

CORONAVIRUS

Covid-19: Sind viele Menschen bereits immun?

Es schien eine allgemein akzeptierte Tatsache zu sein, dass die Menschheit keine bereits bestehende Immunität gegen SARS-CoV-2 hätte, aber ist das tatsächlich der Fall? **Peter Doshi** untersucht die aufkommende Forschung zu Immunreaktionen.

Sogar in Regionen, die während der Covid-19-Pandemie einige der größten Anstiege bei der Übersterblichkeit zu verzeichnen hatten, weisen serologische Studien seit deren Höhepunkt darauf hin, dass höchstens rund ein Viertel der Menschen Antikörper gegen SARS-CoV-2 aufweisen: 23 % in New York, 18 % in London, 11 % in Madrid. Unter der Gesamtbevölkerung sind die Zahlen deutlich niedriger und bewegen sich bei vielen nationalen Studien im einstelligen Bereich.

Da die gesundheitspolitischen Gegenmaßnahmen in der ganzen Welt auf der Annahme basierten, dass das Virus die Menschheit ohne eine bereits vor der Pandemie bestehende Immunität getroffen habe, lassen die Daten serologischer Studien viele darauf schließen, dass das Virus, wie Mike Ryan, der „Head of Emergencies“ der WHO, es ausdrückte, „noch lange brennen“ werde.

Allerdings wirft eine Vielzahl von Studien, die auf SARS-CoV-2 reagierende T-Zellen bei Menschen dokumentiert haben, ohne dass diese dem Virus ausgesetzt gewesen wären, Fragen dazu auf, wie neu das pandemische Virus wirklich ist, mit vielen Implikationen.

Kein so neuartiges Virus?

Mindestens sechs Studien berichten von T-Zellen-Reaktivität gegen SARS-CoV-2 bei 20 bis 50 % der Menschen, die keinen bekannten Kontakt mit dem Virus hatten.

In einer Studie zu Blutspendeproben, die in den USA zwischen 2015 und 2018 genommen wurden, zeigten sich verschiedene Formen von T-Zellen-Reaktivität auf SARS-CoV-2. Eine ähnliche Studie, die Proben aus den Niederlanden verwendete, berichtete von T-Zellen-Reaktivität bei zwei von zehn Menschen, die nicht dem Virus ausgesetzt waren.

In Deutschland wurden reaktive T-Zellen bei einem Drittel der SARS-CoV-2-negativen Spender (23 von 68) entdeckt. In Singapur analysierte ein Team Proben, die von Menschen ohne Kontakt oder einer persönlichen Geschichte mit SARS oder Covid-19 genommen wurden; zwölf von 26 Proben, die vor Juli 2019 genommen wurden, zeigten Reaktivität auf SARS-CoV-2, ebenso wie sieben von elf von Menschen mit negativem Virusbefund. Reaktivität wurde auch im UK und in Schweden entdeckt.

Obwohl diese Studien nicht umfangreich sind und noch keine präzise Einschätzung von bereits bestehenden Immunantworten auf SARS-CoV-2 zulassen, sind sie nur schwer von der Hand zu weisen, wobei einige in *Cell* and *Nature* veröffentlicht wurden. Alessandro Sette, ein Immunologe am La Jolla Institute for Immunology in Kalifornien und Autor einiger der Studien, sagte dem *BMJ*: „Zu diesem Zeitpunkt gibt es eine Anzahl von Studien aus verschiedenen Laboren, die diese Reaktivität auf verschiedenen Kontinenten sehen. Als Wissenschaftler weiß man, dass dies ein Anzeichen für etwas ist, das eine sehr starke Grundlage hat.“

Forscher sind zudem zuversichtlich, dass sie einen soliden Zugang zur Bestätigung der Herkunft der Immunantworten gefunden haben. „Natürlich war unsere Hypothese, dass es sich um sogenannte „Erkältungs“-Coronaviren handelt, weil sie eng verwandt sind“, sagt Daniela Weiskopf, Hauptautorin eines Papers in *Science*, das diese Hypothese bestätigte. „Wir haben tatsächlich gezeigt, dass es sich um ein echtes Immungedächtnis handelt und dass es zum Teil von gemeinen Erkältungsviren stammt.“ Unabhängig davon kamen Forscher in Singapur zu ähnlichen Schlüssen bezüglich der Rolle gemeiner Erkältungsviren, merkten aber an, dass die T-Zellen-Reaktivität auch auf andere, unbekannte Coronaviren zurückzuführen sein könnte, sogar solche tierischen Ursprungs.

Zusammengenommen könnte diese zunehmende Anzahl von Studien, die bereits bestehende Immunantworten auf SARS-CoV-2 dokumentieren, die für die Planungen von Maßnahmen gegen die Pandemie Verantwortlichen dazu zwingen, einige ihrer grundlegenden Annahmen zu revidieren, was die Anfälligkeit der Bevölkerung und das Monitoring der epidemischen Ausbreitung betrifft.

Immunität der Bevölkerung: unterschätzt?

Seroprävalenzstudien, die Antikörper messen, sind die bevorzugte Methode gewesen, um den Anteil von Menschen in einer gegebenen Bevölkerung zu ermitteln, die mit SARS-CoV-2 infiziert waren (und einen gewissen Grad von Immunität dagegen haben), verbunden mit Schätzungen zu den Schwellenwerten einer Herdenimmunität, die einen Hinweis darauf geben, wo wir uns in dieser Pandemie befinden. Egal ob wir sie durch natürlich entstandene Immunität oder durch Impfung überwinden, wird davon ausgegangen, dass sie nicht vorbei sein wird, bis wir einen Grad von Herdenimmunität erreichen.

Die Tatsache, dass selbst in den am stärksten betroffenen Gebieten nur eine Minderheit von Menschen Antikörper gegen SARS-CoV-2 aufweist, hat die meisten für die Gegenmaßnahmen Verantwortlichen zu der Annahme gebracht, dass die Pandemie noch lange nicht vorbei ist. In New York City, wo knapp über ein Fünftel der Menschen, die untersucht wurden, Antikörper hatten, zog die Gesundheitsbehörde den Schluss, dass „weil

dies unterhalb des Schwellenwerts einer Herdenimmunität bleibt, Überwachung, Tests und Kontaktverfolgung die essenziellen öffentlichen Gesundheitsstrategien bleiben.“ „Was immer diese Zahl ist, wir befinden uns nicht einmal in ihrer Nähe“, sagte Ryan von der WHO im späten Juli bezüglich des Schwellenwerts für Herdenimmunität.

Aber T-Gedächtniszellen sind für ihre Fähigkeit bekannt, den klinischen Schweregrad und die Anfälligkeit für zukünftige Infektionen zu beeinflussen, und die T-Zellen-Studien, die eine bereits bestehende Reaktivität auf SARS-CoV-2 bei 20 bis 50 % der Menschen dokumentieren, legen nahe, dass Antikörper nicht alles sind.

„Vielleicht waren wir ein bisschen naiv, als wir serologische Tests als Bemessungsgrundlage dafür nahmen, wie viele Menschen mit dem Virus infiziert waren“, sagte der Immunologe Marcus Buggert vom Karolinska-Institut dem *BMJ*. „Vielleicht gibt es da draußen mehr Immunität.“

Die Studien machen sehr deutlich klar, dass in der Immunologie sehr wenig letztlich geklärt ist. Physiologische Reaktionen können weniger trennscharf ausfallen als in der populären Vorstellung: Ausgesetztsein führt nicht notwendigerweise zu einer Infektion, eine Infektion führt nicht notwendigerweise zur Erkrankung, und eine Erkrankung produziert nicht notwendigerweise nachweisbare Antikörper. Und im menschlichen Körper sind die Rollen der verschiedenen Komponenten des Immunsystems komplex und miteinander verknüpft. B-Zellen produzieren Antikörper, aber B-Zellen werden von T-Zellen reguliert, und während T-Zellen und Antikörper beide auf Viren im Körper reagieren, betrifft dies bei T-Zellen infizierte Zellen, während Antikörper Zellen vor einer Infektion schützen.

Eine nicht erwartete Wendung der Kurve

Buggerts Heimatland stand im Mittelpunkt der Diskussion um Herdenimmunität, wobei Schwedens zurückhaltende Strategie gegen das Virus viel misstrauische Blicke und Skepsis auslöste. Die Epidemie in Schweden scheint zurückzugehen, sagte Buggert im August. „Wir haben jetzt viel weniger Fälle. Wir haben ungefähr 50 Menschen, die in einer Zweimillionenstadt mit Covid-19 im Krankenhaus liegen.“ Auf dem Höhepunkt der Pandemie gab es Tausende von Fällen. Es muss etwas passiert sein, sagt Buggert, vor allem, wenn man bedenkt, dass Social Distancing „immer kaum befolgt wurde, und das auch noch schlechter wurde.“

Dieses „Etwas“ zu verstehen, ist eine Kernfrage für Sunetra Gupta, eine Epidemiologin an der Universität Oxford, die eine Methode entwickelt hat, um Schwellenwerte für eine Herdenimmunität zu berechnen, die eine Variable für bereits bestehende körpereigene Widerstandskräfte und Kreuzimmunität beinhaltet. Ihre Arbeitsgruppe argumentiert, dass Schwellenwerte für eine Herdenimmunität „deutlich niedriger liegen

können, wenn ein Teil der Bevölkerung das Virus nicht übertragen kann.“

„Die herkömmliche Annahme ist, dass der Lockdown begann, als die epidemische Kurve anstieg,“ erläuterte Gupta. „Also müsste diese Kurve weiter ansteigen, wenn man den Lockdown beendet.“ Aber das passiert in Städten wie New York, London und Stockholm nicht. Die Frage ist, warum.

„Wenn es der Fall wäre, dass die Krankheit sich in London nicht zu weit verbreitet hätte und nur 15 % von dem Virus betroffen waren (wie serologische Tests zeigen) ... wenn man unter diesen Umständen den Lockdown aufhebt, sollte man einen unmittelbaren und proportionalen Anstieg an Fällen sehen, wie wir es in vielen anderen Situationen beobachtet haben“, sagte Gupta dem *BMJ*. „Aber das ist nicht passiert. Das ist einfach eine Tatsache. Die Frage ist, warum.“

Mögliche Antworten gebe es viele, sagt sie. Eine sei, dass Social Distancing praktiziert werde und die Menschen so die Verbreitung niedrig hielten. Eine andere Möglichkeit sei, dass viele Menschen wegen der T-Zellen-Reaktionen oder etwas anderem immun seien. „Was immer es ist“, fügte Gupta hinzu, „wenn es einen signifikanten Teil der Bevölkerung gibt, der nicht anfällig für eine Infektion ist, dann macht das alles Sinn, wenn man in Betracht zieht, wie infektiös SARS-CoV-2 ist.“

Buggerts Studie in Schweden scheint diese Position zu unterstützen. Bei der Untersuchung von engen Familienmitgliedern von bestätigten Covid-19-Patienten fand der T-Zellen-Reaktionen bei denjenigen, die seronegativ oder asymptomatisch waren. Während um die 60 % der Familienmitglieder Antikörper entwickelten, zeigten 90 % T-Zellen-Reaktionen. (Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen.) „Also wurden viele Menschen infiziert und haben keine Antikörper entwickelt“, lautet Buggerts Schlussfolgerung.

Vertiefende Diskussion

T-Zellen-Studien erhielten kaum die Aufmerksamkeit der Medien, im Gegensatz zu Untersuchungen zu Antikörpern, die die Nachrichten zu dominieren scheinen (wahrscheinlich, sagt Buggert, weil Antikörper leichter, schneller und billiger zu erforschen sind als T-Zellen). Zwei aktuelle Studien berichteten, dass natürlich erworbene SARS-CoV-2-Antikörper sich nach nur zwei bis drei Monaten zurückbilden, was in der Laienpresse Spekulationen über wiederholte Infektionen befeuerte.

Aber T-Zellen-Studien erlauben eine substanziell andere, optimistischere Interpretation. In der Singapur-Studie wurden zum Beispiel auf SARS-CoV-1 reagierende T-Zellen bei SARS-Patienten noch 17 Jahre nach der Infektion gefunden. „Unsere Erkenntnisse bekräftigen auch die Möglichkeit, dass lange existente T-Zellen, die nach einer Infektion mit verwandten Viren entstanden sind, einen Schutz gegen oder eine Modifizierung des Krankheitsbilds bei einer Infektion mit SARS-CoV-2

bewirken können“, schrieben die Forscher.

T-Zellen-Studien können auch dabei helfen, ein Licht auf andere Mysterien von Covid-19 zu werfen, wie etwa die Frage, warum Kindern überraschenderweise die volle Wucht der Pandemie erspart blieb, warum es Menschen unterschiedlich betrifft und was die hohe Rate von asymptomatischen Infektionen bei Kindern und Jugendlichen angeht.

Die Immunologen, mit denen ich gesprochen habe, stimmten darin überein, dass T-Zellen ein Schlüsselfaktor für die Erklärung sein könnten, warum Orte wie New York, London und Stockholm eine Welle von Infektionen und kein darauf folgendes Wiederaufflammen erlebten. Das wäre dann, weil schützende Grade von Immunität, die mithilfe der Serologie allein nicht gemessen werden können, sondern stattdessen das Ergebnis einer Kombination von bereits bestehenden und neu gebildeten Immunantworten sind, in der Bevölkerung bestehen könnten, die einen epidemischen Anstieg von neuen Infektionen verhindern.

Aber sie sagten auch alle gleich, dass dies Spekulation sei. Formal bleiben die klinischen Implikationen der bereits bestehenden T-Zellen-Reaktivität eine offene Frage. „Die Leute sagen, du hast keine Beweis, und sie haben recht“, sagt Buggert, um hinzuzufügen, dass die älteren Proben der Blutspender in seiner Studie alle anonymisiert wurden, um einen nachfolgenden Längsschnitt zu verhindern.

Es gibt die Ansicht, dass T-Zellen-Reaktionen vielleicht schädlich sind und einer schwereren Krankheit Vorschub leisten. „Ich sehe das nicht als eine wahrscheinliche Möglichkeit“, sagte Sette, während er zugleich betonte, dass wir dennoch diese Möglichkeit anerkennen müssten. „Es ist auch möglich, dass das überhaupt keinen Unterschied macht. Die Kreuzreaktion ist zu klein oder zu schwach, um dem Virus etwas anzuhaben. Das andere Resultat ist, dass es einen Unterschied macht, das es einen besser reagieren lässt.“

Weiskopf fügte hinzu: „Im Augenblick denke ich, dass alles möglich ist; wir wissen es einfach nicht. Der Grund, warum wir optimistisch sind, ist, dass wir bei anderen Viren gesehen habe, dass (die T-Zellen-Reaktion) einem tatsächlich hilft.“ Ein Beispiel dafür sei die Schweinegrippe, bei der Untersuchungen gezeigt hätten, dass Menschen mit bereits existierenden reaktiven T-Zellen einen mildereren klinischen Krankheitsverlauf gehabt hätten.

Weiskopf und Sette geben an, dass überzeugende Beweise von einer fachgerecht geplanten zukünftigen Studie kommen könnten, die eine Kohorte von Menschen untersucht, die vor einer Konfrontation mit SARS-CoV-2 ausgewählt wurden, und den klinischen Verlauf mit denjenigen mit und ohne bereits existierende T-Zellen-Reaktionen vergleicht.

Das Verständnis des schützenden Werts einer bereits existierenden SARS-CoV-2-T-Zellen-Reaktivität „ist identisch mit der Situation bei den Impfstoffen“, sagte Antonio Bertoletti, Professor für ansteckende Krankheiten an der Duke-NUS Medical School in Singapur. „Durch eine Impfung zielen wir darauf ab, Antikörper und T-Zellen-Produktion zu stimulieren, und wir hoffen, dass eine solche Induktion von Immunität Schutz bieten wird ... aber wir brauchen eine klinische Studie der Phase III, um den Effekt wirklich demonstrieren zu können.“

Deutsche Forscher kamen zu demselben Schluss und argumentierten, dass ihre Forschungsergebnisse zu T-Zellen eine „entscheidende Erkenntnis, um zukünftige weltweite Studien zu initiieren“ darstellten, um bereits existierende Reaktivität klinischen Ergebnissen zuzuordnen. Andere Arbeitsgruppen haben Entsprechendes gefordert.

„Zum Beginn der Pandemie war ein Schlüsselmantra, dass wir für einen Durchbruch Antikörper-Daten bräuchten, um zu verstehen, wer infiziert worden sei und wie viele geschützt wurden“, schrieben zwei Immunologen des Imperial College London Mitte Juli in einem Kommentar in *Science Immunology*. „Nachdem wir nun mehr über diese herausfordernde Infektion gelernt haben, ist es an der Zeit zuzugeben, dass wir ebenso T-Zellen-Daten brauchen.“

Theoretisch könnte der Placebo-Anteil beim Test eines Covid-19-Impfstoffes einen unkomplizierten Weg darstellen, um eine derartige Studie durchzuführen, indem man die klinischen Ergebnisse von Menschen mit bereits bestehender T-Zellen-Reaktivität auf SARS-CoV-2 vergleicht mit denen von Menschen ohne. Eine Überprüfung des *BMJ* von allen primären und sekundären Zielgrößen, die den beiden großen laufenden Placebostudien der Phase III zugrunde liegen, legt jedoch nahe, dass keine derartige Analyse vorgenommen wird.

Könnte eine bereits bestehende Immunität mehr Schutz bieten als zukünftige Impfstoffe? Ohne uns dieser Frage zu widmen, werden wir es nicht in Erfahrung bringen.