



Dokumentation

Zur Sicherheit und Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe gegenüber der Delta-Variante von SARS-CoV-2

Zur Sicherheit und Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe gegenüber der Delta-Variante von SARS-CoV-2

Aktenzeichen: WD 9 - 3000 - 083/21
Abschluss der Arbeit: 7. Oktober 2021
Fachbereich: WD 9: Gesundheit, Familie, Senioren, Frauen und Jugend

Die Wissenschaftlichen Dienste des Deutschen Bundestages unterstützen die Mitglieder des Deutschen Bundestages bei ihrer mandatsbezogenen Tätigkeit. Ihre Arbeiten geben nicht die Auffassung des Deutschen Bundestages, eines seiner Organe oder der Bundestagsverwaltung wieder. Vielmehr liegen sie in der fachlichen Verantwortung der Verfasserinnen und Verfasser sowie der Fachbereichsleitung. Arbeiten der Wissenschaftlichen Dienste geben nur den zum Zeitpunkt der Erstellung des Textes aktuellen Stand wieder und stellen eine individuelle Auftragsarbeit für einen Abgeordneten des Bundestages dar. Die Arbeiten können der Geheimschutzordnung des Bundestages unterliegende, geschützte oder andere nicht zur Veröffentlichung geeignete Informationen enthalten. Eine beabsichtigte Weitergabe oder Veröffentlichung ist vorab dem jeweiligen Fachbereich anzuzeigen und nur mit Angabe der Quelle zulässig. Der Fachbereich berät über die dabei zu berücksichtigenden Fragen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Vorbemerkung	4
2.	Wirksamkeit der zugelassenen Impfstoffe gegenüber der Delta-Variante von SARS-CoV-2	4
2.1.	Großbritannien	5
2.2.	Nordamerika	7
2.3.	Norwegen	8
2.4.	Israel	8
3.	Infektionsverstärkende Antikörperreaktion (ADE)	9
4.	Fazit	12

1. Vorbemerkung

Die SARS-CoV-2-Pandemie beschäftigt auch im Herbst 2021 weiterhin Politik und Gesellschaft. Mit Blick auf die Verbreitung der hochansteckenden Variante B.1.617.2 des Coronavirus SARS-CoV-2 (Delta-Variante) und die nahenden Wintermonate, in welchen gesellschaftliche Unternehmungen absehbar in Innenräume verlegt werden, wird weiterhin nach Anreizen gesucht, die Impfquote weiter zu erhöhen.¹ Derzeit sind 64,7 Prozent der Gesamtbevölkerung vollständig geimpft; 68,2 Prozent haben mindestens eine Impfdosis erhalten.² Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass für die 9,2 Millionen in Deutschland lebenden Menschen im Alter von null bis elf Jahren bisher kein zugelassener Impfstoff zur Verfügung steht.

Die in Deutschland und in der EU zugelassenen Impfstoffe wurden nicht spezifisch für den Schutz gegen eine Infektion mit der Delta-Variante entwickelt, sondern gegen eine solche mit dem ursprünglich verbreiteten sogenannten Wildtyp.³ Die vorliegende Arbeit befasst sich daher mit dem Einfluss der Delta-Variante auf die Wirksamkeit der Impfstoffe gegenüber der Delta-Variante. Hinweise darauf, dass geimpfte Personen nach einer Impfung Nebenwirkungen oder besonders schwere Verläufe bei der Infektion mit der Delta-Variante erleiden, sind nach aktueller Studienlage nicht ersichtlich.

Vereinzelt werden in Presseartikeln Befürchtungen aufgenommen, dass es bei Impfdurchbrüchen zu schwereren Infektionsverläufen kommen könnte.⁴ Auch mit diesem Phänomen – der sogenannten infektionsverstärkenden Antikörperreaktion (ADE) haben sich Studien befasst, die im Folgenden dargestellt werden sollen.

2. Wirksamkeit der zugelassenen Impfstoffe gegenüber der Delta-Variante von SARS-CoV-2

Im Folgenden soll zunächst eine Auswahl von Studien vorgestellt werden, die sich mit der Wirksamkeit verschiedener Impfstoffe gegen die Delta-Variante befasst haben. Zu beachten ist, dass die Studien häufig lediglich die verhinderten Infektionen in Betracht nehmen, also die Vermeidung positiver PCR-Testergebnisse. Im Hinblick auf eine mögliche Überlastung des Gesundheitssystems ist darüber hinaus auch die Vermeidung schwerer Verläufe und von Todesfällen von Relevanz. Überdies wird nicht in allen Studien die Veränderung der Wirksamkeit gegenüber der Alpha-Variante oder des Wildtyps untersucht, sondern die Impfstoffwirksamkeit isoliert im Hinblick auf die Delta-Variante oder ohne Berücksichtigung der verschiedenen Varianten betrachtet.

1 Vgl. etwa Deutsches Ärzteblatt, Coronalockerungen ohne ausreichende Impfquote laut EU-Behörde riskant, [aerzteblatt.de](https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/127785/Coronalockerungen-ohne-ausreichende-impfquote-laut-eu-behoerde-riskant), 1. Oktober 2021, abrufbar unter <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/127785/Coronalockerungen-ohne-ausreichende-impfquote-laut-eu-behoerde-riskant>. Dieser und alle weiteren Links wurden zuletzt abgerufen am 4. Oktober 2021.

2 Bundesministerium für Gesundheit, Aktueller Impfstatus, Stand: 4. Oktober 2021, abrufbar unter <https://impf-dashbord.de/>.

3 Vgl. etwa Robert Koch-Institut, Welchen Einfluss haben die neuen Varianten von SARS-CoV-2 auf die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe?, abrufbar unter https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Impfstoff_Mutation.html.

4 Vgl. etwa Heinemann, Pia, Kann eine Impfung Covid-19 verschlimmern?, Die Welt, 4. Oktober 2021, S. 8.

Während die Wirksamkeit der Impfstoffe Studien zufolge gegenüber früheren Varianten, etwa der B.1.1.7 (Alpha-Variante), ebenso hoch war wie gegenüber dem Wildtyp, haben einige Studien eine im Vergleich verringerte Wirksamkeit gegenüber der Delta-Variante im Hinblick auf Infektionen gezeigt. Im Hinblick auf Krankenhauseinweisungen wurde in Studien jedoch auch eine verbesserte Wirksamkeit beobachtet.

2.1. Großbritannien

Sheikh, Aziz/ McMenamin, Jim u.a., SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness, im Auftrag von Public Health Scotland und den EAVE II-Kollaborateuren, 14. Juni 2021, in: The Lancet, Vol. 397, Issue 10293, S. 2461-2462, abrufbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621013581?via%3Dihub>.

In **Schottland** wurde zur Abschätzung der Wirksamkeit der verwendeten Impfstoffe im Zeitraum vom 1. April bis zum 6. Juni 2021 EAVE II, eine schottlandweite COVID-19-Überwachungsplattform mit nationalen Gesundheitsdaten von 5,4 Millionen Menschen, für eine Kohortenanalyse genutzt. Unter Berücksichtigung der gesamten Bevölkerungskohorte habe die testnegative Analyse zur Abschätzung der Wirksamkeit des Impfstoffs bei der Verhinderung von RT-PCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektionen gezeigt, dass der Impfstoff von BioNTech mindestens 14 Tage nach der zweiten Dosis im Vergleich zu einer fehlenden Impfung einen sehr guten Schutz biete. Eine Impfung habe hiernach 92 Prozent der Infektionen, die nicht auf die Delta-Variante zurückzuführen sind, verhindert. Bei Infektionen mit der Delta-Variante habe das Schutzniveau bei 79 Prozent gelegen. Das mit dem Impfstoff von AstraZeneca assoziierte Schutzniveau sei ebenfalls hoch gewesen, allerdings geringer als dasjenige von BioNTech. Es habe bei Infektionen, die nicht auf die Delta-Variante zurückzuführen waren, bei 73 Prozent und im Hinblick auf die Delta-Variante bei 60 Prozent gelegen.

Im Studienverlauf habe sich gezeigt, dass das grundsätzliche Risiko einer COVID-19-Krankenhauseinweisung bei Personen mit der Delta-Variante im Vergleich zur Alpha-Variante etwa doppelt so hoch gewesen sei, wobei das Risiko besonders bei Personen mit fünf oder mehr relevanten Begleiterkrankungen erhöht gewesen sei. Sowohl der AstraZeneca- als auch der BioNTech-Impfstoff hätten das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion und das Risiko einer COVID-19-Krankenhauseinweisung bei Personen mit der Delta-Variante gemindert. Im Vergleich zu Infektionen mit der Alpha-Variante scheine dieser Effekt jedoch verringert zu sein.

Lopez Bernal, Jamie/ Andrews, Nick u.a., Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant, 12. August 2021 in: New England Journal of Medicine, Vol. 385 no. 7, abrufbar unter <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108891>.

Zur Abschätzung der Wirksamkeit der Impfung gegen symptomatische Erkrankungen diene bei dieser Studie ein testnegatives Fallkontrolldesign. Daten über alle symptomatischen und sequenzierten Fälle von COVID-19 in **England** wurden verwendet, um den Anteil der Delta-Variante im Vergleich zum vorherrschenden Stamm nach Impfstatus zu schätzen. Eine Verringerung der Wirksamkeit der Impfstoffe gegen symptomatische Erkrankungen nach der ersten Impfstoffdosis um etwa 20 Prozent im Vergleich zur Alpha-Variante sei bei der Delta-Variante beobachtet worden. Die Verringerung der Wirksamkeit des Impfstoffs nach zwei Dosen sei aber sehr gering ge-

wesen. Sie sei sowohl bei BioNTech als auch bei AstraZeneca aufgetreten. Die geschätzte Wirksamkeit des Impfstoffs gegen symptomatische Erkrankungen mit der Delta-Variante habe bei einer Einzeldosis eines der beiden Impfstoffe jeweils etwa bei 30,7 Prozent (gegenüber 48,7 Prozent bei der Alpha-Variante), bei zwei Dosen des Impfstoffs von BioNTech etwa bei 88 Prozent (gegenüber 93,7 Prozent) und bei zwei Dosen des Impfstoffs von AstraZeneca etwa bei 67 Prozent (gegenüber 74,5 Prozent) gelegen.

Pouwels, Koen B./ Pritchard, Emma u.a., Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK, Preprint, 19. August 2021, abrufbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.18.21262237v1>.

In dieser Studie, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt lediglich als Preprint vorliegt, also keinen Peer-Review-Prozess durchlaufen hat, wurde die Wirksamkeit der Impfstoffe in einer gemeindebasierten Erhebung in **Großbritannien** untersucht. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Wirksamkeit der Impfstoffe von BioNTech/Pfizer (BioNTech) und AstraZeneca gegen Infektionen mit der Delta-Variante reduziert sei. Die Wirksamkeit von zwei Dosen bleibe aber stets mindestens so hoch wie die Schutzwirkung durch eine vorherige Infektion mit SARS-CoV-2. Die Dynamik der Immunität nach der zweiten Dosis unterscheide sich deutlich zwischen dem BioNTech- und dem AstraZeneca-Impfstoff, wobei die anfängliche Wirksamkeit gegen Infektionen bei BioNTech größer gewesen sei, der Schutz gegen eine hohe Viruslast und symptomatische Infektionen jedoch schneller abgenommen habe. Es gebe keine Hinweise darauf, dass die Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Dosierungsintervall variere. Allerdings sei das Schutzniveau bei Personen, die nach einer früheren Infektion geimpft worden seien, sowie bei jüngeren Erwachsenen höher gewesen. Die Impfung habe zwar noch immer die Zahl der Neuinfektionen verringert, aber die Wirksamkeit und die Abschwächung der viralen Spitzenbelastung seien bei der Delta-Variante geringer.

Stowe, Julia/ Andrews, Nick u.a., Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant, Preprint via public health England publishing, 14. Juni 2021, abrufbar unter https://khub.net/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZIEig/view_file/479607329?com_liferay_document_library_web_portlet_DLPortlet_INSTANCE_v2WsRK3ZIEig_redirect=https%3A%2F%2Fkhub.net%3A443%2Fweb%2Fphe-national%2Fpublic-library%2F%2Fdocument_library%2Fv2WsRK3ZIEig%2Fview%2F479607266.

Mit der Verhinderung von Krankenhauseinweisungen durch die Impfung gegen SARS-CoV-2 in **England** befasst sich diese Studie, die bisher lediglich als Preprint vorliegt. Alle symptomatischen Fälle zwischen dem 12. April und dem 4. Juni 2021 wurden in dieser Studie mit dem Emergency Care Dataset (ECDS) verknüpft, der alle Krankenhauseinweisungen in Notaufnahmen in England erfasst. Es wurde eine cox-proportionale Hazard-Überlebensanalyse durchgeführt, um das Risiko einer Krankenhauseinweisung nach Impfstatus zu schätzen. Die geschätzte Impfstoffeffektivität gegen Hospitalisierung bei der Delta-Variante von einer Dosis eines beliebigen Impfstoffs habe 75 Prozent (78 Prozent bei Alpha-Variante) betragen; bei zwei Dosen eines beliebigen Impfstoffs habe sie bei 94 Prozent gelegen. Bei einer Dosis des Impfstoffs von BioNTech habe sie 94 Prozent (83 Prozent bei Alpha-Variante) und bei zwei Dosen 96 Prozent (95 Prozent bei Alpha-Variante) betragen. Nach einer Dosis des Impfstoffs von AstraZeneca habe die geschätzte Impfstoffeffektivität gegen Hospitalisierung bei der Delta-Variante bei 71 Prozent (gegenüber 76 Prozent) gelegen, nach der zweiten Dosis bei 92 Prozent (gegenüber 86 Prozent).

2.2. Nordamerika

Scobie, Heather/ Johnson, Amelia u.a., Monitoring Incidence of COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths, by Vaccination Status — 13 U.S. Jurisdictions, April 4–July 17, 2021, early release, 10. September 2021, abrufbar unter https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e1.htm?s_cid=mm7037e1_w.

Die gemeldeten COVID-19-Fälle, Krankenhausaufenthalte und Todesfälle bei Personen im Alter von mindestens 18 Jahren im Zeitraum vom 4. April bis 17. Juli 2021 wurden nach Impfstatus in **13 US-Regionen** analysiert, in denen Fallüberwachungs- mit Impfregisterdaten verknüpft werden. Die Inzidenzraten für Krankenhausaufenthalte und Todesfälle hätten sich relativ wenig verändert, nachdem die Delta-Variante vorherrschend wurde, was auf eine hohe, anhaltende Wirksamkeit des Impfstoffs gegen schwere COVID-19-Infektionen schließen lasse. Das Inzidenzratenverhältnis sei allerdings zurückgegangen, was wiederum auf eine geringere Wirksamkeit des Impfstoffs bei der Prävention von SARS-CoV-2-Infektionen schließen lasse.

Grannis, Shaun J./ Rowley, Elizabeth A. u.a., Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19–Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Nine States, June–August 2021, early release, 10. September 2021, abrufbar unter https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e2.htm?s_cid=mm7037e2_w#contribAff.

In dieser Zwischenanalyse von 32.867 Arztbesuchen in **neun US-Bundesstaaten** bei Erwachsenen aller Altersgruppen im Zeitraum von Juni bis August 2021, als die Delta-Variante in den USA vorherrschend war, sei die Impfeffektivität aller drei zugelassenen COVID-19-Impfstoffe zusammengekommen bei Krankenhausaufenthalten (86 Prozent) und Notaufnahmen-Besuchen (82 Prozent) hoch gewesen. Diese Zahlen seien ähnlich gewesen, bevor Delta vorherrschende Variante wurde. Ein mögliches Nachlassen des Impfschutzes wurde hier allerdings nicht bewertet, genauso wenig wie Teilimpfungen. Die Ergebnisse bestätigten nach Auffassung der Autoren dennoch erneut den hohen Schutz der Impfstoffe gegen mittelschwere und schwere Erkrankungen, die zu Notaufnahmen- und Krankenhausbesuchen führen, und unterstrichen die Bedeutung einer vollständigen COVID-19-Impfung und den anhaltenden Nutzen der Impfung während der vorherrschenden Delta-Variante.

Chung, Hannah/ He, Siyi u.a., Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study, vom 20. August 2021, in: British Medical Journal 2021;374:n1943, abrufbar unter: <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1943>.

In dieser Studie wird die Wirksamkeit der Impfstoffe von BioNTech, Moderna und AstraZeneca gegen symptomatische Infektionen und schwerwiegende Folgen wie Hospitalisierung oder Tod untersucht, die durch die Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Varianten im Zeitraum Dezember 2020 bis Mai 2021 verursacht wurden. Die Studie wurde im Rahmen eines testnegativen Designs durchgeführt, bei dem bevölkerungsweite Impfungen, Labortests und Datenbanken der Gesundheitsverwaltung in **Ontario, Kanada**, miteinander verknüpft wurden. Gegen die Delta-Variante sei die Wirksamkeit der Impfstoffe nach einer Teilimpfung mit dem Impfstoff von Moderna (72 gegenüber 83 Prozent) bzw. BioNTech (56 gegenüber 66 Prozent) tendenziell geringer ausgefallen als bei der Alpha-Variante. Bei einer Impfung mit AstraZeneca sei das Schutzniveau gegenüber

Alpha- und Delta-Variante ähnlich gewesen (67 gegenüber 64 Prozent). Die vollständige Impfung mit BioNTech habe gegenüber der Delta-Variante (87 Prozent) ein mit demjenigen gegenüber der Alpha- (89 Prozent) und Beta/Gamma-Variante (84 Prozent) vergleichbares Schutzniveau gezeigt. Die Wirksamkeit des Impfstoffs im Hinblick auf die Vermeidung von Krankenhausaufenthalten oder Todesfällen, die durch alle Virusvarianten verursacht werden, habe bei allen drei Impfstoffen im Allgemeinen höher gelegen als bei symptomatischen Infektionen nach Teilimpfung. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass selbst eine einzelne Dosis eines der drei Impfstoffe einen erheblichen Schutz gegen diese Virusvarianten bieten könne, und dass zwei Dosen einen höheren Schutz böten.

2.3. Norwegen

Seppälä, Elina/ Veneti, Lamprini u.a., Vaccine effectiveness against infection with the Delta (B.1.617.2) variant, Norway, April to August 2021, 2. September 2021, in: Eurosurveillance, Vol. 26, issue 35, abrufbar https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.35.2100793?crawler=true#html_fulltext.

In einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie wurde die Wirksamkeit der Impfstoffe gegen Infektionen mit der Delta-Variante im Vergleich zur Alpha-Variante in **Norwegen** geschätzt. Die Impfeffektivität gegen eine Infektion der Delta-Variante im Vergleich zur Alpha-Variante sei sowohl bei teilweise als auch bei vollständig geimpften Personen geringer gewesen. Dennoch hätten vollständig geimpfte Personen im Vergleich zu ungeimpften Personen ein geringeres Infektionsrisiko sowohl in Bezug auf die Delta- als auch auf die Alpha-Variante. Obwohl der Schutz vor einer Infektion mit der Delta-Variante nach der ersten Dosis suboptimal sei, hätten andere Länder eine hohe Impfeffektivität vor schweren Folgen (über 78 Prozent für die verschiedenen Impfstofftypen) und ein verringertes Risiko einer schweren Erkrankung mit der Delta-Variante sogar nach der ersten Dosis gemeldet. Die geringe Zahl von Krankenhauseinweisungen und Todesfällen im Zusammenhang mit der Delta-Variante bei vollständig und teilweise geimpften Personen in Norwegen stütze diese Berichte über eine hohe Impfeffektivität gegen schwere Erkrankungen. Der Anteil der Personen mit schwerwiegenden Folgen (Krankenhausaufenthalt und/oder Tod) habe in dieser Studie nicht direkt zwischen den Varianten verglichen werden können, da die meisten Delta-Fälle erst zum Ende der Nachbeobachtung diagnostiziert worden seien und in einigen dieser Fälle eine schwere Erkrankung möglicherweise erst nach dem Ende der Nachbeobachtung aufgetreten sein könnte.

2.4. Israel

Haas, Eric J./ Angulo, Frederick J. u.a., Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data, 5. Mai 2021, in: The Lancet, Vol. 397, issue 10287, abrufbar unter [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00947-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00947-8/fulltext).

In Israel wurden anhand nationaler Überwachungsdaten aus den ersten vier Monaten der landesweiten Impfkampagne Fälle von im Labor bestätigten SARS-CoV-2-Infektionen und deren Folgen sowie die Impfstoffaufnahme bei Einwohnern Israels im Alter von 16 Jahren und älter ermittelt. Die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen asymptomatische Infektionen, symptomatische Infektionen

und COVID-19-bedingte Krankenhauseinweisungen, schwere oder kritische Fälle mit Krankenhauseinweisung sowie Todesfälle wurde auf der Grundlage der Inzidenzraten bei vollständig geimpften Personen im Vergleich zu den Raten bei ungeimpften Personen unter Verwendung eines negativen binomialen Regressionsmodells berechnet. Die Schätzungen der Wirksamkeit des Impfstoffs betragen 95,3 Prozent gegen jede Art von SARS-CoV-2-Infektionen, 91,5 Prozent gegen asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen, 97,0 Prozent gegen eine symptomatische COVID-19-Erkrankung, 97,2 Prozent gegen eine COVID-19-bedingte Krankenhauseinweisung, 97,5 Prozent gegen eine schwerwiegende oder kritische COVID-19-bedingte Krankenhauseinweisung und 96,7 Prozent gegen einen COVID-19-bedingten Todesfall. In allen Altersgruppen ging die Inzidenz von SARS-CoV-2-Fällen mit zunehmender Durchimpfung zurück. Die Häufigkeit der Delta-Variante wird unter den untersuchten SARS-CoV-2-Infektionen auf 94,5 Prozent geschätzt. Zwei Dosen des Impfstoffes von BioNTech sind in allen Altersgruppen hochwirksam bei der Prävention von symptomatischen und asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalten, schweren Erkrankungen und Todesfällen, einschließlich der durch die Delta-Variante verursachten.

3. Infektionsverstärkende Antikörperreaktion (ADE)

Infektionsverstärkende Antikörperreaktionen (Antibody Dependent Enhancement, ADE) kommen bei verschiedenen Virusarten vor. Im Kontext viraler Infektionskrankheiten lösen sie keine Virus-Elimination oder -Neutralisation aus, sondern verstärken die Infektion.⁵ Dieser Effekt wurde erstmals beim Dengue-Virus festgestellt.⁶ Dem Bundesgesundheitsministerium zufolge habe es bei den Coronaviren **SARS-** und **MERS-CoV** im Tiermodell Hinweise darauf gegeben, dass solche unerwünschten infektionsverstärkenden Antikörper nach einer Impfung oder einer durchgemachten COVID-19-Erkrankung bei einer weiteren Infektion im ungünstigen Fall zu einer verstärkten Infektion führen könnten.⁷ Von Seiten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) heißt es, weder im Tiermodell einer **SARS-CoV-2-Infektion**, noch bei COVID-19-Genesenen oder SARS-CoV-2-Infizierten habe es Hinweise auf das Vorkommen einer Infektionsverstärkung gegeben.⁸ Bei mRNA- und Vektor-

5 Dazu ausführlich Bundesministerium für Gesundheit, Zusammen gegen Corona, Wirksamkeit und Sicherheit, abrufbar unter <https://www.zusammengegencorona.de/impfen/impfstoffe/wirksamkeit-und-sicherheit/>.

6 Vgl. Halstead, In vivo enhancement of dengue virus infection in rhesus monkeys by passively transferred antibody, The Journal of infectious diseases, Ausgabe 140,4, Oktober 1979, S. 527-33; abrufbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/117061/>.

7 Dazu ausführlich Bundesministerium für Gesundheit, Zusammen gegen Corona, Wirksamkeit und Sicherheit, abrufbar unter <https://www.zusammengegencorona.de/impfen/impfstoffe/wirksamkeit-und-sicherheit/>; vgl. auch Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestages, Einzelfragen zu Nebenwirkungen von mRNA-Impfstoffen, Kurzinformation vom 17. Dezember 2020, WD 9 – 3000 – 119/20; ebenso Paul-Ehrlich-Institut, Was sind infektionsverstärkende Antikörper (ADE) und sind sie ein Problem?, Stand: 30. Juli 2021, abrufbar unter <http://web.archive.org/web/20210830190616/https://www.pei.de/SharedDocs/FAQs/DE/coronavirus/coronavirus-infektions-verstaerkende-antikoerper-ade.html>.

8 Paul-Ehrlich-Institut, Was sind infektionsverstärkende Antikörper (ADE) und sind sie ein Problem?, Stand: 7. September 2021, abrufbar unter <https://www.pei.de/SharedDocs/FAQs/DE/coronavirus/coronavirus-infektions-verstaerkende-antikoerper-ade.html>; gleichlautend unter https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html;jsessionid=445FBDEE24F89274910207DFF5F2E821.intranet232?nn=169730&cms_pos=4.

Impfstoffkandidaten gegen andere Infektionskrankheiten sei ein ADE bisher ebenfalls nicht beobachtet worden.⁹

Das PEI betreibt eigene Forschungsarbeiten zu dieser Thematik und adressiert dieses Thema als theoretisches Risiko von COVID-19-Impfstoffen frühzeitig in seinen regulatorischen Beratungen der COVID-19-Impfstoffentwickler zu nicht-klinischen und klinischen Prüfungen. Auch während der klinischen Prüfung seien Daten zum ADE zu erheben.¹⁰ In einer Stellungnahme des PEI heißt es dazu wie folgt: „[A]us klinischen Prüfungen mit mRNA-Impfstoffen gibt es keinerlei Hinweise auf eine verstärkte COVID-19-Erkrankung VAED (Vaccination Associated Enhanced Disease)¹¹ bei geimpften Personen. Auch haben Studien an Tieren unterschiedlicher Spezies, die nach Impfung mit SARS-CoV-2 infiziert wurden, keine Anzeichen eines VAED gezeigt. Als zusätzliche Vorsichtsmaßnahme wurde in vielen COVID-19-Impfstoffe[n] das Antigen so optimiert, dass es einer theoretisch möglichen VAED entgegenwirkt (optimierte Spikeproteinvariante in der stabilisierten Präfusionskonformation). Es gibt derzeit keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko durch die Delta-Variante.“¹²

Vor der Zulassung der Impfstoffe gegen SARS-CoV-2-Infektionen wurde das Risiko einer ADE-Reaktion in verschiedenen Fachbeiträgen gesehen. Nach der Zulassung der Impfstoffe haben sich einschlägigen (Presse-)Artikeln zufolge allerdings keine Anhaltspunkte gezeigt, dass bislang für SARS-CoV-2 eine ADE aufgetreten sein könnte. Großangelegte wissenschaftliche Studien zu dem Phänomen sind nicht ersichtlich, was allerdings auf das Fehlen entsprechender Fälle zurückzuführen sein könnte.

Jieqi, Wen u. a., Antibody-dependent enhancement of coronavirus, International Journal of Infectious Diseases, Volume 100, November 2020, S. 483-489, veröffentlicht am 11. September 2021, abrufbar unter <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.015>.

In einer am 11. September 2020 veröffentlichten Übersichtsarbeit werden die infektionsverstärkenden Antikörperreaktionen des Dengue-Virus und zweier Arten von Coronaviren (SARS- und MERS-CoV) dargestellt. Es wird klargelegt, dass der Wirkmechanismus noch nicht vollständig bekannt sei und verschiedene Studien zu unterschiedlichen Meinungen geführt hätten. In den im

9 Paul-Ehrlich-Institut, Was sind infektionsverstärkende Antikörper (ADE) und sind sie ein Problem?, Stand: 30. Juli 2021, abrufbar unter <http://web.archive.org/web/20210830190616/https://www.pei.de/SharedDocs/FAQs/DE/coronavirus/coronavirus-infektionsverstaerkende-antikoerper-ade.html>.

10 Bundesministerium für Gesundheit, Zusammen gegen Corona, Wirksamkeit und Sicherheit, abrufbar unter <https://www.zusammengegencorona.de/impfen/impfstoffe/wirksamkeit-und-sicherheit/>; Paul-Ehrlich-Institut, Was sind infektionsverstärkende Antikörper (ADE) und sind sie ein Problem?, Stand: 30. Juli 2021, abrufbar unter <http://web.archive.org/web/20210830190616/https://www.pei.de/SharedDocs/FAQs/DE/coronavirus/coronavirus-infektionsverstaerkende-antikoerper-ade.html>.

11 „ADE ist der Mechanismus hinter VAED, kann also synonym betrachtet werden.“, vgl. Frag den Staat, Besteht ein erhöhtes ADE-Risiko durch Delta-Variante (SARS-CoV2)?, Anfrage an: Paul Ehrlich Institut Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Anfrage #226749, Antwort vom 14. September 2021, abrufbar unter <https://fragdenstaat.de/a/226749>.

12 Siehe dazu die Antwort der Parlamentarischen Staatssekretärin Sabine Weiss vom 2. Februar 2021 auf eine schriftliche Frage des Abgeordneten Udo Theodor Hemmelgarn (AfD-Fraktion), BT-Drucksache 19/26440, S. 73.

Rahmen der Übersichtsarbeit ausgewerteten Studien konnte bislang für SARS-CoV-2 keine ADE festgestellt werden. Dennoch halten die Autoren es für möglich, dass SARS-CoV-2 bei Betroffenen eine ADE auslösen könne.

Lee, Wen Shi u. a., Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies, *Nature Microbiology* 5, S. 1185-1191, veröffentlicht am 9. September 2020, abrufbar unter <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>.

Ein Artikel vom 9. September 2020 betont, dass bei SARS und MERS sowie bei anderen viralen Atemwegserkrankungen beim Menschen ADE beobachtet worden sei, was nahelege, dass auch bei SARS-CoV-2 ein reales Risiko hierfür bestehe. Die Autoren schlagen vor, dass Immuntherapien die Gabe einer hohen Konzentration neutralisierender Antikörper anstelle einer niedrigen Dosis nicht neutralisierender Antikörper beinhalten sollten.

Halstead, Scott/ Katzelnick, Leah, COVID-19 Vaccines: Should we fear ADE?, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 222, Ausgabe 12, 15. Dezember 2020, S. 1946-1950, abrufbar unter <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa518>.

Ein Artikel vom 15. Dezember 2020 hält das Auftreten einer ADE für unwahrscheinlich, da Coronaviruserkrankungen nicht die klinischen, epidemiologischen, biologischen oder pathologischen Attribute einer ADE-Erkrankungen aufwiesen, wie dies etwa bei Dengue-Viren der Fall sei. Coronaviren würden hauptsächlich das Flimmerepithel infizieren, nicht Makrophagen. Bei Impfungen gegen SARS oder MERS seien im Tierversuch sogenannte vaccine hypersensitivity reactions (VAH, Überreaktionen auf den Impfstoff) aufgetreten, die aber von ADE im eigentlichen Sinne zu unterscheiden seien. Diese Reaktionen seien beim Menschen auch bei der Gabe von Impfstoffen mit inaktivierten Masernimpfstoffen aufgetreten und müssten für eine sichere und effektive Impfung gegen COVID-19 vermieden werden.

Hackethal, Veronica, Why ADE Hasn't Been a Problem With COVID Vaccines — Even with new variants, it's unlikely antibody-dependent enhancement will be an issue, *MedPage Today*, 16. März 2021, abrufbar unter <https://www.medpagetoday.com/special-reports/exclusives/91648>.

Ein Artikel vom 16. März 2021 führt das Ausbleiben von ADE-Reaktionen darauf zurück, dass von Beginn der Impfstoffentwicklung an ein SARS-CoV-2-Protein als Ziel ausgewählt wurde, bei dem es als unwahrscheinlich angesehen wurde, dass ADE verursacht werden könnte. So sei schnell festgestellt worden, dass die Verwendung des Nucleoproteins zu ADE führen konnte, weshalb man sich auf die S2-Einheit des Spikeproteins konzentriert habe.

Lowe, Derek, Antibody-Dependent Enhancement and the Coronavirus Vaccines, 12. Februar 2021, *science.org*, abrufbar unter <https://www.science.org/content/blog-post/antibody-dependent-enhancement-and-coronavirus-vaccines>.

In einem Beitrag vom 12. Februar 2021 stellt der Autor fest, dass die Beobachtungen nach dem Beginn der weltweiten Impfkampagne aus seiner Sicht dem Gegenteil davon entsprächen, was beim Auftreten von ADE zu erwarten gewesen sei. Die Impfstoffe würden unterschiedslos dazu führen, dass weniger Infektionen aufträten und die Infektionen milder verliefen. Weder Studien an Menschen noch an Tieren hätten Verstärkungsreaktionen gezeigt.

Heinemann, Pia, Kann eine Impfung Covid-19 verschlimmern?, Die Welt, 4. Oktober 2021, S. 8.

Ein Presseartikel vom 4. Oktober 2021 betont ebenfalls, dass das Phänomen ADE bisher weder bei Genesenen, noch bei Geimpften beobachtet worden sei und führt dies darauf zurück, dass sich die Impfstoffe gegen das sogenannte S-Protein als Zielstruktur richteten und nicht gegen das N-Protein. Gegen das N-Protein hätten sich Impfstoffkandidaten gegen Sars-1 (sic) gerichtet, bei deren Verwendung ADE bei Tieren aufgetreten sei, weshalb man bei SARS-CoV-2 eine andere Strategie verfolgt habe.

4. Fazit

Auch wenn die bisher zugelassenen Impfstoffe gegen den Wildtyp des Coronavirus SARS-CoV-2 entwickelt wurden, zeigen Studienergebnisse, dass sie auch gegen die Delta-Variante wirksam und sicher sind. Zu beachten ist, dass in einzelnen Studien im Hinblick auf die Vermeidung von Infektionen eine etwas geringfügige, aber dennoch signifikante Wirksamkeit der Impfstoffe festgestellt wurde.

Im Hinblick auf das Phänomen ADE bleibt festzuhalten, dass ein Risiko hierfür zwar vor der Zulassung von Impfstoffen gesehen wurde, dieses sich aber nicht verwirklicht hat und ADE-Reaktionen bisher nicht beobachtet worden sind.
