

NORGES TEKNISK - NATURVITENSKAPELIGE UNIVERSITET

DET MEDISINSKE FAKULTET

Hovedoppgave 2016

Vaksine mot Plasmodium Falciparum Malaria, hvor langt er vi kommet?

-En litteraturstudie om arbeidet med immunisering

Per Kristian Næs (student)
Mellomila 34
7018 Trondheim
Epost: perkna@stud.ntnu.no
Telefonnummer: 993 61 634

Arne Kristian Myhre (Veileder)
Institutt for Samfunnsmedisin,
Det medisinske fakultet,
Norges Teknisk - Naturvitenskaplige
Universitet

Sammendrag

Bakgrunn

Malaria er en vektorbåren parasittsykdom, som smitter ved hjelp av mygg som tilhører mygglekten Anopheles. Det finnes fem plasmodium-parasitter som smitter til mennesker. Den farligste varianten heter Plasmodium falciparum, og kalles også malign malaria fordi denne kan gi lokale cerebrale infarkt. Mennesker er det eneste reservoar for sykdommen [6]. Årlig er det estimert at det finner sted 300 til 500 millioner kliniske tilfeller av malaria, og det er beregnet at malaria står for 1,3 millioner dødsfall på verdensbasis [12].

FN mener tiltak mot malaria avverget 6,2 millioner dødsfall i perioden 2000-2015. Disse dødsfallene gjaldt først og fremst barn under fem år i Afrika, sør for Sahara [4].

FN satte seg nye bærekraftsmål i september 2015. Et av delmålene var et mål om at innen 2030 skal malariaepidemien være over [5]. Utvikling av en vaksine vil være et godt hjelpemiddel for å nå dette målet. Problemstillingen i denne litteraturstudien er å besvare hvor langt ulike malariavaksinetyper er kommet i klinisk utprøving.

Metode

Det ble utført et systematisk søk etter relevant litteratur i perioden juni 2006 – juni 2016 i databasene Pubmed, Embase og African Index Medicus (AIM). Studier som oppfylte inklusjonskriteriene ble inkludert. Oversiktsstudier ble ekskludert for å ikke bruke samme kilde flere ganger. Resultatene ble systematisert og oppsummert i en tabell.

Resultat

Det ble inkludert 19 artikler. Alle studiene er utført i Afrika og 17 av studiene er gjort på barn. Fem ulike vaksinetyper er presentert i en tabell. Endepunktet som er tatt med er klinisk malaria.

RTS-vaksinen er vaksinen med flest publiserte artikler. Dette er den eneste vaksinen som har nådd fase 3 i kliniske studier. Vaksinen viser effekt i 13 av 14 studier. Det er vanskelig å gjøre sammenligning av de forskjellige studier, siden både populasjon og oppfølgingstid varierer mye.

Konklusjon

Denne litteraturstudien har gitt en oversikt over hvor langt utviklingen av vaksiner mot Malaria falciparum har kommet, når en benytter reduksjon av klinisk malaria som mål for effekt.

RTS-Vaksinen er den vaksinen med flest publiserte artikler og den eneste vaksinen som har nådd fase 3 i kliniske studier. Funnene i denne litteraturstudien er samstemte med WHO, som også konkluderer med at RTS-vaksinen er den eneste vaksinen som har nådd fase 3. WHO har anbefalt at en pilotstudie skal starte med vaksinerings i 3 til 5 land i Afrika, sør for Sahara. Dette er forventet å starte i 2018. WHO mener at RTS-vaksinen vil bli et mer tilleggsverktøy for malariakontroll, og ikke den eneste løsningen.

For å kunne nå bærekraftmålet om å få en slutt på malariaepidemien i 2030, er man avhengig av å utvikle flere vaksiner som kan være med på å gi en varig immunisering. Utvikling av en sammensatt vaksine basert på flere virkestoffer kan være en fornuftig strategi.

Forord

Veileder førsteamanuensis Arne Kristian Myhre vil jeg takke for gode innspill og konstruktive tilbakemeldinger under arbeidet med hovedoppgaven. Vil også takke Biblioteket for Medisin og Helse, ved Sindre Andre Pedersen som har bidratt med god hjelp i søkeprosessen. Takker mamma for god hjelp med korrekturlesning. Vil også takke resten av familien for hjelp og oppmuntring under arbeidet med hovedoppgaven.

Det har vært lærerikt og interessant å jobbe med Global Helsetematikk.

Desember 2016

Per Kristian Næs

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	3
Forord	5
Liste over forkortelser	9
1 Innledning	11
1.1 Malaria -historie.....	11
1.2 Patogenese.....	13
1.3 Klinikk	15
1.4 Utbredelse og forekomst	17
1.5 Forebyggende tiltak mot malaria.....	18
1.6 Kliniske studier	21
2 Hensikt med studien	23
3 Metode	25
3.1 Søkekriterier	25
3.2 Inklusjonskriterier	27
3.3 Eksklusjonskriterier	27
3.4 Duplikatsøk	27
3.5 Fase 1 studier	28
3.6 Endepunkt: Klinisk Malaria.....	28
3.7 Tabellfremstilling	28
4 Resultat	29
5 Diskusjon	37
5.1 oppsummering.....	37
5.2 Forskjellig måling av effekt.....	38
5.3 Feilkilder	38
5.4 Hva sier WHO?.....	40
6 Konklusjon	43
Appendiks I	44
Appendiks II	45
7 Referanseliste	47

Liste over forkortelser

AIM	African Index Medicus
DDT	Diklor-difenyl-trikloretan
EPI	Barnevaksinasjonsprogram
FN	Forente Nasjoner
FHI	Folkehelseinstituttet
GSK	GlaxoSmithKline
MeSH	Medical Subject Heading
NTNU	Norges teknisk-naturvitenskaplige universitet
P.	Plasmodium
PATH/MVI	PATH Malaria Vaccine Innative
PCR	Polymerase Chain Reaction
WHO	Verdens Helseorganisasjon.

1.0 Innledning

1.1 Malaria - historie

Malaria er en eldgammel sykdom. Det finnes beskrivelser av sykdommer som mest sannsynlig er malaria i kinesiske kilder fra omkring år 2700 f.Kr, leirtavler fra Mesopotamia fra omkring 2000 f.Kr, Egyptiske papyrus fra 1570 f.Kr og Hindu-tekster så langt tilbake som det sjette århundre f.Kr [1]. Lenge var teorien at malaria smittet gjennom forpestet luft fra sumpområder, miasmer. Ordet malaria hevdes å stamme fra det italienske uttrykket Mal'aria som betyr dårlig luft [1].

Det var først i år 1880 at malariaparasittene ble oppdaget av Charles Louis Alphonse Laveran [1]. Dette var et stort gjennombrudd for forståelsen av malaria. Et nytt gjennombrudd kom da Ronald Ross oppdaget at mygg var vektor for sykdommen i år 1897 [1]. I tillegg til å være en alvorlig sykdom i seg selv, har malaria også blitt brukt til behandling av andre sykdommer. Et eksempel er nevrosyfilis der *Plasmodium* infeksjonen stimulerer et spesifikt forsvar mot *treponema pallidum*. Denne behandlingen ble praktisert i mange land i en periode over 30 år fra 1920 til 1950. Mange pasienter har hatt god virkning av denne behandlingen. Denne praksisen avtok da penicillin overtok behandling av syfilis [2].

Frem til 1900-tallet var kinin det eneste medikamentet mot malaria. Kinin kommer fra Chinchonatreet, eller feberbarktreet som det også ble kalt. Oppdagelsen av kinin startet med at jesuittpresten Juan Lopez rundt år 1600 så peruanske indianere bruke barken fra treet. Bruken av barken førte til at feberen sank. Barken ble derfor brukt til behandling av malaria. Det var først i 1820 at kinin ble isolert [2].

Det skulle gå et århundre til neste gang det ble utviklet nye medisiner. I 1934 framstilte man klorokin. Etter dette ble det utviklet flere typer medikamenter til bruk for å forhindre utbredelse av sykdommen [2].

Etter andre verdenskrig var det optimisme med tanke på utryddelse av malaria. Dette fordi det var oppdaget mange ulike medikamenter mot malaria. I 1957 ble konsept og praksis for malariautryddelse definert av Verdens Helseorganisasjon (WHO). Det ble satt i gang ulike

tiltak for å utrydde malaria. DDT, et insektdrepende middel var allerede utviklet og ble sprayet fra fly. De neste femten årene ga dette utmerkede resultater i Europa, noen områder i Asia, tidligere Sovjetunionen og Australia. Her er malaria så godt som utryddet i dag. I tropiske land var resultatene mindre gode [2].

Noen år etter at tiltakene for å utrydde malaria var satt i gang, var det flere utbrudd og tilfeller av DDT-resistente mygg og klorokin-resistente malariaparasitter. Dette var et tilbakeslag for ønsket om å kunne utrydde malaria for godt. Grunnet de alvorlige miljøkonsekvensene og kreftfaren for mennesker vil man i dag ikke bruke DDT. Vi opplever også at det utvikles resistens mot medikamenter. Dette er en stor utfordring når det gjelder behandling av malaria.

WHO vedtok i år 2000 i sine tusenårsmaal at malaria skulle være et satsningsområde. Under delmål 6.C stod det: «Stoppe spredningen av malaria og andre sykdommer, og reversere trenden fra en økning til en reduksjon i antall nye tilfeller innen år 2015» [3].

FN sier selv at det i perioden 2000-2015 ble avverget 6,2 millioner dødsfall som ville kommet av malaria om det ikke hadde blitt satt inn tiltak. Disse dødsfallene gjaldt først og fremst barn under fem år i Afrika, sør for Sahara. Globalt har antall malariadødsfall sunket med 58 prosent og antall tilfeller av malaria har sunket med 37 prosent. Med dette mener FN at målet om tilbakegang av malariatilfeller er nådd [4].

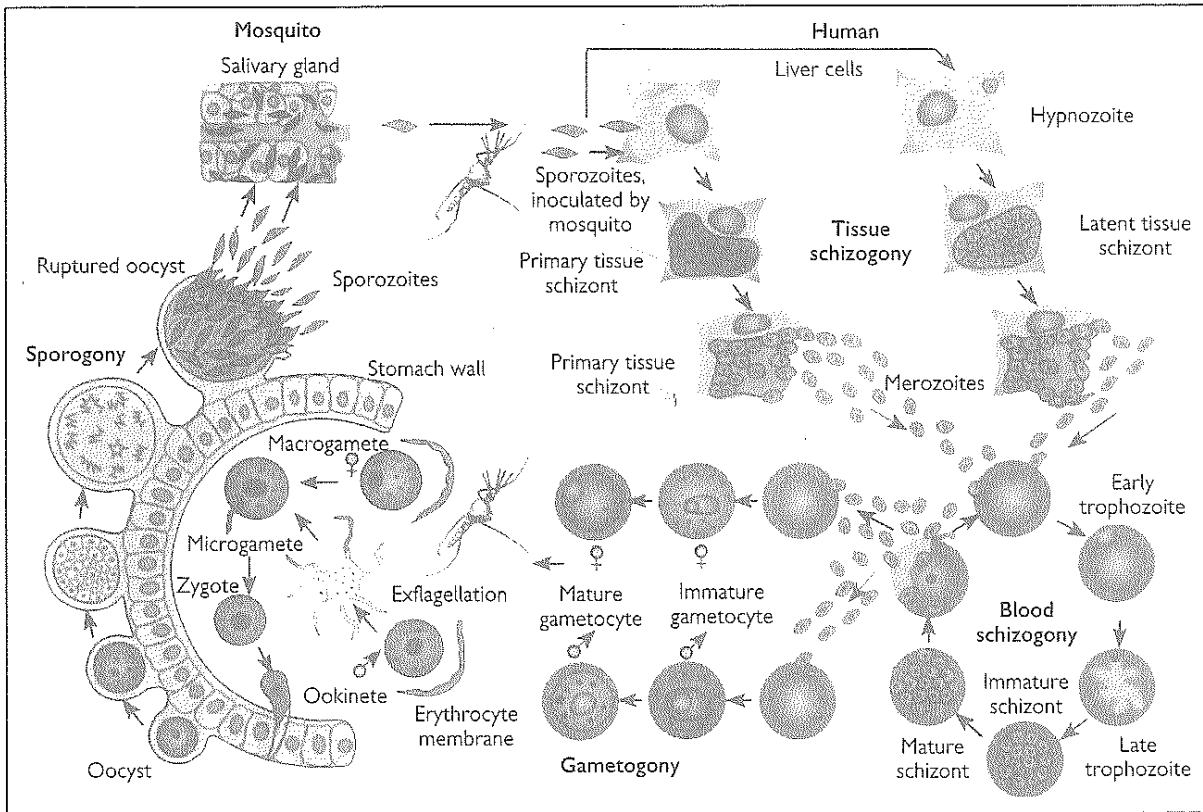
De nye bærekraftsmålene som ble vedtatt av FN i september 2015 er delt inn i 17 ulike mål med 169 delmål. Under det tredje bærekraftsmålet som handler om å «sikre og fremme god helse for alle», er det et delmål som sier at i 2030 skal vi ha fått en ende på malariaepidemien. Dette er et ambisiøst mål og tiden vil vise om dette målet nåes [5].

1.2 Patogenese

Malaria er en vektorbåret parasittsykdom, som smitter ved hjelp av mygg som tilhører myggslekten Anopheles. De fem plasmodium-parasittene som smitter til mennesker er: *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malaria*, *P. falciparum* og *P. knowlesi*. *P. falciparum* kalles også malign malaria fordi denne parasitten gir det farligste sykdomsforløpet, og kan gi lokale cerebrale infarkt. Mennesker er det eneste reservoar for sykdommen [6].

Illustrasjonen under (Figur 1), viser hvordan parasittene spres gjennom spyttet til hunnmyggen. Myggen sprøyter spyttet inn i kroppen før den suger blod fra mennesket. I spyttet er det sporozoitte som går over i vertens blodbane til leveren. Der trenger de inn i levercellene som utvikler seg til lever-schizonte. Lever-schizontene sprekker og frigjør merozoitte. Merozoittene trenger inn i erytrocytter. I erytrocyttene dannes det trophozoitte som utvikler seg til schizonte. Når schizontene ødelegges, vil det frigjøres mange merozoitte. Det er dette som gir feberstigningen under et sykdomsforløp med malaria. Prosessen er selvforsterkende, da merozoittene kan gå inn i nye erytrocytter og danne nye trophozoitte [7].

Merozoittene vil også utvikle seg til mannlige og hunnkjønnlige gametocytter som vil være i blodbanen. Disse tas opp av nye hunnmygg når de suger blod fra infiserte mennesket. Deretter blir de tatt opp i tarmen til myggen og blir gjennom kjønnnet formering til sporozoitte som igjen kan smitte videre når hunnmyggen stikker neste individ. Deretter gjentas prosessen som beskrevet tidligere [7].



The malaria life cycle (hypnozoite stage is limited to *P. vivax* and *P. ovale*)

Figur 1: Livssyklusen til Malaria [8]

1.3 Klinik

Symptomene kommer hovedsakelig fra mengden av erythrocytter som blir sprengt og frigjøring av hemoglobin og kalium. Vanlige symptomer er svingende feber med frostanfall og svettetokter, anemi, splenomegali, ikterus og ulike grader av allmennsymptomer. Disse symptomene kommer alt etter hvilket organ som er rammet. Personen kan da utvikle nyresvikt, ikterus, delirium, kramper, koma, fokale nevrologiske symptomer, diare eller kvalme.

P. falciparum infeksjon forårsaker lokale cerebrale infarkt. Dette skjer ved at malarainfiserede erythrocytter binder seg til normale erythrocytter og endotel, og danner tromber. Trombene dannes i kapillærene i hjernen og gir hypoksi, som igjen kan føre til bevisstløshet og død [2]. *P. vivax* og *P. ovale* kan gi tilbakefall i årevis etter første anfall pga. at den hvilende parasittformen i leveren er mindre affisert av medikamenter som brukes til behandling [6].

Barn under fem år er en av de mest sårbare gruppene som smittes av malaria. Av 584 000 malariadødsfall i 2013 var omtrent 78 prosent av disse barn under fem år [9]. Det var estimert 453 000 dødsfall for barn under fem år i 2013 og av disse var 437 000 afrikanske barn [10]. Grunnen til dødsfallene er at man ser alvorlige tilstander som anemi, hypoglykemi og cerebral malaria oftere hos barn enn voksne.

I perioden 2000-2013 ble malarainsidensen redusert med 30 prosent globalt og 34 prosent i Afrika. Mortalitetsratene sank med 47 prosent globalt og 54 prosent i Afrika. Mortalitetsrate for barn under fem år sank henholdsvis med 53 prosent globalt og 58 prosent i Afrika [10].

Gravide bør være spesielt oppmerksomme, da malaria gir økt risiko for alvorlig sykdom for den gravide og fosteret. Under graviditet kan malarainfeksjon forårsake lav fødselsvekt og resultere i spedbarnsdød. Dette gjør nyfødte og spedbarn til en veldig sårbar gruppe. De har en delvis immunitet fra mor fram til 3 måneders alder, da immuniteten mot *P. falciparum* begynner å forsvinne. Deretter er de veldig utsatt for sykdom inntil de selv utvikler helt eller delvis immunitet. Spedbarn har økt risiko for rask sykdomsutvikling, alvorlig malaria og død. Alvorlig anemi er veldig vanlig i denne aldersgruppen [11].

Når man får symptomer, må sykdommen behandles med medikamenter. Som beskrevet tidligere er kinin og klorokin medikamenter mot malaria. Klorokin ble oppdaget i 1934 og ble hyppig brukt fordi den var tryggere og mer effektiv enn kinin. I 1960-årene ble det i Sørøst-Asia og Latin-Amerika oppdaget økende resistens hos malariaparasittene og resistensen spredte seg til Afrika i 1970-årene. I dag er klorokinresistensen i Afrika, sør for Sahara på over 60 % [12].

En annen behandling har vært Sulfadoxinpyrimetamin, men resistensen mot dette medikamentet har også spredd seg i Sørøst-Asia, Latin-Amerika og Øst-Afrika. Meflokin brukes mot multiresistente stammer, men her er det også utviklet resistens.

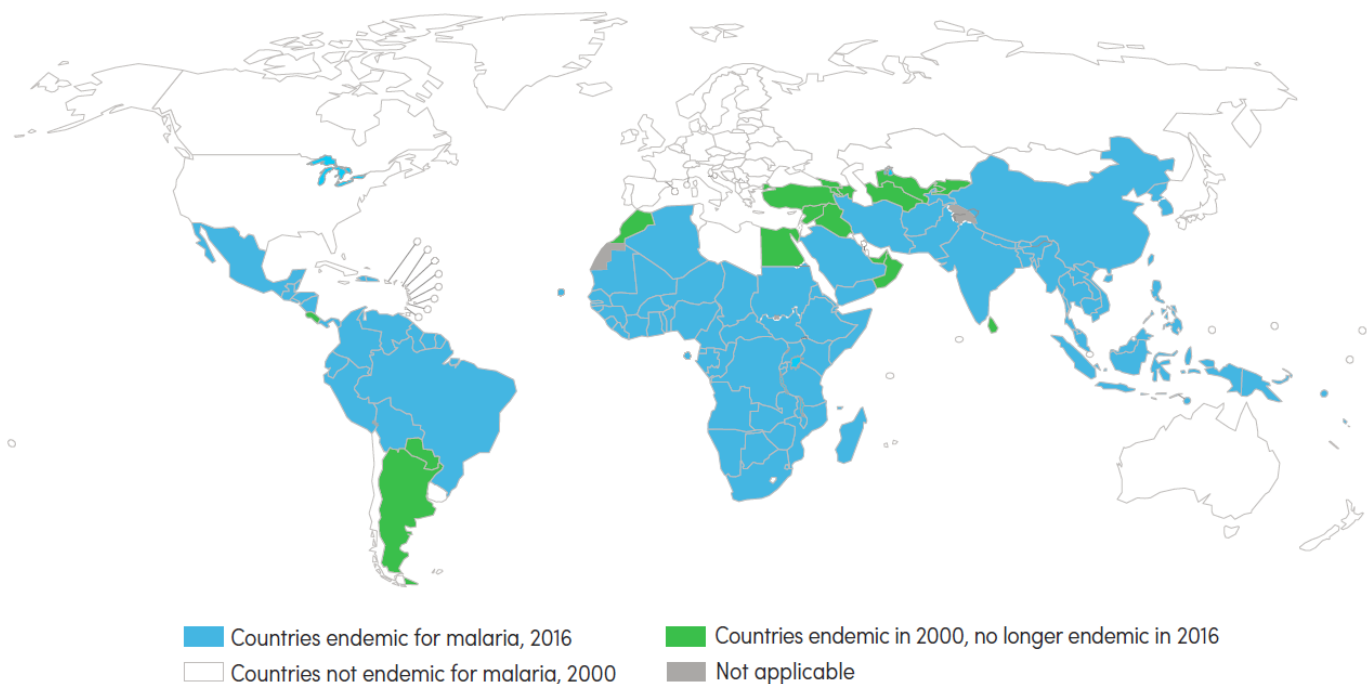
Fremtidens malariabehandling vil bestå av Artemisinin i kombinasjon med en eller to andre medikament. Dette for å forhindre videre utvikling av resistens mot Artemisinin.

Det er et problem at medikamentene som brukes i profylakse utvikler resistens etter en tid. På grunn av at malaria først og fremst rammer den fattige delen av verden, utvikles det ikke nye medisiner mot sykdommen fort nok. Farmasøytiske selskaper ser ikke noen økonomisk gevinst ved å utvikle nye medikamenter mot malaria. Selv om kinin er brukt som behandling mot malaria i over 300 år, er dette fortsatt et effektivt medikament. Kinin brukes helst ikke pga. toksisitet [12]. For oppdaterte og anbefalte behandlingsmetoder og profylaktisk behandling mot malaria se Folkehelseinstituttets (FHI) malariaveileder for helsepersonell [6].

Forebygging mot malaria er viktig for å hindre sykdomstilfeller. Det vil si å hindre at en person får myggstikk. Tiltak kan være myggnett, lange bukser, og myggfrie hus. Det finnes også profylaktiske medikamenter. Disse skal ikke gis uten at personen har fått god informasjon om tiltak som hindrer myggstikk.

1.4 Utbredelse og forekomst

Årlig er det estimert at det finner sted 300 til 500 millioner kliniske tilfeller av malaria, og det er beregnet at malaria står for 1,3 millioner dødsfall på verdensbasis [12]. I 2014 var det 97 land og territorier der de hadde pågående smitteoverføring av malaria [10]. I kartet nedenfor (Figur 2), kan vi se områdene med risiko for malariasmitte. Disse områdene er: Afrika, sør for Sahara, Sørøst-Asia og Sør- og Mellom-Amerika. Dette betyr at over 40 prosent av verdens befolkning lever med risiko for å bli smittet av malaria. Over 90 prosent av alle som er bærere av malariaparasittene lever i Afrika [12].



Figur 2: Utbredelsen av Malaria i 2000 og 2016 [13]

1.5 Forebyggende tiltak mot malaria

Det fins mange måter å dele inn preventive tiltak for å ha kontroll på malaria. En måte å dele det inn på er slik:

- Individuell beskyttelse
- Vektor kontroll
- Faktorer som reduserer parasitreservoar
- Medikamentprofylakse og suppresjon av malaria infeksjon
- Sosial deltagelse
- Helsesystem [2]

Når vi tenker på individuell beskyttelse, mener vi tiltak som reduserer kontakt mellom menneske og mygg. Slike tiltak kan være beskyttende klær, ulike beskyttelsesprodukter som er sprayet inn med insektdrepende midler og insektdrepende sprayer. Her kan vi trekke fram myggnett som et spesielt eksempel. Mellom 2004 og 2014 ble det det delt ut over 900 millioner myggnett i malariarammede land i Afrika sør for Sahara [4].

Vektorkontroll betyr faktorer som reduserer myggens/vektorens overlevelse. For å begrense vektorens overlevelse kan vi endre miljøet der myggen lever, bruke midler ute og inne som dreper både fullvoksne mygg og larver. Disse tiltakene vil redusere myggens utbredelse, overlevelse og tetthet.

Mennesket er det eneste reservoaret for de fem malariaparasittene. Vi kan derfor ved tidlig diagnostikk og behandling av akutt malaria eliminere malariaparasitter og forhindre videre smitte.

Medikamentprofylakse brukes enten ved gjentatt tilbakekomst av sykdommen og ved store epidemier. Det vil også være aktuelt å bruke medikamentprofylakse ved midlertidig opphold i områder med stor risiko for malaria.

Sosial deltagelse er viktig for å kunne lære familier og samfunn hvordan de best kan beskytte seg mot malaria, både når det gjelder hvordan de bygger sitt lokalsamfunn, hvordan hus er

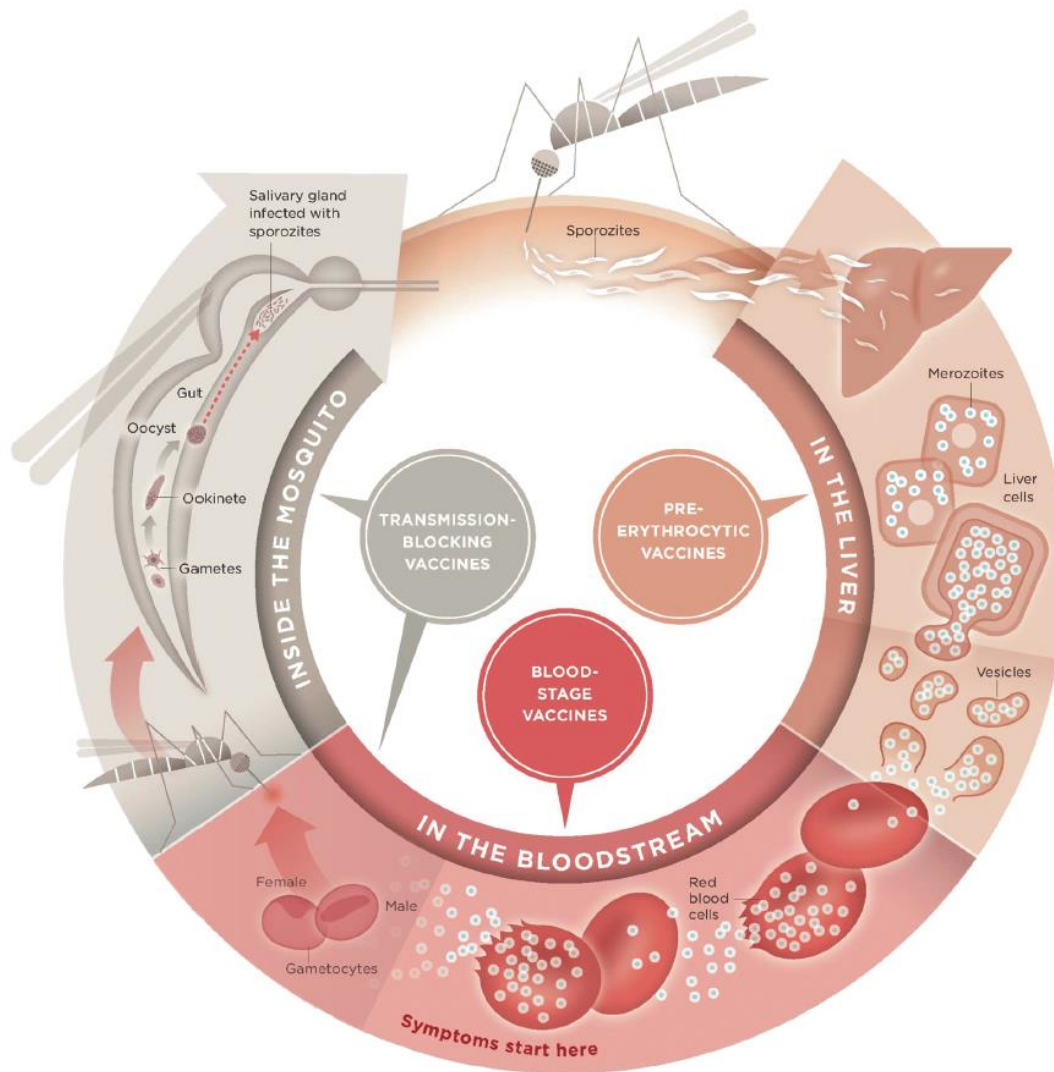
innredet og individets egne handlinger. Med riktig opplæring kan personer motiveres til å beskytte familien og redusere malariatilfellene.

Et godt utviklet helsesystem er viktig for å kunne effektivt behandle de som blir smittet, distribuere medikamenter og tilby andre preventive tiltak. Når det gjelder utvikling av vaksine, er dette et område som er i stor utvikling [14]. Etter at man i 2002 klarte å sekvensere hele genomet til *P. falciparum*, var man et skritt nærmere en vaksine [14].

I dag foreligger det tre ulike måter en malariavaksine kan virke på. Disse tre hovedtypene er: Preerytrocyttvaksine, blodfasevaksine og myggfasevaksine. Hvordan de virker kan du se på neste side.

En kort oppsummering av de ulike vaksinetypene:

- Preerytrocyttvaksinen virker på sporozoittene før de invaderer erytrocyttene. Denne vaksinetypen kan bli en god reisevaksine da den hindrer sporozoittene i å gi sykdom ved at den inneholder antistoff mot disse.
- Blodfasevaksine har antistoff mot enten merozoittene eller mot malariaantigen på overflaten til de malariainfiserte erytrocyttene. Denne vaksinetypen hindrer videre utvikling av sykdom og smitte.
- Myggfasevaksine vil virke ved at en vaksinert person med sykdommen blir stukket av mygg. Myggen suger da opp både antistoff fra vaksinen og komplement sammen med malariaparasittene. Antistoff og komplement vil binde seg til gametocytene og hindre kjønnet formering. Denne vaksinetypen vil ikke forhindre sykdom og infeksjon hos de som vaksineres, men vil hindre spredning av sykdommen. Dette kan være viktig i lavendemiske områder for å stoppe videre smitteoverføring. Det kan også være en komponent i en multiantigenvaksine [15].



Breaking the cycle with vaccines (modified from Program for Appropriate Technology in Health–Malaria Vaccine Initiative).

Figur 3: Angrepunkt for de ulike malariavaksinene [16]

1.6 Kliniske studier

Nye medisiner og behandlingsmetoder må gjennom klinisk testing før de slippes ut på markedet. Denne kliniske testingen, deles inn i fire faser.

Fase en- – test på toleranse av legemidlet

Dette er første gang et produkt utprøves på mennesker. Her er det viktig å undersøke dose-toleranse, farmakokinetikk og interaksjoner til produktet. Behandlingen er kortvarig og inneholder oftest en studiepopulasjon på 10-80 frivillige. Hvis resultatene er lovende går produktet videre til testing i fase to [17, 18].

Fase to – terapieffekt og dosetilpasning

Målene i denne fasen er å bestemme produktets virkning og sikkerhet. Oftest er det 100-300 pasienter som deltar. Man ønsker å finne riktig dose, lengde av behandling og hvordan produktet skal tas. Studietiden er kort og det er ofte surrogatendepunkter [17-19].

Fase tre - Terapeutisk bekreftende studier.

I denne fasen ser man på virkning og sikkerhet i pasientgruppen som har nytte av produktet. Her undersøkes det også bivirkninger og kostnad-nytte. Studiene har harde (kliniske) endepunkt slik som død og sykdom. Studiepopulasjonen er på 100-3000 pasienter og har gjerne en lengre varighet enn tidligere faser. Etter denne fasen kan man søke om myndighetsgodkjenning av produktet [17-19].

Fase fire – Terapeutisk bruk

Etter at produktet har fått myndighetsgodkjenning og er lansert på markedet, vil det fortsatt samles inn data om sikkerhet og effekt. Dette er viktig fordi det kan være uforutsette langtidseffekter man ikke har sett ved fase tre studier. Fase fire studier kan også være helseøkonomistudier [19].

2.0 Hensikt med studien

Malaria utgjør i dag et stort helseproblem, og tar livet av omtrent 1,3 millioner mennesker hvert år [12]. For å kunne forhindre disse dødsfallene, er preventive tiltak viktig. Det eneste varige tiltaket er vaksine, da eksempelvis myggspray og myggnett er midlertidige og ikke sikre. Dette betyr at en fungerende vaksine vil kunne være en viktig del i bekjempelsen av malaria.

Det er vanskelig å holde seg oppdatert over fremskritt som blir gjort i vaksineforskningen. Derfor er det viktig å utarbeide en oversikt over dette temaet, slik at allmennleger og andre interesserte kan få en samlet og helhetlig oversikt over vaksineforskningen.

Malaria blir en mer og mer aktuell problemstilling i Norge. Dette gjør denne studien aktuell. Økt innvandring er hovedårsaken til dette.[20] *P. falciparum* er den viktigste årsaken til malign malaria og er den ledende malariainfeksjonen i Afrika. Derfor er det viktig å kjenne til klinikk og preventive tiltak når innvandrere med afrikansk opprinnelse vil reise ned til Afrika, selv om de har vært immune tidligere. Dette fordi man mister immuniteten etter en periode utenfor det endemiske området. En annen vesentlig gruppe er de som skal til Afrika på lengre eller kortere turer som turister eller feltarbeidere. Det er viktig å vite hvilke råd man skal gi personer som reiser i disse områdene med tanke på profylaktiske tiltak mot malaria og på sikt vaksinerings mot malaria.

Målet med studien er derfor å gi en samlet oversikt over status for utvikling av vaksine mot malaria forårsaket av *Plasmodium falciparum*.

3.0 Metode

Studien er en systematisk gjennomgang av litteratur som er blitt publisert i tidsrommet Juni 2006 til Juni 2016. Studien handler om utvikling av vaksine mot malaria forårsaket av *Plasmodium falciparum*.

3.1 Søkekriterier:

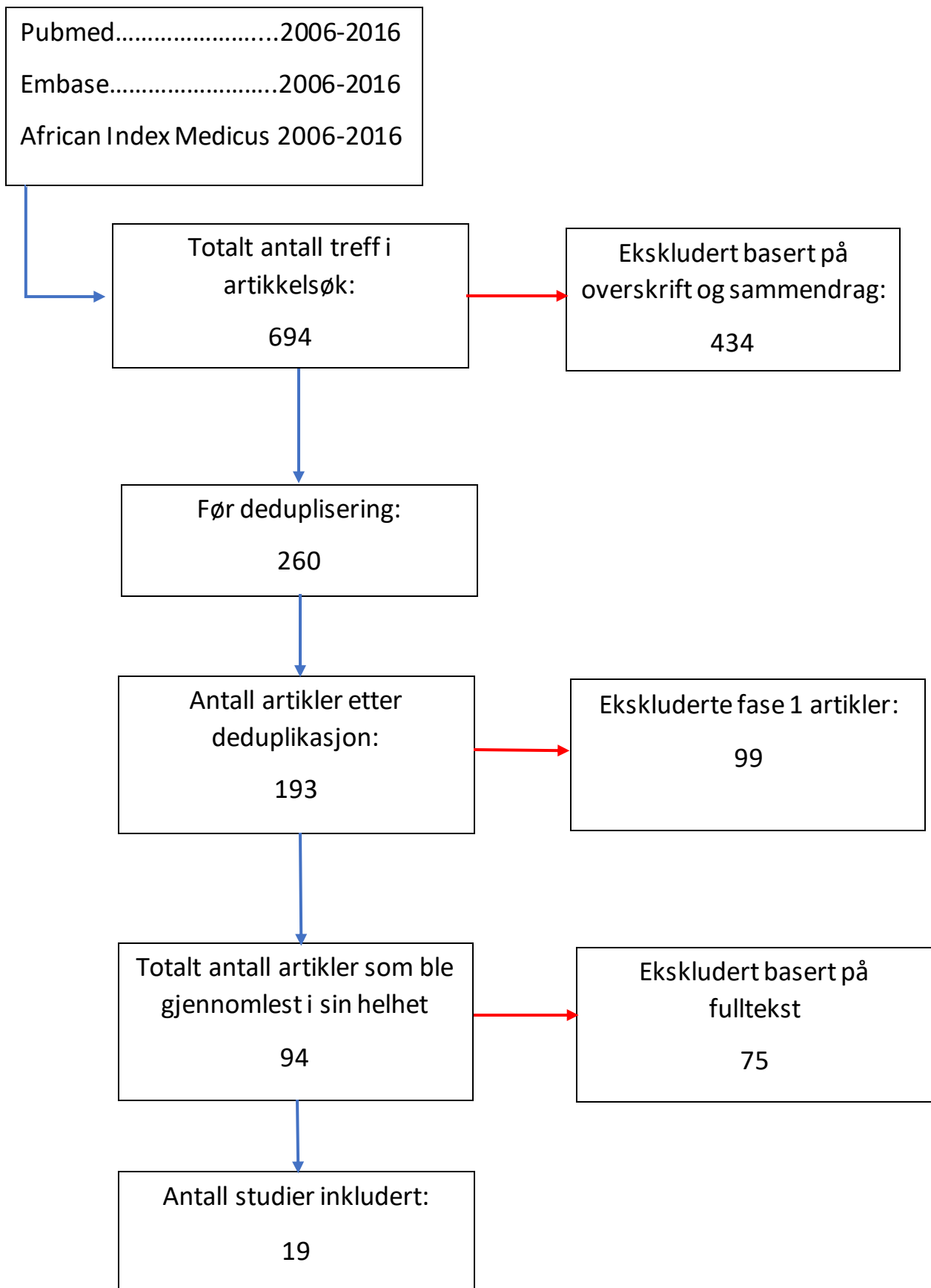
Systematiske søk ble utført i de tre databasene Pubmed, Embase og African Index Medicus som vist i figur 4 og tabell 1. Søkene ble planlagt for å få med kliniske studier som omhandler utvikling av vaksine mot *Plasmodium falciparum*. Basert på lesing av overskrifter og sammendrag ble artikler valgt ut og gjennomlest i sin helhet.

To søk ble gjennomført i PubMed. Første søk med Mesh-Termen "Malaria Vaccines"[Mesh] og filter på publikasjonstype: «Clinical trials» og publikasjonsdato: 2006/06/01 til 2016/06/30.

Det andre søket i Pubmed var et fritekstsøk «Malaria AND Vaccine*», der artikler publisert fra 1. januar 2016 til Juni 2016 ble inkludert. For å filtrere søket til kliniske studier, ble det brukt et fritekstsøk for «clinical trial» basert på "Search Filters for Various Databases: PubMed" [21] utgitt av The University of Texas. Hele søket er beskrevet i appendiks I (*Fritekstsøk PubMed*)

Søkeprosessen for Embase er illustrert i appendiks II (Oversikt over søket i Embase).

I African Index Medicus (AIM) ble søkeordene (Malaria\$ OR Malarial\$) AND (Vaccine\$ OR immunization\$ OR immunisation OR inoculation OR vaccination) brukt som nøkkelord i avansert søkefunksjon.



Figur 4: Flytdiagram over søk i databaser

Tabell 1: Søkeord og treff ved søk i databasene

Søkeord:	Pubmed	Embase	AIM
"Malaria Vaccines"[Mesh]	163		
Appendiks I	15		
Appendiks II		507	
(Malaria\$ OR Malaria\$) AND (Vaccine\$ OR immunization\$ OR immunisation OR inoculation OR vaccination)			9
Totalt antall treff:	178	507	9

3.2 Inklusjonskriterier

Artikler som er publisert fra og med juni 2006 til og med juni 2016 ble inkludert. Kun artikler som var skrevet på engelsk eller et skandinavisk språk ble inkludert. Kliniske studier utført på mennesker og som omfattet vaksine mot *Plasmodium falciparum* ble inkludert. Studiene måtte ha klinisk malaria som et endepunkt for å bli inkludert.

3.3 Eksklusjonskriterier

Artikler publisert før juni 2006 og etter juni 2016 ble ekskludert. Artikler som ikke var tilgjengelig på engelsk eller skandinavisk språk ble også ekskludert. Oversiktsartikler ble ekskludert for ikke å bruke data fra en studie flere ganger.

3.4 Duplikatsøk

Kildehånderingsprogrammet Endnote X7 ble brukt til å håndtere artikkeltreffene. For å forenkle prosessen med duplikatsøk ble søkefunksjonen «Find Duplicates» brukt. Det ble utført systematisk fjerning av duplikater etter oppskrift beskrevet i «De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote» [22].

3.5 Fase 1 studier

Fase 1 og 1/2A studier ble ikke gjennomlest. Grunnen er at disse studiene sier veldig lite om faktisk effekt av en vaksine. Hvis vaksinen viser at den er trygg og kan ha en effekt i fase 1 eller 1/2A, vil vaksinen gå videre til utprøving i fase 2. Når bare fase 2 og fase 3 tas med, er studien mer oversiktlig og gir et mer korrekt svar for hvor langt man er kommet i utviklingen av en vaksine.

3.6 Endepunkt: Klinisk Malaria

Bare studier der en av endepunktene var klinisk malaria ble tatt med i studien. Dette for å lettere kunne sammenligne artiklene.

3.7 Tabellfremstilling

De inkluderte artiklene er lagt inn i tabell 2. Oversikten er inndelt etter vaksintyper. Vaksinene står i kronologisk rekkefølge, der den nyeste artikkelen står først. I tillegg til resultatene er det satt av en egen kolonne i tabellen til eventuelle tilleggs kommentarer til artiklene.

4.0 Resultat

Nitten artikler ble inkludert i studien. Artiklene er framstilt i Tabell 2. Hver artikkel har fått sitt unike nummer og de er inndelt etter vaksinetype. Innenfor hver vaksinetype er studiene framstilt i kronologisk rekkefølge, der den nyeste artikkelen står først. Tabellen under viser hvilket år artikkelen er utgitt, hvilken klinisk fase studiene er i, samt studiepopulasjon. Studiepopulasjonen angir antall personer, alder ved studiestart og hvilke(t) land studien er utført.

Konklusjonen i tabellen tar kun for seg antall vaksinedoser og resultatene av effektiviteten for reduksjon av klinisk malaria. Bivirkningsprofil, antistofføkning i blod eller lignende er ikke nevnt i tabellen. Dette er gjort for å gjøre innholdet i tabellen mer oversiktlig og mest mulig sammenlignbart. Kommentarer har fått en egen kolonne til ev. tilleggs kommentarer. Her er oppfølgingstiden nevnt spesielt.

Bare studier med reduksjon av klinisk malaria som effektivitetsmål har blitt inkludert. Klinisk malaria har blitt registrert ved både aktiv og passiv overvåking. Passiv overvåking betyr at syke barn oppsøkte helsestasjoner og oppfylte kriteriene for klinisk malaria. Aktiv overvåking har blitt gjennomført ved at alle barn ved gitte tidspunkt har blitt undersøkt for malaria.

Som beskrevet tidligere kan malariavaksiner deles inn i preerytrocytt-, blodstadi-, og myggfasevaksiner. Tabellen nedenfor er inndelt i vaksinehovedtyper. RTS og ME-TRAP er preerytrocyttvaksiner. GMZ2, FMP2 og FMP1 er blodstadietvaksiner. [23]

Tabell 2- Samleskjema over artikler

RTS-vaksiner					
Art. nr.	År	Fase	Studiepopulasjon*	Konklusjoner	Kommentarer
1[24]	2016	2	447 5-17 mnd gamle barn i Kenya Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> Tre-dose vaksinerings var først effektiv mot klinisk malaria Over tid sank effektiviteten til nær ingen effekt Etter fem år ble det observert dårligere effekt av vaksinen enn hos naturlig immuniserte i områder med høy insidens av Malaria 	Oppfølgingstiden var 7 år
2[25]	2015	3	8922 5-17 mnd gamle barn og 6537 6-12 uker gamle barn i Burkina Faso Ghana Gabon Kenya Malawi Mosambik Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> En booster dose ved 20 mnd, forlenget effekten mot klinisk malaria for begge aldersgrupper 	Er en oppfølgingsstudie av artikkel nr. 3, 6 og 8 Oppfølgingstiden var 48 mnd for 5-17 mnd gamle barn og 38 mnd for barn 6-12 uker gamle
3[26]	2014	3	8923 5-17 mnd gamle barn og 6537 6-12 uker gamle barn i	<ul style="list-style-type: none"> Vaksinen forhindret mange tilfeller av klinisk og alvorlig malaria over 18 mnd etter tredje vaksinedose 	Er en oppfølgingsstudie av art. nr. 6 og 8 Oppfølgingstiden var 18 mnd

			Burkina Faso Ghana Gabon Kenya Malawi Mosambik Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> • Best effekt ble vist i områder med høyest insidens av malaria • Effekten var høyest i den eldste aldersgruppen 	
4[27]	2013	2	320 5-17 mnd gamle barn i Kenya	<ul style="list-style-type: none"> • Effekten av tre doser vaksine, gikk ned over tid • Effekten var lavere i områder med høy eksponering av malaria • Etter 4 år var effekten på 16,8% 	Er en oppfølgingsstudie av art, nr. 12 Oppfølgingstiden var 48 mnd
5[28]	2013	2	340 6-10 uker gamle barn i Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> • Det var reduksjon i nivå av beskyttelse etter 18 mnd (26,7%), sammenlignet med 12 mnd etter tredje dose av vaksine (50,7%). • Det er trygt å gi vaksinen sammen med andre vaksiner i barnevaksineprogram (EPI) 	Oppfølging fra 9.-20. mnd Bygger på art. nr 13
6[29]	2012	3	6537 6-12 uker gamle barn i Burkina Faso Ghana Gabon	<ul style="list-style-type: none"> • Vaksinen gitt som tre doser og sammen med EPI vaksiner, gir en beskjeden beskyttelse (31%) 	Oppfølgingstiden var 12 mnd

			Kenya Malawi Mosambik Tanzania	mot malaria for spedbarn	
7[30]	2011	2	511 6-10 uker gamle barn i Gabon Ghana Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> • Vaksinereregime ved 0, 1 og 2 mnd gir bedre effekt enn ved 0, 1 og 7 mnd • Effekten går ikke ned over tid 	Oppfølgingstiden var 19 mnd
8[31]	2011	3	6000 5-17 mnd gamle barn i Burkina Faso Ghana Gabon Kenya Malawi Mosambik Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> • Vaksine gitt i tre doser, reduserte tilfellene av klinisk og malign malaria til halvparten 	Oppfølgingstiden var 12 mnd
9[32]	2009	2	2022 1-4 år gamle barn i Mosambik	<ul style="list-style-type: none"> • Vaksinen gitt i tre doser, hadde effekt hele studieperioden • Vaksineeffekten gikk ned over tid • Vaksinen reduserte sykdomsbyrden med omtrent 25% 	Oppfølgingstiden var 45 mnd
10[33]	2009	2	255 personer 18-35 år i Kenya	<ul style="list-style-type: none"> • Tre doser RTS/AS01B ga 30% effekt • Tre doser RTS/AS02A ga 32% effekt 	Oppfølgingstiden var 6 mnd Det ble testet to ulike varianter av vaksinen

11[34]	2009	2	417 1-4 år gamle barn i Mosambik	<ul style="list-style-type: none"> • Effekten av vaksinen gitt i tre doser, var etter 6 mnd 35,4% • Effekten sank senere i oppfølgingsperioden til 9% 	Oppfølgingstiden var 21 mnd
12[35]	2008	2	894 5-17 mnd gamle barn i Kenya Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> • Vaksinen gitt i tre doser, var effektiv mot klinisk malaria 	Oppfølgingstiden var 8 mnd
13[36]	2008	2	340 8 uker gamle barn i Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> • Vaksinen gitt i tre doser, reduserte tilfellene av malariainfeksjon 	Oppfølgingstiden var 9 mnd
14[37]	2007	2	214 spedbarn i Mosambik	<ul style="list-style-type: none"> • Vaksinen gitt i tre doser, hadde ikke signifikant reduksjon av infeksjon ved studieslutt 	Oppfølgingstiden var 6 mnd
GMZ2-vaksiner					
15[38]	2016	2	1849 12-60 måneder gamle barn i Burkina Faso Gabon Ghana Uganda	<ul style="list-style-type: none"> • GMZ2 gitt i tre doser reduserte tilfellene av malaria • For at vaksinen skal få en samfunnsmessig betydning må effekten forbedres. 	Oppfølgingstiden var 6 mnd
ME-TRAP-vaksiner					
16[39]	2015	2	121 18-50 år gamle menn i Kenya	<ul style="list-style-type: none"> • Vaksinen gitt i to ulike doser var delvis effektiv 	Oppfølgingstiden var 8 uker etter siste dose Malaria påvist ved PCR-analyse

17[40]	2007	2	387 1-6 år gamle barn i Kenya	<ul style="list-style-type: none"> • Vaksinen gitt i to doser viste ingen effekt 	Oppfølgingstiden var fra 9. til 18. mnd Det ble gitt to litt forskjellige typer av vaksinen
FMP2-vaksiner					
18[41]	2013	2	400 1-6 år gamle barn i Mali	<ul style="list-style-type: none"> • Vaksinen gitt i tre doser ga ikke signifikant malariabeskyttelse 	Oppfølgingstiden var 6 mnd
FMP1-vaksiner					
19[42]	2009	2	400 12-47 mnd gamle barn i Kenya	<ul style="list-style-type: none"> • Vaksinen gitt i tre doser beskyttet ikke mot episoder av malaria • Den reduserte ikke det totale antallet av klinisk malaria 	Oppfølgingstiden var 6 mnd

*Alder er ved studiestart

Det er vanskelig å sammenligne studie for studie. Grunnen for dette, er at studiepopulasjon og oppfølgingstid varierer mye. Artikkelen med kortest oppfølgingsperiode har en oppfølgingstid på 8 uker [39] og artikkelen med lengst oppfølgingstid er på 7 år [24]. Noen studier bygger også på hverandre slik som artikkel nummer 2 følger opp artikkel nummer 3, 6 og 8. Dette er årsakene til at det ikke sammenlignes studie for studie, men at det fokuseres på tendenser.

17 av studiene er gjort på barn [24-32, 34-38, 40-42], som er en av de mest sårbare gruppene for malariadødelighet. Alle studiene i tabell 2 er utført i land i Afrika, sør for Sahara. Dette er området som er endemisk for Plasmodium falciparum malaria.

Tabell 2 viser at det er RTS-vaksiner som har flest publiserte studier med 14 artikler [24-37]. Kun en av disse viser ikke effekt mot klinisk malaria [37]. Fem artikler om RTS-vaksiner [24, 27, 28, 32, 34] viser at effekten avtar over tid. En studie [30] viste at effekten ikke synker i løpet av oppfølgingsperioden. To studier avdekker at effekten av RTS-vaksine er lavere i områder med høy insidens av malaria [24, 27], mens en studie viste det motsatte [26]. RTS-vaksinen er den eneste vaksinen som har nådd fase 3 [26, 29, 31]. Artikkene fra fase 3, er alle fra samme studie, men presenterer ulike funn ved ulike oppfølgingstidspunkt.

Av de andre vaksinetypene, er det bare to artikler som viser effekt. Dette er GMZ2 [38] og den den nyeste artikkelen for ME-TRAP [39].

5.0 Diskusjon

5.1: Oppsummering

Denne litteraturstudien har undersøkt hvor langt man er kommet i utviklingen av en vaksine mot *Malaria falciparum*. Det har bare blitt inkludert fase 2- og fase 3 studier som har klinisk malaria som endepunkt. Et viktig poeng er at 17 av 19 studier ble utført på barn i malariaendemiske områder. Dette betyr at studiene er gjort på den mest sårbare gruppen i riktig miljø.

Artiklene kan ikke direkte sammenlignes med hverandre. Derfor er det mer interessant å se på antall artikler innen hver vaksinekategori. Her ser vi at RTS-vaksinen er i en særstilling, og denne er kommet lengst i kliniske studier. De andre vaksinene belyser at det forskes på ulike vaksinestrategier og at det bare er preerytrocytt-, og blodstadietvaksiner som er kommet til klinisk utprøving i fase 2 eller 3. De som kun har kommet til fase 2 kan kanskje nå fase 3 innen noen år, men de vil i så fall ikke bety noe for malariautryddelse i nær framtid.

Som nevnt over viser studien at det er flest artikler publisert (14) på preerytrocyttvaksinen RTS. Resultatene fra RTS-vaksinen virker lovende, og det er den eneste vaksinetypen som er kommet til fase 3. Det er derimot 5 artikler som sier at effekten av vaksinen faller over tid, målt mot barn som er naturlig immunisert. Dette kan tyde på at RTS-vaksinen kan brukes som et supplement til dagens generelle malariapreventive tiltak og ikke vil kunne stoppe malariaepidemien alene. Vi må derfor arbeide for at de andre vaksinene utvikles og oppnår positive resultater i en ev. fase 3 studie. Den endelige løsningen vil kanskje være en malariavaksine sammensatt av flere virkningsstoff/komponenter, men så langt har ikke utviklingen kommet.

5.2: Forskjellig måling av effekt

Denne litteraturstudien har sett på effekt definert som reduksjon av klinisk malaria. Det er viktig å stille spørsmålet, om klinisk malaria som endepunkt er den mest korrekte måten å besvare problemstillingen på. Det finnes andre måter å måle virkningen av en vaksine. Dette kan f.eks. være økning av antistoffer i blod, eller ingen parasitemi ved eksponering for malaria-mygge. Bivirkningsprofil er også relevant for å kunne si om en vaksine kan brukes. Bivirkninger testes spesielt i fase 1 studier, men det registreres også i fase 2 og 3.

En fordel ved å benytte klinisk malaria som endepunkt, er at studiene da må gjøres i malariaendemiske områder. Studien gjøres ved at intervensjonsgruppen får vaksine og kontrollgruppen ikke vaksineres. På den måten får en studert eventuell reduksjon av klinisk malaria hos de som vaksineres sammenlignet med kontrollgruppen som immuniseres naturlig av malariaeksponering i det aktuelle område. Dette betyr at vaksinen blir testet på riktig populasjon med tanke på hvem som først og fremst har behov for dette tiltaket. Det forhold at 17 av de 19 studiene omhandler barn, er også viktig med tanke på den sentrale målgruppa.

Reduksjon av klinisk malaria er det beste effektmål til å besvare problemstillingen. De andre målene for effekt er viktige i tidlig klinisk utprøving i mindre studiepopulasjoner og når personene som deltar i studien ikke eksponeres for malaria naturlig.

5.3 Feilkilder

En svakhet ved litteraturstudien er at det er få artikler inkludert. Dette gjør at en må være forsiktig med å trekke bastante konklusjoner. Av praktiske grunner knyttet til kapasitet, ble det bestemt at studier fra perioden juni 2006-juni 2016 skulle tas med. Dette, i tillegg til valg av en snever definisjon av effekt, gjorde at mange artikler måtte ekskluderes. Det kunne tenkes at man burde hatt en bredere effektdefinisjon i studien, for derved å kunne inkludert flere artikler. En tror ikke det ville være mye å oppnå ved å inkludere lengre tilbake i tid, da spørsmålet for litteraturstudien er «Hvor langt er man kommet i utviklingen av en vaksine mot malaria?»

Når problemstillingen for litteraturstudien legges til grunn, kan det være at målet for effektivitet blir feil. Som nevnt tidligere er det mange måter å måle effekt på som kunne sagt noe om hvor effektiv en vaksine er. Gode eksempler på dette er immunologiske forandringer etter vaksinerings eller at det ikke utvikles parasitemi etter kontrollert myggeksposering med malariainfisert mygg. Måling av effektiviteten til en vaksine kan endre seg på grunnlag av overvåkingen. Som tidligere nevnt, overvåkes populasjonen i studien både aktivt og passivt. Aktiv overvåking betyr at personene som deltar i studien kalles inn til undersøkelse ved gitte tidspunkt. Tidsrommet mellom undersøkelsene varierer fra studie til studie. Tiden mellom de faste undersøkelsene kan påvirke antall oppdagede malariatilfeller. Lang tid mellom undersøkelsene vil kunne gi et lavere antall malariatilfeller enn det som er reelt. Ved passiv overvåking oppsøker personene selv helsestasjon ved sykdom. Avstanden til helsestasjon kan være en faktor for antall oppdagede malariatilfeller.

Den farmasøytiske industrien står for utvikling av nye medisiner og vaksiner. Dette betyr at det er de som i stor grad bestemmer hva slags medisiner som utvikles og produseres, og i stor grad er det markedet og utsikter til profitt som bestemmer hva som produseres.

Det er f. eks. mer lønnsomt å utvikle medisiner som brukes i livslang behandling. Dette i motsetning til behandling av infeksjoner, da disse ofte trenger kun korte behandlinger. Et sentralt punkt med tanke på lønnsomhet, er hvorvidt den aktuelle populasjonen kan betale for behandlingen. Derfor er det mer lønnsomt å produsere medisiner for sykdommer i industrielle land enn i utviklingsland.

De som har mest nytte av utvikling av en malariavaksine, er ikke i den mest betalingsdyktige gruppen av mennesker. RTS-vaksinen som er kommet lengst, er en preerytrocyttvaksine. Som nevnt i innledningen kan denne også utvikles til en effektiv reisevaksine for turister. Man kan derfor spekulere på om dette har utgjort et ekstra motiv med tanke på utvikling, kontra blodstadi-, og myggfasevaksiner.

Som nevnt, kan økonomi og profittmotiv ha vært med på å styre prioriteringene og dette kan medføre at vaksiner som har vært like gode eller kunne bidratt på en bedre måte til utryddelse av malaria ikke har blitt forsket like mye på. Det vil i så fall kunne gi en seleksjonbias, ved at det blir publisert og forsket mest på den mest økonomisk lønnsomme vaksinen.

Litteraturstudien viser at RTS-vaksinen utgjør 14 av 19 artikler.

RTS-vaksinen er utviklet av GlaxoSmithKline (GSK) i samarbeid med PATH's Malaria Vaccine Initiative (PATH/MVI). PATH/MVI er et program etablert i 1999 for å øke utvikling av malariavaksiner. Visjonen for PATH/MVI er en verden fri for malaria. Utviklingen av RTS-vaksinen har mottatt støtte fra Bill and Melinda Gates foundation [43]. Avtale om pris er ikke gjort, men partene har sagt at de skal legge til rette for at vaksinen skal nå ut til barna som trenger det mest og at pris ikke skal være et hinder.

De sykeste barna inkluderes ikke i kliniske studier. Det er disse barna som kanskje trenger vaksinen mest og vi vet ikke hvordan vaksinen virker for denne mest sårbare gruppen. Dette kan bety at vaksinen ikke fungerer så godt som ønsket. Det er derimot gjort mange studier på barn generelt.

5.4 Hva sier WHO?

Malaria World Report for 2016, utgitt av WHO i desember 2016, tar opp alle sider med malaria forskning, behandling, preventive tiltak og økonomisk støtte. Under punktet vaksine skriver de at det er «mange nye forskningsprosjekt med fokus på utvikling av malariavaksine er på vei.» Den eneste vaksinen som har fullført fase 3 i kliniske studier er RTS-vaksinen. WHO har anbefalt at RTS-vaksinen skal bli implementert i en pilotstudie i tre til fem afrikanske land sør for Sahara [44].

Målet med pilotstudien er å skaffe informasjon om gjennomførbarhet, sikkerhet, dødelighet og samfunnsmessig innflytelse, for å kunne gi anbefalinger for bruk av vaksinen i en større skala i løpet av 3-5 års tid. De første vaksinasjonene er forventet å starte i 2018.

RTS blir vurdert til å være et tilleggsverktøy for malariakontroll i Afrika, som kanskje kan legges til, heller enn å erstatte kjernepakken av intervensjoner med tanke på forebygging, diagnostikk og behandling av malaria [44].

6.0 Konklusjon

Denne litteraturstudien har gitt en oversikt over hvor langt utviklingen av vaksiner mot *Malaria falciparum* har kommet, når en benytter reduksjon av klinisk malaria som mål for effekt.

RTS-vaksinen er den vaksinen med flest publiserte artikler og den eneste vaksinen som har nådd fase 3 i kliniske studier. Funnene i denne litteraturstudien er samstemte med WHO's som også konkluderer med at RTS-vaksinen er den eneste vaksinen som har nådd fase 3 og anbefalt at en pilotstudie skal starte med vaksinerings i 3 til 5 land i Afrika, sør for Sahara. Dette er forventet å starte i 2018. WHO mener at RTS-vaksinen vil bli et mer tilleggsverktøy for malariakontroll, og ikke den eneste løsningen.

For å kunne nå bærekraftmålet om å få en slutt på malariaepidemien i 2030, er man avhengig av å utvikle flere vaksiner som kan være med på å gi en varig immunisering. Utvikling av en sammensatt vaksine basert på flere virkestoffer kan være en fornuftig strategi.

Appendiks I

Fritekstsøk i Pubmed:

((((malaria AND vaccine*))) AND ("Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[TIAB] OR randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) OR ((single[TIAB] OR double[TIAB] OR doubled[TIAB] OR triple[TIAB] OR tripled[TIAB] OR treble[TIAB] OR treble[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])) Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2016/07/01

Appendiks II

Oversikt over søket I Embase

Søk 5 er et fritekstsøk for «clinical trial» basert på “Search Filters for Various Databases: PubMed” [21] utgitt av The University of Texas.

# ▲ Searches	Results
1 exp malaria vaccine/	5362
2 limit 1 to (clinical trial and y=2006 - 2016")	488
3 Malaria Vaccine.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]	5716
4 limit 3 to y=2016"	165
5 ("clinical trial" or "clinical trial, phase I" or "clinical trial, phase II" or "clinical trial, phase III" or "clinical trial, phase IV" or "controlled clinical trial" or "multicenter study" or "randomized controlled trial".pt. or double-blind method or clinical trials as topic or clinical trials, phase I as topic or clinical trials, phase II as topic or clinical trials, phase III as topic or clinical trials, phase IV as topic or controlled clinical trials as topic or randomized controlled trials as topic or early termination of clinical trials as topic or multicenter studies as topic or ((random?ea?adj7 trial") or (controlled adj3 trial") or (clinical adj2 trial") or (single or double) or tripl" or treat") and (blind" or mask*))i.ab.lvi. or ("4 arm" or "four arm")i.ab.lvi.	923083
6 limit 5 to y=2016"	58861
7 4 and 6	36
8 2 or 7	507

7.0 Referanseliste

1. Cox, F.E., *History of the discovery of the malaria parasites and their vectors*. Parasit Vectors, 2010. **3**(1): p. 5.
2. *Essential Malariology*. Fourth edition ed. 2002: Arnold.
3. *Stoppe spredningen av hiv/aids, malaria og andre dødelige sykdommer*. 2015; Available from: <http://globalis.no/Statistikk/FNs-tusenaarsmaal/6.-Stoppe-spredningen-av-hiv-aids-malaria-og-andre-doedelige-sykdommer>.
4. FN-SAMBANDET. *Status: Tusenårsmaal 6*. 2015 30/10/2015]; Available from: <http://www.fn.no/Tema/FNs-tusenaarsmaal/Stoppe-spredning-av-hiv-aids-malaria-og-andre-doedelige-sykdommer/Status-Tusenaarsmaal-6>.
5. UN. *Goal 3: Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages*. Available from: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/health/>.
6. Folkehelseinstituttet. *Malaria - veileder for helsepersonell*. 2015; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6493&Main_6157=6287:0:25,5499&MainContent_6287=6493:0:25,6833&Content_6493=6441:82817::0:6446:77::0:0.
7. Davidson, R., A. Brent, and A. Seale, *Oxford Handbook of Tropical Medicine*. Fourth edition ed. 2014: Oxford University Press.
8. Davidson, R., A. Brent, and A. Seale, *The malaria Life cycle*. 2014, Oxford University Press: Oxford Handbook of Tropical Medicine.
9. WHO. *Malaria in children under five*. 2015; Available from: http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/children/en/.
10. WHO. *Fact sheet on the World Malaria Report 2014*. 2015; Available from: http://www.who.int/malaria/media/world_malaria_report_2014/en/.
11. WHO. *Malaria in infants*. 2015; Available from: http://who.int/malaria/areas/high_risk_groups/infants/en/.
12. Lindstrand, A., et al., *Global Health, in An introductory textbook 4*. 2014, Studentlitteratur.
13. WHO, *Figure 1.1 Countries endemic for malaria in 2000 and 2016*. W.M. report, Editor. 2016.
14. Gardner, M.J., et al., *Genome sequence of the human malaria parasite Plasmodium falciparum*. Nature, 2002. **419**(6906): p. 498-511.
15. Plotkin, S.A., W.A. Orenstein, and P.A. Offit, *Vaccines*. Fifth edition ed. Vaccines. 2008: Saunders Elsevier.
16. Breman, J.G. and C.V. Plowe, *A malaria vaccine for control: More progress*. Journal of Infectious Diseases, 2009. **200**(3): p. 317-320.
17. legemiddelverk, S. 29.06.2016 29.06.2016; Available from: <https://legemiddelverket.no/godkjenning/klinisk-utproving/faser-i-legemiddelutvikling>.
18. Earl-Slater, A., *The Handbook of Clinical Trials and Other Research*. 2002: Radcliffe Medical Press.
19. *G19 Klinisk utprøving av legemidler*. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/160154>.
20. sentralbyrå, S. *Nøkkeltall for innvandring og innvandrere*. 2015; Available from: <http://www.ssb.no/innvandring-og-innvandrere/nokkeltall>.
21. The University of Texas. *Search Filters for Various Databases: PubMed*. Sep 15, 2016 8:51 AM [cited 2016; Available from: http://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters.
22. Bramer, W.M., et al., *De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote*. J Med Libr Assoc, 2016. **104**(3): p. 240-3.

23. WHO. *Global malaria vaccine pipeline*. 2016 [17.12.2016]; Available from: http://www.who.int/immunization/research/development/Global_malaria_vaccine_pipeline_2015Sep.pdf?ua=1.
24. Olotu, A., et al., *Seven-Year Efficacy of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine among Young African Children*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(26): p. 2519-29.
25. *Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial*. *Lancet*, 2015. **386**(9988): p. 31-45.
26. *Efficacy and safety of the RTS,S/AS01 malaria vaccine during 18 months after vaccination: a phase 3 randomized, controlled trial in children and young infants at 11 African sites*. *PLoS Med*, 2014. **11**(7): p. e1001685.
27. Olotu, A., et al., *Four-year efficacy of RTS,S/AS01E and its interaction with malaria exposure*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(12): p. 1111-20.
28. Abdulla, S., et al., *Randomized, controlled trial of the long term safety, immunogenicity and efficacy of RTS,S/AS02(D) malaria vaccine in infants living in a malaria-endemic region*. *Malar J*, 2013. **12**: p. 11.
29. Agnandji, S.T., et al., *A phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African infants*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(24): p. 2284-95.
30. Asante, K.P., et al., *Safety and efficacy of the RTS,S/AS01E candidate malaria vaccine given with expanded-programme-on-immunisation vaccines: 19 month follow-up of a randomised, open-label, phase 2 trial*. *Lancet Infect Dis*, 2011. **11**(10): p. 741-9.
31. Agnandji, S.T., et al., *First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(20): p. 1863-75.
32. Sacarlal, J., et al., *Long-term safety and efficacy of the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambican children*. *J Infect Dis*, 2009. **200**(3): p. 329-36.
33. Polhemus, M.E., et al., *Evaluation of RTS,S/AS02A and RTS,S/AS01B in adults in a high malaria transmission area*. *PLoS One*, 2009. **4**(7): p. e6465.
34. Guinovart, C., et al., *Insights into long-lasting protection induced by RTS,S/AS02A malaria vaccine: further results from a phase IIb trial in Mozambican children*. *PLoS One*, 2009. **4**(4): p. e5165.
35. Bejon, P., et al., *Efficacy of RTS,S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(24): p. 2521-32.
36. Abdulla, S., et al., *Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02D malaria vaccine in infants*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(24): p. 2533-44.
37. Aponte, J.J., et al., *Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double blind randomised controlled phase I/IIb trial*. *Lancet*, 2007. **370**(9598): p. 1543-51.
38. Sirima, S.B., et al., *A phase 2b randomized, controlled trial of the efficacy of the GMZ2 malaria vaccine in African children*. *Vaccine*, 2016. **31**.
39. Ogwang, C., et al., *Prime-boost vaccination with chimpanzee adenovirus and modified vaccinia Ankara encoding TRAP provides partial protection against Plasmodium falciparum infection in Kenyan adults*. *Sci Transl Med*, 2015. **7**(286): p. 286re5.
40. Bejon, P., et al., *Extended follow-up following a phase 2b randomized trial of the candidate malaria vaccines FP9 ME-TRAP and MVA ME-TRAP among children in Kenya*. *PLoS One*, 2007. **2**(8): p. e707.
41. Thera, M.A., et al., *A field trial to assess a blood-stage malaria vaccine*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(11): p. 1004-13.
42. Ogutu, B.R., et al., *Blood stage malaria vaccine eliciting high antigen-specific antibody concentrations confers no protection to young children in Western Kenya*. *PLoS One*, 2009. **4**(3): p. e4708.
43. GSK, T.P.M.V.I.o. *Fact sheet: RTS,S malaria vaccine candidate (Mosquirix™)*. 2016 [cited 2016 23.12.2016]; Available from:

http://www.malariavaccine.org/sites/www.malariavaccine.org/files/content/resource/files/RTSS%20vaccine%20candidate%20Factsheet_FINAL.pdf.

44. WHO, *2016 Malaria World Report*. 2016.