

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An das
Bundesministerium für Gesundheit
53107 Bonn

Per E-Mail an: 11@bmg.bund.de
113@bmg.bund.de

Der Präsident

Ansprechpartner/in: Prof. Dr. Eberhard Hildt
Telefon: +49 (0) 6103 77-2140
Fax: +49 (0) 6103 77-1234
De-Mail: pei@pei.de-mail.de

Unser Zeichen: N2.00.01.01/0019#0640

10.12.2021

Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe gegen die Omikron-Variante

Erlass vom: 09.12.2021 **Geschäftszeichen: 11**

Berichterstatter: Prof. Dr. Eberhard Hildt, Dir. u. Prof.

Im Folgenden fasst das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), wie gebeten, die Datenlage zur Effektivität von COVID-19-Impfstoffen gegenüber der Omikron-Variante des SARS-CoV-2 zusammen. Hilfreich wäre es, wenn die Zusammenfassungen und Veröffentlichungen über Zirkulation und Pathogenität der Omikron-Variante, die das BMG möglicherweise vom Robert Koch-Institut erhalten wird, dem PEI ebenfalls übermittelt werden, genauso wie das RKI die PEI-Berichte erhalten könnte.

Die derzeitige Diskussion basiert auf Neutralisationstests, d.h. Zellkulturexperimenten im Labor, bei denen die infektionsreduzierende Wirkung von Immunsereen geimpfter, genesener oder genesener-geimpfter Personen auf die Infektion von CoV-2-infizierbaren Zellen untersucht wird. Die Hemmung (Neutralisation) der Zellinfektion kann mit Pseudotypviren anderer Geni, deren Hülle das Spikeprotein unterschiedlicher CoV-2-Varianten trägt, mit rVSV-CoV-2 chimären Viren oder mit infektiösen, „lebenden“ CoV-2-Varianten untersucht werden. Dabei wird nur ein Aspekt der Immunantwort untersucht, die Antikörperantwort, konkret der Titer neutralisierender Antikörper im Serum. Weitere Aspekte wie die zelluläre Immunantwort wurden in diesem Kontext bisher nicht ausgiebig untersucht. Die Wirkung einer Impfung, wie auch der Schutz Genesener, basiert auf der humoralen und der zellulären Immunantwort. Bei der humoralen Immunantwort spielen neben den neutralisierenden Antikörpern auch bindende Antikörper durchaus eine Rolle, ebenso wie die Antikörper gegenüber anderen Erregerbestandteilen als dem Spikeprotein relevant sein können.

Bereits im September 2021 wurden in Nature die Ergebnisse einer Arbeit der Arbeitsgruppe um Nussenzweig/Bieniasz publiziert, welche die Neutralisationswirkung verschiedener Seren auf eine sog. Polymutante des CoV-2 untersuchten (Schmidt et al., High ge-



netic barriers to SARS-CoV2 polyclonal neutralizing antibody escape. Nature 2021¹). Dabei wurden pseudotypisierte Partikel (keine vermehrungsfähigen Viren) charakterisiert, welche an ihrer Oberfläche ein hochmutiertes Spikeprotein aufwiesen, bei dem die Epitope für die Bindung einer Vielzahl neutralisierender Antikörper zerstört waren und einige Mutationen (Aminosäureaustausche) vorlagen, welche die Infektion durch eine verbesserte Fusogenität und Bindung an den ACE2-Rezeptor verstärkten. Unter Verwendung dieser Mutante, die in vielen Bereichen der Omicron-Variante ähnelt, konnte beobachtet werden, dass weder die Seren COVID-19-Rekonvaleszenten noch die Seren vollständig COVID-Geimpfter (2xbnt162b) eine signifikante Neutralisationswirkung zeigten. Im Rahmen eines Vortrags an der Universität Tübingen (November 2021) zeigte der Letztautor der Studie, Paul D. Bieniasz, neue Daten, die widerspiegeln, dass Seren Genesener, die eine Impfung erhalten hatten jedoch wieder eine deutliche Neutralisationswirkung aufweisen.

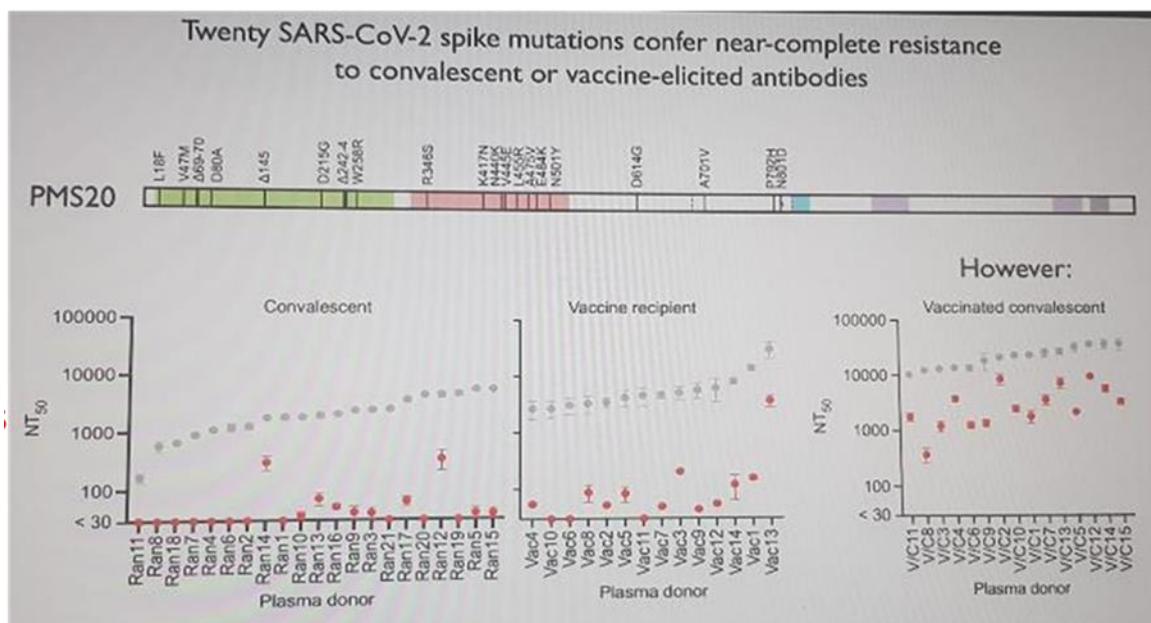


Abb.1) Neutralisationsresistenz und -wiederherstellung von SARS-CoV-2 polymutanten Spikeproteinen als rVSV-SARS-CoV-2 chimäre Viren (rot) gegenüber Blutplasma Genesener (links) oder Geimpfter (Mitte) oder genesener und nachfolgend geimpfter Personen (rechts).

Dieser Effekt ist durch die sog. somatische Hypermutation der Gene der variablen Regionen (V-Regionen) der Antikörper zu erklären, die nach Restimulation zu einer Verbreiterung der Immunantwort führt und somit auch das Erkennen hinsichtlich des Antigens weiter entfernter Varianten als der ursprünglich erkannten ermöglicht. Abbildung 1 zeigt einen

¹ <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04005-0>

“Screenshot“ aus dem Vortrag von Prof. Bieniasz Ende Nov. 2021 an der Universität Tübingen.

Eine ähnliche Beobachtung wurde am 8. 12.2021 von BioNTech/Pfizer vorgestellt. Dabei wurden Seren 2xbnt162b-Geimpfter, die 21 Tage oder 180 Tage nach Abschluss der Impfung gewonnen wurden, hinsichtlich ihrer Neutralisationswirkung auf das das Ursprungsisolat (Wuhan) sowie die Beta, Delta und Omicron-Variante hin untersucht. Auch für die nach 21 Tagen gewonnenen Seren, wie auch für die nach 180 Tagen gewonnenen Seren konnte keine Neutralisationswirkung beim gegebenen Detektionslimit des Assays beobachtet werden. Eine deutliche Neutralisationswirkung sowohl gegenüber dem Ursprungsisolat als auch gegenüber allen untersuchten Varianten einschließlich Omicron, konnte jedoch bei Seren 3xbnt162b-geimpfter („geboosterter“) Personen beobachtet werden (Abb.2).

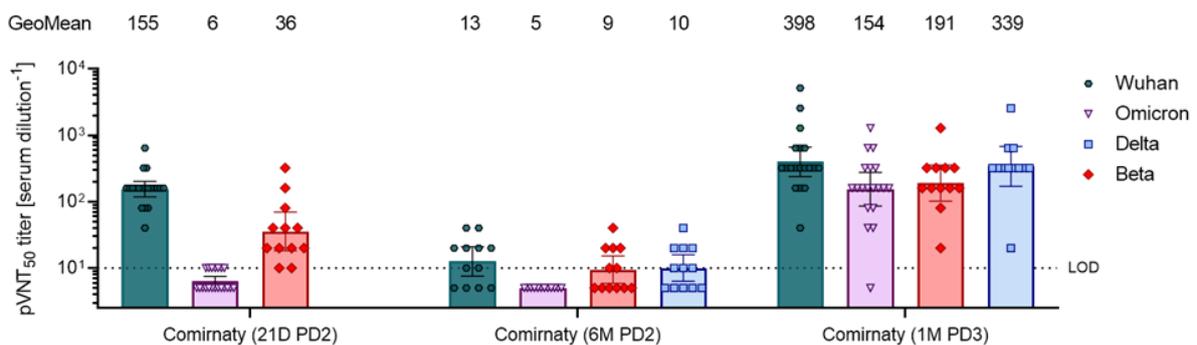


Abb 2 Neutralisation des Wildtypvirus (Wuhan) und der drei VOCs (Beta, Delta, Omicron) durch Seren 2-fach geimpfter Personen, die 21 oder 180 Tage nach Abschluss der Impfung gewonnen wurden, oder durch Seren, die 28 Tage nach der 3. Impfung (Booster) gewonnen wurden (von Biontech dem PEI zur Verfügung gestellte Daten).

Daten, die auf einer sehr geringen Anzahl an getesteten Seren basieren aus dem Labor von Alex Sigal, Republik Südafrika, weisen auch auf eine Verbreiterung der Immunantwort nach Restimulation hin, die eine – wenngleich verminderte - Neutralisation der Omicron Variante in Neutralisationsassays erlauben². Hierbei wurden Seren 2-fach Geimpfter, die keine Neutralisationswirkung zeigten, mit Seren Genesener und dann Geimpfter verglichen, die eine, wenngleich ebenfalls verminderte, Neutralisationswirkung aufwiesen (Abb.3). Ursächlich für die Neutralisationswirkung im zweiten Fall dürfte wiederum die Verbreiterung der Immunantwort insbesondere durch somatische Hypermutation sein. Einschränkend hierbei ist, dass experimentelle Details teilweise unklar sind.

² <https://www.ahri.org/omicron-incompletely-escapes-immunity-induced-by-the-pfizer-vaccine/>

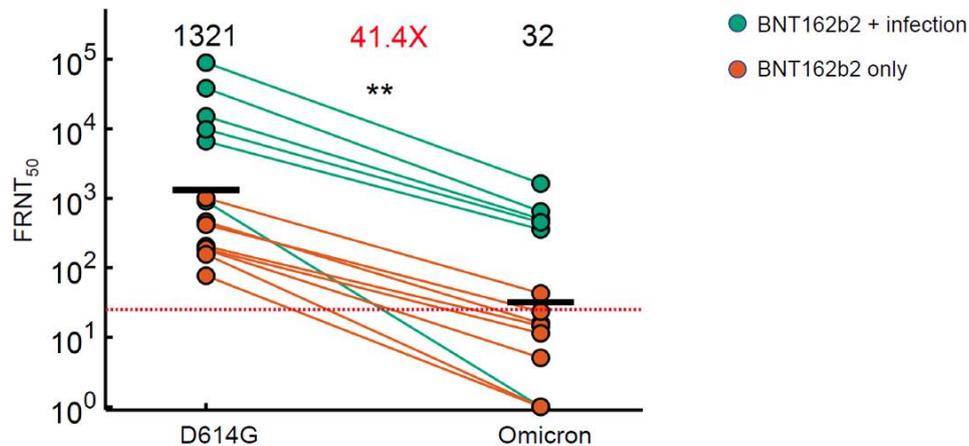


Abb. 3 Neutralisationswirkung von Seren 2fach bnt162b geimpfter (braune Punkte) und Seren genesener und geimpfter Personen gegen ein Isolat mit der D614G-Mutation und gegen die Omicron Variante.

Eine auf sehr wenigen Seren basierende Untersuchung aus dem Labor von S. Ciesek, Frankfurt am Main³, sieht die in den anderen Studien beobachtete Verbreiterung der Immunantwort nach Restimulation deutlich weniger ausgeprägt. Hier sei jedoch auf den präliminären Charakter dieser Untersuchung und offene methodische Fragen hingewiesen. Anhand der beschriebenen experimentellen Details bleibt unklar, inwieweit das amplifizierte Virus noch identisch mit dem sequenzierten Patientenisolat ist, oder ob im Rahmen der initialen Kultivierung aufgetretene Mutationen zu einer verminderten Neutralisationswirkung beitragen.

Mit Ausnahme der von Schmidt et al. publizierten, o.g. Untersuchung⁴ basieren die hier zusammengefassten Daten auf Preprints (nicht begutachtet) oder anderen öffentlichen nicht begutachteten Quellen und es wurde eine eher geringe Anzahl von Proben untersucht, so dass die Ergebnisse als präliminär einzustufen sind.

Gezeichnet am 10.12.2021

Prof. Dr. Klaus Cichutek

³ <https://doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>

⁴ <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04005-0>