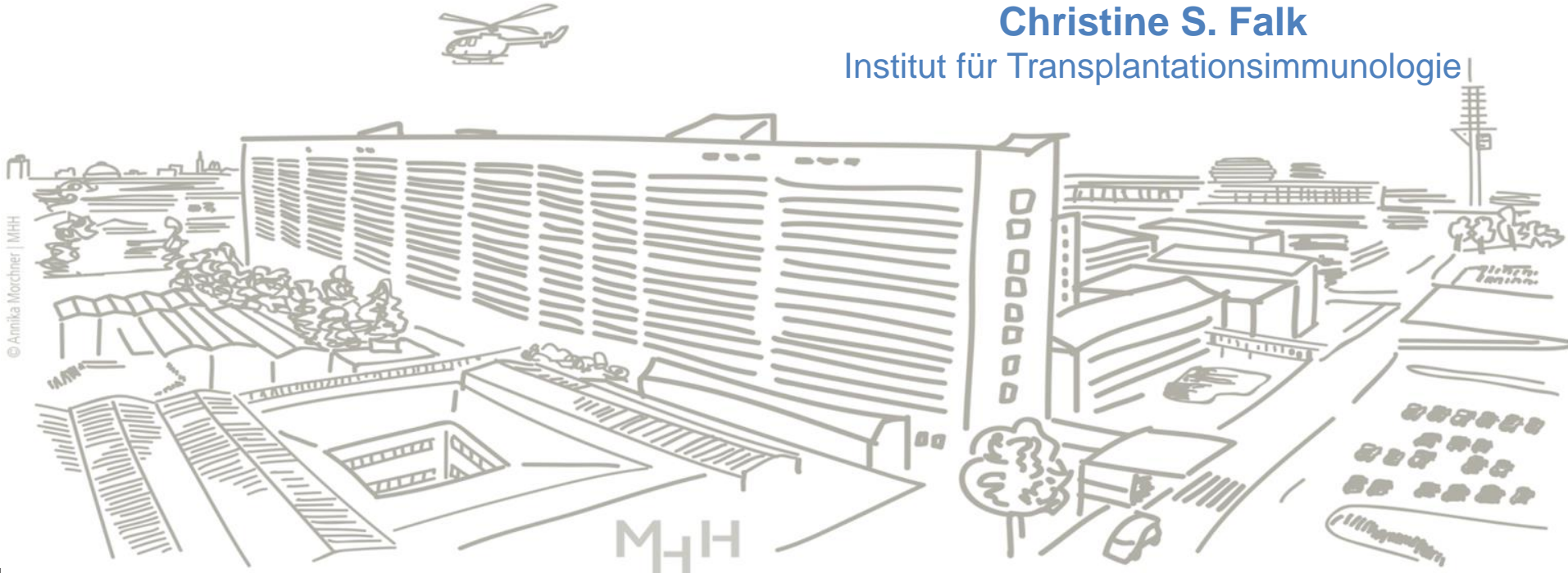


„High und Low-Responder“ – Implikationen für die COVID-19 Impfstrategie

Christine S. Falk

Institut für Transplantationsimmunologie



© Annika Morchner | MHH

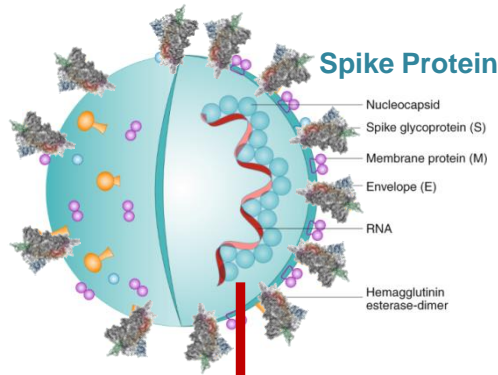
12.07.21

VC BMG

MHH

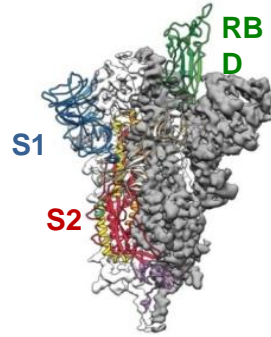
Hannover Medical School

Messbare Impfreaktion: Oligoklonale Antikörper gegen das Spike-Protein

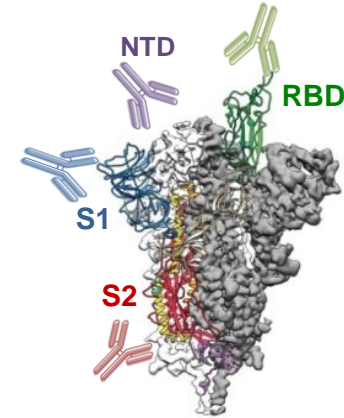


Spike Protein

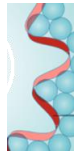
Spike Trimer (Warndreieck)



ZIEL:
Neutralisierende
Antikörper

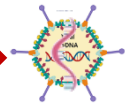


Spike Sequenz



IMPfstoff

1. Vektor



Antikörper
gegen
Spike + Vektor!

2. mRNA ✓



„heterolog“
alte + „neue“
Antikörper NUR
gegen Spike!

2. Protein

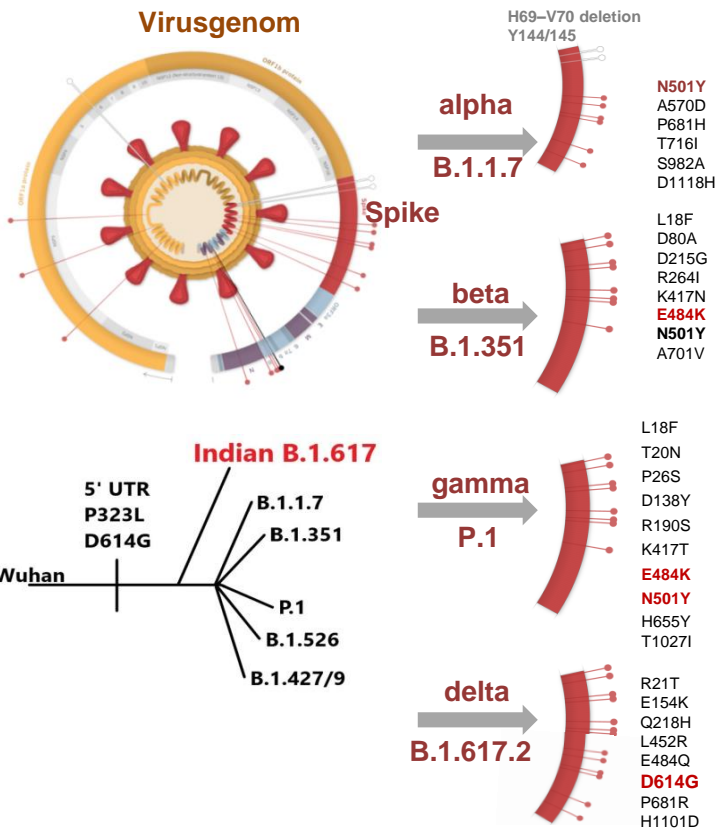


Antikörper
könnten
Impfstoff gleich
„abfangen“

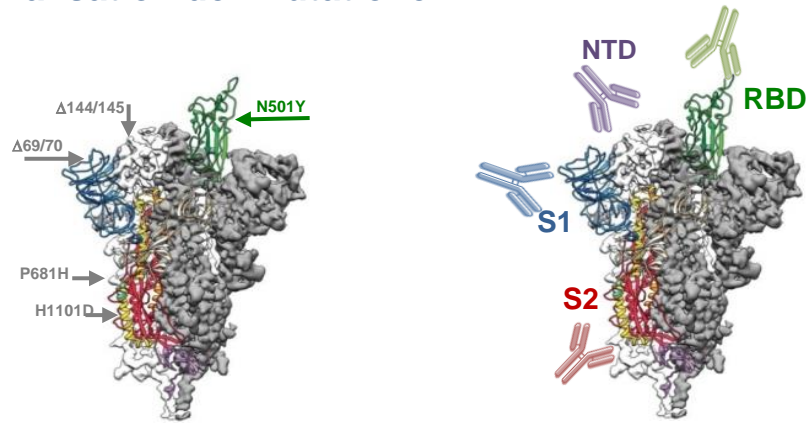
HIGH Responder:
→ Klone gegen alle 4 Regionen
→ hoher AK-Titer

LOW Responder:
→ Klone gegen < 4 Regionen
→ niedrigerer Titer

Virus-Varianten: eine Frage der Faltung des Spike-Proteins → individuelle Reaktion der Antikörper für jeden Impfling!



Lokalisation der Mutationen



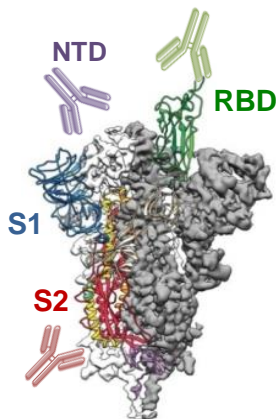
HIGH Responder:
 Klon gegen alle 4 Regionen, hoher AK-Titer
 → höhere Chancen, auch VOC zu erkennen!

LOW Responder:
 Klon gegen < 4 Regionen, niedriger Titer
 → Geringere Chancen, auch VOC zu erkennen!

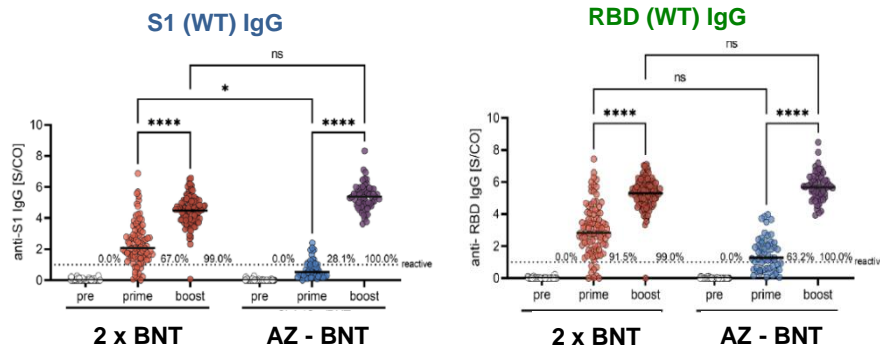
ABER: Konservierte Regionen, die das Virus nicht mutieren kann!

Quantifizierung von HIGH und LOW AK-Respondern: Impfung

ZIEL:
Neutralisierende
Antikörper



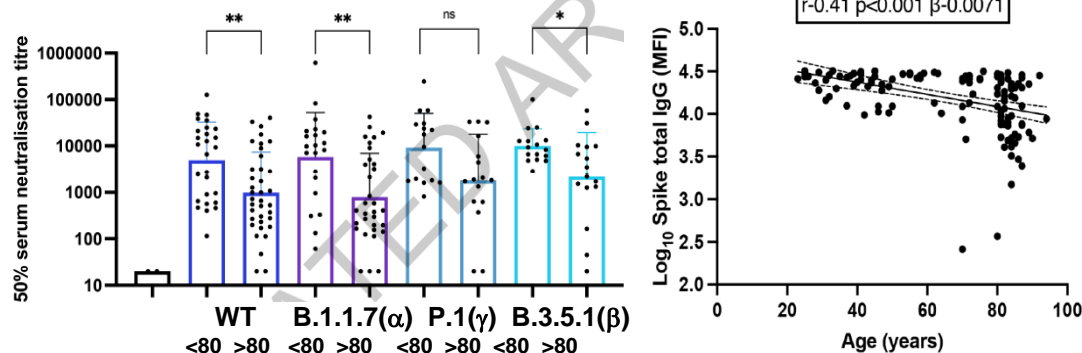
1. Kreuzimpfung (Hillius, ... Sander, Charite):



Kreuzimpfung
induziert hohe
Antikörper-Antworten
(high > low responder,
individuelle Variation)

medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.21257334>; this version posted June 2, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a [CC-BY-ND 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/).

2. Altersabhängigkeit (Collier, ..., et al. UK)



2 x BNT

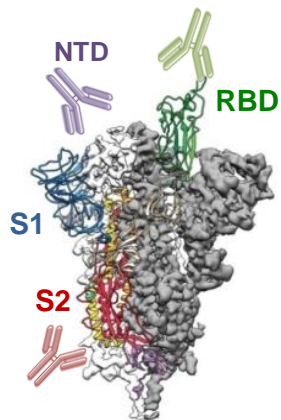
>80 J. mehr
„low“ responder,
Abnahme der
Antikörper
(VOC abhängig)

HIGH Responder:
→ Klone gegen alle 4 Regionen
→ hoher AK-Titer

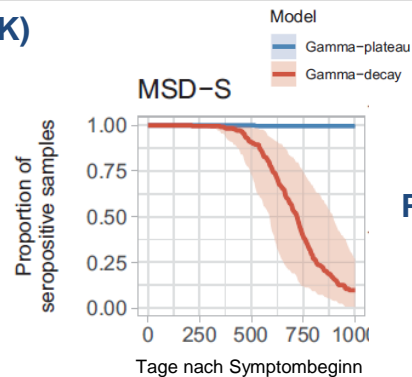
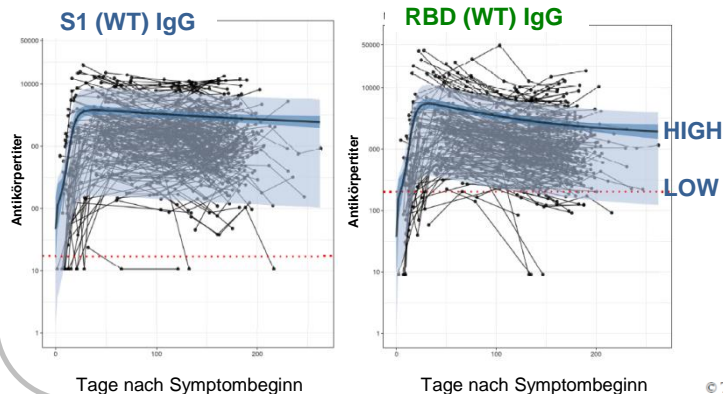
LOW Responder:
→ Klone gegen < 4 Regionen
→ niedrigerer Titer

Quantifizierung von HIGH und LOW AK-Respondern: Infektion

ZIEL:
Neutralisierende
Antikörper



3. Verlauf nach Infektion (Grandjean, et al. UK)

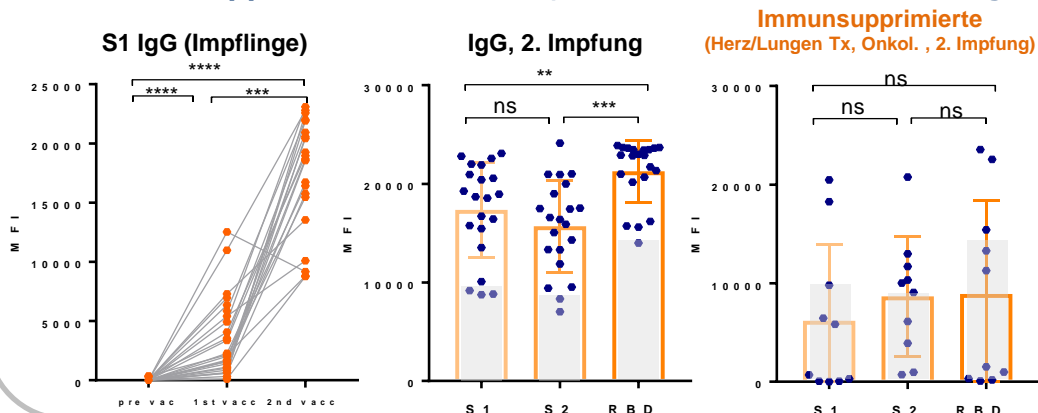


**Kürzere
Antikörper-
Persistenz nach
Infektion bei
„Low“-
respondern**

Long-Term Persistence of Spike Antibody and Predictive Modeling of Antibody Dynamics Following Infection with SARS-CoV-2

© The Author(s) 2021. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America

4. Immunsupprimierte Patienten (MHH Tx-Zentrum, UMG Onkologie, unpublished)



Immunsupprimierte
(Herz/Lungen Tx, Onkol., 2. Impfung)

Immunsupprimierte haben eine reduzierte AK-Antwort → 3. Impfung kann AK induzieren (Segev, Ann. Int. Med. 06.21)

HIGH Responder:
→ Klone gegen alle 4 Regionen
→ hoher AK-Titer

LOW Responder:
→ Klone gegen < 4 Regionen
→ niedrigerer Titer

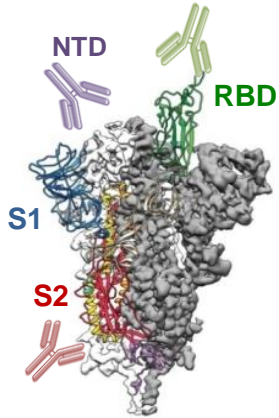
Relevanz für die aktuelle Situation in Deutschland

Impfquote 12.7.21

42,1% vollständig

58,2% einmal geimpft

- Sprung von 65% auf 75% vollständig Geimpfter (O. Wichmann, RKI)
- Antikörper (und T-Zellen) geben Hinweise auf Art und Dauer der Immunität nach Impfung („correlates of protection“ nicht vollständig geklärt)
- für Hochbetagte und Immunsupprimierte kann die 3. sog. Auffrischimpfung eine Präventionsmaßnahme sein
- „Low-Responder“ haben ein höheres Risiko für „Durchbruchs“-infektionen“, weniger Schutz gegen Varianten und kürzeren Schutz (keine direkt vergleichenden Studien)



HIGH Responder:

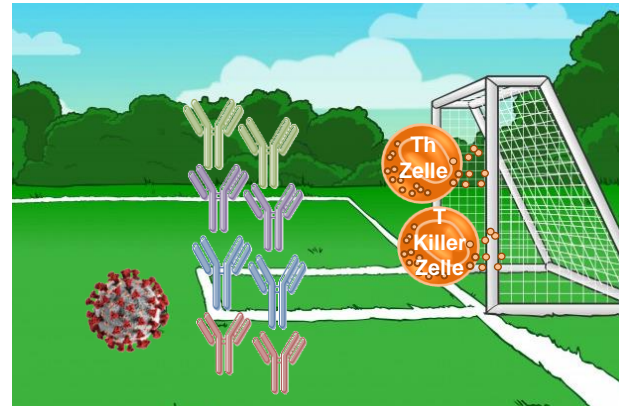
→ Klone gegen alle 4 Regionen

→ hoher AK-Titer

LOW Responder:

→ Klone gegen < 4 Regionen

→ niedrigerer Titer





- **Erstens** wird eine ungehinderte Übertragung **ungeimpfte Personen, Kinder und Jugendliche überproportional betreffen**, die ohnehin bereits stark gelitten haben. Die Annahme, dass Infektionen und Hospitalisierungen / Todesfälle nicht mehr proportional verknüpft sind, wird nicht als gesichert angesehen.
- **Zweitens, hohe Übertragungsraten in Schulen und bei Kindern** werden zu einer erheblichen **Störung des Bildungssystems** führen. Ein Problem, das nicht durch den Verzicht auf Isolierung von exponierten Kindern (die die auf der Basis unvollkommener täglichen Schnelltests) gelöst werden kann.
- **Drittens**: Modellierungsdaten lassen vermuten, dass durch die Strategie, **viele Infektionen** zu riskieren, **weitere Mutanten** entstehen könnten.
- **Viertens**: die Strategie wird einen **signifikanten Einfluss auf das Krankenhaussystem** und erschöpftes Medizinisches Personal haben, die sich von der 3. Welle noch nicht erholt haben.
- **Fünftens**: da **benachteiligte Gemeinschaften** stärker von COVID-19 betroffen und gefährdet sind, wird diese Politik **weiterhin die am meisten gefährdeten und ausgegrenzten Bevölkerungsgruppen, unverhältnismäßig stark** betreffen, was die Ungleichheiten vertieft.

**Deepti Gurdasani, John Drury, Trisha Greenhalgh, Stephen Griffin, Zubaida Haque, Zoë Hyde, Aris Katzourakis, Martin McKee, Susan Michie, Christina Pagel, Stephen Reicher, Alice Roberts, Robert West, Christian Yates, Hisham Ziauddeen*
d.gurdasani@qmul.ac.uk

William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, London E1 4NS, UK (DG); University of Sussex, Brighton, UK (JD); University of Oxford, Oxford, UK (TG, AK); University of Leeds, Leeds, UK (SG); London, UK (ZHa); University of Western Australia, Crawley, WA, Australia (ZHy); London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK (MM); University College London, London, UK (SM, CP, RW); University of St Andrews, St Andrews, UK (SR); University of Birmingham, Birmingham, UK (AR); University of Bath, Bath, UK (CY); University of Cambridge, Cambridge, UK (HZ)