

## // COVID-19-Impfstoffe – Übersicht über in Europa zugelassene oder im Zulassungsprozess befindliche Impfstofftypen //

H. MEYER

(PEI)

Die Entwicklung wirksamer und sicherer COVID-19-Impfstoffe und die Impfung großer Teile der Bevölkerung sind entscheidend, um die aktuelle Pandemie einzudämmen bzw. SARS-CoV-2-Infektionen langfristig zu kontrollieren. Unmittelbar nachdem die genetische Information des Erregers SARS-CoV-2 im Januar 2020 entschlüsselt und öffentlich gemacht wurde, begann weltweit die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen. Mehr als 200 COVID-19-Impfstoffkandidaten, basierend auf unterschiedlichsten, teilweise neuartigen Impfstofftechnologien, befinden sich aktuell weltweit in der Entwicklung. Abhängig davon, welche Technologie für die Herstellung des Impfantigens eingesetzt wird, können die Impfstoffkandidaten in unterschiedliche Impfstofftypen eingeteilt werden. Dieser Beitrag gibt einen kurzen Überblick über die bereits in der EU zugelassenen oder im Zulassungsprozess befindlichen COVID-19-Impfstoffe.

Die überwiegende Mehrzahl der COVID-19-Impfstoffentwicklungen basiert auf der Verwendung des Spikeproteins des Coronavirus SARS-CoV-2 als Impfantigen. Dass das Antigen schon früh bekannt war, liegt daran, dass bereits entsprechende präklinische und klinische Vorerfahrungen im Rahmen der Entwicklung von Impfstoffkandidaten gegen die Coronaviren MERS-CoV und SARS-CoV vorhanden waren. Neben inzwischen bekannten und etablierten Technologien wie der biotechnologischen Herstellung des Antigens – in diesem Fall des Spikeproteins – kommen auch die neuartigen Technologieplattformen RNA-Impfstoffe und Vektorimpfstoffe zum Einsatz, die bisher noch nicht oder bei nur sehr wenigen zugelassenen Impfstoffen eingesetzt wurden. Die Tabelle gibt einen Überblick über die Impfstofftypen

**Tabelle: Überblick der Impfstofftypen der zugelassenen bzw. der im Zulassungsverfahren befindlichen COVID-19-Impfstoffe**

Impfstofftyp	Beschreibung der Technologieplattform	Zugelassene Impfstoffe
RNA-Impfstoff	Die enzymatisch hergestellten RNA-Moleküle enthalten die genetische Information des Impfantigens; diese RNA wird in Lipid-Nanopartikel eingeschlossen. Die RNA gelangt nach Impfung in Körperzellen, wird dort abgelesen und das Impfantigen vom Körper selbst hergestellt.	COVID-19-Impfstoffe
Vektorimpfstoff, nicht replizierend	Unterschiedliche Vektoren auf Basis von Adenoviren (ChAd, hAd26, hAd5), die gentechnisch modifiziert sind und die genetische Information des Impfantigens enthalten. Das Impfantigen wird vom Körper selbst hergestellt.	COVID-19-Impfstoffe, Ebolaimpfstoffe
Untereinheitenimpfstoffe/Impfstoffe bestehend aus virusartigen Partikeln (VLP; virus-like particles)	Biotechnologisch hergestelltes Impfantigen, das mit einem Adjuvans eingesetzt wird.	HPV-Impfstoffe, Hepatitis-B-Impfstoffe, ein Impfstoff gegen Gürtelrose

der in Europa bereits zugelassenen oder sich derzeit im Zulassungsprozess befindlichen COVID-19-Impfstoffe. Eine Übersicht über alle aktuell in klinischen Prüfungen befindlichen Impfstoffe gibt die Weltgesundheitsorganisation.<sup>1</sup> Einen guten Überblick über alle derzeit in der Entwicklung befindlichen Impfkonzeppte gibt die Übersichtsarbeit von Florian Krammer in Nature.<sup>2</sup>

Die ersten in Europa zugelassenen COVID-19-Impfstoffe – RNA- und Vektorimpfstoffe – werden unter Nutzung neuartiger Technologien hergestellt. Vorteile dieser neuartigen Technologieplattformen sind die Möglichkeit der schnellen Entwicklung von Impfstoffkandidaten und die einfachere großtechnische Herstellung im Vergleich zu traditionellen Verfahren, die für abgeschwächte Lebendvirusimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe eingesetzt werden. Zudem können bei Bedarf RNA- oder Vektorimpfstoffe bei sich verändernden Erregern schnell angepasst werden. Dies könnte perspektivisch angesichts der neu aufgetretenen Virusvarianten des Coronavirus SARS-CoV-2 relevant werden, wenn die aktuell verfügbaren Impfstoffe nicht mehr vor ihnen schützen sollten.

Im Folgenden werden die aktuell in Europa zugelassenen oder im Zulassungsprozess befindlichen Impfstofftypen vorgestellt.

### RNA-IMPFSTOFFE

RNA-Impfstoffe bestehen aus Boten-RNA (messenger oder mRNA), welche die genetische Information, d.h. den Bauplan, für das Spikeprotein, enthält. Die Boten-RNA wird großtechnisch durch In-vitro-Transkription enzymatisch hergestellt. Zur Stabilisierung und für die effiziente Aufnahme der Boten-RNA-Moleküle in Körperzellen sind diese Moleküle in Lipid-Nanopartikel verpackt. Nach Aufnahme wird aus der Boten-RNA im Zytoplasma der Körperzellen das Spikeprotein durch die zelleigene Maschinerie zur Proteinsynthese hergestellt. Die Boten-RNA des Impfstoffs wird ebenso wie die Boten-RNA der Zelle nach der erfolgten Proteinsynthese schnell abgebaut. Das von der Körperzelle hergestellte Spikeprotein wird vom Immunsystem als körperfremdes Protein erkannt und es entwickelt eine spezifische Immunantwort dagegen. In Europa bereits zugelassene RNA-Impfstoffe sind die RNA-Impfstoffe Comirnaty von BioNTech Manufacturing GmbH<sup>3</sup> und COVID-19 Vaccine Moderna.<sup>4</sup>

### VEKTORBASIERTE IMPFSTOFFE

Vektorbasierte Impfstoffe bestehen aus für den Menschen harmlosen Viren, die gentechnisch verändert werden. Dabei wird ein Teil des Virusgenoms durch die genetische Sequenz für das Impfantigen (z. B. für das Spikeprotein) ersetzt. Grundsätzlich werden zwei Vektorformen unterschieden – replizierende und nicht replizierende Vektoren. Replizierende Vektoren vervielfältigen sich nach Aufnahme in den Körperzellen, nicht replizierende Vektoren können dies nicht mehr. Die aktuell in Europa zugelassenen vektorbasierten COVID-19-Impfstoffe Vaxzevria von AstraZeneca<sup>5</sup> und COVID-19 Vaccine Janssen von Janssen-Cilag International N.V. (Johnson & Johnson)<sup>6</sup> verwenden Adenoviren als Vehikel für die Aufnahme in die Körperzellen. Adenoviren sind harmlose Erkältungsviren, die beim Menschen weit verbreitet sind. Bei den für die Impfstoffentwicklung eingesetzten Vektoren wurden essenzielle Informationen, die für eine Vermehrung der Adenoviren notwendig sind, durch die genetische Information für das Spikeprotein ersetzt. Sie sind somit nicht replizierende Vektorimpfstoffe und das Impfvirus dient als reines Vehikel, um die genetische Information für das Spikeprotein in die Körperzelle zu transportieren. Adenoviren integrieren sich nicht aktiv in das menschliche Genom. Auch die genetische Information der Impfvektoren verbleibt außerhalb der menschlichen DNA (extrachromosomal) im Zellkern infizierter Zellen. Der Bauplan für das Spikeprotein wird im Zellkern in Boten-RNA umgeschrieben, die anschließend weiter in das Zytoplasma der Zelle transportiert wird.

## REFERENZEN

1. WHO – DRAFT landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines; [www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines](http://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines)
2. Krammer F: SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020 Oct;586(7830):516-527
3. Produktinformation Comirnaty; [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_de.pdf)
4. Produktinformation COVID-19 Vaccine Moderna; [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_de.pdf)
5. Produktinformation Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca); [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_de.pdf)
6. Produktinformation COVID-19 Vaccine Janssen von Janssen-Cilag International N.V. (Johnson & Johnson); [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_de.pdf)
7. Rolling-Review für ersten Virus-like-Particles-Impfstoff gegen COVID-19 hat begonnen; [www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/210329-ema-rolling-review-covid-19-impfstoff-novavax.html](http://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/210329-ema-rolling-review-covid-19-impfstoff-novavax.html)

Wie bei RNA-Impfstoffen wird dort dann das Spikeprotein hergestellt und der Körper entwickelt eine Immunantwort.

## UNTEREINHEITENIMPFSTOFFE – BESTEHEND AUS VIRUSARTIGEN PARTIKELN

Bei Untereinheitenimpfstoffen und Impfstoffen, die virusähnliche Partikel enthalten, wird das Spikeprotein als Impfantigen biotechnologisch in Fermentern hergestellt und gereinigt. Hierbei können unterschiedliche Verfahren eingesetzt werden. Bei Impfstoffen, die virusartige Partikel (VLP, virus-like particles) enthalten, lagern sich die Spikeproteine spontan zusammen und bilden Partikel, die in ihrer Struktur Viren ähneln. Anders als Viren enthalten sie jedoch keine genetische Information. Anschließend werden das gereinigte Spikeprotein bzw. die virusartigen Partikel mit einem Adjuvans, einem Wirkverstärker, versetzt, um eine ausreichend gute Immunantwort nach Impfung hervorzurufen. Der COVID-19-Impfstoff NVX-CoV2373 der Firma Novavax CZ AS ist bereits im Bewertungsverfahren zur Zulassung durch die Europäischen Arzneimittelagentur.<sup>7</sup> Für diesen Impfstoff wird das Spikeprotein mit Hilfe eines Baculovirus, das den Bauplan für das Spikeprotein enthält, in Insektenzellen hergestellt und anschließend über verschiedene Herstellschritte gereinigt. Ein sehr ähnliches Herstellverfahren wird bereits für zugelassene Impfstoffe eingesetzt, wie z. B. für einen HPV- und einen Grippe-Impfstoff. Da gezeigt wurde, dass hochgereinigte Proteine in Untereinheitenimpfstoffen nach Verabreichung oft nur eine minderwertige Immunabwehr im Körper hervorrufen, werden die gereinigten Spikeproteine (Impfantigen) mit einem Adjuvans auf Saponinbasis (Matrix M1-Adjuvans) versetzt. Dies verstärkt die Immunantwort und somit kann eine bessere Schutzwirkung nach Impfung erreicht werden. In Europa ist seit Frühjahr 2018 ein Impfstoff gegen Gürtelrose (Shingrix<sup>®</sup>) zugelassen, der ebenfalls ein saponinhaltiges Adjuvans enthält. Zudem sind weitere Impfstoffe mit saponinhaltigen Adjuvanzen bereits seit mehreren Jahren in der klinischen Entwicklung, zum Teil bereits in großen klinischen Studien mit mehreren tausend Studienteilnehmern. Hierzu gehören Impfstoffe gegen Influenza, Ebola und das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV).

## FAZIT

Bei den in diesem kurzen Überblick präsentierten Impfstoffplattformen bzw. -technologien handelt es sich um Impfstofftypen, die in Europa bereits zugelassen oder im Zulassungsprozess sind. So unterschiedlich die Herstellung und das Impfprinzip dieser verschiedenen Impfstoffplattformen, so identisch ist das Ziel: Durch die Impfung sollen die geimpften Personen vor einer Infektion mit COVID-19 geschützt werden, mindestens aber sollen schwere Verläufe verhindert und damit die Gefährdung der Bevölkerung durch das Coronavirus SARS-CoV-2 beendet werden. Im Idealfall verhindert die Impfung auch die Infektion und die Transmission (die Übertragung des Virus auf weitere Personen). In welchem Umfang dies von den bereits zugelassenen Impfstoffen geleistet wird, wird intensiv untersucht.