

Vom Hühnerei zur mRNA

Grippeimpfung 7000 Todesfälle in der Schweiz gehen jährlich auf das Konto von Grippeviren. Neben dem Vermeiden eines Kontakts mit den Krankheitserregern ist der beste Schutz vor einer Erkrankung die Grippe-Impfung. Sie steht zurzeit vor einem Quantensprung.



TEXT: JÜRIG LENDENMANN

Erkältung (grippaler Infekt) und Grippe (Influenza) sind die häufigste Infektionskrankheit des Menschen. Die Symptome einer Erkältung kommen langsam und gehen schnell; häufig sind Halsschmerzen, Heiserkeit, verstopfte oder laufende Nase, Husten, Kopfschmerzen und selten Fieber. Die Grippe kommt schnell und bleibt lange, uns plagen Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit und Gliederschmerzen. Sowohl bei einer Erkältung wie bei einer Grippe können nur die Symptome behandelt werden. Allerdings kann eine Impfung verhindern, dass sich Influenzaviren einnisten.

Schweiz: drei Grippeimpfstoffe für 2023/24

Erkältungen werden durch rund 200 schnell mutierende Virenarten wie Rhino-, RSV- und Coronaviren ausgelöst, was die Herstellung eines wirksamen Impfstoffs verunmöglicht. Anders sieht es bei den Verursachern der Grippe aus, die «nur» durch Influenzaviren ausgelöst wird. Diese gehören zu den RNA-Viren und zeichnen sich ebenfalls durch eine hohe Mutationsrate aus. Zwei Gattungen führen zu relevanten Erkrankungen beim Menschen:

- > **Influenza A** mit zahlreichen Subtypen wie Influenza-A-(H1N1)-Virus und Influenza-A-(H3N2)-Virus
- > **Influenza B** mit den diversen Stammlinien wie Victoria und Yamagata.

Für 2023 stehen in der Schweiz folgende inaktivierte Grippe-Impfstoffe zur intramuskulären Anwendung zur Verfügung: Vaxigrip Tetra® [Sanofi Pasteur] ab 6 Monaten, Fluarix Tetra® [GSK] ab dem Alter von 36 Monaten sowie Efluelda® [Sanofi Pasteur] für Personen ab 65 Jahren. Efluelda weist eine vierfach höhere Antigenmenge auf, um das oft träge reagierende Immunsystem älterer Menschen zu stimulieren. Alle diese Impfstoffe sind quadri- bzw. tetra-valent, d. h. sie schützen gegen je zwei Stämme der beiden genannten Influenzaviren-Gattungen.

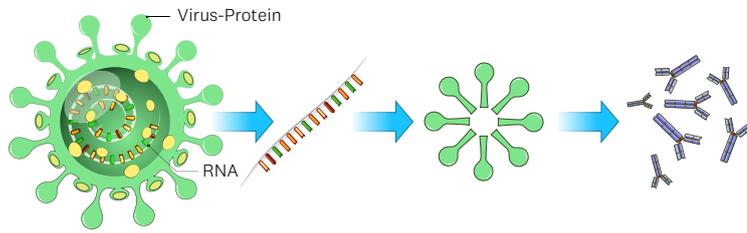
Für welche der vier Virenstämme ein Impfstoff «komponiert» werden muss, legt die Weltgesundheitsorganisation WHO aufgrund der Erreger fest, die im Winter auf der Südhemisphäre vorherrschend sind und ihren Weg mit Flugpassagieren auf die Nordhalbkugel antreten – zu neuen Wirten.

500 Millionen Serumeier

Die meisten Grippeimpfstoffe werden aus infizierten embryonierten Hühnereiern hergestellt. Diese sogenannten Serumeier stammen aus speziellen Hühnerfarmen und wiegen zwischen 52 und 56 Gramm; eine



mRNA-Impfstoff (Wirkmechanismus)



Virale Proteine
Stimulieren eine adaptive Immunantwort und bringen dem Körper bei, den Erreger zu identifizieren.

mRNA
Enthält den Bauplan für ein Virus-Protein und veranlasst die Zellen, das fremde Protein zu bilden.

Virales Protein
Stimuliert eine adaptive Immunantwort und lehrt den Körper, das Patogen zu identifizieren.

Antikörper
Richten sich gegen ein bestimmtes Protein.

perfekte Form garantiert die maschinelle Verarbeitung. Wenn im Februar jeweils die Meldung der WHO eintrifft, läuft die Antigenproduktion bereits seit drei Monaten auf Hochtouren. Denn wegen des langen Produktionsprozesses müssen die Hersteller aus den von der WHO laufend aktualisierten epidemiologischen Grippedaten antizipieren, welche vier Virenstämme die WHO auswählen wird ... und auf gut Glück mit der Produktion beginnen. Bei voller Auslastung werden beim Impfstoffproduzenten GSK dann bis zu 360 000 Eier verarbeitet – pro Tag. Weltweit werden jährlich bis zu 500 Millionen Eier für die Impfstoffproduktion benötigt.

Die Effektivität der Hühnereivakzine beträgt durchschnittlich gegen 50 Prozent; bei der schweren Grippewelle im Jahr 2017/18 betrug die Gesamtaktivität für Deutschland lediglich 15 Prozent.

Impfstoffe aus Zellkulturen

Ein grosser Nachteil der Grippeimpfstoffe aus Hühnereiern ist zum einen die lange Produktionszeit: Von der Bestellung der Eier bis zur Auslieferung der fertigen Impfstoffe vergehen rund 18 Monate.

Zum anderen, wird argumentiert, seien Hühner nicht das natürliche Habitat humanpathogener Grippeviren. Mit dem Gewinn des Impfstoffs aus Säugerzellkulturen wurde versucht, die Wirksamkeit der Impfung zu erhöhen, beispielsweise mit Kulturen aus Vero-Zellen der Afrikanischen Grünen Meerkatze.

Tatsächlich erwies sich in einer 2017/18 durchgeführten Studie mit 13 Millionen geimpften Personen über 65 Jahren ein tetravalenter Grippeimpfstoff als effektiver als einer aus Hühnereiern (DOI 10.1093/infdis/jiy716). Hergestellt wird dieser Impf-

stoff (Flucelvax® Tetra) aus Zellkulturen einer Zelllinie, die 1958 aus der Niere eines Hundes isoliert wurden: den «Madin-Darby canine kidney»-(MDCK-) Zellen. Er ist europaweit der einzige, der aus Säugerzellen hergestellt und angewendet wird.

In Deutschland produziert, aber noch nicht vertrieben, wird ein Impfstoff aus Insektenzelllinien, bei dem das Antigen (Hämagglutinin) rekombinant hergestellt wird.

Auf dem Weg zum Universalimpfstoff

Die Covid-Pandemie führte zu einem Quantensprung bei der Impfstofftechnologie. Die Hersteller Moderna und Sanofi suchen nach wirksamen und verträglichen mRNA-Grippeimpfstoffen; Studien sind bereits am Laufen. Auch Pfizer / BioNTec und CureVac forschen an mRNA-Impfungen gegen die Grippe. Mit verschiedenen Strategien wird versucht, einen Universalimpfstoff gegen die Grippe zu finden:

- > Im Tierversuch (Mäuse und Frettchen) zeigte sich ein neu entwickelter nukleosidmodifizierter Boten-RNA-Lipid-Nanopartikel-Impfstoff gegen alle bekannten 20 Influenza-A- und -B-Subtypen als wirksam (DOI: 10.1126/science.abm027).
- > Bei einer weiten Studie mit 52 Freiwilligen gelangte der H1ssF-Influenza-Impfstoff zum Einsatz. Er enthält stabilisierte Nanopartikel des H1-Hämagglutininstamms, die nicht vom wandelbaren Kopf, sondern von der Stamm- oder Halsstruktur stammen. Dieses Virusteil weist bei den verschiedenen Erregern grosse Ähnlichkeiten auf und ist daher ein idealer Angriffspunkt. Im Versuch zeigte sich die H1ssF-Vakzine als sicher und löste dauerhafte neutralisierende Antikörperreaktionen aus (DOI: 10.1126/scitranslmed.ade4790).

Die Vorteile der neuen Impfstoffe: Sie können schneller hergestellt werden als solche mit Hühnereiern und sind schneller anpassbar. Die Zulassung eines Grippe-Universalimpfstoffs, so schätzen Experten, könnte bereits 2025 erfolgen. <

