Rationale einer dritten SARS-CoV-2-Impfung

Eine Übersicht über die aktuelle wissenschaftliche Datenlage -- Autor: A. Gillissen

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt COVID-19-Auffrischungsimpfungen nur für Patienten mit Immundefekten. Doch die Gesundheitsministerkonferenz hat eine Booster-Kampagne für alle vulnerablen Personengruppen gestartet. Wie sinnvoll ist die 3. Impfung? Ein Überblick:

Die Delta-Variante (B.1.617.2) des SARS-CoV-2-Virus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) verursacht aufgrund einer höheren Ansteckungsfähigkeit gegenüber den früheren Varianten weltweit eine erneute Zunahme von Coronavirus-Infektionen und ist auch für den Anstieg von Coronavirus-bedingten Erkrankungen (COVID-19) verantwortlich. Mittlerweile (Stand 09/2021) ist es die prädominierende Virusvariante nicht nur in Indien, Großbritannien und den USA, sondern auch in Deutschland. Dies führte zu den Fragen

- nach der Impfeffektivität gegen Delta, die für die Impfstoffe BNT162b2 (Pfizer-BioNtech) und ChAdOx1 (Oxford-AstraZeneca) 93,7% (95%-CI, 91,6–95,3) bzw. 88,0% (95%-CI 85,0–90,1) beträgt [1]
- nach Methoden, wie die Impfantwort noch zusätzlich zu verbessert werden können.

Ist eine weitere Boosterimpfung gegen COVID-19 erforderlich? Die Studienlage dazu ist dünn.

Barrière et al. [2] spezifizierten für die Risikogruppe der Patienten mit einer therapierten Krebserkrankung, die einen niedrigen oder gar keinen Anstieg von SARS-CoV-2-IgG-Antikörpern aufweisen, drei Strategien, wie eine bessere Immunisierung erreicht werden könnte:

1. Dritte Dosis: Die Annahme eines zusätzlichen Impfschutzes durch eine weitere Booster-Impfung basiert auf Daten von Influenza-Auffrischungsimpfungen. Insbesondere Patienten mit einer niedrigen oder fehlenden humoralen Immunantwort wären Kandidaten für diese Strategie. Doch die Impfantwort fällt trotz Boostervakzinierung bei Patienten mit einer hämatologischen Krebserkrankung und einer Anti-CD20-Therapie, aber auch bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis und einer Rituximab-Behandlung immer noch vergleichbar schwach aus. Allerdings wurde dadurch auch die T-Zell-Immunantwort verbessert, wodurch der schwache humorale Impfeffekt kompensiert könnte [2].

2. Heterologes Impfbregime (Kombination mRNA- und Vektor-Impfstoff): Im Mausmodell wurde durch die sequentielle Impfung mit einem Adenovirus-Vektorimpfstoff mit nachfolgender Impfung von inaktivierten, rekombinanten oder mRNA-Impfstoffen ein Anstieg neutralisierender Antikörper und eine Verbesserung der Th1-basierten T-Zellantwort erreicht [3]. Eine Studie am Menschen zeigte allerdings ein uneinheitliches Bild eines solchen heterologen Impfansatzes. Während es 28 Tage nach der regulären (homologen) 1. Boosterimpfung mit BNT162b2 (BNT162b2/BNT162b2) zu einem signifikant hohen Anstieg des SARS-CoV-2-anti-S(spike)-IgG kam, lagen die mit dem BNT162b2/ChAdOx1 um ca. 50% niedriger – aber

**Prof. Dr. med.
A. Gillissen M.Sc.**
Med. Klinik III
(Innere Medizin &
Pneumologie)
Klinikum am Stei-
nenberg/Ernst-
klinik, Reutlingen-
Bad Urach

höher als bei ChAdOx1/ChAdOx1. Auch die Impfantwort von ChAdOx1/BNT162b2 lag über der von ChAdOx1/ChAdOx1 [4]. Die intensivere Immunantwort einer ChAdOx1/BNT162b2 gegenüber einer ChAdOx1/ChAdOx1 beobachteten auch andere Studiengruppen [5].

- 3. Verdopplung der Impfdosis:** Diese Idee stammt aus der Behandlung von HIV-positiven Patienten, die mit einer doppelten Hepatitis-B-Impfdosis geimpft wurden und die zu einer besseren Impfantwort als mit der (zugelassenen) Standarddosis führt. Von dem BNT162b1-Impfstoff (Vorläufer von BNT162b2) gibt es eine kleine HIV-Studie, in der 100 µg (anstatt der In-Label-Dosis von 30 µg) verimpft wurde. Allerdings ist die RNA-Molekülkonzentration in BNT162b1 ca. 5 x höher als in BNT162b2, sodass hier letztendlich kein Effektivitätsvergleich möglich ist. Ob eine 60-µg-Dosis mit BNT162b2 in diesem Szenario eine wirkungsvolle Methode zur Immunitätssteigerung ist, bleibt abzuwarten [2].

Longitudinaler Verlauf der humoralen Impfantwort

Die Effektivität des immunologischen Schutzes gegen die COVID-19-Erkrankung beeinflusst die Dauer und Intensität der humoralen und der zellulären Immunantwort nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion oder nach einer SARS-CoV-2-Impfung. Die humorale Immunantwort beruht auf der Produktion spezifischer Antikörper und der Bildung von Gedächtniszellen (B-Zellen). Die durchschnittliche

Serokonversionszeit für IgM-SARS-CoV-2-Antikörper beträgt ab Erkrankungsbeginn 5–11 Tage, die für IgG-Antikörper 10–15 Tage und die für IgA-Antikörper 2–5 Tage. Den maximalen Antikörperanstieg erreicht IgM früher als IgG. Diese sinken innerhalb eines Monats. Der IgG-Verlauf ist dabei am längsten. Schwere Krankheitsverläufe verzögern diesen Ablauf und führen sogar zu signifikant höheren (1,5-fachen) und länger erhöhten neutralisierenden Antikörperverläufen. Umgekehrt sind leichte Krankheitsverläufe durch niedrige Antikörperspiegel und kurzer Serokonversionszeit charakterisiert. Nach Gesundung fallen diese rasch wieder ab.

Es wurden auch Fälle beschrieben, in denen keine suffiziente Antikörperreaktion nachgewiesen wurde. Die Halbwertszeit von neutralisierenden Antikörpern ist immunologischer Maßstab für die Einschätzung des Impferfolgs. Sie beträgt nach Covid-Symptombeginn für den neutralisierenden anti-S(spike)-IgG-Antikörper ca. 103 Tage, für den Anti-Receptor-Binding Domain(RBD)-Antikörper 69 Tage und für andere neutralisierende Antikörper 27 Tage. IgA-anti-S- und anti-RBD-Antikörper haben eine Halbwertszeit von ca. 30 Tagen. Allerdings wird die Bewertung der anti-S-Immunantwort dadurch erschwert, dass die gemessenen Antikörpertiter in Studien bis zu 2 logarithmische Einheiten schwanken und diversen Einflussfaktoren unterliegen. Symptomfreie Infizierte wiesen den schnellsten Antikörperabfall auf [6, 7].

Erschwerend kommt hinzu, dass die publizierten Antikörperverläufe offenbar in hohem Maße vom verwendeten Testverfahren abhängen. So fanden Harris et al. bei 2.246 Personen, die im Gesundheitswesen tätig waren und zwischen März und April 2020 positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden, eine Schwankungsbreite der nach 52 Wochen bestimmten Antikörpernachweise in 5 verschiedenen Immunassays von 0% und 59% [8].

Das Ausmaß der humoralen Immunantwort basierend auf den leicht quantifizierbaren Antikörpertiterbestimmungen ist aber letztendlich nur ein unvollständiges Maß für den tatsächlichen immunogenen Schutz. Das liegt daran, dass damit nur das humorale, nicht aber zelluläre Immunsystem erfasst wird. Zudem hat die Antikörperbildung nicht nur eine natürliche protektive Funktion, sondern kann auch zu einer Erkrankungsprogression führen. Dieses als antibody-dependent enhancement (ADE) bezeichnete Phänomen wird als mitverursachend von schweren Covid-Erkrankungsverläufen diskutiert (Abb. 1). Es gibt von den verschiedenen neutralisierenden Antikörpern keine Grenzwerte, die einen verlässlichen Immunschutz oder eine immunologische Lücke anzeigen würden. Zudem ist die Bildung von virusspezifischen B-Zellen (Gedächtniszellen),

Abb. 1 Darstellung der verschiedenen Aufgaben von Antikörpern bei COVID-19. Links: Virusneutralisation durch eine humorale und zelluläre (antibody-dependent cellular cytotoxicity [ADCC]) Immunantwort. Rechts: Die Induktion einer die Erkrankung verstärkende Autoimmunreaktion (ADE = antibody-dependent enhancement).

Modifiziert nach Zhang Li et al. Sci China Life Sci. 2020; doi: 10.1007/s11427-020-1859-4

Auf der Gesundheitsministerkonferenz wurde die 3. SARS-CoV-2-Impfung für die Prioritätsgruppe 1 beschlossen.

die bis zu 8 Monaten zirkulieren können, und deren Präsenz in der Mukosa der Atemwege wenig verstanden [9].

Rationale für eine zusätzliche Boosterimpfung

Bei nicht geimpften und gesunden Personen steigen die Antikörperspiegel schon nach der ersten Impfung an (Serokonversion). Die zweite Impfung der BNT162b2- und ChAdOx1-Impfstoffe führt zu einem weiteren Anstieg der IgG-Antikörper. Der Antikörperanstieg nach der ersten Impfung der über 60-Jährigen verläuft aber langsamer als in der jüngeren Kohorte. Die longitudinalen Antikörperverläufe sind individuell unterschiedlich. Einige haben einen sehr langsamen und niedrigen Titeranstieg (low-responder). Betroffen sind überproportional Männer, Patienten mit chronischen Erkrankungen wie z. B. Malignome, Adipositas, chronische Lebererkrankungen, Rheuma und Asthma, sowie Patienten unter einer immunsuppressiven Therapie [10]. Der anti-S(spike)-Antikörperverlauf hängt auch von dem Impfstoff ab.

BNT162b2 führt zu einem signifikant höheren Titeranstieg als ChAdOx1. Die Titer fallen im Verlauf wieder ab. Der Zeitraum wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. So reduzierten sich die Titer im Intervall von 21 bis 41 Tagen nach erfolgter 2. Impfung bei BNT162b2 um den Faktor 2 und nach ChAdOx1 um den Faktor 5 (Vakzinvergleich $p < 0,001$) [11]. Die anti-S(spike)-Antikörperhöhe korreliert mit dem Schutz vor einer COVID-19-Erkrankung (hohe Antikörperspiegel = hohe Schutzwirkung). Da solche hohen Antikörperspiegel auch bei schweren Krankheitsverläufen beobachtet werden und via ADE eine Autoimmunerkrankung auslösen

können, werden zukünftige Studien untersuchen müssen, inwieweit sehr hohe Antikörperspiegel evtl. auch ein pathogenes Potenzial besitzen. SARS-CoV-2-Impfungen führen auch zu einer protektiven CD4+ und CD8+ T-Zellantwort. Letztendlich bewirkt die Summe der immunologischen Effekte die klinischen Protektionsraten von bis zu 95% (BNT162b2 gegenüber der Alphavariante).

Impfempfehlungen in Israel, Frankreich und Großbritannien

Immunkompromitierte Patienten sind besonders gegenüber Infektionen gefährdet, zum einen wegen der erkrankungsbedingten oder einer medikamenteninduzierten Immunschwäche und zum anderen wegen einer unzureichenden Impfantwort. Unter dem Druck steigender Infektionsraten auch in Ländern mit einer hohen Impfquote empfehlen manche Gesundheitsbehörden wie z. B. das israelische Gesundheitsministerium (www.health.gov.il), die Le Haute Autorité de Santé (HAS, via: www.mesvaccins.net) in Frankreich oder das britische Gesundheitsministerium (Department of Health & Social Care, www.gov.uk) eine 2. Booster-Impfung (= 3. Gesamtimpfung). Letztgenannte empfiehlt daher das o.g. risikostratifizierte Stufenkonzept. Treiber dieser Entscheidung in Großbritannien dürfte auch der Umstand sein, dass dort überwiegend der schlechter immunogen wirkende ChAdOx1-Impfstoff verimpft wurde und man sich durch einen zweiten Boost eine Steigerung des humoralen Schutzes gerade in folgenden Risikogruppen erwartet:

- Immunkompromitierte und Patienten mit einer schweren, chronischen Grunderkrankung (> 16 Jahre), Senioren (> 70 Jahre) und solche, die in Heimen wohnen, im Gesundheitswesen Tätige.
- Alle > 50-Jährigen, > 16- bis 49-Jährige, die einer Influenza- oder Covid-Risikogruppe zuzuordnen sind. Alle mit einem engen Kontakt zu immunkompromitierten Patienten.

Die Deutsche Impfkommission hat sich am 24. September dafür entschieden, eine Empfehlung für die bereits angelaufenen Corona-Drittimpfungen für Menschen mit Immundefekten oder Erkrankungen, bei denen das Immunsystem medikamentös reguliert wird, zu geben. Schon Wochen zuvor – am 2. August – verständigten hatten sich die Gesundheitsminister der Länder darauf verständigt, besonders gefährdeten Gruppen die Möglichkeit einer dritten Impfung einzuräumen. Dies betrifft die Prioritätsgruppe 1, worunter Personen mit Immunschwäche, Pflegebedürftige und über 80-Jährige fallen. Auch werden dazu Pflegekräfte in der stationären und ambulanten Pflege sowie Personal in Bereichen mit besonders hohem Ansteckungsrisiko z. B. in der Notaufnahme, Intensivstationen, Rettungsdienste und

in Impfzentren gezählt. Eine weitere Voraussetzung ist neben dieser Priorisierung, dass die letzte Impfung mindestens sechs Monate zurück liegen muss. Hausärzte, Impfzentren und mobile Impfzentren werden diese Impfungen durchführen.

Evidenz für eine zusätzliche Boosterimpfung

Obwohl Gesundheitsbehörden mancher Länder (z. B. in Israel, UK, Frankreich, Deutschland) eine dritte Impfung einführen werden, ist die soweit publizierte wissenschaftliche Datenlage für eine solche 2. Booster-Impfung mit einem COVID-19-Impfstoff überraschend dünn. Flaxman et al. untersuchten an 90 Personen (18–55 Jahre) den Effekt einer dritten Impfung mit ChAdOx1. Nach 362 Tagen lagen die Antikörpertiter immer noch über denen vor der ersten Impfung. Die 3. Impfung führte erwartungsgemäß zu einem signifikant höheren Antikörperanstieg als nach der 2. Impfung (= 1. Boosterimpfung). Auch die T-Zellantwort stieg nach der 3. Impfung an [12]. Die Effektivität einer 3. Impfung mit BNT162b2 wurde in einer französischen Studie bei transplantierten Patienten (verschiedene Organtransplantationen) untersucht. Auch bei diesem Kollektiv wurden höhere anti-S(spike)-Antikörperspiegel als nach der 2. Impfantwort beobachtet [13].

Transplantierte mit Belatacept behandelte Patienten weisen eine schlechte Immunantwort nach einer mRNA-Covid-Impfung auf. Chavarot et al. untersuchten den Impfeffekt einer 3. Impfdosis BNT162b2 bei verschiedenen Patientenkollektiven mit einer Nierentransplantation. 62 wurden mit Belatacept und Steroiden (plus 71% Patienten mit Mycophenolsäure) behandelt. Von diesen bildeten nur 4 Patienten (6,4%) anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper und dies auch nur mit niedrigen Titern (209 [20–409] AU/ml). Die Seroprävalenz von 35 in der nicht mit Belatacept behandelten zweiten Patientengruppe lag hingegen bei 37,1%. In einer dritten Gruppe, die aus 5 nierentransplantierten Patienten mit vorheriger COVID-19-Infektion bestand, wurden nach der 3. Impfung hohe Antikörperspiegel gemessen (10.769 [6.410–20.069] AU/ml). Die 3. Impfung war allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert: 12 nierentransplantierte Patienten erkrankten nach der Impfung an COVID-19 mit einer 50%-igen Mortalität. Durchbruchinfektionen traten bei 5% vollständig geimpfter Patienten auf. Diese Studie zeigt, wie vulnerabel transplantierte Patienten unter einer immunsuppressiven Therapie sind, was an der eingeschränkten oder fehlenden Serokonversion trotz zweiter Boosterimpfungen liegen dürfte [14].

Neueste Studie: Datenbankanalyse aus Israel

Die größte Studie zur Frage nach der Effektivität einer zweiten Booster-Dosis ist eine Datenbankanalyse des israelischen Gesundheitsministeriums, in die über

den Zeitraum von 30. Juli bis 31. August 2021 Daten von über 1 Million Patienten einfließen. Alle waren > 60 Jahre und mit insgesamt 2 Dosen des BNT162b2-Impfstoffs 5 Monate vor Studieneinschluss vollständig geimpft. In der ersten Analyse wurden Patienten, die eine 3. Impfung erhielten (Booster-Gruppe) > 12 Tage nachbeobachtet und die Häufigkeit und Schwere auftretender Covid-Erkrankungen mit Patienten ohne 3. Impfung (Non-Booster-Gruppe) verglichen. Die Booster-Gruppe wies eine 11,3-fach (95%-CI 10,4–12,3) geringere Infektionsrate und bei Durchbruchinfektionen eine 19,5-fach (95%-CI 12,9–29,5) geringere Erkrankungsschwere auf [15].

Passend dazu berichteten Falsey et al. bei allerdings nur 23 Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren (n = 11) sowie zwischen 65 und 85 Jahren (n = 12), dass eine 3. BNT162b2-Impfung die über 6 Monate abfallenden Antikörperspiegel unabhängig von den untersuchten Altersgruppen überproportional steigern konnte. Die 3. Impfung wurde 7,9–8,8 Monate nach der 2. Impfung appliziert. Daraufhin stiegen die Serum-neutralisierenden Antikörper gegenüber dem Coronawildtyp (USA-WA1/2020), der Beta-Variante (B.1.351) und der Delta-Variante (B.1.617.2) sogar über die Antikörperspiegel nach der 2. Impfung [16] an. ■

Autor:

Prof. Dr. med. A. Gillissen M.Sc.

Med. Klinik III (Innere Medizin & Pneumologie)
Klinikum am Steinenberg/Ermstallklinik
Stuttgarterstr. 100
D-72574 Reutlingen-Bad Urach
E-Mail: gillissen_a@klin-rt.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. SARS-CoV-2-Impfungen führen zu einer humoralen und zellulären Immunantwort.
2. Die Immunantwort nimmt über die Zeit ab. Der Longitudinale Titerverlauf ist dabei von diversen Umständen (z. B. Schwere der Covid-Erkrankung, Begleiterkrankungen/-therapien, Personalter) abhängig.
3. Es gibt nur wenige Studien (Stand 09/2021) zur Wirksamkeit einer 3. Impfung (= 2. Booster-Impfung). Es wurden zwei klinische Studien an transplantierten Patienten vorgestellt, die ein solches Vorgehen zur Steigerung der Impfantwort und angenommener Verbesserung des immunologischen Schutzes rechtfertigen würden. Eine Studie an immunsuppressiv behandelten nierentransplantierten Patienten zeigte selbst nach einer 3. Impfung nur schwache immunologische Effekte mit erheblichen Nebenwirkungen.
4. Eine große israelische Datenbankanalyse bei Personen > 60 Jahren dokumentierte einen sehr hohen protektiven klinischen Effekt durch eine 3. BNT162b2-Impfung.
5. Die 3. Impfung steigert die Serum-Antikörperspiegel gegenüber dem Coronavirus -Wildtyp, der Beta- und Delta-Variante unabhängig vom Alter.

Literatur

als Zusatzmaterial unter
springermedizin.de/mmwr

Title:

Rationale of a third
SARS-CoV-Vaccination

Keywords:

SARS-CoV-2, vaccination,
COVID-19