

DGfI Stellungnahme zur Impfung gegen SARS-CoV-2: Kann die zweite Dosis warten?

In der aktuellen Diskussion um die SARS-CoV-2 Impfstrategie möchte die DGfI darauf hinweisen, dass bereits die erste Impfung ab Tag 14 einen beträchtlichen Schutz vor schweren Krankheitsverläufen bieten kann. Auf eine zweite Impfung darf nicht verzichtet werden, sie kann aber auch später als an Tag 21 (BNT162b2; BioNTech/Pfizer) bzw. Tag 28 (mRNA-1273; Moderna) erfolgen. In dieser besonderen Pandemielage ist es vertretbar, mit den jetzt vorhandenen Impfdosen möglichst vielen Menschen erst einmal die erste Immunisierung zu ermöglichen, und die zweite Impfung verzögert, aber zwingend innerhalb von 60 Tagen, nachzuholen.

Möglichst schnell möglichst viele Menschen in der COVID-19 Pandemie zu impfen, rettet Leben. Aber offenbar reichen die verfügbaren Impfdosen derzeit noch nicht, um sofort alle Risikogruppen zweimal zu impfen, sie so maximal zu schützen und schrittweise Herdenimmunität zu erreichen. Als Immunologen weisen wir darauf hin, dass bereits die erste Impfung ab Tag 14 einen beträchtlichen Schutz vor schweren Krankheitsverläufen bieten kann. Auf eine zweite Impfung darf nicht verzichtet werden, sie kann aber auch später als an Tag 21 (BNT162b2; BioNTech/Pfizer) bzw. Tag 28 (mRNA-1273; Moderna) erfolgen. Bei anderen Impfstoffen hat sich das sogar als wirkungsvoller herausgestellt. Allerdings liegen für mRNA-Impfstoffe noch keine Studiendaten zu einem längeren Zeitfenster vor. In dieser besonderen Pandemielage ist es vertretbar, mit den jetzt vorhandenen Impfdosen möglichst vielen Menschen erst einmal die erste Immunisierung zu ermöglichen, und die zweite Impfung verzögert, aber zwingend innerhalb von 60 Tagen, nachzuholen.

Angesichts der Knappheit der zugelassenen und verfügbaren Impfstoffe, und der trotz Lockdown-Maßnahmen hohen Infektions- und Todeszahlen in der Pandemie, wird zur Zeit über die optimale SARS-CoV-2 („COVID-19“) Impfstrategie diskutiert. Angeregt wird eine Verlängerung der Zeitspanne zwischen der ersten und der zweiten Impfung von 21 bzw. 28 Tagen auf bis zu 60 Tage, um bei möglichst vielen Menschen möglichst schnell eine Grundimmunisierung durch die erste Impfung zu erreichen.

Die Zulassung des Protokolls für die Anwendung des mRNA-basierten COVID-19-Impfstoffs BNT162b2 („Comirnaty“ von BioNTech/ Pfizer) mit zwei Impfungen im Abstand von 21 Tagen bzw. 28 Tagen bei mRNA-1273 (Moderna) basiert auf klinischen Studien, in denen keine anderen Intervalle getestet wurden (1, 2). Der Impfschutz beginnt frühestens 14 Tage nach der ersten Impfung und die hohe Effizienz von 94% bzw. 95% wurde erst ab Tag 7 bzw. 14 nach der zweiten Impfung dokumentiert. Das Intervall orientiert sich an Erfahrungswerten mit anderen Impfstoffen und an dem Ziel, möglichst schnell einen maximalen Schutz für die Geimpften zu erreichen. Für eine maximale und nachhaltigantikörperantwort ist eine zweite Impfung notwendig (3, 4). Antikörper und T-Zell-Antworten, die nach der zweiten Impfung gebildet werden, schützen generell besser und halten länger (immunologisches Gedächtnis). Unklar ist allerdings weiterhin, inwieweit die Geimpften nach der zweiten Impfung im Falle einer Infektion selbst noch infektiöse Viren produzieren und übertragen können.

Der Abstand von 21 Tagen zwischen erster und zweiter Impfung hat sich bei anderen Impfstudien als frühester Zeitpunkt für die zweite Impfung herausgestellt, weil sonst die erste Immunreaktion

die zweite Immunreaktion blockiert. Erfolgt die zweite Impfung später als 21 Tage nach der ersten, kann die zweite Immunreaktion bei anderen Impfstoffen sogar fulminanter sein (5-8). Ob das bei den mRNA-basierten Impfstoffen auch so ist, könnte nur durch zusätzliche Studien gezeigt werden. Bisherige Ergebnisse zeigen jedoch, dass es ohne eine zweite Impfung keinen lang anhaltenden Schutz gegen den Erreger gibt (3). Aus immunologischer Sicht kann das Zeitintervall für die zweite Impfung durchaus länger sein als 21 Tage, aber entscheidend ist, dass die zweite Impfung innerhalb von 60 Tagen erfolgt.

Die DGfI empfiehlt, umgehend begleitende wissenschaftliche Studien zur Auswirkung der Verlängerung der Impfintervalle auf bis zu 60 Tage durchzuführen, und dabei die Menge an gebildeten neutralisierenden Antikörpern, insbesondere neutralisierendes sekretorisches IgA, als relevantes Vergleichsmaß zu nehmen. Probanden könnten Freiwillige aus medizinischem und Pflegepersonal sein, die selbst nicht zu gefährdeten Risikogruppen gehören.

Bis diese Ergebnisse vorliegen, wäre angesichts der besonderen Pandemielage eine Flexibilität der zweiten Impfung für den Zeitraum von bis zu 60 Tagen nach der ersten Impfung vertretbar. Das bedeutet, dass jetzt verfügbare Impfdosen nicht für eine zweite Impfung zurückgehalten, sondern für eine Erstimmunisierung von möglichst vielen Menschen der Risikogruppen verwendet werden sollten.

Weiterführende Literatur:

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10.

Diese Studie zeigt für die BNT162b2 Impfung, dass ein Schutz vor Erkrankung frühestens 12 Tage nach der ersten BNT162b2 Impfung wirksam ist und die Effizienz von 94% Schutz erst ab Tag 7 nach der zweiten Impfung berechnet wurde.

2. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J, Kehtan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 30. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.

Diese Studie zeigt für mRNA-1273 Impfung, dass ein Schutz vor Erkrankung frühestens 14 Tage nach der ersten mRNA-1273 Impfung wirksam ist und die Effizienz von 95% Schutz erst ab Tag 14 nach der zweiten Impfung berechnet wurde.

3. Chang HD, Mashreghi MF, Radbruch A; Immunität gegen SARS-CoV-2: Die Vielschichtigkeit des immunologischen Gedächtnisses TRILLIUM <https://doi.org/10.47184/ti.2020.03.01>

Diskutiert werden Entstehung und Aufbau des Immunologischen Gedächtnisses und der Immunität mit Blick auf COVID-19 Erkrankung und Impfungen dagegen.

4. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, Baum A, Pascal K, Quandt J, Maurus D, Brachtendorf S, Lörks V, Sikorski J, Hilker R, Becker D, Eller AK, Grützner J, Boesler C, Rosenbaum C, Kühnle MC, Luxemburger U, Kemmer-Brück A, Langer D, Bexon M, Bolte S, Karikó K,

Palanche T, Fischer B, Schultz A, Shi PY, Fontes-Garfias C, Perez JL, Swanson KA, Loschko J, Scully IL, Cutler M, Kalina W, Kyratsous CA, Cooper D, Dormitzer PR, Jansen KU, Türeci Ö. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature*. 2020 Oct; 586(7830):594-599. doi: 10.1038/s41586-020-2814-7. Epub 2020 Sep 30.

Zeigt, dass eine virus-spezifische T-Zell-Antwort erst nach einer 2. Impfung mit BNT162b1 nachgewiesen werden konnte.

5. Capone S, Brown A, Hartnell F, Sorbo MD, Traboni C, Vassilev V, Colloca S, Nicosia A, Cortese R, Folgori A, Klennerman P, Barnes E, Swadling L. Optimising T cell (re)boosting strategies for adenoviral and modified vaccinia Ankara vaccine regimens in humans. *NPJ Vaccines*. 2020 Oct 12;5:94. doi:10.1038/s41541-020-00240-0. PMID: 33083029; PMCID: PMC7550607.

Die Arbeit zeigt bei einem dem Astra-Zeneca verwandten Hepatitis (HCV) Impfstoff, dass die zweite Impfung nach 1 Jahr besser ist als nach 8 Wochen, für die T Zellantwort.

6. Palgen JL, Tchitchek N, Rodriguez-Pozo A, Jouhault Q, Abdelhouahab H, Dereuddre-Bosquet N, Contreras V, Martinon F, Cosma A, Lévy Y, Le Grand R, Beignon AS. Innate and secondary humoral responses are improved by increasing the time between MVA vaccine immunizations. *NPJ Vaccines*. 2020 Mar 19;5:24. doi: 10.1038/s41541-020-0175-8. PMID: 32218996; PMCID: PMC7081268.

Vergleich des Zeitpunktes der Zweitimmunisierung bei Primaten von 2 Wochen gegen 2 Monate: 2 Monate deutlich besser.

7. Carter C, Houser KV, Yamshchikov GV, Bellamy AR, May J, Enama ME, Sarwar U, Larkin B, Bailer RT, Koup R, Chen GL, Patel SM, Winokur P, Belshe R, Dekker CL, Graham BS, Ledgerwood JE; VRC 703 study team. Safety and immunogenicity of investigational seasonal influenza hemagglutinin DNA vaccine followed by trivalent inactivated vaccine administered intradermally or intramuscularly in healthy adults: An open-label randomized phase 1 clinical trial. *PLoS One*. 2019 Sep 18;14(9):e0222178. doi: 10.1371/journal.pone.0222178. PMID: 31532789; PMCID: PMC6750650.

Zeigt effiziente zweite Immunreaktionen gegen Influenzaimpfstoffe 3, 5 und 10 Monate nach der Erstimmunisierung.

8. Koch T, Dahlke C, Fathi A, Kupke A, Krähling V, Okba NMA, Halwe S, Rohde C, Eickmann M, Volz A, Hesterkamp T, Jambrecina A, Borregaard S, Ly ML, Zinser ME, Bartels E, Poetsch JSH, Neumann R, Fux R, Schmiedel S, Lohse AW, Haagmans BL, Sutter G, Becker S, Addo MM. Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an open-label, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jul;20(7):827-838. doi:10.1016/S1473-3099(20)30248-6. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32325037; PMCID: PMC7172913.

Das Zeitintervall zwischen Erst-und Zweitimpfung von 28 Tagen ist effektiv bei MVA-MERS-S Vakzine. Kein anderes Intervall wurde getestet.