

Jubiläumsschlaglicht: Tropen- und Reisemedizin

Der lange Weg zur ersten Impfung gegen Malaria

Prof. Dr. phil. Marcel Tanner, MPH^{a,b}

^a Swiss Tropical and Public Health Institute (Swiss TPH), Basel; ^b Universität Basel, Basel

Ein historisches Ereignis nach einem langen Weg: Die Weltgesundheitsorganisation hat jüngst den Einsatz des ersten Impfstoffes gegen Malaria zum breitflächigen Einsatz bei Kindern in den betroffenen Ländern empfohlen. Dennoch braucht es weitere grosse Anstrengungen bis hin zur Eliminierung dieser Erkrankung.

Einführung

Am 6. Oktober 2021 empfahl die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die breite Anwendung des Malaria-Impfstoffs RTS,S/AS01E für Kinder in Regionen mit mässiger bis hoher Malaria-Übertragung durch den Erreger *Plasmodium falciparum*. Dies ist ein Meilenstein in der Geschichte der Global Health und eine wichtige Etappe auf einer rund vierzigjährigen Reise durch intensive Forschung, klinische Studien und Pilotprogramme zur Umsetzbarkeit in afrikanischen Ländern südlich der Sahara.

Malaria-Impfstoff – Ein Weg von 40 Jahren

In den 1980er-Jahren suchten Forschende des Pharmaunternehmens GlaxoSmithKline (GSK) und des «Walter Reed Army Institute of Research» (WRAIR) gemeinsam nach einem neuen Malaria-Impfstoff für Menschen in endemischen Ländern – für Militärs und Tropenreisende. Der erste präliminäre klinische Versuch bei einer kleinen Probandengruppe zeigte vielversprechende Resultate [1]. Im Rahmen einer öffentlich-privaten Partnerschaft wurde der Impfstoff optimiert. Teile des Oberflächenproteins Circumsporozoitenprotein (CSP) der infektiösen Form des Malaria-Erregers *P. falciparum*, der Sporozoiten, wurden mit dem T-Zell-Rezeptor aus der Oberfläche des Hepatitis-B-Virus kombiniert; mit dem Adjuvans AS01E ergab das den Impfstoff RTS,S (MosquirixTM). Die ausgedehnten klinischen «Proof of Concept»-Studien (Phase II) bestätigten das gute Sicherheitsprofil und den Schutz des Impfstoffkandidaten gegen den Malaria-Erreger *P. falciparum* bei Kleinkindern in Afrika [2].

Bevor die entscheidende Phase-III-Studie durchgeführt werden konnte, musste noch gezeigt werden, dass der Impfstoff zusammen mit den herkömmlichen

Säuglingsimpfstoffen im Rahmen der etablierten Impfprogramme («Expanded Programme on Immunization», EPI) verabreicht werden konnte, das heisst, dass der Malaria-Impfstoff die Wirkung der Routine-Säuglingsimpfungen (Diphtherie, Polio, Tetanus, Masern) nicht beeinträchtigt und vice versa. Die Studie zeigte zudem, dass mit RTS,S geimpfte Kinder auch eine bedeutende Immunantwort gegen Hepatitis B entwickelt hatten, da der Impfstoff zur Stimulation der T-Zell-Antwort auch den entsprechenden Rezeptor der Oberfläche des Hepatitis-B-Virus enthält. Diese zentrale Phase-II-Studie, die 500 Mütter und 340 Kinder einschloss, erfolgte 2006 in den Versuchszentren des «Ifakara Health Institute» (IHI) in Bagamoyo/Tansania. Zwei Jahre zuvor hatten das «Swiss Tropical and Public Health Institute» (Swiss TPH) und das IHI an der Küste Tansanias gemeinsam ein neues Zentrum für klinische Studien errichtet. Die Resultate dieser Studie wurden 2008 veröffentlicht – und überstiegen die Erwartungen aller Beteiligten. Die Studie zeigte einen Impfschutz von 65,2% und bestätigte das gute Sicherheitsprofil von RTS,S/AS01E; ausserdem kam es zu keinen Interaktionen mit anderen Kinderimpfstoffen [3]. Das Expertenteam war sich von Beginn an klar, dass ein konventioneller Impfschutz (>90%) für einen Malaria-Impfstoff der ersten Generation nicht möglich war. Grundsätzlich betrachtet ist es einfacher, einen Impfstoff gegen ein Bakterium oder gegen ein Virus zu entwickeln. Der Malariaparasit als Einzeller hingegen ist hochkomplex und «virtuos». Er verändert ständig seine Formen und die Nischen, in denen er lebt: von Blut- zu Leber- und wieder zu Blutzellen. Dabei vermehrt er sich rasant schnell (asexuell). Das bedeutet auch: Das Immunsystem hinkt der Vermehrung des Parasiten hinterher. Das alles macht die Entwicklung eines Impfstoffs zu einer besonderen Herausforderung. Angesichts der Krankheitslast und der Sterblich-



Marcel Tanner

keit, welche Malaria in Afrika südlich der Sahara verursacht, kann auch eine nur teilweise wirksame Impfung erfolgreich zur Malariabekämpfung beitragen. Bestehende Massnahmen, vor allem der Gebrauch von mit Insektiziden behandelten Mückennetzen, sowie eine rasche Diagnostik und Behandlung sind trotzdem unerlässlich.

Die Resultate aus Tansania führten zur weiteren Validierung und damit zur entscheidenden Phase III der klinischen Untersuchungen bei 16 000 Kleinkindern. Elf Forschungszentren in sieben verschiedenen Ländern in West- und Ostafrika waren an diesem grössten klinischen Versuch von 2008 beteiligt. Doch die Resultate entsprachen nicht dem, was man aus der Phase-II-Studie hätte erwarten können. Während man bei Kleinkindern (im Alter von 5 bis 17 Monaten) einen befriedigenden Impfschutz von 50% erreichte, war das Resultat bei Säuglingen mit einem Impfschutz von lediglich 22% weit weniger überzeugend [4, 5]. Dass man gerade in der am meisten betroffenen Gruppe nur eine geringe Immunantwort hervorrufen konnte, war für die Malariaforschenden eine Enttäuschung. Nicht überraschend: Die WHO hielt sich zurück, den neuen Impfstoff direkt zu empfehlen. Trotz der positiven Beurteilung des Impfstoffs durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) riet die WHO 2015 zunächst zu weiteren klinischen Tests und Kosten-Nutzen-Bewertungen. Ausserdem forderte die EMA Pilotprogramme, die noch die Akzeptanz und Umsetzbarkeit dieser Malaria-Impfung im Rahmen der bestehenden Säuglingsimpfprogramme testen sollten, bevor RTS,S/AS01E routinemässig in afrikanische Gesundheitssysteme eingeführt werden könne [6].

Pilotprogramm bestätigt gute Wirksamkeit und Sicherheit

2019 war es dann so weit: Malawi, Kenia und Ghana waren die ersten Länder, die den Malaria-Impfstoff im Rahmen der Kinderimpfprogramme routinemässig verabreichten. Dieses Pilotprogramm wurde von «Gavi, The Vaccine Alliance», dem «Global Fund for Children's Vaccines», der WHO, PATH, einer internationalen Non-Profit-Organisation, UNITAID und GSK finanziert. Aufgrund der Resultate aus den Phase III-Studien hatte man das Impfschema radikal geändert. Anstatt einer Impfung in den ersten Lebenswochen werden die Kinder in diesen drei Ländern nun erst mit sechs, sieben und neun Monaten geimpft. Nach zwei Jahren folgt dann eine Auffrischungsimpfung (Boosterung). Diese verstärkt den anhaltenden Schutz vor der tödlichen Krankheit. Im Rahmen dieser Pilotstudien wurden rund 800 000 Kinder mit dem neuen Impfstoff ge-

impft. Die Erfahrungen aus der routinemässigen Anwendung der Impfung in den drei Ländern zeigte:

- Die Einführung von RTS,S/AS01E lässt sich leicht über die bereits etablierten Impfprogramme bewerkstelligen.
- RTS,S/AS01E erhöht die Chancengleichheit beim Zugang zur Malariaprävention.
- RTS,S/AS01E hat ein sehr gutes Sicherheitsprofil.
- Die Einführung von RTS,S/AS01E hat keine negativen Auswirkungen auf die Inanspruchnahme von Moskitonetzen, andere Kinderimpfungen oder auf den Verlauf anderer fieberhafter Erkrankungen.
- RTS,S/AS01E bewirkt einen signifikanten Rückgang (um 30%) der tödlich verlaufenden schweren Malaria, selbst in Gebieten, in denen insektizidbehandelte Netze weit verbreitet sind und ein guter Zugang zu Diagnose und Behandlung besteht.
- RTS,S/AS01E ist in Gebieten mit mässiger bis hoher Malaria-Übertragung kosteneffizient.

Zukunft der Malariaphylaxe

Diese deutlichen Resultate waren nun auch für die WHO Argument genug, um am 6. Oktober 2021 die breite Anwendung des Impfstoffs zu empfehlen. Es ist dies ein grosser Erfolg, auf dessen Lorbeeren man sich allerdings nicht ausruhen darf. Auch künftig sind grosse Investitionen in die Forschung und Entwicklung von neuen Zweit-Generationen-Impfstoffen notwendig, um die Malaria eines Tages eliminieren zu können. Die im Kontext der SARS-CoV-2-Infektion sehr erfolgreich entwickelte Messenger-RNA-(mRNA-)Technologie könnte sich auch für Malaria-Impfstoffe als ein «Game-changer» erweisen. Die entsprechenden Arbeiten haben bei BioNTech bereits begonnen. Es gilt, den neuen Schwung in die Zukunft zu tragen. Nicht zuletzt hat die Geschichte von RTS,S/AS01E bewiesen, was zwischen Forschung und dem Privatsektor alles möglich ist: als Partnerschaft über Kulturen und Systeme hinweg zwischen Forschern, Public-Health-Spezialisten aus Nord und Süd und der betroffenen Bevölkerung.

Disclosure statement

Prof. Dr. phil. Marcel Tanner meldet Reisekostenzuwendungen für die Mitwirkung bei klinischen Phase II- und Phase III-Studien sowie der Pilotimplementierung der «PATH Malaria Vaccine Initiative» und des Globalen Malaria Programms der WHO zwischen 2004 und 2019 inklusive Berichterstattung. Ausserdem deklariert er Honorare für Beratungstätigkeiten inklusive Reisekostenzuschuss als Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des «Novartis Institute for Tropical Diseases» (NITD) und, als Vorsitz, von FIND sowie für weitere Vorstandsmitgliedschaften bei der Fondation Botnar, dem Universitätsspital Basel, der Gebert RUF Stiftung und Fairmed Schweiz.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2022.09037>.

Korrespondenz:
Prof. Dr. phil. Marcel Tanner
Swiss TPH
Socinstrasse 57
Postach
CH-4002 Basel
[marcel.tanner\[at\]swisstph.ch](mailto:marcel.tanner[at]swisstph.ch)