

**Die mRNA-Impfstoffplattform:
ein neuartiges Tool zur schnellen
Entwicklung von Impfstoffen gegen
Virusinfektionen der Atemwege**

Haftungsausschluss

- *Die Fakultät kann Produkte oder Verwendungen zugelassener Produkte erörtern, die noch keine Marktzulassung erhalten haben. In diesen Fällen kann eine Zulassung in einer oder mehreren Gerichtsbarkeiten vorliegen*
- *Die vorliegende Fakultät wurde von USF Health und touchIME dazu aufgefordert, alle Verweise auf nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendungen kenntlich zu machen*
- *Die Erwähnung von nicht zugelassenen Produkten oder nicht genehmigten Verwendungszwecken im Rahmen von USF Health- und touchIME-Aktivitäten bedeutet keine Billigung dieser Produkte oder Verwendungszwecke durch USF Health und touchIME*
- *USF Health und touchIME übernehmen keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen*

Was spricht für mRNA-basierte Impfstoffe und deren Design?

Frau Dr. Anna Blakney

Universität von British Columbia,
Vancouver, BC, Kanada



Wie wirken mRNA-Impfstoffe?

mRNA-Impfstoffe: angeborene und adaptive Immunantworten

Nach Endozytose und endosomaler Freisetzung induzieren mRNA-Impfstoffe zelluläre und humorale Immunantworten

I Angeborene Immunität

TLR-Aktivierung

IFN-I

- Selbstheilungseffekt
- Angeborene antivirale Reaktionen

II Adaptive Immunität

mRNA-abgeleitete Antigene

CD4⁺ -T-Zellen

- Die Produktion von Zytokinen unterstützt zellvermittelte und humorale Immunantworten

CD8⁺ -T-Zellen

- Eliminierung infizierter Zellen durch zytotoxische Mechanismen

B-Zellen

- Antikörpersekretion

Nach der endosomalen Freisetzung wird die Impfstoff-mRNA von Ribosomen in Protein(e) übersetzt

Eigenschaften von mRNA-Impfstoffen

Vorteile^{1,2}



Schnelle Entwicklung
modifizierter Versionen



Optimale Antigen-Expression



Löst humorale und zelluläre
adaptive Immunität aus



Keine lebenden Krankheitserreger
erforderlich



Selbsteilungseffekt



Vorbehalte^{1,2}



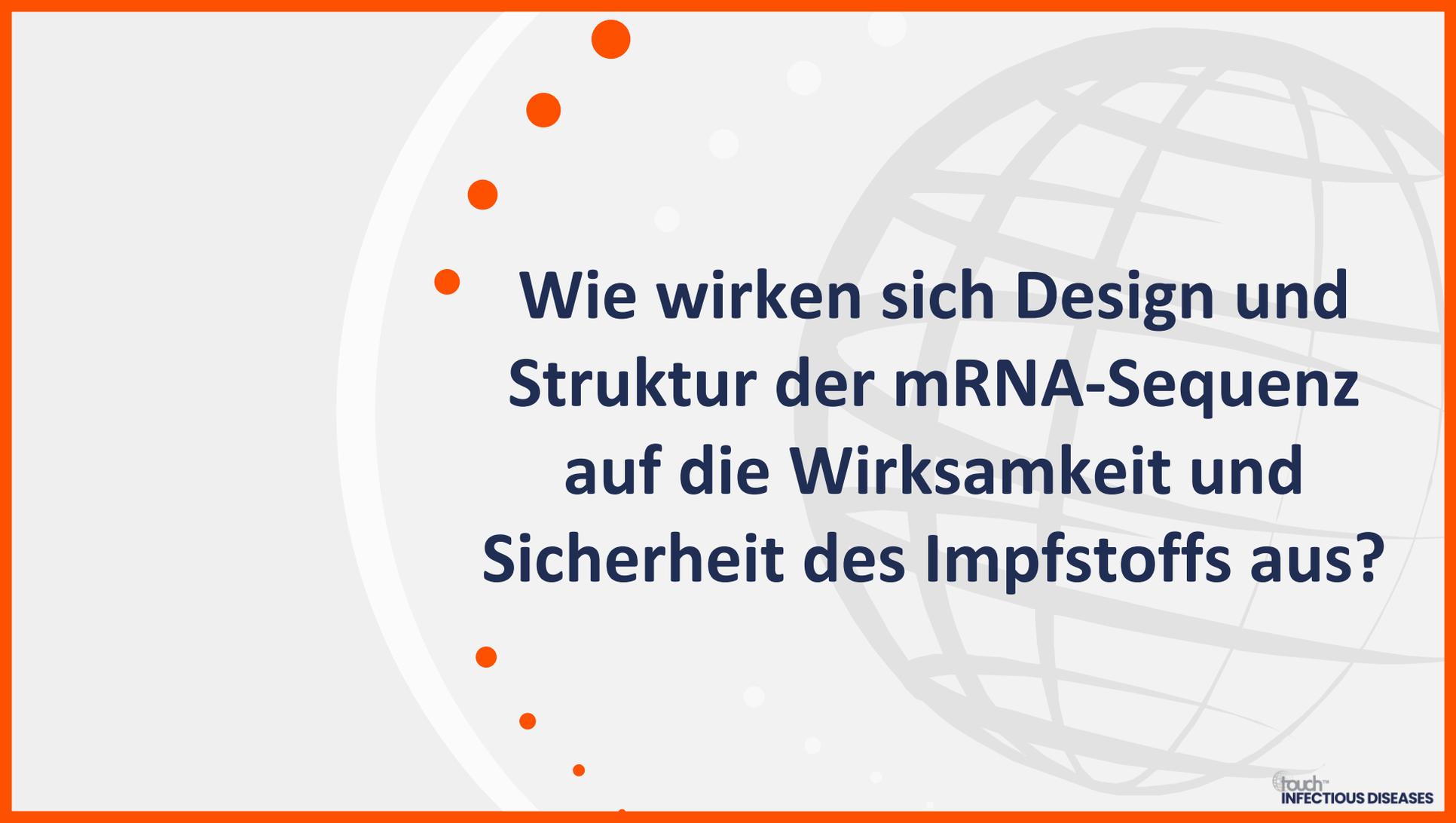
Schwerwiegende Reaktionen
auf Polyethylenglykol



Potenzielles Risiko einer
Myokarditis in bestimmten
Gruppen

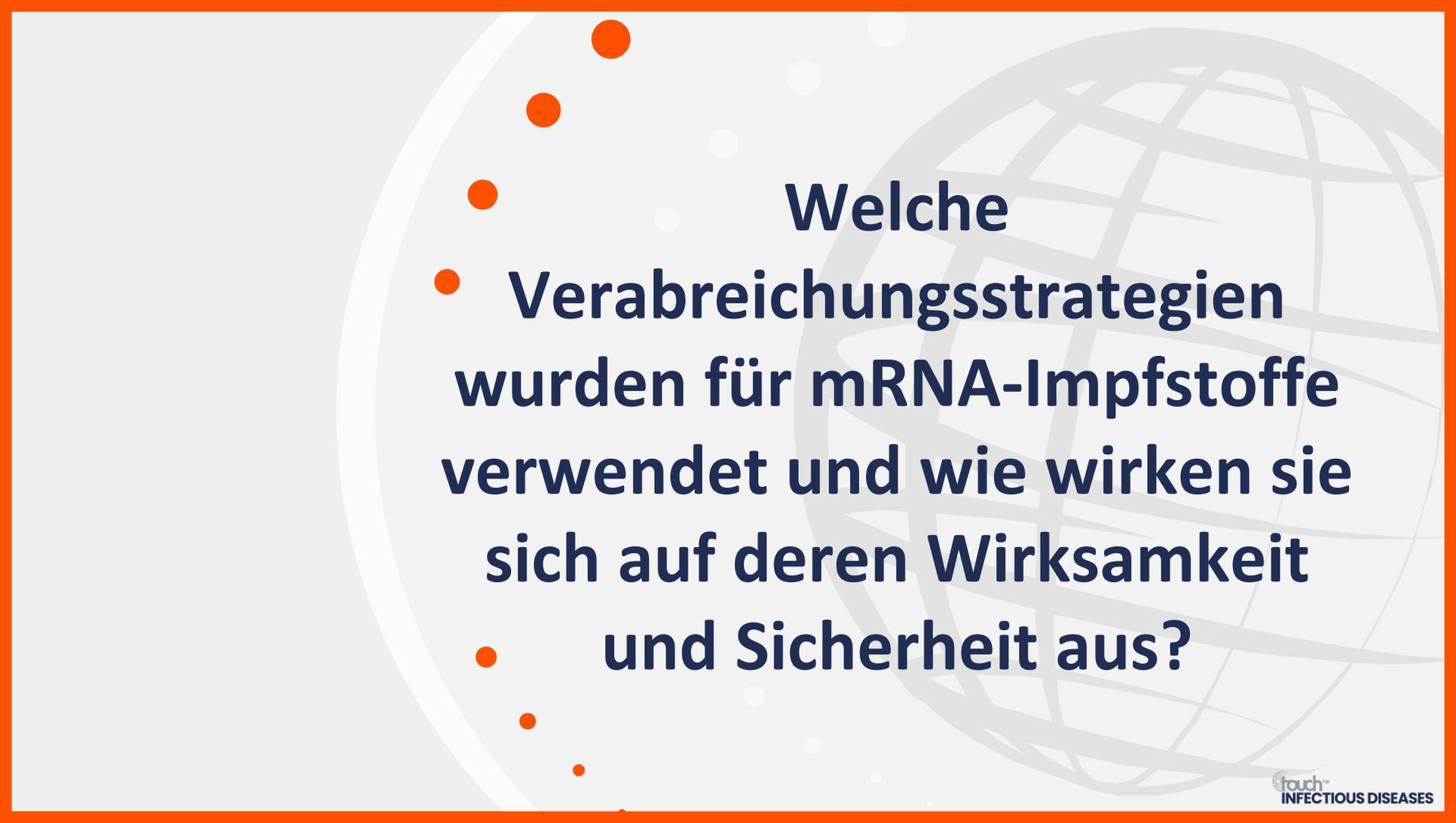


Kühlkettentransport und
-lagerung erforderlich

- 
- The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes, with a white circular arc partially visible behind them. The overall color scheme is light gray, white, and orange.
- **Wie wirken sich Design und Struktur der mRNA-Sequenz auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs aus?**

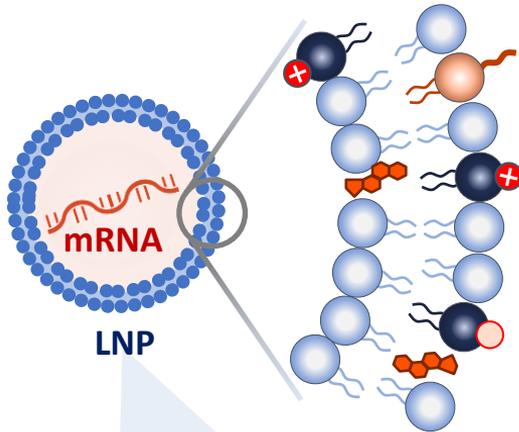
Merkmale und Funktionen des mRNA-Sequenzdesigns



- 
- Welche**
- **Verabreichungsstrategien wurden für mRNA-Impfstoffe verwendet und wie wirken sie sich auf deren Wirksamkeit und Sicherheit aus?**

Lipid-Nanopartikel: Strukturmerkmale und Funktionalität

LNPs bestehen aus vier Lipidkomponenten:



- Nanoskaliges Vesikel simuliert Zellmembran
- Phospholipid-Doppelschicht
- Verkapselt mRNA

Geladen
Ionizable



Neutral



- Wesentliche LNP-Komponenten
- Vermittelt die mRNA-Bindung im zentralen LNP-Kern
- Die ionisierbare Eigenschaft verleiht funktionale Eigenschaften:
 - Aufgeladen:** Erleichtert die endosomale Flucht
 - Neutral:** Unterstützt eine sichere und stabile Lieferung

Helfer



- Unterstützt LNP-Doppelschicht
- Fördert die endosomale Verschmelzung
- Bestimmt die Spezifität des Zielorgans

Cholesterin

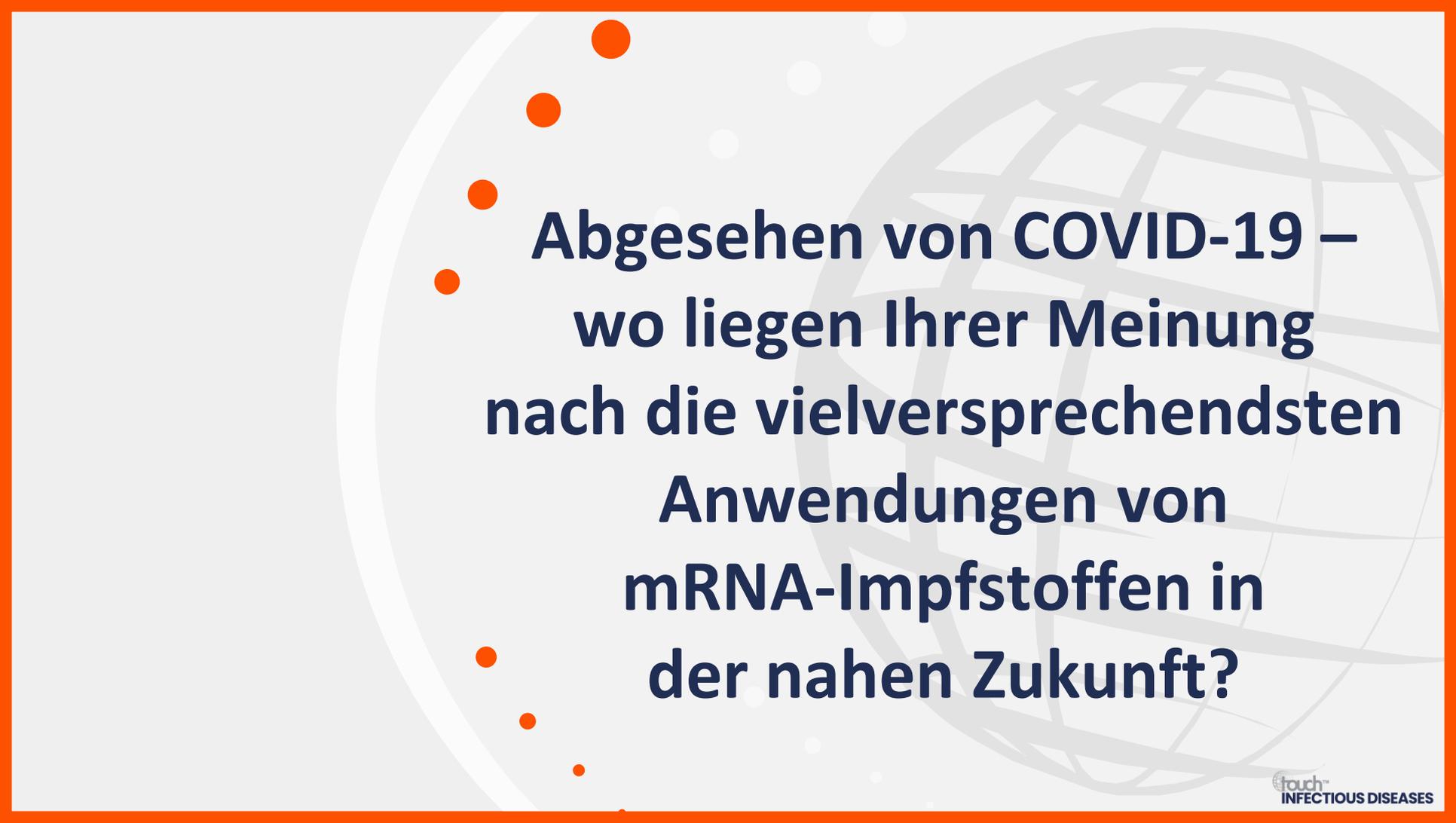


- Verleiht LNP Stabilität
- Fördert die endosomale Verschmelzung
- Unterstützt die Aufnahme des Impfstoffkomplexes

PEGyliert



- Reduziert die LNP-Aggregation
- Minimiert die unspezifische Aufnahme durch Immunzellen
- Bestimmt die Zirkulationsrate und die Aufnahme von Immunzellen



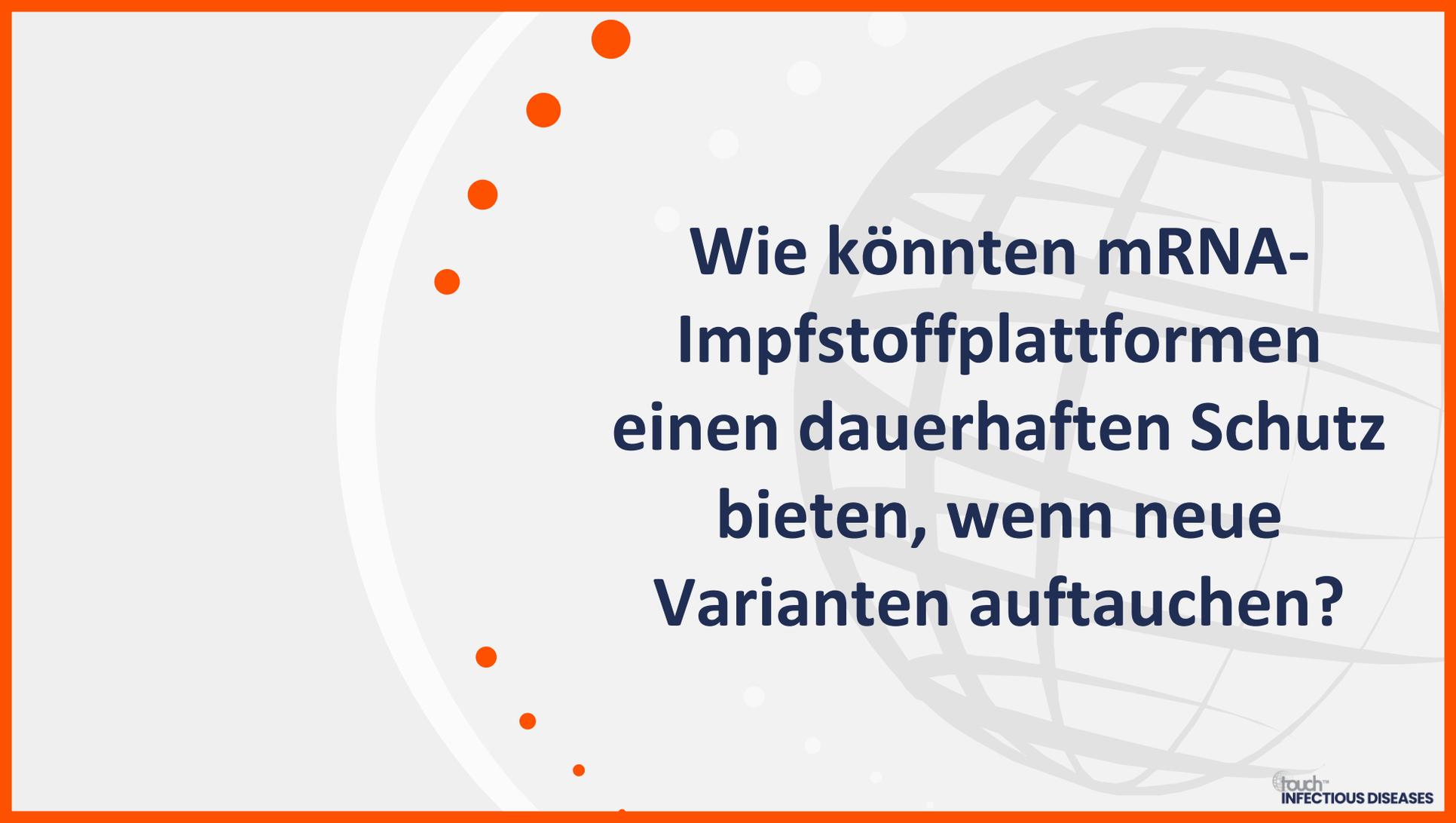
**Abgesehen von COVID-19 –
wo liegen Ihrer Meinung
nach die vielversprechendsten
Anwendungen von
mRNA-Impfstoffen in
der nahen Zukunft?**

Was ist die aktuelle klinische Studie und die Evidenz aus der Praxis für mRNA-basierte COVID-19-Impfstoffe?

Prof. Dr. med. Oliver Cornely

Direktor, Institut für Translationale Forschung;
Wissenschaftlicher Direktor, Zentrum für
klinische Studien Köln, Universität zu Köln und
Universitätsklinikum Köln, Deutschland



The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left side.

**Wie könnten mRNA-
Impfstoffplattformen
einen dauerhaften Schutz
bieten, wenn neue
Varianten auftauchen?**

Aktualisierte mRNA-Impfstoffe



- Omicron und seine Unterlinien sind heute die weltweit am häufigsten verbreiteten Varianten¹
- Studien zeigen, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen BA.2 und insbesondere gegen BA.4/5 im Vergleich zu BA.1 tendenziell geringer war¹

BNT162b2

Bivalent: Original + Omicron BA.1

- Phase III (4. Dosis), NCT04955626²
- Alter: >55 Jahre
- Monovalente oder bivalente an BA.1 angepasste Omicron-Impfstoffe lösten eine neutralisierende Aktivität gegen BA.1 aus, die dem ursprünglichen BNT162b2-Impfstoff überlegen war

Bivalent: Original + Omicron BA.4/BA.5

- Phase II/III (4. Dosis), NCT05472038³
- Alter: >55 Jahre
- Der bivalente BA.4/BA.5-Impfstoff löste stärkere neutralisierende Reaktionen gegen von BA.5 und BA.2 abgeleitete Unterlinien aus als der ursprüngliche BNT162b2-Impfstoff

Monovalent: Omicron XBB.1.5

- Zulassungsanträge bei der FDA und EMA eingereicht. Verfügbarkeit 2023–24^{4,5}

mRNA-1273

Bivalent: Original + Omicron BA.1

- Phase II/III (4. Dosis), NCT04927065⁶
- Alter: ≥18 Jahre
- Der bivalente BA.1-haltige Impfstoff löste neutralisierende Antikörperreaktionen gegen BA.1 aus, die dem ursprünglichen mRNA-1273-Impfstoff überlegen waren

Bivalent: Original + Omicron BA.4/BA.5

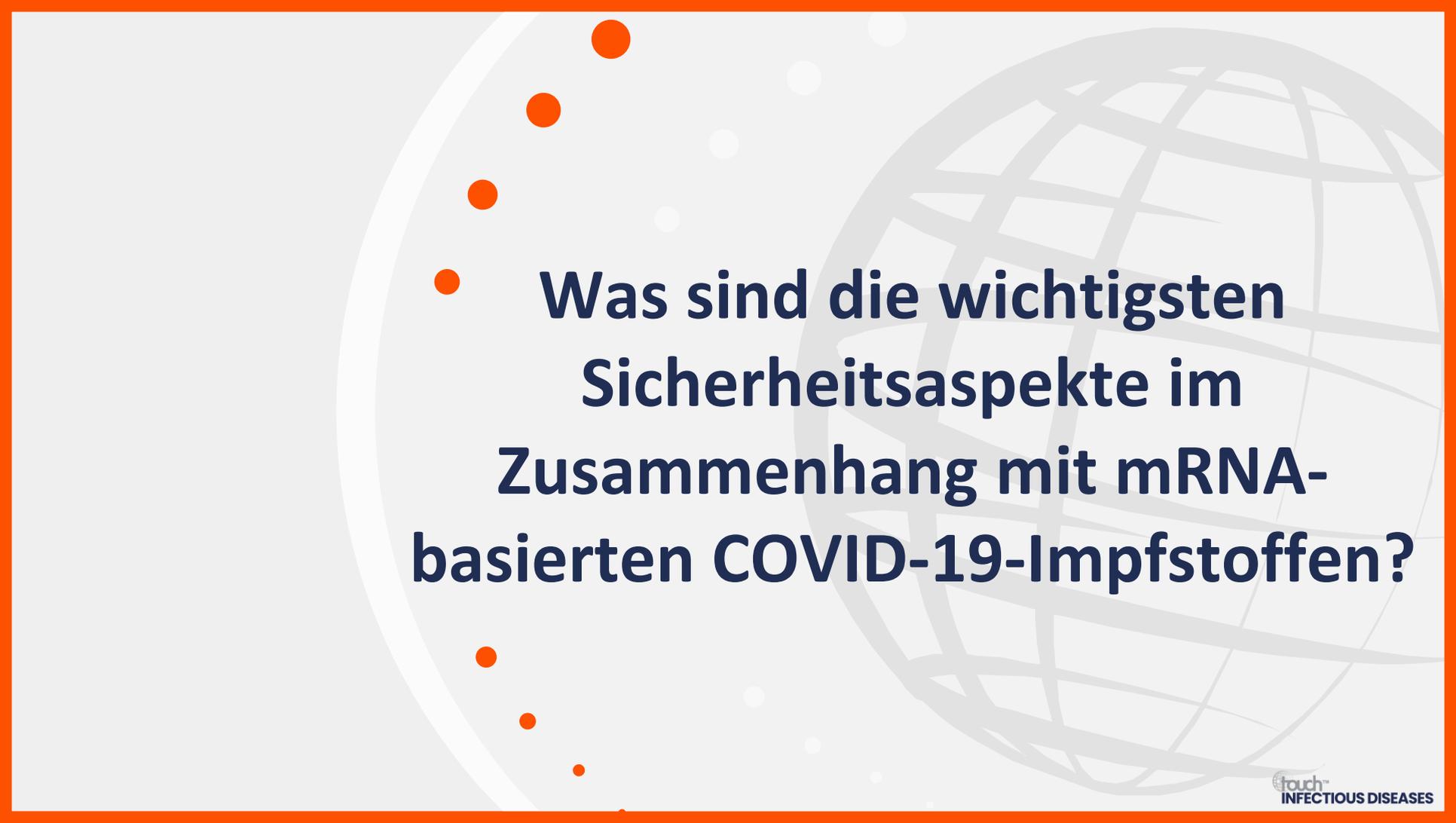
- Phase II/III (4. Dosis), NCT04927065⁷
- Alter: ≥18 Jahre
- Der bivalente BA.4/BA.5-Impfstoff löste neutralisierende Antikörperreaktionen gegen BA.4/BA.5 aus, die dem ursprünglichen mRNA-1273-Impfstoff überlegen waren

Monovalent: Omicron XBB.1.5

- Zulassungsanträge bei der FDA und EMA eingereicht. Verfügbarkeit: 2023–24^{4,5}

Monovalente und bivalente Impfstoffe waren wirksam gegen angestammte Stämme und die neu auftretenden untersuchten Varianten, ohne offensichtliche Sicherheitsunterschiede zu den ursprünglichen Impfstoffen

EMA, Europäische Arzneimittelagentur; FDA, US Food and Drug Administration; mRNA, Messenger-RNA. 1. Feikin DR, et al. *Vaccine*. 2023;41:2329–38; 2. Winokur P, et al. *N Engl J Med*. 2023;388:214–27; 3. Zou J, et al. *N Engl J Med*. 2023;388:854–7; 4. FDA. 2023. Verfügbar unter: www.fda.gov/media/169591/download (abgerufen am 11. Juli 2023); 5. ECDC-EMA. 2023. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/other/ecdc-ema-statement-updating-covid-19-vaccines-composition-new-sars-cov-2-virus-variants_en.pdf (abgerufen am 11. Juli 2023); 6. Chalkias S et al. *N Engl J Med*. 2022;387:1279–91; 7. Chalkias S, et al. *medRxiv*. 2022;DOI:10.1101/2022.12.11.22283166.

The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.

**Was sind die wichtigsten
Sicherheitsaspekte im
Zusammenhang mit mRNA-
basierten COVID-19-Impfstoffen?**

Sicherheitsüberlegungen bei mRNA-Impfstoffen^{1,2}



Kontraindikation^{1,2}

Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff oder Hilfsstoffe



Häufig berichtete UE (≥ 10 %) (Dosierungen für Erwachsene/Jugendliche)

- Schmerzen/Schwellung an der Injektionsstelle^{1,2}
- Erythem an der Injektionsstelle²
- Müdigkeit^{1,2}
- Kopfschmerzen^{1,2}
- Myalgie^{1,2}
- Schüttelfrost^{1,2}
- Gelenkschmerz^{1,2}
- Fieber^{1,2}
- Durchfall¹
- Schwellung/Druckschmerz in der Achselhöhle²
- Übelkeit/Erbrechen²



Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse variierte je nach Altersgruppe der Studienkohorten^{1,2}



Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen^{1,2}

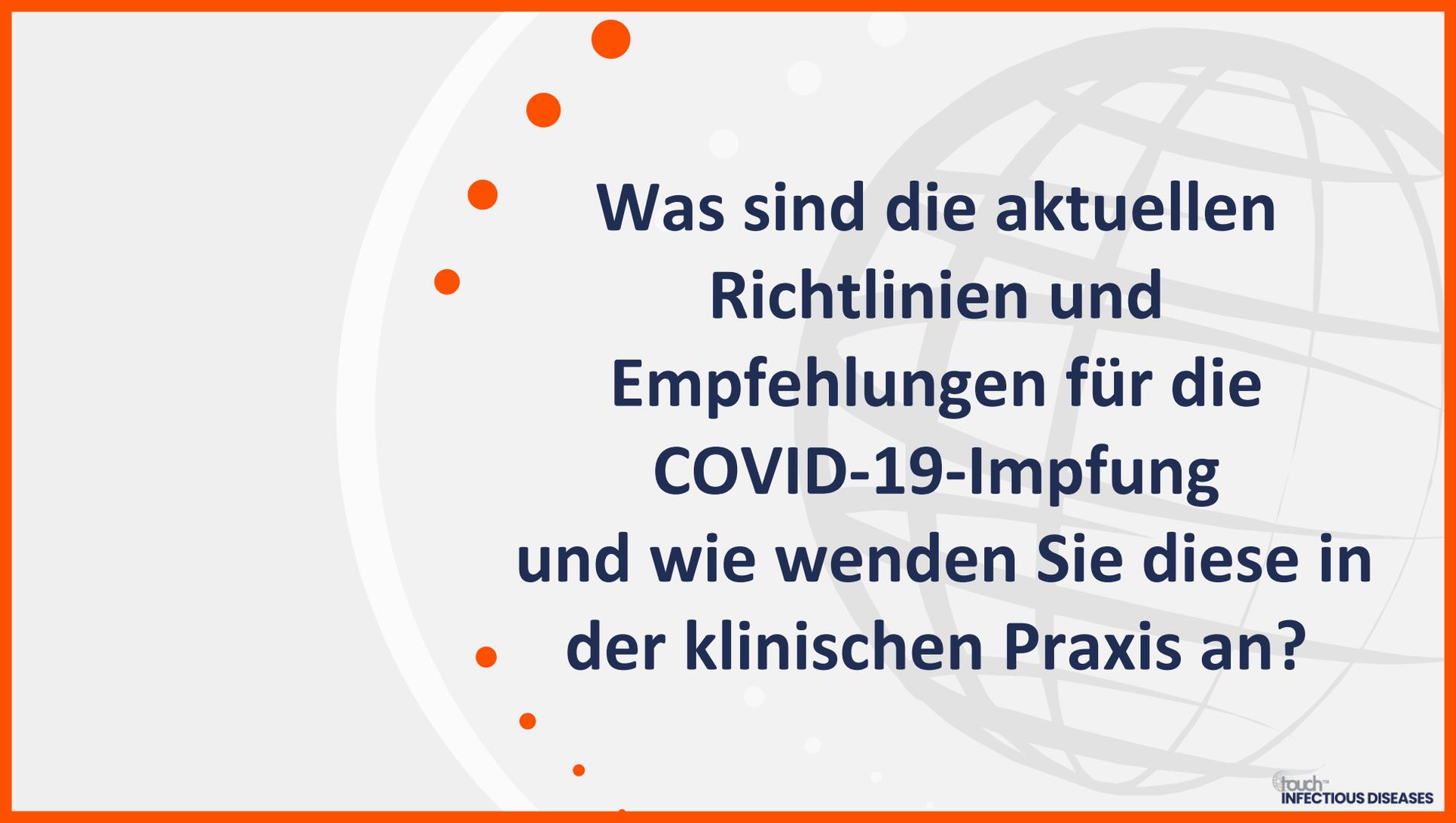
↑ Risiko einer Myokarditis und Perikarditis

- Kann sich innerhalb weniger Tage nach der Impfung entwickeln, meist innerhalb von 14 Tagen
- Häufiger nach der zweiten Dosis und bei jüngeren Männern

Risiko schwerwiegender UE

Vorläufige Überwachungsdaten nach 11.845.128 Dosen von mRNA-Impfstoffen³

- Ereignisse pro 1.000.000 Personenjahre (RR und 95 % CI) Tage 1–21 vs. Tage 22–42 nach der Impfung:
 - Ischämischer Schlaganfall: 1612 vs. 1781 (0,97; 0,87–1,08)
 - Blinddarmentzündung: 1179 vs. 1345 (0,82; 0,73–0,93)
 - Akuter Myokardinfarkt: 935 vs. 1030 (1,02; 0,89–1,18)
 - Myokarditis/Perikarditis: 132 vs. 107 (1,18; 0,79–1,79)

The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes. The text is centered in a dark blue, bold font.

**Was sind die aktuellen
Richtlinien und
Empfehlungen für die
COVID-19-Impfung
und wie wenden Sie diese in
der klinischen Praxis an?**

WHO-SAGE-Leitfaden: Aktualisierungen der Roadmap im März 2023



Vorläufige **Empfehlungen für Primärserien und Auffrischungsdosen** wurden auf der Grundlage der neuesten Beweise für die derzeit vorherrschende Omicron-Zirkulation und eine hohe Immunität auf Bevölkerungsebene aktualisiert



Neue vorrangige Gruppierungen

Reduziert von 4 auf 3 Schichten



Spezifische Anleitung nach vorrangiger Nutzungsgruppe

Angepasste Empfehlungen für Primärserien und Booster



während der Schwangerschaft

Zusätzliche Auffrischungsimpfung, wenn die letzte Dosis > 6 Monate zurückliegt, idealerweise bis zur Mitte des zweiten Trimesters



Gesundheitspersonal an vorderster Front

Zusätzliche Auffrischungsimpfung 12 Monate nach der letzten Dosis

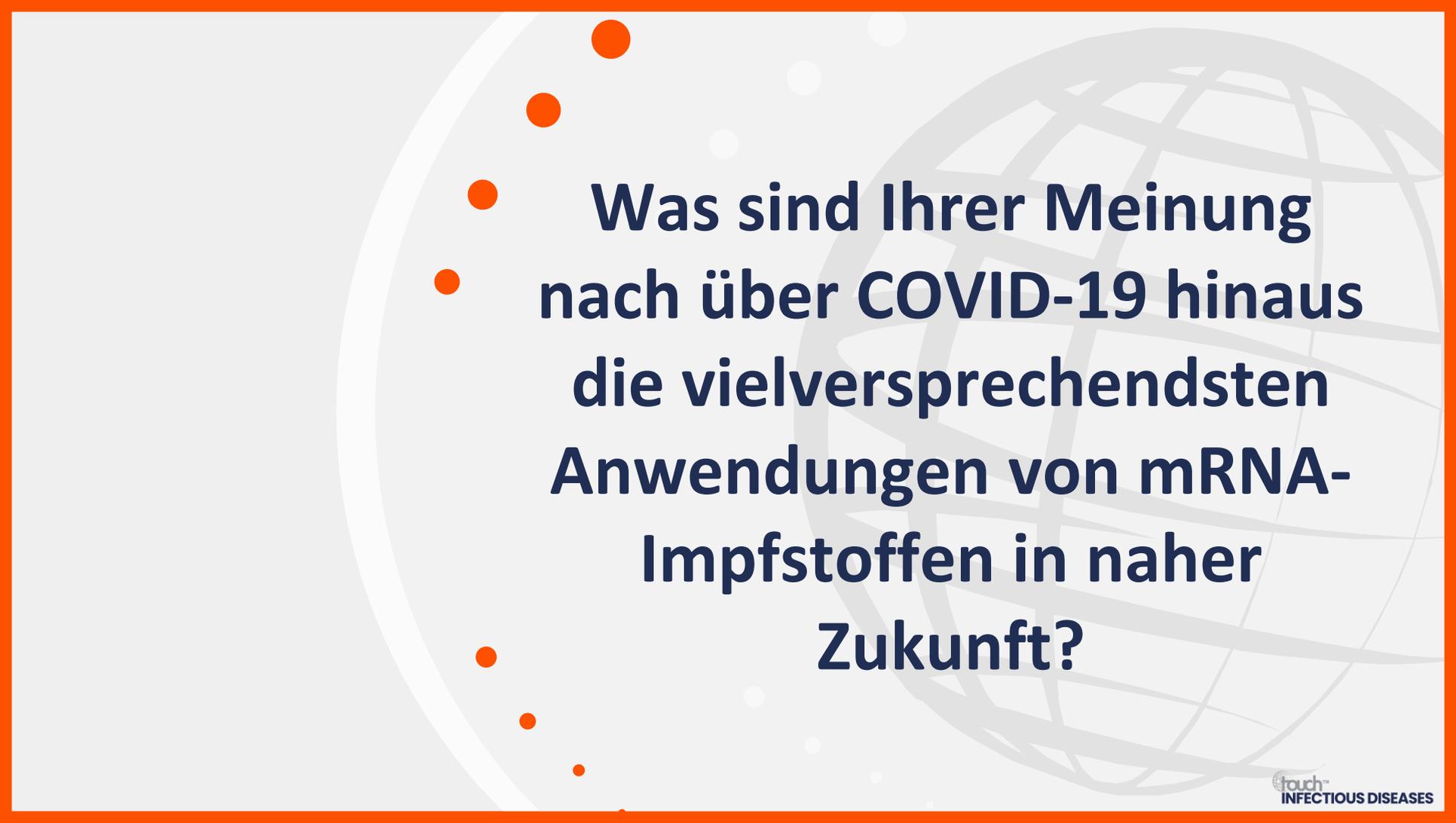


Gesunde Kinder und Jugendliche

Betrachten Sie primäre Reihen basierend auf dem länderspezifischen Kontext (Krankheitslast; Kosten; andere Prioritäten des Gesundheitsprogramms)

Wichtige Updates*

*Die Empfehlungen in dieser Roadmap werden aktualisiert, wenn sich die Epidemiologie oder die Eigenschaften des Impfstoffs ändern.
SAGE, Strategische Beratergruppe von Experten für Immunisierung; WHO, Weltgesundheitsorganisation;
WHO 2023. Verfügbar unter: www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Roadmap (abgerufen am 07. Juli 2023).

The background of the slide features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The text is centered in a bold, dark blue font.

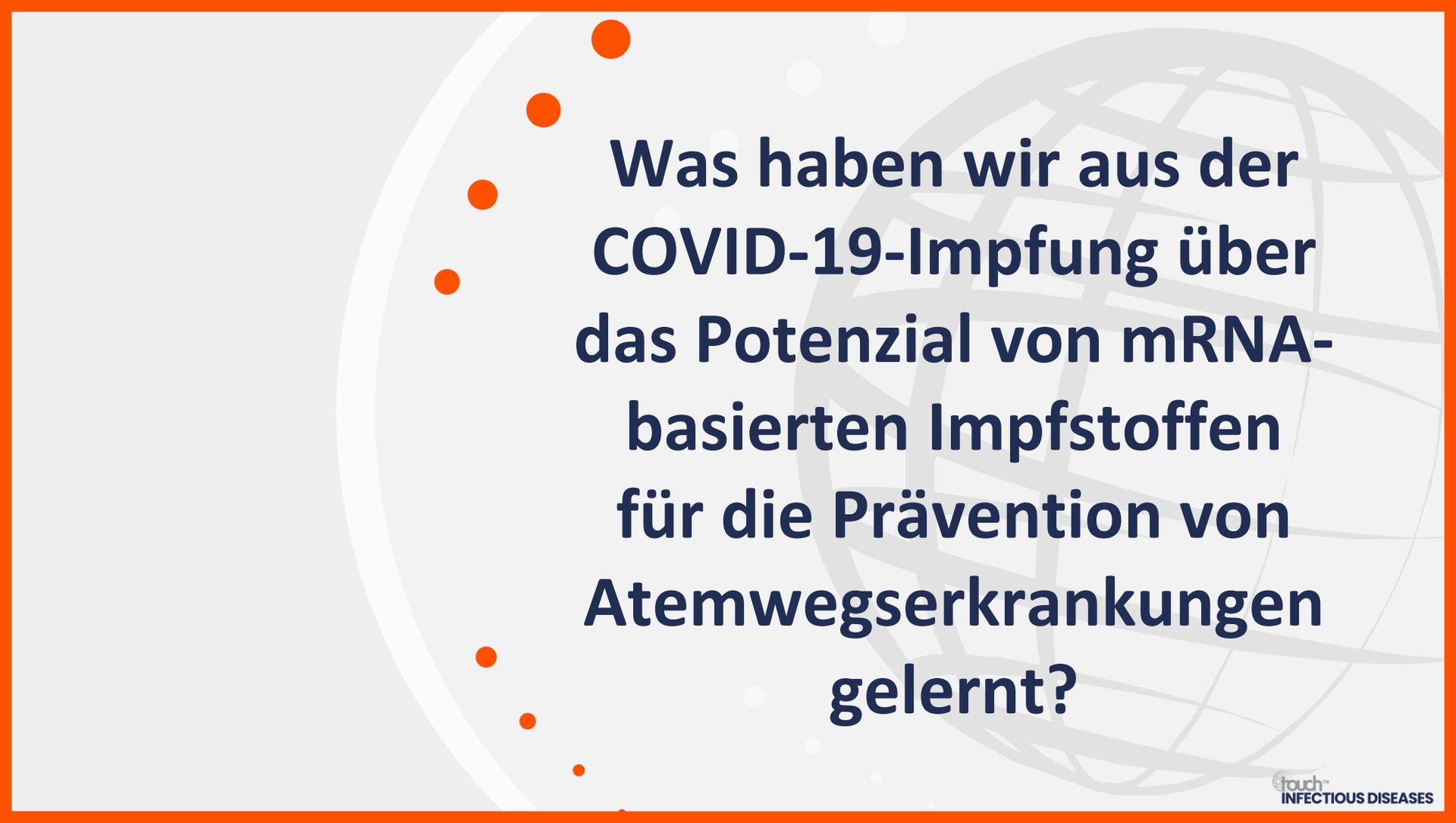
**Was sind Ihrer Meinung
nach über COVID-19 hinaus
die vielversprechendsten
Anwendungen von mRNA-
Impfstoffen in naher
Zukunft?**

Wie sieht die Zukunft von mRNA-basierten Impfstoffen zum Schutz vor Atemwegsinfektionen aus?

Prof. Ann R Falsey

Professorin für Medizin,
Schule für Medizin der Universität Rochester,
New York, USA





**Was haben wir aus der
COVID-19-Impfung über
das Potenzial von mRNA-
basierten Impfstoffen
für die Prävention von
Atemwegserkrankungen
gelernt?**

mRNA-Impfstoffe: Vorteile und Vorbehalte

Vorteile



Wirksamkeit für gefährdete Personen und für ein breites Altersspektrum bestätigt



Modifizierbare Plattform, die Anpassungen an neue Varianten ermöglicht



Umfangreicher Datensatz aus der realen Welt



Annehmbares Sicherheitsprofil

Vorbehalte



Seltene, aber schwerwiegende UEs



Begrenzte Schutzdauer

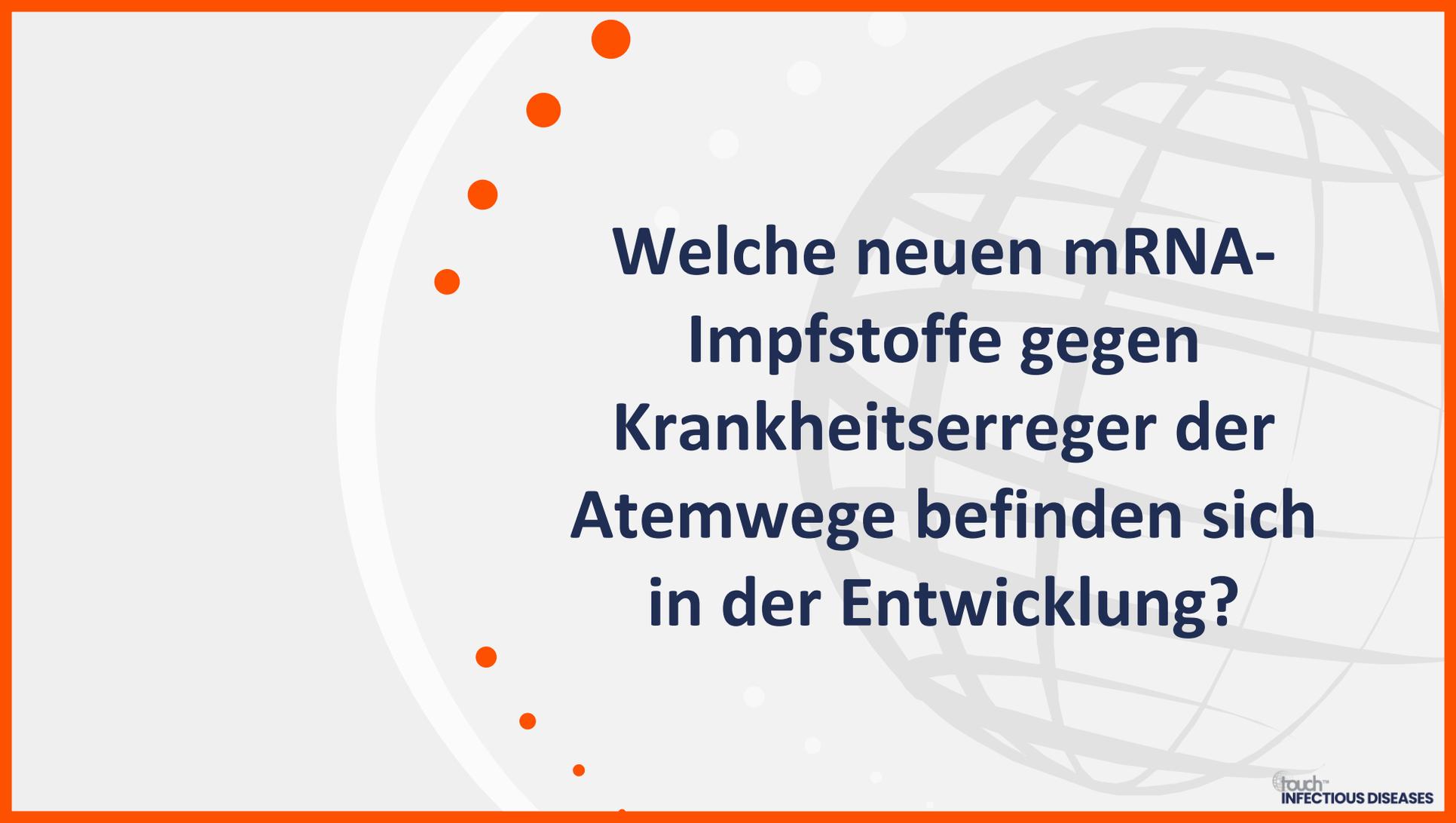


Geringere Wirksamkeit gegen neue bedenkliche Varianten



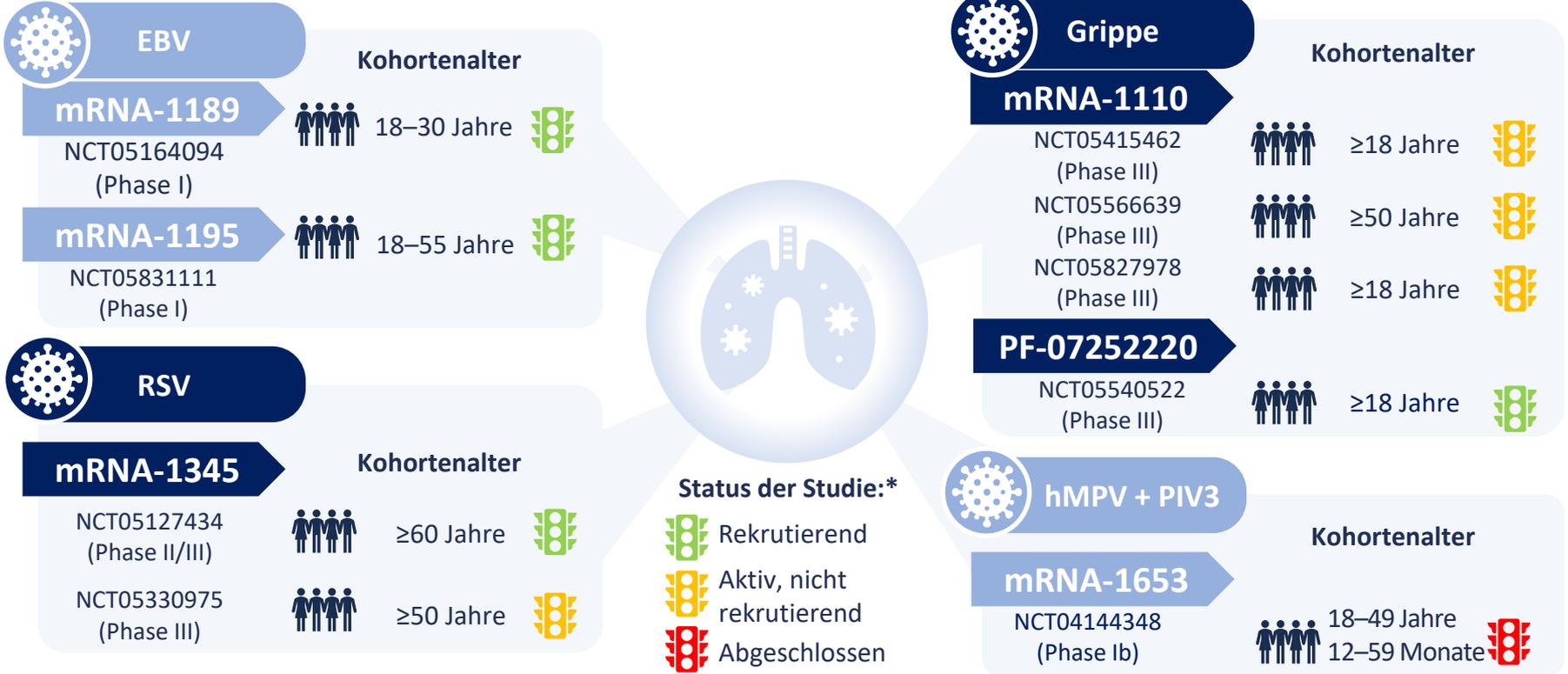
Logistische Herausforderungen

Die Anforderungen an Thermostabilität und ultrakalte Lagerung stellen eine Herausforderung für die Kühlkette dar, vor allem in Regionen mit niedrigem Einkommen

The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes. The entire scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left side.

**Welche neuen mRNA-
Impfstoffe gegen
Krankheitserreger der
Atemwege befinden sich
in der Entwicklung?**

Neuartige mRNA-Impfstoffe gegen Krankheitserreger der Atemwege



*Status der Studie vom 27. Juni 2023.

EBV, Epstein-Barr-Virus; hMPV, Humanes Metapneumovirus; M, Monat; mRNA, Messenger-RNA; PIV3, Parainfluenzavirus Typ 3; RSV, Respiratorisches Synzytial-Virus. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/> entsprechend der spezifischen Studiennummer (abgerufen am 27. Juni 2023).

- 
- The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.
- **Welche Entwicklungen im Design von mRNA-Impfstoffen könnten Wirksamkeit und Sicherheit optimieren?**

Mögliche Entwicklungen beim Design von mRNA-Impfstoffen



Weitere Entwicklungen beim mRNA-Design¹

Selbstverstärkende RNA

- Verstärkte Antigenexpression bei niedrigeren Dosen
- Langfristige Dauer der Immunität



Multivalente Impfstoffe^{2,3}

Universelle Impfstoffe

- Könnte Schutz gegen antigenisch variable Viren bieten²

Kombinierte Impfstoffe gegen verschiedene Krankheitserreger³



Verbesserungen bei den Lagerungsanforderungen⁴

Gefriertrocknung

- Könnte die Lagerung bei höheren Temperaturen über einen längeren Zeitraum ermöglichen



Neuartige Verabreichungswege⁵

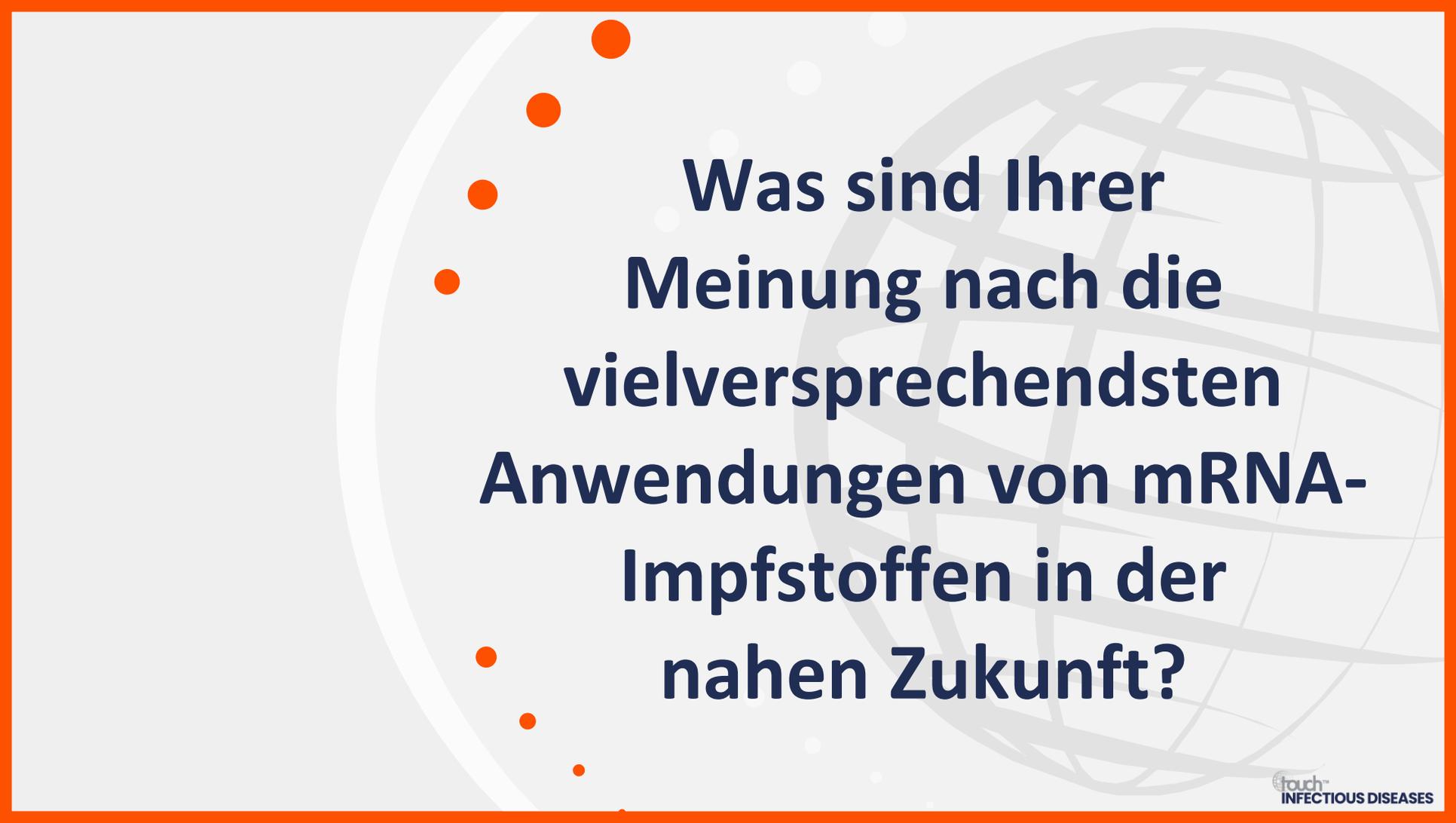
Intranasale Verabreichung

- Könnte möglicherweise zu einer robusteren schützenden Immunreaktion der Schleimhäute führen

mRNA, Messenger-RNA.

1. Fang E, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:94; 2. Arevalo CP, et al. *Science.* 2022;378:899–904; 3. August A, et al. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9:ofac206;

4. Meulewaeter S, et al. *J Control Release.* 2023;357:149–60; 5. Rzymiski P, et al. *J Med Virol.* 2023;95:e28572.



**Was sind Ihrer
Meinung nach die
vielversprechendsten
Anwendungen von mRNA-
Impfstoffen in der
nahen Zukunft?**

Bewältigung der Herausforderungen im Gesundheitswesen in Bezug auf RSV bei Erwachsenen



Die Herausforderungen im Zusammenhang mit RSV bei älteren Erwachsenen werden zunehmend erkannt¹



- Erhebliche Morbidität und Mortalität^{1,2}
- Akute funktionelle Verschlechterung, die länger andauern kann³



Von der FDA zugelassene Impfstoffe zur Vorbeugung von RSV-assoziiertes LRTD bei Erwachsenen im Alter von ≥ 60 Jahren^{2,5,6}

- RSVPreF3
 - RSVPreF
- } Rekombinantes Präfusions-F-Protein



RSV-Impfstoffe in Phase-III-Studien bei Erwachsenen⁷

mRNA-1345	mRNA-basiert	NCT05330975 NCT05127434
Ad26.RSV.preF	Viraler Vektor (AdV)	NCT04908683
MVA-BN-RSV	Viraler Vektor (MVA-BN)	NCT05238025



Risikofaktoren für schwere RSV-Erkrankungen:

- Chronische Komorbiditäten (z. B. Lunge, CV)²
- Immungeschwächter Zustand²
- Gebrechlichkeit²
- Fortgeschrittenes Alter²
- Aufenthalt in einer LTCF^{2,4}



Die prophylaktische RSV-Impfung kann die Morbidität bei älteren Erwachsenen mit einem Risiko für eine schwere Erkrankung verhindern²

AdV, Adenovirus; CV, kardiovaskulär; FDA, US Food and Drug Administration; LTCF, Langzeitpflegeeinrichtung; LRTD, Erkrankung der unteren Atemwege; mRNA, Messenger-RNA; MVA-BN, modifizierter Pocken- und Affenpockenimpfstoff Ankara-Bavarian Nordic; PI, Verschreibungsinformation; preF, Präfusions-F-Protein; RSV, Respiratorisches Synzytial-Virus.

1. Hill-Ricciuti A, et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44:433–9; 2. Melgar M, et al. *MMWR.* 2023;72:793–801; 3. Branche AR, et al. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16:1151–60; 4. Pérez SN, et al. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10:ofad111; 5. FDA. RSV-Impfstoff, adjuvantiert PI. Verfügbar unter: www.fda.gov/media/167805/download (Zugriff ab 24. Juli 2023); 6. FDA. RSV-Impfstoff PI. Verfügbar unter: www.fda.gov/media/168889/download (Zugriff ab 24. Juli 2023); 7. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: www.clinicaltrials.gov/ entsprechend der jeweiligen Studiennummer (Zugriff ab 26. Juli 2023).