

Korrespondenz

Einreichungen sollten sein
die über unsere elektronische
Einreichungssystem unter
[http://ees.elsevier.com/
thelancet/](http://ees.elsevier.com/thelancet/)

www.thelancet.com Vol 396 31. Oktober 2020 e68

Verwendung von Adenovirus Typ-5
vektorierte Impfstoffe:
eine abschreckende Geschichte
Wir schreiben, um unsere Besorgnis auszudrücken
über die Verwendung eines rekombinanten
Adenovirus Typ-5 (Ad5) Vektor für
einer Phase-1-Impfstoffstudie COVID-19,1
und anschließende fortgeschrittene Versuche.
Vor über einem Jahrzehnt haben wir die
Step und Phambili Phase 2b Studien
die ein Ad5-vektoriertes
HIV-1-Impfstoff, verabreicht in drei
Impfungen zur Wirksamkeit gegen
HIV-1-Erwerb.^{2,3} Sowohl internationale
Studien fanden ein erhöhtes Risiko für
HIV-1-Erwerb unter Geimpften
Männer.^{2,4} Die Step-Studie fand heraus, dass
Männer, die Ad5-seropositiv waren
und Unbeschnittene beim Eintritt in
der Studie hatten ein erhöhtes Risiko für
HIV-1-Erwerb während der ersten
18 Monate Nachbeobachtungszeit.⁵ Die Gefahr
Verhältnisse waren besonders hoch bei
Männer, die unbeschnitten waren und
Ad5 seropositiv, und die berichteten
ungeschützter insertiver Analsex mit einem
Partner, der HIV-1 seropositiv war

oder hatten einen unbekanntem Serostatus bei Grundlinie, was auf das Potenzial für Erhöhtes Risiko des Penis-Erwerbs von HIV-1. Wichtig für die Betrachtung die mögliche Verwendung von Ad5-Vektoren für COVID-19-Infektion, eine ähnlich erhöhte Risiko einer HIV-Infektion wurde ebenfalls beobachtet bei heterosexuellen Männern, die sich für in der Phambili-Studie.⁴ Dieser Effekt schien über die Zeit zu bestehen. Beide Studien wurde ein Ad5-Konstrukt verwendet die nicht über die HIV-1-Hülle verfügten. In einer anderen HIV-Studie, die nur in Männer, die Ad5-seronegativ waren und beschnitten, es folgte eine DNA-Primierung durch einen Ad5-Vektor verwendet wurden, bei dem Beide Konstrukte enthielten das HIV-1 Umschlag.⁶ Kein erhöhtes Risiko für HIV Infektion wurde festgestellt. A Konsens Konferenz über Ad5-Vektoren, die in 2013 und gesponsert von der National Institutes of Health zeigte die Die wahrscheinlichste Erklärung für diese Unterschiede in Bezug auf das Potential ausgleichende Effekte der Hüllkurve

Immunantworten bei der Milderung der Effekte des Ad5-Vektors auf HIV-1 Akquisition.⁷ Die Schlussfolgerung aus dieser Konsenskonferenz warnte, dass Nicht-HIV-Impfstoff-Studien, die ähnliche Vektoren in Gebieten mit hoher HIV-Prävalenz könnte zu einem erhöhten Risiko führen für HIV-1-Erwerb bei Geimpften Bevölkerung. Das erhöhte Risiko von HIV-1 Die Akquisition schien sich zu beschränken auf Männer; ein ähnlicher Anstieg des Risikos war nicht bei Frauen in der Phambili-Studie gesehen.⁴ Mehrere Folgestudien legten nahe der potenzielle Mechanismus für diese erhöhte Anfälligkeit für HIV-Infektionen bei Männern. Der Impfstoff wurde

hoch immunogen in der Induktion von HIV-spezifischen CD4- und CD8-T-Zellen; Es gab jedoch keinen Unterschied in die Häufigkeit von T-Zell-Antworten nach Impfung bei Männern mit und ohne sich später nicht mit HIV infizieren in der Step-Studie.⁸ Diese Ergebnisse legen nahe, dass Immunreaktionen induziert durch den HIV-spezifischen Impfstoff waren nicht der Mechanismus der erhöhten Akquisition. Teilnehmer mit hohem Häufigkeiten der Vorimmunisierung Ad5-spezifische T-Zellen waren assoziiert mit einem verringerten Ausmaß an HIV-spezifische CD4-Antworten und Rezipienten des Impfstoffs hatte eine verminderte Breite von HIV-spezifischen CD8-Antworten,⁹ was darauf hindeutet, dass bereits existierende Ad5 Immunität könnte die gewünschte Impfstoff-induzierte Reaktionen. Zusätzlich Sondierungsstudien legen nahe, dass Ad5-Immunkomplexe aktivieren die dendritischen Zell-T-Zell-Achse, die möglicherweise verstärken die HIV-1-Replikation in CD4 T-Zellen.¹⁰ Zusätzlich wurden Ad5-spezifische CD4-T-Zellen könnten eine erhöhte Anfälligkeit für eine HIV-Infektion.¹¹ In einer Challenge-Studie mit nicht-menschlichen Primaten, Infektion von Rhesusmakaken mit Ad5 und dann immunisieren sie mit ein replikationsunfähiges Simian Impfstoff gegen das Immundefizienz-Virus (SIV) basierend auf Ad5 erhöht das Risiko von SIV Erwerb von niedrig dosiertem SIV Penis Herausforderung.¹² Darüber hinaus können subklinische Entzündungen und Veränderungen an epitheliale Barrieren an der inneren Vorder-Haut, einschließlich erhöhter Dichten

von CCR5-positiven CD4-T-Zellen konnte tragen zu hohen Raten von sexuell Übertragene Infektionen, einschließlich

HIV, bei nicht beschnittenen Männern.¹³ Am
Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse sind wir
besorgt, dass die Verwendung eines Ad5-Vektors
zur Immunisierung gegen schwere akute
Coronavirus des Respiratorischen Syndroms 2
(SARS-CoV-2) könnte in ähnlicher Weise die
das Risiko des HIV-1-Erwerbs unter
Männer, die den Impfstoff erhalten. Beide
die HIV- und COVID-19-Pandemie
beeinträchtigen unverhältnismäßig stark gefährdete
Populationen weltweit. Roll-out eines
wirksamer Impfstoff gegen SARS-CoV-2 weltweit
könnte an Populationen gegeben werden, die gefährdet sind durch
HIV-Infektion, die potenziell
ihr Risiko für den Erwerb von HIV-1 erhöhen.
Dieser wichtige Sicherheitsaspekt
sollte gründlich ausgewertet werden, bevor
Weiterentwicklung von Ad5-Impfstoffen
für SARS-CoV-2, und informierte Kon-
gesendete Dokumente dieser potenziellen
Die Risiken sollten die erheblichen
Literatur zum HIV-1-Erwerb mit
Ad5-Vektoren.

Wir deklarieren keine konkurrierenden Interessen.

*Susan P. Buchbinder,

M Juliana McElrath, Carl Dieffenbach,

Lawrence Corey

susan.buchbinder@sfdph.org

Brücke HIV, San Francisco Department of Public

Health, San Francisco, CA 94102, USA (SPB);

Abteilung für Medizin und Abteilung für

Epidemiologie, Universität von Kalifornien,

San Francisco, CA, USA (SPB); Fred Hutchinson

Cancer Research Institute, Seattle, WA, USA (MJM,

LC); Fred Hutchinson Cancer Research Center,

Abteilung für Impfstoffe und Infektionskrankheiten, Universität

of Washington, Seattle, WA, USA (MJM, LC);

und Abteilung für AIDS, Nationales Institut für Allergie

und Infektionskrankheiten, National Institutes of

Gesundheit, Bethesda, MD, USA (CD)

¹ Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety,

Verträglichkeit und Immunogenität eines

rekombinantes Adenovirus Typ-5 vektorisiert
COVID-19-Impfstoff: eine Dosis-Eskalation, offen-
Label, nicht-randomisierte, First-in-Human-Studie.
Lancet 2020; 395: 1845-54.

2 Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, et al.
Wirksamkeitsbewertung eines zellvermittelten
Immunität HIV-1-Impfstoff (die Step-Studie):
eine doppelblinde, randomisierte, placebo-
kontrollierte, Test-of-Concept-Studie. Lancet 2008;
372: 1881–93.

3 Gray GE, Allen M, Moodie Z, et al. Safety and
Wirksamkeit der HVTN 503/Phambili-Studie eines
Clade-B-basierter HIV-1-Impfstoff in Südafrika:
eine doppelblinde, randomisierte, placebo-
kontrollierte Test-of-Concept-Studie der Phase 2b.
Lancet Infect Dis 2011; 11: 507-15.

Online veröffentlicht
19. Oktober 2020
[https://doi.org/10.1016/
S0140-6736\(20\)32156-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32156-5)

Korrespondenz

e69 www.thelancet.com Vol 396 31. Oktober 2020

4 Moodie Z, Metch B, Bekker LG, et al. Fortsetzung
Follow-up der Phambili Phase 2b randomisiert
Teilnehmer der HIV-1-Impfstoffstudie unterstützt
erhöhter HIV-1-Erwerb unter Geimpften
men. PLoS One 2015; 10: e0137666.

5 Duerr A, Huang Y, Buchbinder S, et al.
Erweiterte Nachbeobachtung bestätigt frühen Impfstoff-
erhöhtes Risiko des HIV-Erwerbs und
zeigt mit der Zeit abnehmende Wirkung bei
Teilnehmer an einer randomisierten Studie von
rekombinanter Adenovirus-HIV-Impfstoff
(Step Study). J Infect Dis 2012; 206: 258–66.

6 Hammer SM, Sobieszczyk ME, Janes H, et al.
Wirksamkeitsstudie eines DNA/rAd5 HIV-1 Präventivmittels
Impfstoff. N Engl J Med 2013; 369: 2083-92.

- 7 Fauci AS, Marovich MA, Dieffenbach CW, Jäger E, Buchbinder SP. Immunaktivierung mit HIV-Impfstoffen. *Wissenschaft* 2014; 344: 49–51.
- 8 McElrath MJ, De Rosa SC, Moodie Z, et al. HIV-1-Impfstoff-induzierte Immunität im test-of- concept Step Studie: eine Fall-Kohorte Analyse. *Lancet* 2008; 372: 1894-905.
- 9 Frahm N, DeCamp AC, Friedrich DP, et al. Humane Adenovirus-spezifische T-Zellen modulieren HIV-spezifische T-Zell-Antworten auf eine Ad5-vektorierte HIV-1-Impfstoff. *J Clin Invest* 2012; 122: 359-67.
- 10 Perreau M, Pantaleo G, Kremer EJ. Aktivierung von einer dendritischen Zell-T-Zell-Achse durch Ad5-Immun Komplexe schafft eine verbesserte Umgebung für die Replikation von HIV in T-Zellen. *J Exp Med* 2008; 205: 2717–25.
- 11 Auclair S, Liu F, Niu Q, et al. Distinct Anfälligkeit von HIV-Impfstoff-Vektor-induzierten CD4 T-Zellen zur HIV-Infektion. *PLoS Pathog* 2018; 14: e1006888.
- 12 Qureshi H, Ma ZM, Huang Y, et al. Low-dose penile SIVmac251-Exposition von Rhesus Makaken, die mit Adenovirus Typ 5 infiziert sind (Ad5) und dann mit einem Replikations-Defekter Ad5-basierter SIV gag/pol/nef-Impfstoff rekapituliert die Ergebnisse der Phase IIb Step Studie mit einem ähnlichen HIV-1-Impfstoff. *J Virol* 2012; 86: 2239–50.
- 13 Lemos MP, Lama JR, Karuna ST, et al. The inner Vorhaut von gesunden Männern mit HIV-Risiko Infektion beherbergt epitheliale CD4+ CCR5+ Zellen und hat Merkmale einer entzündeten Epidermis Barriere. *PLoS One* 2014; 9: e108954.