



## Immunität gegen SARS-CoV-2: Ein Vergleich mit saisonalen Coronaviren

**Lukas Weseslindtner**

Im Lauf der letzten Woche kam es in Österreich, in fast ganz Europa sowie in weiten Teilen der restlichen Welt zu einem dramatischen Anstieg der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Da schien es wie ein Hoffnungsschimmer, als die Entwickler möglicher Impfstoffkandidaten über Pressemitteilungen erste Phase-III-Studienergebnisse verlauten ließen, die auf eine über 90%ige Schutzwirkung der neu entwickelten Impfstoffe hindeuten. Obwohl noch keine Details veröffentlicht wurden, wurden diese Meldungen weltweit überschwänglich positiv bewertet.

Diese neue Entwicklung, zusammen mit der Tatsache, dass derzeit immer mehr Menschen die Infektion durchmachen, eröffnet nun wichtige Fragen bezüglich der Immunität, die gegen SARS-CoV-2 gebildet wird: Entwickeln alle Rekonvaleszenten Immunität? Wie lange hält sie an? Besteht ein vollständiger Schutz oder kann es zu Reinfektionen kommen? Ist man bei Reinfektionen wenigstens vor schweren Verläufen geschützt?

Aufgrund der zentralen Bedeutung, die diese Fragen für die weitere Bewältigung der Pandemie haben, ist ihre Beantwortung das Ziel intensiver Forschung. Obwohl die Zahl der publizierten Fälle von virologisch gesicherten Reinfektionen stetig zunimmt, ist das Bild, das wir derzeit von der Schutzwirkung der SARS-CoV-2-spezifischen Immunität haben, noch unvollständig. Zur Einschätzung,

wie sich die gegen SARS-CoV-2 gerichtete Immunität funktionell auswirken könnte, greift man daher auf ein zusätzliches Modell zurück: auf saisonale Coronaviren.

SARS-CoV-2 gehört zur Familie der Coronaviridae. Innerhalb dieser Familie enthalten zwei Gattungen humanpathogene Viren: Alpha- und Betacoronaviren. Zu den Alphacoronaviren gehören das Humane Coronavirus (HCoV)-229E und -NL63. Zu den Betacoronaviren gehören (neben SARS-CoV-2) HCoV-OC43, -HKU1, das Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) und das erste SARS-CoV (siehe dazu auch VEI 13/20, 23/14, 05/14 und 08/03). Das Letztgenannte verursachte zwischen 2002 und 2004 über 700 Todesfälle, wurde danach bei Menschen aber nie wieder nachgewiesen. MERS-CoV kommt vor allem auf der arabischen Halbinsel vor und führte bis Jänner 2020 zu 2519 nachgewiesenen Infektionen mit 866 Todesfällen beim Menschen. Aufgrund der gottseidank geringen Fallzahlen eignen sich weder das erste SARS-CoV noch MERS-CoV, um die effektive Schutzwirkung zu untersuchen, die sich bei Personen nach durchgemachter Infektion im Angesicht einer fortlaufenden Viruszirkulation einstellt. Bei HCoV-229E, NL-63, OC43 und HKU1 verhält es sich anders, da diese Viren saisonal auftreten und sehr häufig vorkommen (weltweit verursachen sie ca. 20% aller respiratorischer Infekte).

Infektionen mit saisonalen HCoV verlaufen bei Erwachsenen typischerweise mild (z.B. mit den Symptomen einer Rhinitis). Bei Kleinkindern können sie allerdings auch Pseudokrapp-Anfälle, obstruktive Bronchitiden oder Pneumonien verursachen (siehe dazu VEI 22/05). Die Schutzwirkung nach vorherigen Infektionen wurde deshalb an freiwilligen Erwachsenen untersucht, die sich im Rahmen von Studien mit definierten Viruskonzentrationen infizieren ließen (sogenannte „Rechallenge“-Experimente). Dadurch konnte man unter „kontrollierten Bedingungen“ analysieren, ob es bei einer artifiziellen Exposition zum neuerlichen Auftreten von Virusvermehrung (als Beweis für die Reinfektion) und zur Manifestation von Symptomen kam.

Erwartungsgemäß zeigte sich dabei, dass der prä-expositionelle Nachweis von neutralisierenden Antikörpern ein entscheidender Faktor war, ob es nach dem „Rechallenge“ zur neuerlichen Virusvermehrung kam. Mitunter kam es zwar auch bei Personen mit neutralisierenden Antikörpern zur Reinfektion, der Anteil war jedoch bei Probanden ohne neutralisierende Antikörper signifikant höher (Bradburne AF et al., BMJ 1967, 3: 767-769). In Folgestudien konnte zudem gezeigt werden, dass neben der Viruskonzentration, die als Inokulum verwendet wurde, die Konzentration der neutralisierenden Antikörper, inklusive die der IgA-Antikörper (der sekretorischen Antikörper), entscheidend beeinflusste, ob eine Infektion asymptomatisch verlief oder mit neuerlichen respiratorischen Symptomen einherging (Callow KA et al., J Hyg 1985, 95: 173-189; Barrow GI et al. Clin Exp Allergy 1990. 20: 45-51). Auch die Dauer der Virusscheidung nach der Reinfektion war bei hohen IgA-Antikörperkonzentrationen verkürzt.

Manche „Rechallenge“-Studien untersuchten in weitere Folge den Zeitraum, in dem ein effektiver Schutz vor möglichen Reinfektionen bzw. vor dem neuerlichen Auftreten von Symptomen bestand, indem die artifizielle Exposition nach bestimmten Zeitintervallen wiederholt wurde. Dabei konnte in einer Studie mit 6 Probanden gezeigt werden, dass bei einem „Rechallenge“ mit HCoV-229E 8-12 Monate nach einer symptomatischen Infektion überhaupt keine messbare Virusvermehrung mehr stattfand (Reed Se et al., J Med Virol 1984, 13: 179-192). Eine weitere Studie mit einer artifiziellen HCoV-229E Reinfektion nach 12 Monaten konnte zwar bei 6 von 9 Probanden (67%) Virusreplikation nachweisen, es kam bei den Betroffenen aber zu keinerlei Symptomatik und nur zu einer stark verkürzten Virusausscheidung (2 Tage im Vergleich zu durchschnittlich 5,6 Tagen bei der ersten artifiziellen Infektion; Callow KA et al., Epidemiol Infect 1990, 105: 435-446).

Die Erkenntnisse, die von diesen älteren „Rechallenge“-Studien stammen, wurden nun durch eine aktuelle Studie ergänzt, die vor Kurzem in Nature Medicine publiziert wurde (Edridge AWD et al., Nat Med 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1>). Die Studienautoren untersuchten 513 Serumproben, die von 10 Probanden im Lauf von 35 Jahren

in regelmäßigen Abständen gewonnen wurden. Durch die Analyse der virusspezifischen Antikörperkinetik konnten die Studienautoren Rückschlüsse auf Reinfektionen mit den 4 saisonalen HCoV ziehen, die bei den Probanden in diesem Zeitraum in unterschiedlichen Abständen stattgefunden hatten. Insgesamt konnten bei den Studienteilnehmern in der langen Beobachtungszeit 3 bis 17 Reinfektionen pro Person nachgewiesen werden.

Die serologische Diagnose von Reinfektionen war insofern möglich, da es in diesem Fall bei allen Probanden zu einem starken und plötzlichen Anstieg der gegen das jeweilige Virus gerichteten Antikörper kam („Boosterreaktion“). Zwischen den Reinfektionsepisoden fiel die Antikörperkonzentration dann aber wieder kontinuierlich ab. So konnte die Studie erstmals beweisen, dass sich Reinfektionen mit denselben saisonalen HCoV im Abstand von 6 bis 105 Monaten immer wieder wiederholen, was zur „Boosterung“ der Antikörperantwort führt. Die dadurch vermittelte Schutzwirkung scheint aber nur von relativ kurzer Dauer zu sein, wobei das kürzeste Intervall zwischen zwei Infektionen (mit exakt demselben Virus) 6 Monate betrug. Es muss allerdings betont werden, dass im Rahmen der Studie nur die mit der Reinfektion assoziierte Antikörperantwort erfasst wurde, nicht aber, ob dies mit der neuerlichen Manifestation von Symptomen vergesellschaftet war.

Was können wir aus diesen Erkenntnissen für saisonale HCoV nun für SARS-CoV-2 ableiten? Zum einen ist es also sehr wahrscheinlich, dass das immunologische Gedächtnis nach der durchgemachten SARS-CoV-2 Infektion für eine bestimmte Zeit verhindert, dass es überhaupt zur Reinfektion (mit messbarer Virusvermehrung) kommt (z.B. über die Sekretion von neutralisierenden IgA Antikörpern im Speichel und über den Respirationstrakt). Bei einem SARS-CoV-2 Ausbruch auf einem Fischerboot konnte Ähnliches beobachtet werden (Addetia A et al., J Clin Microbiol 2020, 58: e02107-20. doi: 10.1128/JCM.02107-20). Drei Seeleute, die kurz zuvor eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht und neutralisierende Antikörper entwickelt hatten, zeigten bei Exposition überhaupt keine Virusvermehrung (und Symptome),

während sich fast alle der übrigen Besatzungsmitglieder nachweislich infizierten.

Mit Blick auf die Erkenntnisse aus den Studien mit saisonalen HCoV ist es allerdings unwahrscheinlich, dass es nach einer SARS-CoV-2 Infektion zur lebenslangen Immunität kommt. Diese Studien legen ja nahe, dass es im Lauf der Zeit zu einem langsamen aber sukzessiven Abfall der Antikörperkonzentration kommt. Und dazu passen rezente Studienergebnisse, die zeigen, dass es auch in den ersten Monaten nach einer SARS-CoV-2 Infektion allmählich zum Konzentrationsabfall von neutralisierenden Antikörpern kommt (Long, QX. et al. Nat Med 2020, 26: 1200–1204; Seow J et al. Nat Microbiol 2020, doi: 10.1038/s41564-020-00813-8; Orth-Höller D. et al. J Infect 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.015). Immunologisch ist dies allerdings nicht verwunderlich, da nicht alle Plasmazellen, die im Rahmen einer Infektion Antikörper produzieren, langlebig sind.

Ein entscheidender Punkt ist dabei allerdings, dass immer mehr wissenschaftliche Studien eine Korrelation zwischen der Konzentration der SARS-CoV-2-spezifischen Antikörper und dem klinischen Schweregrad beschreiben. Dies könnte letztlich auf einem Zusammenhang zwischen der Stärke der Virusreplikation und der Anzahl der dadurch aktivierten antikörperproduzierenden Plasmazellen beruhen. Analog zu den saisonalen HCoV, die ja in der Regel milde respiratorische Symptome verursachen, könnte es also sein, dass die Wahrscheinlichkeit für eine SARS-CoV-2 Reinfektion im Lauf der Zeit höher ist, wenn der klinische Verlauf bei der Primärinfektion mild war (und die Menge von langlebigen Plasmazellen bzw. die Konzentration von neutralisierenden Antikörpern nach der Rekonvaleszenz niedrig sind).

Diese Theorie wird von den meisten bisherigen Fallberichten gestützt, bei denen SARS-CoV-2 Reinfektionen mit molekulargenetischen Methoden eindeutig bewiesen werden konnten (durch Nachweis eines anderen Virusstammes als bei der Primärinfektion). In diesen Fällen war die Symptomatik bei der Erstinfektion in den meisten Fällen mild. Die Reinfektion verlief dann meistens wieder mild

oder asymptomatisch. Allerdings muss leider auch erwähnt werden, dass einzelne Berichte vorliegen, die zeigen, dass es im Rahmen von Reinfektionen auch zu einem schwereren Krankheitsbild kommen kann, als bei der Primärinfektion (Tillett RL et al. Lancet Infect Dis 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30764-7; Prado-Vivar B et al. preprint 2020, doi: 10.2139/ssrn.3686174).

Abschließend kann man also zusammenfassen, dass es nach einer SARS-CoV-2 Infektion in den meisten Fällen zur Ausbildung von Immunität kommt, die für einen bestimmten Zeitraum Reinfektionen verhindert. Die Schutzdauer könnte dabei mit dem klinischen Schweregrad der Primärinfektion korrelieren. Falls es doch zur Reinfektion kommt, wäre es auf Basis der Erkenntnisse bei saisonalen HCoV denkbar (und zu hoffen), dass diese dann asymptomatisch bleibt oder nur ein mildes Krankheitsbild verursacht. Aufgrund der beschränkten Datenlage und einiger Fallberichte mit schweren Krankheitsverläufen bei Reinfektionen lässt sich dies momentan aber nicht mit Sicherheit sagen. Welche Bedeutung dies für eine mögliche Impfung hat, bleibt abzuwarten. Es ist aber möglich, dass die durch einen Impfstoff vermittelte Schutzwirkung diejenige einer milden, natürlichen SARS-CoV-2 Infektion übersteigt und eine länger anhaltende Immunität induziert.