

Prospektive COVID-19 Kohorte München – Index (KoCo19-Index)

Zusammenfassung der ersten Ergebnisse

LMU Klinikum (Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Abteilung klinische Pharmakologie, Sektion klinische Infektiologie) und Helmholtz Zentrum München - Deutsches Zentrum für Gesundheit und Umwelt

Hintergrund:

Im Januar 2020 wurden die deutschlandweit ersten Fälle des neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 in München diagnostiziert. Seit mehr als einem Jahr wird versucht, die daraus resultierende COVID-19 Pandemie zu stoppen. Während nicht-pharmazeutische Maßnahmen wie Kontaktbeschränkungen und „Lock-Downs“ zunächst die einzigen Mittel zur Pandemiebekämpfung darstellten, sind mittlerweile effektive Impfstoffe in bisher beispielloser Geschwindigkeit entwickelt und zugelassen worden. Um langfristige Strategien zur Bekämpfung der Pandemie bewerten und verbessern zu können, ist es jedoch nach wie vor essenziell, die Auswirkungen des Virus auf das menschliche Immunsystem genauer zu erforschen.

Das menschliche Immunsystem besteht aus zwei wichtigen Komponenten: dem „humoralen“ Teil, insbesondere vertreten durch die im Blut zirkulierenden Antikörper, die an potenzielle Krankheitserreger binden und helfen diese zu neutralisieren, und dem „zellulären“ Teil, bestehend aus den weißen Blutkörperchen, die krankmachende Keime als gefährlich erkennen, die Immunreaktion gegen diese modulieren, verstärken und sich auch langfristig an diese erinnern können. Als gut messbarer Blutwert für den Schutz nach einer Infektion, aber auch für den Erfolg einer Impfung, dient im Allgemeinen die Bestimmung der spezifischen Antikörper. Viele Studien, unter anderem auch unsere KoCo19-Hauptstudie, haben sich mit dem Vorhandensein von spezifischen Antikörpern im Blut der Bevölkerung beschäftigt. Diese verhindern in der Regel effektiv eine erneute Infektion beziehungsweise einen schweren Verlauf. Als Indikator für Schutz haben sie jedoch auch ihre Grenzen: Antikörperspiegel sinken mit der Zeit, es gibt Menschen die weniger starke Antikörper-Antworten ausbilden und es entstehen neue Virus-Varianten, die durch Veränderung (Mutation) der Neutralisation durch Antikörper zu entkommen versuchen. Aus diesem Grund beschäftigt sich die vorliegende Studie mit dem „zellulären“ Teil der Immunität gegen SARS-CoV-2.

Methodik:

Zur Zusammensetzung der Kohorte luden wir Personen ein, die bereits eine Infektion mit SARS-CoV-2 durchgemacht haben sowie deren Haushaltsmitglieder, an der Studie teilzunehmen. Das Referat für Gesundheit und Umwelt der Stadt München benachrichtigte zwischen Mai und Juni vergangenen Jahres über 6.000 der mit positivem PCR-Test registrierten „Index“-Personen. Insgesamt mehr als 1.000 Haushalte meldeten Interesse an, an COVID-19-Studien der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin des LMU Klinikums teilzunehmen. Für die hier beschriebene Studie konnten wir 181 Haushalte mit 322 teilnehmenden Haushaltsmitgliedern aufklären und nach Einwilligung aufnehmen. Des Weiteren rekrutierten wir eine Kontrollgruppe von 36 Haushalten mit 85 teilnehmenden Haushaltsmitgliedern. Diese waren bereits Teil der „Prospektiven COVID-19 Kohorte München (KoCo19-Hauptstudie)“ und hatten weder anamnestisch noch labor-medizinisch einen nachweisbaren Kontakt mit dem Virus.

Bei allen Teilnehmern ab 14 Jahren wurde eine venöse Blutentnahme durchgeführt. Zudem wurden die Teilnehmer gebeten online oder telefonisch einen Fragebogen auszufüllen. Die venöse Blutentnahme diente dazu, den serologischen Antikörperstatus der Probanden zu erheben und zusätzlich die zelluläre Immunantwort zu bestimmen.

Hierfür verwendeten wir zunächst ein neues Verfahren, einen sogenannten „Interferon-Gamma-Release Assay“. Für die Anwendung dieser Methode wird das Blut der Probanden mit einzelnen Eiweißbruchstücken des Virus in Kontakt gebracht. Erkennen die Immunzellen des davor Infizierten die Bestandteile des Erregers, produzieren sie spezielle Botenstoffe. Diese sind messbar und geben Informationen darüber, ob sich die Zellen an das Virus erinnern. Beispiele für den klinischen Einsatz und damit den Wert solcher Methoden gibt es z.B. im Rahmen der Tuberkulose-Diagnostik. Dort wird ein ähnlicher Test routinemäßig verwendet, um einen möglichen Kontakt mit dem Erreger nachzuweisen, da hier andere Testverfahren wie z.B. Antikörper nur eine geringe Aussagekraft besitzen.

Für die Analysen teilten wir die Teilnehmer zunächst in Gruppen auf, wie im untenstehenden Diagramm beschrieben (Diagramm 1).

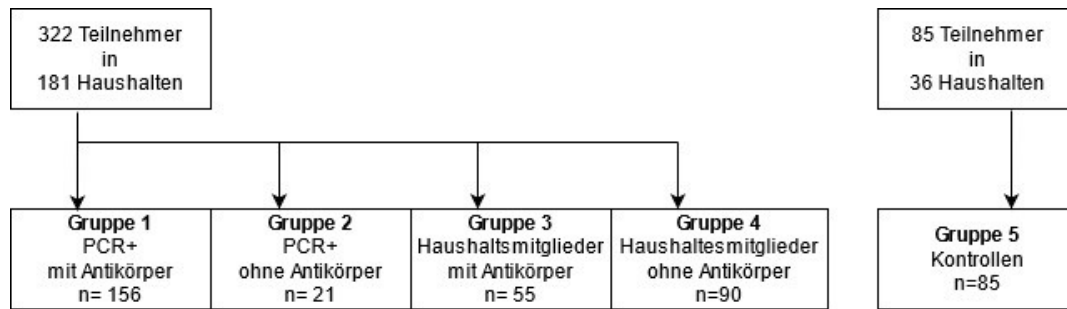


Diagramm 1: Teilnehmer und Verteilung in fünf verschiedene Gruppen

Ergebnisse:

Interessante Charakteristiken bei diesen Teilnehmern sind, dass Infizierte fast ausschließlich von milden Verläufen berichteten und dass zwischen dem Zeitpunkt der Infektion und der venösen Blutabnahme, im Mittelwert, mehr als 200 Tage lagen.

	Gruppe 1 (PCR+ AK+)	Gruppe 2 (PCR+ AK-)	Gruppe 3 (HM AK+)	Gruppe 4 (HM AK-)	Gruppe 5 (Kontrollen)	Alle
Anzahl	156	21	55	90	85	407
Geschlecht						
Männlich	71 (45.5%)	15 (71.4%)	28 (50.9%)	43 (47.8%)	44 (51.8%)	201 (49.4%)
Weiblich	85 (54.5%)	6 (28.6%)	27 (49.1%)	47 (52.2%)	41 (48.2%)	206 (50.6%)
Alter (Jahre)						
14-19	1(0.60%)	0 (0.0%)	6 (10.1%)	7 (7.80%)	11 (12.9%)	25 (6.10%)
20-34	32 (20.5%)	8 (38.1%)	20 (36.3%)	30 (33.3%)	15 (17.6%)	105 (25.8%)
35-49	68 (43.6%)	8 (38.1%)	13 (23.6%)	31 (34.4%)	36 (42.4%)	156 (38.3%)
50-64	44 (28.2%)	3 (14.3%)	11 (20.0%)	18 (20.0%)	16 (18.8%)	92 (22.6%)
65-79	11 (7.10%)	2 (9.50%)	5 (9.10%)	4 (4.40%)	3 (3.50%)	25 (6.10%)
80+	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (4.70%)	4 (1.00%)
Median	44	39	35	40	43	41
Body-Mass-Index (kg/m²)						
< 18,5	2 (1.30%)	0 (0.00%)	2 (3.60%)	3 (3.30%)	2 (2.40%)	9 (2.20%)
18,5-25	89 (57.1%)	16 (76.2%)	32 (58.2%)	54 (60.0%)	47 (55.3%)	238 (58.5%)
25-30	54 (34.6%)	5 (23.8%)	11 (20.0%)	29 (32.2%)	24 (28.2%)	123 (30.2%)
>30	11 (7.10%)	0 (0.00%)	9 (16.4%)	3 (3.30%)	11 (12.9%)	34 (8.40%)
K.A.	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.80%)	1 (1.10%)	1 (1.20%)	3 (0.70%)
Median	24,2	24,2	23,7	23,3	24,1	23,9
Zeit zwischen PCR und BE (Median)						
	243	233				

Tabelle 1: Allgemeine Charakteristika der Teilnehmer und Gruppen (AK = Antikörper, HM = Haushaltsmitglied, BE = Blutentnahme)

Wir testeten das Blut von allen 407 Teilnehmern auf Reaktivität gegen drei verschiedene strukturelle Eiweiße des SARS-CoV-2. Das „Membran- Eiweiß“, das „Nukleokapsid-Eiweiß“ und eine Untereinheit des Spike-Eiweißes, den „Spike-C-Terminus“. Eine Subgruppe von 232 Probanden wurde zusätzlich auf ein viertes Eiweiß, den „Spike-N-Terminus“ getestet. Diese Eiweiße stellen wichtige Virusstrukturen dar und deren Wiedererkennung durch weiße Blutkörperchen ist ein Indikator für ein funktionierendes zelluläres Immungedächtnis des Körpers auf den Erreger.

Hierbei konnten wir mehrere wichtige Beobachtungen machen:

- Allgemein erkennen die Zellen der meisten Probanden mit durchgemachter Infektion auch nach mehr als 200 Tagen eine breite Auswahl an Struktureiweißen des neuen Coronavirus.
- Die stärkste Antwort wurde in der Regel vom Membran-Eiweiß ausgelöst.
- Auch Haushaltsmitglieder ohne bestätigte Infektion, aber mit Antikörpern gegen das Virus, zeigten breite Antworten.
- Interessanterweise zeigten auch die Zellen einiger exponierter Haushaltsmitglieder ohne Antikörper im Blut etwas mehr Reaktivität als die der nicht-exponierten Kontrollgruppe – ein möglicher Hinweis auf eine asymptomatisch durchgemachte Infektion.
- Des Weiteren korrelierte die Höhe der zellulären Immunantwort mit der Höhe der gemessenen Antikörperspiegel.

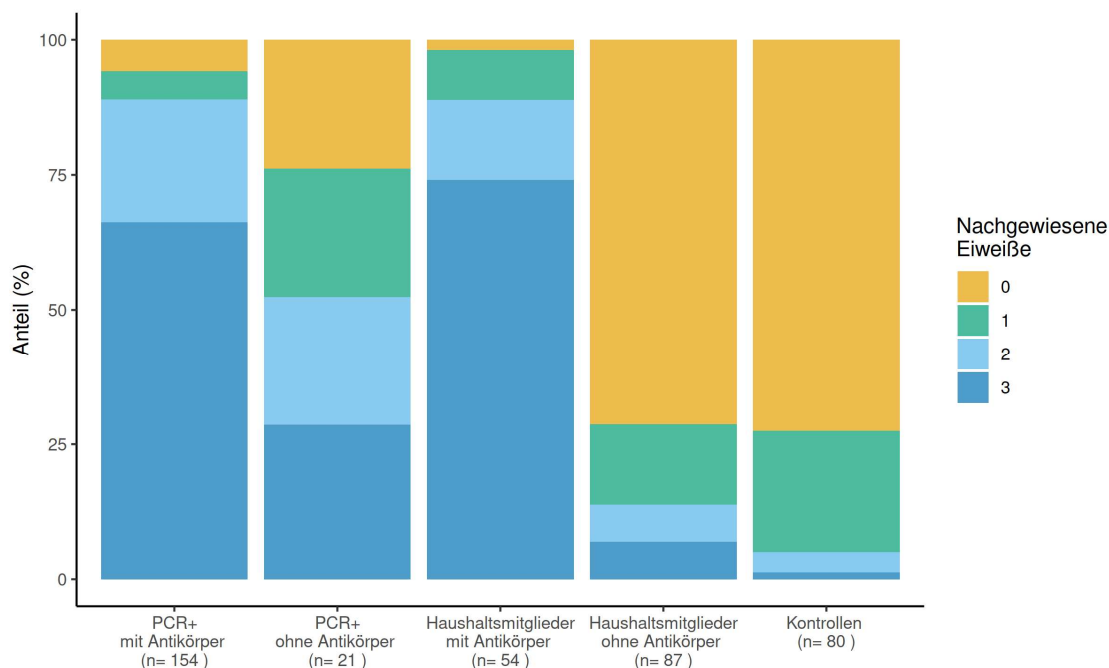


Abbildung 1: Anteil der Teilnehmer, die auf 0, 1, 2 oder 3 Eiweiße reagieren

Schlussfolgerungen:

Die Mehrheit der Impfstoffe auf dem Markt oder im Zulassungsprozess regen den menschlichen Organismus zur Produktion von Antikörpern gegen das Spike-Eiweiß an. Unsere Studie zeigt, dass auch andere Strukturmerkmale des SARS-CoV-2 von Immunzellen gut erkannt werden und sich dies auch viele Monate nach der Infektion noch nachweisen lässt. Von anderen Infektionskrankheiten weiß man, dass Immunität gegen Viren auf zellulärer Ebene noch Jahrzehnte anhalten kann, auch wenn möglicherweise keine Antikörper im Blut mehr nachweisbar sind. Unsere Analysen stützen die Hypothese, dass auch in Infizierten, deren Antikörperspiegel mit der Zeit absinken, weiße Blutkörperchen eine länger nachweisbare Immunantwort darstellen. Die Zusammensetzung unserer Studienkohorte legt außerdem den Schluss nahe, dass auch leichte oder asymptomatische Infektionen ausreichen, um diese zelluläre Immunantwort

und ein Immungedächtnis auszulösen. Während die hier beschriebenen Beobachtungen zwar bereits bestehende immunologische Erkenntnisse erhärten, liegt die eigentliche Stärke dieser Analysen in ihrer Methodik. In der Regel sind detaillierte Analysen zellulärer Immunprozesse zeit- und kostenintensiv und werden in Kohorten dieser Größenordnung nur selten angewandt. Der von uns angewandte Ansatz des „Interferon-Gamma-Release Assays“ bietet jedoch eine relativ ressourcenschonende und einfach anzuwendende Methode für eine breitere Überwachung der Immunität. Daher eignet er sich zukünftig möglicherweise auch in epidemiologischem oder klinischem Kontext.