



Spotlight

Einen STEP zurück?

Weitere, aus der STEP-Studie veröffentlichte Daten werfen viele Fragen auf

Klinische Studien sind immer komplex, jedoch ist die jüngste STEP-Studie gemäß Mark Feinberg von Merck in dieser Hinsicht möglicherweise ein außergewöhnlicher Fall. „Ich habe noch nie kompliziertere Daten gesehen, die sich aus einer Studie auf einem Gebiet ergeben haben, das ich beobachtet habe.“

Die Öffentlichkeit gewann bei einer offenen Veranstaltung der HIV Vaccine Trials Network (HVTN) Konferenz am 7. November in Seattle einen Eindruck dieser Komplexität. Zu diesem Anlass veröffentlichten Merck und mehrere Vertreter des HVTN und des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) umfangreiche zusätzliche Daten aus der STEP-Studie. Diese Phase IIb-Studie zum Test des Konzepts bewertete die Sicherheit und Wirksamkeit von Mercks als MRKAd5 bezeichneten AIDS Impfstoffkandidaten. Bei diesem Kandidaten wird in der Hoffnung, eine Immunreaktion gegen HIV auszulösen, ein Erkältungsvirus (Adenovirus Serotyp 5 oder Ad5) als Vektor zur Übermittlung von HIV-Fragmenten an das Immunsystem verwendet. Seit die Impfungen in dieser Studie am 21. September gestoppt wurden, haben die Forscher viele schlaflose Nächte mit der Analyse von Daten und der Interpretation dieser zentralen Studie verbracht.

Die auf Daten aller 3.000 Teilnehmer basierenden Ergebnisse zeigen, dass der Impfstoffkandidat, obgleich er Immunreaktionen gegen HIV auslöste, weder bei der Verhinderung einer HIV-Infektion noch der Verminderung der Virusbelastung in

Personen wirksam war, die sich trotz Impfung auf natürliche Weise mit HIV infizierten. Die Träger der Studie gaben in Seattle bekannt, dass es bis zum 17. Oktober in der Impfstoffgruppe der STEP-Studie zu 49 und in der Placebogruppe zu 33 HIV-Infektionen kam (siehe *Primer* in dieser Ausgabe).

Zusätzlich berichteten die Forscher über einen beunruhigenden Trend hin zu vermehrten HIV-Infektionen in manchen Untergruppen von Personen, die den Impfstoffkandidaten erhielten, im Vergleich zu den Empfängern von inaktivem Placebo. Der Impfstoffkandidat selbst verursachte keine HIV-Infektion, jedoch waren unter den Personen mit höherer zuvor bestehender Immunität gegenüber dem Ad5-Vektor tendenziell mehr Teilnehmer, die den Impfstoff erhielten und sich später auf natürlichem Wege mit HIV infizierten (siehe Tabelle 1, nächste Seite). Zuvor bestehende Immunität gegenüber dem Ad5-Vektor tritt auf, weil Menschen diesem im Umlauf befindlichen Erkältungsvirus auf natürliche Weise ausgesetzt sind und Antikörper gegen ihn erzeugen. Die Menge von Antikörpern gegen Ad5 variiert stark von Mensch zu Mensch. In Personen, die eine als hoch geltende Konzentration von Ad5-Antikörpern (≥ 200) aufwiesen, traten bei Geimpften 21 Infektionen im Vergleich zu 9 unter den Placeboempfängern auf. „Dieser Unterschied ist für wenigstens eine Untergruppe klinisch wichtig“, sagt Keith Gottesdiener von Merck. „Ich brauche wirklich keine Statistiken um zu betonen, dass dieser Faktor unbedingt berücksichtigt werden muss.“

Wie sich dieser Unterschied erklärt, steht noch offen. Steve Self, ein Biostatistiker bei HVTN und dem Fred Hutchinson Cancer Research Center, der diese Daten analysiert hat, sagt: „Es besteht hinsichtlich mancher dieser Trends große Unsicherheit.“ Die Forscher nehmen dies in jedem Fall ernst. „Wir müssen der Erwägung möglicher

Schäden große Aufmerksamkeit widmen“, sagt Susan Buchbinder von der University of California in San Francisco und Forschungsleiterin der STEP-Studie.

Für viele war dies ein unerwartetes Resultat. „Es hat uns überrascht, dass es unter den Geimpften in der Tat zu mehr Infektionen kam als unter den Placeboempfängern“, sagt Mike Robertson von Merck. „Wir haben das nicht erwartet“, sagt Peggy Johnston vom Bereich AIDS am NIAID.

Es gibt mehrere Faktoren, die möglicherweise zu diesem Trend beigetragen haben. Dazu gehören die geografische Region, das Alter und der Zirkumzisionsstatus der Teilnehmer. Im momentanen Stadium der Analyse hält sich der Trend zu steigenden HIV-Infektionsraten unter Geimpften, selbst nachdem alle anderen möglichen Unterschiede einkalkuliert wurden, sagt Self. Es ist jedoch möglich, dass zwischen den Gruppen, die den Impfstoffkandidaten oder das Placebo erhielten, ein noch nicht identifizierter Unterschied vorhanden ist.

„Es werden zahlreiche unterschiedliche Hypothesen entstehen, die geprüft werden müssen um ein Verständnis zu entwickeln,

In dieser Ausgabe

Sonderbericht zu den STEP- und Phambili-Studien

Spotlight

- Einen STEP zurück?

Konferenzbericht

- Sein Bestes geben

Nachrichten aus aller Welt

- Die Augenbinde entfernen

- Global HIV Vaccine Enterprise beruft Geschäftsführer

- Neue Fördermittel konzentrieren sich auf Innovation bei globaler Gesundheit

Primer

- Hintergrund: Randomisierte, kontrollierte klinische Studien

| Ad5-Antikörperkonzentrationen | | | | |
|-------------------------------|----------------------|---|--|---------------------------|
| | Niedrig (<18) | Mittelniedrig ($<18 < Ad5 \leq 200$) | Mittelhoch ($200 < Ad5 \leq 1,000$) | Hoch ($Ad5 > 1,000$) |
| Impfstoff | 20/382 | 8/140 | 14/229 | 7/163 |
| Placebo | 20/394 | 4/142 | 7/229 | 2/157 |

Tabelle 1. Zahl der HIV-Infektionen nach Ad5-Antikörperkonzentrationen. Zahl der HIV-infizierten Personen unter der Gesamtzahl von Impfstoff- und Placeboempfängern entsprechend steigender Konzentrationen von Ad5-Antikörpern. Diese Daten aus der STEP-Studie wurden von Mike Robertson (Merck) bei der HVTN-Konferenz vorgelegt.

was falsch gelaufen ist, warum der Impfstoff nicht wirksam war und warum beim Impfstoff ein größerer Trend zur Infektion war als beim Placebo“, sagt Bruce Walker von der Harvard Medical School in Boston, der das wissenschaftliche Team leitet, das die Daten aus der STEP-Studie analysieren wird. Aber der Teufel steckt im Detail, und bis die vollständige Analyse dieser Studie abgeschlossen ist – und vielleicht sogar danach –, wird es viele unbeantwortete Fragen geben. „Wir sind die Sache mit der Einstellung angegangen, dass wir eine Antwort finden werden. Aber selbst das ist nicht absolut garantiert“, fügt Walker hinzu.

Weit und breit suchen

Die STEP-Studie, auch als HVTN 502 und Merck V520-023 bekannt, wurde gemeinsam von Merck und dem NIAID finanziert. Es handelte sich dabei um eine Phase IIIb-Studie zum Test des Konzepts von MRKAd5, einem Kandidaten, der zellständige Immunreaktionen ($CD4+$ und $CD8^+$ T-Zellen) hervorruft, nicht jedoch die Produktion von Antikörpern gegen das Virus verursacht (siehe VAX März 2004 *Primer zu Hintergrund: Das Immunsystem, Teil II*). Die meisten zugelassenen Impfstoffe bieten aufgrund von Antikörperreaktionen Schutz. Diese Studie umfasste 3.000 gesunde Teilnehmer mit hohem HIV-Infektionsrisiko an HVTN-Standorten in Nord- und Südamerika, der Karibik und Australien. Alle Teilnehmer sollten eine Serie von drei Placebo- oder Impfstoffinjektionen erhalten. Der Impfstoff bestand aus einer Mischung von Ad5-Vektoren, die unterschiedliche, als Immunogene bezeichnete Fragmente des HIV tragen. Eine als Phambili bezeichnete Begleitstudie mit demselben Impfstoffkandidaten wurde ebenfalls in Südafrika durchgeführt (siehe *Die Augenbinde entfernen in Nachrichten aus aller Welt* in dieser Ausgabe).

Die ursprünglichen Pläne für die STEP-Studie umfassten nur 1.500 Teilnehmer mit

niedrigen Ad5-Antikörperkonzentrationen (weniger als 200), weil die Wissenschaftler davon ausgingen, dass eine zuvor bestehende Ad5-Immunität die durch den Impfstoffkandidaten ausgelösten Immunreaktionen auf HIV möglicherweise behindern könnte. Nach Beginn der Studie wurden jedoch Daten aus früheren Studien bekannt, die zeigten, dass die Ad5-Antikörperkonzentrationen die Immunreaktionen auf HIV nicht so stark kompromittierten, wie zunächst erwartet. Im Juli 2005, also sieben Monate nach Beginn der STEP-Studie, wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass eine zweite Gruppe von 1.500 Teilnehmern aufgenommen wurde, die als hoch geltende Ad5-Antikörperkonzentrationen (höher als 200) aufwiesen.

Die Immunisierungen in der STEP-Studie wurden am 21. September 2007 gestoppt, nachdem das unabhängige Gremium zur Beobachtung der Daten und Sicherheit (DSMB) der Studie zum ersten Mal Daten von Teilnehmern aus der 1.500 Teilnehmer umfassenden Untergruppe mit niedrigen Ad5-Antikörperkonzentrationen überprüft hatte (siehe VAX Juni 2007 *Primer zu Hintergrund: Gremien zur Beobachtung der Daten und Sicherheit* und VAX September 2007 *Sonderbericht*). Das DSMB kam zu dem Schluss, dass die Fortsetzung der Immunisierungen auf Basis der Aufschlüsselung der Infektionen zu diesem Zeitpunkt – nämlich 19 in der Impfstoffgruppe und 11 in der Placebogruppe – sinnlos war, weil der Impfstoff nicht wirksam war.

Gemäß Robertson, der warnt, dass alle diese Interpretationen „mit äußerster Vorsicht zu genießen sind“, beschlossen Forscher bei Merck und am NIAID daraufhin mit der Analyse der bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten fortzufahren. Als die Immunisierungen gestoppt wurden, war nur eine HIV-Infektion unter den 1.150 an der Studie teilnehmenden Frauen aufgetreten. Und diese Teilnehmerin hatte das Placebo, nicht den Impf-

stoff erhalten. Alle nachfolgenden Analysen, einschließlich der Aufschlüsselung der Infektionen nach Ad5-Antikörperkonzentrationen, wurden daher nur mit Daten durchgeführt, die von den 1.850 männlichen Teilnehmern stammten.

Kopf oder Zahl

Trotz der massiven Mengen an Daten, die bisher zur STEP-Studie interpretiert und präsentiert wurden, gibt es noch viel mehr zu tun. Eine der wesentlichen Fragen, der die Forscher nachgehen werden, ist, warum der Impfstoff nicht wirksam war.

Die bisher zusammengetragenen Ergebnisse zeigen, dass die durch den Impfstoff gegen HIV induzierten Immunreaktionen in der Gruppe mit geringer Ad5-Immunität ähnlich oder stärker waren als die, die in früheren Studien beobachtet wurden. Die Immunreaktionen in Studienteilnehmern wurden mittels Interferon (IFN)- γ ELISPOT Assay gemessen (siehe VAX August 2007 *Primer zu Hintergrund: Immunogenität*). „Die mangelnde Wirksamkeit wird durch suboptimale Immunreaktionen nicht erklärt“, sagt Robertson.

Die Forscher werden nun die durch den Impfstoffkandidaten erzeugten Immunreaktionen genauer in Augenschein nehmen. „Der Nachweis einer IFN - γ Produktion lag vor, aber dies sagt nichts darüber aus, ob die Zellen virusinfizierte Zellen abtöten würden. Wir müssen also offensichtlich die Funktion der Immunreaktionen etwas genauer untersuchen“, sagt Walker. Diese Ergebnisse könnten auch zur Aufklärung beitragen, ob der IFN - γ ELISPOT Assay in Zukunft ein nützliches Instrument zur Bewertung der relativen Wirksamkeit von AIDS-Impfstoffkandidaten ist.

Es sind auch viele weitere Studien geplant. Die Forscher werden die Viren analysieren, durch die manche der Teilnehmer infiziert wurden, und diese mit den in den Impfstoffkandidaten enthaltenen HIV-Immunogenen vergleichen. Auf diese

Das Problem abschätzen

Eine andere Problematik, die durch die STEP-Studie aufgeworfen wurde, ist der Einsatz von Phase IIb-Studien zum Test des Konzepts, um die Wirksamkeit von AIDS-Impfstoffkandidaten zu bewerten (siehe VAX September 2005 *Primer zu Hintergrund: Studien zum Test des Konzepts*). Kleinere und weniger kostspielige Studien als die Phase III-Wirksamkeitsstudien, die typischerweise 10.000 Teilnehmer oder mehr umfassen, sind in der Forschung sehr beliebt geworden. Diese vorläufigen Wirksamkeitsstudien ermöglichen Wissenschaftlern eine schnellere Abschätzung, ob ein Kandidat wahrscheinlich vor einer HIV-Infektion schützt oder zumindest einen Teilschutz bietet, der den Krankheitsverlauf in Teilnehmern beschränkt, die sich trotz Impfung auf natürlichem Wege mit HIV infizieren. Bei der STEP-Studie wurde zum ersten Mal eine Phase IIb-Studie eingesetzt, um einen AIDS-Impfstoff zu bewerten – ähnliche Studien wurden bereits für andere Impfstoffe eingesetzt – und dies hat erfolgreich gezeigt, dass dieses Design schnellere Ergebnisse mit weniger Teilnehmern bringen kann als eine vollständige Phase III-Studie. „Das Design der STEP-Studie war äußerst erfolgreich“, sagt Steve Self, ein Biostatistiker vom HIV Vaccine Trials Network (HVTN).

Merck wurde von vielen für seine Entscheidung gelobt, seinen Kandidaten in einer Phase IIb-Studie zum Test des Konzepts zu bewerten und eine frühzeitige Analyse durch das Gremium zur Überwachung der Daten und Sicherheit zu planen. „Wir konnten so schnellstmöglich eine Antwort erhalten“, sagt Peggy Johnston von der Division of AIDS am National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). „Rückblickend erwies sich dies als eine ausgezeichnete Entscheidung.“ Andrew McMichael von der Oxford University stimmt dem zu. „Vielleicht sollten wir mehr [derartige] Studien durchführen anstelle von großangelegten Phase III-Studien mit 10.000 Teilnehmern.“

Es wird sogar argumentiert, dass noch kleinere Studien, die als Screening-Test-of-Concept- oder STOC-Studien bezeichnet werden, noch schneller vorläufige Wirksamkeitsdaten für die Kandidaten liefern könnten. Dieses neuartige Konzept für

klinische Studien wurde von IAVI als eine Möglichkeit befürwortet schnelle, weniger kostspielige Studien mit wesentlich weniger Teilnehmern durchzuführen. Ein Artikel, in dem das Design von STOC-Studien beschrieben wird, erschien vor Kurzem in dem wissenschaftlichen Journal *AIDS*. Diese Studien würden 500 bis 1.000 Teilnehmer in Gebieten mit hoher HIV-Inzidenz aufnehmen – im Vergleich zu den 3.000 Teilnehmern in der Phase IIb-STEP-Studie oder den 8.500 Teilnehmern, die ursprünglich für die PAVE 100-Studie geplant waren. „Wir bei IAVI sind der Ansicht, dass es wichtig ist bei der Sammlung von klinischen Daten so schnell und effizient wie möglich vorzugehen, um den Weg zu weisen“, sagt Pat Fast von IAVI.

Jedoch liefern STOC-Studien auch beschränktere Informationen als die größeren Phase IIb-Studien. Das gegenwärtige STOC-Design würde Wissenschaftlern nicht erlauben festzustellen, ob ein Kandidat vor HIV-Infektion schützt. Sie könnten lediglich einen Unterschied in der viralen Belastung unter Teilnehmern feststellen, die sich trotz Impfung mit HIV infizieren.

„Wenn wir denken, dass es Unterschiede in der Infektionsrate geben könnte, dann ist dies nicht das richtige Design“, sagt Johnston. Viele Forscher sind jedoch der Ansicht, dass die größte Hoffnung für AIDS-Impfstoffkandidaten, die zellständige Immunreaktionen hervorzurufen – nicht Antikörper gegen HIV –, in einer Reduzierung der Menge an Viren, der sog. viralen Belastung, in geimpften Personen liegt, wenn sie sich mit HIV infizieren. Dies gilt insbesondere jetzt angesichts der Ergebnisse der STEP-Studie. Dennoch sind manche vorsichtig. „Wir wissen immer noch nicht, ob die grundsätzliche Annahme korrekt ist“, sagt José Esparza von der Bill & Melinda Gates-Stiftung. „Angesichts der neuesten Ergebnisse müssen wir mit unseren Annahmen besonders vorsichtig sein.“

Ian Gust von der University of Melbourne und Mitglied des IAVI-Vorstands sagt, dass sowohl Phase IIb- als auch STOC-Studien ihre Berechtigung haben. Er betrachtet den Einsatz von STOC-Studien jedoch als einen Versuch das Forschungsgebiet so schnell wie möglich voranzutreiben.

Weise können sie feststellen, ob dieser Kandidat versagt hat, weil die ausgewählten Immunogene vor diversen HIV-Stämmen nicht schützen. Es bestehen auch Pläne, die Genome der Teilnehmer zu sequenzieren, um genetische Charakteristiken zu identifizieren, die möglicherweise die Suszeptibilität für HIV erhöht oder – im Gegenteil – den Placeboempfängern Schutz geboten haben. „Manche dieser Anstrengungen werden Monate oder sogar länger in Anspruch nehmen“, sagt Walker.

Die Forscher arbeiten nun auch hart daran eine mögliche Rolle des Impfstoffs bei der erhöhten Suszeptibilität für HIV in manchen Personen festzustellen. Darüber herrscht große Unsicherheit, es gibt jedoch mögliche biologische Erklärungen, und die Forscher müssen nun deren Plausibilität abwägen. Julie McElrath vom Fred Hutchinson Cancer Research Center plant die Erforschung der Reaktionen von CD4⁺ T-Zellen

fortzusetzen, die in mit HIV infizierten Teilnehmern hervorgerufen wurden, um zu sehen, ob sich hierdurch Hinweise ergeben.

Breitere Striche

Aufgrund der Komplexität der in dieser Studie erzeugten Daten kann es eine Weile dauern, bis die Ergebnisse vollständig verstanden werden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist man sich generell einig, dass Impfstoffkandidaten, die zellständige Immunreaktionen hervorrufen, noch nicht abgeschrieben werden sollten. „[Die] STEP-Ergebnisse wiesen nach, dass dieses Produkt versagt hat, und sollten nicht dahingehend ausgelegt werden, dass alle adenoviralen Vektoren oder andere virale Vektoren versagen werden“, sagt Johnston.

Bis jedoch eine mögliche Verbindung zwischen Ad5-Immunität und erhöhter Suszeptibilität für HIV ausgeschlossen werden kann, rufen die meisten Forscher zur

Vorsicht auf. „Jegliche anderen Studien mit adenoviralen Vektoren sollten sehr vorsichtig durchgeführt werden“, sagt Johnston.

PAVE 100 war die nächste Phase IIb-Studie zum Test des Konzepts mit einem Ad5-basierten Kandidaten – sie sollte nur wenige Wochen, nachdem Merck und das NIAID bekanntgaben, dass Immunisierungen in der STEP-Studie gestoppt wurden, beginnen. Der ursprüngliche Plan für diese vom NIAID geförderte Studie mit 8.500 Teilnehmern war die Sicherheit und Wirksamkeit einer Prime/Boost-Kombination von zwei nacheinander verabreichten Impfstoffkandidaten zu testen. Der eine verwendet DNA um HIV-Immunogene zu übermitteln, und der andere bedient sich zur Übermittlung einer anderen Gruppe von HIV-Immunogenen eines Ad5-Vektors, der leicht von dem von Merck abweicht. Beide Kandidaten wurden am zum NIAID gehörigen Vaccine Research Center (VRC)

entwickelt, und die Studie war in Zusammenarbeit mit dem HVTN, IAVI und dem US Military HIV Research Program (USMHRP) geplant. Dasselbe Regime sollte auch in einer als V002 bezeichneten Phase II-Studie, die von IAVI in Ruanda, Kenia, Uganda und Sambia durchgeführt werden sollte, getestet werden. Nachdem die Immunisierungen in der STEP-Studie gestoppt worden waren, wurde der Beginn beider Studien verschoben.

„Es bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den Produkten von Merck und VRC“, sagt Gary Nabel, Direktor des VRC. Ein Unterschied ist, dass das VCR-Produkt eine Prime/Boost-Kombination von zwei unterschiedlichen Kandidaten ist. Die Forscher am VRC berichten, dass diese Kombination sowohl in vorklinischen als auch

klinischen Studien andere Immunreaktionen hervorgerufen hat als die alleinige Verabreichung eines Ad5-basierten Kandidaten.

Als jedoch die jüngsten Daten aus der STEP-Studie bei der HVTN-Konferenz bekannt gegeben wurden, stellten sich den Wissenschaftlern zusätzliche Fragen, ob und wie mit der PAVE 100-Studie fortgeföhren werden sollte. Manche Gruppen einschließlich der AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC) befürworten nun, dass andere Wirksamkeitsstudien verschoben werden sollten, bis „endgültige Schlüsse“ aus den Ergebnissen der STEP-Studie gezogen werden können. Viele andere Forscher sind jedoch der Meinung, dass die Erprobung anderer Kandidaten unbedingt geboten ist. „Ich bin auf jeden Fall der Ansicht, dass es Wege gibt sicher voran-

zuschreiten. Wir müssen das allerdings zusammen machen“, sagt Scott Hammer von der Columbia University und Leiter des PAVE 100 Protokoll-Teams.

Hammer und seine Kollegen im PAVE 100-Team werden sich bald zusammensetzen, um über mögliche Änderungen am Design der Studie zu diskutieren. „Angesichts der STEP-Studie müssen Änderungen vorgenommen werden“, sagt Hammer. „Die Einzelheiten stehen jedoch noch nicht fest. Das Regime wird sich nicht ändern, jedoch möglicherweise das Design der Studie.“ Mögliche Veränderungen umfassen die in die Studie aufzunehmenden Populationen oder die Art des Datenmonitoring während der Studie, um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten.

Konferenzbericht

Sein Bestes geben

Forscher trafen kürzlich zusammen, um die Herausforderungen der Entwicklung und Bereitstellung von lebensrettenden Impfstoffen zu erörtern

Sie kennen vermutlich das Gleichnis von dem Mann, der sich darüber ärgerte, dass er keine Schuhe hatte, bis er jemanden traf, der keine Füße hatte. Genau das ging einem durch den Kopf während der vom 8. bis 13. Oktober im südafrikanischen Kapstadt abgehaltenen Konferenz, die Impfstoffforscher aus unterschiedlichen Disziplinen zu Diskussionen über die Entwicklung und weltweite Bereitstellung von lebensrettenden Impfstoffen zusammenführte. Mitgefühl sowie das Bewusstsein gemeinsamen Engagements durchdrangen die Konferenz, bei der Forscher aus verschiedenen Gebieten Ideen und Herangehensweisen zur Entwicklung von Impfstoffen gegen drei der weltweit größten Killer – Tuberkulose (TB), Malaria und HIV/AIDS – miteinander teilten.

Dieses erstmalige Keystone Symposium on the Challenges of Global Vaccine Development sondierte viele der gemeinsamen Herausforderungen und kreativen Herangehensweisen sowie die Überlappung von Strategien, die zur Bekämpfung aller drei Krankheiten erforscht werden. Die Konferenz, die in Zusammenhang mit der Jahresversammlung der Grand Challenges

in Global Health Initiative der Bill & Melinda Gates-Stiftung stattfand, richtete einen zusätzlichen Fokus auf die Bemühungen Impfstoffe erfolgreich bereitzustellen. Tachi Yamada von der Gates-Stiftung sagte, dass, obgleich die Stiftung sich stets der Entdeckung gewidmet hat, „wir auch über die Bereitstellung dieser interessanten neuen Produkte nachdenken müssen.“

Mut machen

Das Zusammentreffen für die Keystone-Konferenz erfolgte nur wenige Wochen nach der Bekanntgabe, dass Merck und das National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) eine große Phase IIb-Studie zum Test des Konzepts, die als STEP-Studie bekannt ist, gestoppt hatten, weil Mercks Adenovirus Serotyp 5 (Ad5)-basierter Impfstoffkandidat (MRKAd5) nicht wirksam war. Gleichzeitig wurden Neuaufnahmen und Impfungen in der Phambili-oder HVTN 503-Studie, die denselben Impfstoffkandidaten in Südafrika testete, ausgesetzt – sie wurden inzwischen vollständig gestoppt (siehe *Die Augenbinde entfernen* in *Nachrichten aus aller Welt* in diese Ausgabe). Dies waren einige der am heißesten diskutierten Themen in und um das Meeting.

Carolyn Williamson von der University of Cape Town sagte dem Publikum, das sich für ihre Plenarsitzung versammelt hatte, dass die AIDS-Impfstoffforscher „wirklich zum Reißbrett zurückgehen müssen.“ Jedoch waren diejenigen aus anderen Disziplinen in der Lage neue Perspektiven aufzuzeigen. „Ich wäre nicht zu deprimiert“, sagt Adrian Hill von der Oxford

University, der gegenwärtig mögliche Impfstoffkandidaten gegen Malaria entwickelt. „Wir hatten ungefähr 15 Versager bei den Malaria-Kandidaten.“

Vor kurzem gab es jedoch gute Nachrichten auf dem Gebiet der Malaria-Impfstoffe. Der am weitesten vorangekommene unter einer Vielzahl von Kandidaten wird von GlaxoSmithKline Biologics in Belgien entwickelt. Eine kürzlich in Mozambique abgeschlossene Phase II-Sicherheitsstudie zeigte, dass er beim Schutz von Säuglingen vor Malaria eine 65-prozentige Wirksamkeit hat (*Lancet* **370**, 1523, 2007). Phase III-Wirksamkeitsstudien mit dem als RTS,S oder Mosquirix bezeichneten Kandidaten werden nächstes Jahr aufgenommen und, falls ähnliche Ergebnisse verzeichnet werden, dann kann der erste möglicherweise lizenzierbare Malaria-Impfstoff bereits 2011 zur Verfügung stehen (siehe *VAX Mai 2005*, *Spotlight*-Artikel, *Malaria-Impfstoffe: Neue Hoffnung*).

Im Lauf der letzten Jahre haben an Malaria-Impfstoffen arbeitende Forscher jedoch auch vermehrtes Interesse an der Verwendung von viralen Vektoren entwickelt, um während unterschiedlichen Stadien im Lebenszyklus des Parasiten auf die Krankheit zu zielen, wenn zellständige Immunreaktionen für die Kontrolle der Krankheitsentwicklung entscheidend sind.

Forscher, zu denen auch Hill gehört, haben verschiedene virale Vektoren in Prime/Boost-Kombinationen getestet, unter ihnen auch MVA- und Geflügelpest-Vektorbasierte Malaria-Impfstoffkandidaten. Als klinische Studien mit der Geflügelpest/MVA-Prime/Boost-Kombination in Großbri-

tannien und Gambia durchgeführt wurden, erzeugten diese Kandidaten starke Immunreaktionen in menschlichen Teilnehmern. Als dieselbe Strategie dann jedoch in einer klinischen Phase IIb-Studie im kenianischen Kilifi getestet wurde, wies sie keine Wirksamkeit auf. Hill sagt, dass die Immunogenität der Impfstoffe in Gegenden, in denen die Übertragung von Malaria häufig erfolgt, erheblich niedriger lag (siehe VAX August 2007 *Primer zu Hintergrund: Immunogenität*). Er spekuliert, dass sich dieses Problem bei Malaria-Impfstoffen in hochbelasteten Gebieten, in denen die Impfstoffe den größten Unterschied machen könnten, wiederholen kann.

Nach diesem Versagen begaben sich die Forscher auf die Suche nach einer besseren Prime/Boost-Kombination. Dies führte zur Erkundung des Adenovirus als Vektor. „Adenovirus-Vektoren sind in vieler Hinsicht hochfliegende Vektoren gewesen“, sagt Myron Levine von der University of Maryland. Hills Gruppe an der Oxford University verglich die Immunogenität verschiedener Serotypen von menschlichen Adenoviren mit denen von Affen und stellte fest, dass ein Serotyp des Adenovirus, der Schimpansen infiziert (AdCh63), noch bessere Immunreaktionen als das menschliche Ad5 hervorruft.

Hill bereitet derzeit eine Phase I-Sicherheitsstudie vor, um eine AdCh63/MVA-Prime/Boost-Kombination in Menschen zu testen. „Derzeit besteht großes Interesse an Adenovirus-Vektoren für Malaria“, sagt Hill. Schimpansen-Adenoviren sind auch für AIDS-Impfstoffforscher von großem Interesse. Jedoch ist bisher noch kein Kandidat bis zu klinischen Studien vorangekommen.

Vorher und nachher

Fraglos stehen bei der Entwicklung neuer Impfstoffe gegen die global am weitesten verbreiteten Gesundheitsgefahren noch erhebliche wissenschaftliche Herausforderungen ins Haus. „Die Wissenschaft ist die entscheidende Zutat für den Erfolg“, sagt Regina Rabinovich von der Gates-Stiftung, die die Eröffnungsrede bei der Keystone-Konferenz hielt. „Ohne sie erreicht man ihn nicht.“

Jedoch ist die Wissenschaft nicht die einzige Barriere. Es gibt andere Herausforderungen, die auftreten, nachdem wirksame Impfstoffe für den allgemeinen Gebrauch zugelassen worden sind. Dazu gehören Herstellerkapazitäten und Impfstoffproduktion sowie die Bereitstellung und Verabreichung von Impfstoffen. „Eine neue Methode zur Schaffung eines Impfstoffs zu finden ist nur die halbe Rech-

nung“, sagt Duncan Steele von der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Trotz hochfliegender Erfolgsgeschichten in jüngster Zeit, wie die Zulassung wirksamer Impfstoffe gegen humanes Papillomavirus (HPV, siehe VAX Februar 2006 *Spotlight-Artikel, Zervixkrebs-Impfstoffe*), müssen noch viele Probleme gelöst werden, bevor diese Impfstoffe den Ärmsten der Erde zugänglich sind. Geschieht dies nicht vor der Zulassung der Impfstoffe, kann es gelegentlich zu erheblichen Verzögerungen bei der Einführung von Impfstoffen zwischen reichen und armen Ländern kommen.

Immunreaktionen auf Impfstoffe können auch in unterschiedlichen Populationen variieren. D.h. selbst wenn ein Impfstoff erfolgreich bereitgestellt wird, bietet er

„Ich wäre nicht zu deprimiert. Wir hatten ungefähr 15 Versager bei den Malaria-Kandidaten.“

Adrian Hill

unter Umständen nicht für jeden optimalen Schutz. Es ist nachgewiesen worden, dass Impfstoffe unterschiedlich starke Antikörperreaktionen in verschiedenen Regionen der Erde hervorrufen. In dieser Hinsicht können wichtige Lektionen aus der Bereitstellung bereits zugelassener Impfstoffe gelernt werden. Insgesamt führen oral verabreichte Impfstoffe in Industrienationen tendenziell zu stärkeren Immunreaktionen.

Die durch die orale Cholera-Lebendvakzine hervorgerufenen Reaktionen sind nur ein Beispiel für dieses Phänomen. Stark reduzierte Immunreaktionen auf diesen Impfstoff wurden in Brasilien, in Kindern mit niedrigem sozioökonomischem Status in Peru sowie in Indonesien beobachtet, wo eine höhere Dosis des Impfstoffs erforderlich ist, um ähnliche Grade an Immunität zu erreichen. Beim Rotavirus versagten mehrere der frühen oralen Lebendkandidaten bei Tests in Populationen aus Entwicklungsländern (siehe VAX Juli 2006

Spotlight-Artikel, Impfstoffe werden zur Bekämpfung eines Darmvirus eingesetzt).

Manche Impfstoffe funktionieren jedoch in Entwicklungsländern besser, sagt Levine. Der Impfstoff gegen Haemophilus Influenzae Typ B, kurz HIB, einem Bakterium, das möglicherweise tödlich verlaufende Hirninfekte in Kindern hervorrufen kann, ist ein Beispiel für dieses Phänomen. Nur 10 Prozent der Säuglinge in den USA erreichen nach einer einzigen Impfung die Antikörperkonzentrationen, die zum Schutz gegen HIB erforderlich sind, wohingegen 29 Prozent der chilenischen Säuglinge diese Antikörperkonzentration nach nur einer Impfung erreichen. Aufgrund dieser Beobachtung finanzierte die Regierung eine Studie zur Bewertung von Teildosen des Impfstoffs, der bei voller Dosierung mehr als alle anderen Impfstoffe kostete, die seinerzeit zum Immunisierungsprogramm des Landes gehörten.

Diese Studie zeigte, dass in Chile keine Unterschiede auftraten, wenn ein Drittel, die Hälfte oder die volle Dosis der HIB-Vakzine verabreicht wurden. Die chilenische Regierung setzte Teildosen der HIB-Vakzine nie ein, weil deren Kosten schließlich von der Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI), jetzt die GAVI Alliance, übernommen wurden. Dieser Fall suggeriert jedoch, dass es unter Umständen möglich ist in manchen Populationen äquivalenten Schutz mit weniger Impfstoff zu erzielen. Da die Kosten von neu zugelassenen Impfstoffen rasant ansteigen, könnte sich das in erheblichen Einsparungen niederschlagen. Levine legte die Notwendigkeit von Studien zur Quantifizierung von Antikörperkonzentrationen, die zum Schutz mit neuen und teuren Impfstoffen (wie gegen HPV) erforderlich sind, nahe, sodass Entscheidungen darüber getroffen werden können, wie hoch die zum Schutz erforderliche Dosis sein muss.

Eins steht fest: Impfstoffe können massive Vorteile für die Gesundheit der Öffentlichkeit haben. Die WHO schätzt, dass die Einführung von Impfstoffen in Entwicklungsländern seit Einrichtung der GAVI im Jahr 2000 2,6 Millionen Todesfälle verhindert hat. Diese dramatischen Wirkungen sind jedoch mit einem heftigen Preis versehen. Die WHO und der United Nations Children's Fund (UNICEF) schätzen, dass die GAVI von 2011 bis 2015 226 bis 778 Millionen US-Dollar benötigen wird, um Impfprogramme in ihren Zieländern weiterhin zu finanzieren.

Die Augenbinde entfernen

Am 23. Oktober wurden die Impfungen und Neuaufnahmen in einer weiteren, als Phambili oder HVTN 503 bezeichneten und vom National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) geförderten Studie aufgrund einer Empfehlung des unabhängigen Gremiums zur Überwachung von Daten und Sicherheit (DSMB) der Studie permanent gestoppt. Phambilis DSMB empfahl zu diesem Zeitpunkt auch, dass die Studienforscher alle Teilnehmer entblinden (siehe *Primer*, diese Ausgabe), ihnen also mitteilen, ob sie den Impfstoff oder das Placebo erhalten haben, und sie über die Möglichkeit einer erhöhten Suszeptibilität für eine HIV-Infektion aufgrund des Impfstoffs beraten (siehe *Spotlight*-Artikel in dieser Ausgabe). Der Impfstoffkandidat selbst kann keine HIV-Infektion verursachen, und es ist zu früh um festzustellen, ob wirklich eine Verbindung zwischen dem Empfang des Impfstoffkandidaten und dem erhöhten Risiko der HIV-Infektion in manchen Individuen besteht. Aber die Forscher gehen dennoch vorsichtig voran.

Die Phambili-Studie war als Begleitstudie zur STEP-Studie geplant und sollte denselben von Merck entwickelten Impfstoffkandidaten an Standorten in Südafrika testen (siehe *Spotlight*-Artikel in dieser Ausgabe). Ein Ziel der Phambili-Studie war herauszufinden, ob der Impfstoffkandidat, der Clade B HIV-Fragmente enthält, um eine Immunreaktion gegen das Virus hervorzurufen, in Gebieten wirksam ist, in denen das am häufigsten übertragene Virus Clade C HIV ist (siehe *VAX* Juli 2006 *Primer* zu *Hintergrund: HIV-Clades*). Die Phambili-Studie wurde auch zum größten Teil in heterosexuellen Teilnehmern durchgeführt – im Gegensatz zur STEP-Studie, die vorwiegend Männer aufnahm, die Sex mit anderen Männern haben – und sollte hauptsächlich Frauen aufnehmen, die in Südafrika einem sehr hohen Risiko der HIV-Infektion ausgesetzt sind.

Das Phambili-DSMB hatte die Studie bereits einen Monat früher ausgesetzt, unmittelbar nachdem weitere Impfungen in der STEP-Studie gestoppt worden waren. Zu diesem Zeitpunkt waren nur 801 von den insgesamt geplanten 3.000 Teilnehmern aufgenommen worden. 58 von ihnen hatten alle drei Impfungen erhalten. Als die Nachricht von der Aussetzung die Phambili-Studienstandorte erreichte, fühlte es sich dennoch wie „das Anhalten eines

Dampfzugs“ an, sagt Glenda Gray vom Perinatal HIV Research Unit an der University of Witwatersrand und Forschungsleiterin dieser Studie. Zu diesem Zeitpunkt nahmen die Standorte in Südafrika täglich bis zu 50 Teilnehmer am Tag auf.

Das DSMB empfahl den permanenten Stopp der Impfungen und Neuaufnahmen sowie die Entblindung der Teilnehmer, nachdem es die Daten aus der STEP-Studie sorgfältig analysiert hatte. Nach dieser Entscheidung begannen Gray und ihre Kollegen damit alle 801 Teilnehmer zu entblinden und zu beraten. Gray sagte, dass das Verfahren innerhalb von nur sech-

Die Entblindung aller Studienteilnehmer hat viele Vorteile, darunter die Klarheit, mit der wir Beratung zur Risikoreduzierung vermitteln und Vertrauen bei den Studienteilnehmern und der weiteren Gemeinschaft aufbauen können.

Susan Buchbinder

zehn Tagen abgeschlossen wurde. Sie verglich dies mit einer „militärischen Aktion“, bei der alle Teilnehmer per Handy oder SMS benachrichtigt wurden. Es gab auch Ansagen im Radio, die Studienteilnehmer dazu aufforderten für weitere Informationen zu den Studienstandorten zu kommen. Gray sagt, dass sich die Phambili-Studie noch in einem so frühen Stadium befand, dass sie keine wesentlichen Informationen hervorgebracht hätte, selbst wenn die bereits aufgenommenen Teilnehmer nicht entblindet worden wären. Alle Teilnehmer werden ermutigt weiterhin zu Tests und Studienbesuchen zurückzukehren.

Merck, NIAID und das HVTN beschlossen ebenfalls nach der öffentlichen Diskussion dieser Frage bei der jährlichen HVTN-Konferenz in Seattle am 7. November die Teilnehmer an der STEP-Studie zu entblinden. Der Entblindungsprozess ist nun an Standorten in Nord- und Südamerika, in der Karibik und Australien im Gange. Gemäß Susan Buchbinder von der University of California in San Francisco und Forschungsleiterin der STEP-Studie hatten Forscher zunächst erwogen, eine Untergruppe von Teilnehmern nicht zu entblinden, die freiwillig darauf verzichten zu erfahren, ob sie den Impfstoff oder das Placebo erhalten hatten. Es bestand jedoch erhebliche Unsicherheit darüber, wieviel die Forscher tatsächlich durch diese Art der Nachsorge über den Impfstoffkandidaten erfahren würden. Vor Bekanntgabe der offiziellen Entscheidung hatten bereits einige STEP-Teilnehmer darum gebeten zu erfahren, ob sie den Impfstoff oder das Placebo erhalten hatten – eine Option, die allen Studienteilnehmern jederzeit offen steht.

„Die Entblindung aller Studienteilnehmer hat viele Vorteile“, sagt Buchbinder, „darunter die Klarheit, mit der wir Beratung zur Risikoreduzierung vermitteln und Vertrauen bei den Studienteilnehmern und der weiteren Gemeinschaft aufbauen können.“

Global HIV Vaccine Enterprise beruft Geschäftsführer

Das Global HIV Vaccine Enterprise gab am 11. Oktober beim Keystone Symposium on Challenges of Global Vaccine Development im südafrikanischen Kapstadt die Berufung von Alan Bernstein, dem gründenden Präsidenten der Canadian Institutes of Health Research (CIHR) zu ihrem Geschäftsführer bekannt. Bernstein wird im Verlauf der nächsten vier Jahre das ständige Verwaltungsbüro der Enterprise in New York mit 20 Millionen US-Dollar an Fördermitteln von der Bill & Melinda Gates-Stiftung, sowie zusätzlichen sieben Millionen US-Dollar vom National Institute of Allergy and Infectious Diseases über die nächsten sieben Jahre einrichten.

Das Global HIV Vaccine Enterprise ist eine Allianz von unabhängigen Organisationen mit einem gemeinsamen wissenschaftlichen Programm, das sich auf die Beschleunigung von sechs Bereichen der AIDS-Impfstoffforschung konzentriert: Impfstoffentdeckung, Laborstandardisierung, Produktentwicklung und -herstellung, Kapazität für klinische Studien, regulatorische Fragen und Geistiges Eigentum. Die Einrichtung des Enterprise wurde ursprünglich im Jahr 2003 von einer Gruppe führender HIV-Forscher als eine Möglichkeit zur

Förderung der Zusammenarbeit auf dem Gebiet vorgeschlagen. Aber der „Kern des Enterprise ist die Wissenschaft“, sagt José Esparza von der Gates-Stiftung.

Bis dato haben die Organisationen des Enterprise 750 Millionen US-Dollar eingebracht, um die Ziele des wissenschaftlichen Programms umzusetzen. Der neue Geschäftsführer muss dafür sorgen, dass diese Mittel und die durch sie geförderte Wissenschaft auf innovative Weise eingesetzt werden, sagt Esparza. „Wir sind überzeugt, dass Bernstein die ideale Wahl ist“, fügt er hinzu. „Als Leiter des Enterprise wird Alan Bernstein seinen Enthusiasmus und seine Erfahrung in die Herausforderung der Entwicklung eines HIV-Impfstoffs einbringen.“

Bis vor Kurzem war Bernstein für den Haushalt von CIHR, dem kanadischen Äquivalent der US National Institutes of Health, in Höhe von mehr als einer Milliarde Dollar verantwortlich. Er war Mitglied des wissenschaftlichen Rats der von der Gates-Stiftung geförderten Grand Challenges in Global Health Initiative. Bernstein, dessen wissenschaftliche Erfahrung nicht innerhalb des AIDS-Impfstoffgebiets liegt, betrachtet seinen Außenseiterstatus als Stärke, weil er neue Perspektiven einbringen kann.

Er hob die Notwendigkeit hervor Anstrengungen innerhalb des Gebiets zu koordinieren sowie Förderstellen, die Wirtschaft und Regulatoren zur Zusammenarbeit zu bewegen. Bernstein sagt, dass er sich bewusst ist, wie schwierig es ist die wissenschaftliche Gemeinschaft zur Zusammenarbeit an einem Thema von globaler Wichtigkeit zu bewegen, und verglich die Bemühungen einen AIDS-Impfstoff zu entwickeln mit der Kampagne zur Konfrontation der globalen Erwärmung. „Als Gruppe haben wir mehrere hundert Millionen Dollar erhalten“, sagt Bernstein. „Die Welt beobachtet uns.“

Er bezeichnete die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse aus der STEP-Studie auch als einen Weckruf für das Gebiet. „Es wird eine lange Reise sein. Wir müssen von der STEP-Studie und allen Studien davor und danach lernen. Das Enterprise wird die Entwicklung eines Impfstoffs beschleunigen [und] den Traum von einem Impfstoff verwirklichen“, sagt Bernstein. „Ich glaube das ist machbar und freue mich darauf.“

Neue Fördermittel konzentrieren sich auf Innovation bei globaler Gesundheit

Die Bill & Melinda Gates-Stiftung verkündete bei dem vom 8. bis 13. Oktober im südafrikanischen Kapstadt abgehaltenen Keystone Symposium on the Challenges of Global Vaccine Development ein neues Förderungsprogramm namens

Grand Challenges Explorations Initiative (siehe *Sein Bestes geben* in dieser Ausgabe). Diese Initiative soll innovative Herangehensweisen an die größten globalen Herausforderungen im Gesundheitsbereich durch finanzielle Förderung akademischer oder unabhängiger Forschungs- und Entdeckungsbemühungen in mehreren Bereichen des öffentlichen Gesundheitswesens vorantreiben.

Die Gates-Stiftung hat für das Programm 100 Millionen US-Dollar über die nächsten fünf Jahre bereitgestellt und wird ausgewählten Bewerbern Zuschüsse in Höhe von 100.000 US-Dollar zur Verfügung stellen, um die hellsten Köpfe zur Erforschung neuartiger Herangehensweisen an die größten globalen Herausforderungen im Gesundheitswesen zu ermutigen. „Es geht hier nicht ums Geldverdienen oder Veröffentlichungen“, sagt Tachi Yamada von der Gates-Stiftung. „Es geht um die Patienten.“

Diese Initiative wird auch versuchen die interdisziplinären Grenzen der Forschung zu durchbrechen. „Innovation ist ein Wort, das von den meisten missbraucht wird“, sagt Yamada. „Sie meinen, was ich tue, nicht was Sie tun.“

Ein anderes Leitprinzip des Explorations-Programms ist Tempo. Bewerbungen erfordern keine existierenden Daten und sind auf zweiten Seiten zu beschränken. Sie werden schnell bearbeitet und Fördermittel stehen innerhalb von drei Monaten bereit. Die anfänglichen Zielgebiete für die Mittel werden Anfang nächsten Jahres bekanntgegeben und die Vorschläge, die von Experten auf den Gebieten Wissenschaft und Technologie geprüft werden, können von Anfang bis Mitte 2008 eingereicht werden. Laut Yamada wird von den Empfängern der Fördermittel erwartet, dass sie sich großer Fragen und großer Risiken annehmen und Erkenntnisse mitteilen, sobald diese zur Verfügung stehen.

Im September hat die IAVI eine 10 Millionen US-Dollar Initiative gestartet, die sich speziell auf die AIDS-Impfstoffforschung und -Entwicklung konzentriert. Dieses als Innovation Fund bezeichnete Programm wird kleine und mittelgroße Biotechnologieunternehmen identifizieren und fördern, die an innovativen Technologien arbeiten, die in der AIDS-Impfstoffforschung zur Anwendung kommen könnten. Die Notwendigkeit von Pionierarbeit beim Design von AIDS-Impfstoffen wurde dadurch unterstrichen, dass Mercks führender Kandidat MRKAd5 weder Schutz gegen eine HIV-Infektion lieferte noch die virale Belastung in Personen kontrollierte, die sich in einer großen Phase IIb-Studie zum Test des Konzepts – STEP-Studie

genannt – trotz Impfung mit HIV infizierten (siehe *Spotlight*-Artikel in dieser Ausgabe).

„Seien wir ehrlich. 25 Jahre nach dem Aufkommen von HIV/AIDS und es gibt immer noch keinen Impfstoff“, sagt Yamada. „Als Sponsor dieser Arbeit müssen wir bereit sein zu versagen. Sind wir aber erfolgreich, sollten wir bereit sein sehr, sehr viel in diesen Erfolg zu investieren.“



Geschäftsführende Redakteurin

Kristen Jill Kresge

Wissenschaftsredakteur

Andreas von Bubnoff, PhD

Produktionsleiterin

Nicole Sender

Editor at Large

Simon Noble, PhD

Alle Artikel von Kristen Jill Kresge.

Die Augenbinde entfernen wurde von einem Artikel von Andreas von Bubnoff (*IAVI Report* 11, 5, 2007) adaptiert.



KOSTENFREIE ABONNEMENTS:

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

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

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

IAVI ist eine globale gemeinnützige Organisation, die bemüht ist, die Suche nach einem Impfstoff, der HIV-Infektion und AIDS verhindert, zu beschleunigen. Sie wurde 1996 gegründet und ist in 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.

Was sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde klinische Studien?

Eine klinische Studie ist eine wissenschaftliche Studie, die an freiwilligen menschlichen Teilnehmern durchgeführt wird. Klinische Studien werden so angelegt, dass sie klare Antworten auf spezifische Fragen zu Impfstoffen oder neuen Therapien liefern, wie z.B. ob sie sicher und wirksam sind. Klinische Studien werden in Phasen durchgeführt. Sie beginnen mit kleinen Phase I-Studien, die sich hauptsächlich auf die Sicherheit konzentrieren, und schreiten zu großen klinischen Phase III-Studien fort, die aufzeigen sollen, ob ein Impfstoff oder eine andere medizinische Technologie bei der Verhütung oder Behandlung einer Krankheit wirksam ist. Diese Studien führen zur Zulassung eines Impfstoffs oder einer Therapie zur allgemeinen Benutzung. Andere Zwischenstudien, wie Phase IIb-Studien zum Test des Konzepts, können ebenfalls eingesetzt werden, um erste Anzeichen der Wirksamkeit zu erhalten (siehe VAX September 2005 *Primer zu Hintergrund: Studien zum Test des Konzepts*). Das Endstadium der Bewertung, die Phase IV, erfolgt, nachdem ein Impfstoff oder eine Therapie zugelassen worden ist und von einer großen Zahl von Patienten genutzt wurde. Diese Studien werden jedoch nicht immer verlangt oder abgeschlossen.

Die beste Methode zur Feststellung der Wirksamkeit eines Impfstoffs oder einer Therapie ist die Durchführung einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studie. Diese Art von Studie wird in der medizinischen Forschung häufig als Goldstandard bezeichnet und bietet den solidesten Nachweis der Wirksamkeit eines experimentellen Produkts. Klinische Studien von AIDS-Impfstoffkandidaten werden in dieser Weise durchgeführt um festzustellen, ob sie beim Menschen Schutz vor HIV-Infektion bieten oder eine Teilwirksamkeit aufweisen, die den Krankheitsverlauf in Personen beschränkt, die sich selbst nach Empfang des Impfstoffs mit HIV infizieren (siehe VAX Mai 2007 *Primer zu Hintergrund: Teilweise wirksame AIDS-Impfstoffe*).

Kontrolle übernehmen

Eine kontrollierte klinische Studie vergleicht den zu prüfenden Impfstoffkandidaten oder die Therapie entweder mit der besten für die Krankheit verfügbaren Behandlung oder – im Fall einer vorbeugenden Technologie wie einem Impfstoff – mit einer inaktiven Substanz, die als Placebo bezeichnet wird und keine biologische Wirkung hat. AIDS-Impfstoffkandidaten werden in Placebo-kontrollierten Studien

getestet, d.h. eine Gruppe von Teilnehmern erhält den experimentellen Impfstoffkandidaten, während die andere Gruppe, die als Kontrollgruppe bezeichnet wird, ein Placebo erhält. Dies ermöglicht den Forschern Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen den beiden Gruppen aufzuspüren.

Hinsichtlich der Sicherheit ist es nützlich, mögliche Nebenwirkungen in Empfängern des Impfstoffkandidaten mit denen in Empfängern der inaktiven Substanz zu vergleichen. Die Wirksamkeit eines AIDS-Impfstoffkandidaten beim Schutz gegen eine HIV-Infektion wird durch den Vergleich der Anzahl von Teilnehmern bestimmt, die sich in jeder Gruppe auf natürlichem Wege in ihrer Gemeinschaft infizieren. Um festzustellen, ob ein Impfstoffkandidat teilweise wirksam ist, vergleichen die Forscher die Konzentrationen von HIV im Blut – auch als virale Belastung bezeichnet – in den Teilnehmern beider Gruppen, die sich während der Studie auf natürlichem Wege mit HIV infizieren.

Die Wissenschaftler können über die Wirksamkeit eines Impfstoffkandidaten entscheiden, indem sie die Unterschiede zwischen Impfstoff- und Placeboempfängern hinsichtlich der Gesamtzahl der Neuinfektionen oder ihrer viralen Belastung untersuchen. Bestehen keine Unterschiede, können die Wissenschaftler zu dem Schluss kommen, dass ein Impfstoffkandidat unwirksam ist. Dies wurde kürzlich in einer als STEP-Studie bezeichneten Phase IIb-Studie zum Test des Konzepts von Mercks AIDS-Impfstoffkandidaten festgestellt (siehe *Spotlight* in dieser Ausgabe).

Randomisierung

Ein Computerprogramm bestimmt nach dem Zufallsprinzip, ob ein Teilnehmer einer klinischen Studie den Impfstoffkandidaten oder ein Placebo erhält. Der Randomisierungsprozess umfasst jedoch nicht nur die simple Aufteilung von Teilnehmern in zwei Gruppen. Damit die Ergebnisse der Impfstoff- und Placebogruppen wirklich verglichen werden können, muss deren Zusammensetzung ähnlich sein. Besteht zum Beispiel die Impfstoffgruppe ausschließlich aus Frauen und die Placebogruppe setzt sich aus Männern und die Placebogruppe setzt sich aus Männern zusammen, die Sex mit Männern haben, sind die Ergebnisse dieser beiden Gruppen nicht vergleichbar, weil es nicht möglich ist auszuschließen, dass der Weg der HIV-Übertragung die Wirksamkeit des Impfstoffkandidaten beeinflusst haben könnte.

Mehrere Faktoren müssen bei der Randomisierung von Teilnehmern berücksichtigt werden. Dazu gehören Geschlecht, Alter, Rasse und geografischer Ort. In AIDS-

Impfstoffstudien werden die Teilnehmer auch bezüglich der Verhaltensfaktoren, die sie einem erhöhten Risiko der HIV-Infektion aussetzen – wie der Anzahl der Sexualpartner –, randomisiert. Wenn die Verteilung von verschiedenen Faktoren auf die Impfstoff- und Placebogruppen äquivalent ist, ist eine Studie ordnungsgemäß randomisiert.

Es gibt jedoch auch stets Faktoren, die die Forscher während des Randomisierungsprozesses nicht berücksichtigen können. Diese werden als Störvariablen (Confounder) bezeichnet, weil sie nicht gleichmäßig auf die Gruppen verteilt sind und daher einen unerwünschten Einfluss auf die Ergebnisse haben können. Statistische Analysen abgeschlossener klinischer Studien können manchmal dazu beitragen die Auswirkungen solcher Störvariablen zu erklären.

Blindung

Ein weiterer Faktor im Design von klinischen Studien, der den Ergebnissen Glaubwürdigkeit verleiht, ist die Doppelblindung, bei der weder die Teilnehmer noch die Forscher wissen, wer den Impfstoffkandidaten und wer das Placebo erhält. Doppelblinde Studien liefern genauere Ergebnisse, weil die Teilnehmer ihr Verhalten nicht aufgrund ihres Wissens ändern, ob sie den Impfstoffkandidaten erhalten oder nicht. Manche Studien, wie z.B. die, die einen chirurgischen Eingriff wie die Zirkumzision bieten, können selbstverständlich nicht verblindet werden und werden als offene Studien bezeichnet.

Mehrere Schritte werden unternommen um die Blindung von Studien aufrechtzuerhalten. Teilnehmern an einer Impfstoffstudie werden Code-Nummern zugeteilt, und die Mitarbeiter am Standort der klinischen Studie erhalten eine Spritze, die lediglich die Code-Nummer des einzelnen Teilnehmers trägt. Der Pharmazeutiker, der die Spritzen am Standort entweder mit Impfstoff oder Placebo vorbereitet, hat nur zu den Code-Nummern der Teilnehmer Zugang, sieht jedoch keine der Studienteilnehmer. Das Placebo wird auch in der gleichen Menge verabreicht wie der Impfstoff und sieht genauso aus.

Die Forscher und Teilnehmer finden in der Regel nicht heraus, wer den Impfstoff oder ein Placebo erhalten hat, bis alle Teilnehmer ihre Studienbesuche hinter sich haben und die Studie als abgeschlossen gilt. Gelegentlich kommt es vor, dass die Forscher beschließen die Teilnehmer zu entblenden, bevor die Studie technisch abgeschlossen ist – wie in den STEP- und Phambili-Studien (siehe *Die Augenbinde entfernen* in dieser Ausgabe).