



# Bauanleitung wird injiziert

Die ersten Anträge für die bedingte Marktzulassung von Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 sind am 1. Dezember bei der Europäischen Arzneimittelagentur eingelangt. Das zeitliche Rennen machen dabei mRNA-Impfstoffe; alle weiteren Impfstoffkandidaten, die auf anderen Technologien basieren, befanden sich zu diesem Zeitpunkt noch in einem früheren Teststadium.

Sophie Fessl

Die Kandidaten BNT162b2 von BioNTech und Pfizer sowie mRNA-1273 von Moderna sind die ersten mRNA-Impfstoffe, für die eine Zulassung zum Schutz gegen menschliche Infektionskrankheiten beantragt wurde. mRNA-Impfstoffe basieren auf der natürlichen Produktion von Proteinen in der Zelle. „Die Besonderheit dieser Impfstoffe ist, dass wir dem Körper nicht wie bei Protein-Impfstoffen das fertige Protein injizieren. Wir befinden uns einen Schritt weiter davor und geben den Zellen nur die Bauanleitung für das Protein“, erläutert Univ. Prof. Ursula Wiedermann-Schmidt, Professorin für Vakzinologie am Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Medizinischen Universität Wien.

## Makrophagen erkennen Spikeprotein

Im Fall der mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 kodiert die mRNA das Spikeprotein des Virus. Die in Lipid-Nanopartikel enkapsulierte, intramuskulär injizierte mRNA wird von den Muskelzellen aufgenommen. Im Zytoplasma gelangt die aufgenommene mRNA an die zelleigenen Ribosome, die für die Proteinbiosynthese der Zellen zuständig sind, wo die Translation beginnt: Die Muskelzelle produziert das Spikeprotein von SARS-CoV-2. Dieses Spikeprotein wird anschließend sezerniert und befindet sich frei im Plasma. „Im Plasma wird es von Fresszellen erkannt, und eine klassische Immunreaktion wird ausgelöst“, berichtet Assoc. Prof. Markus Zeitlinger von der Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie der Medizinischen Universität Wien. Die von den mRNA-Impfstoffen ausgelöste Immunantwort ist hochwertig und vollständig, betont Univ. Prof. Herwig Kollaritsch, Facharzt für spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin in Wien. „Das ist der physiologische Vorteil dieser Art von Impfstoffen, denn es wird sowohl die adaptive als auch die angeborene Immunantwort stimuliert.“ Mit ein Grund

dafür sei laut Kollaritsch, dass Sensoren in den Zellen die eingeschleuste mRNA sehr wohl als fremd erkennen und daraufhin das Immunsystem aktivieren. „Wird das Protein exprimiert, ist das Immunsystem bereits alarmiert und kann entsprechend gut gegen das Antigen reagieren.“

Zwei zentrale Befürchtungen, die im Zusammenhang mit mRNA-Impfstoffen immer wieder vorgebracht werden, kann Wiedermann-Schmidt entkräften. „Weder wird die genetische Information der menschlichen Zelle durch die mRNA verändert, noch verbleibt mRNA im Körper, denn es wird im Impfstoff eine nicht-replizierende mRNA verwendet, die rasch wieder abgebaut wird.“ Da die mRNA nicht in den Zellkern gelangt, ist es laut der Expertin „unmöglich“, dass die virale mRNA eine Veränderung des Erbguts auslöst. Impfstoffe hingegen, die auf Plasmid-DNA (pDNA) basieren, müssen in den Zellkern gelangen. pDNA muss im Zellkern in mRNA transkribiert werden, damit die mRNA wiederum in das Zytoplasma gelangt und zu den Ribosomen geschleust wird. mRNA-Impfstoffe hingegen verbleiben nur im Zytoplasma und erreichen nicht den Zellkern. „Die mRNA, die wir mit den mRNA-Impfstoffen injizieren, kann unmöglich das Erbgut verändern“, bestätigt auch Zeitlinger. „Eine solche Veränderung können wir auch bei einer gleichzeitigen Infektion mit Retroviren ausschließen.“

Dass die geimpfte mRNA im Körper bleibt, schließt Wiedermann-Schmidt aus. Nach der Translation durch die Ribosomen wird die mRNA rasch im Zytoplasma von RNasen abgebaut und zerlegt. Da freie mRNA außerhalb der Zelle so rasch abgebaut wird, galt ihr therapeutischer Nutzen lange Zeit als ausgeschlossen. „Die erste Publikation, die zeigte, dass mRNA als Vorlage für ein Impfstoff-Antigen funktionieren kann, erschien vor fast 30



Jahren. Lange Zeit hat man es allerdings nicht geschafft, die mRNA unbeschadet in das Zellinnere zu bringen“, berichtet Kollaritsch.

Um mRNA weniger angreifbar zu machen, ist sie in den mRNA-Impfstoffen in Lipid-Nanopartikel eingeschlossen, die nicht sofort abgebaut werden, sondern mit der Zellmembran verschmelzen. „Nicht aufgenommene mRNA wird degradiert“, betont Wiedermann-Schmidt. Der Prozess der Aufnahme der mRNA, der Protein-Produktion sowie der Stimulation des Immunsystems ist zeitlich limitiert. „Die mRNA wird nicht nachproduziert und erzeugt keinen dauerhaften Stimulus. Es kommt daher auch zu keiner überschießenden Immunantwort. Da die mRNA abgebaut wird, besteht auch kein Risiko, dass eine Autoimmunerkrankung ausgelöst wird.“ Daher ist bei beiden Impfstoffkandidaten eine zweite Dosis der Impfung notwendig. „Wir werden auch sehen, ob eine regelmäßige Auffrischung notwendig ist, da das Antigen nicht so stark vorhanden ist und das Immunsystem nicht ständig stimuliert“, erläutert Wiedermann-Schmidt.

### Keine überschießende Immunantwort

Da mRNA im Fettgewebe nicht gut aufgenommen wird, ist laut Wiedermann-Schmidt die intramuskuläre Verabreichung wichtig. Beide Impfstoffe sind reaktogen; eine für Patienten fühlbare Impfreaktion tritt häufiger auf, führt Kollaritsch aus. „Das ist allerdings keine Nebenwirkung, sondern eine Reaktion im Rahmen der physiologischen Prozesse der Immunreaktion.“ Berichtet wird unter anderem von Müdigkeit, Schmerz an der Einstichstelle, Unwohlsein und Fieber. „Es ist eine Frage der Kommunikation. Wenn ich dem Patienten erkläre, dass eine physiologische Impfreaktion zu erwarten ist und sie Ausdruck der immunologischen Auseinandersetzung ist, wird er seine Erwartungshaltung anpassen und die Reaktion als etwas Gewünschtes wahrnehmen.“

Gleichzeitig unterscheiden sich die beobachteten Impfreaktionen nicht von denen anderer Impfstoffe, betont Wiedermann-Schmidt. „Außerdem sind die Reaktionen temporär und bereits Phase 1 und 2 der Studien haben gezeigt, dass die Impfstoffe kein ungewöhnliches Nebenwirkungsprofil haben.“ Extrazelluläre mRNA an der Impfstelle könne – so »



**Kinderleicht dosierbar  
dank teilbarer Tablette**

## **aeromuc 600 mg-** *lösliche Tabletten*

Acetylcystein als lösliche Tabletten

### **Löst festsitzenden Schleim**

- Leckerer Zitronengeschmack
- Nur einmal täglich
- Bereits ab 6 Jahren zugelassen

Dank doppelter Kerbe lassen sich die Tabletten **halbieren und vierteln** – für eine optimale Dosierung auch im Kindesalter!

**Aeromuc**, 600 mg, lösliche Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 lösliche Tablette enthält: Acetylcystein 600 mg. **Sonstige Bestandteile:** Natriumhydrogencarbonat, Zitronensäure, Aspartam (E 951), Zitronenaroma. **Anwendungsgebiete:** Zur Verflüssigung zähen Sekrets bei Erkrankungen der oberen und unteren Luftwege und Erleichterung des Abhustens. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Acetylcystein oder einen der sonstigen Bestandteile, Phenylketonurie, Kinder unter 6 Jahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mukolytika, Acetylcystein ATC-Code: R05 CB01. **Packungsgrößen:** 10 und 20 Stück lösliche Tabletten. **Inhaber der Zulassung:** InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH, Von-Humboldt-Str. 1, D-64646 Heppenheim. **Rezeptfrei, apothekenpflichtig.** Stand 02/2018. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

**Vertrieb:** INFECTOPHARM - Arzneimittel und Consilium GmbH  
Von-Humboldt-Str. 1 · D-64646 Heppenheim.

**Kontakt:** InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH  
Heiligenstädter Lände 29 / 2. OG · 1190 Wien  
Telefon: 01/227 60 65-6060 · Fax: 01/227 60 65-6061  
www.infectopharm.at · austria.kontakt@infectopharm.com

**INFECTOPHARM**  
Wissen wirkt.

» Kollaritsch – die Gefäßpermeabilität fördern, was zu Ödemen führen kann. „Aber jede lokale entzündliche Reaktion führt zur Permeabilitätssteigerung, jede lokale Schwellung an einer Impfstelle ist Ausdruck einer Ödembildung. Dies tritt auch bei anderen Impfstoffen auf, wenn auch möglicherweise durch einen anderen Mechanismus. Sie ist also nicht beunruhigend.“

Allerdings seien mögliche Langzeitnebenwirkungen nicht bekannt. „Langzeitnebenwirkungen kann man nicht 100-prozentig ausschließen, wie auch bei anderen medizinischen Interventionen“, betont Kollaritsch. Die überwiegende Mehrheit von Impfnutzenwirkungen, die kausal mit einer Impfung in Relation gesetzt werden können, tritt innerhalb von drei Monaten nach der Impfung auf. „Aber eine Nebenwirkung mit einer Inzidenz von 1:1 Million, wenn sie denn auftreten sollte, muss in Relation zum Nutzen der Impfung gesehen werden. Im Vergleich zum Nutzen für die Bevölkerung wäre das eine vernachlässigbare Größe.“ „Dem gegenüber stehen die Langzeitwirkungen einer COVID-Infektion. Selbst jüngere Personen, die keine so schwere akute Infektion durchgemacht haben, klagen oft wochen- bis monatelang über dauerhafte Erschöpfung, eingeschränkte Lungenfunktion oder Konzentrationsschwächen – auch dies muss bei der Nutzen-Risiko-Überlegung zur Impfung mitbedacht werden“, sagt Wiedermann-Schmidt.

**Wirksamkeitsverlust unwahrscheinlich**

mRNA-Impfstoffe zielen rein auf das Spikeprotein von SARS-CoV-2 ab. Trotzdem geht Zeitlinger nicht davon aus, dass eine Mutation des Spikeproteins dazu führen könnte, dass die mRNA-

Impfstoffe ihre Wirksamkeit verlieren. „Einerseits müsste es eine große Mutation sein, die dieses Spikeprotein tatsächlich verändert. Sollten es dennoch passieren, könnten die Impfstoffe rasch modifiziert werden und ähnlich wie gegen Influenza schnell ein angepasster Impfstoff entwickelt werden.“ Offen ist auch, wie lange die Schutzwirkung von mRNA-Impfstoffen anhält. Zwar besteht eine Schutzwirkung nach der zweiten Dosis, doch die Laufzeit der Studien reicht nicht aus, um die Schutzwirkung nach mehreren Monaten zu kennen. Hier könnte der Vergleich mit Studien zu Antikörper-Titern helfen, die für beide Impfstoffe jeweils einige Monate Vorsprung vor den großen Zulassungsstudien haben, erläutert Zeitlinger. „Aus diesen Studien könnte extrapoliert werden, wie der Antikörper-Spiegel nach mehreren Monaten oder einem Jahr aussieht. Allerdings wissen wir nicht, welcher Titer benötigt wird, um geschützt zu sein. Das ist eines der großen Fragezeichen. Dieser Aspekt muss noch untersucht werden.“

Die erste Zulassung der Impfstoffe erfolge – so Zeitlinger – für einen Teilbereich: dem Schutz vor einer symptomatischen Erkrankung im ersten Monat nach einer Impfung, denn nur darauf beziehen sich die bislang veröffentlichten Ergebnisse. Zeitlinger weiter: „Die Hoffnung ist, und das ist auch sehr wahrscheinlich, dass sowohl die asymptomatischen als auch die symptomatischen Infektionen durch diese Impfungen reduziert werden. Aber diese Informationen haben wir noch nicht“, betont Zeitlinger. Follow-up Studien sollen außerdem zeigen, „ob die Impfstoffe auch eine Infektion mit dem Erreger an sich verhindern und damit auch die Transmission des Virus reduzieren können“, ergänzt Wiedermann-Schmidt. ☉

**Die Impfstoffe im Vergleich**

Name	BNT162b2	mRNA-1273	AZD1222
Hersteller	BioNTech & Pfizer	Moderna	Astra Zeneca & Universität Oxford
EU Zulassung	Bedingte Marktzulassung beantragt (in GB zugelassen)	Bedingte Marktzulassung beantragt	Im „Rolling Review“ der EMA
Wirksamkeit	95 Prozent	94,5 Prozent	62-90 Prozent (in kombinierter Analyse: 70 Prozent)
Wirksamkeit bei über 65-Jährigen	> 94 Prozent		
Kühlung	Bei -70°C für Lagerung und Transport bis zu fünf Tage bei 2-8°C haltbar	Bis zu sechs Monate bei -20°C haltbar; bis zu 30 Tage bei 2-8°C haltbar; bei Raumtemperatur bis zu zwölf Stunden haltbar	
Verdünnung	Muss vor Verabreichung verdünnt werden	Keine Verdünnung vor Verabreichung notwendig	