

Dr. med. Markus Frühwein

SARS-COV-2 UND IMPFEN GEGEN COVID-19



SARS-COV-2 UND IMPFEN GEGEN COVID-19

Dr. med. Markus Frühwein

Facharzt für Allgemein-, Reise-, Tropen- und Ernährungsmedizin

VNR: 2760909012342490012 | Gültigkeit: 02.01.2023 – 02.01.2024

1 EINLEITUNG

Das *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) ist Auslöser der Infektionskrankheit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) und Verursacher einer seit März 2020 weltweit grassierenden Pandemie [WHO 2020]. Während die COVID-19-Pandemie bisher für den Großteil der Menschen eine einmalige Erfahrung darstellt, sind Seuchen im Allgemeinen jedoch ein wiederkehrendes Phänomen in der Geschichte. Eine zunehmende Bevölkerungsdichte, globale Mobilität sowie der Rückgang natürlicher Lebensräume von Wildtieren und der damit verbundene engere Kontakt zu Menschen begünstigen dabei die Verbreitung von Erregern und sind Gründe, dass auch in Zukunft Endemien und Pandemien mit neuen oder bereits bekannten Mikroben zu erwarten sind. [Høiby 2021] Die effektive Bekämpfung einer Pandemie bedarf eines koordinierten Vorgehens, u. a. auch von behördlicher Seite, wie schon im Rahmen des Pariser Pestgutachtens von 1348 festgestellt wurde. Bereits hier wurde die Isolation von

Erkrankten propagiert. [Schott 2004, Sies 1977] Dass zusätzlich nichtpharmakologische Präventionen wie das Tragen von Masken einen großen Effekt auf das Pandemiegeschehen haben können, ist ebenfalls aus früherem Pandemiegeschehen bekannt: So zeigte sich 1918 während der Spanischen Grippe in den USA, dass die Einführung von nichtpharmakologischen Präventionen mit einer niedrigen Todesrate korrelierte [Bootsma und Ferguson 2007]. Heute ist neben diesen Maßnahmen die Erkrankungsprophylaxe durch Impfung eines der effektivsten Mittel, um mit der pandemischen Ausbreitung einer Infektionskrankheit umzugehen [Høiby 2021].

Ziel dieser Fortbildung ist es, einen Überblick über SARS-CoV-2 und die dadurch ausgelöste COVID-19-Pandemie sowie die medizinischen Herausforderungen zu geben. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der Nutzung von Impftechnologien und den Unterschieden in der Immunantwort auf Impfung und Infektion.

2 SARS-COV-2

2.1 VIRUSAUFBAU UND ÜBERTRAGUNG

SARS-CoV-2 ist ein umhülltes, einzelsträngiges *Ribonucleic-Acid*-(RNA-)Virus mit positiver Polarität und zählt zur Gattung der Betacoronaviren [Jackson et al. 2022]. Es ist das siebte bekannte humanpathogene Virus der Corona-Familie. Während die Virusarten

HKU1, NL63, OC63, OC43 und 229E grundsätzlich mit milden Krankheitsverläufen assoziiert sind, können das *Middle East Respiratory Syndrome CoV* (MERS), SARS-CoV und SARS-CoV-2 schwere Verläufe verursachen. [Andersen et al. 2020] SARS-CoV und SARS-CoV-2 haben dabei zu 79 % die gleiche Nukleotidsequenz [Jackson et al. 2022].

Das Genom von SARS-CoV-2 kodiert u. a. für vier Strukturproteine (Nukleokapsid-Protein, Membran-Protein, Hüll-Protein und Spike-Protein). Das Spike-Protein ist dabei für den Eintritt in die Wirtszelle essenziell und besteht aus den zwei Untereinheiten S1 und S2. Die Untereinheit S1 beinhaltet die *Receptor-Binding Domain* (RBD), die an den *Angiotensin-Converting-Enzyme*-2-(ACE2)-Rezeptor der Wirtszelle bindet, während die S2-Untereinheit die Fusion von Virushülle und Membran mediert (**Abbildung 1**). [Jackson et al. 2022] Der Eintritt in die Wirtszelle wird zudem durch Proteasen wie *Transmembrane Protease Serine Subtype 2* (TMPRSS2) unterstützt [Hoffmann et al. 2020].

ACE2 und TMPRSS2 sind in hoher Dichte auf dem Nasenepithel koexprimiert, was womöglich sowohl die Vermehrung als auch die Ausscheidung von SARS-CoV-2 in den oberen Atemwegen erklärt [Sungnak et al. 2020]. Während die genauen Übertragungswege von SARS-CoV-2 weiterhin zur Diskussion stehen [Greenhalgh et al. 2022, Lopez und Srigley 2022], wird davon ausgegangen, dass die Übertragung hauptsächlich über die Luft durch Aerosole erfolgt. Ein besonders hohes Risiko für die Übertragung besteht dabei in überfüllten und schlecht belüfteten Räumen, in denen es auch zu sog. *Superspreading Events* kommen kann. [Greenhalgh et al. 2021]

Alternative Zelleintrittswege von SARS-CoV-2

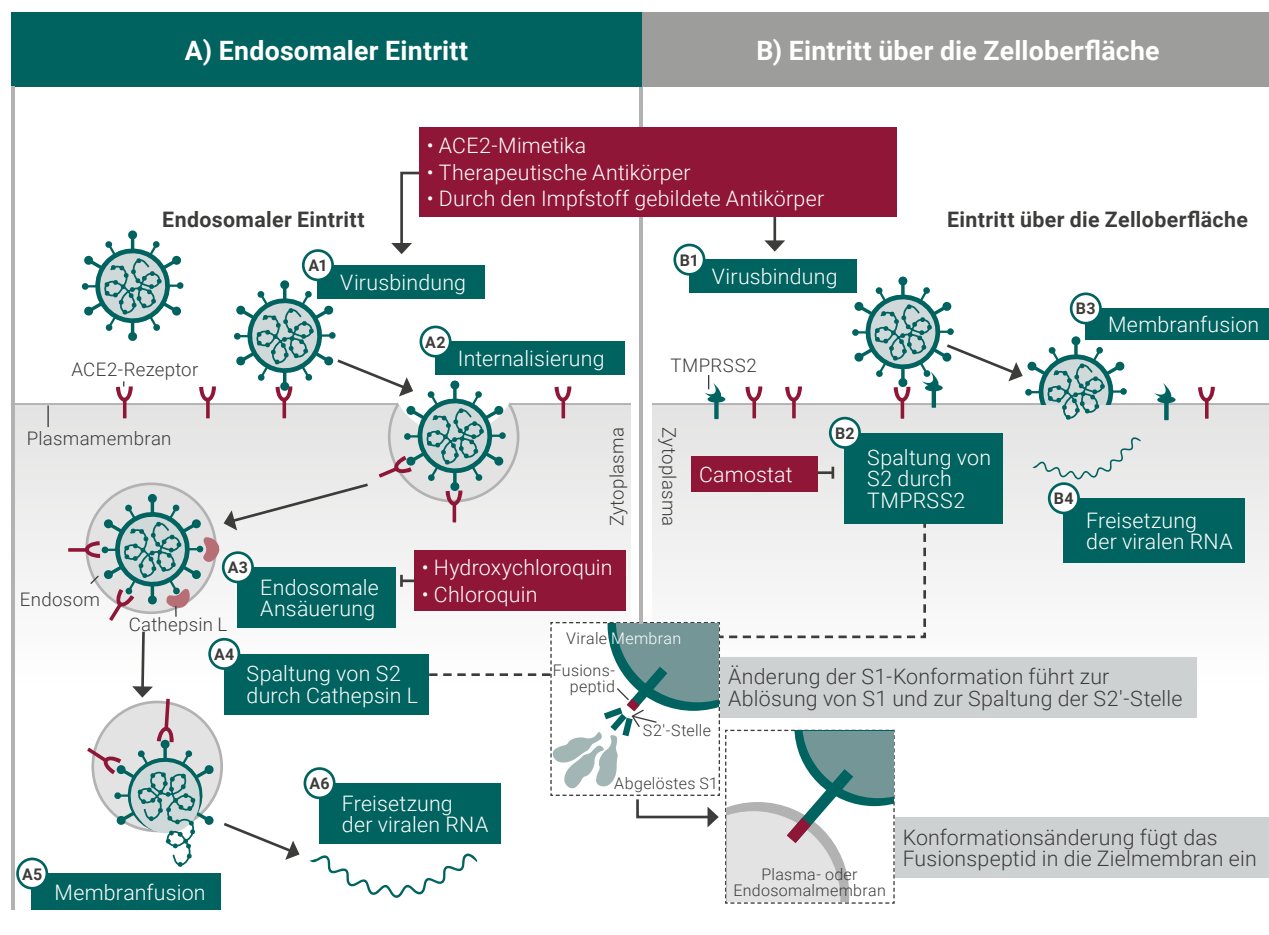


Abbildung 1: SARS-CoV-2-Eintritt in die Wirtszelle; modifiziert nach [Jackson et al. 2022].

A1: Virusbindung an den ACE2-Rezeptor induziert Konformationsänderungen in der S1-Untereinheit und Freilegung der Spaltstelle (S2') in der S2-Untereinheit; **A2:** Intrazelluläre Aufnahme des Virus über Clathrin-vermittelte Endozytose; **A3:** Ansäuerung des Endosoms; **A4:** Spaltung von S2' durch Cathepsin L führt zur Freisetzung des Fusionspeptids (FP) und zur Konformationsänderung von S2, so dass das FP in die zelluläre Membran getrieben wird; **A5:** Membranfusion, initiiert durch das FP; **A6:** Freisetzung der viralen RNA durch eine Fusionspore zur anschließenden Auffaltung zur Replikation; **B1:** Virusbindung an ACE2 induziert Konformationsänderungen in der S1-Untereinheit und Freilegung der Spaltstelle (S2') in der S2-Untereinheit; **B2:** Spaltung an S2' durch TMPRSS2 führt zur Freisetzung vom FP und zur Konformationsänderung von S2, so dass das FP in die zelluläre Membran getrieben wird; **B3:** Membranfusion, initiiert durch das FP; **B4:** Freisetzung der viralen RNA durch eine Fusionspore zur anschließenden Auffaltung zur Replikation; **ACE2:** Angiotensin-Converting Enzyme 2; **FP:** Fusionspeptid; **RNA:** Ribonucleic Acid; **SARS-CoV-2:** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; **S1/S2:** Spike-Protein-Untereinheiten 1 und 2; **S2':** Spaltstelle in der S2-Untereinheit; **TMPRSS2:** Transmembrane Protease Serine Subtype 2

2.2 ENTSTEHUNGSGESCHICHTE DER PANDEMIE

SARS-CoV-2 trat als neuer Erreger erstmalig Ende 2019 auf und wurde zuerst in Wuhan, China, identifiziert [WHO 2020]. Während der genaue Ursprung des Virus aktuell noch nicht vollständig geklärt ist, gilt eine Freisetzung aus einem Labor als unwahrscheinlich und es wird von einer zoonotischen Übertragung des Virus ausgegangen [Andersen et al. 2020, Dhama et al. 2020]. Dabei ist jedoch unklar, ob das Virus bereits im primären Wirt zufällig die human-angepassten Entwicklungen durchgemacht hat oder ob dieser Prozess erst nach der Übertragung auf den Menschen stattgefunden hat. Als Virusreservoir kommen dabei sowohl Fledermäuse als auch Schuppentiere infrage. [Andersen et al. 2020]

Charakteristisch für SARS-CoV-2 im Menschen ist die optimierte Bindungsaffinität zu dem humanen Rezeptor ACE2 und die sog. Furin-Spaltstelle. Die RBD im Spike-Protein ist die variabelste Region des Virusgenoms und beinhaltet sechs Aminosäuren, die eine ausschlaggebende Rolle bei der ACE2-Bindung spielen. Lediglich eine dieser sechs Aminosäuren ist sowohl in SARS-CoV als auch in SARS-CoV-2 enthalten. Die für SARS-CoV-2 charakteristische Furin-Spaltstelle ermöglicht eine Spaltung durch Furin und andere Proteasen und hat unter anderem

Einfluss auf die virale Infektiosität. [Andersen et al. 2020, Johnson et al. 2020] Es wird davon ausgegangen, dass die Entstehung der Furin-Spaltstelle eine der ersten Adaptationen an den menschlichen Wirt war [Jackson et al. 2022]. Sie entstand wahrscheinlich beim Artensprung auf den Menschen, da sich dieser Abschnitt von Viren unterscheidet, wie sie in Fledermäusen und Schuppentieren identifiziert werden können [Zhang et al. 2020].

2.3 MUTATIONEN UND VIRUSVARIANTEN

Die Entwicklung eines Virus hängt von der intrinsischen Mutationsrate ab und wird durch einen situationsabhängigen Selektionsdruck beeinflusst. Die Mutationsrate von SARS-CoV-2 ist gegenüber anderen humanpathogenen RNA-Viren wie z. B. dem *Human Immunodeficiency Virus* aufgrund der Korrekturfunktion der RNA-Polymerase vergleichsweise gering. [Robson et al. 2020] Dennoch kam es im Laufe der Pandemie aufgrund von Mutationen zur Entstehung zahlreicher Virusvarianten (**Abbildung 2**) [RKI 2022j]. Neue Varianten können dabei nicht nur durch Kopierfehler bei der RNA-Replikation entstehen, sondern auch durch die Rekombination von Virusgenomen bei einer gleichzeitigen Infektion mit unterschiedlichen Varianten [Colson et al. 2022].

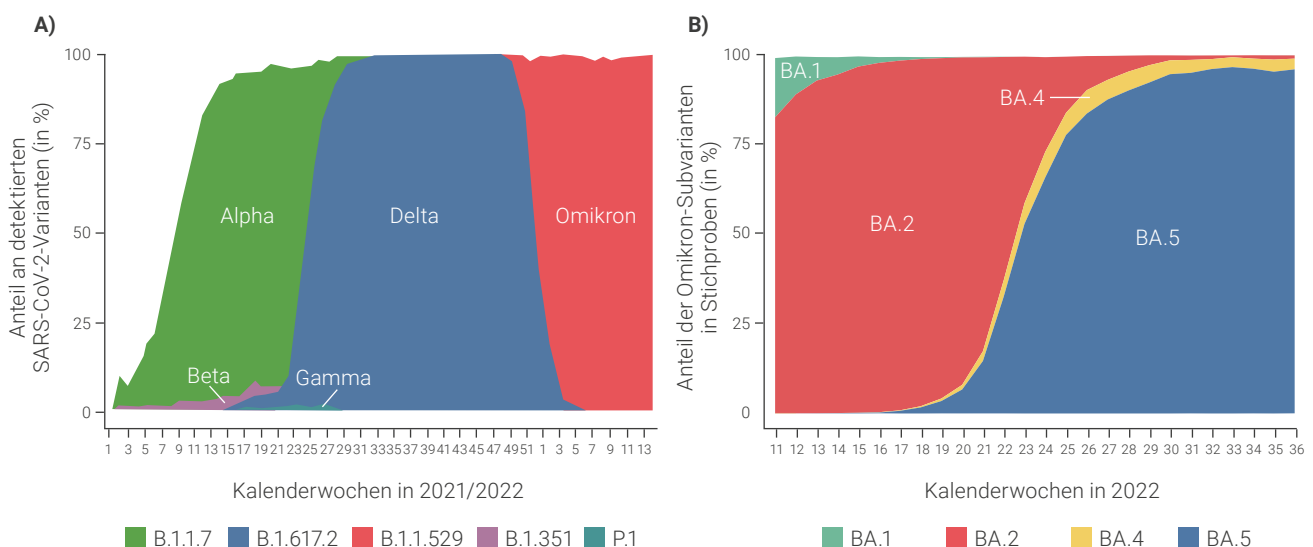


Abbildung 2: Anteil der verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten aus den in Deutschland durchgeführten Stichproben, A: Prozentualer Anteil der VOC und VOI bis Kalenderwoche 13 2022 (Stand: 21.04.2022), B: Prozentualer Anteil der Omikron-Subvarianten in Stichproben zwischen den Kalenderwochen 11 und 36 2022 (Stand: 30.09.2022); modifiziert nach [RKI 2022h, RKI 2022i, RKI 2022j]. SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; VOC: Variant Of Concern; VOI: Variant Of Interest

SARS-CoV-2-Varianten mit genetischen Veränderungen, von denen ein Einfluss auf Eigenschaften wie Übertragbarkeit, Krankheitsschwere, Immunflucht, Diagnose-Techniken und Behandlungsansätze angenommen wird und die so bei zunehmender Inzidenz ein Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen könnten, werden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als *Variant Of Interest* bezeichnet. Bei SARS-CoV-2-Varianten, die hingegen als besorgniserregend (*Variant Of Concern*) eingestuft werden, wurde nachgewiesen, dass diese

eines oder mehrere der folgenden Attribute aufweisen: Zunahme der Übertragbarkeit, Zunahme der Virulenz und/oder Verringerung der Wirksamkeit von öffentlichen Maßnahmen, verfügbaren Diagnose-Techniken, Impfstoffen oder Therapeutika. Die WHO hat bisher (Stand: November 2022) fünf SARS-CoV-2-Varianten als besorgniserregend eingestuft (**Tabelle 1**). [WHO 2022b] Im Fall von Omikron haben sich zudem verschiedene Subvarianten mit unterschiedlich starken immuneskapazitäten ausgebildet [Yao et al. 2022].

Tabelle 1: Übersicht der besorgniserregenden Varianten von SARS-CoV-2 (Stand: 07.12.2021); modifiziert nach [RKI 2021a].

Pangolin	WHO	Erstmaliger Nachweis	Aminosäuren-Austausch im Spike-Protein
B.1.1.7	Alpha	Großbritannien, September 2020	del69/70, del144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H
B.1.351	Beta	Südafrika, Mai 2020	L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V
P.1 alias B.1.1.28.1	Gamma	Brasilien, November 2020	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F
B.1.617.2	Delta	Indien, Oktober 2020	T19R, del157/158, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N
B.1.1.529	Omikron	Botswana, November 2021	A67V, del69/70, T95I, G142D/del143/145, del211/L212I, R214REPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Im Pandemieverlauf kamen immer wieder Mutationen wie der Aminosäuren-Austausch D614G hinzu, der in allen besorgniserregenden Varianten zu finden ist [RKI 2021a]. Die D614G-Mutation steht im Zusammenhang mit einer erhöhten Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 aufgrund einer verbesserten Bindung des Virus an die Wirtszelle [Korber et al. 2020, Yurkovetskiy et al. 2020]. Die sich zuletzt ausbreitenden Omikron-Subvarianten tragen zahlreiche Mutationen im Spike-Protein, was in einer reduzierten Wirksamkeit der durch die Impfung oder durch frühere Infektion induzierten, neutralisierenden Antikörper [Iketani et al. 2022, Wilhelm et al. 2021, Zou et al. 2022, Hachmann et al. 2022] und der zur Behandlung eingesetzten monoklonalen Antikörper resultiert [Iketani et al. 2022, Takashita et al. 2022]. Zudem ist die Sensitivität der aktuell verfügbaren Antigentests gegenüber Omikron reduziert [Bekliz et al. 2022, Osterman et al. 2022, PEI 2022d].

2.4 NACHWEISMETHODEN

In der klinischen Diagnostik einer akuten COVID-19-Erkrankung kommen sowohl *Reverse Transcription Quantitative Polymerase Chain Reaction* (RT-qPCR) als auch Antigen-Schnelltests zum Einsatz. Antikörperrnachweise werden hingegen zum Nachweis stattgefundener Infektionen oder eines Impfansprechens verwendet. [RKI 2022f, Witt et al. 2020]

2.4.1 RT-qPCR

Der Nachweis von Virus-RNA mithilfe von RT-qPCR gilt als Standardmethode in der Diagnostik einer SARS-CoV-2-Infektion. Dabei werden mindestens zwei Zielmoleküle von SARS-CoV-2 amplifiziert. [Vogels et al. 2020, von Stillfried und Boor 2021] Die Viruslast kann auf Grundlage des Schwellenzyklus (Ct: *Cycle threshold*) bestimmt werden, jedoch kann sich dieser bei

gleicher Viruslast zwischen Laboren unterscheiden, wenn verschiedene Testsysteme verwendet werden [Matheeußen et al. 2020]. Es ist daher zu empfehlen, die gemessenen Ct-Werte bei der Detektion von Virus-RNA mithilfe von Referenzproben zu normalisieren, um eine Vergleichbarkeit zwischen Laboren zu ermöglichen [INSTAND 2021]. Eine Ermittlung der Virus-RNA-Last kann z. B. von Nutzen sein, um die Infektiosität eines Patienten einzuschätzen [Vierbaum et al. 2022].

2.4.2 Antigen-Schnelltest

Mithilfe von Antigen-Schnelltests können virale Proteine in respiratorischem Probenmaterial nachgewiesen werden. Dabei ist dies sowohl mit Chemilumineszenz-basierten Tests als auch *Lateral-Flow-Tests* möglich. Erstere benötigen spezielle Geräte zur Auswertung, während letztere visuell ausgewertet werden können und auch zum Heimgebrauch kommerziell erhältlich sind. Die analytische Sensitivität und Spezifität ist dabei gegenüber RT-qPCR-Tests aufgrund des Testprinzips geringer. [RKI 2022f] Zusätzlich besteht ein großer Leistungsunterschied zwischen den Tests verschiedener Hersteller [Krüger et al. 2022]. Gemäß WHO ist eine Sensitivität von $\geq 80\%$ und eine Spezifität von $\geq 97\%$ akzeptabel, während eine Sensitivität von $\geq 90\%$ und eine Spezifität von $\geq 99\%$ wünschenswert ist [RKI 2022f, WHO 2021a]. Der Großteil der Tests detektiert das Nukleokapsid, es sind aber auch Tests erhältlich, die das Spike-Protein nachweisen [PEI 2022d]. Omikron weist Mutationen im Spike- und Nukleokapsid-Protein auf, die möglicherweise die Antigentest-Sensitivität beeinflussen können [Osterman et al. 2022], jedoch hat das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) eine Liste von validierten Antigentests herausgegeben, mit denen Omikron weiterhin zuverlässig detektiert werden kann [PEI 2022d]. Dabei lässt sich die Sensitivität der Tests gegenüber Omikron möglicherweise zudem durch eine Beprobung von Rachen und Nase erhöhen [Goodall et al. 2022, Schrom et al. 2022, Zwart et al. 2022].

2.4.3 Antikörpernachweis

Antikörpernachweise können mithilfe verschiedener Testformate durchgeführt werden und es können sowohl Immunoglobulin-(Ig-)M-, IgA-, IgG- oder Gesamtantikörper im Blut nachgewiesen werden [RKI 2022f]. Da eine Serokonversion bei den meisten erst in der zweiten Woche nach der Infektion stattfindet [Sun et al. 2020,

Wölfel et al. 2020, Zhao et al. 2020], eignen sich diese Tests jedoch nicht für die Akutdiagnostik [RKI 2022f]. Die nach einer SARS-CoV-2-Impfung gebildeten Antikörper richten sich ausschließlich gegen das Impfantigen, d. h. bei allen in der Europäischen Union (EU) zugelassenen Impfstoffen, abgesehen vom inaktivierten Vollvirusimpfstoff VLA2001, gegen das Spike-Protein [Hein et al. 2021]. Die nach einer Infektion gebildeten Antikörper erkennen zusätzlich auch andere Antigene wie z. B. das Nukleokapsid und Nicht-Strukturproteine. Daher können Impfantworten von infektionsvermittelter Immunität aufgrund der Zusammensetzung der Antikörpertiter unterschieden werden. Generell gilt es zu beachten, dass Antikörperniveaus sowie die erkannten Epitope von der Schwere der Erkrankung abhängen können. [Haynes et al. 2021] Erhältliche Antikörpertests unterscheiden sich unter anderem hinsichtlich der Art der Antikörpermessung, was es in der Praxis zu beachten gilt. Teilweise werden die durch eine Infektion sowie durch alle Impfstoffe induzierten Antikörper gegen das Spike-Protein erkannt, während andere Tests die nur bei einer Infektion sowie bei einer Impfung mit dem Vollvirusimpfstoff VLA2001 entstehenden, gegen das Nukleokapsid gerichteten Antikörper detektieren. [Scheiblaue et al. 2022]

Zur Bestimmung der Virusneutralisationskapazität der vorliegenden Antikörper können sowohl Lebendvirus-Neutralisationstests als auch Pseudovirus-Neutralisationstests (pVNT) verwendet werden. Dabei können letztere außerhalb von Hochsicherheitslaboren durchgeführt werden. Pseudoviren sind rekombinante Viren und exprimieren im Fall von SARS-CoV-2 das Spike-Protein auf ihrer Oberfläche. [Lu et al. 2021] Mithilfe von SARS-CoV-2-pVNTs kann das Risiko einer Immunflucht neu auftretender Varianten bewertet werden [Beguir et al. 2021, Muik et al. 2022, Muik et al. 2021, Sahin et al. 2021]. Immunflucht beschreibt Veränderungen eines Erregers, aufgrund derer eine Erkennung oder Elimination durch das Immunsystem des Wirts nicht länger möglich ist [Lucas et al. 2001]. Der Neutralisationstiter ist dabei als die Konzentration definiert, bei der die Hälfte der Viruslast neutralisiert ist [Simmons et al. 2007]. Ein bestimmter Antikörpertiter, der mit einem Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion korreliert, konnte dabei bislang nicht etabliert werden [Bergwerk et al. 2021].

3 IMMUNANTWORT BEI SARS-COV-2 UND KRANKHEITSVERLAUF

3.1 DIE ROLLE VON ANGEBORENEM UND ERWORBENEM IMMUNSYSTEM IM INFektionsABLAUF

Das angeborene Immunsystem ist die erste Verteidigungslinie des Körpers gegen SARS-CoV-2. Dabei hemmt es das Eindringen und die Vermehrung des Virus und koordiniert die Aktivierung des adaptiven Immunsystems. Sog. *Pattern Recognition Receptors* erkennen *Pathogen-Associated Molecular Patterns* des Virus und induzieren Entzündungsreaktionen sowie die Apoptose infizierter Zellen, um die Ausbreitung des Virus zu begrenzen. *Pattern Recognition Receptors* werden dabei von einer Vielzahl von Immunzellen des angeborenen Immunsystems exprimiert, zu denen Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen, Neutrophile und natürliche Killerzellen zählen. [Diamond und Kanneganti 2022]

Das adaptive Immunsystem wird in eine humorale Antikörperantwort und eine zelluläre T-Zell-vermittelte Antwort unterteilt [Mueller und Rouse 2008]. Die humorale Immunantwort ist hauptsächlich gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 gerichtet [Liu et al. 2020]. Im Verlauf der humoralen Immunantwort werden Plasmazellen, die virusspezifische Antikörper bilden, in der Keimzentrumsreaktion in den Lymphknoten zunehmend auf Affinität selektiert [Mueller und Rouse 2008]. Bindungsaktive, neutralisierende Anti-Spike-Antikörper verhindern schließlich das Eindringen des Virus in Wirtszellen [Pang et al. 2021]. Die zelluläre Immunantwort basiert primär auf virusspezifischen T-Zellen, welche virusinfizierte Zellen abtöten und auf diese Weise die zunehmende Virusausbreitung verhindern [Mueller und Rouse 2008]. Während die Virusneutralisation durch Antikörper mit der Entstehung neuer Virusvarianten abgenommen hat, waren T-Zell-Epitope weniger von Mutationen betroffen und die T-Zell-Antwort blieb weitgehend stabil [Payne et al. 2021]. Das scheint auch für die Omikron-Subvarianten BA.4 und BA.5 zu gelten, da trotz nachlassender neutralisierender Antikörper-Kapazität und hoher Infektiosität bislang kein Anstieg schwerer Erkrankungen zu beobachten war [Wherry and Barouch 2022]. Nach der Beseitigung des Erregers stirbt ein Großteil der erregerspezifischen T- und B-Zellen ab, während sog. Gedächtniszellen bestehen bleiben

[Mueller und Rouse 2008]. Langlebige Gedächtniszellpopulationen überdauern im Knochenmark und können bei einer erneuten Infektion schnell reaktiviert werden [Chang et al. 2018]. Der akute Immunschutz hingegen wird über die Schleimhautimmunität in Form von Virus-spezifischen Antikörpern auf den Schleimhäuten vermittelt und ist vergleichsweise kurzweilig [Fröberg und Diavatopoulos 2021, Fröberg et al. 2021]. Anti-Spike- und RBD-Antikörper auf den Schleimhäuten korrelieren dabei mit einer niedrigen SARS-CoV-2-Viruslast und einem schnelleren Symptommrückgang [Fröberg et al. 2021].

3.2 ALTERSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE

3.2.1 Immunologische Unterschiede

Viele Faktoren beeinflussen die Immunantwort auf eine virale Infektion. Hierzu zählen auch altersabhängige Unterschiede im Immunsystem. Während bei Erwachsenen das Immunsystem auf Infektabwehr polarisiert ist, besteht bei Kindern eher eine Immuntoleranz gegenüber Infektionen. [Brodin 2021, Zhang et al. 2022] Kinder verfügen im Vergleich zu Erwachsenen über ein deutlich aktiveres angeborenes Immunsystem, während das adaptive Immunsystem vergleichsweise schwächer ausgeprägt ist [Simon et al. 2015]. Zytokin-Profile variieren dabei ebenfalls mit dem Alter [Silveira-Nunes et al. 2017].

Als größter Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf gilt ein hohes Alter. Ein Grund hierfür könnte der hohe Anteil Neutrophiler bei den Lymphozyten (Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio) sein, der positiv mit zunehmendem Alter und Fettleibigkeit korreliert und ein Surrogat-Marker für systemische Entzündungen darstellt. Die unterschwelligen Entzündungsprozesse können dabei sowohl zu einer suboptimalen antiviralen Immunantwort führen als auch zu einer unkontrollierten und überschießenden Reaktion, wie sie für schwere COVID-19-Verläufe charakteristisch ist. Grundsätzlich zeigen ältere Menschen zudem eine schwache Typ-I-Interferon-Antwort bei viralen Infekten. [Brodin 2021]

3.2.2 Klinische Unterschiede

Im Zusammenhang mit dem Immunsystem unterscheiden sich zwischen den Alterskohorten die Komplikationen, die durch eine SARS-CoV-2-Infektion ausgelöst werden können. Das *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2* (PIMS-TS) ist eine Späterkrankung, die drei bis vier Wochen nach der akuten Infektion bei Kindern auftreten kann. Kinder, die an PIMS-TS erkranken, sind im Schnitt acht Jahre alt und weisen häufig abdominale Probleme auf. Risikofaktoren für die Entwicklung des Syndroms sind das männliche Geschlecht und Übergewicht. [Roarty und Waterfield 2022]

Long-COVID bzw. Post-COVID hingegen werden als ein Fortwähren oder Neuauftreten von typischen Symptomen innerhalb von drei Monaten nach der Infektion definiert, welche mindestens für zwei Monate andauern.

Die Symptome können dabei fluktuieren oder verschwinden und mit der Zeit wiederkehren. [WHO 2021b] Kinder zeigten zumeist keine Long-COVID-Anzeichen, während diese bei Jugendlichen und Erwachsenen, insbesondere Mädchen und Frauen, jedoch häufiger auftraten [Haddad et al. 2022]. Zu den häufigen Symptomen zählten dabei Müdigkeit, Kurzatmigkeit und kognitive Dysfunktion [Soriano et al. 2022]. Long-COVID ist aufgrund des variierenden klinischen Erscheinungsbilds schwer zu erfassen [Kikkenborg Berg et al. 2022].

3.3 RISIKOGRUPPEN

Während schwere Krankheitsverläufe in jeder Altersgruppe und ohne bekannte Vorerkrankungen vorkommen können, traten diese gehäuft in einzelnen Personengruppen auf (**Tabelle 2**) [RKI 2021b].

Tabelle 2: Risikogruppen für schwere Verläufe; modifiziert nach [RKI 2021b].

Risikogruppe
Ältere Personen (stetig steigendes Risiko ab 50 – 60 Jahren)
Männliches Geschlecht
Raucher
Adipöse (BMI > 30) und stark adipöse (BMI > 35) Menschen
Schwangere
Menschen mit Down-Syndrom
Menschen mit bestimmten Vorerkrankungen: • Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems • Chronische Lungenerkrankungen • Chronische Nieren- und Lebererkrankungen • Neurologische und psychiatrische Erkrankungen • Diabetes mellitus • Krebserkrankungen • Geschwächtes Immunsystem aufgrund einer Erkrankung oder durch die regelmäßige Einnahme von bestimmten Medikamenten

BMI: Body-Mass-Index

Nach diesen Kriterien haben rund 36,5 Millionen Menschen in Deutschland ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf und 21,6 Millionen davon zählen zu der Hochrisikogruppe. Zu dieser gehören Diabetiker, Personen, die älter als 65 Jahre sind, Personen mit einem Body-Mass-Index ≥ 40 oder Personen, die an chronischen Nierenproblemen leiden. Dies bedeutet, dass über die Hälfte der Menschen in

Deutschland über 15 Jahre ein erhöhtes Risiko hat, schwer an COVID-19 zu erkranken. [Rommel et al. 2021] Es gilt dabei zu beachten, dass Autoimmunerkrankte wie Multiple-Sklerose-Patienten grundsätzlich kein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben und bei diesen Patienten die gleichen Risikofaktoren wie beim Rest der Bevölkerung gelten [Guger und Traxler 2021].

4 IMPFUNGEN GEGEN COVID-19

Impfprogramme gegen Infektionskrankheiten wie z. B. Diphtherie und Polio haben in der Vergangenheit ihre positive Auswirkung auf die allgemeine Gesundheit bewiesen [Pollard und Bijker 2021]. Im Verlauf der aktuellen COVID-19-Pandemie war es möglich, Impfstoffe in kürzester Zeit zu entwickeln, insbesondere durch eine effektive Zusammenarbeit zwischen der pharmazeutischen Industrie und den relevanten Zulassungsbehörden [Ball 2021].

4.1 ZIELE VON IMPFUNGEN

Grundsätzlich soll durch eine Impfung eine Immunität gegen einen Erreger durch Schutz vor schweren Verläufen, vor der Infektion oder in Hinblick auf die Transmission erreicht werden. Dabei wird zwischen dem Individualschutz des Geimpften, bei dem die ersten zwei Ziele im Vordergrund stehen, und dem Schutz des Umfeldes des Geimpften/Herdenimmunität, auf den die zwei letztgenannten abzielen, unterschieden. In jedem Fall muss eine passende Immunantwort ausgelöst werden.

Impfstoffe basieren auf der Fähigkeit des Immunsystems auf Pathogene oder andere Zielsequenzen zu reagieren und mithilfe von Gedächtniszellen eine möglichst andauernde Immunität aufzubauen. Durch Impfstoffe wird eine gezielte Immunreaktion ausgelöst und so das Immunsystem auf einen bestimmten Krankheitserreger vorbereitet. Dabei wird davon ausgegangen, dass der Impfschutz vor allem durch die induzierte humorale Immunantwort und die in diesem Zusammenhang gebildeten Antikörper vermittelt wird. [Pollard und Bijker 2021]

Ein guter Impfstoff muss somit auch T-Helfer-Zellen aktivieren, um B-Zellen zur Antikörperproduktion zu stimulieren. Bei respiratorischen Infekten ist die Bildung von IgA-Antikörpern von besonderem Interesse, um die Schleimhäute als Eintrittsstellen zu schützen. Zur Neutralisation intrazellulärer Pathogene wie Viren müssen zusätzlich zytotoxische T-Zellen aktiviert werden, die dann körpereigene infizierte Zellen lysieren. Dabei ist es wichtig, dass sich sowohl die

Antikörper als auch die T-Zellen gegen die richtigen Erkennungsstellen des Erregers richten. Abgesehen von einer effizienten Immunantwort, d. h. langlebigen Gedächtniszellen zur Vermittlung eines Impfschutzes beim Großteil der Geimpften, dürfen Schutzimpfungen nur geringe Nebenwirkungen hervorrufen. [Pollard und Bijker 2021]

Zu Beginn der Impfstoffentwicklung ist es wichtig zu definieren, ob eine Impfung prophylaktisch oder therapeutisch sein soll. Während eine prophylaktische Impfung gesunde Menschen vor einer akuten Infektion oder schweren Verläufen schützt, zielt eine therapeutische Impfung auf die Behandlung von Patienten mit bestehenden schweren, häufig chronischen Erkrankungen wie Krebs- und Autoimmunerkrankungen ab. Eine prophylaktische Impfung muss eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit aufweisen und sollte einem einfachen Impfschema folgen, um einen größtmöglichen Anteil der Bevölkerung zu erreichen. [Pan et al. 2021, Pollard und Bijker 2021] Die SARS-CoV-2-Impfstoffe wurden fälschlicherweise oft als Infektionsschutz verstanden, jedoch schützen diese primär vor schweren Krankheitsverläufen und häufig nicht vor einer Infektion [Abu-Raddad et al. 2022].

Der Schutz vor schweren Krankheitsverläufen ist durch alle vor Juni 2022 zugelassenen SARS-CoV-2-Impfstoffe gegeben [Andrews et al. 2022b]. Allgemein verhelfen dabei drei Kontakte mit SARS-CoV-2 zu einem guten Immunschutz, zu denen sowohl Impfungen als auch Infektionen zu zählen sind [Wrtil et al. 2022]. Die dreifache COVID-19-Impfung mit einem *messenger-RNA*-(mRNA-) Impfstoff schützt zu rund 40–50 % vor einer symptomatischen Omikron-Infektion, während sie zu > 90 % vor einem schweren, kritischen oder fatalen Verlauf der Virusinfektion schützt [Chemaitelly et al. 2022]. Für Risikogruppen und Personen mit besonders hohem Infektionsrisiko wird seitens der Ständigen Impfkommission (STIKO) aktuell (Stand: 06.10.2022) eine vierte Impfung empfohlen. Für besonders gefährdete Personen (z. B. Hochbetagte, Bewohner von Altenpflegeheimen, Immundefiziente) empfiehlt die STIKO sogar weitere Impfungen (Stand: 06.10.2022). [RKI 2022e] Auch bei Kindern und Jugendlichen kann die COVID-19-Impfung einen Schutz

vermitteln, da auch in dieser Gruppe mehr Infektionen und Hospitalisierungen bei Ungeimpften auftraten [Price et al. 2022]. So lag die Vakzine-Wirksamkeit nach zwei Impfdosen gegenüber symptomatischen Infektionen bei 46 % bei den 5- bis 11-Jährigen und bei 83 % bei den 12- bis 15-Jährigen. Der Schutz vor Hospitalisierungen lag hingegen bei 74 % bzw. 92 % in den jeweiligen Altersgruppen [Klein et al. 2022]. Hinsichtlich Komplikationen wie PIMS-TS lag die Vakzine-Wirksamkeit bei 91 % bei den 12- bis 18-Jährigen [Levy et al. 2022, Zambrano et al. 2022]. Neben PIMS-TS können Impfungen auch gegenüber Post-COVID-Symptomen präventiv wirken [Antonelli et al. 2022].

4.2 IMPFTECHNOLOGIEN BEI DER COVID-19-IMPSTOFFENTWICKLUNG

Grundsätzlich werden Impfstoffe in Lebend- und Nicht-lebendimpfstoffe unterteilt, jedoch sind in den letzten Jahren mehrere andere Plattformen, zu denen virale Vektoren, RNA- und *Deoxyribonucleic-Acid*-(DNA)-Impfstoffe und Proteinimpfstoffe zählen, hinzugekommen [Pollard und Bijker 2021]. Zum jetzigen Zeitpunkt (Stand: November 2022) sind elf Impfstoffe gegen COVID-19 in der EU und in Deutschland zugelassen (**Tabelle 3**) [PEI 2022a], während sich weitere in der Entwicklung oder Zulassung befinden [EMA 2022b, WHO 2022a].

Tabelle 3: In der EU zugelassene COVID-19-Impfstoffe; modifiziert nach [PEI 2022a, EMA 2022a, EMA 2022c, EMA 2022d].

Name	Technologie	Zulassungsdatum	Alter/Voraussetzung
Ad26.COV2.S	Vektor-Impfstoff	11.03.2021	Ab 18 Jahren
BNT162b2	mRNA-Impfstoff	21.12.2020	Ab 6 Monaten
BNT162b2/BA.1	mRNA-Impfstoff	01.09.2022	Ab 12 Jahren
BNT162b2/BA.4-5	mRNA-Impfstoff	12.09.2022	Ab 12 Jahren
ChAdOx1	Vektor-Impfstoff	29.01.2021	Ab 18 Jahren
mRNA-1273	mRNA-Impfstoff	06.01.2021	Ab 6 Monaten
mRNA-1273/BA.1	mRNA-Impfstoff	01.09.2022	Ab 12 Jahren
mRNA-1273/BA.4-5	mRNA-Impfstoff	20.10.2022	Ab 12 Jahren
NVX-CoV2373	Protein-basierter Impfstoff	20.12.2021	Ab 12 Jahren
VidPrevtyn Beta	Protein-basierter Impfstoff	10.11.2022	Ab 18 Jahre bei Grundimmunisierung
VLA2001	Inaktivierter Vollvirusimpfstoff	24.06.2022	18 – 50 Jahre

COVID-19: *Coronavirus Disease 2019*; EU: Europäische Union; mRNA: *messenger Ribonucleic Acid*

4.2.1 mRNA-Impfstoffe

Bei mRNA-Impfstoffen wird die mRNA, die das Impfstoffprotein kodiert, in Lipid-Nanopartikel verpackt in den Muskel injiziert. Anschließend fusionieren mRNA-Lipid-Nanopartikel mit Antigen-präsentierenden Zellen, die dann das virale Spike-Protein translatieren und im Lymphknoten T- und B-Zellen präsentieren. Auf diese Weise induziert der Impfstoff sowohl neutralisierende Antikörper als auch T-Zell-Antworten im Menschen und führt zum Aufbau eines Immungedächtnisses. [Sahin et al. 2020] Die Effizienz von mRNA-Impfstoffen liegt bei > 90 % [Haas et al. 2021, Polack et al. 2020, Thomas et al. 2021, Walter et al. 2021]. Ein Vorteil von mRNA-Impfstoffen ist, dass sie bei Kenntnis der Virussequenz innerhalb kürzester Zeit entwickelt,

hergestellt und angepasst werden können und die Produktion leicht skaliert werden kann [Pardi et al. 2018, Sahin et al. 2020]. Hinzu kommt, dass die Verwendung von Adjuvantien aufgrund der intrinsischen immunstimulierenden Eigenschaften viraler mRNA in Kombination mit Lipid-Nanopartikeln nicht notwendig ist [Kobiyama und Ishii 2022]. mRNA ist ein natürliches Molekül mit gut charakterisierten Sicherheitseigenschaften, das transient im Zytoplasma vorliegt und nicht replikationsfähig ist. Eukaryotische Zellen verfügen außerdem nicht über eine eigene *Reverse-Transkriptase* zur Umwandlung von mRNA in DNA, so dass eine genetische Integration nicht möglich ist. Die Aktivität und Halbwertszeit der Impfstoff-mRNA können während der Herstellung angepasst

werden. [Armbruster et al. 2019, Pardi et al. 2018, Sahin et al. 2020] In der EU sind derzeit (Stand: November 2022) die SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffe BNT162b2 und mRNA-1273 und die an Omikron angepassten Impfstoffe BNT162b2/BA.1, BNT162b2/BA.4-5, mRNA-1273/BA.1 und mRNA-1273/BA.4-5 zugelassen [PEI 2022a]. Eine 0,3-ml-Impfdosis mit BNT162b2 enthält 30 µg des mRNA-Impfstoffs, während eine 0,5-ml-mRNA-1273-Impfdosis 100 µg des mRNA-Impfstoffs beinhaltet.

Aufgrund des relativ unkomplizierten und skalierbaren Systems aus lipidverpackter mRNA wurden die mRNA-Impfstoffe bereits an verschiedene Omikron-Varianten angepasst. Die angepassten Impfstoffe enthalten mRNA, die sowohl für die Ursprungsvariante des Spike-Proteins kodiert als auch für die Omikron-Varianten. Die BNT162b2/BA.1- und BNT162b2/BA.4-5-Impfstoffe enthalten in einer 0,3-ml-Impfdosis je 15 µg des mRNA-Impfstoffes gegen die Ursprungsvariante und gegen die Omikron-Variante BA.1 bzw. BA.4-5. Die Impfdosen von mRNA-1273/BA.1 und mRNA-1273/BA.4-5 umfassen hingegen 0,5 ml und beinhalten je 25 µg des mRNA-Impfstoffes gegen die Ursprungsvariante und gegen die Omikron-Variante BA.1 bzw. BA.4-5. [EMA 2022d]

4.2.2 Vektor-Impfstoffe

Bei Vektor-Impfstoffen werden Viren modifiziert, so dass deren Virulenz verringert wird, aber die Fähigkeit menschliche Zellen zu infizieren erhalten bleibt. In diese modifizierten Viren werden genetische Informationen des Zielerregers in Form von DNA eingefügt. Im Anschluss an die Impfung wird dann ein Immungedächtnis gegen den jeweiligen Zielerreger aufgebaut. Dazu exprimieren infizierte Zellen nach der Impfung die eingefügten Ziel-Antigene und präsentieren sie Lymphozyten. [Kyriakidis et al. 2021] In der EU zugelassene SARS-CoV-2-Vektor-Impfstoffe sind derzeit (Stand: November 2022) Ad26.COVS und ChAdOx1 [PEI 2022a]. Bei diesen Impfstoffen dienen Adenoviren, die nicht mehr replikationsfähig sind, als Vektoren [Holm und Poland 2021, Kyriakidis et al. 2021]. Eine Ad26.COVS-Impfdosis enthält dabei nicht weniger als 8,92 log₁₀ infektiöse Einheiten des Adenovirus Typ 26 in einem Flüssigkeitsvolumen von 0,5 ml. Der ChAdOx1-Impfstoff enthält hingegen nicht weniger als 2,5 × 10⁸ infektiöse Einheiten des Schimpansen-Adenovirus in einer Impfdosis von 0,5 ml. [EMA 2022d]

4.2.3 Protein-Impfstoffe

Protein-Impfstoffe beruhen auf der Verabreichung von antigenen Proteinen des Zielerregers, die entweder durch rekombinante Synthese oder Proteinisolierung gewonnen werden. Das Antigen wird dann in einem geringen Flüssigkeitsvolumen z. B. intramuskulär injiziert und von Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen und Lymphozyten präsentiert. Ein Vorteil dieser Technologie ist das geringe Nebenwirkungspotenzial. Der Nachteil ist jedoch, dass häufiger Auffrischungsdosen notwendig sind und Adjuvantien dem Impfstoff zugesetzt werden müssen, um eine Immunantwort auszulösen. [Kyriakidis et al. 2021] In der EU ist derzeit (Stand: November 2022) NVX-CoV2373 der aktuell einzige zugelassene Protein-basierte Impfstoff zur vollständigen Immunisierung gegen COVID-19 [PEI 2022a], der Protein-Impfstoff Vidpretn ist als angepasster Impfstoff für die Boosterimpfung zugelassen [EMA 2022d]. NVX-CoV2373 ist ein Proteinuntereinheiten-Impfstoff, der aus rekombinant hergestelltem Spike-Protein besteht, das in Nanopartikeln aggregiert. Jede Impfdosis enthält 5 µg Spike-Protein sowie das Adjuvans Matrix-M und wird in einem Flüssigkeitsvolumen von 0,5 ml intramuskulär injiziert. Vidpretn enthält 5 µg Spike-Protein der Virusvariante B.1.351. je Impfdosis sowie das Adjuvans AS03 und wird in einem Flüssigkeitsvolumen von 0,5 ml intramuskulär injiziert. [EMA 2022d]

4.2.4 Inaktivierte Vollvirusimpfstoffe

Inaktivierte Impfstoffe enthalten keine replikationsfähigen Viren, da die Erreger durch chemische oder physikalische Methoden komplett inaktiviert werden. Durch die Inaktivierung verlieren die Viren die Fähigkeit, Zellen zu infizieren und sich zu vermehren. Die inaktivierten Viruspartikel können jedoch von Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen werden, welche die fragmentierten Virusproteine anschließend dem Immunsystem präsentieren.

Der inaktivierte Vollvirusimpfstoff VLA2001 besteht aus inaktivierten ganzen Viruspartikeln von SARS-CoV-2, die in Kombination mit Adjuvantien (Alaun und CpG 1018) formuliert sind. Im Gegensatz zu den Protein-, mRNA- und Vektor-Impfstoffen regt VLA2001 daher nicht nur eine Immunantwort gegen das Spike-Protein an, sondern stimuliert eine Immunantwort gegen alle enthaltenen Bestandteile des Virus. VLA2001 wurde im Juni 2022 in der EU zugelassen. Eine Impfdosis zur

intramuskulären Injektion enthält 33 Antigen-Einheiten (AgU) des inaktivierten SARS-CoV-2-Virus in einem Flüssigkeitsvolumen von 0,5 ml [EMA 2022d].

4.3 CHARAKTERISTIKA DER IMMUN-ANTWORT BEI COVID-19-IMPFUNGEN

Alle derzeit zugelassenen Impfstofftypen, abgesehen von VLA2001, lösen eine Immunantwort aus, die sich allein gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 richtet. Somit werden Antikörper gegen das Spike-Protein, nicht aber gegen das Nukleokapsid oder andere Teile des Virus gebildet, wie es bei einer natürlichen Infektion zusätzlich der Fall ist. [Sadarangani et al. 2021] Impfstoffe führen jedoch wie eine Infektion zur Bildung sowohl von IgA-, IgM- und IgG-Antikörpern gegen das Spike-Protein als auch von B- und T-Gedächtniszellen [Barouch et al. 2021, Goel et al. 2021a, Sokal et al. 2021, Wang et al. 2021, Wisniewski et al. 2021]. In den klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass > 90 % der Probanden sowohl bindende als auch neutralisierende Antikörper gegen das Spike-Protein nach einer Impfung entwickeln [Jackson et al. 2020, Sadoff et al. 2021, Walsh et al. 2020]. Der Antikörpertiter ist dabei in der Regel höher nach einer abgeschlossenen Impfsérie als nach einer Infektion, insbesondere nach einer Impfung mit einem mRNA-Impfstoff [Israel et al. 2021, Jackson et al. 2020, Lombardi et al. 2021, Walsh et al. 2020]. Aus einer Studie gibt es Hinweise, dass die durch eine Impfung induzierten neutralisierenden Antikörpertiter mit dem Schutz vor einer symptomatischen Infektion mit der ursprünglichen Virusvariante korrelierten [Khoury et al. 2021]. Auch die Selektion von Plasmazellen, welche Antikörper mit hoher Spezifität bilden, war dabei meist effizienter nach einer Impfung als nach einer Infektion [Röltgen et al. 2022]. Neutralisierende Antikörper und andere gegen das Spike-Protein gerichtete Antikörper blieben mindestens 6 – 8 Monate nach einer Impfung nachweisbar [Barouch et al. 2021, Doria-Rose et al. 2021, Goel et al. 2021a]. Dabei wird davon ausgegangen, dass die RBD-bindenden Antikörper eine kürzere Halbwertszeit haben als neutralisierende Antikörper [Doria-Rose et al. 2021]. Spezifische CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen waren ebenfalls 6 – 8 Monate nach der Impfung stabil [Barouch et al. 2021, Goel et al. 2021b]. Es ist dabei wichtig zu beachten, dass die Immunreaktion nach einer Impfung

genau wie nach einer Infektion bei älteren und immunsupprimierten Personen geringer ausfallen kann und z. B. Ältere nach einer COVID-19-Impfung signifikant niedrigere Konzentrationen von SARS-CoV-2-spezifischen Antikörpern aufweisen [Tober-Lau et al. 2021]. Aus diesem Grund werden für Risikogruppen zusätzliche Booster-Impfungen empfohlen [RKI 2022c].

Im Laufe der Pandemie hat sich SARS-CoV-2 weiterentwickelt und mehrere Virusvarianten mit Veränderungen im Spike-Protein sind entstanden, welche die Erkennung durch das Immunsystem, insbesondere durch die Antikörper, beeinflussen. Während die Alpha-Variante noch mit dem Ursprungstamm vergleichbare Neutralisationstiter in Labortests aufwies, waren diese für Varianten wie Delta und Omikron um bis zu 50 % reduziert. [Muik et al. 2022] Die Omikron-Subvarianten BA.1 und BA.2 sind dabei antigenetisch sehr unterschiedlich. Während neutralisierende Antikörper im Vergleich zu Delta nach einer Impfung mit einem mRNA-SARS-CoV-2-Impfstoff gegen BA.1 abfallen, bleiben sie gegen BA.2 ähnlich hoch [Mykityn et al. 2022]. Obwohl nach einer Impfung die Neutralisationstiter stetig abfallen, bleibt die zelluläre Immunantwort bestehen und schwere COVID-19-Verläufe können weiterhin trotz neuer Virusvarianten verhindert werden [Chemaitelly et al. 2022, Wherry und Barouch 2022].

4.4 NEBENWIRKUNGEN DER COVID-19-IMPFUNGEN

Bei den COVID-19-Impfstoffen können, wie bei anderen Impfungen, auch Nebenwirkungen auftreten. Dabei lag die Melderate für alle zugelassenen Impfstoffe laut dem PEI bei 1,8 Meldungen pro 1.000 Impfdosen und für schwerwiegende Reaktionen bei 0,3 Meldungen pro 1.000 Impfdosen (Stand: 07.09.2022) [PEI 2022b]. Der Großteil der Nebenwirkungen sind vorübergehende, lokale und systemische Reaktionen, zu denen Kopfschmerzen, Fieber und Muskelschmerzen an der Einstichstelle zählen und die bereits in den klinischen Studien beobachtet wurden [Baden et al. 2020, Falsey et al. 2021, Polack et al. 2020]. Schwerwiegende Nebenwirkungen treten hingegen selten und zu 80 % bei Frauen auf [Gee et al. 2021], was womöglich auf geschlechterspezifische Unterschiede hinsichtlich der Immunreaktion auf einen viralen Infekt zurückzuführen ist [Scully et al. 2020].

Unter anderem zählen Myokarditis und Perikarditis zu den seltenen und schwerwiegenden Nebenwirkungen, die infolge einer COVID-19-Impfung auftreten können. Fälle wurden größtenteils im Zusammenhang mit mRNA-Impfungen registriert (1 Fall pro 10.000 Personen) und betrafen insbesondere junge Männer nach der zweiten Impfdosis. In den meisten Fällen war die Myo-/Perikarditis transient und sprach gut auf Behandlung an. [Mevorach et al. 2021, Mevorach et al. 2022, Walter et al. 2021] Dabei deuten Daten darauf hin, dass das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen nach einer mRNA-1273-Impfung höher ist als nach einer Impfung mit BNT162b2 [PEI 2022b].

Anaphylaktische Reaktionen zählen ebenfalls zu den seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen und die Melderate liegt bei weniger als einem Fall pro 100.000 Impfungen. Dabei ist die Melderate bei Frauen im Vergleich zu Männern und nach der ersten Impfung höher als nach der Folgeimpfung. [PEI 2022b] Es wird nicht davon ausgegangen, dass diese Reaktion durch eine allergische Sofortreaktion vermittelt und durch IgE ausgelöst wird [Krantz et al. 2021, Rasmussen et al. 2021, Warren et al. 2021]. Mildere allergische Reaktionen erfolgen zumeist auf die in Impfstoffen enthaltenen Zusatzstoffe wie Polyethylenglykol oder Polysorbat und traten ebenfalls selten (bei rund einem von 100.000 Geimpften) auf [Castells und Phillips 2021].

Ein Risikosignal im Hinblick auf Thrombosen mit einer Immunthrombozytopenie als Folge wurde im Zusammenhang mit den Vektor-Impfstoffen ChAdOx1 und Ad26.COVS.S berichtet [PEI 2022b]. Ein Risiko scheint dabei insbesondere für Frauen ≤ 55 Jahren zu bestehen [RKI 2021c]. Dabei wurden bei mehreren Betroffenen hohe Antikörperkonzentrationen gegen Plättchenfaktor 4 und eine starke Thrombozytenaktivierung beobachtet [Greinacher et al. 2021, Muir et al. 2021, Pavord et al. 2021, Schultz et al. 2021, Scully et al. 2021, Tiede et al. 2021, Wolf et al. 2021]. Es handelt sich dabei höchstwahrscheinlich um transiente Antikörper, die nach drei Monaten nicht mehr nachweisbar sind [Schönborn et al. 2021]. Wichtig und gegebenenfalls lebensrettend sind hier eine zeitnahe Diagnose und Behandlung [ASH 2022, BSH 2021, GTH 2021].

In sehr seltenen Fällen kann es nach der Verabreichung von Vektor-Impfstoffen gegen COVID-19 auch zur Entwicklung eines Guillain-Barré-Syndroms kommen, das meistens transient verläuft [PEI 2022b, Sejvar et al. 2011].

4.5 IMPFSCHEMATATA, HETEROLOGE IMPFUNGEN UND AUFRISCHUNGS-IMPFUNGEN

Real-World-Daten zeigen, dass die vor Juni 2022 zugelassenen COVID-19-Impfstoffe einen guten Schutz vor schweren Verläufen, Hospitalisierung und Komplikationen bieten, jedoch nur begrenzt die Übertragung reduzieren [Abu-Raddad et al. 2022]. Ein heterologes Impfschema führt dabei sowohl zu einem höheren Antikörpertiter als auch zu einer stärkeren T-Zell-Antwort [Müller-Hilke et al. 2022]. Eine Infektion (≥ 90 Tage vor der Zweitinfektion) schützt gegenüber Delta zu 92 % (Dokumentationszeitraum der Delta-Infektion: 23.03.2021 – 18.11.2021; Dokumentationsort: Katar) und Omikron zu 56 % (Dokumentationszeitraum der Omikron-Infektion: 23.12.2021 – 02.01.2022; Dokumentationsort: Katar), während der Schutz gegenüber schweren Verläufen bei 100 bzw. 87,8 % liegt [Altarawneh et al. 2022]. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Genesene von einer zusätzlichen Impfung profitieren [Arbel et al. 2021], wie auch Grundimmunisierte von einer Auffrischungsimpfung [Abu-Raddad et al. 2022, Andrews et al. 2022a]. Im Zusammenhang mit der Omikron-Welle zeigten deutsche Daten, dass die Auffrischungsimpfung notwendig ist, um überhaupt einen Schutz aufzubauen [Gruell et al. 2022]. Auffrischungsimpfungen schützten dabei vor Delta-Erkrankungen sowie vor durch Omikron verursachten schweren Verläufen [Andrews et al. 2022a]. Die Auffrischungsimpfungen vermittelten einen 49%igen Schutz gegenüber einer symptomatischen Omikron-Infektion und einen 77%igen Schutz vor Hospitalisierung und Tod [Abu-Raddad et al. 2022]. Bis zum Beginn der Omikron-Welle (13.12.2021) war die Vakzine-Wirksamkeit von zwei Impfdosen gegenüber symptomatischen Infektionen bei Kindern und Jugendlichen gut und lag in der Zeit, als 19 % der Fälle auf Omikron zurückzuführen waren, bei > 60 %. Die Wirksamkeit gegenüber symptomatischen

Infektionen sank jedoch bei den 5- bis 11-Jährigen auf 12 % ab, als Omikron 99 % der Fälle verursachte. Hospitalisierungen konnten jedoch weiterhin in 48 % der Fälle verhindert werden. [Dorabawila et al. 2022]

Beim Abstand zwischen der zweiten Impfdosis und der Auffrischungsimpfung gilt es zu beachten, dass die Affinitätsreifung von Antikörpern bei mRNA-Impfstoffen sehr langsam ist. Sie wird vom Rest-Antigen vorangetrieben und eine abnehmende Antigenkonzentration führt zu zunehmender Selektion hoch affiner B-Zellen. [Tang et al. 2021] Eine Auffrischungsimpfung sollte idealerweise nach dem Abschluss der Keimzentrumsreaktion erfolgen und wird derzeit seitens der STIKO (Stand: 06.10.2022) frühestens sechs Monate nach der zweiten Impfung empfohlen [RKI 2022e]. Nach wissenschaftlichem Stand können Gedächtnis-B-Zellen nämlich auch fünf Monate nach der Impfung noch eine klonale Evolution durchlaufen [Laidlaw und Ellebedy 2022]. Die in der Keimzentrumsreaktion gereiften Plasmazellen produzieren mehr Antikörper, der Titer fällt langsamer ab und die gebildeten Antikörper haben ein besseres Bindungspotenzial [Shen 2022]. Dabei ist nicht klar, wie viele wiederholte Impfungen mit dem gleichen Impfstoff zu einer weiteren Verbesserung der Immunantwort führen und ob das Steigerungspotenzial nach einer gewissen Anzahl erschöpft ist. Impfstoffanpassungen könnten notwendig sein, um den Steigerungseffekt zu erhalten. [Watson 2022] Ein angepasster Impfstoff zur Auffrischung könnte dabei die Immunantwort sowohl gegen die Ursprungs- als auch die neue Variante erhöhen [Wu et al. 2021].

4.6 AKTUELLE IMPFEMPFEHLUNGEN DER STIKO (STAND: 06.10.2022)

Die Empfehlungen zur COVID-19-Impfung unterlagen und unterliegen einem sehr dynamischen Prozess, um der sich konstant verändernden Situation gerecht zu werden [RKI 2022g]. Bis zu diesem Zeitpunkt (Stand: 06.10.2022) wurden 22 Aktualisierungen der Impfeempfehlungen erlassen (**Tabelle 4**) [RKI 2022e].

Autoimmunerkrankte wie Multiple-Sklerose-Patienten können ebenfalls mit mRNA-Impfstoffen immunisiert werden, jedoch kann deren Schutz durch immunmodulierende Therapien beeinflusst werden. Besonders B-Zell-depletierende Biologika wie Rituximab verhindern eine adäquate Antikörperproduktion, während B- und T-Zell-sequestrierende Therapien wie z. B. Fingolimod sowohl die B- als auch die T-Zell-Immunität negativ beeinflussen. Impfdurchbrüche treten dennoch häufiger unter einer B-Zell-depletierenden als unter einer Fingolimod-Therapie auf, möglicherweise können die Immunzellen, auch wenn sequestriert und nicht mehr im Blut nachweisbar, noch auf die Impfung und das Virus reagieren. [Sormani et al. 2021] Um einen bestmöglichen Schutz zu gewährleisten, wird von Klinikern empfohlen, dass Multiple-Sklerose-Patienten unter einer immunmodulierenden Therapie mit dem größtmöglichen Zeitabstand zur letzten Behandlung und 2 – 3 Wochen vor der nächsten Dosis geimpft werden [Wagner et al. 2019]. Zu Impfungen unter anderen Immuntherapien gibt die STIKO klare Empfehlungen [Niehues et al. 2017].

Tabelle 4: Impfeempfehlungen der STIKO von COVID-19-Impfstoffen (Stand: 06.10.2022); modifiziert nach [RKI 2022e]. Für eventuelle Änderungen bitte die aktuellen Angaben des RKI berücksichtigen.

Personen- gruppen	Grundimmunisierung				Auffrischungsimpfung	
	1. Dosis	2. Dosis	Impfstofftyp bzw. Impfschema	Impfabstand (Wochen)	3. Dosis	Abstand zur 2. Dosis
5- bis 11-Jährige mit Vorerkrankungen	BNT162b2 (10 µg)	BNT162b2 (10 µg)	mRNA-Impfstoff	3 – 6	BNT162b2 (10 µg)	≥ 6 Monate
	mRNA1273 (50 µg)	mRNA1273 (50 µg)	mRNA-Impfstoff	4 – 6	mRNA1273 (50 µg)	
5- bis 11-Jährige mit engen Kontakt zu vulnerablen Personen	BNT162b2 (10 µg)	BNT162b2 (10 µg)	mRNA-Impfstoff	3 – 6	–	–
	mRNA1273 (50 µg)	mRNA1273 (50 µg)	mRNA-Impfstoff	4 – 6	–	–
5- bis 11-Jährige ohne Vorerkrankungen oder engem Kontakt zu vulnerablen Personen	BNT162b2 (10 µg)	–	–	–	–	–
	mRNA1273 (50 µg)	–	–	–	–	–
12- bis 17-Jährige	BNT162b2 (30 µg)	BNT162b2 (30 µg)	mRNA-Impfstoff	3 – 6	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/BA.4-5	≥ 6 Monate
	NVX-CoV2373	NVX-CoV2373	Protein-Impfstoff	≥ 3	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/BA.4-5	
18- bis 29-Jährige	BNT162b2 (30 µg)	BNT162b2 (30 µg)	mRNA-Impfstoff	3 – 6	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/BA.4-5	
	NVX-CoV2373	NVX-CoV2373	Protein-Impfstoff	≥ 3	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/BA.4-5	
	VLA2001	VLA2001	Inaktivierter Vollvirusimpfstoff	≥ 4	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/BA.4-5	
30- bis 59-Jährige	BNT162b2 (30 µg)	BNT162b2 (30 µg)	mRNA-Impfstoff	3 – 6	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/ BA.4-5 oder mRNA-1273/BA.1	
	mRNA-1273 (100 µg)	mRNA-1273 (100 µg)	mRNA-Impfstoff	4 – 6	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/ BA.4-5 oder mRNA-1273/BA.1	
	NVX-CoV2373	NVX-CoV2373	Protein-Impfstoff	≥ 3	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/ BA.4-5 oder mRNA- 1273/BA.1	
30- bis 50-Jährige	VLA2001	VLA2001	Inaktivierter Vollvirusimpfstoff	≥ 4	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/ BA.4-5 oder mRNA- 1273/BA.1	
≥60-Jährige	BNT162b2 (30 µg)	BNT162b2 (30 µg)	mRNA-Impfstoff	3 – 6	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/ BA.4-5 oder mRNA- 1273/BA.1	
	mRNA-1273 (100 µg)	mRNA-1273 (100 µg)	mRNA-Impfstoff	4 – 6	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/ BA.4-5 oder mRNA- 1273/BA.1	
	ChAdOx1	BNT162b2 (30 µg) mRNA-1273 (100 µg)	Heterologes Impfschema	≥ 4	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/ BA.4-5 oder mRNA- 1273/BA.1	
	Ad26.COV2.S	BNT162b2 (30 µg)	Heterologes Impfschema	≥ 4	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/ BA.4-5 oder mRNA-1273/BA.1	
		mRNA-1273 (100 µg)				
		NVX-CoV2373				
		VLA2001				
NVX-CoV2373	NVX-CoV2373	Protein-Impfstoff	≥ 3	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/ BA.4-5 oder mRNA-1273/BA.1		
Schwangere jeden Alters ab dem 2. Trimenon	BNT162b2 (30 µg)	BNT162b2 (30 µg)	mRNA-Impfstoff	3 – 6	BNT162b2/BA.1 oder BNT162b2/BA.4-5	

COVID-19: Coronavirus Disease 2019; EU: Europäische Union; mRNA: messenger Ribonucleic Acid; RKI: Robert Koch-Institut ; STIKO: Ständige Impfkommission

Personen, die mit einem inaktivierten Ganzvirusimpfstoff oder mit dem Vektor-basierten Impfstoff Gam-COVID-Vac vorgeimpft sind

1 Impfstoffdosis	BNT162b2 (30 µg)	BNT162b2 (30 µg)	mRNA-Impfstoff	3 – 6	Alter ≥ 12 Jahre: BNT162b2/ BA.1 oder BNT162b2/BA.4-5 Alter ≥ 30 Jahre: mRNA-1273/ BA.1	≥ 6 Monate
	mRNA-1273 (100 µg)	mRNA-1273 (100 µg)	mRNA-Impfstoff	3 – 6	Alter ≥ 12 Jahre: BNT162b2/ BA.1 oder BNT162b2/BA.4-5 Alter ≥ 30 Jahre: mRNA-1273/ BA.1	
	NVX-CoV2373	NVX-CoV2373	Protein-Impfstoff	≥ 3	Alter ≥ 12 Jahre: BNT162b2/ BA.1 oder BNT162b2/BA.4-5 Alter ≥ 30 Jahre: mRNA-1273/ BA.1	
	VLA2001	VLA2001	Inaktivierter Vollvirusimpfstoff	ab 4	Alter ≥ 12 Jahre: BNT162b2/ BA.1 oder BNT162b2/BA.4-5 Alter ≥ 30 Jahre: mRNA-1273/ BA.1	
≥ 2 Impfstoffdosen	Keine erneute Grundimmunisierung notwendig			–		
Personen, die einen nicht in der EU zugelassenen Impfstoff erhalten haben	Erneute Grundimmunisierung mit einem in der EU zugelassenen Impfstoff notwendig			ab 4	Alter ≥ 12 Jahre: BNT162b2/ BA.1 oder BNT162b2/BA.4-5 Alter ≥ 30 Jahre: mRNA-1273/ BA.1	

COVID-19: *Coronavirus Disease 2019*; EU: Europäische Union; mRNA: *messenger Ribonucleic Acid*; RKI: Robert Koch-Institut; STIKO: Ständige Impfkommission

5 AKTUELLER STAND UND BLICK IN DIE ZUKUNFT (STAND: NOVEMBER 2022)

In Deutschland wurde die letzte SARS-CoV-2-Infektionswelle durch Omikron ausgelöst [RKI 2022a, RKI 2022h]. Bislang (Stand: November 2022) sind über 36 Millionen Infizierte und 155.403 Todesfälle zu verzeichnen [RKI 2022b]. Trotz steigender Infektionszahlen stiegen zuletzt jedoch die Todesfälle nicht im gleichen Ausmaß an wie in vorherigen Infektionswellen [Arnaout und Arnaout 2022, ECDC 2022a]. Dies kann zwei Entwicklungen geschuldet sein: einer geringeren Pathogenität von Omikron im Vergleich zu den vorherigen Virusvarianten und einer sich ändernden Pandemielage aufgrund einer wachsenden Immunität in der Bevölkerung [Arnaout und Arnaout 2022, Sigal 2022]. Daten weisen jedoch darauf hin, dass Omikron in einer Population mit einer geringen Impfquote eine deutlich höhere Letalität aufweist, als bisher in Deutschland zu beobachten war [Taylor 2022].

Eine erneute Ausbreitung weiterer Virusvarianten in den Herbst- und Wintermonaten kann nicht ausgeschlossen werden [Callaway 2022]. Allgemein wird eine rechtzeitige Auffrischung der Impfung bei Risikogruppen, insbesondere bei Älteren, mit einem Varianten-spezifischen, d.h. einem Omikron-adaptierten

bivalenten mRNA-Impfstoff, empfohlen [ECDC 2022b, RKI 2022k]. Neue Immunflucht-Varianten könnten sich dabei treppenförmig aus Omikron entwickeln, es könnte aber z. B. auch einen Wiedereintritt von Delta geben [Callaway 2022].

Mögliche Szenarien für einen endemischen Zustand sind umstritten und werden weiterhin diskutiert [Katzourakis 2022, Telenti et al. 2021]. Dazu gehören jährliche Impfungen wie bei Influenza oder z. B. ein Szenario, bei welchem aufgrund eines ausreichenden Schutzes durch Impfungen und/oder Infektionen keine weiteren Impfungen benötigt werden [Rubin 2021]. COVID-19 könnte sich zu einer Infektionskrankheit entwickeln, die so wie auch andere vornehmlich im Kindesalter auftritt [Li et al. 2021]. Beim Übergang in die Endemie ist eine Neubewertung der Situation notwendig. In diesem Fall könnte der Schwerpunkt von der Infektionsvermeidung für die Allgemeinbevölkerung auf den spezifischen Schutz vulnerabler Gruppen gelenkt werden. [Suk et al. 2022] Letzteres kann z. B. durch individuell angepasste Impfprotokolle erfolgen, wie von der STIKO empfohlen [RKI 2022c, RKI 2022d].

6 FAZIT

Das RNA-Virus SARS-CoV-2 löste Ende 2019 als das siebte humanpathogene Virus der Corona-Familie die andauernde COVID-19-Pandemie aus [Andersen et al. 2020, WHO 2020]. In kürzester Zeit wurden Impfstoffe gegen das neue Virus entwickelt, die in wesentlichem Maß zur Kontrolle der Situation beigetragen haben [Ball 2021]. Zum jetzigen Zeitpunkt (Stand: November 2022) sind elf Impfstoffe, die auf vier unterschiedlichen Technologien beruhen, in der EU zugelassen [PEI 2022a]. Erschwert wurde die Bekämpfung des Virus und die Kontrolle des Pandemiegeschehens durch

immer wieder neu entstehende Virus-Varianten, von denen die WHO zu diesem Zeitpunkt (Stand: November 2022) fünf als besorgniserregend eingestuft hat [WHO 2022b]. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass die vor Juni 2022 zugelassenen Impfstoffe zwar keine sterile Immunität vermitteln, jedoch weiterhin vor schweren Verläufen zuverlässig schützen [Chemaitelly et al. 2022]. In Zukunft sollte ein besonderes Augenmerk auf dem Schutz der vulnerablen Gruppen liegen, damit ein Weg in die Endemie gefunden werden kann [Suk et al. 2022].

7 LITERATUR

- Abu-Raddad LJ**, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Effect of mRNA vaccine boosters against SARS-CoV-2 Omicron infection in Qatar. *New England Journal of Medicine* 2022;386(19):1804–16
- Altarawneh HN**, Chemaitelly H, Hasan MR, et al. Protection against the Omicron variant from previous SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine* 2022;386(13):1288–90
- Andersen KG**, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine* 2020;26(4):450–2
- Andrews N**, Stowe J, Kirsebom F, et al. COVID-19 vaccine effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) variant. *New England Journal of Medicine* 2022a;386(16):1532–46
- Andrews N**, Tessier E, Stowe J, et al. Duration of protection against mild and severe disease by COVID-19 vaccines. *New England Journal of Medicine* 2022b;386(4):340–50
- Antonelli M**, Penfold RS, Merino J, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID symptom study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis* 2022;22(1):43–55
- Arbel R**, Hammerman A, Sergienko R, et al. BNT162b2 vaccine booster and mortality due to COVID-19. *New England Journal of Medicine* 2021;385(26):2413–20
- Armbruster N**, Jasny E, Petsch B. Advances in RNA vaccines for preventive indications: a case study of a vaccine against rabies. *Vaccines (Basel)* 2019;7(4)
- Arnaout R**, Arnaout R. Visualizing Omicron: COVID-19 deaths vs. cases over time. *PLOS ONE* 2022;17(4):e0265233
- ASH**. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. 2022. <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>, abgerufen am: 03.05.2022
- Baden LR**, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020;384(5):403–16
- Ball P**. The lightning-fast quest for COVID vaccines – and what it means for other diseases. *Nature* 2021;589(7840):16–8
- Barouch DH**, Stephenson KE, Sadoff J, et al. Durable humoral and cellular immune responses following Ad26.COV2.S vaccination for COVID-19. *medRxiv* 2021
- Beguir K**, Skwark MJ, Fu Y, et al. Early computational detection of potential high risk SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv* 2021; 10.1101/2021.12.24.474095:2021.12.24.474095
- Bekliz M**, Perez-Rodriguez F, Puhach O, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests for Omicron variant. *medRxiv* 2022; 10.1101/2021.12.18.21268018:2021.12.18.21268018
- Bergwerk M**, Gonen T, Lustig Y, et al. COVID-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *New England Journal of Medicine* 2021;385(16):1474–84
- Bootsma MCJ**, Ferguson NM. The effect of public health measures on the 1918 influenza pandemic in U.S. cities. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007;104(18):7588–93
- Brodin P**. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine* 2021;27(1):28–33
- BSH**. Guidance produced by the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Vaccine Induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT). 2021. <https://b-s-h.org.uk/about-us/news/guidance-produced-by-the-expert-haematology-panel-ehp-focussed-on-vaccine-induced-thrombosis-and-thrombocytopenia-vitt/>, abgerufen am: 03.05.2022
- Callaway E**. Are COVID surges becoming more predictable? New Omicron variants offer a hint. *Nature* 2022;605(7909):204–6
- Castells MC**, Phillips EJ. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Engl J Med* 2021;384(7):643–9
- Chang H-D**, Tokoyoda K, Radbruch A. Immunological memories of the bone marrow. *Immunological reviews* 2018;283(1):86–98
- Chemaitelly H**, Ayoub HH, AlMukdad S, et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *medRxiv* 2022; 10.1101/2022.03.13.22272308:2022.03.13.22272308
- Colson P**, Fournier P-E, Delerue J, et al. Culture and identification of a "Deltamicorn" SARS-CoV-2 in a three cases cluster in southern France. *medRxiv* 2022; 10.1101/2022.03.03.22271812:2022.03.03.22271812
- Dhama K**, Patel SK, Sharun K, et al. SARS-CoV-2 jumping the species barrier: zoonotic lessons from SARS, MERS and recent advances to combat this pandemic virus. *Travel Med Infect Dis* 2020;37:101830
- Diamond MS**, Kanneganti T-D. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nature Immunology* 2022;23(2):165–76

- Dorabawila V**, Hoefer D, Bauer UE, et al. Effectiveness of the BNT162b2 vaccine among children 5–11 and 12–17 years in New York after the emergence of the Omicron variant. medRxiv 2022; 10.1101/2022.02.25.22271454:2022.02.25.22271454
- Doria-Rose N**, Suthar MS, Makowski M, et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for COVID-19. New England Journal of Medicine 2021;384(23):2259–61
- ECDC**. COVID-19 situation update worldwide, as of week 18, updated 12 May 2022. 2022a. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>, abgerufen am: 15.05.2022
- ECDC**. A second booster could avert a substantial proportion of COVID-19 deaths between now and mid-autumn 2022 in older age groups. 2022b. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/second-booster-could-avert-substantial-proportion-covid-19-deaths-between-now-and-mid>, abgerufen am: 15.05.2022
- EMA**. Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval. 2022a. <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba-4-ba-5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>, abgerufen am: 23.09.2022
- EMA**. COVID-19 vaccines: under evaluation. 2022b. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-under-evaluation>, abgerufen am: 23.09.2022
- EMA**. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU. 2022c. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>, abgerufen am: 23.09.2022
- EMA**. COVID-19 vaccines: authorised 2022d. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised#authorised-covid-19-vaccines-section>, abgerufen am: 11.11.2022
- Falsey AR**, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al. Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) COVID-19 vaccine. New England Journal of Medicine 2021;385(25):2348–60
- Fröberg J**, Diavatopoulos DA. Mucosal immunity to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Curr Opin Infect Dis 2021;34(3):181–6
- Fröberg J**, Gillard J, Philipsen R, et al. SARS-CoV-2 mucosal antibody development and persistence and their relation to viral load and COVID-19 symptoms. Nature Communications 2021;12(1):5621
- Gee J**, Marquez P, Su J, et al. First month of COVID-19 vaccine safety monitoring – United States, December 14, 2020–January 13, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70(8):283–8
- Goel RR**, Apostolidis SA, Painter MM, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naive and recovered individuals after mRNA vaccination. Science immunology 2021a;6(58):eabi6950
- Goel RR**, Painter MM, Apostolidis SA, et al. mRNA vaccination induces durable immune memory to SARS-CoV-2 with continued evolution to variants of concern. Biorxiv 2021b
- Goodall BL**, LeBlanc JJ, Hatchette TF, et al. Investigating sensitivity of nasal or throat (ISNOT): a combination of both swabs increases sensitivity of SARS-CoV-2 rapid antigen tests. medRxiv 2022; 10.1101/2022.01.18.22269426:2022.01.18.22269426
- Greenhalgh T**, Jimenez JL, Prather KA, et al. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. The Lancet 2021;397(10285):1603–5
- Greenhalgh T**, Jimenez JL, Prather KA, et al. Transmission of SARS-CoV-2: still up in the air – authors’ reply. The Lancet 2022;399(10324):519–20
- Greinacher A**, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. New England Journal of Medicine 2021;384(22):2092–101
- Gruell H**, Vanshylla K, Tober-Lau P, et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. Nature Medicine 2022;28(3):477–80
- GTH**. Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 1. April 2021. 2021. https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/04/GTH-Stellungnahme-AstraZeneca_4-1-2021.pdf, abgerufen am: 14.11.2022
- Guger M**, Traxler G. Multiple sclerosis and COVID-19. Psychopraxis, Neuropaxis 2021; 10.1007/s00739–020–00691-z:1–4
- Haas EJ**, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Nationwide vaccination campaign with BNT162b2 in Israel demonstrates high vaccine effectiveness and marked declines in incidence of SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths. 2021
- Hachmann NP**, Miller J, Collier AY, et al. Escape by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):86–88
- Haddad A**, Janda A, Renk H, et al. Long COVID symptoms in a prospective cohort of exposed and infected children and adolescents and their parents one year after SARS-CoV-2 infection. 2022. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4048831, abgerufen am: 05.04.2022
- Haynes WA**, Kamath K, Bozekowski J, et al. High-resolution epitope mapping and characterization of SARS-CoV-2 antibodies in large cohorts of subjects with COVID-19. Communications Biology 2021;4(1):1317
- Hein S**, Benz NI, Eisert J, et al. comirnaty-elicited and convalescent sera recognize different spike epitopes. vaccines 2021;9(12):1419
- Hoffmann M**, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020;181(2):271–80.e8
- Høiby N**. Pandemics: past, present, future. APMIS 2021;129(7):352–71
- Holm MR**, Poland GA. Critical aspects of packaging, storage, preparation, and administration of mRNA and adenovirus-vectored COVID-19 vaccines for optimal efficacy. Vaccine 2021;39(3):457–9
- Iketani S**, Liu L, Guo Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. bioRxiv 2022; 10.1101/2022.02.07.479306:2022.02.07.479306
- INSTAND**. Quantitative Bezugsproben zur Verbesserung der Vergleichbarkeit und Bewertung von Laborergebnissen zum Virusgenom-Nachweis von SARS-CoV-2. 2021. https://www.instand-ev.de/fileadmin/uploads/user_upload/Dokumente/Virologie/20210118g_Begleitft_-quantitative_Bezugsproben_1_und_2_-SARS-CoV-2.pdf, abgerufen am: 28.04.2022
- Israel A**, Shenhar Y, Green I, et al. Large-scale study of antibody titer decay following BNT162b2 mRNA vaccine or SARS-CoV-2 infection. medRxiv 2021; 10.1101/2021.08.19.21262111
- Jackson CB**, Farzan M, Chen B, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2022;23(1):3–20
- Jackson LA**, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. New England Journal of Medicine 2020
- Johnson BA**, Xie X, Kalveram B, et al. Furin cleavage site is key to SARS-CoV-2 pathogenesis. bioRxiv : the preprint server for biology 2020; 10.1101/2020.08.26.268854:2020.08.26.268854
- Katzourakis A**. COVID-19: endemic doesn’t mean harmless. Nature 2022;601(7894):485

- Khoury DS**, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021;27(7):1205–11
- Kikkenborg Berg S**, Dam Nielsen S, Nygaard U, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6(4):240–8
- Klein NP**, Stockwell MS, Demarco M, et al. Effectiveness of COVID-19 Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA vaccination in preventing COVID-19-associated emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among nonimmunocompromised children and adolescents aged 5–17 years – VISION Network, 10 states, April 2021–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(9):352–8
- Kobiyama K**, Ishii KJ. Making innate sense of mRNA vaccine adjuvanticity. *Nature Immunology* 2022;23(4):474–6
- Korber B**, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 2020;182(4):812–27.e19
- Krantz MS**, Kwah JH, Stone CA, et al. Safety evaluation of the second dose of messenger RNA COVID-19 vaccines in patients with immediate reactions to the first dose. *JAMA Internal Medicine* 2021;181(11):1530–3
- Krüger LJ**, Tanuri A, Lindner AK, et al. Accuracy and ease-of-use of seven point-of-care SARS-CoV-2 antigen-detecting tests: a multi-centre clinical evaluation. *eBioMedicine* 2022;75
- Kyriakidis NC**, López-Cortés A, González EV, et al. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *npj Vaccines* 2021;6(1):28
- Laidlaw BJ**, Ellebedy AH. The germinal centre B cell response to SARS-CoV-2. *Nature reviews. Immunology* 2022;22(1):7–18
- Levy M**, Recher M, Hubert H, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children by COVID-19 vaccination status of adolescents in France. *Jama* 2022;327(3):281–3
- Li R**, Metcalf CJE, Stenseth NC, et al. A general model for the demographic signatures of the transition from pandemic emergence to endemicity. *Science Advances* 2021;7(33):eabf9040
- Liu L**, Wang P, Nair MS, et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature* 2020;584(7821):450–6
- Lombardi A**, Bozzi G, Ungaro R, et al. Mini review immunological consequences of immunization with COVID-19 mRNA vaccines: preliminary results. *Front Immunol* 2021;12:657711
- Lopez A**, Srigley J. Transmission of SARS-CoV-2: still up in the air. *The Lancet* 2022;399(10324):519
- Lu Y**, Wang J, Li Q, et al. Advances in neutralization assays for SARS-CoV-2. *Scandinavian Journal of Immunology* 2021; 10.1111/sji.13088:e13088
- Lucas M**, Karrer U, Lucas A, et al. Viral escape mechanisms--escapology taught by viruses. *International journal of experimental pathology* 2001;82(5):269–86
- Matheeußen V**, Corman VM, Donoso Mantke O, et al. International external quality assessment for SARS-CoV-2 molecular detection and survey on clinical laboratory preparedness during the COVID-19 pandemic, April/May 2020. *Eurosurveillance* 2020;25(27):2001223
- Mevorach D**, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against COVID-19 in Israel. *New England Journal of Medicine* 2021;385(23):2140–9
- Mevorach D**, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 vaccination in Israeli adolescents. *N Engl J Med* 2022;386(10):998–9
- Mueller SN**, Rouse BT. Immune responses to viruses. *Clinical Immunology* 2008; 10.1016/B978-0-323-04404-2.10027-2:421–31
- Muik A**, Lui BG, Wallisch AK, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited human sera. *Science* 2022;375(6581):678–80
- Muik A**, Wallisch AK, Sängler B, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* 2021;371(6534):1152–3
- Muir K-L**, Kallam A, Koepsell SA, et al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26. COV2. S vaccination. *New England Journal of Medicine* 2021;384(20):1964–5
- Müller-Hilke B**, Mai F, Müller M, et al. Higher SARS-CoV-2 spike binding antibody levels and neutralization capacity 6 months after heterologous vaccination with AZD1222 and BNT162b2. *Vaccines* 2022;10(2):322
- Myktyyn AZ**, Rissmann M, Kok A, et al. Omicron BA.1 and BA.2 are antigenically distinct SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv* 2022; 10.1101/2022.02.23.481644:2022.02.23.481644
- Niehues T**, Bogdan C, Hecht J, et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2017;60(6):674–84
- Osterman A**, Badell I, Basara E, et al. Impaired detection of Omicron by SARS-CoV-2 rapid antigen tests. *Med Microbiol Immunol* 2022; 10.1007/s00430-022-00730-z:1–13
- Pan C**, Yue H, Zhu L, et al. Prophylactic vaccine delivery systems against epidemic infectious diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2021;176:113867
- Pang NY-L**, Pang AS-R, Chow VT, et al. Understanding neutralising antibodies against SARS-CoV-2 and their implications in clinical practice. *Military Medical Research* 2021;8(1):47
- Pardi N**, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery* 2018;17(4):261–79
- Pavord S**, Scully M, Hunt BJ, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *New England Journal of Medicine* 2021;385(18):1680–9
- Payne RP**, Longet S, Austin JA, et al. Sustained T cell immunity, protection and boosting using extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine. 2021
- PEI**. COVID-19 Vaccines. 2022a. <https://www.pei.de/EN/medicinal-products/vaccines-human/covid-19/covid-19-list-1.html>, abgerufen am: 23.09.2022
- PEI**. Sicherheitsbericht (Stand: 07.09.2022). 2022b. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-20-bis-300622.pdf?__blob=publicationFile&v=6, abgerufen am: 23.09.2022
- PEI**. Vergleichende Evaluierung der Sensitivität von SARS-CoV-2-Antigenschnelltests. 2022d. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/newsroom-en/dossiers/evaluation-sars-cov-2-antigen-tests-overview.pdf?__blob=publicationFile&v=81, abgerufen am: 12.05.2022
- Polack FP**, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020;383(27):2603–15
- Pollard AJ**, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology* 2021;21(2):83–100
- Price AM**, Olson SM, Newhams MM, et al. BNT162b2 protection against the Omicron variant in children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 2022; 10.1056/NEJMoa2202826
- Rasmussen TH**, Mortz CG, Georgsen TK, et al. Patients with suspected allergic reactions to COVID-19 vaccines can be safely revaccinated after diagnostic work-up. *Clinical and Translational Allergy* 2021;11(5):e12044
- RKI**. Anwendung der SARS-CoV-2 Varianten Nomenklatur der WHO durch das RKI. 2021a. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten_Varianten_Nomenklatur.html; abgerufen am: 22.09.2022

- RKI.** Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. 15. Risikogruppen für schwere Verläufe. 2021b. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html; abgerufen am: 28.04.2022
- RKI.** Epidemiologisches Bulletin 16/2021. 2021c. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/16_21.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 03.05.2022
- RKI.** Abschätzung der Infektionswelle durch die SARS-CoV-2 VOC Omikron. 2022a. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Modellierung_Omikronwelle_Bericht.pdf?sessionid=92FC11C30BAB15F81827C8DE14D8AA02.internet061?__blob=publicationFile, abgerufen am: 14.05.2022
- RKI.** COVID-19 Dashboard. 2022b. <https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4/page/Landkreise/>, abgerufen am: 23.09.2022
- RKI.** Epidemiologisches Bulletin 7/2022. 2022c. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/07_22.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 03.05.2022
- RKI.** Epidemiologisches Bulletin 13/2022. 2022d. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/13_22.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 29.04.2022
- RKI.** Epidemiologisches Bulletin 40/2022 (Stand: 06.10.2022). 2022e. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/40_22.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 25.10.2022
- RKI.** Hinweise zur Testung von Patientinnen und Patienten auf SARS-CoV-2. 2022f. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html, abgerufen am: 02.05.2022
- RKI.** STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. 2022g. <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Impfempfehlung-Zusfassung.html>, abgerufen am: 14.05.2022
- RKI.** Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (Stand 23.06.2022). 2022h. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-06-23.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 24.06.2022
- RKI.** Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (Stand: 21.04.2022). 2022i. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-04-21.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 24.06.2022
- RKI.** Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (Stand: 22.09.2022). 2022j. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-09-22.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 23.09.2022
- RKI.** Pressemitteilung der STIKO zur 22. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (Stand: 20.09.2022). 2022k. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2022-09-20.html, abgerufen am 03.10.2022
- Roarty C,** Waterfield T. Review and future directions for PIMS-TS (MIS-C). *Arch Dis Child* 2022; 10.1136/archdischild-2021-323143
- Robson F,** Khan KS, Le TK, et al. Coronavirus RNA proofreading: molecular basis and therapeutic targeting. *Mol Cell* 2020;79(5):710–27
- Röltgen K,** Nielsen SCA, Silva O, et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell* 2022;185(6):1025–40.e14
- Rommel A,** von der Lippe E, Treskova-Schwarzbach M, et al. Population with an increased risk of severe COVID-19 in Germany. 2021; [http://dx.doi.org/10.25646/7859\(6\(S2\)\):1--15](http://dx.doi.org/10.25646/7859(6(S2)):1--15)
- Rubin R.** COVID-19 vaccine makers plan for annual boosters, but it's not clear they'll be needed. *JAMA* 2021;326(22):2247–9
- Sadarangani M,** Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nature Reviews Immunology* 2021;21(8):475–84
- Sadoff J,** Le Gars M, Shukarev G, et al. Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26.COV2. S COVID-19 vaccine. *New England Journal of Medicine* 2021;384(19):1824–35
- Sahin U,** Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. *medRxiv* 2020; 10.1101/2020.12.09.20245175:2020.12.09.20245175
- Sahin U,** Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature* 2021;595(7868):572–7
- Scheiblauer H,** Nübling CM, Wolf T, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 for more than one year – kinetics and persistence of detection are predominantly determined by avidity progression and test design. *Journal of Clinical Virology* 2022;146:105052
- Schönborn L,** Thiele T, Kaderali L, et al. Decline in pathogenic antibodies over time in VITT. *New England Journal of Medicine* 2021;385(19):1815–6
- Schott H.** Medizingeschichte(n): Seuchen Pest. *Dtsch Arztebl International* 2004;101(39):A-2618/B-2205/C-2116
- Schrom J,** Marquez C, Pilarowski G, et al. Direct comparison of SARS-CoV-2 nasal RT-PCR and rapid antigen test (BinaxNOW™) at a community testing site during an Omicron surge. *medRxiv* 2022; 10.1101/2022.01.08.22268954:2022.01.08.22268954
- Schultz NH,** Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *New England journal of medicine* 2021;384(22):2124–30
- Scully EP,** Haverfield J, Ursin RL, et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Reviews Immunology* 2020;20(7):442–7
- Scully M,** Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *New England Journal of Medicine* 2021;384(23):2202–11
- Sejvar JJ,** Baughman AL, Wise M, et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36(2):123–33
- Shen X.** Boosting immunity to Omicron. *Nature Medicine* 2022;28(3):445–6
- Sies R.** Das „Pariser Pestgutachten“ von 1348 in altfranzösischer Fassung. *Wellm*, 1977
- Sigal A.** Milder disease with Omicron: is it the virus or the pre-existing immunity? *Nature Reviews Immunology* 2022;22(2):69–71
- Silveira-Nunes G,** Speziali E, Teixeira-Carvalho A, et al. Lifewide profile of cytokine production by innate and adaptive immune cells from Brazilian individuals. *Immunity & Ageing* 2017;14(1):2
- Simmons CP,** Bernasconi NL, Suguitan AL, et al. Prophylactic and therapeutic efficacy of human monoclonal antibodies against H5N1 influenza. *PLoS medicine* 2007;4(5):e178-e
- Simon AK,** Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015;282(1821):20143085
- Sokal A,** Barba-Spaeth G, Fernández I, et al. Memory B cells control SARS-CoV-2 variants upon mRNA vaccination of naive and COVID-19 recovered individuals. *bioRxiv* 2021
- Soriano JB,** Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022;22(4):e102-e7

- Sormani MP**, Schiavetti I, Inglese M, et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections after COVID-19 mRNA vaccination in MS patients on disease modifying therapies. medRxiv 2021; 10.1101/2021.12.23.21268177:2021.12.23.21268177
- Suk JE**, Pharris A, Beauté J, et al. Public health considerations for transitioning beyond the acute phase of the COVID-19 pandemic in the EU/EEA. Euro Surveill 2022;27(17)
- Sun B**, Feng Y, Mo X, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect 2020;9(1):940–8
- Sungnak W**, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med 2020;26(5):681–7
- Takashita E**, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of antiviral agents against the SARS-CoV-2 Omicron subvariant BA.2. New England Journal of Medicine 2022; 10.1056/NEJMc2201933
- Tang J**, Grubbs G, Lee Y, et al. Antibody affinity maturation and cross-variant activity following SARS-CoV-2 mRNA vaccination: Impact of prior exposure and sex. eBioMedicine 2021;74
- Taylor L**. Covid-19: Hong Kong reports world's highest death rate as zero covid strategy fails. BMJ 2022;376:o707
- Telenti A**, Arvin A, Corey L, et al. After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19. Nature 2021;596(7873):495–504
- Thomas SJ**, Moreira ED, Kitchin N, et al. Six month safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. medRxiv 2021; 10.1101/2021.07.28.21261159:2021.07.28.21261159
- Tiede A**, Sachs UJ, Czwilinn A, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2021;138(4):350–3
- Tober-Lau P**, Schwarz T, Vanshylla K, et al. Long-term immunogenicity of BNT162b2 vaccination in older people and younger health-care workers. The Lancet Respiratory Medicine 2021;9(11):e104-e5
- Vierbaum L**, Wojtalewicz N, Grunert H-P, et al. RNA reference materials with defined viral RNA loads of SARS-CoV-2—A useful tool towards a better PCR assay harmonization. PLOS ONE 2022;17(1):e0262656
- Vogels CBF**, Brito AF, Wyllie AL, et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-CoV-2 RT-qPCR primer-probe sets. Nat Microbiol 2020;5(10):1299–305
- von Stillfried S**, Boor P. Methods of SARS-CoV-2 detection in tissue. Der Pathologe 2021;42(2):208–15
- Wagner N**, Assmus F, Arendt G, et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2019;62(4):494–515
- Walsh EE**, Frenck Jr RW, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based COVID-19 vaccine candidates. New England Journal of Medicine 2020;383(25):2439–50
- Walter EB**, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. New England Journal of Medicine 2021;386(1):35–46
- Wang Z**, Schmidt F, Weisblum Y, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. Nature 2021;592(7855):616–22
- Warren CM**, Snow TT, Lee AS, et al. Assessment of allergic and anaphylactic reactions to mRNA COVID-19 vaccines with confirmatory testing in a US regional health system. JAMA network open 2021;4(9):e2125524-e
- Watson C**. Three, four or more: what's the magic number for booster shots? Nature 2022;602(7895):17–8
- Wherry EJ**, Barouch DH. T cell immunity to COVID-19 vaccines. Science. 2022 Aug 19;377(6608):821–822
- WHO**. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. 2021a. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1376869/retrieve>, abgerufen am: 12.05.2022
- WHO**. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. 2021b. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1, abgerufen am: 15.05.2022
- WHO**. COVID-19 vaccine tracker and landscape. 2022a. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>, abgerufen am: 23.09.2022
- WHO**. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2022b. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>, abgerufen am: 23.09.2022
- WHO**. Novel Coronavirus—china. World Health Organization, Disease Outbreak News 2020
- Wilhelm A**, Widera M, Grikscheit K, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by vaccine sera and monoclonal antibodies. medRxiv 2021; 10.1101/2021.12.07.21267432:2021.12.07.21267432
- Wisniewski AV**, Luna JC, Redlich CA. Human IgG and IgA responses to COVID-19 mRNA vaccines. PLoS One 2021;16(6):e0249499
- Witt M**, Heuer C, Miethke L, et al. Nachweismethoden von SARS-CoV-2. Chemie in unserer Zeit 2020;54(6):368–76
- Wolf ME**, Luz B, Niehaus L, et al. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after “COVID-19 vaccine AstraZeneca” exposure. Journal of clinical medicine 2021;10(8):1599
- Wölfel R**, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020;581(7809):465–9
- Wratil PR**, Stern M, Priller A, et al. Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern. Nature Medicine 2022;28(3):496–503
- Wu K**, Choi A, Koch M, et al. Preliminary analysis of safety and immunogenicity of a SARS-CoV-2 variant vaccine booster. medRxiv 2021; 10.1101/2021.05.05.21256716:2021.05.05.21256716
- Yao L**, Zhu KL, Jiang XL, et al. Omicron subvariants escape antibodies elicited by vaccination and BA.2.2 infection. Lancet Infect Dis. 2022 Aug;22(8):1116–1117
- Yurkovetskiy L**, Wang X, Pascal KE, et al. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant. Cell 2020;183(3):739–51.e8
- Zambrano LD**, Newhams MM, Olson SM, et al. 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):52–8
- Zhang Q**, Bastard P, Karbuz A, et al. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. Nature 2022;603(7902):587–98
- Zhao J**, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis 2020;71(16):2027–34
- Zou J**, Xia H, Xie X, et al. Neutralization against Omicron SARS-CoV-2 from previous non-Omicron infection. Nat Commun 2022;13(1):852
- Zwart VF**, van der Moeren N, Stohr JJJM, et al. Performance of various lateral flow SARS-CoV-2 antigen self testing methods in healthcare workers: a multicenter study. medRxiv 2022; 10.1101/2022.01.28.22269783:2022.01.28.22269783

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. **Welcher** der folgenden Faktoren begünstigt **nicht** die Verbreitung von Erregern und die Entstehung von Endemien und Pandemien?
 - a) Zunehmende Bevölkerungsdichte
 - b) Globale Mobilität
 - c) Rückgang natürlicher Lebensräume von Wildtieren
 - d) Engerer Kontakt von Mensch und Tier
 - e) Besseres Verständnis von Übertragungswegen
2. **Welches** der folgenden Proteine zählt **nicht** zu den Strukturproteinen von *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2)?
 - a) Nukleokapsid-Protein
 - b) *Ribonucleic Acid* (RNA)
 - c) Membran-Protein
 - d) Hüll-Protein
 - e) Spike-Protein
3. **Welche** der folgenden Eigenschaften zählt **nicht** zu den Eigenschaften einer sog. *Variant Of Concern* (VOC)?
 - a) Zunahme der Übertragbarkeit
 - b) Zunahme der Virulenz
 - c) Zunahme der Wirksamkeit von öffentlichen Maßnahmen
 - d) Verringerung der Wirksamkeit verfügbarer Diagnose-Techniken
 - e) Verringerung der Wirksamkeit verfügbarer Impfstoffe
4. **Welcher** der folgenden Aminosäure-Austausche ist in allen bislang identifizierten VOC zu finden?
 - a) D614G
 - b) N501Y
 - c) L18F
 - d) A67V
 - e) E484K
5. **Welche** der folgenden Aussagen **trifft** auf Nachweismethoden einer SARS-CoV-2-Infektion **zu**?
 - a) Antigen-Schnelltests kommen bei der klinischen Diagnostik einer stattgefundenen Erkrankung zum Einsatz.
 - b) Antikörpernachweise werden zum Nachweis einer akuten Infektion verwendet.
 - c) Der Nachweis von Virus-RNA mithilfe von *Reverse Transcription Quantitative Polymerase Chain Reaction* gilt als Standardmethode in der Diagnostik.
 - d) Antigen-Schnelltests werden ausschließlich als *Lateral-Flow-Tests* durchgeführt.
 - e) Die nach einer Impfung gebildeten Antikörper führen zu einem positiven Ergebnis bei Antigen-Schnelltests.

6. Welche der folgenden Aussagen trifft auf Long- bzw. Post-COVID (Coronavirus Disease) zu?

- a) Die Symptome müssen innerhalb von drei Monaten nach der Infektion auftreten und mindestens für zwei Monate andauern.
- b) Die Symptome dürfen nicht neu auftreten.
- c) Es tritt häufiger bei Männern und Jungen auf.
- d) Müdigkeit zählt selten zu den Symptomen.
- e) Es ist aufgrund des klar definierten Erscheinungsbilds grundsätzlich leicht zu erfassen.

7. Wie viele Menschen haben in Deutschland ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf?

- a) 5,3 Millionen
- b) 12,7 Millionen
- c) 21,6 Millionen
- d) 36,5 Millionen
- e) 52,2 Millionen

8. Welcher der folgenden zugelassenen Impfstoffe ist ein Protein-basierter Impfstoff?

- a) BNT162b2
- b) Ad26.COV2.S
- c) NVX-CoV2373
- d) mRNA-1273
- e) ChAdOx1

9. Was trifft nicht auf messenger-RNA-(mRNA-)Impfstoffe gegen COVID-19 zu?

- a) Die mRNA im Impfstoff kodiert für das Impfprotein.
- b) mRNA-Lipid-Nanopartikel werden nach der Injektion primär von T-Zellen aufgenommen.
- c) mRNA-Impfstoffe induzieren sowohl eine B- als auch eine T-Zell-Antwort.
- d) Die Effizienz von mRNA-Impfstoffen liegt bei > 90 %.
- e) mRNA-Impfstoffe können innerhalb kürzester Zeit entwickelt, hergestellt und angepasst werden.

10. Was zählt nicht zu den Charakteristika der Immunantwort auf eine derzeit in der Europäischen Union zugelassenen COVID-19-Impfung?

- a) Auslösung einer Immunantwort gegen das Spike-Protein
- b) Bildung von Immunoglobulin-(Ig-)A-, IgM- und IgG-Antikörpern gegen das Spike-Protein
- c) Bildung sowohl bindender als auch neutralisierender Antikörper gegen das Spike-Protein bei > 90 % der Geimpften
- d) Antikörpertiter, die in der Regel nach einer abgeschlossenen Impfserie höher sind als nach einer Infektion
- e) Eine weniger effiziente Selektion von Plasmazellen mit Produktion hochspezifischer Antikörper als nach einer Infektion

IMPRESSUM

AUTOR

Dr. med. Markus Frühwein

Praxis Dr. Frühwein & Partner
Brienner Straße 11
80333 München

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorare für Beratungs-, Vortrags- und Lehrtätigkeit und Reiseunterstützung von AstraZeneca, BioNTech, Janssen, Moderna und Valneva

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Silke Jennrich & Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von BioNTech Europe GmbH beauftragt und mit insgesamt 24.556,- € finanziert. Die wissenschaftliche Neutralität der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.