

VẮC-XIN PHÒNG, CHỐNG BỆNH SỐT RÉT

Nguyễn Đức Mạnh^{1*}, Trịnh Xuân Phú¹

TÓM TẮT

Hiện nay, một trong những giải pháp mang tính toàn cầu làm giảm tỉ lệ mắc và tử vong do sốt rét, tiến tới loại trừ sốt rét trên thế giới đã và đang được nghiên cứu là vắc-xin phòng, chống sốt rét. Trải qua hơn 60 năm tìm kiếm và phát triển, nhiều loại vắc-xin sốt rét nhằm vào các giai đoạn phát triển khác nhau của kí sinh trùng sốt rét đã được đề xuất, nghiên cứu, thử nghiệm, bước đầu mang lại hiệu quả thiết thực. Đến nay, Tổ chức Y tế thế giới đã phê duyệt vắc-xin sốt rét RTS,S/AS01 RTS,S (Mosquirix™) và R21/Matrix-M, đồng thời khuyến cáo đưa vào sử dụng trong cộng đồng. Tổ chức Y tế thế giới cũng khuyến khích các nhà khoa học tìm hiểu, phát triển các loại vắc-xin khác nhau nhằm đạt được những mục tiêu về phòng, chống sốt rét toàn cầu vào năm 2030.

Từ khóa: Vắc-xin sốt rét, vắc-xin ứng viên, giai đoạn thử nghiệm.

ABSTRACT

Currently, one of the global solutions to reduce the incidence and mortality due to malaria and ultimately eliminate malaria worldwide is malaria prevention vaccines. After more than 60 years of research and development, several malaria vaccines targeting different stages of the malaria parasites have been proposed, researched, and tested, with initial practical effectiveness. The World Health Organization (WHO) has approved the RTS, S/AS01 (Mosquirix™), and R21/Matrix-M malaria vaccines and recommended their use in communities. The WHO also encouraged scientists to explore and develop various vaccines to achieve global malaria prevention and control goals by 2030.

Keywords: Malaria vaccine, candidate vaccine, trial stages.

Chịu trách nhiệm nội dung: Nguyễn Đức Mạnh, Email: lailanphuong166@yahoo.com

Ngày nhận bài: 07/11/2023; mời phản biện khoa học: 12/2023; chấp nhận đăng: 12/3/2024.

¹Viện Y học dự phòng Quân đội.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), ước tính gần một nửa dân số trên thế giới có nguy cơ mắc bệnh sốt rét. Năm 2021 có 247 triệu ca mắc mới sốt rét và 619.000 ca tử vong ở 84 quốc gia lưu hành sốt rét. Trong đó, khu vực châu Phi chịu ảnh hưởng nặng bởi bệnh sốt rét, chiếm khoảng 95% tổng số ca sốt rét (234 triệu ca) và 96% tổng số ca tử vong do sốt rét (593.000 trường hợp) trên toàn thế giới. Gần 80% số ca tử vong do sốt rét ở khu vực châu Phi là trẻ em dưới 5 tuổi.

Theo báo cáo tại Việt Nam, từ tháng 01/2023 đến hết tháng 9/2023, cả nước ghi nhận 354 trường hợp mắc bệnh sốt rét tại 29 tỉnh, thành phố, tăng 10,6% so với cùng kì năm 2022. Đặc biệt, ghi nhận số mắc sốt rét tăng cao tại huyện Mường Tè (tỉnh Lai Châu), huyện Khánh Vĩnh (tỉnh Khánh Hòa) và đang có nguy cơ lan rộng sang các tỉnh khác trong khu vực. Bên cạnh đó, một số tỉnh, thành phố đạt tiêu chí loại trừ bệnh sốt rét cũng đã ghi nhận các trường hợp bệnh sốt rét ngoại lai.

Đứng trước tình hình sốt rét hiện nay, WHO nói chung và Bộ Y tế Việt Nam nói riêng đã có những khuyến cáo kịp thời, mang tính chiến lược nhằm

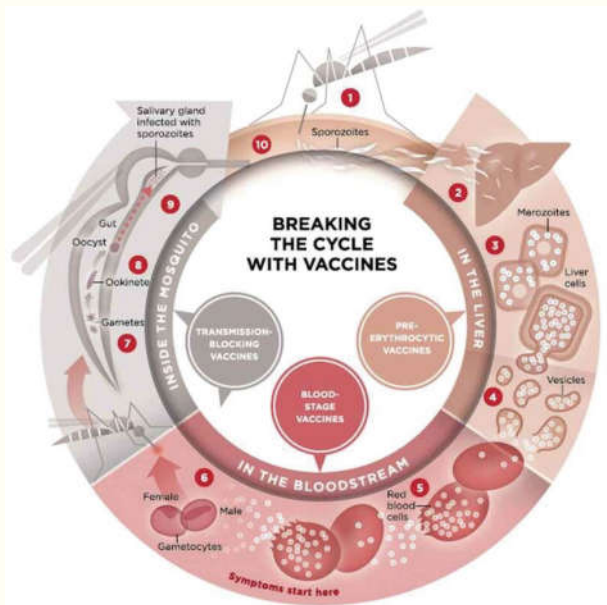
ngăn chặn sự bùng phát, lây lan của bệnh dịch này, hướng tới mục tiêu loại trừ bệnh sốt rét vào năm 2030 một cách bền vững. Một trong những biện pháp can thiệp mới mà WHO kì vọng là việc phát triển và triển khai các loại vắc-xin sốt rét mới. Đây sẽ là một trong những "chìa khóa" để đạt được các mục tiêu loại trừ sốt rét toàn cầu vào năm 2030.

Phát triển vắc-xin phòng, chống bệnh sốt rét đã và đang được các nhà khoa học nghiên cứu, phát triển hơn 60 năm nay, với nhiều ý tưởng, nhằm vào các giai đoạn phát triển khác nhau của kí sinh trùng sốt rét và trải qua những thử nghiệm mang tính khoa học. Cho đến nay, các nhà nghiên cứu đã và đang từng bước đưa ra những loại vắc-xin an toàn, hiệu quả, có tính ứng dụng cao, đồng thời giảm thiểu được chi phí.

Ngày 6/10/2021, WHO đã phê duyệt vắc-xin sốt rét (RTS,S/AS01), vắc-xin kí sinh trùng đầu tiên (RTS,S - còn gọi là Mosquirix™) được sử dụng rộng rãi. Đến nay, có nhiều loại vắc-xin sốt rét đang được tiếp tục nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng ở các giai đoạn. Trong đó, có hai loại vắc-xin được WHO khuyến cáo sử dụng (RTS,S và R21/Matrix-M).

2. CÁC LOẠI VẮC-XIN SỐT RÉT TRIỀN VỌNG

Việc phát triển một loại vắc-xin an toàn, hiệu quả, chi phí thấp rất quan trọng trong việc kiểm soát và loại trừ bệnh sốt rét. Theo WHO, Chương trình Phát triển Liên hiệp quốc và Ngân hàng Thế giới xác định, phát triển vắc-xin sốt rét là một trong 3 ưu tiên hàng đầu. Hiện nay, các nhà khoa học đang tập trung nghiên cứu vắc-xin có thể làm giảm thiểu tối đa tác hại của 2 loại kí sinh trùng sốt rét (*P. falciparum* và *P. vivax*). Các nhà khoa học, các chuyên gia hàng đầu thế giới về sốt rét đã có nhiều cách tiếp cận khác nhau, nhằm tạo ra loại vắc-xin khác nhau, như vắc-xin nhắm vào toàn bộ cơ thể, vắc-xin sống giảm độc lực, vắc-xin biến đổi gen, vắc-xin tiểu đơn vị... Trên thực tế, nhiều nghiên cứu đã gặp những khó khăn, thách thức và chưa đạt được những kì vọng đặt ra. Những năm gần đây, một số nghiên cứu điều tra tác dụng của vắc-xin P.f sporozoite (SPZ) cho thấy khả năng bảo vệ, tính an toàn ở người, song những đòi hỏi khắt khe về tính an toàn, tính hiệu quả và tính kinh tế đối với một loại vắc-xin vẫn là những thách thức đối với các nhà khoa học.



Hình 1. Tác động của vắc-xin sốt rét tới vòng đời của kí sinh trùng sốt rét.

Theo WHO, hiện nay, những ứng viên cho vắc-xin sốt rét nhằm vào các giai đoạn khác nhau của vòng đời kí sinh trùng, như vắc-xin giai đoạn tiền hồng cầu, vắc-xin giai đoạn máu, vắc-xin ngăn chặn lây truyền và vắc-xin dành cho phụ nữ có thai đang được thử nghiệm lâm sàng ở các giai đoạn khác nhau... Đặc biệt, trong năm 2021 và 2023, WHO phê duyệt và khuyến cáo sử dụng 2 loại vắc-xin sốt rét là RTS,S/AS01 RTS,S (còn được gọi là Mosquirix™ - tháng 10/2021) và R21/Matrix-M

(tháng 10/2023). Cả 2 loại vắc-xin này đều được chứng minh là an toàn và hiệu quả trong việc ngăn ngừa bệnh sốt rét ở trẻ em. Khi được triển khai rộng rãi, sẽ có tác động lớn đến việc bảo vệ sức khỏe cộng đồng.

3. VẮC XIN *P. FALCIPARUM* ĐÃ ĐƯỢC WHO PHÊ CHUẨN

3.1. Vắc-xin RTS,S/AS01 (Mosquirix™)

RTS,S là một vắc-xin tái tổ hợp gồm *P. falciparum* circumsporozoite protein (CSP) từ giai đoạn tiền hồng cầu. Vắc-xin này được phát triển bởi Tập đoàn Sáng kiến vắc-xin chống bệnh sốt rét PATH (MVI) và Công ty Dược Glaxo-Smith-Kline (GSK), dưới sự hỗ trợ của Quỹ Bill và Melinda Gates. Đây là loại vắc-xin đầu tiên được WHO chấp thuận (tháng 10/2021) và khuyến cáo sử dụng cho các đối tượng trẻ em dưới tên gọi là Mosquirix. Vắc-xin RTS,S sử dụng các gen từ protein ngoài của kí sinh trùng *P. falciparum* và kháng nguyên bề mặt “S” của virus viêm gan B, cộng thêm tá chất hóa học để tăng đáp ứng miễn dịch. Kháng nguyên CSP kích thích cơ thể sinh ra các kháng thể có khả năng ngăn ngừa sự xâm nhập của kí sinh trùng sốt rét vào tế bào gan và tạo ra đáp ứng tế bào có thể phá hủy các tế bào gan bị nhiễm.



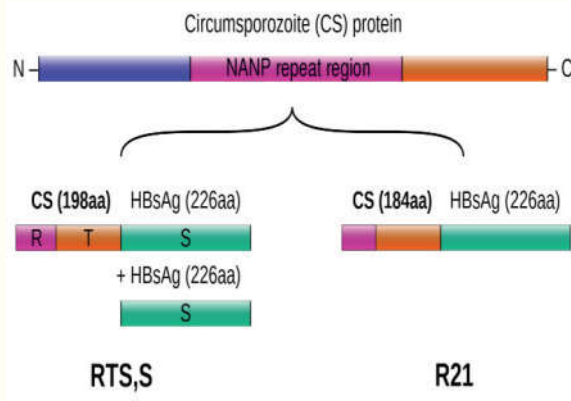
Hình 2. Vắc-xin sốt rét đầu tiên được WHO phê chuẩn (vắc-xin RTS,S).

Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 của vắc-xin RTS,S (năm 2013) thấy số ca mắc bệnh ở trẻ nhỏ giảm gần 50%, ở trẻ sơ sinh khoảng 25%, tỉ lệ nhập viện do sốt rét nặng giảm khoảng 30%. Đối với trẻ dưới 2 tuổi, cần tiêm ít nhất 3 liều vắc-xin RTS,S. Do khả năng miễn dịch của RTS,S giảm dần theo thời gian, nên cần tiêm nhắc lại mũi thứ 4 (kéo dài khả năng bảo vệ thêm từ 1-2 năm). Vì thực tế trên, WHO đã đưa ra khuyến cáo sử dụng vắc-xin RTS,S cho trẻ em ở lứa tuổi từ 5 tháng tuổi, đó là tiêm bắp 0,1 ml/liều; trong đó, 3 liều đầu, mỗi liều cách nhau 1 tháng, liều thứ tư sau khi sử dụng liều thứ ba 1 năm.

Nhìn chung, RTS,S là loại vắc-xin dung nạp tốt và cũng có các tác dụng không mong muốn như các vắc-xin khác được dùng cho trẻ nhỏ, như đau, sưng tấy tại chỗ tiêm, mệt mỏi, sốt và có thể có những trường hợp sốt cao dẫn đến co giật. Tuy nhiên, các biểu hiện này sẽ giảm dần và khỏi hẳn không để lại di chứng.

3.2. Vắc-xin R21/Matrix-M

Tính đến thời điểm này, R21/Matrix-M là vắc-xin đầu tiên đáp ứng mục tiêu của WHO và được cho là vắc-xin có tác dụng hiệu quả nhất (các thử nghiệm ban đầu cho kết quả đạt 77%). Dưới sự hợp tác của Viện Jenner thuộc Đại học Oxford, Viện Nghiên cứu Y khoa Kenya, Trường Y học Nhiệt đới và Vệ sinh Luân Đôn, Novavax và Viện Huyết thanh Ấn Độ thì vắc-xin R21/Matrix-M được WHO phê duyệt và khuyến cáo đưa vào sử dụng hồi tháng 10/2023. Vắc-xin R21/Matrix-M cũng giống RTS,S - là vắc-xin tái tổ hợp sử dụng kháng nguyên protein bao quanh thời trùng (với tỉ lệ cao hơn vắc-xin RTS,S), tái tổ hợp liên kết với HbsAg (không chứa HBsAg dư thừa) và chất bổ trợ Matrix-M.



Hình 3. Thành phần cơ bản của vắc-xin RTS,S và R21.

Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II đã được báo cáo vào tháng 4/2021 cho thấy hiệu quả của vắc-xin này là 77% và nồng độ kháng thể cao hơn đáng kể so với RTS,S. Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III ở 4.800 trẻ em trên 4 quốc gia châu Phi (tháng 11/2022) đã chứng minh hiệu quả của vắc-xin đạt 74%. Nghiên cứu về tính an toàn của vắc-xin R21 trên hơn 5.300 trẻ em cho thấy độ an toàn phù hợp với tiêu chuẩn. Tuy nhiên, cũng như các loại vắc-xin khác, R21 cũng có những tác dụng không mong muốn, như sưng tấy tại chỗ tiêm, mệt mỏi, chán ăn, tiêu chảy hay sốt. Những biểu hiện này thường ở mức độ nhẹ hoặc vừa và hồi phục hoàn toàn và không để lại di chứng gì. Vắc-xin R21 được

khuyến cáo sử dụng cho trẻ nhỏ từ 5-36 tháng tuổi để phòng, chống bệnh sốt rét do *P. falciparum* gây ra, với 3 liều (5 µg/liều) cơ bản tiêm bắp, khoảng cách giữa các lần sử dụng là 1 tháng, liều thứ 4 tiêm nhắc lại sau mũi thứ 3 một năm (kéo dài khả năng bảo vệ khỏi bệnh sốt rét có triệu chứng ít nhất 2 năm).



Hình 4. Vắc-xin R21 được WHO phê duyệt vào tháng 10/2023.

4. CÁC ỨNG VIÊN VẮC-XIN ĐANG TRONG CÁC GIAI ĐOẠN THỬ NGHIỆM

Với xu thế hiện nay, tiêu chí cơ bản cần đạt được của các loại vắc-xin phòng, chống bệnh sốt rét phải đạt hiệu quả 75% trong 2 năm đầu. Đây vừa là tiêu chí vừa là thách thức đối với các nhà khoa học.

Hiện nay, việc lựa chọn đích của vắc-xin tập trung vào các giai đoạn khác nhau của vòng đời kí sinh trùng, bao gồm vắc-xin giai đoạn tiền hồng cầu, vắc-xin giai đoạn máu, vắc-xin ngăn chặn lây truyền... Hàng loạt vắc-xin sốt rét đã và đang được triển khai nghiên cứu và trở thành những ứng viên đối với WHO. Các vắc-xin này tuy còn đang trong các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng khác nhau, nhưng sơ bộ cho kết quả khả quan.

Theo báo cáo sốt rét của WHO (2022), các ứng cử viên vắc-xin phòng, chống bệnh sốt rét do *P. falciparum* và *P. vivax* ở các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng từ I-IV đã và đang tiếp tục phát triển, được thể hiện ở bảng dưới đây. Trong những ứng cử viên vắc-xin sốt rét mà WHO đã thống kê thì vắc-xin PRIMVAC và PAMVAC là những vắc-xin được phát triển để phòng, chống bệnh sốt rét do *P. falciparum* trên đối tượng là phụ nữ có thai, với hi vọng làm giảm mối nguy cơ cao đe dọa đến sức khỏe, tính mạng đối với phụ nữ có thai và thai nhi. Các vắc-xin này đang trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I.

Các ứng viên vắc-xin sốt rét theo giai đoạn vòng đời và giai đoạn thử nghiệm
(Nguồn: Báo cáo sốt rét năm 2022 của WHO - 174)

Giai đoạn tiền hồng cầu	
<i>P. falciparum</i>	- WHO đã chấp thuận và đề xuất - RTS,S/AS01 (Protein bao quanh thoi trùng) - Giai đoạn 3: R21/MatrixM (Protein bao quanh thoi trùng) - Giai đoạn 2: vắc xin PfSPZ (toàn bộ thoi trùng); PfSPZ-CVac (thử thách PfSPZ trong điều trị dự phòng) - Giai đoạn 1: VLPM01 (hạt giống vi-rút); rCSP/AP10-602 (protein bao quanh thoi trùng); PfGAP3-KO (toàn bộ thoi trùng giảm độc lực về mặt di truyền); FMP013 và FMP014 (hạt nano tự lắp ráp); PfSPZ-GA1 (toàn bộ thoi trùng giảm độc lực về mặt di truyền); DNA-ChAd63 PfCSP (tăng cường nguyên tố không đồng nhất)
<i>P. vivax</i>	- Giai đoạn 2: PvCSP (protein bao quanh thoi trùng); PvSPZ (toàn bộ thoi trùng)
Giai đoạn máu	
<i>P. falciparum</i>	- Giai đoạn 2: Rh5 (protein liên kết hồng cầu lưới) - Giai đoạn 1: BK-SE36 (kháng nguyên PfSERA5)
<i>P. vivax</i>	- Giai đoạn 2: PvDBP (protein gắn Duffy); Pf7G8 (kí sinh trùng giảm độc lực bởi hóa chất); DNA-ChAd63 PfCSP PfAMA1 ME-TRAP (tăng cường nguyên tố không đồng nhất)
Giai đoạn sinh sản, bào tử hoặc giai đoạn ở muỗi (ngăn chặn sự lây truyền)	
<i>P. falciparum</i>	- Giai đoạn 2: Pfs230D1M-EPA/AS01B (trước thụ tinh); Pfs25M-EPA/AS01B (sau thụ tinh). - Giai đoạn 1: Pfs25-IMX313/MatrixM (sau thụ tinh).
<i>P. vivax</i>	- Giai đoạn 1: Pvs25-IMX313/MatrixM (sau thụ tinh)
Sốt rét ở người có thai (hướng tới những kháng nguyên VAR2CSA)	
	- Giai đoạn 1: PRIMVAC; PAMVAC

5. KẾT LUẬN

Vắc-xin sốt rét, một công cụ hữu hiệu mang lại hiệu quả không nhỏ và cần thiết trong phòng chống bệnh sốt rét, đã và đang được các nhà khoa học tìm hiểu, phát triển và thu được những thành quả nhất định. Hai loại vắc-xin sốt rét RTS,S/AS01 RTS,S (Mosquirix™) và R21/Matrix-M đã được WHO phê duyệt, khuyến cáo sử dụng trong hai năm vừa qua và hàng loạt loại vắc-xin sốt rét khác nhau, những ứng viên tiềm năng cho ra đời các loại vắc-xin sốt rét có hiệu quả cao, là kì vọng lớn của nhân loại trong công cuộc phòng, chống sốt rét và chiến lược loại trừ bệnh sốt rét trên toàn thế giới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cục Y tế dự phòng (2023), “Tăng cường công tác phòng chống Sốt rét”, <https://vncdc.gov.vn/tang-cuong-cong-tac-phong-chong-sot-ret-nd17410.html>.
2. Human Vaccines & Immunotherapeutics (2020), “RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227679/>.

3. Jingtong Zheng, He Pan, Yinyu Gu et al (2019), “Prospects for Malaria Vaccines: Pre-Erythrocytic Stages, Blood Stages, and Transmission-Blocking Stage”, BioMed Research International. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227679/>.
4. WHO. (2022), “WHO review of malaria vaccine clinical development”, <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/who-review-of-malaria-vaccin-clinical-development>.
5. WHO (2023), “World malaria report 2022”, <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>.
6. WHO (2023) “urges increased implementation of recommended tools to combat malaria”, <https://www.who.int/news/item/25-04-2023-who-urges-increased-implementation-of-recommended-tools-to-combat-malaria>.
7. Simon J. Draper, Brandon K. Sack, C. Richter King et al (2018), “Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons”, National Library of Medicine. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001524/>.