

MALÁRIA – O KROK BLIŽŠIE K ÚČINNEJ VAKCÍNE PROTI MALÁRII SPÔSOBENEJ *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Malaria – another step closer to an effective vaccine against malaria caused by *Plasmodium falciparum*

Jakub GECZ^{1,2}, Nasir JALILI²

¹Oddelenie urgentného príjmu, NÚDCH Bratislava, primár MUDr. Mgr. M. Brenner, MPH

²Mikrobiologický ústav LF UK a UNB, Bratislava, prednostka doc. MUDr. A. Liptáková, PhD., MPH

Abstrakt

Malária je už roky hlavnou príčinou chorobnosti a smrti detí v Subsaharskej Afrike. V roku 2021 zomrelo na svete na maláriu približne 619 000 ľudí, z čoho takmer 80 % boli deti mladšie ako 5 rokov. Vývoj vakcín proti pôvodcom malárie má korene v 60. rokoch minulého storočia. Trvalo však vyše 50 rokov, kým Svetová zdravotnícka organizácia (SZO) odporučila rozšírené používanie úplne prvej vakcíny, RTS,S/AS01E, proti pôvodcom malárie u detí v Subsaharskej Afrike a regiónoch so stredným až vysokým prenosom malárie spôsobenej *P. falciparum*. Účinnosť RTS,S/AS01E dosiahla u afrických detí počas 12-mesačného obdobia po ukončení očkovacej schémy 56 %. Cieľom SZO bolo dosiahnuť 50 % cieľ. Iniciatíva „Malaria Vaccine Technology Roadmap“ do roku 2030 si dala za cieľ pripraviť vakcínu s účinnosťou 75 %, ktorá zotrvá po dobu viac ako 2 roky. Tento cieľ by mohla naplniť vakcína R21/Matrix-M, ktorej účinnosť sa rok po podaní posilňovacej dávky vyšplhala na 77 % (lit. 11). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KĽÚČOVÉ SLOVÁ: malária, vakcína, RTS,S/AS01E, R21/Matrix-M.

Lek Obz 21023, 72 (5): 214-216

Abstract

Malaria plays the leading role in the cause of disease and death in children of Sub-Saharan Africa. In 2021, 619 000 people around the world died from malaria, out of which almost 80 % were children younger than 5 years of age. Vaccine development against malaria reaches to the 60s of the previous century. However, it has been more than 50 years until the World health organisation (WHO) recommended the wide use of RTS,S/AS01E, the very first vaccine, against malaria in children living in Sub-Saharan Africa and regions with middle to high malaria burden caused by *P. falciparum*. The efficacy of RTS,S/AS01E in African children reached 56 % during a 12 month period after the vaccination schedule. The goal of WHO was to reach 50 %. Malaria Vaccine Technology Roadmap to 2030 has a goal of 75 % vaccine efficacy, which would persist for more than 2 years. This goal could be fulfilled with R21/Matrix-M vaccine, which shows 77 % efficacy a year after booster dose is administered (Ref. 11). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: malaria, vaccine, RTS,S/AS01E, R21/Matrix-M.

Lek Obz 21023, 72 (5): 214-216

Malária je nepochybne najčastejšou príčinou chorobnosti a smrti u detí v subsaharskej Afrike. Počet úmrtí na maláriu celosvetovo od roku 2000, kedy ich bolo odhadom 897 000, postupne klesal až na 567 000 v roku 2018. Odvtedy počet úmrtí opäť stúpa a v roku 2021 dosiahol 619 000. Podiel úmrtí detí do 5 rokov v africkom regióne bol v roku 2000 84 % a v roku 2021 80 %. To predstavuje viac ako 475 000 úmrtí detí vo veku do 5 rokov. Africký región predstavuje 95 % všetkých prípadov a až 96 % úmrtí na maláriu z celosvetového počtu. Od roku 2000 do roku 2018 klesla mortalita v africkom regióne o 67 %. Neskôr však vidíme opätovný nárast v počte prípadov aj úmrtí na maláriu, a to o 11 % v roku 2021. Stratégia, ktorá zahŕňa bariérové prostriedky, režimové opatrenia, chemoprophylaxiu a v súčasnosti, na rizikových územiach aj možnosť očkovania vakcínou RTS,S/AS01E, prináša účinnú ochranu proti malárii (1, 2, 3).

Vývoj vakcín sa začal v 60. rokoch minulého storočia, keď sa v roku 1967 podarilo dosiahnuť imunitnú odpoveď v myších modeloch po ich očkovaní inaktivovanými sporozoitmi *P. berghei* (4). Ideálna vakcína by mala byť bezpečná, ľahko dostupná, účinná a za optimálnych okolností aj čo najlacnejšia. Problém v jej vývoji predstavujú najmä rôzne vývojové štádiá plazmódia, ktoré sú typické výbavou povrchových antigénov a ich intracelulárne štádiá. Kandidátne vakcíny vieme podľa miesta účinku rozdeliť na pre-erytrocytárne vakcíny, ktorých úlohou je brániť sporozoitom dostať sa do pečenevej bunky, alebo útočiť proti samotným infikovaným hepatocytom, vakcíny erytrocytárneho štádia namierené na merozoity a vakcíny brániace prenosu malárie (5). Aktuálne jedinou schválenou vakcínou na použitie v endemických oblastiach je vakcína RTS,S/AS01E (Mosquirix), ktorá pozostáva z CS (circum sporozoit) proteínu, ktorý je na povrchu všetkých sporozo-

itov, HBsAg (povrchový antigén vírusu hepatitídy B) a adjuvans. Inou sľubnou vakcínou, ktorej súčasťou je taktiež CS proteín a momentálne je v tretej fáze klinických štúdií, je vakcína R21/Matrix-M (6, 7). Stále však platí, že doteraz jedinou vakcínou, ktorú SZO schválila na použitie v prevencii malárie spôsobenej *P. falciparum* v oblastiach so stredným a vysokým rizikom nákazy, a to u detí vo veku 5 – 17 mesiacov, je Mosquirix – RTS,S/AS01E. Šiesty október 2021 sa do histórie zapísal ako deň kedy SZO vydala odporúčanie na rozšírené použitie prvej vakcíny proti malárii vôbec (6).

Ciele SZO vs RTS,S/AS01E (Mosquirix)

Nedávnym cieľom SZO bolo získať vakcínu, ktorej účinnosť by bola vyššia ako 50 % aj rok po ukončení základnej očkovacej schémy. Toto sa podarilo dosiahnuť vďaka vakcíne RTS,S/AS01E. Vývoj tejto vakcíny začal v roku 1987. V rokoch 2009 – 2014 prebiehali klinické skúšky v siedmich afrických krajinách. V roku 2019 prebiehala záverečná fáza klinických skúšok v Ghane, Malawi a Keni. V októbri 2021 ju SZO odporučila na očkovanie detí v oblastiach so strednou a vysokou mierou prenosu malárie spôsobenej *P. falciparum* (8). Vakcína sa skladá z CS proteínu, ktorý je naviazaný na povrchový antigén vírusu hepatitídy B (HBsAg) – RTS,S, v množstve 25 ug. AS01E je adjuvans, ktoré sa skladá z 25 ug *Mydlokory tupolistého* a 25 ug monofosforyl lipidu A. Vakcína sa používa na očkovanie detí vo veku od 6 týždňov do 17 mesiacov, a to proti infekcii spôsobenej *Plasmodium falciparum* a vírusom hepatitídy B. Použitie je indikované na základe epidemiologickej situácie v jednotlivých oblastiach. Očkovacia schéma pozostáva zo 4 dávok objemu 0,5 ml, ktoré sa aplikujú vždy po mesiaci 3-krát po sebe. Štvrtá, posilňovacia dávka s odstupom 18 mesiacov. Vakcína sa podáva intramuskulárne. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí horúčka, opuch a začervenanie v mieste vpichu, podráždenosť. Medzi menej časté patrí hnačka, znížená chuť do jedla, ospalosť. Veľmi zriedkavé nežiaduce účinky zahŕňajú febrilné kŕče a vracanie. Účinnosť vakcíny proti prvej a jedinej epizóde malárie počas 12 mesiacov po očkovaní, pri podaní prvej dávky vo veku 6 – 12 týždňov, bola stanovená na 31 %. Pokiaľ sa očkovanie začalo vo veku 5 – 17 mesiacov, účinnosť stúpila na 56 % (9).

Očkovanie v pilotných projektoch v Ghane, Keni a Malawi preukázalo, že rutinné používanie vakcíny je reálne, zlepšuje zdravie a zachraňuje životy. Viac ako 2,3 milióna podaných dávok ukázalo, že je toto očkovanie bezpečné, v oblastiach stredného až vysokého prenosu malárie aj finančne efektívne, výskyt ťažkej formy malárie klesol o 30 % a viac ako dve tretiny detí v týchto troch krajinách, ktoré nespia pod ochranou moskytiér, z vakcíny profitujú. Spojením rôznych nástrojov prevencie dosťava ochranu pred maláriou viac ako 90 % detí (10).

Ciele SZO vs R21/Matrix-M

Jedným z aktuálnych cieľov SZO je do roku 2030 získať vakcínu s účinnosťou 75 %, ktorá zotrvá viac ako 2 roky po podaní posilňovacej dávky. Stratégia SZO

(Global technical strategy for malaria 2016 – 2030) okrem iného hovorí aj o redukcii celosvetových prípadov malárie aspoň o 90 %, redukcii úmrtnosti aspoň o 90 % a eliminácii malárie aspoň v 35 krajinách. Dôležitým cieľom je aj dôsledná prevencia a udržanie krajín, v ktorých sa malária už nevyskytuje aj naďalej bez malárie (2).

Vakcína R21/Matrix-M sa skladá z nízkej dávky CS proteínu (5 ug) a Matrix-M adjuvans – *Mydlokory tupolistý* 25 vs 50 ug. Nedávno prebehla 2b fáza klinických štúdií, v ktorej bola táto vakcína podaná deťom vo veku 5 – 17 mesiacov v Burkine Faso – v oblasti s veľmi vysokým sezónnym výskytom malárie spôsobenej *Plasmodium falciparum*. V súbore boli tri skupiny detí, ktoré boli náhodne rozdelené do troch skupín po 150 detí. Deti v prvej skupine dostali 5 ug R21 spolu s 25 ug Matrix-M, v druhej skupine 5 ug R21 a 50 ug Matrix-M a deti v tretej, kontrolnej skupine dostali vakcínu proti besnote (Rabivax-S). Základné očkovanie prebehlo pred obdobím zvýšeného výskytu malárie a posilňovacia dávka bola podaná po 12 mesiacoch po ukončení základnej trojdávkovej očkovacej schémy. Prvé tri dávky boli podobne ako pri RTS,S podané v 4-týždňových intervaloch. R21/Matrix-M vakcína mala dobrý bezpečnostný profil a bola dobre tolerovaná. Medzi zaznamenanými nežiaducimi účinkami bola najmä horúčka. Účinnosť vakcíny ostala vysoká v skupine s vyššou dávkou Matrix-M (50 ug), podobne ako rok po ukončení základnej očkovacej schémy. Rok po podaní posilňovacej dávky bola účinnosť v prvej skupine 71 % a v druhej skupine s vyššou dávkou adjuvansu dosiahla 80 %. V skupine s vyššou dávkou adjuvansu bola účinnosť proti opakovaným epizodám malárie 78 %. Titer protilátok 28 dní po podaní poslednej dávky pozitívne koreloval s ochranou proti malárii v prvom sledovanom roku, ako aj v tom druhom. Zdá sa, že vakcína R21/MM je tiež sľubným kandidátom v prevencii malárie spôsobenej *Plasmodium falciparum*. Nedávno postúpila do tretej fázy, v ktorej je 4800 detí z piatich častí východnej a západnej Afriky s významným prenosom malárie (11).

Záver

Snaha minimalizovať dopad malárie na ľudstvo stále pretrváva. Aj napriek tomu, že sa v dlhodobom horizonte postupne darí znížiť počet prípadov aj úmrtí celosvetovo, za posledné 3 roky sme zaznamenali ich mierny nárast. Ciele, ktoré si stanovila SZO sú ambiciózne, no nie nereálne. Tak ako sa po takmer 60 rokoch podarilo vyvinúť vakcínu, RTS,S/AS01E, ktorá sa úplne ako prvá začala rutinne používať na očkovanie detí v rizikových oblastiach a ktorá splnila pôvodný cieľ 50 % účinnosti rok po ukončení očkovacej schémy, tak je tu teraz iná, hádam minimálne rovnako nádejná vakcína, ktorá by mohla naplniť aktuálny cieľ SZO, a dosiahnuť účinnosť viac ako 75 % po dobu minimálne 2 roky od ukončenia očkovacej schémy. Vakcína R21/Matrix-M.

Malária má ešte vždy na svedomí viac ako 600 000 úmrtí ročne, z čoho viac ako 475 000 sú deti vo veku

do 5 rokov. Napriek tomu, že účinnosť vakcíny RTS,S/AS01E, a ako sa zdá ani R21/Matrix-M, nebude stopercentná ani dlhodobá, pri použití v kombinácii s ostatnými formami prevencie dokáže ochrániť pred závažným priebehom malárie spôsobenej *P. falciparum* viac ako 90 % detí.*

*Práca je venovaná pamiatke Dr.h.c. prof MUDr. Vladimíra Krčméryho, DrSc.

Autori prehlasujú, že štúdia bola realizovaná v súlade s etickými štandardmi príslušnej komisie zodpovednej za klinické štúdie a Helsinskou deklaráciou z roku 1975, revidovanou v roku 2000.

Konflikt záujmov: Autori vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>, 8 December 2022.
2. World Malaria Report 2022, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240064898>.
3. NUSSENZWEIG R, VANDERBERG J, MOST H. Protective Immunity produced by the Injection of X-irradiated Sporozoites of *Plasmodium berghei*. *Nature* 1967, 216: 160 – 162. DOI.org/10.1038/216160a0.
4. JALILI N, GÉCZ J. Malária – pokroky v oblasti vývoja vakcín proti malárii spôsobenej *Plasmodium falciparum*. *Lek Obz* 2022, 71 (4): 173 – 176.
5. GÉCZ J, JALILI N, MAĐAR R. Vývoj vakcín proti malárii. *Očkování a cestovní medicína* 2014, 1: 30 – 33.
6. DATOO MS, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet* 2021, 397: 1809–1818. DOI.org/10.1016/S0140-6736(21)00943-0.
7. <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>.
8. https://www.malariavaccine.org/sites/mvi/files/content/page/files/RTSS%20fact%20sheet_FINAL_20220221.pdf.
9. https://www.ema.europa.eu/en/documents/outside-eu-product-information/mosquirix-product-information_en.pdf.
10. https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/vaccine.html.
11. MEHREEN S, DATO O, et al. Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial. Published online. *Lancet Infect Dis* 2022, 22 (12): 1728 – 1736. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00442-X

Do reakcie došlo 18. 1. 2023.

Adresa pre korešpondenciu:
Doc. RNDr. N. Jalili, PhD., PMH
Mikrobiologický ústav LF UK a UNB
Sasinkova 4
811 08 Bratislava
E-mail: nasir.jalili@fmed.uniba.sk