

Update COVID-19-Impfung

Wi(e)der SARS-CoV-2: Epidemiologie, Booster und Impfstoffkombis

Tobias Welte – Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover

Im Juni 2021 habe ich in Pneumo News bereits über die Grundprinzipien der SARS-CoV-2-Impfung berichtet [1]. Das jetzige Update beschreibt kurz die momentane epidemiologische Situation (Herbst 2021) und stellt die seit Juli 2021 eingegangenen Studiendaten dar.

Die epidemiologische Situation im Hinblick auf SARS-CoV-2 und die Impfung gegen SARS-CoV-2

Weltweit sind zum Ende Oktober 2021 rund 250 Millionen diagnostizierte SARS-CoV-2-Fälle und etwa 5 Millionen COVID-19 bedingte Todesfälle zu verzeichnen (Quelle: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>, letzter Zugriff 29.10.2021). Die Dunkelziffer, also die Zahl der nicht diagnostizierten COVID-19-Fälle, dürfte weit höher liegen, wobei sie zwischen dem Zwei- bis Dreifachen in Westeuropa und dem mehr als Zwanzigfachen in Afrika schwankt. Insgesamt dürften weit mehr als eine Milliarde Menschen inzwischen an COVID-19 erkrankt sein, die Sterblichkeitsrate liegt mit um die 2% deutlich über der von Influenza.

SARS-CoV-2 ist ein saisonales Virus, das sich vor allem während der Herbst- und Wintermonate ausbreitet, wobei der längere Aufenthalt in geschlossenen Räumen aufgrund kürzerer Tage eine größere Rolle spielen dürfte als beispielsweise die Temperatur. Während die Infektionszahlen auf der Südhalbkugel am Ende des dortigen Winters wieder abfallen, steigen sie auf der Nordhalbkugel wieder an. Allerdings wird das Infektionsgeschehen inzwischen wesentlich durch das Impfprogramm in

den einzelnen Ländern beeinflusst: je schlechter die Impfrate, umso höher die Inzidenzen. ►Abb. 1 zeigt die Impfrate in Westeuropa und Nordamerika im Vergleich zu Osteuropa, Afrika und Asien. Da es sich um eine Pandemie handelt, COVID-19 also eine weltweit grassierende Erkrankung darstellt, ist einleuchtend, dass man in einer wirtschaftlich vernetzten Welt die Infektionsketten nur unzureichend unterbrechen kann, wenn die Impfraten in einem Großteil der Welt niedrig sind. Und selbst in den meisten westlichen Ländern gelingt es nicht, mehr als 80% der Bevölkerung zu immunisieren, wobei interessant ist, dass südeuropäische Länder wie Spanien, Portugal und Italien bzw. die skandinavischen Länder deutlich bessere Impfraten aufweisen als Deutschland oder die USA. Eine wirklich überzeugende Erklärung dafür gibt es nicht. Gerade publizierte Daten für Hawaii [2] legen allerdings nahe, dass vor allem in bestimmten Zuwanderungsgruppen eine größere Skepsis gegenüber der Impfung vorherrscht. Gründe hierfür sind neben einer mangelnden Information über und einem fehlenden Verständnis für die Erkrankung und die Impfung generelle Vorbehalte gegenüber staatlichen Maßnahmen, die auf schlechten Erfah-

rungen in den Heimatländern beruhen. Auch in Deutschland ist die Impfquote bei den Zugewanderten niedrig, hier hat es lange an geeigneten Maßnahmen gemangelt, um mit diesen Bevölkerungsgruppen ins Gespräch zu kommen.

So bitter dies klingen mag, so hofft man weltweit darauf, dass die durch Erkrankung erzeugte Immunisierung zunächst zu einem Absinken der Infektionszahlen führen wird. Dafür spricht, dass es nach starken Infektionswellen saisonunabhängig immer zu einem deutlichen Abfall der Infektionszahlen kommt, wie wir das zurzeit beispielsweise in den USA sehen.

In Deutschland kam es mit Beginn des Herbstes und damit der kälteren und feuchteren Witterung und der kürzeren Tage, was mit einem längeren Aufenthalt in geschlossenen Räumen einhergeht, zu einem Wiederanstieg der Inzidenz. Es darf dabei jedoch nicht vergessen werden, dass die Herbstferien eine Rolle spielen, weil dadurch die Reiserückkehrerinfektionen vor allem aus den osteuropäischen Ländern stark angestiegen sind. Dies ist ein Phänomen, das wir schon während der Sommerferien beobachtet haben. Verstärkend kommt hinzu, dass die Inzidenz in praktisch allen osteuropäischen Ländern hoch ist und gerade die neuen Bundesländer, die innerhalb Deutschlands die schlechtesten Impfquoten haben, durch Arbeitsmigration stark betroffen sind.

Im Gegensatz zur zweiten Welle im Herbst 2020 ist die Belastung der Krankenhäuser im Oktober 2021 eher noch moderat, was an der hohen Impfquote der älteren Menschen liegen dürfte. Mit dem nachlassenden Impfschutz der Älteren (siehe unten) könnte es zu einem Anstieg der Krankenhausaufnahmen bei Geimpften kommen, momentan sind ja überwiegend ungeimpfte schwer erkrankt. Der Erfolg der Boosterimpfung für Risikogruppen wie Immunsupprimierte und Ältere wird wesentlich die Entwicklung in Deutschland entscheiden.

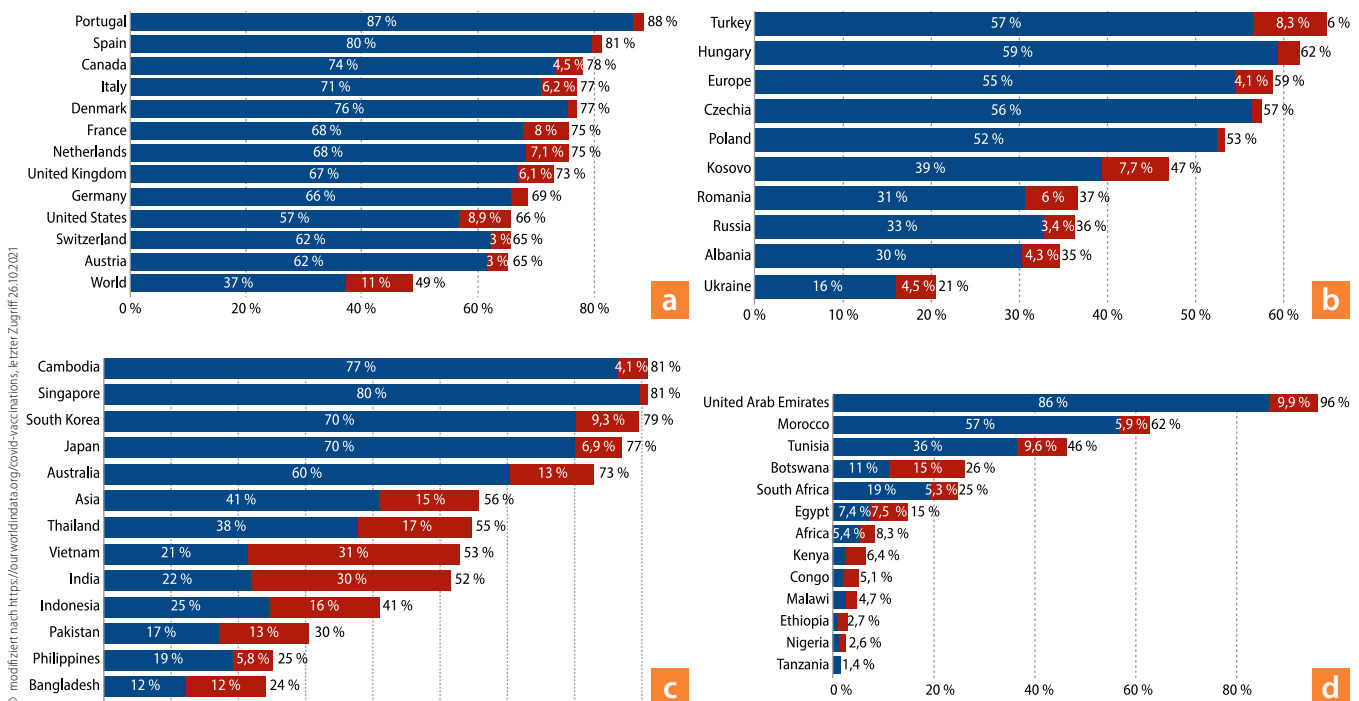
In Deutschland und praktisch in gesamt Westeuropa hat sich inzwischen die Deltavariante durchgesetzt, mehr aller 99 % al-

ler Infektionen sind durch sie ausgelöst. Verschiedene „Variants of Interest“ werden von der WHO beobachtet, darunter auch Varianten des Deltavirus wie AY.4.2 (in den Medien als Delta+) bezeichnet. Es gibt allerdings keinen Hinweis darauf, dass sich diese Varianten wesentlich von Delta unterscheiden und insbesondere keinen Hinweis auf eine verringerte Wirksamkeit der Impfstoffe. Natürlich ist es immer möglich, dass sich neue Varianten durchsetzen, wie wir es im letzten Winter bei Alpha und jetzt bei Delta gesehen haben; allerdings scheint es in den nächsten Monaten nicht sehr wahrscheinlich.

Die Impfung gegen SARS-CoV-2 – was wir wissen und was wir (noch) nicht wissen

Die Effektivität aller in Europa zugelassenen Impfstoffe, also der beiden mRNA-Impfstoffe von Moderna und Biontech/Pfizer und der beiden adenoviralen Vektorimpfstoffe von AstraZeneca und Johnson & Johnson, ist in einer Reihe von randomisierten klinischen Studien nachgewiesen und wurde in Real-World-Studien in verschiedenen Ländern bestätigt [1]. Mit NVX-CoV2373, einem Impfstoff, der ein rekombinantes SARS-CoV-2-Protein (rSARS-CoV-2) mit einem Matrix-M1-Adjuvans kombiniert, befindet sich ein weiterer Impfstoff nach positiven Phase-III-Daten im Zulassungsverfahren [3].

Andere weltweit erhältliche Impfstoffe wie der einen inaktivierten SARS-CoV-2 nutzenden Impfstoff der chinesischen Firma Sinopharm oder der russische Sputnik-V-Impfstoff wurden aus guten Gründen bisher nicht in Europa zugelassen. Der chinesische Impfstoff wurde wesentlich in Südamerika eingesetzt; während der Alpha- und später der Deltawelle zeigte er sich jedoch mit Effektivitätsdaten unter 50 % wenig wirksam. Der adenovirale russische Impfstoff scheint nach allen Daten zwar effektiv [4, 5], jedoch wurden nie wirklich Nebenwirkungsdaten publiziert, zudem gibt es Probleme im Hinblick auf die Validi-



1 Impfquoten (blau vollständig geimpft, rot geimpft) in Westeuropa/Nordamerika (a), Osteuropa (b), Asien (c) und Afrika (d).

© modifiziert nach <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>, letzter Zugriff 26.10.2021

tät des Herstellungsverfahrens. Mit einer Zulassung dieser Impfstoffe in Europa ist nicht zu rechnen.

Nebenwirkungen sind für alle in Europa zugelassenen Impfstoffe bekannt, wobei bei den adenoviralen Vektorimpfstoffen die Autoimmun-Thrombozytopenie mit nachfolgender Thrombosebildung dominiert, vor allem im Bereich der Sinusvenen und der Abdominalvenen. Bei den mRNA-Impfstoffen herrschen seltene allergische Reaktionen (Allergisierung gegen Polyethylenglykol, die „Verpackung“ der mRNA) und, vor allem bei jüngeren Männern, eine Peri-/Myokarditis vor [6]. Insgesamt sind alle diese Nebenwirkungen selten, Todesfälle aufgrund von Impfreaktionen noch deutlich seltener. Aufgrund des nur noch geringen Gebrauchs adenoviraler Vektorimpfstoffe in Europa treten thrombotische/thromboembolische Komplikationen praktisch nicht mehr auf. Im Gegenzug ist die Rate an Peri-/Myokarditiden gestiegen, allerdings kommt es selten zu Hospitalisierungen, und die Komplikation heilt meistens folgenlos ab. Eine typische Komplikation der Myokarditis, der Sekundenherztod, wurde bisher nicht beschrieben.

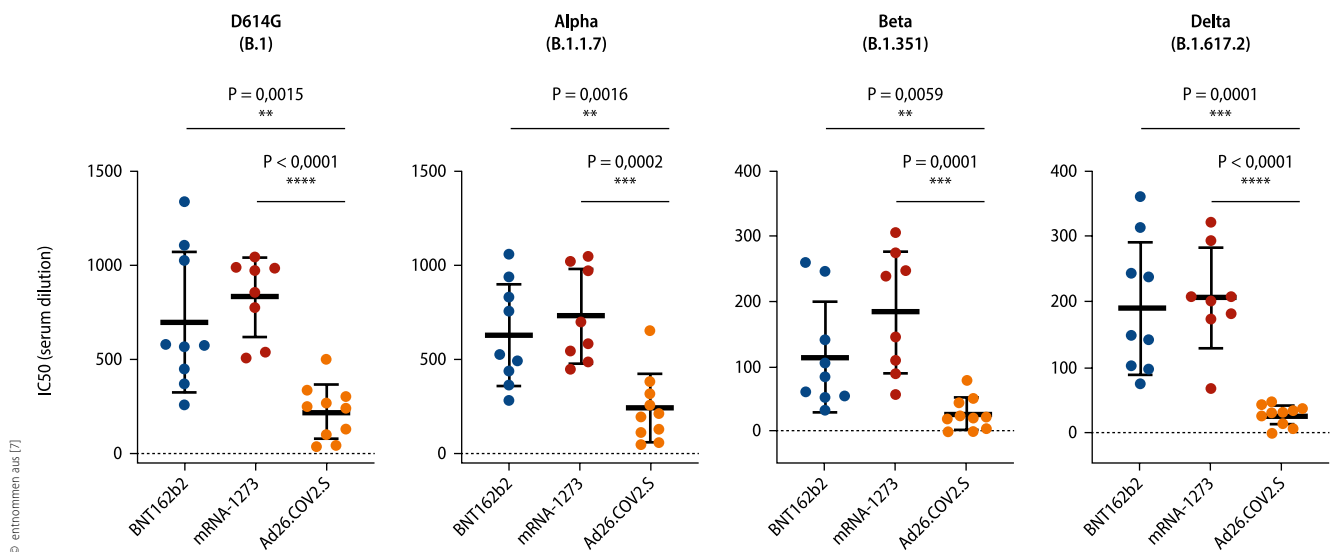
Alle vier zugelassenen Impfstoffe zeigen gegenüber der Delta-variante eine geringere Wirksamkeit als gegenüber der klassischen Variante ([7], ►Abb. 2). Die adenoviralen Vektorimpfstoffe zeigen hierbei im Hinblick auf die Antikörperproduktion eine deutliche stärkere Einschränkung als die mRNA-Impfstoffe, wie hier für den Johnson-&Johnson-Impfstoff gezeigt. Der AstraZeneca-Impfstoff ist in USA nicht zugelassen, daher gibt es dazu in dieser amerikanischen Studie keine Daten. Natürlich kann man die Höhe der Antikörperspiegel nicht direkt mit Effektivität gleichsetzen, weil auch die zelluläre Immunität für die Wirksamkeit eines Impfstoffs eine Rolle spielt, diese scheint bei den Vektorimpfstoffen den mRNA-Impfstoffen zumindest gleichwertig, wenn nicht effektiver. Allerdings sind gerade nach der nur einmaligen Impfung mit dem Johnson-&Johnson-Impfstoff Impfdurchbrüche gesehen worden, sodass die Ständige Impfkommission eine Boosterimpfung bei Menschen empfiehlt, die bisher ausschließlich mit dem adenoviralen Vektorimpfstoff geimpft sind. Die einmalige Auffrischungsimpfung sollte dann mit einem mRNA-Impfstoff erfolgen.

In Deutschland hat sich im Laufe der Impfkampagne im ersten Halbjahr 2021 die heterologe Impfung (Erstimpfung mit Vektorimpfstoff, Zweitimpfung mit mRNA) etabliert. Inzwischen gibt es eine Reihe von Untersuchungen, die zeigt, dass die heterologe Impfung im Hinblick auf die Antikörperentwicklung der homologen Impfung mindestens gleichwertig, wenn nicht überlegen ist ([8, 9], ►Abb. 3).

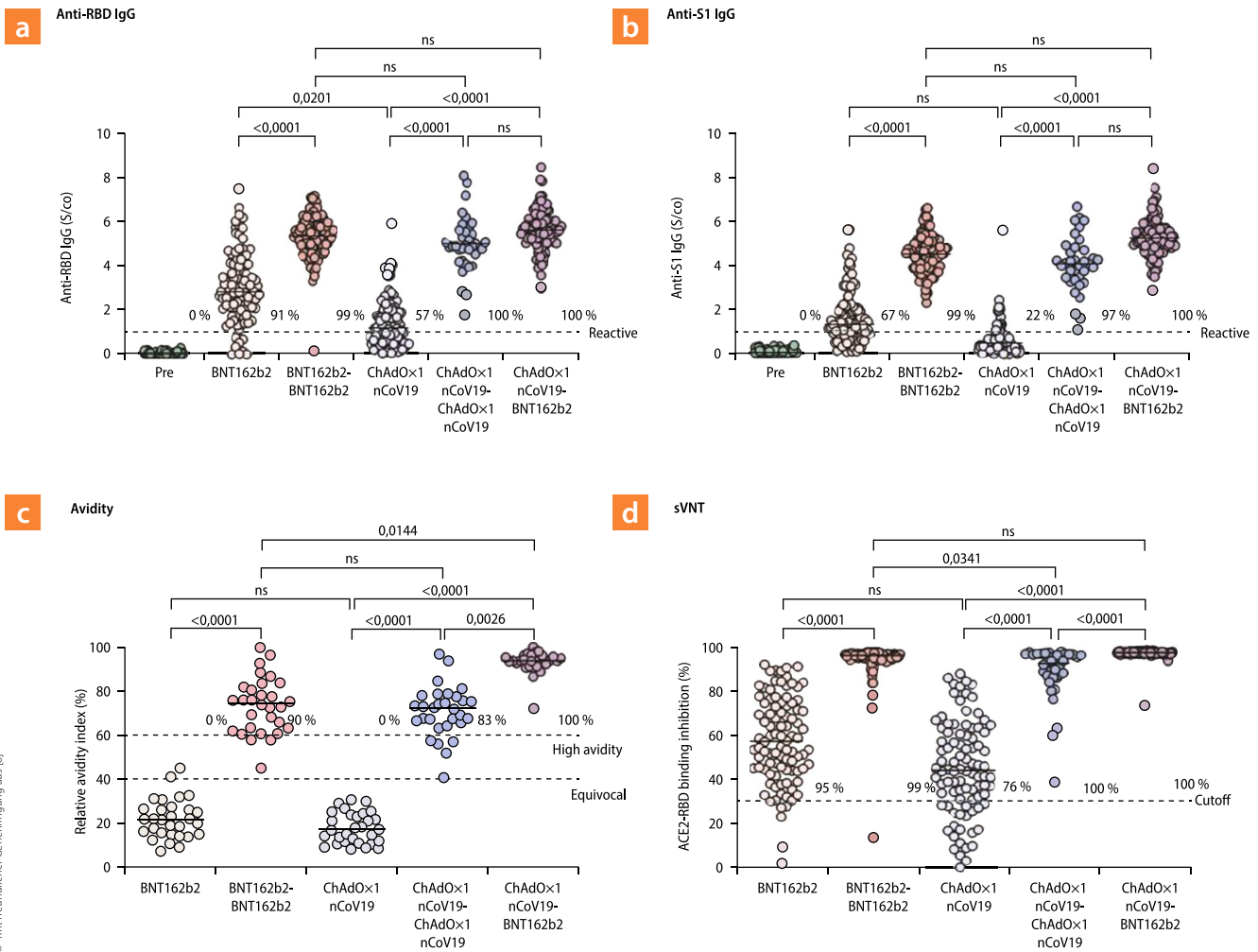
Schon früh zeigte sich, dass immunsupprimierte Menschen, insbesondere Transplantierte, Patienten mit Tumorerkrankungen (vor allem bei zytoreduktiver Chemotherapie) und Patienten mit Autoimmunerkrankungen eine deutlich abgeschwächte Impfantwort zeigen. Mit einer Boosterimpfung mit einem mRNA-Impfstoff kann die Immunantwort deutlich gesteigert werden [10]. Die Boosterimpfung bei Immunsupprimierten ist daher inzwischen von FDA, EMA und der STIKO empfohlen. Allerdings entwickeln auch nach einer Boosterimpfung weiterhin mehr als ein Drittel der Patienten keine ausreichende Impfantwort. Mit jeder weiteren Impfung lässt sich die Impfantwort noch etwas steigern, es bleibt jedoch eine nennenswert große Gruppe an „Impfversagern“ zurück.

Momentan befindet sich ein monoklonaler Antikörper (AZD 7442) im FDA-Zulassungsverfahren. Dieser Antikörper hat eine deutliche längere Halbwertszeit (etwa 3 Monate), wirksame Antikörperspiegel bestehen für 9–12 Monate. Eine erste, bisher noch nicht als Publikation vorliegende Präventionsstudie, die auf der IDWeek 2021 präsentiert wurde, zeigte einen Rückgang um 77% im Hinblick auf symptomatische SARS-CoV-2-Infektionen [11].

Israel, das Land, das die Bevölkerung als erstes weitgehend durchgeimpft hatte (vollständig Geimpfte Ende Oktober 2021: ca. 65%), registrierte im Sommer als erstes Impfdurchbrüche bei zweimal mit mRNA-Impfstoff geimpften Menschen, besonders betroffen waren Menschen über 60 Jahren. Es konnte gezeigt werden, dass die Antikörperantwort über die Zeit zurückgeht, bei Männern mehr als bei Frauen, bei Älteren mehr als bei Jüngeren [12]. Eine im selben Heft des N Engl J Med publizierte Arbeit aus Katar [13] zeigte jedoch nur einen geringen Rückgang der Impfeffektivität. Israel startete dennoch die Boosterimpfung für die über 60-Jährigen, die STIKO sprach für Deutschland eine Empfehlung



2 Neutralisierungspotenzial verschiedener Impfstoffe gegenüber verschiedenen Virusvarianten (**P ≤ 0,01, ***P ≤ 0,001, ****P ≤ 0,0001).



3 Antikörperantwort nach homologer Impfung mit BNT162b2 (Biontech/Pfizer), homologer Impfung mit adenoviralem Vektorimpfstoff (ChAdOx1 nCov-19) und heterologer Impfung mit zunächst ChAdOx1 nCov-19 und dann BNT162b2; anti-RBD IgG (a) und anti-S1 IgG (b) Assays, anti-S1 IgG Aktivität (c) und neutralisierende Kapazität mit sVNT gemessen (d).

für die über 70-Jährigen und Mitarbeiter in patientennahen Bereichen aus. In der Praxis wird jedoch in Deutschland auch außerhalb der genannten Indikationen (Immunsupprimierte, Ältere > 70 Jahre, ausschließlich mit Vektorimpfstoff Geimpfte und Mitarbeiter im patientennahen Bereich) inzwischen Booster geimpft. Das Dilemma ist, dass eine Boosterimpfung bei Menschen mit ausreichender Immunantwort nicht zu einer besseren Wirkung beiträgt, jedoch Nebenwirkungen häufiger werden. Allerdings helfen Antikörpermessungen wenig, weil es keine definierten Grenzwerte für die Antikörperbestimmung gibt [14]. Wenn man keine Antikörper bildet, ist das sicher unzureichend, welche Antikörpertiter jedoch eine ausreichende Schutzwirkung haben, ist unklar, sodass man den Booster nicht wirklich an die Antikörpertiter koppeln kann. Auch wenn es dafür noch keine konkrete Empfehlung der STIKO gibt, wird in Deutschland inzwischen in allen Altersgruppen geboostert. Es sollte darauf geachtet werden, dass die Drittimpfung frühestens 6 Monate nach der Zweitimpfung (außer bei Immunsupprimierten) gegeben wird.

Bei Patienten, die nachweislich eine COVID-19-Erkrankung durchgemacht haben, wird zurzeit eine Impfung frühestens einen Monat nach Ausheilung der COVID-19-Erkrankung emp-

fohlen. Dabei wirkt die Erkrankung wie eine erste Impfung, so dass nur eine Impfdosis empfohlen wird.

Beide mRNA-Impfstoffe haben inzwischen eine Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren. Die hierzu eingereichten klinischen Studien zeigen eine gute Effektivität bei einer Nebenwirkungsrate, die der bei Erwachsenen entspricht [15]. Auch für 5- bis 11-Jährige zeigt der mRNA-Impfstoff von Biontech/Pfizer eine gute Effektivität [16], er wurde von der FDA zugelassen. Die Zulassung durch die EMA wird noch dieses Jahr erwartet. Eine Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Kinder ab 5 Jahren gab der Arzneausschuss CHMP der Europäischen Arzneimittelagentur am 25.11.2021 ab. In Anbetracht der Tatsache, dass Kinder und Jugendliche kaum ein Risiko für eine schwere Infektion haben und die Sterblichkeit in dieser Altersgruppe nahezu null ist, kann man streiten, ob eine Impfung hier Sinn macht. Betrachtet man allein das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung, scheint dies tatsächlich fraglich. Allerdings sind Kinder und Jugendliche besonders von den Lockdown-Einschränkungen betroffen. Die Zahl an psychiatrischen Erkrankungen bei Kindern hat deutlich zugenommen. Kinderärzte berichten über eine erhebliche Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen. Das

Bildungsniveau hat insgesamt abgenommen. Alle diese Dinge haben natürlich auch einen Einfluss auf die Langzeitgesundheit. Letztlich sollten die Eltern zusammen mit ihren Kindern entscheiden, ob sie eine Impfung möchten.

Anders ist die Situation bei Schwangeren. Das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung ist, wie auch bei Influenza, deutlich erhöht. Grund hierfür sind schwangerschaftstypische immunologische Veränderungen, die die Infektionsabwehr schwächen. Andererseits wird es bei Schwangeren nie randomisiert-kontrollierte Studien geben, die die Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate ermitteln. Wir sind daher auf Registerstudien angewiesen. Erste Daten haben hier die Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung bei Schwangeren bestätigt [17, 18]. Auch die STIKO empfiehlt die Impfung für Schwangere ab dem 2. Trimenon und auch später während der Stillzeit. Nach allen verfügbaren Daten kommt es dadurch weder zu einer Gefährdung der Mutter noch des Kindes. Im Gegenteil überträgt sich der Schutz vor SARS-CoV-2 auch auf die Kinder [19].

Literatur

1. Welte T. Impfstoffe gegen das SARS-Coronavirus-2. *Pneumo News*. 2021;13(3):29-33
2. Quint JJ, Van Dyke ME, Maeda H et al. Disaggregating Data to Measure Racial Disparities in COVID-19 Outcomes and Guide Community Response - Hawaii, March 1, 2020-February 28, 2021 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(37):1267-73
3. Heath PT et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1172-83
4. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887-97
5. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671-81
6. Mevorach D, Anis E, Cedar N et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109730>
7. Tada T, Zhou H, Samanovic MI et al. Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2 Variants. *bioRxiv*. 2021 Aug 6:2021.07.19.452771
8. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1255-65
9. Behrens GM et al. SARS-CoV-2 delta variant neutralisation after heterologous ChAdOx1-5/BNT162b2 vaccination. *Lancet*. 2021;398(10305):1041-2
10. Kamar N et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients, Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2021;385(7):661-2
11. Rubin R. Monoclonal Antibodies for COVID-19 Preexposure Prophylaxis Can't Come Fast Enough for Some People. *JAMA*. 2021; <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19534>
12. Levin EG, Lustig Y, Cohen C et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med*. 2021; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114583>
13. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR et al. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med*. 2021; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114114>
14. Abbasi J. The Flawed Science of Antibody Testing for SARS-CoV-2 Immunity. *JAMA*. 2021;326(18):1781-2
15. Frenck RW Jr et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(3):239-50
16. Graham F. Daily briefing: Pfizer-BioNTech vaccine looks promising for young children. *Nature*. 2021; <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02579-3>
17. Shimabukuro TT et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2273-82
18. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1533-5
19. Rosenberg-Friedman M, Kigel A, Bahar Y et al. BNT162b2 mRNA vaccine elicited antibody response in blood and milk of breastfeeding women. *Nat Commun*. 2021;12(1):6222

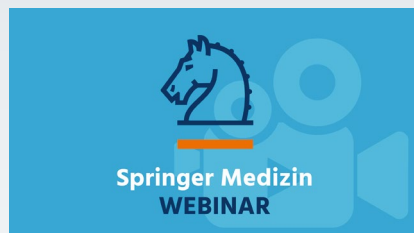


Prof. Dr. Tobias Welte

Klinik für Pneumologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
welte.tobias@mh-hannover.de



Corona-Webinar: Von Impf-Booster bis Therapie



Boostern, Impfquoten, Durchbruchinfektionen: Auch in der vierten Welle der Coronapandemie steht die Vakzine im Fokus, denn „Bei der Therapie sind wir noch längst nicht so weit, wie wir sein wollen.“ Prof. Bernd Salzberger blickt im Webinar auf die für den kommenden Coronawinter relevanten Studiendaten – und die Lage in den Kliniken: Wer kommt ins Krankenhaus, wer liegt auf Intensiv und wer verstirbt? Die Empfehlungen des Infektiologen für das Vorgehen in den nächsten Wochen sind klar.

Der Referent: Prof. Dr. Bernd Salzberger

- ▶ Bereichsleiter Infektiologie, Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie am Universitätsklinikum Regensburg
- ▶ Präsident der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI).
- ▶ Langjähriger Herausgeber der Zeitschrift *Der Internist* mit besonderem Fokus auf die Betreuung infektiologischer Themen.

Das Video und alle Empfehlungen finden Sie nach Registrierung kostenfrei hier:



<https://www.springermedizin.de/link/19836182>