

SERIE: AKTUELLE IMMUNOLOGIE (1)

Impfung gegen SARS-CoV-2 Impfstoffe und Immunantwort



Volker Wahn, Berlin

Die aktuelle Pandemie durch SARS-CoV-2 wird sich nur durch eine breite Immunität in der gesamten Bevölkerung überwinden lassen. Diese lässt sich grundsätzlich auf zwei Wegen erreichen: durch eine natürliche Infektion oder durch eine Impfung. Der erste Weg würde angesichts der Letalität von COVID-19 mit weitaus mehr Todesfällen als bisher schon bekannt einhergehen. Durch die Entwicklung und Zulassung bereits mehrerer effektiver Impfstoffe besteht die Möglichkeit, die breite Immunität durch Impfung zu erreichen. Was ist aus immunologischer Sicht über die Immunantwort und den Schutz bekannt, den die verschiedenen Impfstoffe auslösen? In diesem Text geht es um den aktuellen Stand des Wissens zu ausgewählten Aspekten dieser Frage (Stand Februar 2022).

Einleitung

Eine breite Immunität gegen SARS-CoV-2 kann prinzipiell erreicht werden, indem man abwartet, bis sich die natürliche Infektion bundesweit ausgebreitet hat. Dies würde allerdings höchstwahrscheinlich dazu führen, dass bei den bisherigen Varianten mit einer Letalität von 20% im Alter >80 Jahre und 10% im Alter >70 Jahre mehrere Millionen Menschen in Deutschland versterben. Ob die Letalitätsraten bei Omikron, Pi, Rho, Sigma etc. weiter so gelten, bleibt abzuwarten.

Der zweite Weg zum Erwerb von Immunität ist die Impfung. Damit kann die Letalität durch COVID-19 dramatisch gesenkt werden. Erreichen wir durch die Impfung(en) Herdenimmunität, können wir prinzipiell in Zukunft Neuinfektionen weiter reduzieren und so die Pandemie überwinden. Neue Virusvarianten werden aber vermutlich über viele Jahre eine Herausforderung bleiben und möglicherweise angepasste Impfstoffe verlangen.

Wir dürfen uns glücklich schätzen, dass es verschiedene Forscherteams und Firmen weltweit in vergleichsweise kurzer

Zeit geschafft haben, auf der Basis unterschiedlicher und innovativer Plattformen verschiedene Arten von Impfstoffen zu entwickeln, die in der nötigen Menge für die Impfungen bereitgestellt werden konnten. Klinische Studien für einige Impfstoffe wurden sehr schnell abgeschlossen, und die Impfstoffe konnten frühzeitig zugelassen werden, jüngst der Impfstoff von Novavax. Weitere Zulassungen sind in Zukunft zu erwarten, wenn dazu ausreichende klinische Daten zur Verfügung stehen.

Der Autor versucht, aus Sicht des Immunologen dem aktuellen Stand der Dinge in ausgewählten Aspekten nachzugehen (Stand Februar 2022). Für Details zu den Impfstoffen sei auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen [11, 17, 31, 33, 40].

Immunreaktionen gegen SARS-CoV-2 im Rahmen der natürlichen Infektion sind in der [Pädiatrischen Allergologie](#) bereits ausführlich diskutiert worden. Zudem sei auf [zwei Videos](#) des Autors verwiesen, in denen immunologische Aspekte der SARS-CoV-2-Infektion im Detail diskutiert werden.

Impfstoffe gegen SARS-CoV-2

Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die Arten von Impfstoffen, die bisher entwickelt worden sind.

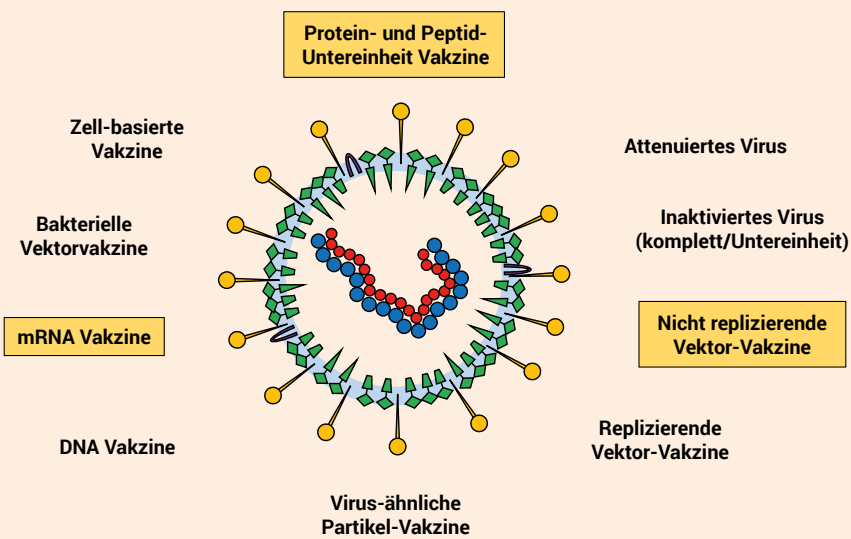
Alle bisher in Deutschland zugelassenen Impfstoffe sind **nicht vermehrungsfähig** und daher als **Totimpfstoffe** anzusehen, also auch mRNA- und Vektorimpfstoffe!

Impfstoffe gegen SARS-CoV-2: Primäre Prozessierung

Bevor Immunreaktionen auf die Impfstoffe generiert werden, müssen die Impfstoffe auf Nukleinsäure-Basis zunächst exprimiert werden (Abb. 2). Andere Impfstoffe (z.B. von Novavax) hingegen bestehen bereits aus Proteinen.

Nach Injektion in den M. deltoideus ermöglichen Muskelzellen eine Expression der mRNA sowie eine Aktivierung der Innate Immunity [19, 40]. Der nicht von Myozyten prozessierte Teil der Impf-

Abbildung 1. Vakzine-Technologien



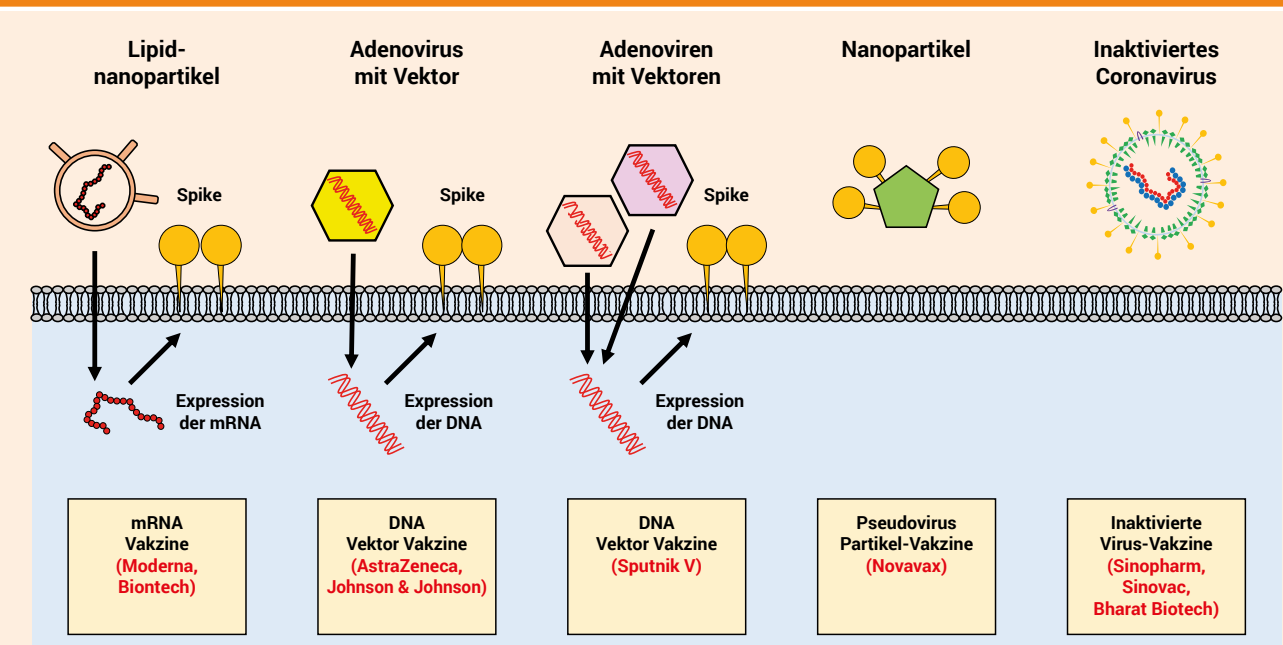
Schematische Darstellung von SARS-CoV-2 mit Hüllen- und Spike-Proteinen, Nukleoprotein und RNA. Darum herum finden sich die verschiedenen Arten von Impfstoffen gegen SARS-CoV-2, die zurzeit erforscht werden. Die Arten von Impfstoffen, die in Deutschland bisher zugelassen wurden, sind farblich hervorgehoben. Es ist zu erwarten, dass in naher Zukunft andere Kategorien von Impfstoffen dazukommen.

modifiziert nach [12]

stoffe gelangt direkt zu den dendritischen Zellen im regionalen Lymphknoten, wo Nucleinsäure-basierte Impfstoffe exprimiert und alle Spike-Proteine, gleich welcher Herkunft (mRNA, DNA, Protein), im Sinne einer gemeinsamen Endstrecke präsentiert werden. In den Foliolen der Lymphknoten kommt es zur spezifischen Immunantwort (s. unten) einschließlich Ausbildung von antigenspezifischen CD8⁺-T-Zellen, Plasmazellen und Memory-Zellen. All diese spezifischen Immunzellen sind am Immunschutz beteiligt.

Die derzeit zugelassenen Impfstoffe konzentrieren sich auf die Immunantwort gegen das S-Protein (Spike) des Virus, also den „Knopf“ auf der Virusoberfläche, der das Andocken an zelluläre Rezeptoren von Atemwegszellen ermöglicht. Die Idee ist, dass u. a. Antikörper gegen das S-Protein gebildet

Abbildung 2. Impfstoffe: Primäre Prozessierung



Unser Immunsystem erkennt in erster Linie Proteine und reagiert darauf mit einer Immunantwort. Während Nanopartikel und inaktivierte Vakzine bereits aus Proteinen bestehen, müssen diese Proteine aus mRNA oder Vektor-DNA zunächst hergestellt werden. Bei Sputnik V werden für die Impfungen 1 und 2 verschiedene Adenoviren verwendet – vermutlich, um bei der Zweitimpfung der Immunantwort gegen den Vektor der Erstimpfung aus dem Wege zu gehen.

modifiziert nach [11]

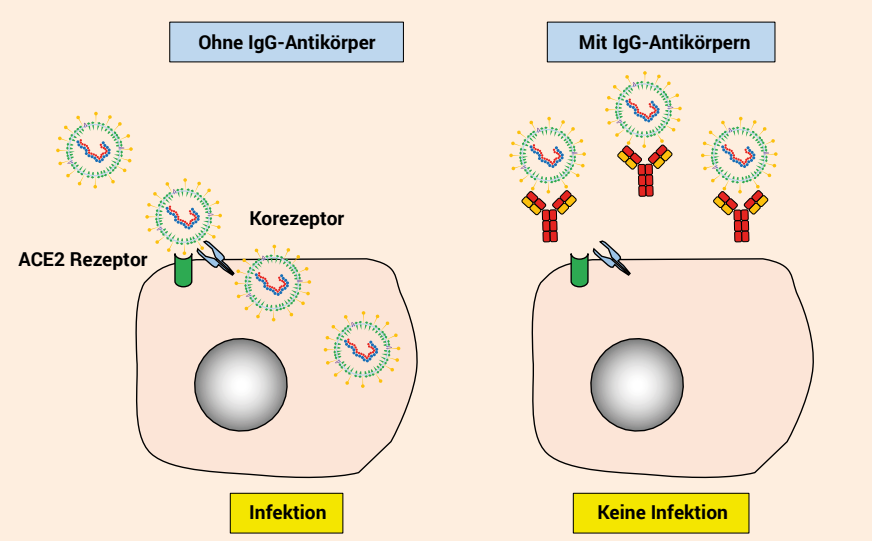
werden, die das Virus neutralisieren und dessen Bindung an den ACE2-Rezeptor/ TMPRSS2-Korezeptor verhindern. Dies ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

Impfungen dienen nicht nur der Erzeugung von Antikörpern, sondern auch der Ausbildung T-zellulärer Immunität.

Impfstoffe und ihre immunologische Prozessierung

Die folgenden Abbildungen illustrieren die mögliche Rolle von Myozyten des *M. deltoideus* und spezifischen Immunzellen in regionalen Lymphknoten als Reaktion auf einen mRNA-Impfstoff, wie er derzeit vorwiegend in Deutschland verwendet wird [nach 40].

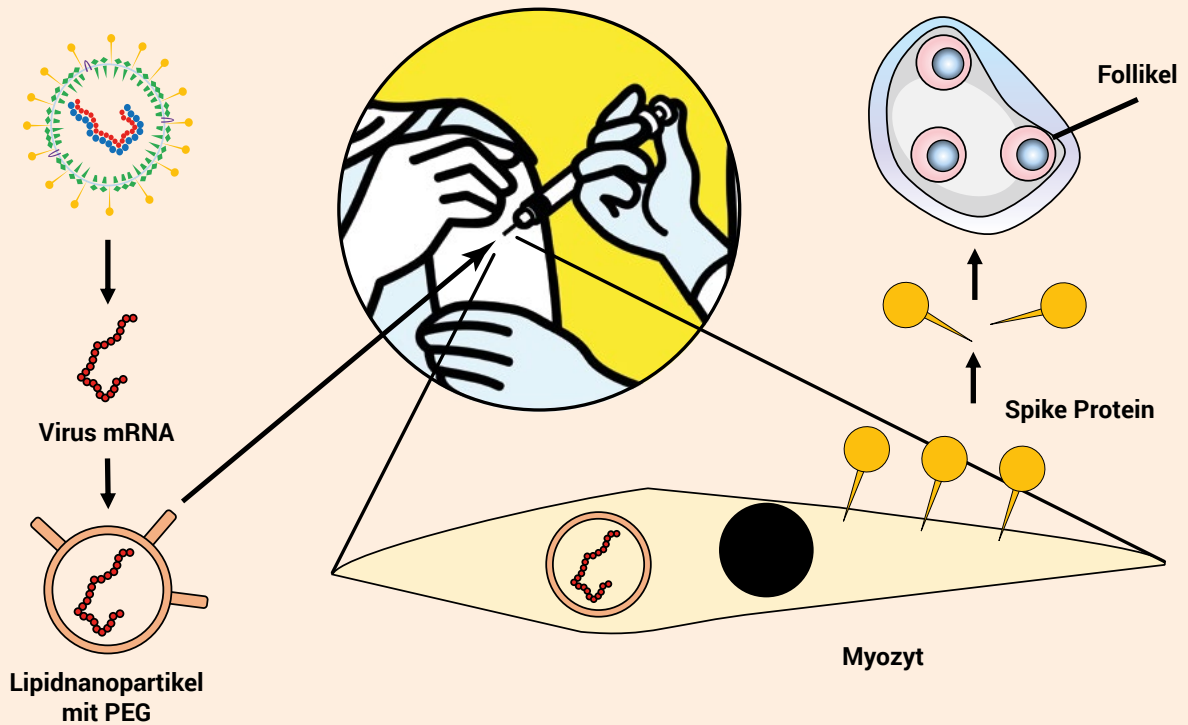
Abbildung 3. IgG: Virusneutralisation



SARS-CoV-2 kann über die Bindung an seinen Rezeptor und Korezeptor in Zellen der Atemwege gelangen. In Gegenwart neutralisierender Antikörper wird diese Infektion verhindert. Dies gilt aber nur für den Fall, dass die Viren über Rezeptor/Korezeptor internalisiert werden. Ist eine Endozytose ohne Rezeptor-/Korezeptorbeteiligung für die Virusaufnahme verantwortlich [44], müssen andere Mechanismen schützen.

Abbildung 4. Immunreaktionen auf Impfstoffe

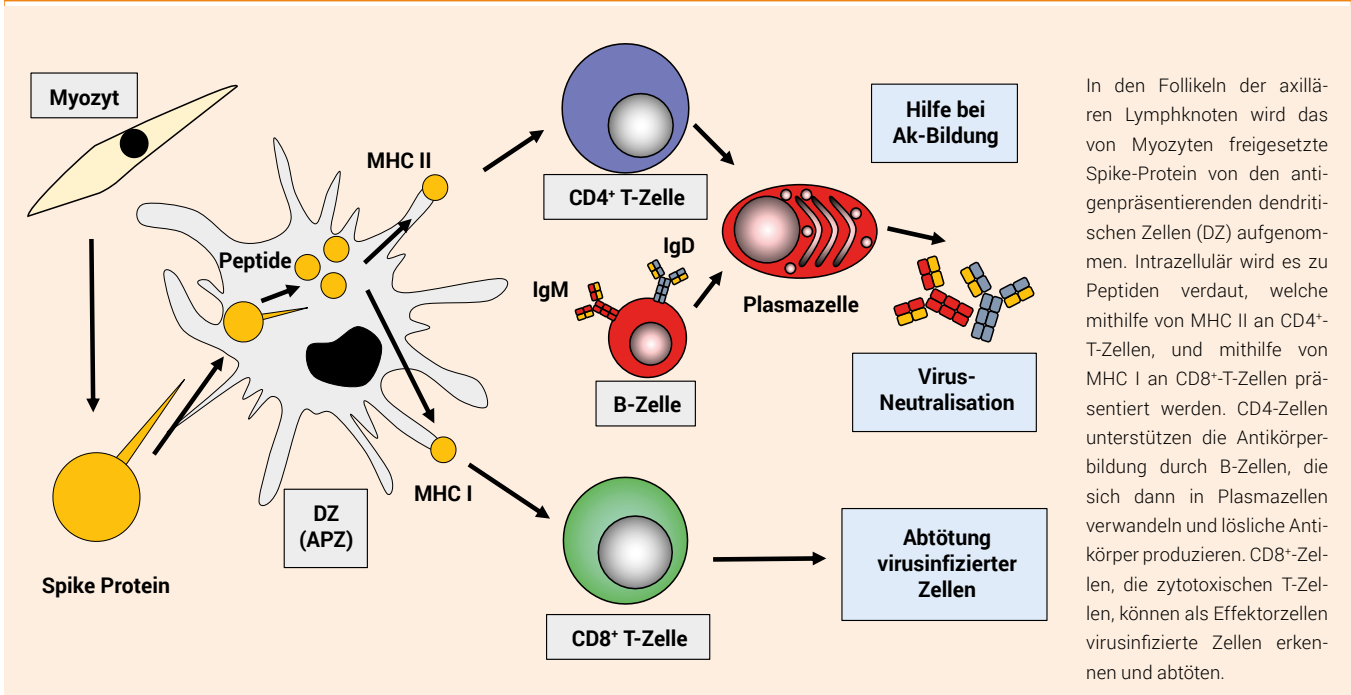
(Myozyten: Nur Expression des Spike-Proteins)



Von den Herstellern der Impfstoffe wird die mRNA in Lipidnanopartikel unter Hinzufügung von PEG (Polyethylenglykol) verpackt und in dieser Form in die Muskulatur injiziert. Die Muskelzellen nehmen einen Teil der so verpackten mRNA auf und produzieren das Spike-Protein (S-Protein) inklusive Signalsequenz. Letztere ermöglicht die Freisetzung des S-Proteins. Es gelangt dann zu den regionalen axillären Lymphknoten, wo es weiterverarbeitet wird.

Abbildung 5. Immunreaktionen auf Impfstoffe

(Rollen von Myozyten und dendritischen Zellen)



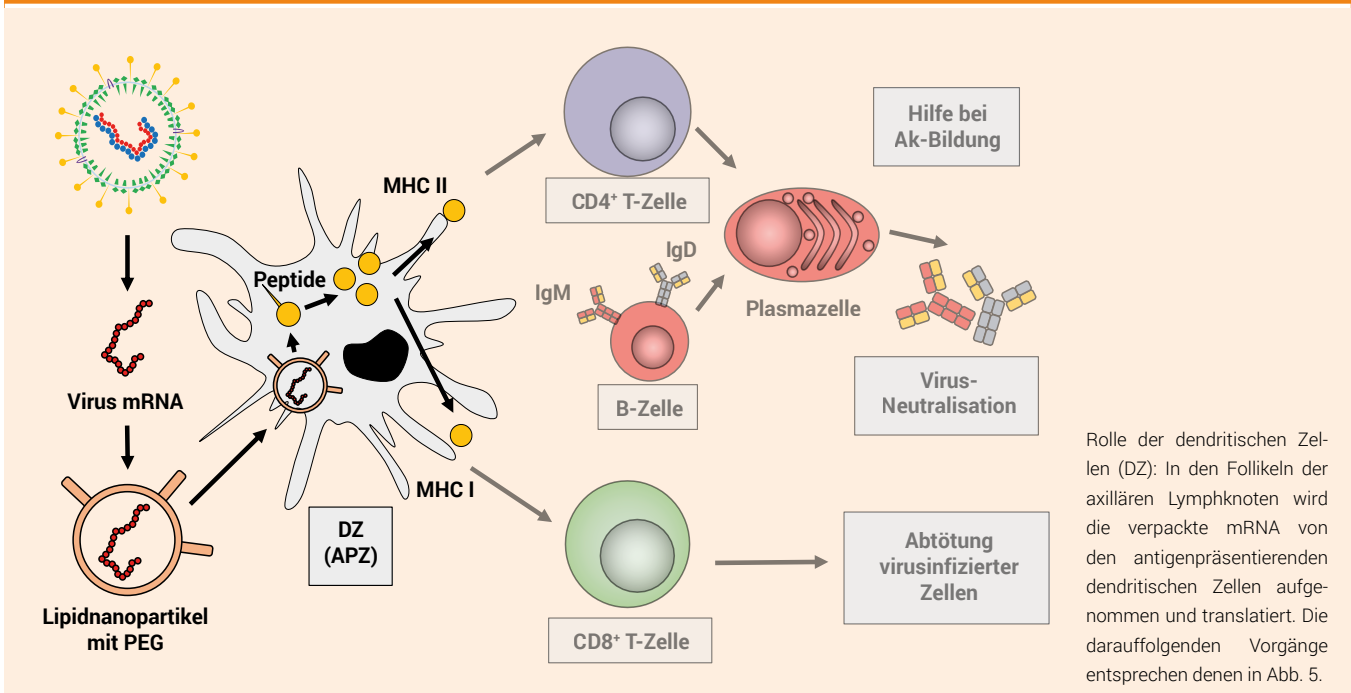
Der Teil des in die Lipidnanopartikel verpackten mRNA-Impfstoffs, der nicht von Myozyten exprimiert wurde, gelangt direkt zu den dendritischen Zellen in den

axillären Lymphknoten. Diese sind sowohl zur Antigenexpression als auch zur -präsentation befähigt, wie in Abbildung 6 gezeigt.

Bei Verwendung adenoviraler Vektoren ist der Mechanismus etwas anders: Adenovirale Vakzine enthalten die genetische Information zur Synthese des

Abbildung 6. Immunreaktionen auf Impfstoffe

(DZ: Expression *und* Präsentation des Spike-Proteins)



S-Proteins als DNA, wie man in Abbildung 7 erkennen kann. Die Adenovirus-eigene DNA ist dabei so weit zerstört, dass das Virus seine Replikationsfähigkeit verliert; es ist nur ein Vehikel für den Transport der SARS-CoV-2-DNA. Adenoviren mit dieser DNA infizieren Muskelzellen, im Lymphknoten dendritische Zellen, und bringen so die Information für das Spike-Protein in die Zelle hinein.

Schutzwirkung von Antikörpern

Die Schutzwirkung der Impfungen basiert also auf dem Vorhandensein neutralisierender Antikörper sowie SARS-CoV-2-spezifischer T-Zellen. Auf der Basis dieser Erkenntnisse werden Impfungen auch für Patientinnen und Patienten mit humoralen Immundefekten (Agammaglobulinämie, CVID) empfohlen, selbst wenn diese keine spezifischen Antikörper bilden können. Sie profitieren aber von der T-Zell-Immunität.

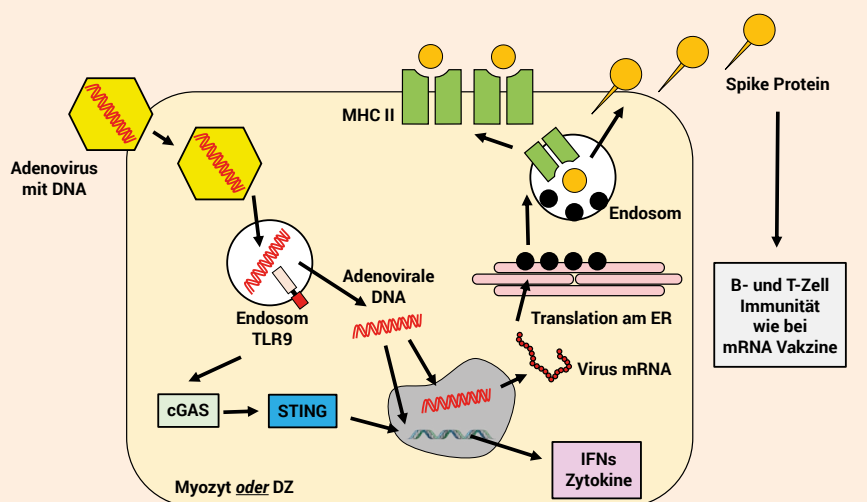
Die Struktur der IgG-Antikörper scheint eine große biologische Bedeutung zu haben. Werden in der Frühphase der Infektion Antikörper ohne Fucose (= afucosyliertes IgG) gebildet, wird die Inflammation verstärkt, und ein schwerer Verlauf ist zu erwarten. Nach mRNA-Impfungen werden IgG-Antikörper gebildet, die hochgradig fucosyliert und sialyliert (mit Neuraminsäure gekoppelt) sind. Diese durch die Impfung induzierten Antikörper wirken antiinflammatorisch und bewirken auch auf diesem Wege einen entsprechenden Schutz [6].

Methoden der Antikörpertiterbestimmung und ihre Bedeutung

Das SARS-CoV-2-Virus enthält eine große Anzahl von Proteinen. Im Rahmen

Abbildung 7. Immunreaktionen auf Impfstoffe

(adenoviraler Vektor)



Adenovirale Vakzine infizieren Myozyten oder Dendritische Zellen: Im Endosom fungiert der Toll-like-Rezeptor (TLR) 9 als Sensor für DNA und triggert Signalwege über cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) und STING (stimulator of interferon genes), die im Zellkern die Transkription von Zytokinen bewirken. Adenovirale DNA gelangt in den Zellkern, wo zunächst die Transkription zur mRNA erfolgt. Am endoplasmatischen Retikulum (ER) kommt es zur Translation, und S-Proteine können freigesetzt werden. Da die adenoviralen Vektoren immunogen sind, lösen sie B-Zell- und T-Zell-Antworten auch gegen sich selbst aus. Diese „Vektorimmunität“ mag eine der Limitierungen der Vektortechnologie sein.

modifiziert nach [33]

einer natürlichen Infektion werden Antikörper der Isotypen IgM, IgA und IgG gegen alle die Proteine gebildet, die das Immunsystem erkennen kann, also nicht nur gegen das S-Protein. Für den über Monate anhaltenden Impfschutz verantwortlich sind in erster Linie IgG-Antikörper. Die Titerverläufe sind in einem systematischen Review dargestellt [27].

Nach Impfungen werden Antikörper nur gegen die Proteine gebildet, die entweder im Impfstoff als Protein oder als genetische Information (mRNA) enthalten sind. Bei den derzeit zugelassenen Impfstoffen sind das Antikörper gegen das S-Protein. Gleichzeitig vorhandene Antikörper z. B. gegen das N-Protein weisen immer auf eine durchgemachte natürliche Infektion hin. Diese Situation könnte sich mit der Zulassung anderer Impfstoffe allerdings ändern, wenn z. B. abgetötete SARS-CoV-2-Viren als Vakzine verwendet

werden, die dann natürlich alle Virusproteine enthalten.

Bei der Messung von Antikörpern werden Techniken wie der ELISA, LFIA, CLIA, Biosensor Assays und Neutralisationstests eingesetzt [7, 25]. Ein standardisiertes Testverfahren im Sinne eines Goldstandards ist bisher noch nicht definiert. Die Ergebnisse können aber auf einen WHO-Standard [13] bezogen werden. Sie sagen allerdings wenig aus über einen evtl. Schutz gegenüber immer wieder neuen Varianten. Nur die Ergebnisse der Neutralisationstests zeigen eine recht gute Korrelation zum klinischen Schutz [8]. Solche Tests werden aber nur von spezialisierten Labors durchgeführt; zudem sind auch diese Ergebnisse variantenspezifisch: Messergebnisse mit Delta sind auf Omikron und in Zukunft folgende Varianten nicht übertragbar.

Neutralisierende Antikörper nehmen in den ersten Monaten nach natürlicher Infektion ab und stabilisieren sich danach bei niedrigeren Titern, allerdings nur gegen die Varianten Beta, Gamma und Delta [22]. Ob Impfungen ähnliche Titerverläufe erzeugen, bleibt abzuwarten, für einige Monate besteht aber fraglos Schutz. Wie lange der anhält, hängt u. a. stark vom verwendeten Impfbegriff ab (welcher Impfstoff? Homolog oder heterolog?). Es ist im Moment sehr wahrscheinlich, dass eine Booster-Impfung für einen Schutz gegen die Omikron-Variante unerlässlich ist, auch bei Genesenen.

Messung der T-Zell-Immunität

Die Messung der T-Zell-Immunität ist aufwendiger als die Messung von Antikörpertitern. Zur Verfügung stehen dazu z. B. Lymphozytentransformationstest, Elispot Assay, IGRA u. a.. Meist werden diese Tests im Rahmen von Forschungsvorhaben durchgeführt. Es gilt als unbestritten, dass T-Zellen nennenswert zum klinischen Schutz beitragen, dies unabhängig vom Antikörpertiter.

Nach einer natürlichen Infektion lässt sich eine T-Zell- und B-Zell-Immunität (Memory) gegen Beta, Gamma und Delta bis zu 15 Monate nach der Infektion nachweisen [22]. Dies ist fraglos eine gute Voraussetzung für Booster-Impfungen auch nach durchgemachter Infektion, da sich die Impfung auf ein bereits vorhandenes Memory stützen kann.

Klinische Schutzwirkung

Natürlich muss bei jedem Impfstoff gezeigt werden, dass er immunogen ist, also B-Zell- und T-Zell-Immunität erzeugt. Ohne Nachweis der Immunogenität (Phase 2) werden Zulassungsstudien der Phase 3 gar nicht erst durchgeführt.

In den relevanten klinischen Phase-3-Studien geht es zentral um die Fragen, um wieviel Prozent die folgenden Parameter durch die Impfung im Vergleich zu einem Placebo beeinflusst werden:

- Infektion
- Schwere Krankheitsverlauf
- Todesfälle

Aus dem Vergleich mit Placebo errechnet sich die Schutzwirkung. mRNA-Impfstoffe erreichen dabei Schutzraten bis zu 95%, sind also hocheffektiv. Das gilt für alle Altersgruppen ab 5 Jahre, die bisher untersucht wurden. Bei anderen Impfstoffen (AstraZeneca) werden nur 70% erreicht. Der bald verfügbare Proteinimpfstoff von Novavax schützt zu 90% vor Infektion und zu 100% vor mäßiger/schwerer Erkrankung. Bei einer Schutzwirkung <50% (z. B. Vakzine von Curevac) erfolgt keine Zulassung.

Besonders für Kinder müssen zwei weitere Aspekte berücksichtigt werden:

- Schutz vor Long COVID (Post COVID),
- Schutz vor MIS-C/PIMS (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children/ Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome).

Auch gegen Long-COVID belegen Studien eine gewisse Wirksamkeit der Impfungen [5, 18, 21, 37, 39], der Schutz gegen MIS-C liegt bei 91% [43].

Bei aller Euphorie muss aber angemerkt werden: Diese Schutzraten wurden erreicht, als die „frühen“ Virusvarianten prävalent waren. Bereits bei der noch „aktuellen“ Delta-Variante zeigte sich, dass die erzeugte Immunität weniger als 95% Schutz bietet, bei der Omikron-Variante liegen die Werte vermutlich noch tiefer, besonders ohne Boosterung. In Anbetracht der Mutationsfreudigkeit von SARS-CoV-2 ist damit zu rechnen, dass bereits in absehbarer Zeit angepasste

Impfstoffe eingesetzt und die Schutzraten neu berechnet werden müssen.

Schutzverlust und Wirkung der Boosterung

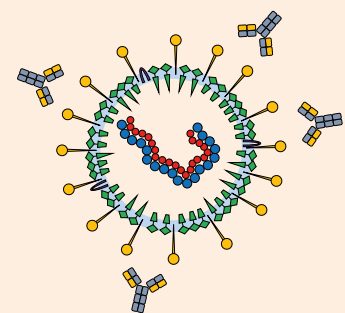
Die Schutzwirkung der Impfungen lässt nach wenigen Monaten nach, auch wenn spezifische Immunreaktionen über viele Monate messbar bleiben. Nimmt man den Zeitpunkt 6 Monate nach vollständiger Impfung als Maßstab (im Moment Daten bei 2 Impfungen mit 3 Impfstoffen), ist der **↗ Schutz** gegenüber einer symptomatischen Infektion abhängig vom Impfschema und liegt bei:

- Moderna (2 Impfungen): ca. 65%
- Biontech (2 Impfungen): ca. 45%
- AstraZeneca (2 Impfungen): ca. 0%
- AstraZeneca + Biontech/Moderna: ca. 65%

Abbildung 8 illustriert das Problem der fallenden Antikörper mit einer einfachen mechanistischen Überlegung.

Mit einer Boosterung nach 6 Monaten waren wir nach den oben beschriebenen Zahlen relativ spät dran. Seit Ende Dezember 2021 wird die Boosterung von

Abbildung 8.
Niedrige Antikörpertiter
(nur ein Teil der Spike-Proteine wird neutralisiert)



Stehen zu wenige Antikörper zur Verfügung, bleiben Spike-Proteine frei und können an den zellulären ACE2-Rezeptor andocken.

der STIKO nun schon nach 3 Monaten empfohlen. Von erheblicher Bedeutung ist, dass dafür genügend Impfstoff zur Verfügung steht. Zu erwarten ist, dass in Zukunft die Boosterung mit adaptierten Vakzinen durchgeführt werden wird, die die jeweils prävalenten Virusvarianten berücksichtigen. Derzeit müssen wir noch mit vorhandenen Impfstoffen auskommen. Nach Booster-Impfung, z. B. mit dem Moderna-Impfstoff, sind über mehrere Monate neutralisierende Antikörper auch gegen Omikron zu erwarten [26].

Insgesamt sind die Studien zur Booster-Impfung, u. a. auch zum Biontech-Impfstoff, eindrucksvoll [3]. Einschränkend muss aber auch dabei vermerkt werden, dass diese Studien gemacht wurden, als vornehmlich ältere Varianten und Delta prävalent war. Zu Omikron: Andrews N et al. beschreiben die Schutzraten gegenüber Omikron nach Booster-Impfung wie folgt [2]: Mit dem Booster werden Schutzraten, abhängig vom vorausgegangenen Impfbegriff, von 70–75% erreicht, die aber 5–9 Wochen nach Boosterung auf 61–64% abfallen.

In Israel werden bereits Viertimpfungen mit den vorhandenen mRNA-Impfstoff von Biontech durchgeführt. Die Ergebnisse werden weltweit mit großem Interesse erwartet, erste Ergebnismitteilungen [28] sind allerdings eher ernüchternd.

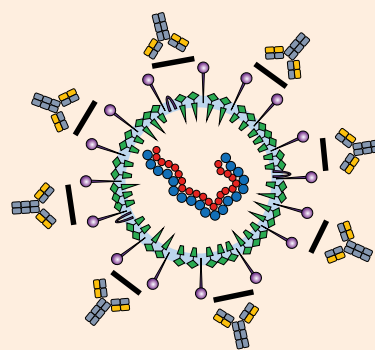
Nach Edara et al. können wir davon ausgehen, dass die Immunität gegen Omikron bei 2 Impfungen nach 6 Monaten verschwunden ist, 1–4 Wochen nach 3. Impfung (Booster) aber weitgehend wieder aufgebaut wird [10]. Der Schutz gegenüber Hospitalisierungen nach 3 mRNA-Impfungen mit dem Moderna Impfstoff liegt auch bei der Omikron Variante >99% [38] und hält nach der Boosterung auch gegen Omikron mindestens 4 Monate an [42].

Wichtig erscheint, dass die nachgewiesenen Schutzzeiträume auch in die Bewertung von Impfzertifikaten einfließen. Der aktuelle Zeitraum von 9 Monaten ist durch Daten kaum gedeckt. Je nach Impfschema wären 4–6 Monate der Datenlage besser angemessen. Der Schutzzeitraum nach Boosterung kann im Moment noch nicht beurteilt werden, zumal sich die Effektivität der Booster-Impfung an der heute kaum noch prävalenten Delta-Variante orientiert hat.

Impfung und Virus-Varianten

Die Mutationsfreudigkeit von SARS-CoV-2 wurde angesprochen. Dabei werden von der **WHO** VOI (variants of interest) und VOC (variants of concern) unterschieden. Bei solchen Varianten können durch Impfung erzeugte Antikörper auf ein Problem treffen, das in Abbildung 9 grafisch dargestellt ist.

Abbildung 9.
Spike-Mutationen
(vorhandene Antikörper können nicht mehr binden)



Finden SARS-CoV-2-Antikörper, die durch Impfungen induziert wurden, auf dem Virus nicht mehr die entsprechenden Bindungsstellen (Epitope), können die Viren selbst bei hohen Antikörpertitern nicht mehr neutralisiert werden. Bleiben gleichzeitig die Rezeptor-bindenden Domänen (RBD) des Spike-Proteins intakt, kann das Virus unverändert an den ACE2-Rezeptor und den TMPRSS2-Korezeptor andocken und menschliche Zellen infizieren.

Neben der rezeptorvermittelten Virusaufnahme durch menschliche Zellen existiert die Möglichkeit, mittels Endozytose in die Zellen zu gelangen. Im Vergleich zu Delta scheint Omikron auch diesen Infektionsweg zu nutzen [44]. Inwieweit spezifische Antikörper dann diesen Infektionsweg beeinflussen können, ist derzeit unklar.

Natürlich können Spike-Mutationen theoretisch auch zu einer erhöhten Bindung an vorhandene Antikörper sowie einer verringerten Infektiosität führen, vielleicht auch zu verringerter Gefährdung. Durchsetzen werden sich die Varianten, die einen Selektionsvorteil besitzen und in der Bevölkerung in kürzester Zeit dominant werden, wie wir an den Beispielen von Delta und Omikron gesehen haben. Bei Omikron scheinen insgesamt etwas mildere klinische Verläufe aufzutreten, die Datenbasis ist zu dieser Frage aber noch nicht ausreichend.

SARS-CoV-2 versucht nicht nur, sich durch Spike-Mutationen der Immunabwehr zu entziehen. Auch die Typ-I-Interferon-Synthese (IFN-Synthese) und die IFN-Wirkung können durch virale Produkte beeinträchtigt werden [41]. Wir werden das Thema „Virusevasion“ und „Escape-Varianten“ in Zukunft evtl. gesondert noch einmal aufgreifen. Einige Mechanismen wurden bereits in der Zeitschrift **„Pädiatrische Allergologie“** diskutiert.

Impfungen bei Schwangeren

Studien belegen ein erhöhtes Hospitalisierungsrisiko bei Schwangeren mit SARS-CoV-2-Infektion [14] sowie ein erhöhtes Risiko für vorzeitige Wehen und Sectio-Entbindung. Eine SARS-CoV-2-Infektion bei der Mutter geht aber nicht mit erhöhter Teratogenität einher. Daten hinsichtlich einer vertikalen Transmission des Virus sind widersprüchlich. Wegen

der erhöhten Risiken hat die STIKO eine Impfpflicht für einen mRNA-Impfstoff für ungeimpfte Schwangere ab dem 2. Trimenon sowie für ungeimpfte Stillende ausgesprochen. Bei Schwangeren <30 Jahre sollte nur der Impfstoff von Biontech eingesetzt werden. Wird rechtzeitig geimpft, erhält das Neugeborene erwartungsgemäß einen Nestchutz über maternale IgG-Antikörper. Der mRNA-Impfstoff selbst wird nicht von Mutter auf das Kind übertragen, sodass das Kind ausschließlich passiv geschützt wird. Die Muttermilch enthält erwartungsgemäß sekretorische IgA-Antikörper, die dem gestillten Baby weiteren Schutz verleihen.

Nebenwirkungen

In der Literatur gibt es unzählige Einzelfallberichte über Nebenwirkungen der verschiedenen Impfstoffe. Für jede dieser Beobachtungen muss geprüft werden, ob diese zufällig zeitlich mit den Impfungen zusammentreffen, oder

ob sich tatsächlich eine Häufung nach Impfungen zeigt. Im letzteren Fall liegt eine Nebenwirkung des Impfstoffs vor. Details für gravierende Nebenwirkungen sind auf der Seite des **Paul-Ehrlich-Instituts (PEI)** nachzulesen. In der Literatur befassen sich z. B. Singh et al. und Medeiros et al. mit solchen Nebenwirkungen [23, 34].

Reaktogenität

Bei einigen Pädiaterinnen und Pädiatern hält sich die Vorstellung, dass die lokale und systemische Reaktogenität („Nebenwirkungen“) in den ersten Tagen nach Impfung auf eine gute spezifische Immunreaktion hinweisen. Diese Vorstellung lässt sich durch Daten so nicht untermauern. Drei Publikationen zeigen, dass Immunogenität und Reaktogenität kaum etwas miteinander zu tun haben [4, 16, 36]. Zwei jüngere Studien stellen allerdings einen begrenzten Zusammenhang her [20, 30]. Diese Daten sollten auch bei Elterngesprächen berücksichtigt werden.

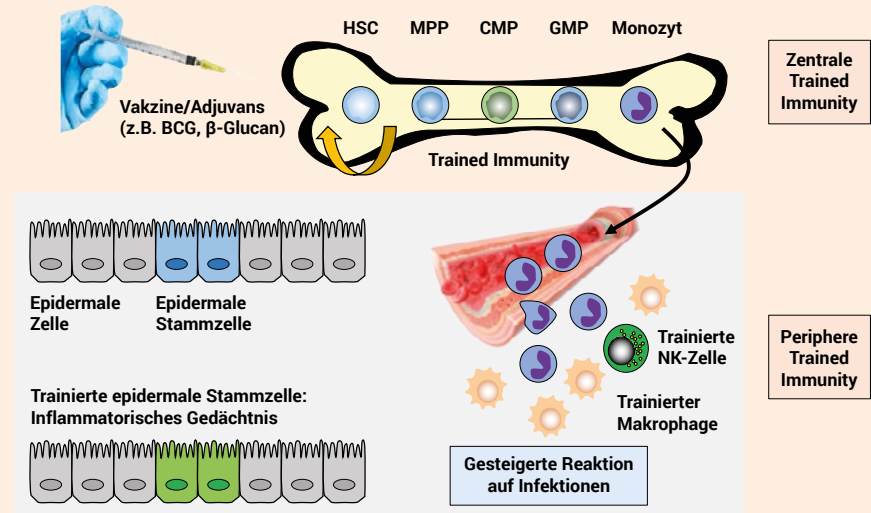
Impfungen und Trained Immunity

Die Entwicklung von spezifischer B-Zell- und T-Zell-Immunität wurde ausführlich beschrieben. In jüngster Zeit wurde zusätzlich ein weiteres Phänomen diskutiert, das den möglichen Nutzen der Corona-Impfung, aber auch anderer Impfungen aufzeigt, die sogenannte Trained Immunity [24]. Damit wird das Konzept infrage gestellt, dass nur B- und T-Zellen ein Gedächtnis ausbilden können, weil es Anhaltspunkte dafür gibt, dass auch die natürliche Immunität die Fähigkeit hat, sich zu „erinnern“ (Abb. 10). Impfungen werden dadurch in ein neues Licht gerückt, sie könnten neben der Ausbildung spezifischer Immunität andere Rollen übernehmen.

Die zentrale und periphere Trained Immunity (TI) wurde zuerst bei Monozyten/Makrophagen nachgewiesen. Monozyten haben eine relative kurze Überlebenszeit, sodass es unwahrscheinlich ist,

Abbildung 10. Trained Immunity: Zentral und peripher

Zentrale und periphere Trained Immunity (TI). Hämatopoetische Stammzellen (HSC) sind langlebig und haben im Knochenmark die Fähigkeit zur Selbsterneuerung. HSC können direkt auf akute und chronische Infektionen reagieren. Details, wie es zur Proliferation und Differenzierung der HSC kommt, sind noch nicht vollständig geklärt. Klar ist aber, dass eine persistierende HSC-Aktivierung zu deren Erschöpfung führt, wodurch das Immunsystem nachhaltig geschädigt wird. Monozyten, die aus HSC entstehen, wandern in periphere Organe, wo sie sich zu Monozyten-abgeleiteten Makrophagen entwickeln, die dann Effektorfunktionen gegen verschiedene Pathogene haben. Auch natürliche Killerzellen (NK) zeigen adaptive Charakteristika nach einer Infektion. Im Fall einer Reinfektion können diese „Memory NK-Zellen“ expandieren, beschleunigt degranulieren und Zytokine freisetzen. Dadurch entsteht eine stärker protektive Immunantwort. Auch epitheliale Stammzellen zeigen gewisse Memory-Funktionen etwa im Zusammenhang mit allergischen Entzündungen, weil sich die Zugänglichkeit des Chromatins unter dem Einfluss eines Stimulus ändert [24]. (BCG: bacillus Calmette-Guérin; CMP: common myeloid progenitor; GMP: granulocyte-macrophage progenitor; MPP: multipotent progenitor).



dass sie für einen dauerhaft präsenten Memory-Phänotyp verantwortlich sind und einen dauerhaften Schutz bieten. Sie können also nicht das Ziel von Vakzine-Strategien sein, die TI nutzt. Hämatopoetische Stammzellen (HSC) sind dagegen langlebig und haben im Knochenmark die Fähigkeit zur Selbsterneuerung (Abb. 10). HSC können direkt auf akute und chronische Infektionen reagieren. Aus HSC können Monozyten entstehen, die sich wiederum zu Makrophagen weiterentwickeln und Erreger bekämpfen können. Auch natürliche Killerzellen haben die Fähigkeit, eine Art immunologisches Gedächtnis zu entwickeln und bei erneuter Infektion schneller aktiv zu werden (Abb. 10).

Am besten untersucht ist diesbezüglich der BCG-Impfstoff, der ja in vielen Ländern noch verwendet wird. Durch die BCG-Impfung werden Monozyten mit Charakteristika der TI ausgestattet, indem myeloide Progenitorzellen epigenetisch und metabolisch neu programmiert werden. Solche trainierten Monozyten können gegenüber heterologen Infektionen Schutz bieten; dies steht im Gegensatz zur klassischen spezifischen Immunität. So zeigen einige Studien, dass eine anamnestiche BCG-Impfung einen signifikanten Schutz gegenüber

schwerer COVID-19-Erkrankung bietet. Diese Daten werden in der Literatur allerdings kontrovers diskutiert [15, 29, 32]. Ob eine neu durchgeführte Impfung mit BCG- oder Masern-Vakzine ebenfalls solche Auswirkungen hat, wird noch geprüft.

Für die Influenza-Vakzinierung liegen erste durchaus spannende Daten vor: Taghioff et al. untersuchten 2 Kohorten von 37.377 Probandinnen und Probanden, die im Zeitraum von 6 Monaten bis 2 Wochen vor einer SARS-CoV-2-Infektion eine Influenza-Impfung erhalten hatten, und verglichen deren Verlauf mit einer gleich großen Kohorte, die keine Influenza-Impfung erhalten hatte [35]. Im Ergebnis zeigten die Influenza-Geimpften bei mehreren Parametern einen signifikant günstigeren Verlauf von COVID-19. Debisarun et al. berichten, dass sowohl in der 1. wie in der 2. Coronawelle eine vorausgegangene Influenzaimpfung das COVID-19-Risiko um 37% bzw. 49% verminderte [9]. Da es keine relevante Antigengemeinschaft zwischen Influenza- und SARS-Viren gibt, weist diese Beobachtung auf TI hin. Die Autorinnen und Autoren konnten darüber hinaus experimentell zeigen, dass Monozyten in der Tat durch die Influenzaimpfung reprogrammiert wurden und ein ver-

ringertes inflammatorisches Potenzial aufwiesen.

Im Tiermodell zeigt die Influenzaimpfung einen eindrucksvollen Schutz vor dem ansonsten fatalen Verlauf einer folgenden Influenza/SARS-CoV-2-Koinfektion, während eine bestehende SARS-CoV-2-Immunität keinen Einfluss hat [1].

Wenn all diese Überlegungen richtig sind, wäre es von Vorteil, die SARS-CoV-2-Impfung erst einige Wochen nach der saisonalen Influenzaimpfung durchzuführen, damit die TI genutzt wird. Im Moment ist das aber nicht möglich, da die Coronaimpfungen unter immensem Zeitdruck stehen. Vielleicht in der nächsten Wintersaison?!

Fazit

Da es bisher nur wenige Medikamente gibt, die den Verlauf von COVID-19 günstig beeinflussen können – und dies auch nur bei Einsatz in der Frühphase der Erkrankung, ist der wichtigste Ansatz zur Überwindung der Pandemie die Impfung gegen SARS-CoV-2. Dabei könnte die Mutationsfreudigkeit dieses Coronavirus allerdings zu einem „Katz-und-Maus-Spiel“ mit den Vakzineherstellern führen. Wir Pädiaterinnen und Pädiater sind in besonderer Weise aufgerufen, unseren Beitrag zu leisten, damit der „Krieg“ gegen das Virus gewonnen wird, aus der Pandemie also eine Endemie wird. Noch besser wäre es natürlich, wenn SARS-CoV-2 von sich aus zu einem „langweiligen“ Grippevirus mutieren würde...



Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
volker.wahn@charite.de

Literatur:

- 1 Achdout H, Vitner EB, Politi B et al. Increased lethality in influenza and SARS-CoV-2 coinfection is prevented by influenza immunity but not SARS-CoV-2 immunity. *Nat Commun* 2021; 12(1): 5819
- 2 Andrews N, Stowe J, Kirsebom F et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022 Mar 2
- 3 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M et al. Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups. *N Engl J Med* 2021; 385(26): 2421–2430
- 4 Bauernfeind S, Salzberger B, Hitzentbichler F et al. Association between Reactogenicity and Immunogenicity after Vaccination with BNT162b2. *Vaccines (Basel)* 2021; 9(10): 1089
- 5 Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2021; 385(16): 1474–1484
- 6 Chakraborty S, Gonzalez JC, Sievers BL et al. Early non-neutralizing, afucosylated antibody responses are associated with COVID-19 severity. *Sci Transl Med* 2022 Jan 18: eabm7853
- 7 Cheng ZJ, Li B, Zhan Z et al. Clinical Application of Antibody Immunity Against SARS-CoV-2: Comprehensive Review on Immunoassay and Immunotherapy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022 Jan 15
- 8 Cromer D, Steain M, Reynaldi A et al. Neutralising antibody titres as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis. *Lancet Microbe* 2021 Nov 15
- 9 Debisarun PA, Gössling KL, Bulut O et al. Induction of trained immunity by influenza vaccination – impact on COVID-19. *PLoS Pathog* 2021; 17(10): e1009928
- 10 Edara VV, Manning KE, Ellis M et al. mRNA-1273 and BNT162b2 mRNA vaccines have reduced neutralizing activity against the SARS-CoV-2 omicron variant. *Cell Rep Med* 2022; 3(2): 100529
- 11 Fathizadeh H, Afshar S, Masoudi MR et al. SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. *Int J Biol Macromol* 2021; 188: 740–750
- 12 Flanagan KL, MacIntyre CR, McIntyre PB, Nelson MR. SARS-CoV-2 Vaccines: Where Are We Now? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(10): 3535–3543
- 13 Giavarina D, Carta M. Improvements and limits of anti SARS-CoV-2 antibodies assays by WHO (NIBSC 20/136) standardization. *Diagnosis (Berl)* 2021 Dec 2
- 14 Hapshy V, Aziz D, Kahar P, Khanna D, Johnson KE, Parmar MS. COVID-19 and Pregnancy: Risk, Symptoms, Diagnosis, and Treatment. *SN Compr Clin Med* 2021 Apr 21: 1–7
- 15 Hensel J, McAndrews KM, McGrail DJ et al. Protection against SARS-CoV-2 by BCG vaccination is not supported by epidemiological analyses. *Sci Rep* 2020; 10(1): 18377
- 16 Hwang YH, Song KH, Choi Y et al. Can reactogenicity predict immunogenicity after COVID-19 vaccination? *Korean J Intern Med* 2021; 36(6): 1486–1491
- 17 Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(10): 615–632
- 18 Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H et al. Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021. 2022; im Druck
- 19 Lazzaro S, Giovani C, Mangiavacchi S et al. CD8 T-cell priming upon mRNA vaccination is restricted to bone-marrow-derived antigen-presenting cells and may involve antigen transfer from myocytes. *Immunology* 2015; 146(2): 312–26
- 20 Lim SY, Kim JY, Park S et al. Correlation between Reactogenicity and Immunogenicity after the ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 mRNA Vaccination. *Immune Netw* 2021; 21(6): e41
- 21 Mahase E. Covid-19: Vaccinated people are less likely to get long covid, review finds. *BMJ* 2022; 376: o407
- 22 Marcotte H, Piralla A, Zuo F et al. Immunity to SARS-CoV-2 up to 15 months after infection. *iScience*. 2022 Jan 7: 103743
- 23 Medeiros KS, Costa APF, Sarmiento ACA, Freitas CL, Gonçalves AK. Side effects of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis protocol of randomised trials. *BMJ Open* 2022; 12(2): e050278
- 24 Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(6): 375–388
- 25 Padoan A, Cosma C, Bonfante F et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibodies after one or two doses of Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer): Kinetics and comparison with chemiluminescent assays. *Clin Chim Acta* 2021; 523: 446–453
- 26 Pajon R, Doria-Rose NA, Shen X et al. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization after mRNA-1273 Booster Vaccination. *N Engl J Med* 2022: NEJMc2119912
- 27 Post N, Eddy D, Huntley C et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One* 2020; 15(12): e0244126
- 28 Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M et al. 4th Dose COVID mRNA Vaccines' Immunogenicity & Efficacy Against Omicron VOC. 2022; im Druck
- 29 Rivas MN, Ebinger JE, Wu M et al. BCG vaccination history associates with decreased SARS-CoV-2 seroprevalence across a diverse cohort of health care workers. *J Clin Invest* 2021; 131(2): e145157
- 30 Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A et al.; SWITCH Research Group. Immunogenicity and Reactogenicity of Vaccine Boosters after Ad26.COV2.S Priming. *N Engl J Med* 2022 Jan 19
- 31 Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol* 2021; 21(8): 475–484
- 32 Sarinho E, Goudouris E, Solé D. BCG vaccine: Worrying proposal for COVID-19. *Vaccine* 2021; 39(3): 460–462
- 33 Schenten D, Bhattacharya D. Immunology of SARS-CoV-2 infections and vaccines. *Adv Immunol* 2021; 151: 49–97
- 34 Singh A, Khillan R, Mishra Y, Khurana S. The safety profile of COVID-19 vaccinations in the United States. *Am J Infect Control* 2021; 50(1): 15–9
- 35 Taghioff SM, Slavin BR, Holton T, Singh D. Examining the potential benefits of the influenza vaccine against SARS-CoV-2: A retrospective cohort analysis of 74,754 patients. *PLoS One* 2021; 16(8): e0255541
- 36 Takeuchi M, Higa Y, Esaki A, Nabeshima Y, Nakazono A. Does reactogenicity after a second injection of the BNT162b2 vaccine predict spike IgG antibody levels in healthy Japanese subjects? *PLoS One* 2021; 16(9): e0257668
- 37 Taquet M, Dercon Q, Harrison PJ. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,0242 breakthrough infections. 2022; im Druck
- 38 Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nat Med*. 2022 Feb 21
- 39 UK Health Security Agency. The effectiveness of vaccination against long COVID – A rapid evidence briefing; UK Health Security Agency; Febr 2022
- 40 Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case. *J Control Release* 2021; 333: 511–520
- 41 Wong LR, Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses – are we our own worst enemy? *Nat Rev Immunol* 2021: 1
- 42 Xia H, Zou J, Kurhade C et al. Neutralization and durability of 2 or 3 doses of the BNT162b2 vaccine against Omicron SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe*. 2022; S1931-3128(22)00101-9
- 43 Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM et al.; Overcoming COVID-19 Investigators. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years – United States, July–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022; 71(2): 52–58
- 44 Zhao H, Lu L, Peng Z et al. SARS-CoV-2 Omicron variant shows less efficient replication and fusion activity when compared with delta variant in TMPRSS2-expressed cells. *Emerg Microbes Infect* 2021: 1–18