVI-Report*, März-April 2007).

Der Abschlussbericht umreißt die jüngste Flut von klinischen Studien im Spätstadium auf dem Gebiet der HIV-Prävention, die keine Vorteile bei der Verminderung des Risikos von HIV-Infektionen aufzeigen konnten (siehe *Spotlight*, diese Ausgabe), und

die Autoren kommen zu dem Schluss, dass „eine beinahe perfekte biomedizinische Intervention zur Prävention einer HIV-Infektion in der nahen Zukunft voraussichtlich nicht verfügbar sein wird“.

Die Wichtigkeit der akkuraten Schätzung der HIV-Inzidenz gehört zu den Hauptthemen, die in diesem Bericht hervorgehoben werden. Dies erregte Besorgnis, als mehrere Präventionsstudien vorzeitig gestoppt wurden, weil die während der Studie beobachtete Inzidenz niedriger als die anfänglichen Schätzungen lag, auf denen die Studie basierte (siehe VAX Juli 2007 *Primer* zu Hintergrund: *HIV-Inzidenz*). Das IOM-Gremium empfiehlt, dass alle Studien im Spätstadium auf Basis der Inzidenzschätzungen konzipiert werden, die während der traditionellen Kohorten-Verlaufskontrollstudien mit nicht HIV-infizierten Personen in den Gemeinschaften gesammelt werden, in denen die Studie durchgeführt werden soll. Die Autoren legen ebenfalls nahe, dass diese Schätzung durch wenigstens eine andere Quelle bestätigt werden sollte.

Hohe Schwangerschaftsraten während den HIV-Präventionsstudien und die Auswirkung auf die Retention von Teilnehmerinnen war ein weiteres kritisches Thema, das bei den Zusammenkünften des Gremiums diskutiert und in dem Bericht besprochen wird (siehe *Primer*, diese Ausgabe). Es wird Teilnehmerinnen in der Regel aufgrund potentieller Sicherheitsrisiken für den Fötus nicht erlaubt, während der Schwangerschaft experimentelle Interventionen zu erhalten. Aber ihr Ausscheiden aus der Studie kann die Ergebnisse zunichte machen. Zu diesem Thema empfehlen die Autoren, dass Wissenschaftler versuchen sollten, die Sicherheit der Intervention in Schwangeren festzustellen, um Umstände zu ermitteln, unter denen Frauen möglicherweise an den HIV-Präventionsstudien auch während der Schwangerschaft weiter teilnehmen könnten.

Der Bericht umreißt auch mehrere andere Möglichkeiten zur Konzeption von Studien, um den Einfluss von Verhalten und Therapietreue auf die Endergebnisse effizienter festzustellen.



#### Geschäftsführende Redakteurin

Kristen Jill Kresge

#### Wissenschaftsredakteur

Andreas von Bubnoff, PhD

#### Produktionsleiterin

Nicole Sender

#### Editor at Large

Simon Noble, PhD

Andreas von Bubnoff und Alix Morris leisteten Beiträge zum *Spotlight*-Artikel.

*Nachrichten aus aller Welt* und *Primer* von Kristen Jill Kresge.



#### KOSTENFREIE ABONNEMENTS:

Um ein **KOSTENLOSES** Abonnement für **VAX** per **E-Mail** zu erhalten oder Ihre **Abonnementdetails** zu ändern, besuchen Sie bitte [www.iavi.org](http://www.iavi.org) und klicken auf den entsprechenden Link im gelben Feld links oben. Falls Sie mehrere Druckexemplare von **VAX** zur Verteilung und/oder Verwendung in Ihren Programmen erhalten möchten, können Sie Ihre Anfrage unter Verwendung derselben Abonnement-Links eingeben.

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte: [www.iavi.org](http://www.iavi.org).

VAX ist ein monatliches Informationsblatt mit Berichten aus dem *IAVI Report*, 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.iavi.org](http://www.iavi.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 24 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](http://www.iavi.org).

Copyright © 2008

## Welche Fragen müssen bei der Rekrutierung und Retention von Frauen in AIDS-Impfstoffstudien berücksichtigt werden?

Um die Sicherheit und Wirksamkeit eines AIDS-Impfstoffkandidaten festzustellen, muss er in Populationen getestet werden, die am stärksten von der Krankheit betroffen sind. Dies erfordert die Durchführung von klinischen AIDS-Impfstoffstudien in Entwicklungsländern mit den höchsten HIV-Infektionsraten.

Es ist auch unerlässlich, dass ein Impfstoffkandidat in den Personen und Populationen getestet wird, denen ein präventiver AIDS-Impfstoff später am meisten zugute kommen würde. Dazu gehören Gruppen, die einem hohen Risiko der HIV-Infektion ausgesetzt sind – entweder durch sexuellen Kontakt oder durch Übertragung über das Blut, wie dies bei intravenösen Drogenkonsumenten der Fall ist. In manchen Ländern sind Frauen einem zunehmenden Risiko der HIV-Infektion ausgesetzt. Nach dem jüngsten, im November 2007 vom Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) herausgegebenen Bericht leben 68 % der weltweit mit HIV-infizierten Menschen in Afrika südlich der Sahara – und die meisten von ihnen sind Frauen. Es ist daher entscheidend, dass AIDS-Impfstoffkandidaten in Frauen bewertet werden, die nicht mit HIV infiziert sind.

### Das Ziel erreichen

Oft werden spezifische Ziele für die Zahl von Frauen festgelegt, die in eine klinische AIDS-Impfstoffstudie aufgenommen werden. Ist der Prozentsatz der teilnehmenden Frauen zu niedrig, sind die Forscher unter Umständen nicht in der Lage, Schlüsse über die Sicherheit oder Wirksamkeit des Impfstoffkandidaten in Frauen zu ziehen.

Während einer Wirksamkeits- oder vorläufigen Wirksamkeitsstudie wie einer Phase-IIb-Studie zum Test des Konzepts ist es ebenfalls wichtig, dass die Frauen dem Risiko einer HIV-Infektion ausgesetzt sind (siehe VAX Juli 2007 *Primer* zu Hintergrund: *HIV-Inzidenz verstehen*). Dieses Problem wurde in der kürzlich durchgeführten STEP-Studie hervorgehoben, in der der AIDS-Impfstoffkandidat von Merck getestet wurde (siehe VAX Oktober-November 2007 *Spotlight*-Artikel, *Ein STEP zurück?*). Die Mehrzahl der Teilnehmer, die an Standorten in Nord- und Südamerika, Australien und in der Karibik

aufgenommen wurden, waren Männer, die Sex mit Männern haben. Ein Drittel der Teilnehmer waren Frauen. Jedoch trat im Verlauf der Studie nur eine einzige HIV-Infektion bei einer Teilnehmerin auf. Folglich wurden alle Frauen von der abschließenden Datenanalyse ausgeschlossen. Für die Phambilistudie – eine Begleitstudie zur STEP-Studie, die in Südafrika durchgeführt wurde – hatten die Forscher die überwiegende Aufnahme von Frauen geplant. Jedoch wurde diese Studie aufgrund der Ergebnisse der STEP-Studie frühzeitig vom Gremium zur Überwachung der Datensicherheit der Studie gestoppt.

### Frauen rekrutieren

Die Rekrutierung von Frauen für AIDS-Impfstoffstudien kann eine Herausforderung sein. An manchen Orten ist die Teilnahme für Frauen schwierig, weil sie die einzigen Fürsorgenden für ihre Familien sind und daher keine regelmäßigen Besuche am Versuchsstandort machen können. Um Frauen die Teilnahme zu erleichtern, bieten manche klinischen Studienstandorte professionelle Kinderbetreuung an und ermutigen Frauen dazu, ihre Kinder zu den Klinikbesuchen mitzubringen.

In anderen Situationen zögern Frauen, ohne Erlaubnis ihrer Ehemänner oder männlichen Partner teilzunehmen. Eine Strategie, in diesem Fall zur Teilnahme zu ermutigen, ist, den Paaren freiwillige Beratung und HIV-Tests anzubieten (siehe VAX Oktober 2005 *Primer* zu Hintergrund: *Freiwillige Beratung und Tests von Paaren*). An vielen klinischen Studienstandorten, an denen Paare-Kohorten eingerichtet wurden, ist es den Forschern gelungen, größere Zahlen von nicht HIV-infizierten Teilnehmerinnen für AIDS-Impfstoffstudien zu rekrutieren.

### Schwangerschaft und Teilnahme

Frauen sind unter Umständen auch nicht willens an einer Studie teilzunehmen, wenn sie schwanger werden möchten. Schwangere dürfen nicht in klinische AIDS-Impfstoffstudien aufgenommen werden, weil Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Wirkung des Produkts auf die Frau oder den Fötus vorhanden sind. Wird eine Frau im Verlauf einer AIDS-Impfstoffstudie schwanger, darf sie keine weiteren Impfungen mehr erhalten. Frauen, die während einer AIDS-Impfstoffstudie schwanger werden, sowie ihre Babys, werden in der Regel über das Ende der Studie hinaus weiterverfolgt, um

mögliche Nebenwirkungen des Impfstoffs zu beobachten. Während Mikrobizid- oder präexpositionellen Prophylaxestudien – bei denen Frauen antiretrovirale Medikamente verabreicht werden, um zu versuchen eine HIV-Infektion zu verhindern – müssen die Frauen die Benutzung des Produkts für die Dauer ihrer Schwangerschaft aussetzen.

In allen HIV-Präventionsstudien werden Frauen dahingehend beraten, eine Form der Empfängnisverhütung zu benutzen, um eine Schwangerschaft zu verhindern. Manche Studien verlangen, dass Frauen orale oder injizierbare Hormonpräparate zur Empfängnisverhütung benutzen – zusätzlich zu Barrieremethoden wie Kondomen. Dies ist jedoch etwas umstritten – manche Studien haben suggeriert, dass Hormonpräparate zur Empfängnisverhütung das Risiko der HIV-Infektion bei Frauen erhöhen können. Jedoch wurde dieser Zusammenhang bisher nicht nachgewiesen. Gleich, ob Hormonpräparate zur Empfängnisverhütung verlangt werden oder nicht, werden diese den Teilnehmerinnen in der Regel kostenlos zur Verfügung gestellt. Diese Leistungen werden jedoch nicht immer an den klinischen Studienstandorten angeboten. Stattdessen werden Frauen an eine Klinik in der Region überwiesen, die Hormonpräparate zur Empfängnisverhütung anbietet.

Trotz der Bemühungen Zugang zu Verhütungsmitteln anzubieten, sind die Schwangerschaftsraten im Verlauf mancher HIV-Präventionsstudien ziemlich hoch gewesen. Alle Frauen werden vor der Aufnahme auf eine HIV-Infektion hin getestet, und die Forscher spekulieren, dass Frauen, die herausfinden, dass sie nicht infiziert sind, diesen Zeitpunkt unter Umständen wählen, um schwanger zu werden. In einer in Nigeria durchgeführten Mikrobizidstudie waren 7 % der Frauen, die für die Studie gescreent wurden, bereits schwanger. Während der Studie wurden 30 % der Teilnehmerinnen schwanger. In einer Studie, die präexpositionelle Prophylaxe testete, lag die Gesamtrate von Schwangerschaften an allen Standorten in Kamerun, Nigeria und Ghana während der Studie bei 56 %. Wird ein so hoher Prozentsatz von Frauen über einen längeren Zeitraum von der Studie ausgeschlossen, kann die Studie ihre statistische Power verlieren. Dies beschränkt die Fähigkeit der Forscher, die Daten zu interpretieren und Schlüsse über die Sicherheit und Wirksamkeit der getesteten Intervention zu ziehen.