

## Malaria-Impfung bei Kindern – Fortschritte

Malaria ist eine weltweite, durch Mücken übertragene parasitäre Erkrankung mit hoher Letalität und Morbidität vor allem bei Kindern im tropischen Afrika (1-3). Insektizide, Anti-Malaria-Medikamente (4) und imprägnierte Mückennetze (5) haben zwar die Erkrankungen reduziert (6-8), jedoch ist mit allen diesen Strategien die Malaria bisher nicht unter Kontrolle gebracht. Anti-Malaria-Medikamente haben zudem erhebliche UAW, und die Betroffenen können sie oft nur schwer beschaffen. Insektizide sind gesundheitsschädlich und belasten die Umwelt. Ein weiteres Problem ist die Resistenzentwicklung der Erreger gegen die verfügbaren Medikamente. Deshalb wird schon jahrelang an der Entwicklung von Malaria-Impfstoffen gearbeitet (9). Kürzlich wurden zwei klinische Studien zur Impfung von Neugeborenen und Kleinkindern im N. Engl. J. Med. vorgestellt (10, 11). Beide Impfstoffe werden von GlaxoSmithKline Biologicals entwickelt.

In der ersten Studie wurden 340 Neugeborene randomisiert und entweder mit drei Dosen eines neuen Malaria-Impfstoffs (RTS, S/AS02D: RTS = Antigen circumsporozoite protein, AS02D = Adjuvans) oder mit einem Hepatitis-B-Impfstoff in der 8., 12. und 16. Lebenswoche geimpft (10). Alle Kinder wurden außerdem gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und *Haemophilus influenzae* Typ b geimpft (DTPw/Hib). Primäres Ziel dieser Studie war es, die Verträglichkeit und Sicherheit des Impfstoffs zu prüfen und festzustellen, ob durch die Malaria-Impfung die Immunantwort auf die anderen Impfungen gestört wird. Die Beobachtungszeit betrug neun Monate. Sekundäre Endpunkte waren die Induktion von Antikörpern gegen Sporoziten von *Plasmodium falciparum* und die Verhinderung von Malaria-Erkrankungen. Es zeigte sich, dass es schwere UAW gleichviel in beiden Gruppen gab (31/170 Kinder nach der Malaria-Impfung, 42/170 nach der Hepatitis-B-Impfung) und dass durch die Malaria-Impfung die Antikörperantwort auf die anderen Impfungen nicht beeinträchtigt war. Einen Monat nach der dritten Malaria-Impfung hatten 98,6% der Neugeborenen Antikörper gegen *Plasmodium-falciparum*-Sporoziten. Während des halben Jahres nach der dritten Malaria-Impfung war die Erstinfektion mit *P. falciparum* in der gegen Malaria geimpften Gruppe signifikant seltener als in der nicht gegen Malaria geimpften Gruppe (von jeweils 151 Kindern 8 vs. 20; Reduktion 65,2%;  $p = 0,01$ ).

In einer zweiten Studie wurden 894 zwischen 5 und 17 Monate alte Kinder in Kenia und Tansania randomisiert und entweder gegen Malaria (RTS,S = gleiches Antigen wie in der ersten Studie, AS01E = anderes Adjuvans) oder gegen Tollwut (Kontroll-Impfung) geimpft (11). Insgesamt beendeten 809 Kinder die Studie protokollgemäß. Davon erkrankten 32 von 402, die den Malaria-Impfstoff erhalten hatten, an Malaria und 66 von 407 mit der Kontroll-Impfung. Insgesamt traten Malaria-Episoden bei 38 gegen Malaria geimpften Kindern und bei 86 nicht gegen Malaria geimpften Kindern auf. Die Impfung reduzierte also die Zahl und die klinischen Episoden von Malariaerkrankungen in dieser Altersgruppe. Auch schwere UAW waren seltener. Eine gut wirksame Impfung in Kombination mit anderen Maßnahmen, wie z.B. imprägnierte Mückennetze über den Schlafstellen der Kinder, können also

Letalität und Morbidität von Malaria in dieser Region erheblich reduzieren.

Unklar bleibt in beiden Studien, warum die Höhe der Antikörper-Titer nicht mit der Protektion gegen Malaria korrelierte. Es könnte sein, dass andere immunologische Mechanismen für den Schutz vor der Erkrankung verantwortlich sind, wie z.B. die Induktion einer T-zellulären Immunantwort. Diese soll in zukünftigen Studien ebenfalls analysiert werden.

Das in der Studie von Bejon et al. (11) verwendete, verbesserte Adjuvans AS01E induzierte zwar zehnmal höhere Antikörper-Titer als das Adjuvans AS02D in vorangegangenen Studien und in der von Abdulla et al. (10), verbesserte jedoch nicht den Impfschutz. Auch dies spricht für die Beteiligung einer zellulären Immunantwort. In einem Kommentar zu den beiden Arbeiten (12) wird darauf hingewiesen, dass die Inzidenz von Malaria in den untersuchten Gebieten durch Gesundheitsprogramme, wie z.B. die Einführung des Anti-Malaria-Mittels Arthemether und durch Verwendung imprägnierter Mückenschutznetze (vgl. 5-8), zurückgeht, so dass der Effekt der Impfung schwieriger zu messen sei. Trotz dieser Einschränkungen sind wir mit den Kommentatoren der Meinung, dass diese Impfstoffe ein Fortschritt sind. Die Ergebnisse einer großen Phase III-Studie, die 2009 gestartet wird, werden mit Spannung erwartet.

**Fazit:** Eine effektive Impfung gegen Malaria bei Kindern scheint ein Stück näher gerückt zu sein. Wirksamkeit und Verträglichkeit der Impfstoffe müssen jedoch verbessert werden.

#### Literatur

1. Snow, R.W., et al.: Nature 2005, **434**, 214. [Link zur Quelle](#)
2. Hay, S.I., et al.: Lancet Infect. Dis. 2004, **4**, 327. [Link zur Quelle](#)
3. Roberts, L., und Enserink, M.: Science 2007, **318**, 1544. [Link zur Quelle](#)
4. AMB 2003, **37**, 25. [Link zur Quelle](#)
5. Noor, A.M., et al.: Lancet 2009, **373**, 58. [Link zur Quelle](#)
6. Editorial: Lancet 2008, **372**, 1193. [Link zur Quelle](#)
7. O'Meara, W.P., et al.: Lancet 2008, **372**, 1555. [Link zur Quelle](#)
8. Ceesay, S.J., et al.: Lancet 2008, **372**, 1545. [Link zur Quelle](#)
9. AMB 2004, **38**, 92b. [Link zur Quelle](#)
10. Abdulla, S., et al.: N. Engl. J. Med. 2008, **359**, 2533. [Link zur Quelle](#)
11. Bejon, P., et al.: N. Engl. J. Med. 2008, **359**, 2521. [Link zur Quelle](#)
12. Collins, W.E., und Barnwell, J.W.: N. Engl. J. Med. 2008, **359**, 2599. [Link zur Quelle](#)