

## TROPENMEDIZIN

### **Neue Methode zur Malariaimpfung erfolgreich getestet**

**Eine protektive Malariavakzine zum Schutz vor Infektionen mit den Malariaparasiten könnte die Eliminierung der Tropenkrankheit ermöglichen. Zwar hat es in der Vergangenheit nicht an Bemühungen gefehlt, einen Malariaimpfstoff zu entwickeln, aber keiner der bisherigen Kandidaten boten unter Feldbedingungen ausreichenden Schutz. Eine neue Immunisierungsmethode gibt nun Hoffnung: Erste Tests waren erfolgreich, denn das Verfahren führte zum vollen Schutz vor der Krankheit.**

Malaria ist eine gefährliche Infektionskrankheit, die von einzelligen Parasiten der Gattung *Plasmodium* hervorgerufen wird. Die Krankheit wird von weiblichen Stechmücken der Gattung *Anopheles* übertragen und kommt heutzutage hauptsächlich in den Tropen und Subtropen vor. Die Mehrzahl aller Malariainfektionen und nahezu alle Malariatodesfälle sind auf den Erreger *P. falciparum* zurückzuführen. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) infizierten sich 2015 über 200 Millionen Menschen mit Malaria und etwa 430 000 Menschen starben an den Folgen der Krankheit. Die meisten Todesfälle (92%) wurden in Afrika südlich der Sahara registriert, darunter viele Kinder unter fünf Jahren [1]. Zur Behandlung einer Malariainfektion werden nach Empfehlung der WHO Artemisinin-haltige Kombinationspräparate eingesetzt, die gewöhnlich gut verträglich sind [1]. Das größte Problem bei der medikamentösen Malariatherapie ist eine zunehmende Resistenz des Erregers gegenüber den verwendeten Wirkstoffen [2] (vgl. NR 3/2017, S. 151). Eine Lösung wäre ein Impfstoff gegen die Infektionskrankheit. Bisherige Impfstoffkandidaten basierten zumeist auf einzelnen Antigenen des Erregers, die jedoch keine ausreichend schützende Immunantwort auslösten. Einen hochgradigen Schutz (mehr als 90%) gegenüber einer Malariainfektion wurde bislang nur mit abgeschwächten, nicht mehr infektiösen, aus den Speicheldrüsen von Mücken stammenden Entwicklungsstadien (Sporoziten) erreicht.

Jetzt hat ein Forscherteam unter der Leitung von Peter Kremser und Benjamin Mordmüller vom Institut für Tropenmedizin der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und vom Tübinger Standort des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung eine neuartige Immunisierungsmethode entwickelt, die einen 100prozentigen Impfschutz gegen eine *P.*-

*falciparum*-Infektion bietet [3]. In einer klinischen Studie wurden erwachsene Probanden mit isolierten, nicht-abgeschwächten infektiösen Sporozoiten unter gleichzeitiger Gabe des Antimalariamittels Chloroquin dreimal immunisiert. Dabei variierten die Forscher sowohl die Dosierung der Sporozoiten (3 200, 12 800 und 51 200 Erreger) als auch die Abstände der Injektionen (5, 14 und 28 Tage). Chloroquin wurde 2 Tage vor der ersten Sporozoiten-Injektion und dann wöchentlich bis 5 Tage nach der letzten Erregergabe oral verabreicht. Zehn Wochen nach der letzten Immunisierung wurden die Probanden durch eine intravenöse Gabe von Sporozoiten (3200 Erreger) erneut infiziert. Diejenigen Probanden, die die höchste Erregerdosis in Abständen von je vier Wochen erhielten, besaßen alle (9 von 9) einen Schutz vor der Malariainfektion. In den anderen Probandengruppen konnten zumindest einige Teilnehmer den Erreger abwehren. Alle Probanden entwickelten jeweils 5 bis 6 Tage nach jeder Erregergabe eine vorübergehende Parasitämie, hervorgerufen durch die Freisetzung von Blutstadien aus zuvor infizierten Leberzellen. Zur Bekämpfung dieser Blutstadien war es notwendig, die Probanden gleichzeitig mit Chloroquin zu behandeln (wobei zu erwähnen ist, dass Chloroquin nicht gegen Sporozoiten und Leberstadien des Parasiten wirkt). Die vorübergehende Parasitämie war ebenfalls abhängig von der Zahl der injizierten Malariaerreger (je höher die Sporozoitdosis bei der ersten Immunisierung, desto stärker die darauffolgende Parasitämie), sie schwächte sich aber mit den nachfolgenden Immunisierungen deutlich ab. So lag der Mittelwert der nachweisbaren Parasiten in der Probandengruppe mit der höchsten Sporozoitdosis am 7. Tag nach der ersten, zweiten und dritten Injektion bei 15 755 Parasiten, 455 Parasiten und 1 Parasit pro ml Blut.

Der beobachtete Schutz dieser Impfmethode ist wahrscheinlich auf eine humorale und eine zelluläre Immunantwort gegen Sporozoiten bzw. Leberstadien zurückzuführen. So wurde bei den Probanden eine dosisabhängige Bildung von Antikörpern gegen das Circumsporozoiten-Protein (CSP) festgestellt. Das CSP wird von den Sporozoiten ausgeschieden und hilft den Erregern, an Leberzellen anzudocken. Die anti-CSP-Antikörper behindern vermutlich die Erreger beim Eindringen in Leberzellen und steuern so zum Schutz vor der Infektion bei. Der Hauptbeitrag zum Immunschutz stammt jedoch von spezifischen T-Lymphocyten, die

infizierte Leberzellen während der 5 bis 6 Tage andauernden Reifung der Blutstadien vernichten.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse dieser klinischen Studie ist es fraglich, ob diese neue Immunisierungsmethode auch wirklich erfolgreich zur Bekämpfung der Malaria eingesetzt werden kann. Ein Hauptproblem ist die Beschaffung des Erregermaterials. Die zur Immunisierung verwendeten Sporozoiten müssen aus den Speicheldrüsen von *Anopheles*-Mücken herauspräpariert werden. Auch wenn im Labor infizierte Mücken 10 bis 200mal mehr Sporozoiten produzieren als natürlich infizierte Mücken, ist es eine Herausforderung, genügend Erregermaterial zu isolieren, um Immunisierungsversuche im großen Maßstab durchführen zu können. Ein weiteres Problem ist, dass in der Studie die Immunisierung und die anschließende Infektion mit demselben *P. falciparum*-Stamm (NF54) 10 Wochen nach der letzten Impfung durchgeführt wurden. Eine kurzlebige Immunität und die große Vielfalt von *P. falciparum* könnten den Schutzeffekt beeinträchtigen. So zeigten Versuche mit Sporozoiten-immunisierten Probanden unter Chloroquinprophylaxe, die zuvor einen vollen Schutz gegen den Stamm NF54 hatten, dass nach 14 Monaten nur 2 von 13 einen vollen Schutz vor einer Infektion mit dem Stamm NF135.C10 besaßen [4]. Auch aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen in den Probandengruppen (8 bis 9 Testpersonen) ist die Aussagekraft der Studie eingeschränkt. Ob die zusätzlich durchgeführten Analysen zur Immunreaktion des Körpers eine Verbesserung der Immunisierungsmethode ermöglichen, müssen zukünftige Studien zeigen.

[1] WHO, World Health Organ. Fact Sheet 94, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/> (2016). – [2] M. Imwong et al., *Lancet Infect. Dis.*, doi: 10.1016/S1473-3099(17)30048-8 (2017). – [3] B. Mordmüller et al., *Nature* **542**, 445 (2017). – [4] R. Schats et al., *PloS One* **10**, e0124243 (2015).

*PD Dr. Dietmar Steverding, Norwich, England*