

# Natürlichen Immunität und Impfmunität: Ein Vergleich anhand der SARS-CoV-2-Reinfektionsdaten aus Israels vierter Welle

## Einleitung:

Israel ist das BionTECH/Pfizer-Impflabor für die Welt: Es konnte seit Ende 2020 am schnellsten große Teile der eigenen Bevölkerung mit je zwei Dosen Comirnaty impfen. Das Land erlebte am 17.1.21 den Höhepunkt der dritten Welle mit einer 7-Tagesinzidenz von knapp 700 bei damals vorherrschender Alpha-Variante B.1.1.7. Es kam jedoch zu einem raschen Rückgang der Infektionsinzidenzen unter Geimpften und Ungeimpften, sodass im Mai/Juni 21 bei weitgehend wieder eröffnetem öffentlichem Leben kaum noch Fälle vorkamen. Das sprach für einen guten individuellen Schutz und zumindest kurzfristig auch für einen guten Gemeinschaftsschutz (also auch für einen guten Schutz gegen asymptomatische Infektionen und deren Weitergabe an Ungeimpfte) und weckte Hoffnungen, die Pandemie durch Impfungen weltweit rasch beherrschen zu können(1).

Seit Anfang Juni 21 ist auch in Israel die Deltavariante (B.1.617.2) vorherrschend. Ende August 21 hat es weltweit eine Spitzenimpfquote von 155 Einzelimpfungen mit Comirnaty pro 100 Einwohnern (78% Impfquote bei den >12-Jährigen) und gleichzeitig wieder eine weltweite Spitzenfallinzidenz von knapp 700 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Woche mit einem weiteren bisher nicht absehbaren exponentiellen Anstieg, der die dortige dritte Welle ab nächster Woche übertreffen wird. Auch die Rate Verstorbener steigt wieder an, wenn auch – noch – schwächer. Die derzeitigen Impfungen können die Deltavariantenpandemie also nicht besiegen sondern nur abschwächen.(2) Und was für Israel gilt, wird auch für Deutschland mit etwas Zeitverzug gelten. Modellrechnungen des RKIs zur notwendigen Impfquote von Anfang Juli waren eher optimistischer.(3) In Deutschland wurden bisher 121 Impfungen pro 100 Einwohnern gemacht, es sind bisher 65% mindestens einmal und ca. 60% zweimal geimpft, der Impffortschritt nimmt seit Mitte Juni kontinuierlich ab. Wir werden also einen weiteren komplizierten Pandemiewinter erleben und die „nur um ihrer Freiheit willen“ Geimpften werden hoffentlich nicht zu enttäuscht sein. Die Pädiatrie in Deutschland sollte sich darauf praktisch und politisch rasch einstellen, denn die vierte Welle wird vor allem sie betreffen.

Israel ist daher auch das ideale Land, um die längerfristigen Schutzraten der zweimaligen Comirnaty-Impfung gegen diese Variante vorläufig zu bestimmen und mit dem Schutz nach einer natürlichen Infektion zu vergleichen. Insofern ist das am 24.8.2021 veröffentlichte Preprint weltweit relevant, da sie den weltweit bisher größten Vergleich aus einer Versorgungsstudie zwischen der Impfmunität und der natürlichen Immunität nach Infektion enthält (4):

## Methode:

Es wurden zentralisierte Datenbank des Maccabi Healthcare Services (MHS) benutzt, Israels zweitgrößter von insgesamt vier Versicherungsgesellschaften) die 2,5Mio Israelis, also 26% der Bevölkerung umfasst. In dieser Datenbank werden die Impfungen wie auch die PCR-Ergebnisse und Krankenhausaufenthalte erfasst. In ihr wurden retrospektiv Zweitinfektionen schon vorher Infizierter u./o. Erkrankter gesucht. Eingeschlossen wurden Menschen mit 16 Jahren oder älter, die bis zum 28.2.2021 entweder zweimal geimpft ODER infiziert waren. Den Infizierten wurde ab März 21 eine Boosterimpfung frühestens 3 Monate nach Infektion empfohlen. Diese wurde mit ausgewertet, sofern sie bis zum 25.5.2021 stattgefunden hatte. Die Auswertung lief bis zum 14.8.2021. Die Zweitinfektionsrate wurde also unter drei verschiedenen Gruppen verglichen:

1. Bis zum 28.2.21 zweimal mit Comirnaty Geimpfte ohne PCR-nachgewiesene Infektion bis zum 1.6.2021 und ohne 3. Impfung bis zum 14.8.2021. Dies war die Referenzgruppe.
2. Ungeimpfte Genesene mit einem positiven PCR-Test vor dem 28.2.2021, die ungeimpft blieben bis zum 14.8.2021.
3. Genesene mit einem positiven PCR-Test vor dem 28.2.2021, die bis zum 25.5.2021 eine Comirnaty-Impfung bekamen.

Gruppen 2 und 3 wurden zur Referenzgruppe 1 gematcht für das Alter, Geschlecht und sozioökonomischen Status, BMI und chronische Erkrankungen.

Als Outcome wurden unter diesen drei Gruppen nach vier Ereignissen zwischen dem 1.6.21 und dem 14.8.21 (also seit das Deltavirus in Israel dominant wurde) gesucht:

- a. Dokumentierte PCR-gesicherte SARS-CoV-2-Infektionen
- b. Symptomatische CoViD-19-Erkrankte
- c. CoViD-19 bezogene Hospitalisierungen
- d. Durch CoViD-19 verursachte Todesfälle.

Es wurden mehrere multivariate logistische Regressionen gerechnet. Zunächst wurde die Immunität aller zwischen dem 1.1.21 und 28.2.21 zweimal Geimpften mit Ungeimpften verglichen, die im selben Zeitraum einer natürlichen Erstinfektionen ausgesetzt waren. Hierbei wurde das Intervall zwischen Erst- und Zweitereignis einmal gematcht und einmal nicht. Dann wurde verglichen, inwiefern unter den zwischen 1.1.21 und 28.2.21 Infizierten der Immunschutz mit einer bis zum 25.5. verbessert werden konnte.

## **Ergebnisse:**

Insgesamt waren 673.676 über 16-jährige MHS-Mitglieder bis zum 28.2.2021 zweimal geimpft ohne eine Infektion vorher, 62.883 hatten zuvor eine Infektion und wurden nachher nicht geimpft und 42.099 zuvor schon Infizierte waren bis zum 25.5.21 nach einer Infektion auch geimpft worden.

Im ersten Vergleich konnten 16.215 zwischen dem 1.1.21 und 28.2.2021 zweimal Geimpfte mit 16.215 in diesem Zeitraum Infizierten gematcht werden. Unter allen kam es bei 257 Personen zu Zweitinfektionen, davon 238 unter den nur Geimpften und 19 unter den zuvor schon im selben Zeitraum Infizierten. Nach Korrektur für Alter, Komorbidität etc. war das Risiko für Geimpfte 13x höher (95%-KI: 8-21%) wie für zuvor Erkrankte, eine Zweitinfektion zu bekommen. Der einzige erkennbare störende Risikofaktor war ein Alter über 60.

Von diesen 257 Reinfizierten hatten 199 Symptome, 191 bei den Geimpften und 8 bei den zum zweiten Mal Erkrankten. Dies entspricht einem 27-fachen Risiko (95%-KI 13-58%).

Neun der symptomatisch Zweiterkrankten mussten in das Krankenhaus, 8 bei den Geimpften und 1 der Zweitinfizierten. Todesfälle gab es keine.

Dann wurden die zwischen dem 1.1.21 und 28.2.21 zweimal Geimpften mit allen Infizierten (also auch denen, die sich auch vor längerem, also vor allem zwischen Juli und Oktober 2020) verglichen. Es konnten jeweils 46.035 Personen aus beiden Gruppen gematcht werden.

Innerhalb dieser Gruppen kam es zu 748 Zweitinfektionen, 640 bei den Geimpften und 108 bei den zuvor schon Infizierten. Das Risiko für vor kürzerem Geimpfte war also in diesem Vergleich immer noch 6x höher (95%-KI 4,8-7,3%) als für vor längerem schon Infizierte. Von diesen Zweitinfizierten waren 552 symptomatisch, 448 unter den Geimpften und 68 unter den zuvor schon Infizierten (OR 7,1 95%-KI: 5,5-9,2%), in das Krankenhaus aufgenommen werden mussten 21 der zuvor Geimpften und 4 der zum zweitenmal Infizierten. Es kam auch hierbei nicht zu Todesfällen.

Im dritten Vergleich wurden verglichen 14.039 Personen, die sich bis zum 28.2.2021 infiziert hatten und nicht zusätzlich geimpft wurden mit 14.039 Personen, die eine Impfdosis bis zum 25.5.21 bekommen hatten. In dieser Gruppe ohne Boosterimpfung hatten 37 eine Zweitinfektion und in der mit Boosterimpfung 20. Diese Boosterimpfung senkte also das Zweitinfektionsrisiko leicht um OR 0,53 (95%-KI 0,3-0,92). Symptomatisch waren 23 der Zweitinfizierten ohne Boosterimpfung versus 16 der Zweitinfizierten mit Boosterimpfung.

## **Diskussion und Bewertung für die Situation Ende August in der deutschen Pädiatrie**

Dieser erste Vergleich bei über 16-Jährigen zeigt, dass sowohl eine Infektion als auch zwei Impfungen im folgenden halben Jahr gut schützen. Er zeigt aber auch eine sehr deutliche Überlegenheit der natürlichen Immunität nach Erstinfektion im Vergleich zur Impfmunität nach Zweitimpfung in Ausmaß und Dauer. Diese Überlegenheit kann durch eine Impfung nach Infektion noch leicht zusätzlich verbessert werden, was aber vergleichsweise weniger wesentlich zu sein scheint. Die größere Robustheit der natürlichen Immunität wird hypothetisch mit deren Breite begründet, die sich nicht nur auf die schmale Spikeproteinimmunität stützt. Was die jetzt propagierten dritten Impfungen daran für welchen Zeitraum ändern können, bleibt noch offen. Auch hier gilt wieder, dass insbesondere ältere Menschen davon profitieren, da sich deren Immunität am schnellsten verliert.

Die Autoren mutmaßen, dass aus den präsentierten Zahlen asymptomatische Zweitinfektionen unterschätzt werden können, da Genesene und Geimpfte sich im wirklichen Leben seltener testen lassen und auch sonst unvorsichtiger leben. Es kann also aus den Daten der Studie nicht abgeleitet werden, wie effektiv Impfungen und Erstinfektionen auch eine asymptomatische Durchbruchs- bzw. Zweitinfektion verhindern. Es wird aber vermutet, dass dieser Bias für beide Gruppen gleichermaßen gilt, so dass deren Vergleich als zutreffend und repräsentativ eingeschätzt wird.

Die Schlussfolgerung sollte jetzt nicht sein, zu Coronapartys aufzurufen<sup>(5)</sup> oder sich nicht impfen zu lassen, insbesondere, wenn man zu den durch Infektionen gefährdeten Erwachsenen gehört. Denn Impfungen UND Infektionen schützen. Durchbruchs- bzw. Zweitinfektionen sind absolut gesehen selten. Deutliche Priorität muss also weiterhin haben, unsere ungeimpften Eltern davon zu überzeugen, dass für sie eine Impfung ungefährlicher ist als eine Infektion. In der Kommunikation sollten dabei Dichotomien vermieden werden. Eine Immunität ist immer nur mehr oder weniger vorhanden. Und wir werden uns als Gesellschaft infizieren UND impfen (manche sogar beides). Durch die dadurch entstehende zunehmende Gemeinschaftsimmunität werden wir mit der Zeit lernen, mit dem Virus auskömmlich zu leben, wobei Einzelne immer erkranken können wie bei allen anderen Infektionen auch.

Denn dieses Virus wird ja nicht verschwinden und es lässt sich (wie alle anderen Viren auch) nicht nachhaltig durch Pandemiemaßnahmen zurückdrängen. Diese Pandemiemaßnahmen erkaufen nur teuer wertvolle Zeit um Überlastungen des Medizinsystems zu vermeiden. Zeit, die für Kinder und Jugendliche teurer erkaufte und gleichzeitig weniger wertvoll ist, wie für diejenigen, von denen wir jeweils abstammen. Die Begründung für Pandemiemaßnahmen, dass jeder Coronakranke oder -tote einer zu viel sei, darf nicht aus den Augen verlieren, dass ihr Schaden für Kinder und Jugendliche oft überwiegt und dass es immer nur um Aufschub und auf lange Sicht weniger um Vermeidung für diejenigen gehen kann, die sich noch nicht impfen lassen können: Unsere Kinder. Sie müssen durch gesellschaftliche Vorsicht der Erwachsenen geschützt werden und nicht anders herum. Und insbesondere für die Jugendlichen muss man auch vergleichen, wie langfristig nachhaltig beide Immunisierungsmodelle sind auch gegenüber zukünftigen Varianten, die mit Sicherheit einer schlanken Spikeimmunität eher entkommen werden als einer breiteren Immunität nach Konfrontation mit dem gesamten Virus

im jüngeren Alter. Die muss man auch in die Betrachtung einfließen lassen, wenn überlegt wird, welches Ereignis kurzfristig gefährlicher ist für diese Altersgruppe: Wiederholte Impfungen oder Infektionen.

### **Zwei schnell anzufassende Projekte könnten uns dabei helfen:**

- 1.) Ein berufspolitisches Projekt: Bisher ist in der deutschen Teststrategie vorgesehen, dass wir (auch leicht-)symptomatische Patienten primär mit einem PCR-Test testen. Nicht nur der Test selber ist dabei hochschwierig sondern auch die Folgen für die Familien (Quarantäne bis das Ergebnis eintrifft). Bei der Masse der zu erwartenden Kinder mit akuten Erkrankungen ist das im pädiatrischen Alltag immer weniger vermittelbar. Qualitätsgesicherte Schnellteste (z.B. abbot Panbio nasal) sind nicht perfekt aber man setzt sie am sinnvollsten ein, wenn Symptome beginnen und eine CoViD-19-Erkrankung in diesem Rahmen unwahrscheinlicher gemacht werden soll. Es leuchtet überhaupt nicht ein, dass mit Ende der bezahlten Bürgerschnellteste am 11.10.21 in der Pädiatrie die Ziffer 02402 für die PCR-Testabnahme nicht auch für Schnellteste (plus Sachkosten) abgerechnet werden dürfen mit ggf. einer Zweitabrechnung am selben Tag, falls ein PCR-Test bei positivem Ergebnis doch notwendig würde. Jede Testung nützt ja für die direkte Behandlung den Kindern und Jugendlichen zunächst nicht viel. Aber zu wissen, ob sie schon CoViD-19 hatten beinhaltet zumindest für 6 Monate einen Genesenenstatus, und da die Coronabestimmungen in Deutschland zunehmend auf Bevorzugung Genesener und Geimpfter hinausläuft und die Bedürfnisse der Kinder dabei mal wieder vergessen werden (hier sollten wir als bvkj noch viel lauter schreien!), sollten wir wenigstens mit diesem Hintergedanken CoViD-19 niederschwellig diagnostizieren können. Derzeit funktioniert oft noch die Frage nach den Selbsttesten, wenn denn die Gemeinschaftseinrichtungen offen haben. Aber auch das hat Lücken, die wir so verkleinern könnten. Und irgendwann werden auch die Selbstteste auslaufen wie dem nächst die Bürgerteste. Die höchste unabhängig geprüfte Sensitivität hat der abbot panbio Test (75%), die sich noch steigern lässt, wenn man symptomatische Patienten testet(6) und nur Patienten mit maßgeblicher Viruslast berücksichtigt. (In meiner Praxis hat er mich bei allen Doppeltesten in keinem einzigen Fall verlassen).
- 2.) Ein wissenschaftliches Projekt: Es gibt zunehmend Personen, die vor >6 Monaten infiziert waren und nun geimpft werden sollen und dies nicht wollen, sondern sich gezwungen sehen, weil sie ihren Genesenenstatus verlieren. Hierzu werden auch zunehmend Kinder und Jugendliche gehören. Für diese Gruppe sollte man eine prospektive Longitudinalstudie zur Dauer der Immunität auflegen: Alle 6 Monate bekommen sie einen Fragebogen zu evt. Kontakten und Reinfektionen und bekommen Blut abgenommen, das in ein Studienzentrum geschickt wird, in dem möglichst breit und sinnvoll Immunitätsparameter untersucht werden. Mit den Laborergebnissen bekommt der Proband einen Barcode, der ihn für weitere 6 Monate als genesen ausweist. Bei Kontakten u./o. Symptomen sollte er sich testen lassen. Zu diesem Zweck kann man ihn ja auch mit niedrigschwelligen Schnellselfsttesten ausstatten.

Dann werden wir uns in Zukunft zunehmend damit beschäftigen müssen, wie man über Durchbruchinfektionen spricht. Diese werden immer mehr in das Zentrum der Wahrnehmung kommen, je mehr Menschen geimpft sind und die Glaubwürdigkeit des Impfgedankens untergraben.(7) Denn sind 100% der impfbaren Menschen mit einer nicht 100% wirksamen Impfungen geimpft und bleiben dennoch Reservoir, an denen sie sich anstecken können

(unimpfbare Kinder), dann sind 100% aller Erkrankten Impfdurchbrüche. Deren Bedeutung in der Wahrnehmung wird also mit zunehmender Durchimpfung steigen. Gleichzeitig werden wir praktisch bei geöffneten Schulen und Kindergärten im kommenden Winter infektiologisch sehr viel zu tun bekommen. Denn neben den durch den in Deutschland ausgeprägten Kinderlockdown aufgeschobenen CoViD-19 Erkrankungen bei Kindern werden nun auch die ganzen anderen Viruserkrankungen nachgeholt werden,(8) die auch in normalen Wintern die deutsche Pädiatrie regelmäßig an den Rand der Leistungsfähigkeit bringen, ohne dass dies bisher gesellschaftliche Pandemiemaßnahmen zur Folge gehabt hätte.

## Literatur

1. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, 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. *The Lancet* 2021; 0.
2. Wadman M: A grim warning from Israel: Vaccination blunts, but does not defeat Delta. *Science | AAAS*. 2021. <https://www.sciencemag.org/news/2021/08/grim-warning-israel-vaccination-blunts-does-not-defeat-delta> (zugegriffen 29. August 2021)
3. Robert Koch-Institut: Welche Impfquote ist notwendig, um CoViD-19 zu kontrollieren? *Epidemiol Bull* 2021; 27/2021: 3–15.
4. Gazit S, Shlezinger R, Perez G, u. a.: Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections. *MedRxiv Prepr* 2021; : 2021.08.24.21262415.
5. Wadman M: Having SARS-CoV-2 once confers much greater immunity than a vaccine—but no infection parties, please. *Science* 2021; .
6. Khandker SS, Nik Hashim NHH, Deris ZZ, Shueb RH, Islam MA: Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Test Kits for Detecting SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis of 17,171 Suspected COVID-19 Patients. *J Clin Med* 2021; 10: 3493.
7. McMorrow M: Improving communications around vaccine breakthrough and vaccine effectiveness. 2021 Juli 29.
8. Foley DA, Phuong LK, Peplinski J, u. a.: Examining the interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Western Australia. *Arch Dis Child* 2021; : archdischild-2021-322507.