



Reader zum Impfstoff-Symposium am 22.11.2003 in Stuttgart:

## Neue Chancen in der Impfstoffentwicklung gegen HIV/AIDS?

– ein Ausblick auf derzeitige Forschungsprojekte und Studien

Veranstaltet von der **AIDS-Hilfe Stuttgart** anlässlich des Welt-AIDS-Tags 2003  
in Zusammenarbeit mit: AIDS-Hilfe Baden-Württemberg, Aktionsbündnis gegen AIDS/  
DIFAEM, Förderverein Neue Wege in der HIV-Therapie, Gesundheitsamt Stuttgart,  
NOWAGNÄ (nordwürttembergische Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte)

### Aus dem Inhalt

1 Begrüßung/Editorial und geplanter Ablauf des Symposiums .....	2
2 Zeitungsmeldungen zur HIV-Impfstoffentwicklung .....	3
3 Erklärung von Fachbegriffen .....	4
4 Medizinisches Basiswissen zur HIV-Impfstoffentwicklung .....	6
a) Was ist Impfen? Dienen Impfstoffe nur der Vorbeugung? .....	6
b) Wie funktioniert das menschliche Immunsystem? .....	9
c) Wie sieht die humorale und zelluläre Immunantwort bei HIV aus? .....	13
d) Impfmateriale, -kandidaten und Phaseneinteilung bei Impfstoffstudien .....	18
5 Abstracts der Referenten .....	21
a) Prof. Dr. med. C. Jassoy, Virologie u. Immunbiologie, Univ. Leipzig u. Würzburg .....	21
b) Prof. Dr. rer. nat. R. Wagner, Medizinische Mikrobiologie u. Hygiene, Univ. Regensburg .....	23
c) Dr. med. A. Schafberger, Leiter des Medizinreferats der Deutschen AIDS-Hilfe, Berlin .....	25
d) Dr. med. W. Mast, Arzt, Förderverein Neue Wege in der HIV-Therapie e.V., Gelsenk. ....	26
e) Dr. med. S. Weinreich, Ärztin, DIFÄM, Tübingen .....	28

# 1 Begrüßung / Editorial

Wir freuen uns über Ihre Teilnahme an unserem Symposium „*Neue Chancen in der Impfstoffentwicklung gegen HIV/AIDS*“ und darüber, dass wir wichtige Wissenschaftler und Vertreter verschiedener AIDS-Organisationen als Referenten gewinnen konnten.

Sofort nach der Isolierung des AIDS-Erregers 1983 begannen die Bemühungen um die Schaffung eines wirksamen Impfstoffs. Von den verschiedenen Impfstoffverfahren sind bislang Impfstoffe auf der Grundlage der Proteine (= Eiweiße) der HIV-Hülle am besten untersucht. Diese sollen das menschliche Immunsystem zur Produktion von Antikörpern gegen die HIV-Hülle anregen. Ein durchschlagender Erfolg dieses Impfstoffkonzeptes blieb bisher nach fast 20 Jahre aus.

Diese ernüchternde Situation hat zu verschiedenen Schlussfolgerungen und zur Entwicklung neuer und z. T. sehr unterschiedlicher Impfstoffkonzepte und –studien geführt, die wir im Symposium vorstellen und auch für Laien verständlich machen wollen.

Ein präventiver Impfstoff ist unabdingbar um die weltweite Aids-Epidemie einzudämmen. Die seit einigen Monaten entstandene Hoffnung und die damit verbundene verstärkte Forschung auf therapeutischen Feld ist begrüßenswert.

Politisch ist auf schnelle und unabhängige Forschung, die staatlich finanziert und neutral von wirtschaftlichen Interessen der Pharmafirmen stattfindet, zu drängen.

Es sollte auf den weltweiten Zugang jedes Impfstoffes gerade für die armen Länder mit hoher HIV-Prävalenz geachtet werden. Ein wichtiges Ziel dieses Symposium ist, Information an eine Gruppe von Laien und Spezialisten zu streuen. Meine persönliche Erwartung ist, eine stärkere Lobbytätigkeit für die am schlimmsten betroffenen Länder auszulösen. Dies heißt, im Kreise des Symposiums Menschen zu finden, die diese heute noch fast völlig fehlende Anwaltenschaft für die Millionen Betroffener dieser Erde übernimmt und zu ihrer Sache macht.

Die staatliche und auch die akademische Lobby allein scheint nicht ausreichend zu sein. Nun muss der Druck von unten kommen. Laien und Aktivisten müssen sich engagieren und mit Wissenschaftlern Bündnisse zum Handeln schliessen.

Wir wünschen allen Teilnehmer(inne)n neue Erkenntnisse, Anregungen und bereichernde Kontakte sowie dem Symposium einen erfolgreichen Verlauf.

Rainer Seybold  
(für die AIDS-Hilfe Stuttgart)

## Geplanter Ablauf des Symposiums:

### 13.00 - 13.15h: I. Begrüßung

Sinn und Motivation für das Symposium  
Vorstellung der Referenten & Erläuterungen zum Ablauf  
(R. Seybold)  
Übergabe an Moderation  
(M. Müller, HIV-Schwerpunktpraxis Stuttgart)

### 13.15 – 16.30h: II. Referate

13.15 – 14.00h 1) C. Jassoy  
14.00 – 14.45h 2) R. Wagner  
14.45 – 15.00h **Pause**  
15.00 – 15.20h 3) A. Schafberger (DAH)  
15.20 – 15.40h 4) W. Mast (Förderverein Neue Wege)  
15.40 – 16.00h 5) S. Weinreich (DIFÄM)  
16.00 – 16.30h **Pause**  
Referate 1) + 2) Allg. Überblick ca. 20 min.  
Eigene Projekten/Studien/Thesen  
ca. 10 min.; Verständnisfragen  
(keine inhaltl. Diskussion) ca. 15 min.  
Referate 3) - 5) Position der AIDS-Organisationen  
persönl. Sicht / Verständnisfragen  
(keine inhaltl. Diskussion)

### 16.30 – 18.30h

### III. Diskussion und Resümees

16.30 – 18.00h  
**Diskussion**

#### Wissenschaftliche Fragen & Argumente zu

- Impfstoffkonzepte
- Rolle eines geeigneten Tiermodells
- Verhältnis zw. therapeutischer & präventiver Impfung

#### Ökonomische/soziale/politische Fragen & Argumente

- Ökonomische/soziale/pol. Motivation und Interessen
- Rolle der verschiedenen AIDS-Organisationen,  
Rolle von Fachleuten und Laien beim Vorbringen der Impfstoff-forschung

18.00 – 18.30h

### Resümees / Ende des Symposiums

## 2 Auszüge aus Zeitungsmeldungen

### Aids-Forscher setzen auf therapeutische Impfung

Die therapeutische Impfung gegen HIV nach einer Infektion habe in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt, sagte der Erlanger Mediziner Thomas Harrer auf dem 9. Deutschen Aids-Kongress in Hamburg. Vor allem im frühen Stadium der Erkrankung sei die Impfung als Therapie wichtig. Tests mit verschiedenen Impfstoffen hätten gezeigt, dass Patienten dadurch ihre Immunabwehr gegen HIV steigern konnten. ... Mit den neuen Impfstoffen solle das Immunsystem so stimuliert werden, dass es nach dem vorübergehenden Absetzen der Kombinationstherapie in der Lage ist, die Aidsviren in Schach zu halten, sagte der Professor aus Erlangen. Bisher hatten sich bei einer Unterbrechung der HAART-Therapie die Viren stets stark vermehrt, da das Immunsystem nicht mehr auf Aids-Abwehr getrimmt war. Wegen der zahlreichen Mutationen des Virus im Verlauf der Krankheit sei eine Impftherapie umso vielversprechender, je eher sie eingesetzt werde. Der Hamburger Wissenschaftler Jan van Lunzen berichtete, es seien rund 100 derartige Impfstoffe „in der Pipeline“, aber erst einer in der klinischen Erprobung. Er wies auf die kommenden Möglichkeiten der Gentherapie hin.

*(20.05.03 FAZ.NET)*

### Der Impfstoff stärkt das Immunsystem und hält das gefährliche Virus in Schach

In der Behandlung der Immunschwächekrankheit Aids sind französische Forscher einen großen Schritt vorangekommen. Ihnen ist es erstmals gelungen, mit der so genannten therapeutischen Impfung Erfolge zu erzielen. Bei HIV-infizierten Patienten wurde das Immunsystem durch die Impfung so stimuliert, dass das Virus unter Kontrolle gehalten werden konnte, berichtete Professorin Christine Katlama vom Pariser Krankenhaus La Pitie-Salpetriere gestern auf einer Aids-Konferenz in Boston. Den Forschern zufolge wurden bei einem Viertel der 81 Testpersonen Abwehrstoffe gegen die Krankheit aufgebaut. ... Das Virus vermehrt sich nicht mehr, und bei einigen Erkrankten verringerte es sich sogar. Die therapeutische Impfung soll HIV-positiven Patienten helfen, bei denen Aids noch nicht ausgebrochen ist. Sie kann aber in keinem Fall Gesunde vor Ansteckung schützen.

Die Forscher hoffen, dass innerhalb der nächsten drei bis fünf Jahre der Impfstoff verbessert wird, damit die Mehrheit der Kranken damit behandelt werden kann. Die Patienten, bei denen der Impfstoff erfolgreich war, sollen nicht mehr mit Medikamenten behandelt werden. „Sie werden über zwei Jahre beobachtet, um herauszufinden, ob die Erfolge des Impfstoffes anhalten“, erklärt Kazatchkine. ...

*(02.06.2003, Ärzte Zeitung)*

### Nur sieben Millionen Euro Öffentliche Forschungsförderung

Obwohl seit Jahrzehnten nach einer Impfung gegen die Immunschwächekrankheit Aids gesucht wird, gibt es bis heute keinen funktionierenden Impfstoff. Die erste große Wirksamkeitsprüfung eines solchen Präparats, die in diesem Jahr mit mehreren Tausend Freiwilligen in Thailand abgeschlossen wurde, brachte nicht das erhoffte Ergebnis. Was im Tierversuch noch halbwegs klappte, schützte Menschen nicht vor einer Infektion. Andere hoffnungsvolle Impfstoffkandidaten, so Frans van den Boom, Europa-Direktor der Internationalen Aids-Impfstoff-Initiative (IAVI), in Berlin, seien bislang allenfalls so weit entwickelt, um in Verträglichkeitsstudien getestet zu werden.

Eine solche Impfstudie beim Menschen soll demnächst in Hamburg und Bonn anlaufen. Ein Antrag bei der zuständigen Kommission Somatische Gentherapie sei eingereicht, aber noch nicht entschieden, sagte IAVI-Expertin Claudia Schmidt. Bei dem Impfstoff handele es sich um gentechnisch veränderte Erkältungsviren, so genannte Adeno-Assoziierte-Viren, denen mehrere Gene von Aidsviren eingebaut wurden. Dadurch sollen sie nach der Impfung im Körper einige – einzeln wirkungslose – Eiweiße des HI-Virus produzieren und damit eine komplexe Immunreaktion auslösen. Der in Thailand gescheiterte Impfstoff dagegen bestand lediglich aus einem Bestandteil der Virushülle und löste damit nur eine – offenbar unzureichende – Produktion so genannter Antikörper gegen genau diesen Baustein aus.

Laut Frans van den Boom werden derzeit weltweit zwölf Impfstoff-Kandidaten erforscht. ... Der Test in Deutschland ist Teil weltweiter Anstrengungen zur Entwicklung eines Aids-Impfstoffs. ... Die gemeinnützige IAVI mit Hauptsitz in New York initiiert und koordiniert weltweit die Forschung an einem HIV-Impfstoff, wobei sich die Organisation besonders für den Einsatz in den Entwicklungsländern engagiert. Eigens dafür wurde mit den beteiligten Pharma-Unternehmen ein Patentabkommen geschlossen. Danach können die in der Zusammenarbeit mit IAVI entwickelten und getesteten Produkte in den Industrieländern zu marktüblichen Preisen angeboten werden, während in den Entwicklungsländern nur die Herstellungskosten plus einer unter zehn Prozent liegenden Gewinnspanne verlangt werden ... RKI-Chef Kurth bedauerte den geringen Einsatz der Bundesregierung für die Aidsforschung. Die jährlichen Ausgaben würden hier zu Lande sieben Millionen Euro betragen, im Vergleich zu 2,8 Milliarden Euro pro Jahr in den USA. Dort fließen immerhin noch mehr als 400 Millionen Dollar in die Impfstoffforschung. Ende der 80er Jahre sei die deutsche Aids-Forschung noch mit etwa 50 Millionen Mark jährlich gefördert worden, inzwischen würden Forschungsvorhaben bei der Beantragung öffentlicher Mittel ohne besondere Priorität behandelt.

*(22.10.03, S Schmidt, Neues Deutschland)*

# 3 Erklärung von Fachbegriffen

## AIDS

Abkürzung des engl. "Acquired Immune Deficiency Syndrom", ins Deutsche übersetzt "erworbene Immunschwächekrankheit"

## ARC

Abkürzung des engl. "AIDS-related Complex", Krankheitsstadium der HIV-Infektion, gilt als Vorstadium zum Vollbild-AIDS

## Andocken

Anheften des Virus oder eines Antikörpers an die Oberfläche einer Wirtszelle bzw. eines Antigens

## Antigen

Struktur, die der Körper als fremd erkennt und auf die er mit einer Immunreaktion reagiert (z. B. Viren, Bakterien)

## Antikörper

Eiweißstoffe, die beim Kontakt von B-Lymphozyten mit einem Fremdstoff, wie etwa einem Infektionserreger, gebildet werden, um diesen zu zerstören ; Teile des humoralen Immunsystems

## B-Lymphozyten

Zellen des Immunsystems (weiße Blutkörperchen), die vor allem für die humoralen Abwehrmechanismen und die Bildung von Antikörpern verantwortlich sind.

## Core

Virus-Kapsel

## DNA

Eine Nukleinsäure und damit Träger der Erbinformation (DNA = Desoxyribonukleinsäure)

## DNA-Viren

Viren, die DNA als Träger der Erbinformation enthalten

## Endozytose

Aufnahme des Virus oder anderer Partikel in die Zelle

## Envelope

Virushülle

## Enzyme

Eiweißverbindungen, die chemische Vorgänge im Körper beschleunigen.

## Exozytose

Ausschleusung des Virus oder anderer Partikel aus der Zelle heraus.

## Freßzellen

siehe Makrophagen

## Genom

Fachbegriff für die Erbanlagen

## Helferzellen

Bestimmte Untergruppe der T-Lymphozyten

## HIV

Humanes Immundefizienz-Virus, Erreger von AIDS

## Humorale Immunantwort

Form der Immunabwehr, die durch bestimmte Immunglobuline (Antikörper) in den Körperflüssigkeiten (v. a. Serum und Lymphe) vermittelt wird.

## Immunantwort

Immunologische Reaktion des Körpers auf eine fremde Substanz (Antigen)

## Immunglobuline

Antikörper, die entsprechend ihrem Aufbau in fünf Gruppen unterschieden werden

## Immunisierung

Prozeß, bei dem der Körper gegen bestimmte Krankheitserreger immun wird, entweder durch das Überstehen der Erkrankung selbst oder aber durch eine Impfung.

## Immunogenität

Fähigkeit eines Krankheitserregers, einer Substanz oder eines Impfstoffes, eine Immunantwort auszulösen.

## Immunologie

Lehre vom Immunsystem, seinen Reaktionen und Erkrankungen.

## Impfung

Konfrontation des Körpers mit abgeschwächten oder auch abgetöteten Keimen oder Erregerlimitaten zur Stimulation des Immunsystems mit dem Ziel der Immunisierung

## Infektion

Übertragung von Krankheitserregern von einem Organismus auf einen anderen.

## Inkubationszeit

Zeit von der Infektion bis zum Auftreten erster Krankheitszeichen.

## Interferone

Körpereigene Botenstoffe, die auch Funktionen im Rahmen der Immunabwehr haben.

## Killerzellen

Bestimmte Untergruppe der T-Lymphozyten, welche die Zellmembranen von virusproduzierenden Zellen zerstören können

## Komplementsystem

Teil des Immunsystems, das an der Steuerung der Immunantwort maßgeblich beteiligt ist

## Latenz

Viren sind im Körper vorhanden, ohne dass es Krankheitszeichen gibt.

## Lysieren

Auflösen.

## Makrophagen

Freßzellen, gehören zu den weißen Blutzellen und haben wichtige Funktionen bei der Immunabwehr.

## MHC

Abkürzung des engl. "Major Histocompatibility Complex", zu deutsch "Haupthistokompatibilitätskomplex". Genkonstellation, welche die Erkennung von Selbst und Fremd im Körper und damit auch die Gewebeverträglichkeit steuert, wird deshalb auch als "Gewebeverträglichkeitskomplex" bezeichnet.

## Mutation

Veränderung des Erbmaterials

## Nukleinsäuren

Grundbausteine des Erbmaterials

## Plasmazelle

Aktiviert B-Zelle, die Antikörper produziert

Retroviren	Virusfamilie, die RNA als Nukleinsäure enthalten.	Virion	Komplettes, völlig ausgereiftes Viruspartikel
Rezeptor	Struktur auf der Zelloberfläche, an der sich zum Beispiel Erreger, Antikörper oder Arzneimittel anheften können.	Virologie	Forschungsrichtung, die sich mit Viren und Virus-erkrankungen befasst
Ribonukleinsäure	Siehe RNA	Virostatika	Arzneimittel, die die Vermehrung von Viren hemmen.
RNA	Eine Nukleinsäure und damit Träger der Erbanlagen	Virusreplikation	Virusvermehrung
T-Lymphozyten	Zellen des Immunsystems, die vor allem für die zellulären Abwehrmechanismen verantwortlich sind	Zellkultur	Züchtung und Vermehrung von Zellen oder kleinen Zellverbänden des Organismus im Labor
T-Zellen	siehe T-Lymphozyten.	Zellmembran	Äußere Umhüllung und Abgrenzung der Zelle
Vakzin	Medizinischer Fachbegriff für Impfstoff	Zelluläre Immunantwort	Form der Immunabwehr, bei der die Reaktion auf körper-fremde Substanzen durch spezielle Abwehrzellen erfolgt.
Viren	Kleinste bekannte Krankheitserreger, die für viele Infekti-onskrankheiten beim Menschen, Tieren und Pflanzen verantwortlich sind.	Zytokine	Botenstoffe wie z. B. die Interferone, die am Immun-geschehen beteiligt sind.

## EIGENE NOTIZEN

# 4 Medizinisches Basiswissen zur HIV-Impfstoffentwicklung

zusammengestellt von Ralf Bogen

Diese einführende Übersicht wurde in ehrenamtlicher Arbeit von mir, einem medizinischen Laien, zusammengestellt. Sie soll es erleichtern, dass möglichst viele von uns verstehen lernen, was in der Impfstoffentwicklung passiert, bei welchen Erkenntnissen Konsens besteht und wo es noch erhebliche Differenzen und offene Fragen gibt. Sie soll auch dazu dienen, dass AIDS-Fachleute und Wissenschaftler es lernen, sich für Laien verständlich auszudrücken, damit wir den Kampf gegen HIV/AIDS gemeinsam führen können.

Seit vielen Jahren bin ich in der AIDS-Arbeit engagiert (z. B. RAINBOW - Zeitschrift der AIDS-Hilfe Stuttgart, Förderverein Neue Wege in der HIV-Therapie) und durch den Verlust mehrerer Freunde, vor allem meines Lebensgefährten, geprägt.

Mein Anliegen ist, dazu beizutragen, weiteres Leid und Schmerz zu verhindern. Forschung und Politik müssen solange von uns hartnäckig vorangetrieben werden, bis es ein wirkliches Heilmittel gibt und AIDS besiegt ist.

Um weitestgehende Objektivität habe ich mich bei dieser Übersicht bemüht. Für kritische Hinweise und Anmerkungen bin ich sehr dankbar. Bitte an folgende eMail-Adresse senden: [RaBogen@aol.com](mailto:RaBogen@aol.com).

Im voraus: Herzlichen Dank für alle Rückmeldungen!

*Ralf Bogen*

## 4a Was ist Impfen? Dienen Impfstoffe nur der Vorbeugung?

Bereits was unter Impfen verstanden wird, ist umstritten. Eine mögliche Definition von Impfen ist, dem Körper zu helfen, eine erfolgreiche Abwehr gegen Krankheitserreger aufzubauen. Das tut es, indem es für die Vermehrung von Immunzellen sorgt, die zum raschen Erkennen und Abwehren des jeweiligen Erregers befähigt sind.

Nach dieser Definition dienen Impfstoffe nicht nur der Vorbeugung, sondern können auch therapeutisch eingesetzt werden. Bei einigen Infektionskrankheiten geschieht dies bereits heute in frühen Krankheitsstadien; etwa im Falle der Diphtherie. Gerade durch die neue Gen- und Biotechnologie sehen mehrere Wissenschaftler inzwischen Chancen für therapeutische Impfungen gegen etliche Erkrankungen wie z. B. gerade bei HIV/AIDS oder aber auch bei Hepatitis C.

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, die Deutsche AIDS-Gesellschaft und die Deutsche AIDS-Hilfe e. V. (= DAH) haben hingegen dazu aufgefordert, den Begriff „therapeutische Impfung“ nicht mehr zu verwenden, sondern von „Immunmodulation“ zu sprechen (Immunmodulation = eine Manipulation des Immunsystems mit dem Ziel, das Immunsystem zu befähigen, HIV besser unter Kontrolle zu bekommen, siehe hierzu: FAX-Report Nr. 14/2002 der DAH).

Denn in der Öffentlichkeit wird bislang unter Impfung nur eine Schutzimpfung zur Vorbeugung verstanden. Das bisherige Impfziel sei ein vollständiger Schutz vor Infektion und nicht die Langzeitkontrolle einer bereits erfolgten Infektion (z. B. durch lebenslang niedrige Viruslast) gewesen.

Von „einer Immuntherapie bei HIV-Infektion“ schreibt Prof. Dr. Hans Wolf (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg, siehe *avi international* Nr. 1 / Mai 2001).

Übereinstimmung besteht darin, dass es nötig ist, die Funktionsweise des Immunsystems zu kennen. Nur so können wir verstehen, wie ein Impfstoff bei der Bekämpfung von Krankheitserregern das Immunsystem am wirkungsvollsten unterstützt. Dies ist zunächst unabhängig von der Frage, ob es sich um die Entwicklung einer präventiven (Schutzimpfung zur Vorbeugung von Infektionskrankheiten) oder um einer therapeutischen (im Sinne einer Immuntherapie) Impfung handelt.

In ihrem Beitrag „Perspektiven für die Entwicklung einer HIV-Vakzine“ (veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt Heft 28-29 vom 15.07.02, Vakzine = Impfstoff) schreiben Priv.-Doz. Dr. med. C. Jassy und

*weiter siehe Seite 8*

## 14. Mai 1796 – Geburtstag der ersten „Vakzination“ (auf deutsch: Schutzimpfung)

Impfungen haben maßgeblich dazu beigetragen, einige Krankheiten aus weiten Teilen der Erde zu vertreiben. So konnten z. B. um 1980 die Pocken ausgerottet werden, an der in den 60er Jahren weltweit noch 1,5 bis zwei Millionen Jahr für Jahr verstarben.

Dies wurde durch eine Methode möglich, die ein bis dahin unbedeutender Arzt aus Berkeley im Jahr 1796 in die wissenschaftliche Medizin einführte – die „Vakzination“, auf deutsch Schutzimpfung. Dieser Arzt, der von Zeitgenossen zunächst als Scharlatan beschimpft wurde, heißt Edward Jenner (1749-1823). Als Landarzt hatte er eine damals verbreitete bäuerliche Weisheit kennengelernt:

**„Wer die Kuhpocken gehabt hat, kann die Menschenpocken nicht bekommen.“**

Sie gründete sich auf die Beobachtung, dass die Euter von Kühen oft von pockenähnlichen Pusteln befallen waren und dass bei Stallmägden, die solche Kühe gemolken hatten, die gleichen Entzündungsbläschen an den Händen entstanden. Die Frauen litten daraufhin zwar einige Tage an Fieber, wurden dann aber wieder völlig gesund – und waren fortan auch gegen die gefährlichen Menschenpocken gefeit.

Der **14. Mai 1796** gilt als Geburtstag der Vakzination – so benannt nach dem lateinischen Wort „vacca“ für „Kuh“. Unter den Augen zahlreicher neugieriger Zuschauer entnahm der damals 47-jährige Jenner der Melkerin Sarah Nelmes einige Tropfen Flüssigkeit aus den Bläschen ihrer Hand, die von den für den Menschen weitgehend harmlosen Kuhpocken herrührten. Diese Flüssigkeit tröpfelte der Arzt in eine winzige Wunde, die er einem achtjährigen Jungen namens James Phipps zuvor beigebracht hatte. Jenner wartete zunächst ab, bis sich bei dem Kind die für die Kuhpocken

typischen Pusteln entwickelt hatten und wieder abgeheilt waren. Sechs Wochen später macht der Arzt die entscheidende Gegenprobe: Er übertrug James Phipps eine hochinfektiöse Flüssigkeit aus den Pusteln eines an den gefährlichen echten Pocken erkrankten Menschen und wiederholte diesen Test wenige Monate darauf. Der gewagte Versuch ging gut aus: James Phipps war gegen die Pocken gefeit und blieb gesund.

Als Edward Jenner seinem Schützling die weniger gefährlichen Kuhpocken eingepflicht hatte, wurde das Immunsystem in Alarmbereitschaft versetzt und gegen Pocken trainiert. Als Wochen später die gefährlichen echten Pockenviren in den Körper des Kindes gelangten, wurden sie von einer gut vorbereiteten, schlagkräftigen Front körpereigener Abwehrtruppen erwartet. Sie eliminierten die Eindringlinge, bevor diese sich vermehren und ihr unheilvolles Werk verrichten konnten. Eine „Vorwarnung“ mit anschließendem „Trainingslager“ wie bei der Pockenvakzinierung ist das Prinzip jeder aktiven Schutzimpfung.

Jenners Leistungen blieben zunächst unbeachtet: Die „Royal Society“ in London, eine der damals bedeutendsten wissenschaftlichen Gesellschaften, lehnte seine Publikation im Jahr 1798 wegen „mangelnder Überzeugungskraft der vorgelegten Daten“ ab. Jenner veröffentlichte daraufhin seine 75 Seiten umfassende Arbeit „Untersuchungen über die Ursachen und Wirkungen der Kuhpocken oder Kuhblattern“ auf eigene Kosten. Die Investition lohnte sich. **Die Vakzination verbreitete sich so rasch wie kaum eine andere medizinische Neuerung in England, Kontinentaleuropa und schließlich in der ganzen Welt.** (nach der Broschüre: „Dem Körper helfen, sich zu wehren“ – wie Impfstoffe vor Krankheiten schützen vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Jahr 2002)

## Impfung in klinischer Entwicklung

(Auswahl) (aus: „Dem Körper helfen, sich zu wehren“ – wie Impfstoffe vor Krankheiten schützen vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Jahr 2002)

### Schutzimpfungen:

AIDS, Cytomegalie-Virus, Genitalherpes, Humanes Papilloma-Virus, Hepatitis C und E, Malaria, Staphylokokken, Streptokokken (Gruppe B)

### Therapeutische Impfungen:

AIDS, Diabetes Typ I, Dickdarmkrebs, Hepatitis B und C, Multiple Sklerose, Prostatakrebs, Rheumatoide Arthritis, Schwarzer Hautkrebs

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. R. Wagner:

*„Auch wenn nicht bekannt ist, ob das menschliche Immunsystem jemals überhaupt in die Lage versetzt werden kann, vor einer HIV-Infektion zu schützen, so besteht doch weitgehend Konsens darüber, dass eine optimale Vakzine in der Lage sein sollte, dauerhafte humorale und zelluläre Immunantworten gegen eine breite Auswahl genetischer Varianten von HIV zu induzieren.“*

*(induzieren = hervorrufen)*

Um die verschiedenen Impfstoffkonzepte verstehen zu können, müssen wir uns also auch ein Wissen darüber anzeigen, was unter „*humorale und zelluläre Immunantworten*“ gegen Krankheitserreger im allgemeinen und gegen HIV im besonderen verstanden wird. Darauf wird in den folgenden Textabschnitten eingegangen.

---

## EIGENE NOTIZEN

## 4b) Wie funktioniert das menschliche Immunsystem? Was sind humorale und zelluläre Immunantworten?

Zunächst soll dargestellt werden, woraus sich das menschliche Immunsystem zusammensetzt und welche menschliche Immunzellen hier eine wichtige Rolle spielen (siehe hierzu Kasten unten).

### Natürliche/unspezifische & erworbene/spezifische Immunabwehr

Gelangt ein Eindringling in die Blutbahn, kommen zuerst die *Zellen der natürlichen Immunabwehr* zum Zuge. Die Makrophagen, die auch Freßzellen genannt werden, nehmen zunächst den fremden Eindringling auf. Entweder sind sie bereits in der Lage, den Krankheitserreger sofort zu vernichten oder aber sie rufen die *Zellen der spezifischen Immunabwehr* zu Hilfe. Dazu zerlegt der Makrophage die Eiweiße des aufgenommenen Krankheitserreger in kleine Bestandteile und präsentiert diese Bestandteile – die auch **Antigene** genannt werden – auf seiner eigenen Außenhaut, also auf seiner Zellmembran. Auf diese Weise übermittelt er eine Information über den Erreger an

die B-Zelle, die im folgenden spezifische Antikörper gegen den Krankheitserreger produziert. Dann beginnt die Makrophage einen Signalstoff, das Interleukin 1, auszuschleiden, welches die T-4 Helferzellen der spezifischen Immunabwehr alarmiert.

### Die Rolle der T4-Helferzelle als zentrale Steuerzelle von Immunreaktionen

Wie ihr Name Helferzelle schon andeutet, nehmen die T4-Helferzellen nicht direkt am Angriff oder an der Vernichtung von Krankheitserregern teil. Vielmehr geben sie die Befehle, die die Aktivitäten anderer Immunzellen in Gang setzen und steuern. Durch ihre Produktion des Signalstoffes Interleukin 2 werden zwei sich in Wechselwirkung befindende Immunantworten ausgelöst, die in der Regel solange anhalten, bis sie die erfolgreiche Zerstörung des Krankheitserregers erreicht haben:

(weiter siehe nächste Seite)

### Wie setzt sich das Immunsystem zusammen?

Folgende Organe und Einzelzellen spielen beim Gesamtorganismus Immunsystem eine wichtige Rolle und kämpfen gemeinsam gegen die Krankheitserreger:

- Die Immunorgane Knochenmark und Thymus, die laufend Zellen der Immunabwehr bilden.
- Die Zellen der Immunabwehr, die auch weiße Blutkörperchen oder Leukozyten genannt werden.  
Zu ihnen gehören z. B. Makrophagen, sowie T- und B-Zellen.
- Die Signalstoffe, die von den Immunzellen ausgeschieden werden. Sie werden auch Botenstoffe oder Zytokine genannt. Hierzu gehört z. B. Interleukin 1 und 2 sowie der Tumornekrosis-Faktor Alpha.

### Die Einteilung der Immunzellen

Ca. 70-80% aller Immunzellen sind Zellen der **natürlichen/unspezifischen Immunabwehr**:

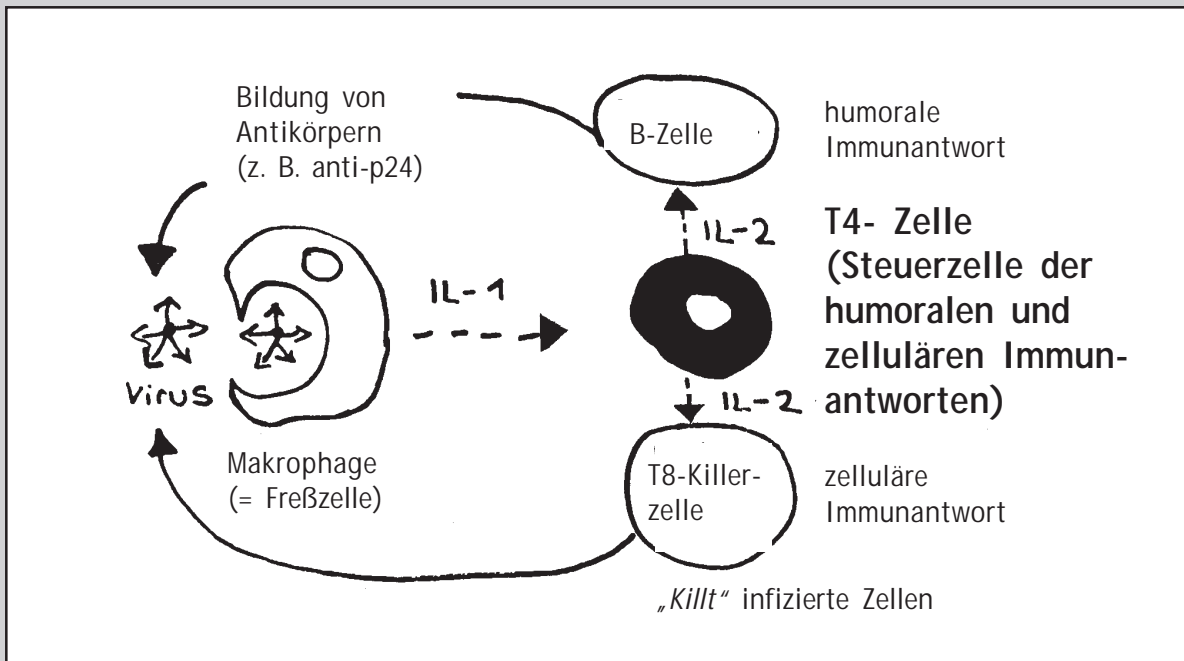
- Diese sind schon von Geburt an vorhanden;
- sind nicht auf besondere Typen von Eindringlingen spezialisiert;

- haben nicht die Fähigkeit, verschiedene Krankheitserreger zu unterscheiden;
- greifen Eindringlinge an, ohne vorher mit ihnen direkt Kontakt zu haben und
- haben auch kein Gedächtnis. Zu ihnen gehören z. B. die Makrophagen.

Ca. 20-30% aller Immunzellen sind Zellen der **erworbenen/spezifischen Immunabwehr**:

- Sie differenzieren sich erst im Laufe des Lebens beim Kontakt mit Krankheitserregern;
- bilden Gedächtniszellen, die für ein schnelles und massives Zuschlagen der erworbenen Abwehr bei einem Zweitkontakt sorgen;
- werden auch Lymphozyten genannt und unterteilen sich in die B-Zellen (ca. 30%) und den T-Zellen T4 und T8 (ca. 70% aller Lymphozyten). Alle Immunzellen werden im Knochenmark gebildet – nur die T-Zellen erfahren im Thymus und im thymusäquivalentem Gewebe eine weitere Prägung und Differenzierung.

(aus der Homepage des Förderverein Neue Wege in der HIV-Therapie: [www.hiv-therapie.org](http://www.hiv-therapie.org))



Wirkungsweise des Immunsystems – sehr vereinfachte Darstellung

- Die **humorale Immunantwort**, bei der die B-Zellen zur Produktion von spezifischen Antikörpern gegen den Eindringling angeregt werden.
- Die **zelluläre Immunantwort**, bei der die T-8 Killerzellen gegen den Eindringling aktiviert werden.

Bei der **humoralen Immunantwort** müssen wir zwischen sogenannten "neutralen" und "komplementbindenden, lysierenden" Antikörper unterscheiden. Neutralisierende Antikörper docken an die im Blut freischwimmenden Virionen (Virion = komplettes, völlig ausgereiftes Viruspartikel, das z. B. in Blut schwimmt und noch keine Zelle infiziert hat) an und verhindern diese dadurch, menschliche Zellen zu infizieren.

Komplementbindende, lysierende Antikörper richten sich gegen die virusproduzierenden Zellen. Bei Komplement handelt es sich um Eiweißverbindungen, die

in der Blutflüssigkeit auf der Oberfläche von Zellen oder frei zirkulierend vorkommen und mit deren Hilfe die Antikörper die Zellmembran der virusproduzierenden Zellen auflöst (= lysiert) und damit zerstört.

Ein Impfstoff, der "*dauerhafte humorale und zelluläre Immunantworten gegen eine breite Auswahl genetischer Varianten von HIV*" hervorrufen soll, ist also ein Impfstoff, der zur Bildung spezifischer HIV-Antikörper (= humorale Immunantwort) und zur vermehrten Bildung von spezifischen T8-Killerzellen (= zelluläre Immunantwort) anregt. Diese Immunzellen neutralisierend entweder z. B. im Blut freischwimmende Virione oder sie zerstören sog. "Virusfabriken" - sprich die infizierten und virusproduzierenden Zellen.

Die nächsten Textabschnitte gehen darauf ein, wie nun die konkrete humorale und zelluläre Immunantwort bei HIV aussieht.

## EIGENE NOTIZEN

## **Bursa und Thymus: B- und T-Zellen der erworbenen/spezifischen Abwehr**

(Auszüge aus: Der Körper wehrt sich – Wie das menschliche Immunsystem arbeitet, Robert S. Desowitz, aus dem Amerikanischen von Hainer Kober, Rowohlt Verlag 1998, Zwischenüberschriften wurden eingearbeitet)

### **Die Bursa und die B-Zelle, die Antikörper produziert**

Der Bericht, der unsere Vorstellungen von der Immunität so radikal verändern sollte, erschien in (...) einem Blatt für Geflügelzüchter, der Zeitschrift Poultry Science. Bruce Glick, ein junger Doktorand an der University of Ohio, hatte sich als Thema seiner Dissertation das Rätsel der Bursa Fabricii ausgesucht. (...) Er entfernte die Bursa ganz junger Vögel. Das hatte keine erkennbare Wirkung. Deshalb wurden die Vögel in einen Käfig gesteckt und vergessen. Ein Jahr später, 1956, gehörte der inzwischen mit Doktorwürden ausgestattete Glick der Ohio Agricultural Experimental Station an und brauchte Antikörper gegen das Bakterium Salmonella typhimurium. (...) Sie impften die Vögel mit einer Bakterienkultur. Zufällig befanden sich unter den Versuchstieren auch einige jener – inzwischen ausgewachsenen – Vögel, denen Glick ein Jahr zuvor die Bursa entfernt hatte. (...) Zur großen Überraschung stellte sich bei einem Blick in die Aufzeichnungen heraus, dass allen Vögeln, die eingegangen waren oder keine Antikörper gebildet hatten, als Jungtieren die Bursa herausgenommen worden war. (...) Auf diese Weise fand man heraus, dass die Bursa Fabricii entscheidenden Anteil an der Reifung des Immunsystems hat – vor allem in Hinblick auf seine Fähigkeit, Antikörper zu bilden.

### **Der Thymus und die T-Zellen**

Etwa zur gleichen Zeit, als Bruce Glick die Experimente für seine Doktorarbeit durchführte, ging der Immunologe Robert Good an der University of Minnesota der Frage nach, welche Aufgabe der Thymus hat. (...) Wie die Wissenschaftler, die sich mit der Funktion der Bursa Fabricii beschäftigt hatten, stellte auch er fest, dass wenig geschah, wenn man bei ausgewachsenen Mäusen den Thymus entfernte. Dann stieß Good auf Glicks Artikel in Poultry Science und beschloss, seine Methode zu kopieren, das heißt, den Thymus bei neugeborenen Mäusen zu entfernen. (...) Die Mäuse bildeten nach der Impfung mit den meisten Antigenen wenige oder keine Antikörper (...).

Zu einem relativ frühen Zeitpunkt des menschlichen Lebens (etwa in der zehnten Schwangerschaftswoche) beginnen einige Lymphozyten [= Immunzellen der spezifischen Abwehr, Anm. v. R.B.], aus dem Knochenmark in den Thymus zu wandern. Dort werden sie unter dem Einfluss bestimmter von Thymus abgesonderter Hormone zu den „anderen“ Lymphozyten, deren Oberfläche keine Immunglobulin aufweist; sie entwickeln sich also nicht zu Antikörper ausscheidenden Plasmazellen weiter. Nun können wir sie bei ihrem richtigen Namen nennen: Sie heißen T-Lymphozyten oder, nach immunologischer Ausdrucksweise, T-Zellen.

Bei Vögeln findet die Umwandlung zu „Antikörper-Lymphozyten“, wie man herausfand, in der Bursa Fabricii statt. Deshalb erhielten die mit Immunglobulin umhüllten Lymphozyten, die als Vorläufer der Plasmazellen dienen, die Abkürzung B-Lymphozyten oder B-Zellen. Menschen und andere Säugetiere haben keine Bursa, und bislang weiß man nicht, in welcher „Schule“ die B-Zelle ihre Ausbildung abschließt (mit Sicherheit ist nur bekannt, dass ein solches Organ oder Gewebe existieren muss). (...)

### **T-Helferzellen und T-Suppressorzellen**

Ende der sechziger Jahre stellte man fest, dass es nicht nur einen T-Lymphozyten gibt, sondern mehrere verschiedene Klassen, die alle bestimmte immunregulatorische Funktionen erfüllen. Diese T-Zellen sind die Zentrale für den Notdienst – die B-Lymphozyten und Makrophagen. Sie geben das Signal zum Einsatz, blasen ihn ab und teilen den Notdienst mit, dass er wieder in Bereitschaft gehen kann.

Dass die B-Lymphozyten nicht für sich allein wirksam sind, ahnte man erstmals, als sich kultivierte B-Lymphozyten aus einem immunisierten Versuchstier nicht, wie erwartet, in Antikörper bildende Zellen verwandelten, nachdem man der Kultur das immunisierende Antigen hinzugefügt hatte. Doch es kam unter gleichen Versuchsbedingungen zur Veränderung der B-Zellen, wenn außerdem T-Lymphozyten zugegeben wurden. Offensichtlich brauchten die B-Zellen a little help from their friends, ein bisschen Hilfe von ihren T-Zellen-Freunden, die man deshalb auch T-Helferzellen genannt hat. Dann entdeckt man noch einen weiteren Zelltyp (...) Wenn man zu B-Zellkulturen bestimmte T-Zellen hinzugeb, (...) dann unterließen die B-Zellen jede Form von Reaktion (...). Diese T-Lymphozyten signalisierten: „Halt! Es reicht!“ und wurden deshalb als T-Suppressorzellen bezeichnet. (...)

### **T- und B-Gedächtniszellen**

Die überwiegende Zahl der T-Zellen haben eine relativ kurze Lebensdauer von drei bis vier Tagen (...). Doch wenn das Lymphozytenleben so kurz ist, wie lässt sich dann der immunologische Kernsatz „Beim zweitenmal geht alles besser“ erklären? (...) Die Ursache für die Heftigkeit der zweiten Immunreaktion liegt darin, dass nicht alle Lymphozyten innerhalb weniger Tage (...) absterben. Einige wenige (...) entwickeln sich auf eine noch nicht näher bekannte Weise zu sehr langlebigen Zellen, den B-Gedächtnis- und den T-Gedächtniszellen.

### **T8-Killerzellen (= Zytotoxische Lymphozyten)**

Wie erwähnt, waren die sechziger Jahre in der immuno-

logischen Forschung das Jahrzehnt der Lymphozyten. Man begann sich über ihre Einteilung und Funktion klarzuwerden. Auf der Oberfläche jeder Lymphozytenart entdeckte man einen charakteristischen Marker – ein spezifisches Antigen, anhand dessen die Lymphozyten identifiziert werden konnten. Als die zytotoxischen Lymphozyten den „Markertests“ unterworfen wurden, erwiesen sie sich als Angehörige der T-Zellfamilie, unterschieden sich aber doch von ihren Helfer- und Suppressorzellverwandten. Es handelt sich also um eine T-Zelle besonderer Art. Alle anderen T-Zellen übernehmen bei der Immunreaktion eine Mittlerrolle. Ganz anders die zytotoxische T-Zelle, die nicht nur direkt die

Kampfhandlung ausführt, sondern sich auch in ihrer Wirkungsweise von allen anderen Lymphozyten unterscheidet. Diese scheinen mittels chemischer Signale aus einer gewissen Entfernung auf ihre Zielzellen einzuwirken. Die B-Zellen scheiden Antikörper aus, während T-Helfer- und T-Suppressorzellen Helfer- beziehungsweise Suppressorfaktoren absondern. Nach allem, was wir von der zytotoxischen T-Zelle wissen, muss sie ganz nahe an ihr Ziel heran, ja mit ihm in Berührung kommen, um es auszuschalten. Mit welchem Werkzeug sie ihre tödliche Arbeit verrichtet, ist nicht bekannt, es scheint sich jedoch um eine chemische Substanz zu handeln, welche die Zellmembran zerstört.

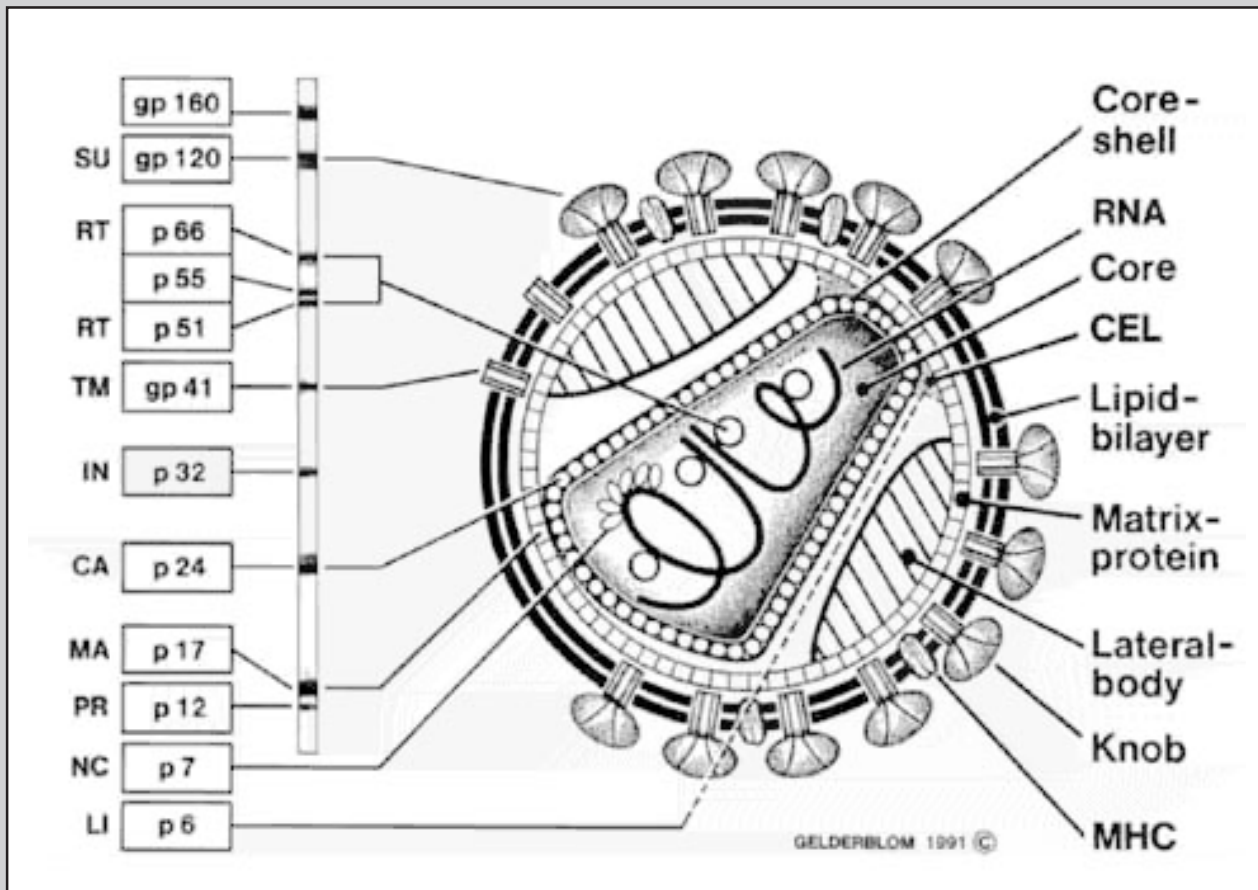
---

## EIGENE NOTIZEN

#### 4c) Wie sehen die humorale und zelluläre Immunantworten bei HIV aus?

Um diese Fragen zu klären ist es zunächst nötig, sich Hintergrundwissen über Viren im allgemeinen und HIV im besonderen anzueignen.

Auch hierzu Auszüge aus der Homepage des Fördervereins ([www.hiv-therapie.org](http://www.hiv-therapie.org), Rubrik: Med. Durchblick).



### Was sind Viren?

#### Schmarotzer, Diebe, Räuber

– diese Namen für Viren charakterisieren ein wesentliches Merkmal dieser winzigen Organismen: Da sie über keinen eigenen Stoffwechsel verfügen, müssen sie in Zellen anderer Lebewesen eindringen. Nur mit Hilfe dieser Wirtszellen können sie existieren und sich vermehren. Sonst gehen sie relativ rasch zugrunde. Das Virus baut seine Erbanlagen in die Erbanlagen der Wirtszelle ein. Dadurch werden die Erbeigenschaften und die Funktion der infizierten Zellen im Interesse des Virus umfunktioniert und diese dazu gezwungen, neue Viren zu produzieren.

#### Aufbau von Viren

Jedes Virus besitzt Erbinformationen aus spiralförmig angeordneten Ketten, den sog. Nucleinsäuren. Bei man-

chen Viren sind diese in einem RNS-Einzelstrang, bei manchen in einem DNS-Doppelstrang gespeichert. RNS steht dabei für Ribonucleinsäure und DNS für Desoxynucleinsäure (in Deutschland sind mittlerweile auch die englischen Abkürzungen „DNA = desoxyribonucleic acid“ und „RNA = ribonucleic acid“ üblich). Viren, bei denen die Erbinformationen in einem RNS-Einzelstrang enthalten sind, werden Retroviren genannt. Zu diesen gehört HIV (= Human Immunodeficiency Virus – „Menschliches Abwehrschwäche-Virus“).

#### Aufbau von HIV

Die Bestandteile des HIV werden je nach ihrer chemischen Zusammensetzung mit p (= Protein) oder gp (= Glykoprotein) und des entsprechenden Molekulargewichts benannt, das dann in Form einer Zahl auftaucht – so z. B. p24 oder gp120.

Bei den meisten Viren ist das Erbgut von einer Kapsel (= core) umgeben. Bei HIV wird ein Eiweißbestandteil dieser Kapsel als p24 bezeichnet.

Bei HIV ist diese Kapsel noch von einer Hülle (= engl. envelope) umgeben. Durch diese kugelige Virushülle gleicht die äußere Gestalt von HIV einer winzigen Kugel. Auf dessen Oberfläche befinden sich exakt 72 rundliche Fortsätze. Dabei handelt es sich um stachelförmige kleine Eiweißkomplexe, die den Namen gp120 haben. Mit diesen kann sich HIV an wichtige menschliche Immunzellen binden.

### Kapsel und Hülle

Kapsel und Hülle setzen sich im wesentlichen aus Eiweißverbindungen (= Proteinen) zusammen und dienen dem Schutz der Erbsubstanz. Die Hülle eines Virus ist darüber hinaus auch dafür verantwortlich, dass die passende und für eine Infektion geeignete Wirtszelle gefunden wird. Gegen Hüll- und Kapsel-Virusbestandteile bildet das menschliche Immunsystem spezifische Antikörper, was man sich bislang hauptsächlich bei der Diagnostik der Infektion (HIV-Test) zunutze macht. HIV-positiv zu sein,

bedeutet, dass man solche Antikörper gegen ein oder mehrere Virusbestandteile im Blut nachweisen kann.

### Das Schlüssel/Schloß-Prinzip

Ein Virus befällt nie alle Zellen des Körpers, sondern jede Virusart bevorzugt bestimmte Zellen. Für eine Infektion müssen Teile der Zellmembran zu den Bindungsstellen der Virushülle exakt passen – ähnlich wie ein Schlüssel zu einem Türschloß.

Jeder Zelltyp hat bestimmte Oberflächenstrukturen, die wie Antennen aus der Zellmembran herausragen und die als Rezeptoren bezeichnet werden. Das Virion (= Virus, das sich außerhalb einer Wirtszelle befindet) heftet sich mit seinen Bindungsstellen daran und wird dann von der Zelle aufgenommen. Dabei zieht die Wirtszelle das Virion in ihr Inneres hinein, wobei die vom Virus mitgebrachten Erbinformationen in Form von DNS oder RNS freigesetzt werden (= „Uncoating“). Anschließend wird die nun frei vorliegende Viruserbinformation in das Erbgut der befallenen Zelle eingeschleust. Dadurch zwingt das Virus der befallenen Zelle die Befehle auf, die für die Virusvermehrung nötig sind.

## Verschiedene HIV-Stämme

(Auszüge aus dem DAH-FaxReport 14/2002)

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. (...)

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

Die Hüll- und Kern-Proteine von vielen HIV-Isolaten (= Viren, die Patienten entnommen worden sind) 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 = (outlier - Ausreißer, Ausenseiter). In der hauptsächlich vorkommenden Gruppe M sind derzeit 11 Subtypen oder Clades (alphabetisch von A bis K bezeichnet) und eine zuneh-

mende 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. (...) 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 Schwellenländer den Wissenschaftlern Imperialismus vorgeworfen worden ist. Mittlerweile - nachdem sich herausgestellt hat, das 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.

## Natürliche Abwehrschlacht

### des körpereigenen Immunsystems gegen HIV

Direkt nach einer HIV-Infektion steigt die Zahl der Viren im Blut oft auf sehr hohe Werte an. Manchmal lassen sich Millionen von Viren in einem Milliliter Blut nachweisen. Erst wenn das Immunsystem auf HIV reagiert, sinkt die Zahl der Viren im Blut wieder ab. Es ist für die Entwicklung der HIV-Therapie und eines Impstoffes sehr wichtig, die Mechanismen dieser Abwehrschlacht des körpereigenen Immunsystems genau zu erforschen und zu verstehen.

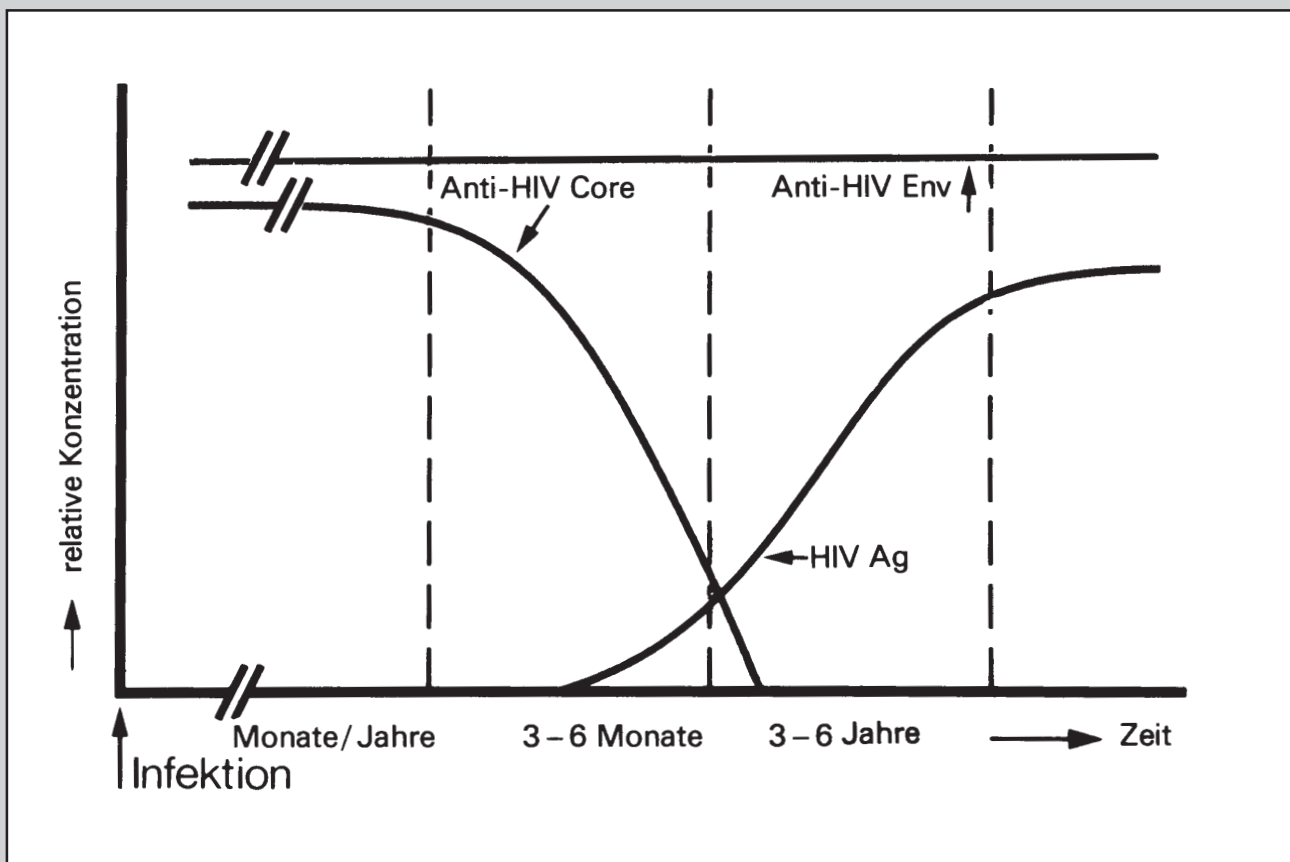
### Humorale Immunantwort gegen HIV

Dass spezifische Antikörper (= humorale Immunantwort gegen HIV) bei diesem Abwehrkampf gegen HIV von hoher Bedeutung sind, darauf haben bereits mehrere Wissenschaftler wie z. B. der US-AIDS-Experte Dr. David Ho hingewiesen. Er konnte nachweisen, dass Personen, die über 12 Jahre infiziert sind, aber keinerlei Krankheitssymptome haben, eine starke Antikörperaktivität gegen das HI-Virus aufweisen. Wissenschaftlich unumstritten ist es, dass bei einer HIV-Infektion mit zunehmender Krankheitsdauer dem

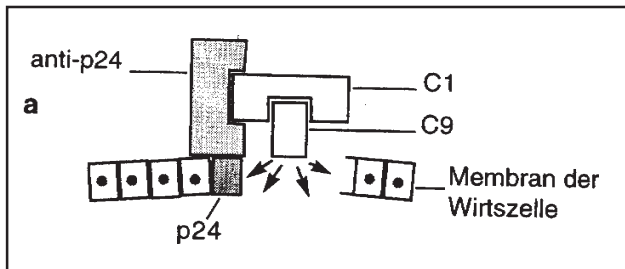
Ansteigen der Viruslast die Abnahme des Antikörpergehalts im Blut vorausgeht. Hier muss allerdings zwischen Antikörpern gegen die Hüll- und gegen die Kapselweißbestandteile von HIV sorgfältig differenziert werden. Nur die Produktion der Antikörper gegen die Kapselweiße nimmt bei zunehmender Krankheitsdauer ab (siehe Skizze unten).

### Umstritten ist die Rolle des Hüllantikörpers „gp120“ und der p24- und p17-Kapselantikörper

Mehrere Studien wie z. B. die der AIDS-Forscher LeFrère et al. 1988 sowie Weber et al. 1990 belegen: Eine hohe Konzentration der Hüllantikörper gp 120 geht mit einem raschen Voranschreiten der AIDS-Erkrankung einher. Demnach spielen nicht alle HIV-Antikörper eine positive Rolle. Diese Studienergebnisse scheinen jedoch nicht von allen AIDS-Wissenschaftlern anerkannt und berücksichtigt zu werden. Denn es gibt eine ganze Reihe von Impstoffprojekten, die das Immunsystem ausgerechnet zur Bildung dieses Hüll-Antikörper gp120 anregen soll (!). Ebenso ist die Wirkungsweise und Rolle der Kapselantikörper (p24- und p17-Antikörper) umstritten. Nach



Sobald die Menge der HIV-core-Antikörper zu sinken beginnt, nimmt die Viruslast (HIV Ag = HIV Antigen) zu (Abbildung aus Lexikon der Immunologie, München 1992, S. 60). Zu den HIV-core-Antikörper gehören p24 und p17. Zu den HIV-env-Antikörpern gehört der Hüllantikörper gp120.



### Wie zerstört der Antikörper anti-p24 HIV-infizierte Zellen?

Ikuta et al. konnte in einer Untersuchung bereits 1989 die Eiweißmoleküle der HIV-Kapsel p24 und p17 in der Zellmembran HIV-infizierter Zellen nachweisen. An dieses Moleküle können sich die Antikörper binden. Die Skizze zeigt, wie sich der p24-Antikörper an das HIV-p24-Eiweißmolekül bindet, welches sich in die Zellmembran eingebaut hat. Dadurch löst es eine sog. „Komplementreaktion“ aus.

Bei dieser Reaktion wird durch Komplement (= Eiweißverbindungen, die in der Blutflüssigkeit auf der Oberfläche von Zellen oder frei zirkulierend vorkommen und die der Immunabwehr dienen) namens „C1“ und „C9“ die Zellmembran der HIV-infizierten Zelle zerstört. Damit wird eine sog. Virusfabrik ausgeschaltet, die infizierte Zelle wird durch diesen Vorgang vernichtet und ist nicht mehr in der Lage, weitere HI-Viren herzustellen.

(Abb. aus: Segal/Segal/Klug: „AIDS ist besiegbar“)

den Publikationen des Fördervereins Neue Wege in der HIV-Therapie können diese Antikörper nicht das Virion selbst angreifen. Denn die Kapsel ist bei HIV durch die Virushülle geschützt. Die Kapselantikörper richten sich gegen die HIV-infizierten Zellen, weil die Oberfläche von deren Zellmembran mit HIV-Kapsel-Eiweißmolekülen durchsetzt ist. Dadurch kann der Antikörper anti-p24 die HIV-infizierten Zellen erkennen. Er bindet sich an die HIV-p24-Moleküle, die in die Zellmembran eingebaut sind. So löst er die sog. „Komplement-Reaktion“ aus, die die infizierte Zelle mit Hilfe eines tödlichen Eiweißes vernichtet (siehe Skizze oben).

Durch mehrere Studien hat man folgendes herausbekommen: sobald und solange der Kapsel-Antikörper anti-p24 im Blut eines HIV-positiven Menschen in höheren Konzentrationen nachweisbar ist, ist der infizierte Organismus in der Lage, die Anzahl der HI-Viren kleinzuhalten. So kann es zu keinen lebensbedrohenden AIDS-Symptomen kommen. Fällt der p24-Antikörperspiegel jedoch ab, nehmen die Viren ungebremst zu. Die Krankheit schreitet dann zum ARC (Vorstadium vom Vollbild-AIDS) und letztlich zum AIDS-Vollbild fort. Bei Menschen im AIDS-Vollbildstadium sind häufig kaum noch p24-Antikörper nachweisbar.

Viele Wissenschaftler lassen diese positive Wirkung der Kapselantikörper außer acht. Sie konzentrieren sich nur auf die Hüllantikörper. Wie unterschiedlich die Einschätzung der Rolle der HIV-Kapsel-Antikörper auch in AIDS-Organisationen ist, zeigt sich z. B. im DAH-Faxreport Nr. 14/2002. Dort heißt es: "Die humorale Immunabwehr setzt Antikörper gegen freie Viren ein. Die zelluläre Immunabwehr resultiert direkt oder indirekt im Abtöten bereits infizierter Zellen durch das Immunsystem." Demnach würde es bei HIV überhaupt keine Antikörper geben, die in der Lage sind, die virusproduzierenden Zellen gezielt anzugreifen und zu vernichten (!).

### Zelluläre Immunantwort gegen HIV

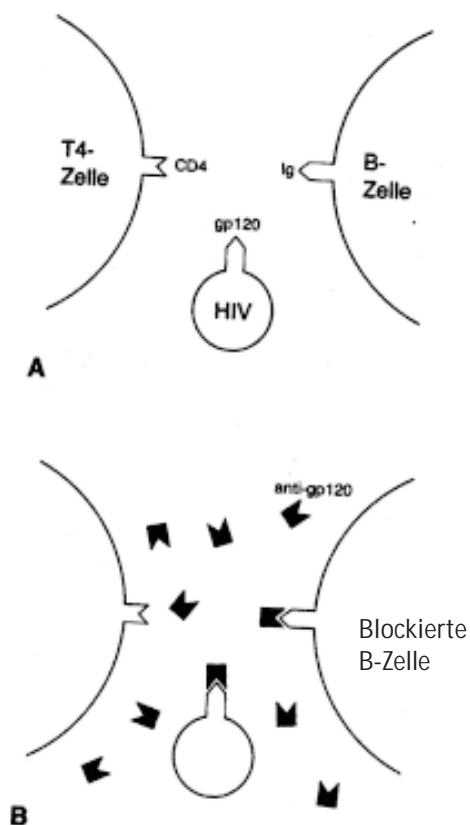
Eine Übereinstimmung gibt es hingegen in der Einschätzung der zellulären Immunantwort. T8-Killerzellen können die virusproduzierenden Zellen vernichten. Es ist unumstritten, dass bei einer HIV-Infektion mit zunehmender Krankheitsdauer dem Ansteigen der Viruslast die Abnahme der T8-Killerzellen im Blut vorausgeht. Umstritten ist hingegen, warum die Anzahl von T8-Killerzellen in späteren Krankheitsstadien abnehmen (siehe hierzu Kasten: noch zu erforschende Fragen auf der nächsten Seite).

## Noch zu erforschende Fragen

Warum spielt der Hüllantikörper „gp 120“ eine negative Rolle? Warum gelingt es dem p24-Antikörper nicht, HIV vollständig zu vernichten? Und warum nimmt die Produktion der p24-Antikörper als auch die Anzahl der T8-Killerzellen bei zunehmender Krankheit ab? Diese Fragen sind bislang unzureichend erforscht. Der Berliner Biologe Prof. Segal entwickelte in seiner Arbeit *„AIDS – Zellphysiologie, Pathologie und Therapie“* (Neuer Weg Verlag und Druck GmbH, Essen, April 1992) dazu folgende Erklärung:

### **Ursache der negativen Rolle des Hüll-Antikörpers gp 120**

Die negative Rolle des Hüll-Antikörpers gp120 rührt demnach daher, dass sie sich auch an B-Zellen, die



Der Hüllantikörper gp120 hat nicht nur eine erwünschte HIV neutralisierende Wirkung - er blockiert gleichzeitig die B-Killerzellen (Abb. aus Prof. Segal Fachbuch: *„AIDS – Zellphysiologie, Pathologie und Therapie, Essen 1992)*

die Antikörperbildner sind, als auch an die T8-Killerzellen zu binden vermögen. Denn tragischerweise hätten die Bindungsstellen von HIV und der B-Zellen dieselbe Struktur. Deshalb würde bei der HIV-Infektion die Antikörperbildung aufhören bzw. unterbrochen werden, bevor alle Viren vernichtet sind.

Auch der Kontakt zwischen der T4-Zelle und der T8-Killerzelle wird durch diesen Antikörper blockiert, so dass also nicht nur die humorale, sondern auch die zelluläre Immunantwort eingeschränkt und gehemmt wird.

### **Kürzere Lebensdauer der Gedächtniszellen des p24-Antikörpers im Unterschied zum gp120-Antikörper**

Die Gedächtniszellen der Antikörper geraten zunehmend an die Grenze ihrer Lebenserwartung und sterben ab. Da die Gedächtniszellen des Antikörpers anti-p24 im Unterschied zu den Antikörpern anti-gp120 eine wesentliche kürzere Lebensdauer haben und die starke Zunahme der Antikörper anti-gp120 immer mehr B-Zellen blockiert, geht die Neuproduktion von anti-p24-Antikörper zu einem bestimmten Zeitpunkt rapide zurück und nimmt die Ausbreitung von HIV dramatische und letztlich lebensbedrohliche Dimensionen an.

### **Zerstörung der Geburtsstelle aller T-Zellen durch die HIV-bedingte, extrem erhöhte TNF-alpha-Produktion HIV-infizierter Makrophagen**

Durch diese extreme Ausbreitung des HIV werden nunmehr Unmengen von Makrophagen infiziert. Im gesunden Organismus verweilen zahlreiche Makrophagen in verschiedene Geweben und regulieren mit Hilfe ihres TNF-alpha (TNF = Tumor-Nekrosis-Faktor) den Gewebestoffwechsel. Eine HIV-infizierte Makrophage steigert seine TNF-alpha-Produktion jedoch um die extreme Höhe von etwa vier- bis fünfhundert Mal. Dieser extrem hohe TNF-alpha-Ausstoß bewirkt entzündliche Zustände, die die Symptome des AIDS-Related-Complex erklären. Weil zu den geschädigten Geweben der sehr makrophagenreiche Thymus sowie das thymusäquivalente Gewebe gehört, nimmt dessen Fähigkeit ab, T-Zellen zur Ausreifung zu bringen.

Das erklärt auch, weshalb in der ARC-Phase die Zahl aller T-Zellen, sowohl der T4- als auch der T8-Zellen, zu sinken beginnt, obwohl HIV nur die T4-Zellen, nicht aber die T8-Zellen direkt infizieren und töten kann. Ohne T-Helferzellen jedoch können die B-Zellen nicht mehr dazu angeregt werden, neue Antikörper zu bilden (humorale Immunantwort) und ohne T8-Killerzellen gibt es auch keine zelluläre Immunantwort.

## 4d) Impfmaterialien, -kandidaten und Phaseneinteilung bei Impfstoffstudien

Zum Impfen werden verschiedene Materialien verwendet:

### 1) Lebendimpfstoffe

Lebendimpfstoffe bestehen aus lebenden Erregern, deren krankmachende Eigenschaften abgeschwächt wurden oder – wie bei den Kuhpocken – nur schwach entwickelt sind.

Heute gibt es zahlreiche „Lebendimpfstoffe“, denen mit verschiedenen Verfahren der krankmachende „Stachel“ genommen wurde, beispielsweise durch wiederholtes Vermehren in Kulturzellen, Hühnereiern oder einer Behandlung mit Formalin.

Beispiele sind die Impfstoffe gegen Tuberkulose, Typhus, Cholera, Masern, Röteln und Mumps. Auch die bis vor einigen Jahren in Deutschland angewendete Polioschluckimpfung gehörte dazu. Mit Lebendimpfstoffen lässt sich oft ein lebenslang anhaltender Schutz erreichen.

Lebendimpfstoffe sind im HIV-Bereich bisher aus Sicherheitsgründen noch nicht getestet worden.

### 2) Totimpfstoffe

Totimpfstoffe sind tote Erreger bzw. Teilstücke davon: Sie werden aus intakten, aber abgetöteten Erregern oder aus kleinen Teilstücken des Erregers hergestellt. Geeignete Teilstücke können beispielsweise Eiweiße aus der Virenhülle oder Virenkapsel des Erregers sein. Totimpfstoffe werden beispielsweise gegen die echte Grippe (Influenza), Diphtherie, Wundstarrkrampf und Polio eingesetzt. Sie müssen normalerweise mehrfach verabreicht und in regelmäßigen Abständen aufgefrischt werden, um einen ausreichenden Impfschutz zu bewirken.

### 3) Gentechnisch erzeugte „Teilstückimitate“

Erst seit 1986 verfügbar sind Impfstoffe, die mit gentechnischen Methoden hergestellt werden, auch „rekombinante Impfstoffe“ genannt. Sie enthalten markante Eiweiße, die für einen bestimmten Krankheitserreger typisch sind, aber nicht aus dem Erreger selbst gewonnen, sondern in gentechnisch veränderten Zellkulturen „nachgebaut“ werden. Das Oberflächeneiweiß, aus dem der Impfstoff gegen Hepatitis B beruht, wird beispielsweise von Hefezellen produziert. Zu diesem Zweck erhielten die Zellen das Gen für dieses Eiweiß von den Hepatitis-B-Viren.

Der Hepatitis-B-Impfstoff gilt als einer der größten Erfolge der Gentechnik. Mittlerweile sind in Deutschland auch Impfstoffe mit rekombinanten Bestandteilen gegen Keuchhusten (Pertussis) und Pneumokokken-Infektionen zugelassen.

### Impfen mit Erbsubstanz (Genen)

Die Impfung mit Genen – also mit definierten Abschnitten des „nackten“ Erbmoleküls DNS bzw. RNS von Krankheitserregern ist heute ein intensiv bearbeitetes Forschungsgebiet.

Mit einer speziellen Impfpistole werden Erbsubstanz-Ringe – Plasmide genannt – in die Haut oder in das Muskelgewebe injiziert, wo sie von den Zellen aufgenommen werden. Ein Stück auf diesem Ring ist das eigentlich interessante Gen, beispielsweise die Erbanlage, die für die Bildung eines charakteristischen Eiweißes des Krankheitserregers zuständig ist. Aufgrund dieses Gens wird in den menschlichen Zellen das Erreger-Eiweiß gebildet. Bruchstücke dieses Eiweißes gelangen auch an die Oberfläche der Zellen, wo sie erwartungsgemäß von durch den Körper patrouillierenden Abwehrzellen bemerkt werden. Sie setzen daraufhin eine Abwehrreaktion in Gang, die ebenso wie eine herkömmliche Impfung entweder den Aufbau eines Immunschutzes zur Folge hat (präventiver Impfstoff) oder therapeutisch wirkt.

Mit Erbsubstanz als Impfmateriale werden auch neue Arten der Verabreichung möglich. So werden derzeit „DNS-Nasentropfen“ erprobt. Vielversprechend erscheint auch die Technik, Gene in Liposomen zu verpacken. Das sind winzige Fettkügelchen, die mit den Hautzellen verschmelzen können. Dies könnte eines Tages schmerzlose Impfungen möglich machen, bei denen man sich mit dem DNS-Impfstoff einfach „eincremt“.

Der größte Vorteil von Erbsubstanz-Impfstoffen besteht darin, dass sie theoretisch gegen jeden Erreger eingesetzt werden können, dessen Erbgut (Genom) bekannt ist – und das ist für immer mehr Erreger der Fall.

HIV-Genabschnitte, die der Bildung der Hülleweiße dienen, werden als „env“ bezeichnet; jene, die der Bildung der Kapselweiße dienen, als „gag“; jene, die der Bildung der HIV-Enzyme dienen, als „pol“. Darüber hinaus gibt es HIV-Genabschnitte, die der Bildung von Regulatoren dienen wie z. B. „tat“, „rev“ und „nef“. Will man also vor allem Hüll-Antikörper bilden, muss man ein Impfstoff mit dem Genabschnitt „env“ verwenden. Will man lieber die Bildung von Kapsel-Antikörper fördern, muss man ein Impfstoff mit dem Genabschnitt „gag“ verwenden.

### Eine neue Impfstrategie

Bei „Prime-Boost-Kombinationen“ wird das Immunsystem zuerst mit einem Lebend-Impfstoff vorbereitet („priming“). Aus Sicherheitsgründen wird nicht ein lebens- oder vermehrungsfähiges HI-Virus, sondern ein spezielles Impfvirus oder Impfbakterium

(viraler oder bakterieller Vektor) eingesetzt, dem mit gentechnischen Methoden ein Stück der Erbinformation des HIV eingepflanzt wurde. In Tierversuchen konnte dadurch eine starke zelluläre Immunantwort - einschließlich der T8-Killerzellen, als auch eine Antikörperproduktion hervorgerufen werden. (siehe hierzu DAH-FaxReport 14/2002)

### **Acht Impfstoffkandidaten gegen HIV**

Priv.-Doz. Dr. med. C. Jassoy und Priv.-Doz. Dr. rer. nat. R. Wagner beschreiben in ihrem Beitrag „Perspektiven für die Entwicklung einer HIV-Vakzine“ (veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt Heft 28-29 vom 15.07.02) folgende acht Impfstoffkandidaten:

1. Lebendimpfstoff (wird bisher bei HIV aus Sicherheitsgründen nicht getestet),
2. Totimpfstoff,
3. Proteine (in der Regel bislang das Hüllglykoprotein, mehrere Glykoproteine in Phase 1-3 – zur Phaseneinteilung siehe nächster Textabschnitt)
4. Pseudovirionen (= nichtinfektiöse, virusähnliche Partikel bestehend aus den viralen Gag, Gag-Pol oder Gag-Pol und Hüllglykoproteine, Phase 1)
5. Peptide (= Synthetisch hergestellte HIV-Proteinfragmente, Phase 1-2)
6. DNA-Vakzine (Plasmid-DNA mit HIV-Genen, Phase 1 - demnächst in Kombination mit viralen Vektoren in

Phase 2)

7. Viraler Vektor (Trägerviren mit einem oder mehreren Genen von HIV auf Basis von Pockenimpfviren, Geflügel- Kanarienspocken-, Adeno- und Alphaviren, Pockenviren in Kombination mit Protein-Impfstoff in Phase 2, Adenoviren in Kombination mit DNA in Phase 1)

8. Bakterieller Vektor (Apathogene Bakterien, die HIV-Gene tragen, Salmonella typhi in Phase 1).

### **Phaseneinteilung von Impfstoffstudien**

Um Menschen vor möglicherweise tödlichen Substanzen zu schützen, werden neue Impfstoffe in verschiedenen Phasen untersucht:

#### **1. In-vitro-Phase**

Zunächst wird im Reagenzglas sowie in Gewebekulturen untersucht, ob die jeweilige Substanz wirksam gegen HIV ist.

#### **2. Präklinische Phase**

Nun werden die neuen Substanzen in Tierversuche auf ihre Toxizität getestet. Wenn diese Untersuchungen positiv verlaufen und sich die Substanz als nicht übermäßig toxisch erweist, folgt die Phase des Versuchs am Menschen.

(Bei HIV ist die Auswahl geeigneter Tiermodelle sehr

## **Passive Impfstoffe oder Antikörperpräparate**

Neben der aktiven gibt es eine passive Impfung, auch passive Immunisierung genannt. Bei einer solchen Impfung werden dem Patienten Antikörper gegen den betreffenden Krankheitserreger gespritzt. Sie verteilen sich im Körper und wirken, als hätte sie der Patient selbst gebildet.

Für den Impfstoff werden die Antikörper aufwändig aus dem Blut von Spendern gewonnen, die sie nach einer Aktivimpfung gebildet haben. In einigen Fällen werden auch die Antikörper von Pferden oder anderen Tieren zu Passivimpfstoffen verarbeitet.

Die Antikörper sind sofort abwehrbereit – man muss nicht wie bei der Aktivimpfung Tage oder Wochen auf das Eintreten des Schutzes warten.

Die passive Immunisierung ist leider nicht von Dauer, sondern in ihrer Wirksamkeit auf wenige Wochen bis Monate beschränkt. Denn anders als bei der aktiven Impfung reagiert das Immunsystem nicht selbst mit der Bildung von Abwehrstoffen. Es wird auch kein immunologisches Gedächtnis aufgebaut: Wenn die übertragenen Antikörper abgebaut sind, ist auch der Schutz gegen den Krankheitserreger wieder verschwunden.

Bei der passiven Immunisierung handelt es sich also um einen „geliehenen“ Immunschutz, der einen Vorgang aus der ersten Phase unseres Lebens kopiert: Im Mutterleib werden ab der 20. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt ständig mütterliche Antikörper durch die Plazenta in den Fetus transportiert. Diese passive Immunisierung verleiht dem Neugeborenen in den ersten Lebensmonaten einen „Nestschutz“. Dazu kommen bei gestillten Kindern noch weitere Antikörper aus der Muttermilch. Damit wird die Zeit überbrückt, bis das Immunsystem des Säuglings voll funktionsfähig ist. Auch die Herstellung von Passiv-Impfstoffen, also Antikörpern, kann durch Gentechnik vereinfacht werden. In der Natur werden Antikörper nur von Wirbeltieren gebildet. Die Gene dafür lassen sich aber auf Pflanzen (etwa Kartoffeln oder Tabak) übertragen, die daraufhin die Antikörper produzieren. Die gereinigten Antikörper lassen sich dann zum Impfen verwenden.

(nach der Broschüre: „Dem Körper helfen, sich zu wehren“ – wie Impfstoffe vor Krankheiten schützen vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Jahr 2002)

umstritten: Der Schimpanse bekommt nach einer HIV-Infektion keine AIDS-Krankheitssymptome, Rhesus-Affen entwickeln AIDS-Symptome, allerdings nur bei HIV-2, nicht aber bei HIV-1 und das von mehreren Wissenschaftlern vorgeschlagene Schaf wird bislang nicht verwendet. Im Unterschied zum Schimpansen werden die Makrophagen, also die Freßzellen des Schafes von HIV-1 infiziert und entwickeln AIDS-Symptome.)

### 3. Klinische Phase

Diese erfolgt in drei Schritten/Phasen:

Phase 1: Hier wird die Toxizität beim Menschen untersucht (Dosierung wird geklärt, welche unerwünschten Wirkungen treten auf?).

Phase 2: Hier wird eine größere Zahl von Personen in

eine Studie aufgenommen und meistens werden diese in eine Untersuchungs- und in eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die Untersuchungsgruppe erhält den Impfstoff, die Kontrollgruppe ein unwirksamen Placebo-Impfstoff. Unter Umständen werden diese Untersuchungen "doppelblind" kontrolliert. Dann weiß der behandelnde Arzt noch der Studienteilnehmer, ob letzterer ein unwirksamen Placebo- oder einen echten Impfstoff erhalten hat.

Phase 3: Hierbei handelt es sich um umfangreiche Untersuchungen, die mit einer großen Anzahl von Personen durchgeführt werden. Ziel sind die Bestätigung der in Phase 2 festgestellten Wirksamkeit und die Erfassung seltener Nebenwirkungen. Bisher sind bei HIV nur Glykoprotein-Immunogene in Impfstudien der Phase 3 getestet worden.

---

## EIGENE NOTIZEN

# 5 Abstracts der Referenten

Anmerkung des Layouters (Ralf Bogen): Wir hatten alle Referenten gebeten, ein Abstracts ihres Vortrages und ein Foto von sich mit einer Kurzvita uns für diesen Reader zuzuschicken. Wir hatten keinerlei Vorgaben über die Länge gemacht und auf Nachfragen maximal zwei DIN A4-Seiten mitgeteilt. Alle Referenten haben uns dankenswerterweise Abstracts uns zugesickt. Rainer Seybold hat zwei Lebensläufe gekürzt, Fotos von A. Schafberger und S. Weinreich sowie eine Kurzvita von S. Weinreich lagen dem Layouter zum angegebenen Redaktionsschluss (7.11.03) leider nicht vor. Die Reihenfolge ist von mir nach dem geplanten Veranstaltungsablauf layoutet worden.

## 5a) Prof. Dr. med. C. Jassoy, Virologie u. Immunbiologie, Universität Leipzig u. Würzburg Überblick über die Impfstoffentwicklung, eigene Impfstoff-Forschungstätigkeit

### Allgemeiner Überblick

Ziel eines Impfstoffs gegen HIV ist die Erzeugung einer Immunantwort gegen das Virus, die bei Kontakt mit dem Virus vor einer Infektion schützt oder zumindest den Ausbruch der Erkrankung verhindert. Ein Impfstoff soll deshalb im Körper eine lang wirksame neutralisierende Antikörperantwort sowie eine zelluläre Immunantwort gegen das Virus induzieren. In Tierversuchen sowie in Studien mit Versuchspersonen wird eine Vielzahl verschiedener Impfstoffkonzepte getestet. Neuere Immunisierungsstudien im Affenmodell zeigen, dass es unter bestimmten Bedingungen möglich ist, durch Impfung den T-Helferzellverlust und den Ausbruch der Erkrankung zu verzögern. Klinische Studien mit älteren Impfstoffen zeigen dagegen eine geringe Immunogenität und keine Schutzwirkung.

Die Bemühung um wirksamere Impfstoffkandidaten wird begleitet von der Verbesserung und Standardisierung von Techniken zum Nachweis der durch Impfstoffe erzeugten Immunantwort.

### Grundlegende Hypothesen

#### für die eigene Forschungstätigkeit

- Es ist möglich einen Impfstoff zu entwickeln, der die Manifestation der Erkrankung verhindert oder wesentlich verzögert.
- Ein wirksamer Impfstoff erzeugt eine kräftige, zahlreiche Varianten des Virus neutralisierende Antikörperantwort sowie eine virus-spezifische Zytotoxische T-Zell-Aktivität.
- Ein wirksamer Impfstoff erzeugt eine signifikante Antikörperantwort auf den Schleimhäuten des Genitaltrakts und des Enddarms.

### Eigene Impfstoffforschung

Entwicklung und Erprobung eines rekombinanten Pockenvirus, das die genetische Information zur Produktion eines infektiösen, jedoch vermehrungsunfähigen HI-Virusderivats enthält (Vak-Vek-Immunogen).

### Realisierungskonzept

Primäre Forschungs- und Entwicklungsziele ist die Erprobung des Impfstoffkonzepts sowie der Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Impfstoffkandidaten im Versuchstier. Weitere Kooperationspartner im akademischen und industriellen Bereich sollen in Zukunft mit einbezogen werden.

(persönliche Daten und beruflicher Werdegang siehe nächste Seite)



### **Persönliche Daten**

Prof. Dr. Christian Jassoy  
Arzt für Mikrobiologie und Infektions-  
epidemiologie  
geboren am 14. Februar 1961 in Heidelberg  
verheiratet, 3 Kinder

Institut für Virologie Medizinische Fakultät  
Universität Leipzig  
Johannisallee 30  
04103 Leipzig  
Tel.: (0341) 9714314  
christian.jassoy@medizin.uni-leipzig.de

### **Beruflicher Werdegang**

Seit 2003  
Universität Leipzig,  
Universitätsprofessor für Virologie  
Universität Würzburg,  
Institut für Virologie und Immunbiologie  
1998 - 2003  
Funktions-Oberassistent  
1995 – 1997  
Wissenschaftlicher Assistent  
1992 - 1995  
Stipendiat  
Infektiologie/AIDS-Stipendienprogramm  
Harvard Medical School, Boston, Massachusetts  
General Hospital, Infectious Disease Unit  
1990 – 1992  
Research Fellow in Medicine

**5b) Prof. Dr. rer. nat. R. Wagner,  
Medizinische Mikrobiologie u. Hygiene, Universität Regensburg**

## Zusammenfassung

Derzeit werden mehrere HIV-Impfstoffkandidaten in klinischen Testreihen untersucht. Anstelle der klassischen Tot- und Lebendimpfstoffe werden verschiedene neue Formen der Immunisierung, unter anderem Protein- und DNA-Impfstoffe sowie virale und bakterielle Vektoren erprobt. Darüber hinaus werden Kombinationen unterschiedlicher Immunogene und neuartige Immunverstärker getestet. Ergebnisse der ersten Phase III-Studien werden Ende des Jahres erwartet. Wissenschaftliche und klinische Einrichtungen in Deutschland sind in zunehmenden Maße an der Impfstoffentwicklung in klinischen Studien (Phase I und II) beteiligt. Basierend auf neueren Studien im Affenmodell ist davon auszugehen, dass eine prophylaktische Immunisierung möglicherweise zwar nicht in der Lage sein wird, vor der Infektion an sich zu schützen, dennoch aber den klinischen Verlauf einer Infektion günstig zu beeinflussen vermag. Eine Impfstrategie, bei der die Viruslast und damit die Infektiosität reduziert und die Krankheit hinausgezögert würde, wäre epidemiologisch sinnvoll und könnte mittelfristig realisiert werden.



### Zur Person:

Name:	Ralf Wagner
Akad. Titel:	Prof.Dr.med.habil.Dr.rer.nat.
Stellung:	Professor (C3) für Molekulare Mikrobiologie
Geboren:	26.04.62 in Coburg
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Dienstanschrift:	Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Klinikum der Universität Regensburg Franz-Josef-Strauß Allee 11 93042 Regensburg Tel.: 0941 944-6452 Fax: 0941 944-6455
eMail:	Ralf.Wagner@klinik. uni-regensburg.de
Familienstand:	verheiratet, 3 Kinder

(beruflicher Werdegang siehe nächste Seite)

08/92-03/98

Wissenschaftlicher Assistent (C1) am neu gegründeten Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg  
Aufbau, Leitung und eigenständige Finanzierung der HIV-Arbeitsgruppe

1994-1998

Wiederholte Forschungsaufenthalte am Biomedical Primate Research Center in Rijswijk, Holland, im Rahmen gemeinsamer Vakzinierungsstudien in Primaten

12/1997

Habilitation im Fach "Medizinische Mikrobiologie"  
Habilitationsschrift: "Rolle des gruppenspezifischen Antigens bei der Replikation und Pathogenese des humanen Immundefizienzvirus: Grundlage zur Entwicklung von Therapeutika und Impfstoffen"

12/2001

Ruf auf die C3-Professur für Molekulare Virologie, Universität Leipzig

08/2002

Ruf auf die C3-Professur für Molekulare Mikrobiologie, Schwerpunkt Molekulare Virologie und Vektorentwicklung, Universität Regensburg;

seit 01/2003

Professor (C3) für Molekulare Mikrobiologie, Virologie & Vektorentwicklung an der Universität Regensburg

### **Unternehmerische Aktivitäten**

2000

Initiator und Gründer der Firma "GENEART GmbH, Gesellschaft für angewandte Biotechnologie", BioPark Regensburg

Wissenschaftlicher Leiter (CSO) im Rahmen der genehmigungspflichtigen Nebentätigkeit für Beamte

### **Auszeichnungen**

12/1994

SANDOZ Förderpreis für therapeutische Forschung

10/2000

Gewinner des BioChance Wettbewerbs (BMBF)

10/2000

Preisträger im Businessplan-Wettbewerb Nordbayern; Gewinner des Hochschulgründer-Wettbewerbes Nordbayern

04/2002

Gewinner der Kategorie „Aufsteiger“ (3-5 Jahre nach Unternehmensgründung) im Bayerischen Gründerwettbewerb (Sponsor: ZDF, Stern, Sparkassenverband); Erfolgreichstes Unternehmen Bayerns in dieser Kategorie

### **Die wichtigsten Forschungsgebiete**

- Untersuchungen zur Morphogenese, Replikation und Pathogenese bei humanen Immundefizienzviren (HIV)
- Entwicklung experimenteller Impfstoffe und Vektorsysteme ("Antigen-Delivery-Systeme") gegen HIV und andere chronische Virusinfektionen
- Entwicklung und Testung lentiviraler Vektorsysteme für die Gentherapie
- Immunologische Bewertung von Impfstoffen und Vektoren in Kleintiermodellen und Primaten (Prälinik); Vorbereitung klinischer Studien in Deutschland/EU und Endemiegebieten
- Entwicklung diagnostischer Nachweissysteme (Rekombinante Antigene für die serologische Diagnostik, Nukleinsäure-Amplifikationsysteme zum qualitativen und quantitativen Erregernachweis)

5c) Dr. med. A. Schafberger,  
Leiter des Medizinreferats der Deutschen AIDS-Hilfe, Berlin

## Ein Impfstoff gegen HIV wird eine Herausforderung für AIDS-Hilfen werden

Welche zukünftige Aufgaben kommen auf AIDS-Hilfen und Beratungseinrichtungen zu, wenn in Deutschland ein Impfstoff gegen HIV in klinischen Studien erprobt wird und/oder zugelassen wird?

- Bei Impfungen wird voraussichtlich nach einer Impfung gegen HIV der Antikörpertest positiv ausfallen: Was bedeutet dies für die Testberatung in AIDS-Hilfen? Können wir dazu beitragen, dass Impfungen aufgrund des positiven Tests keine beruflichen/ versicherungsrechtlichen/ gesellschaftlichen Nachteile erleiden?
- Eine Impfung ist das beste Mittel der Prävention. Was aber geschieht, wenn eine Impfung eine Infektion mit HIV nicht (sicher) zu verhindern vermag. Beim derzeitigen Stand der HIV-Impfstoffforschung ist eine solche Entwicklung wahrscheinlich. Wird sich das Risikoverhalten der Geimpften erhöhen? Was bedeutet dies für die Präventionsbotschaften der AIDS-Hilfen?
- Wenn eine Impfung zur Zulassung kommt bedeutet dies noch nicht, dass sich alle (die ein erhöhtes Risiko haben) auch impfen lassen. Dies zeigen die Erfahrungen z.B. mit der Hepatitis A und B Impfung. Wird die Impfberatung eine neue Aufgabe für Beratungseinrichtungen?

### **Persönliche Daten / beruflicher Werdegang**

40 Jahre, Arzt und Gesundheitswissenschaftler, arbeitete als Assistenzarzt in der Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité (Berlin) und der DRK-Kliniken (Berlin), dann als ärztlicher Redakteur beim Verlag Walter de Gruyter und als Koordinator im Tumorzentrum Berlin-Moabit.

Seit Oktober 2001 Referent für Medizin und Gesundheitspolitik in der Bundesgeschäftsstelle der Deutschen AIDS-Hilfe e.V. in Berlin.

### **Bisherige Arbeitsschwerpunkte:**

- Entwicklung von Gesundheitstrainings und Verbesserung der medizinischen Rehabilitation von Menschen mit HIV/AIDS,
- Werbung für HIV-Medikamente und die Auswirkungen auf die Prävention,
- Information/Weiterbildung von Beratern und Klienten über HIV/AIDS, Koinfektionen (z.B. Hepatitis), Prävention und Therapiemöglichkeiten.

5d) Dr. med. W. Mast, Arzt,  
Förderverein Neue Wege in der HIV-Therapie e.V., Gelsenk.

## Wo liegen die Hindernisse bei der Forschung nach einem AIDS-Impfstoff?

Trotz der intensiven weltweiten Impfstoffforschung seit 18 Jahren ist bis heute kein vorbeugender Impfstoff in Sicht. Angesichts der dramatischen Ausbreitung von AIDS in den ärmeren Ländern bedeutet dies ein katastrophales Ergebnis. Was sind die tieferen Gründe für dieses Scheitern?

Der bekannte AIDS-Forscher Fauci erklärte ganz offen, dass „der Anreiz zur Produktion eines Impfstoffs sehr gering ist“ (Ärztezeitung 6.3.02). Tatsächlich würden wirksame Impfstoffe das expandierende Geschäft mit den patentierten antiretroviralen Medikamenten infrage stellen.

Über Jahre hinweg flossen deshalb weniger als 1 % der AIDS-Forschungsmittel in die Impfstoff-Forschung. Das änderte sich erst, als die Massenproteste im Jahr 2000 zu einer Änderung in der AIDS-Politik führte. Die US-Regierung stockte die **Forschungsgelder auf 350 Mio. \$** auf. Weltmarktbeherrschende Pharma-Riesen wie Glaxo, Merck, Pfizer sind inzwischen mit insgesamt 50-70 Mio. in diese Forschung eingestiegen und sichern sich ihre Rechte auf künftige Impfstoffe. Unter dem Dach der Internat. AIDS-Vaccine Initiative (**IAVI**) wurden eine Reihe neuer Impfstudien aufgelegt, die auch qualitativ und kritisch beurteilt werden müssen.

Weniger hoffnungsvoll erscheinen die meisten der **Forschungsschwerpunkte**. Nach wie vor berücksichtigen die wenigsten Impfstudien die wissenschaftlich vielfach erwiesene Tatsache, dass eine Immunisierung gegen das HIV-I-Hüll-Eiweiß nicht erfolgversprechend ist oder sogar die immunologische Ausgangssituation verschlechtern kann. Der Grund dafür liegt in der Blockierung der Rezeptoren der B- und auch der T-8-Zellen durch den Antikörper gegen das **HIV-Hüll-Antigen gp-120**, womit die humorale und die zelluläre Immunantwort herabgesetzt wird, Madden (1988), J. Segal (1992). Das Scheitern

der letzten große Phase III-Studie (AIDS-Vax) im Frühjahr dieses Jahres war also vorhersehbar. Die Forschergruppe um D. J. Carlo und J. Salk (1989, 1993/ 94, 1999), der Erfinder der Polio-Vaccine, und die Gruppe um J. Segal (1992) fordern konsequenterweise seit Jahren, dass **Impfstoffe unter Ausschluß von gp120** entwickelt werden müssen.

Von verschiedenen AIDS-Forschern wird die extrem **hohe Mutationsrate** des HIV-I für das Scheitern der Impfstoff-Forschung verantwortlich gemacht (R. Wagner 2003). Tatsächlich liegt die Mutationsrate millionenfach über der anderer bekannter Retroviren (Rubbert, 2000). Der Grund hierfür liegt vor allem in der doppelten Ausstattung des HIV-I mit reverser Transcriptase (Segal 1992) – ein Hinweis für den rekombinanten Charakter des HIV-I. Die Mutationsrate kann aber nicht der Grund für das Scheitern der Impfstoff-Forschung sein: Bestimmte Genabschnitte (wie z.B. gag) sind genetisch durchaus stabil. Anti-gp-120-Mutanten können außerdem nicht in die Immunzellen eindringen und werden selektioniert. Verschiedene Versuche, gegen die Hüll-Eiweiße verschiedener HIV-I-Stämme zu immunisieren (AIDSvax, Eurovac u.a.) oder die Baupläne von 20 000 Varianten der Hülleiwiese in einen DNA-Impfstoff zu packen. (Schreiter), mussten also zwangsläufig scheitern.

Von mehreren AIDS-Forschern (Nowak/Mc Michael, 2001, R. Gallo 2003 u.a.) werden die **ungeeigneten Tiermodellen** verantwortlich gemacht für das Scheitern der Impfstoff-Forschung. Tatsächlich muss die Konzentration auf Primaten infrage gestellt werden:

- Schimpansen können zwar mit HIV-I infiziert werden, erkranken aber nicht an AIDS.
- Rhesus-Affen können nur mit HIV-II infiziert werden. Sie erkranken dann an einer AIDS-ähnlichen Erkrankung. Der Erreger HIV II ist allerdings sehr wenig verwandt mit HIV-I.

- Das rekombinante Affenvirus SIVmac (mit der Hülle von HIV-1) kann zwar eine AIDS-ähnliche Erkrankung auslösen, die allerdings wenig die immunologischen Probleme bei der humanen HIV-1-Infektion widerspiegelt.
- Als ebenso wenig geeignet erwiesen sich rekombinante Mäuse und Ratten

Zu fragen ist also, warum man weiterhin **das Schaf als Modelltier** ablehnt - obwohl das Visna-Virus engste Verwandtschaftsbeziehungen zu HIV-1 aufweist und die Visna-Infektion des Schafs weitgehende Analogien aufweist zu AIDS (insbesondere der pädiatrischen Verlaufsform). Wiederholt wurde diese Forderung insbesondere von Veterinärmedizinern erhoben.

Trotz dieser Hindernisse in der Impfstoff-Forschung sind in den letzten beiden Jahre wichtige Fortschritte erzielt worden. Die Impfstrategien wurden in rasantem Tempo differenziert und weiterentwickelt und unser Verständnis der Immunfunktionen wurde dadurch vertieft. Insbesondere die **Forschung nach einem therapeutischen Impfstoff steht vor einem Durchbruch** (anti-p24, anti-p17, Tat, pol, rev, Ausschluß der Hüll-Eiweiße, M. Kazatchkine, 2002). Die Beherrschung der Infektion allein durch wiederholte Immunisierung - und damit der Verzicht auf die nebenwirkungsreiche Kombi-Therapie - ist in greifbare Nähe gerückt. Es muss durch öffentlichen Druck sichergestellt werden, dass diese Vakzine keine profitable Therapiealternative für die Industrieländer wird, sondern - ebenso wie ART - künftig allen weltweit Betroffenen zur Verfügung gestellt wird (s.a. Kontroverse R. Gallo/Kazatchkine, Hamburger AIDS-Kongreß 2003,). Die neuen Erkenntnisse müssen auch Konsequenzen haben für die Forschung nach präventiven Impfstoffen.

In verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten (A. Karpas 1988, Levy 1994, D. Vittecoq 1995, Segal 1992, Studie in Uganda 2002 u.a.) wird erneut auf die großen Möglichkeiten der **passiven Immunisierung** hingewiesen, deren Erforschung und Erprobung der Förderverein Neue Wege in der HIV-Therapie seit Jahren fordert. Immunglobuline gegen p24 sind in der Lage, virusproduzierende und auch latent infizierte Immunzellen zu zerstören. Sie könnten uns so der Heilung einen Schritt näher bringen. Sie sind auf unterschiedlichem Weg einfach und preiswert herzustellen, was von großer Bedeutung auch für die ärmeren Länder dieser

Welt ist. Zusätzliche Möglichkeiten eröffnen sich mit **Radioimmuntherapie**, der Kopplung von Antikörper mit Radionukleiden (Bergter 2000, Patent Goldenberg).

Leider stoßen solche neue Wege in der Immuntherapie oftmals auf einflussreiche kommerziellen Interessen in der AIDS-Forschung. Der **Förderverein Neue Wege in der HIV-Therapie** sieht es deshalb als seine Aufgabe, öffentlich, kritisch und vorwärtstreibend auf diese Diskussion einzuwirken und auch NGOs wie dem AIDS-Aktionsbündnis Hintergrundinformation und Kriterien für ihre Arbeit zu bieten.



Dr. med. Willi Mast  
Förderverein Neue Wege  
in der HIV-Therapie  
Tel. (0209) 134228, Fax. 130743  
e-mail: [willi.mast@t-online.de](mailto:willi.mast@t-online.de)

Arzt für Innere Krankheiten  
und Allgemeinmedizin.  
Wissenschaftliche Zusammenarbeit  
mit Prof. Segal von 1988 bis zu seinem  
Tod zu Fragen der Immunologie und AIDS. Mitglied in  
der Arbeitsgruppe AIDS-Forschung  
des Fördervereins „Neue Wege in der HIV-Therapie“.  
Vortagstätigkeit u.a. zu  
Fragen der AIDS-Immunologie und  
-Epidemiologie

5e) Dr. med. S. Weinreich, Ärztin, DIFÄM, Tübingen:

## HIV-Impfstoff – Dimension des Zugangs und der Verfügbarkeit in den armen Ländern

Es bestehen besondere Herausforderungen in Bezug auf die zukünftige Verfügbarkeit von HIV Impfstoffen in den armen Ländern:

- Die Impfstoffforschung ist im weltweiten Maßstab nicht mit den nötigen Ressourcen ausgestattet. Obwohl in letzter Zeit hier verstärkte Anstrengungen unternommen wurden, sind diese der Dringlichkeit der Aufgabe nicht angemessen. Insgesamt sind die Chancen, dass ein Impfstoff bis zum Ende des Jahrzehnts verfügbar sein wird, gering. Ein Impfstoff ist aber gerade für die armen Länder dringend erforderlich, da 95% aller Menschen mit HIV in den Entwicklungsländern leben.
- Es ist nicht geklärt, ob ein Impfstoff für jeden einzelnen HIV Subtyp benötigt wird oder ob ein Impfstoff für alle Subtypen ausreichen wird. Die Mehrheit der potenziellen Impfstoffe, die zurzeit erforscht werden, ist jedoch nach dem genetischen Profil des Subtyps B modelliert, der in den Industrieländern weit verbreitet ist. Erst in jüngster Vergangenheit wurde verstärkt auch nach Impfstoffen für die in Afrika vorherrschenden Subtypen A und C geforscht.
- Normalerweise erreichen Impfstoffe die armen Länder erst viele Jahre, nachdem der Impfstoff die Kosten, die zu seiner Entwicklung aufgebracht wurden, in den reichen Ländern wieder hereingebracht hat. Ein HIV Impfstoff muss jedoch schnell verfügbar und bezahlbar sein für alle, die ihn bedürfen.
- Eine entsprechende Diskussion, wie Impfprogramme durchgeführt werden können, wenn erst einmal ein Impfstoff existiert, hat inzwischen begonnen. Damit der Impfstoff auch die Menschen in den armen Ländern erreicht, sind wesentliche Änderungen auf verschiedenen Gebieten notwendig: Impfstoffproduktion, Lizenzierung, Preisgestaltung, Kauf und Verteilung. Es müssen notwendige Produktionskapazitäten geschaffen werden, sichere Schätzungen für die Nachfrage nach den Impfstoffen vorliegen, und es muss gefragt werden, ob ein Impfstoff gekühlt gelagert werden muss, ob er oral angewandt werden kann oder injiziert werden muss.
- Viele von diesen Herausforderungen sind ähnlich denen im Gebiet des Zugangs zu antiretroviralen Medikamenten für die Behandlung von HIV/Aids. Sicher wird eine Form der „differenziellen Preisgestaltung“ (das heißt: hohe Preise für die reichen Länder, niedrige Preise für die armen Länder) notwendig sein.
- Zur Finanzierung des Zuganges der armen Länder zu einem entsprechenden Impfstoff ist ein zusätzliches Investment in HIV/Aids Prävention und Kontrolle, auch und gerade auf globalem Level, notwendig. Dieses Investment wird sich aber auszahlen, da es in der schließlichen Umkehr der HIV/Aids Epidemie resultieren wird.
- Der Impfstoff wird nicht sofort für alle Menschen, die ihn brauchen, und überall zur Verfügung stehen. Daher muss frühzeitig entschieden werden, wo die Schwerpunkte gesetzt werden. Weitere Schwierigkeiten können auftreten, falls der Impfstoff nur teilweise wirksam sein oder wesentliche Nebenwirkungen haben sollte. Zwei Szenarien sind vorstellbar: ein Impfstoff mit einer niedrigen Wirksamkeit (30-50%) muss durch ein intensives Beratungsprogramm bezüglich Verhalten begleitet werden, damit nicht die HIV-Prävention unterminiert wird. Wahrscheinlich müssen hier zunächst die besonders gefährdeten Gruppen versorgt werden. Ein Impfstoff mit einer hohen Wirksamkeit (80-90%) könnte breiteren Bevölkerungsgruppen zugänglich gemacht werden.
- UNAIDS schätzt, dass die Inanspruchnahme des Impfstoffs unter dem tatsächlichen Bedarf liegen wird. Dafür wird das mit HIV assoziierte Stigma verantwortlich sein. Das wird vor allem der Fall sein, wenn das entspre-

chende Programm fokussiert ist auf die Menschen mit dem größten Risiko der HIV-Infektion.

- Ethische Überlegungen begleiten schon die Versuche, die notwendig sind, um einen HIV Impfstoff zu finden. Auch und gerade in den armen Ländern muss sicher gestellt sein, dass Menschen freiwillig an diesen Versuchen teilnehmen, dass sie genügend Information über

ihr Risiko usw. besitzen. Geklärt werden muss auch, ob und wie lange Probanden, die im Laufe des Versuchs sich mit HIV infizieren, anschließend adäquate Behandlung (einschließlich antiretroviraler Medikamente) erhalten. Hier sind strenge ethische Maßstäbe anzusetzen, auch wenn dadurch die ohnehin schon logistisch schwierig durchzuführenden Phase III Versuche weiter erschwert werden.

---

## EIGENE NOTIZEN