



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Bundesverfassungsgericht
Erster Senat
- Der Vorsitzende -
Schlossbezirk 3
76131 Karlsruhe



G7 GERMANY
2022

Dr. Antje Draheim
Staatssekretärin

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

TEL +49 (0)228 99 441-1040
FAX +49 (0)228 99 441-4904
E-MAIL poststelle@bmg.bund.de

Bonn, den 2. Februar 2022

vorab per Telefax 0721 / 9101-382

sowie per E-Mail: afaulstich@bundesverfassungsgericht.de

Betreff: Verfahren über die Verfassungsbeschwerde gegen Artikel 1 Nummer 4 und Nummer 9 a) aa) des Gesetzes zur Stärkung der Impfprävention gegen Covid-19 und zur Änderung weiterer Vorschriften im Zusammenhang mit der Covid-19-Pandemie vom 10. Dezember 2021 (BGBl S. 5161, 5164-5166) nebst Antrag auf Erlass einer einstweiligen Anordnung

Bezug: Ihr Schreiben vom 26. Januar 2022 zum Aktenzeichen 1 BvR 2649/21

Sehr geehrter Herr Präsident Prof. Dr. Harbarth,

zu den in dem Schreiben vom 26. Januar 2022 zum Aktenzeichen 1 BvR 2649/21 aufgeführten Fragen äußert sich das Bundesministerium für Gesundheit namens der Bundesregierung wie folgt:

Die Einschätzungen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) sowie des Robert Koch-Instituts (RKI), die als sachkundige Dritte zu den in dem Schreiben aufgeworfenen Fragen Stellung beziehen, sind der Bundesregierung bekannt.

Die fachlichen Einschätzungen des PEI sowie des RKI waren auch Grundlage des Gesetzentwurfs „Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Impfprävention gegen COVID-19 und zur Änderung weiterer Vorschriften im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie“ (BT-Drs. 20/188).

Das RKI ist als Public-Health-Institut die zuständige Behörde für wissenschaftliches Arbeiten und Forschen in verschiedenen Bereichen der Gesundheit in Deutschland. Auf der Grundlage bewährter Ansätze sowie moderner Methoden werden im RKI komplexe gesundheitliche Fragen erörtert und mit der Öffentlichkeit geteilt. Gerade im Rahmen der COVID-19-Pandemie konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des RKI u.a. im Bereich der Impfsurveillance und der Infektionsdaten verlässliche, epidemiologische Daten und Modellierungen zum neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 erarbeiten. Das RKI kann dadurch die Politik bei Entscheidungen evidenzbasiert beraten.

Die Einschätzungen des RKI / PEI zu beispielsweise der COVID-19-Impfung hochaltriger Menschen oder von immunsupprimierten Personen spiegeln sich auch in den COVID-19-Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) wieder. Die STIKO ist ein unabhängiges Expertengremium. Sie entwickelt Impfempfehlungen für Deutschland und berücksichtigt dabei nicht nur deren Nutzen für das geimpfte Individuum, sondern auch für die gesamte Bevölkerung. Die STIKO orientiert sich dabei an den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die Empfehlungen der STIKO gelten als medizinischer Standard.

Im Übrigen sieht die Bundesregierung mit Blick auf die Einschätzungen des PEI sowie des RKI von einer eigenen Stellungnahme zu den in dem Schreiben aufgeworfenen Fragen ab.

Mit freundlichen Grüßen

Aubi Drakem



Der Präsident

Robert Koch-Institut | Nordufer 20 | 13353 Berlin

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Lothar H. Wieler

Bundesverfassungsgericht
– Erster Senat –
Schlossbezirk 3
76131 Karlsruhe

vorab per E-Mail: afaulstich@bundesverfassungsgericht.de

**Stellungnahme zum Ihrem mit Schreiben vom 26.01.2022 übermittelten
Fragenkatalog– 1 BvR 2649/21**

02.02.2022

Unser Zeichen:
1.11.05/0009#0197

Ihr Zeichen:
1 BvR 2649/21

Sehr geehrte Damen und Herren,

Ihre Nachricht vom:
26.01.2022

zu den mit Schreiben vom 26.01.2022 übersandten Fragen nehmen wir wie folgt
Stellung:

- 1. Inwiefern trifft die Annahme aktuell (noch) zu, dass hochaltrige
Menschen und Personen mit akuten oder chronischen Grundkrankheiten
ein deutlich erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Krankheitsverläufe
haben?***

Robert Koch-Institut
zentrale@rki.de
Tel.: +49 (0)30 18754-0
Fax: +49 (0)30 18754-2328
www.rki.de

Berichterstattung/
Bearbeitung von:
Bettina Hanke

Durchwahl: -3720
E-Mail: HankeB@rki.de

Besucheranschrift:
Nordufer 20
13353 Berlin

Das Robert Koch-Institut
ist ein Bundesinstitut
im Geschäftsbereich des
Bundesministeriums für
Gesundheit.

Es gibt eine Reihe von individuellen Risikofaktoren, die sich negativ auf die Schwere der Erkrankung und den Krankheitsverlauf auswirken. Das zunehmende Alter ist der unabhängige Faktor, der mit Abstand die höchste Risikoerhöhung mit sich bringt (10, 13). In einer systematischen Analyse des RKI, wurde im Januar 2021 untersucht, welche Vorerkrankungen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 einhergehen. Darin wird berichtet, dass für jüngere Menschen (< 60 Jahre) auch bei Vorliegen einer Vorerkrankung die Wahrscheinlichkeit an COVID-19 zu sterben deutlich niedriger ist als bei älteren Menschen, unabhängig davon, ob sie vorerkrankt sind oder nicht (10).

Aktuell zeigen die IfSG-Melddaten, dass, obwohl die 7-Tage-Inzidenz in den Altersgruppen >60 Jahre wesentlich geringer ist als in den jüngeren Altersgruppen, die Hospitalisierungsinzidenz in den Altersgruppen > 60 Jahre



dagegen deutlich höher liegt. Das deutet auf ein weiterhin erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf mit zunehmendem Alter hin.

In der Altersgruppe der hospitalisierten über 80-Jährigen traten in den letzten Wochen ähnlich hohe absolute Fallzahlen auf, wie in der Altersgruppe der hospitalisierten 60- bis 79-Jährigen, dennoch haben Personen in der Altersgruppe der über 80-Jährigen nach wie vor das höchste Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf während einer COVID-19-Infektion, der dann auch zur Hospitalisierung führen kann (siehe Abbildung 1). Weiterhin ist in Abbildung 1 zu erkennen, dass abgesehen von den Kleinkindern (Altersgruppe 0-4 Jahre) die 7-Tage-Hospitalisierungsinzidenz über weitere Zeiträume aufsteigend mit den Altersgruppen verläuft (11).

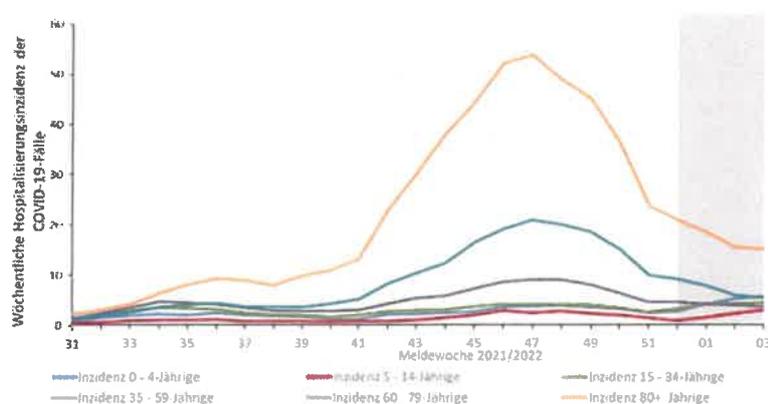


Abbildung 1: Wöchentliche Inzidenz der hospitalisierten COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppen ab MW 31/2021 (Datenstand 26.01.2022, 00:00 Uhr). Für den grau markierten Bereich ist noch mit Nachübermittlungen in erheblichem Umfang und damit mit einer Erhöhung der Inzidenz zu rechnen.

Die im Rahmen der SARI (Severe Acute Respiratory Infections) Surveillance erhobenen Daten bestätigen den Zusammenhang von Alter mit einer schweren akuten Atemwegsinfektionen und einer COVID-19-Erkrankung (COVID-SARI), die im Krankenhaus behandelt wurden (11).

Erste internationale Daten zum Vergleich des Risikos für einen schweren Verlauf zwischen den Variants of Concern Delta und Omikron, deuten darauf hin, dass auch weiterhin das Hospitalisierungsrisiko mit zunehmendem Alter steigt (12). In dieser Studie aus Norwegen, sinkt die Hospitalisierungsrate beim Vergleich zwischen Delta und Omikron, aber die Hospitalisierungsrate ist in den hohen Altersgruppen > 60 Jahre weiterhin deutlich höher als in den jüngeren Altersgruppen.



Analysen zum spezifischen Einfluss von akuten und chronischen Grunderkrankungen auf das Risiko für einen schweren Verlauf auch bei Infektion mit Omikron sind dem RKI bisher nicht bekannt. Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) geht davon aus, dass Menschen mit den beschriebenen Grunderkrankungen auch weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben (14).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die o.g. Annahme, dass ältere Menschen und Menschen mit akuten und chronischen Grunderkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben, zutrifft.

2. Inwiefern trifft die Annahme aktuell (noch) zu, dass bestimmte Personengruppen weniger gut auf eine COVID-19-Impfung ansprechen und deshalb ein höheres Risiko tragen, sich - trotz Impfung - mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 zu infizieren?

Wie bei jeder Impfung, existieren auch im Falle der Impfung gegen COVID-19 Personengruppen, die weniger gut auf die Impfung ansprechen als die Allgemeinbevölkerung. Hierzu zählen z.B. Personen mit Immundefizienz, d.h. Personen, die an einer Erkrankung leiden, die mit einer eingeschränkten Immunantwort einhergeht oder die mit Medikamenten behandelt werden, die zu einer Einschränkung der Immunantwort führen. Die Wirksamkeit der COVID-19-Impfung in dieser Personengruppe wurde in einer Reihe von epidemiologischen Studien untersucht (1-3). Diese Studien schlossen PatientInnen mit unterschiedlichen Ursachen einer Immundefizienz sowie unterschiedlicher immunsupprimierender Medikation ein, darunter PatientInnen mit Organtransplantation, Asplenie, chronischer Niereninsuffizienz, rheumatischen sowie anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen sowie Krebserkrankungen. Exemplarisch seien hier zwei in Israel durchgeführte Studien aufgeführt, in denen die Wirksamkeit des Impfstoffs Comirnaty (BionTech/Pfizer) gegen SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19-Erkrankung untersucht wurde (1, 2). In den Studien war die Wirksamkeit der Impfung bei Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz für den Endpunkt laborbestätigte Infektion im Vergleich zu immungesunden Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern verringert (je nach Studie von 94% auf 90% bzw. von 90% auf 71%). Teilweise noch ausgeprägter war die Reduktion der Wirksamkeit in Bezug auf den Endpunkt COVID-19 (je nach Studie von 97% auf 87% bzw. von 94% auf 75%). In einer weiteren, in den USA durchgeführten Studie wurde die Wirksamkeit der Impfstoffe Comirnaty und Spikevax (Moderna) bei der Verhinderung von COVID-19-bedingten Hospitalisierungen (Krankenhauseinweisungen) untersucht (3). Diese war bei Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz (darunter auch



KrebspatientInnen) im Vergleich zu immungesunden Patientinnen und Patienten deutlich vermindert (von 91,3% auf 59,2%). Diese Konstellation (d.h. eine verminderte Effektivität der Impfung bei Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz) hat sich auch unter Dominanz der Omikron-Variante nicht verändert. So zeigte bspw. eine in den USA durchgeführte Studie, in der die Effektivität von Spikevax bei der Verhinderung von Omikron-Infektionen untersucht wurde, bei Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz eine deutlich verringerte Impfeffektivität (von 63,6% auf 11,5%).

Die vorliegenden Studien zeigen, dass bestimmte Personengruppen (z.B. Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz) ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung verringertes Ansprechen auf die COVID-19-Impfung aufweisen, welches sich als verringerte Effektivität der Impfung in Bezug auf verschiedene Endpunkte bei Vorliegen verschiedener Varianten des SARS-CoV-2-Virus darstellt. Diese Personen tragen damit ein erhöhtes Risiko, sich trotz Impfung mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 zu infizieren.

Zusammengefasst trifft damit die o.g. Annahme zum erhöhten Risiko bei bestimmten Personengruppen nach wie vor zu.

3. Inwiefern trifft die Annahme aktuell (noch) zu, dass sich geimpfte und genesene Personen seltener mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizieren und sie, wenn sie trotz Impfung infiziert werden, weniger bzw. für einen kürzeren Zeitraum infektiös sind?

Aktuell bestimmt die Omikron-Variante des SARS-CoV-2 Virus in Deutschland das Infektionsgeschehen. Vor diesem Hintergrund wird nachfolgend v.a. auf die Omikron-Variante Bezug genommen. Erste Erkenntnisse zur Impfstoffwirksamkeit gegen die Omikron-Variante zeigen, dass ab etwa 15 Wochen nach der Grundimmunisierung (d.h. der Gabe von zwei Impfstoffdosen) die Wirksamkeit gegenüber symptomatischen Erkrankungen aufgrund von Omikron-Infektionen so stark reduziert ist, dass nicht mehr von einem ausreichenden Schutz vor Erkrankung ausgegangen werden kann (4). Nach einer Auffrischimpfung mit dem Comirnaty-Impfstoff (BioNTech Pfizer) wurde in derselben Studie eine gute Wirksamkeit (ca. 70 %) gegenüber symptomatischen Infektionen mit der Omikron-Variante berichtet (4). Zusätzlich zeigte eine Studie aus Dänemark, dass es nach Auffrischimpfung zu einer Reduktion der Übertragungen von Omikron-Infektionen kommt (5). Aus diesen Daten kann geschlussfolgert werden, dass es nach Gabe von drei Impfstoffdosen zu einer Reduktion des Infektionsrisikos und damit auch des Transmissionsrisikos kommt. Welches Ausmaß diese Transmissionsreduktion bei dreifach geimpften Personen unter Omikron hat, ist derzeit unbekannt. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass sich Menschen nach Kontakt mit SARS-CoV-2 trotz



vollständiger Grundimmunisierung und Auffrischimpfung noch infizieren und dabei auch Viren ausscheiden können. Erste Daten aus der oben genannten Studie (4) deuten zudem darauf hin, dass der Impfschutz über die Zeit nachlässt, und die Wahrscheinlichkeit sich trotz Impfung zu infizieren zunimmt.

Studien zur Übertragbarkeit der Omikron-Variante durch genesene Personen liegen noch nicht vor, der Schutz vor jeglicher bzw. asymptomatischer Infektion nach Genesung kann aber als Richtwert für die Bewertung des Schutzes vor Virusübertragung herangezogen werden. Die vorliegenden Studien zeigen, dass es unter dominanter Zirkulation der Omikron-Variante bei zuvor Infizierten (und Ungeimpften) häufig zu Reinfektionen kommt (6). Daten der britischen SIREN-Studie (4) weisen darauf hin, dass Genesene unter diesen Bedingungen nur noch eine Schutzwirkung von ca. 40% gegenüber Reinfektionen aufweisen. Der Schutz von 40% bezieht sich auf die Verhinderung jeglicher (d.h. symptomatischer und asymptomatischer) Infektionen. In einer weiteren Studie, die die Schutzwirkung gegenüber Reinfektionen mit verschiedenen Virusvarianten verglich, hatten Genesene gegenüber Omikron-Reinfektionen nur einen Schutz von ca. 60%, während es gegenüber Delta-Reinfektionen mehr als 90% waren (7).

Die genannten Studien zu Genesenen beziehen sich auf Personen, deren Genesenenstatus überwiegend auf frühere Infektionen mit der Deltavariante zurückzuführen ist. Sie belegen ein im Vergleich zur Deltavariante deutlich stärkeres Potential der Omikron-Variante, den Immunschutz zu umgehen. Über das Ausmaß und die Dauer des Schutzes nach einer Infektion mit der Omikron-Variante (Vorinfektion mit der Omikron-Variante und Risiko der Reinfektion mit der Omikron-Variante) liegen aktuell noch keine Daten vor, dies gilt auch für Reinfektionen mit der Deltavariante (Vorinfektion mit der Omikron-Variante und Risiko der Reinfektion mit der Deltavariante).

Zusammengefasst trifft die o.g. Annahme aktuell noch zu.

4. Inwiefern kann eine COVID-19-Impfung die Wahrscheinlichkeit verringern, sich mit künftig auftretenden Varianten des Coronavirus SARS-CoV-2 zu infizieren?

Keine der bisher aufgetretenen Varianten von SARS-CoV-2 weist bzw. wies Eigenschaften auf, die zu einem kompletten Verlust der Wirksamkeit der in Deutschland verfügbaren Impfstoffe führten. Insbesondere die Effektivität bei der Verhinderung von schweren Verlaufsformen der SARS-CoV-2 Infektion (z.B. Hospitalisierungen) war bzw. ist im Vergleich zum Wildtyp bei Varianten bislang nur wenig abgeschwächt und liegt bzw. lag bei 80-90% (8, 9), während die Effektivität gegen jegliche Infektion bereits bei der Deltavariante und deutlicher bei der Omikron-Variante nachgelassen hat, jedoch durch die Auffrischimpfung



im Beobachtungszeitraum von 10 Wochen erneut auf 50-60 % gehoben werden konnte (4). Dazu, ob dies auch bei allen zukünftig auftretenden Varianten so sein wird, ist evidenzbasiert keine Aussage möglich.

Mit freundlichen Grüßen

L. H. Wieler

Anlage

- Dieses Schreiben wurde maschinell erstellt und ist auch ohne Unterschrift gültig. -



Anlage

Quellen:

- (1) Barda N, Dagan N, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. Reply. *The New England journal of medicine* 2021;384(20).
- (2) Chodick G, Tene L, Rotem RS, Patalon T, Gazit S, Ben-Tov A, et al. The effectiveness of the TWO-DOSE BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data. *Clinical Infectious Diseases*. 2021
- (3) Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, Casey JD, et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. Preprint; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.08.21259776v1>
- (4) UK Health Security Agency: [SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 34](#)
- (5) Lyngse et al.: SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households. Preprint. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.27.21268278v1>
- (6) Ferguson et al.: Hospitalisation risk for Omicron cases in England. Imperial College London (22-12-2021)
- (7) Altarawneh et al.: Protection afforded by prior infection against SARS-CoV-2 infection with the Omicron variant. Preprint. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.05.22268782v1>
- (8) Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S, Külper-Schiek W, Pilic A, Reda S, Scholz S, Wichmann O: Efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection: interim results of a living systematic review, 1 January to 14 May 2021. *Euro Surveill*. 2021; 26 (28): pii=2100563.
- (9) Harder T, Külper-Schiek W, Reda S, Treskova-Schwarzbach M, Koch J, Vygen-Bonnet S, Wichmann O. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection with the Delta (B.1.617.2) variant: second interim results of a living systematic review and meta-analysis, 1 January to 25 August 2021. *Euro Surveill*. 2021 Oct;26(41):2100920. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.41.2100920.
- (10) Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heining U, Kling K, Littmann M, Meerpohl J, Meyer H, Mertens T, Schmid-Küpke N, Scholz S, Terhardt M, Treskova-Schwarzbach M, Überla K, van der Sande M, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann U, Wild V, von Kries R: Beschluss der STIKO zur 1. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung, *Epid Bull* 2021;2:3 -71, DOI 10.25646/7820.2



- (11) Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), 27.01.2022 – AKTUALISIERTER STAND FÜR DEUTSCHLAND, Robert Koch-Institut, 27.01.2022, Berlin
- (12) Veneti, Lamprini and Bøås, Håkon and Bråthen Kristoffersen, Anja and Stålcrantz, Jeanette and Bragstad, Karoline and Hungnes, Olav and Storm, Margrethe Larsdatter and Aasand, Nina and Rø, Gunnar and Starrfelt, Jostein and Seppälä, Elina and Kvåle, Reidar and Vold, Line and Nygård, Karin and Buanes, Eirik Alnes and Whittaker, Robert: Reduced risk of hospitalisation among reported COVID-19 cases infected with the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 variant compared with the Delta variant, Norway, December 2021 to January 2022, *Eurosurveillance*, 27, 2200077 (2022), doi: [10.2807/1560-7917.ES.2022.27.4.2200077](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.4.2200077)
- (13) Schilling, J., Tolksdorf, K., Marquis, A. *et al.* Die verschiedenen Phasen der COVID-19-Pandemie in Deutschland: Eine deskriptive Analyse von Januar 2020 bis Februar 2021. *Bundesgesundheitsbl* 64, 1093–1106 (2021). Doi: 10.1007/s00103-021-03394-x
- (14) European Centre for Disease Prevention and Control; Latest risk assessment: further spread and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the EU/EEA, 27 January 2022, Stand: 27. Januar 2022, <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>



Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

Bundesverfassungsgericht
Erster Senat
- Der Vorsitzende -
Schlossbezirk 3
76131 Karlsruhe

Per E-Mail vorab an:
afaulstich@bundesverfassungsgericht.de

Der Präsident

Telefon: +49 (0) 6103 77-1000
Fax: +49 (0) 6103 77-1240
E-Mail: Leitung@pei.de
De-Mail: pei@pei.de-mail.de

Unser Zeichen: N2.00.01.01/0019#0703

02.02.2022

Verfassungsbeschwerde gegen Artikel 1 Nr. 4 und Nr. 9 a) aa) des Gesetzes zur Stärkung der Impfprävention gegen Covid-19 und zur Änderung weiterer Vorschriften im Zusammenhang mit der Covid-19-Pandemie vom 10. Dezember 2021 (BGBl I S. 5161, 5164-5166)

Antrag auf Erlass einer einstweiligen Anordnung

Ihr Schreiben vom: 26.01.2022 Aktenzeichen: 1 BvR 2649/21

Anlage(n): 11

Sehr geehrte Damen und Herren,

um den Hintergrund der Beantwortung Ihrer folgenden Fragen zu erläutern, erlaube ich mir zunächst, die Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts zusammenzufassen:

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel eine Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). Das Institut mit Sitz in Langen bei Frankfurt am Main erforscht und bewertet biomedizinische Human-Arzneimittel und immunologische Tierarzneimittel und lässt diese Arzneimittel zu. Es ist für die Genehmigung klinischer Prüfungen sowie die Pharmakovigilanz (Erfassung und Bewertung möglicher Nebenwirkungen) zuständig. Die staatliche Chargenprüfung, wissenschaftliche Beratung und Inspektionen gehören zu den weiteren Aufgaben des Instituts. Unverzichtbare Basis für die vielseitigen Aufgaben ist die eigene experimentelle Forschung auf dem Gebiet der Biomedizin und der Lebenswissenschaften. Das PEI mit seinen rund 900 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern nimmt zudem Beratungsfunktionen im nationalen (Bundesregierung, Länder) und internationalen Umfeld (Weltgesundheitsorganisation, Europäische Arzneimittelagentur, Europäische Kommission, Europarat und andere) wahr.

Zu den aufgeführten Fragen nimmt das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wie folgt Stellung.





Frage a I) Inwiefern trifft die Annahme aktuell (noch) zu, dass hochaltrige Menschen und Personen mit akuten oder chronischen Grundkrankheiten ein deutlich erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Krankheitsverläufe haben?

Für die bisher zirkulierenden Varianten des SARS-Coronavirus-2 (CoV-2) wurde gezeigt, dass Menschen mit Vorerkrankungen und hochaltrige Menschen ein höheres Risiko für schwere Krankheitsverläufe aufweisen. Für die derzeit zirkulierende Omikron-Variante liegen noch keine robusten Daten vor. Die aktuellen Publikationen beschreiben den milderen Verlauf der Omikron-Infektion gegenüber einer Delta-Infektion. An dieser Stelle sei auch auf die Ausführungen des RKI verwiesen.

Frage a II) Inwiefern trifft die Annahme aktuell (noch) zu, dass bestimmte Personengruppen weniger gut auf eine COVID-19-Impfung ansprechen und deshalb ein höheres Risiko tragen, sich - trotz Impfung - mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 zu infizieren?

Im Rahmen der Zulassung der Impfstoffe wurden bisher Daten präsentiert, die die Wirksamkeit einschließlich des Schutzes vor einer Infektion gegen die ursprüngliche Wuhan-Virusvariante oder gegen früh zirkulierende CoV-2-Varianten wie die Alpha-Variante zeigen. Diese Daten wurden vor dem Auftreten und der Zirkulation der Delta- und Omikron-Variante erhoben. Bisher wurden im Rahmen der Zulassung keine aktuelleren Daten eingereicht.

In Bezug auf die Frage, ob es immer noch bestimmte Personengruppen gibt, die nicht gut auf die Impfung ansprechen, sind nach wie vor immunsupprimierte Transplantatempfänger und Personen mit Krebserkrankung zu nennen. Im Rahmen der Zulassung gibt es keine spezifische Klassifizierung, welche Erkrankungen zu einer besonderen Gefährdung führen. Es gibt jedoch diverse Publikationen, die von der STIKO in ihrer wissenschaftlichen Begründung zur Empfehlung einer Booster-Impfung zusammengefasst wurden. Allerdings gibt es keinen aktuelleren Kenntnisstand im Hinblick auf die Omikron-Variante. Nach einer dritten Impfdosis haben nicht alle geimpften Personen Antikörper gegen den Impfstamm gebildet. Das Alter ist dabei per se nicht ein ausschlaggebender Faktor dafür, ob die Impfung eine Immunantwort hervorruft. An dieser Stelle sei auch auf die Ausführungen des RKI verwiesen.



Frage b I) Inwiefern trifft die Annahme aktuell (noch) zu, dass sich geimpfte und genesene Personen seltener mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizieren und sie, wenn sie trotz Impfung infiziert werden, weniger bzw. für einen kürzeren Zeitraum infektiös sind?

Die derzeit vorherrschende SARS-CoV-2-Variante ist die sog. Omikron-Variante. Studien zeigten, dass die Schutzwirkung der Impfung bei Zweifach-Geimpften gegenüber der Schutzwirkung einer Infektion jeglicher Schwere durch die Omikron-Variante im Vergleich zum Schutz gegenüber den anderen Varianten deutlich vermindert ist. So wurde bspw. für den mRNA-Impfstoff von Moderna (mRNA-1273) im Rahmen einer umfangreichen Studie, die in Kalifornien durchgeführt wurde (Preprint¹, Tseng et al., 2022, Anlage 1), gefunden, dass die Wirksamkeit nach 2 Dosen gegenüber der Delta-Variante im Zeitraum von 14-90 Tagen nach der zweiten Impfung bei 79,8% VE (vaccine efficacy) lag, gegenüber der Omikron-Variante jedoch nur bei 42,8%. Nach der dritten Impfung (Boosterimpfung) lagen die Werte für die Delta-Variante bei 92,9% und für die Omikron-Variante bei 67,9%. Allerdings wurde mit der Zeit ein Nachlassen der Wirksamkeit insbesondere hinsichtlich einer Infektion mit der Omikron-Variante beobachtet. So lag in dieser Studie die Wirksamkeit nach 113 Tagen nach der dritten Impfung bei 49,5% (Preprint, Tseng et al., 2022, Anlage 1).

Hinsichtlich der Vermeidung schwerer COVID-19-Verläufe mit Notwendigkeit der Behandlung im Krankenhaus (Hospitalisierung) zeigte die Studie nach einer Zweifachimpfung bei der Delta-Variante eine Wirksamkeit von 98,5% und bei der Omikron-Variante von 74,8%. Nach der dritten Impfung (Boosterimpfung) wurde hinsichtlich der Vermeidung einer Hospitalisierung für beide Varianten eine Wirksamkeit von über 98% beobachtet (Preprint, Tseng et al., 2022, Anlage 1).

Vergleichbare Ergebnisse wurden in einer Studie des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) beschrieben (Thompson et al., 2022, Anlage 2), auch unter Einbeziehung des mRNA-Impfstoffs bnt162b2 (entspricht Comirnaty von BioNTech/Pfizer).

Eine umfangreiche Zusammenstellung der *In-vitro*-Neutralisationsaktivität gegenüber der Omikron-Variante von Seren, die nach Impfung mit unterschiedlichen COVID-19-Impfstoffen abgenommen wurden, wurde kürzlich als Preprint veröffentlicht (Netzl et al., 2022, Anlage 3). Bei zweifach geimpften Personen wurde ein mehr als 19-fach geringerer Titer SARS-CoV-2-neutralisierender Antikörper im *In-vitro*-Neutralisationsassay gegenüber der Omikron-Virusvariante im Vergleich zum Titer neutralisierender Antikörper gegenüber dem

¹ Ein Preprint ist eine Vorab-Publikation, die zwar schon der (Fach-)Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt, aber noch nicht in einem Peer-Review-Verfahren von anderen Experten des Wissenschaftsfeldes begutachtet wurde



Wildtyp-Virus festgestellt. Bis zu einem Monat nach der dritten Impfung mit einem mRNA-Impfstoff oder nach einer früheren Infektion und anschließender zweimaliger Impfung war der Neutralisationstiterabfall gegenüber der Omikron-Variante etwa 7-fach geringer. Diese im Vergleich zur Zweifachimpfung geringere Reduktion des Titers über die Zeit und die etwas höheren Omikron-spezifischen Titer nach der dritten Impfung zeigen den Nutzen einer Auffrischungsimpfung (Netzl et al., 2022, Anlage 3).

Es wurden bisher wenige Studien veröffentlicht, welche die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe im Hinblick auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 (im Gegensatz zu einer COVID-19-Erkrankung) untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studien sind nachfolgend kurz skizziert:

- Gegenüber dem Ursprungsvirus (Wuhan-Stamm) konnte in einer Studie an acht Studienzentren in den USA nach vollständiger Grundimmunisierung eine 90%ige Wirksamkeit der mRNA-Impfstoffe gegen eine Infektion ermittelt werden. Eine Zuordnung zu einer SARS-CoV-2-Variante wurde nicht vorgenommen (Thompson et al., 2021, Anlage 4).
- In einer weiteren Studie in den USA konnte gegenüber der Delta-Variante des SARS-CoV-2-Virus eine 80%ige Wirksamkeit bezüglich des Schutzes vor einer Infektion durch mRNA-Impfstoffe festgestellt werden (Fowlkes et al., 2021, Anlage 5).
- In einer in Indien durchgeführten Studie, die während der vorherrschenden Zirkulation der Delta-Variante durchgeführt wurde, wurde eine Wirksamkeit hinsichtlich Infektion von 83% nach vollständiger Impfung mit Inaktivatimpfstoff bzw. adenoviralem Vektorimpfstoff (2 Dosen) beschrieben (Singh et al., 2021, Anlage 6).
- In einer Studie an medizinischem Personal in Großbritannien wurde eine 85%ige Wirksamkeit einer vollständigen Impfung (2 Dosen) des mRNA-Impfstoffs der Firma BioNTech/Pfizer zum Schutz vor einer Infektion mit der Alpha-Variante bestimmt (Hall et al., 2021, Anlage 7).

Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass auch gegen die derzeit zirkulierende Omikron-Variante durch eine Auffrischungsimpfung (Booster) eine Schutzwirkung vor einer Infektion bzw. COVID-19 jeden Schweregrades erzielt werden kann, insbesondere jedoch vor schweren Verläufen, die eine Hospitalisierung erforderlich machen würden.

Frage b II) Inwiefern trifft die Annahme aktuell (noch) zu, dass sich geimpfte und genesene Personen seltener mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infizieren und sie, wenn sie trotz Impfung infiziert werden, weniger bzw. für einen kürzeren Zeitraum infektiös sind?

- Ein entscheidender Faktor für die Infektiosität von Personen ist die sog. Viruslast, also die Anzahl infektiöser Viruspartikel, im Nasen-Rachenraum der geimpften Personen. Da durch die COVID-19-Impfung keine sterile Immunität hervorgerufen wird, produzieren ggf. auch Geimpfte, auch wenn sie nicht symptomatisch erkranken, Viren und können diese auf Kontaktpersonen übertragen. Insbesondere bei Infektionen trotz Impfung oder nach Genesung von COVID-19 mit der derzeit am weitesten verbreiteten Omikron-Variante werden häufig sehr hohe Viruslasten bei den Betroffenen beobachtet. Im Falle der Delta-Variante konnte beobachtet werden, dass bei Infektionen trotz Impfung vergleichbare Viruslasten wie bei Ungeimpften vorliegen können. Allerdings kommt es bei Geimpften zu einer rascheren Eliminierung der Infektion (Chia et al., 2021, Anlage 8; Bertolini et al., 2021, Anlage 9 und Singanayagam et al., 2022, Anlage 10).
- Allerdings sind die Daten zur Höhe der Viruslast bei Geimpften widersprüchlich. Eine jüngst publizierte Studie beschreibt, dass die nachweisbaren Virustiter im Nasen-Rachenraum bei einer Infektion von geimpften Personen deutlich geringer sind als bei einer Infektion von ungeimpften Personen. Diese Ergebnisse wurden für die Delta- und die Omikron-Variante des SARS-CoV-2 erhoben (Puhach et al., 2022, Anlage 11).
- Eine solche raschere Eliminierung der Infektion ist zwar auch für die Omikron-Variante anzunehmen, allerdings liegen dazu derzeit noch keine robusten publizierten Daten vor. Eine initiale, noch nicht begutachtete Studie zeigte gleiche Viruslast nach Reinfektion von Delta- oder Omikron-infizierten Personen (Puhach et al., 2022, Anlage 11). Diese Studie berichtet auch, dass die nachweisbaren Virustiter bei infizierten, vorher geimpften Personen signifikant geringer sind als die Titer bei nicht-geimpften infizierten Personen und die Beseitigung der Viruslast bei Geimpften deutlich schneller erfolgte.

Frage c) Inwiefern kann eine COVID-19-Impfung die Wahrscheinlichkeit verringern, sich mit künftig auftretenden Varianten des Coronavirus SARS-CoV-2 zu infizieren?

Die „affinity maturation“ (somatische Hypermutation) ermöglicht es, dass insbesondere nach mehrfachen Impfungen in den dafür erforderlichen Zeitabständen auch gegen die derzeit zirkulierenden Varianten ein Immunschutz aufgebaut wird. Hinzu kommt, dass bei den derzeit zirkulierenden Varianten die Zielstrukturen für die zelluläre Immunität nahezu un-

verändert sind. Unter Einbeziehung dieser beiden Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass derzeit geimpfte und geboosterte Personen deutlich besser vor einer Infektion mit schwerem Verlauf geschützt sind als naive (ungeimpft/nicht infiziert) Personen. Prognosen über kommende Varianten sind selbstverständlich spekulativ, da die Eigenschaften möglicher zukünftiger Virus-Varianten nicht bekannt sind.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. K. Cichutek