

SARS-CoV-2 Serologie - Fact Sheet

Allgemeine Übersicht Serologie-Tests

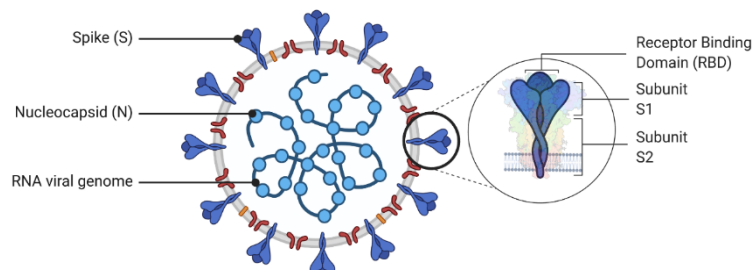
Es gibt ein breites Angebot kommerzieller SARS-CoV-2 Test. Eine genaue Evaluation der Tests für die jeweilige Anwendung bleibt notwendig, da grosse Unterschiede in Sensitivität, Spezifität und Einsatzbereich bestehen können. Das IMV setzt derzeit drei Verfahren ein (für eine detailliertere Beschreibung zum Einsatz siehe ff):

- Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 N-Test
- Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S-Test
- IMV in-house ABCORA 2 Test

Übersicht allgemeine Eigenschaften von SARS-CoV-2 Serologie-Tests				
	Parameter		Materialien	Mögliche Eignung
Antikörpersubklassen	Totale Antikörperantwort	Test differenziert nicht nach IgG, IgM, IgA	Serum/Blut/mukosale Sekrete/Liquor/Muttermilch	Screening Test mit Potential für Früherkennung
	Spezifisch für IgM	Detektiert nur IgM	vor allem Serum/Blut	Früherkennung. Differenzierung von Re-Infektionen, späteren Infektionsstadien
	Spezifisch für IgA	Detektiert nur IgA	Serum/Blut/ mukosale Sekrete	Früherkennung. Gibt Einblick auf mukosalen Schutz
	Spezifisch für IgG	Detektiert nur IgG	Serum/Blut/mukosale Sekrete/Liquor/Muttermilch	Differenzierung der späteren Infektionsphase, Langzeitschutz durch IgG

Die Antikörperantwort zu SARS-CoV-2 nach Infektion kann sehr unterschiedlich ausfallen. Die Kinetik des Antikörper An- und Abstiegs variiert stark und kann auch durch den Schweregrad und die Dauer der Infektion beeinflusst werden.

- IgA und IgM sind im Frühstadium im Serum nachweisbar, IgG tritt erst später auf.
- Bei Konvaleszenten nimmt zuerst IgA und IgM im Serum ab. Ebenso kann die ausgebildete IgG Antwort innert weniger Monate unter die Nachweisgrenze fallen.
- Neutralisierende Antikörper binden an das Spike Protein S1 und hier vor allem an die Receptor Binding Domain (RBD). Die Erfassung der S1 und RBD Antwort ist daher wichtig, um die Ausbildung einer potenziell schützenden Immunität gegen das Virus messen zu können.



Die Erfassung der Antikörperantwort zu SARS-CoV-2 nach einer Impfung konzentriert sich vor allem auf die Erfassung der bindenden Antikörper gegen den Spike und hier insbesondere der S1 und RBD Antikörper. Direkte Bestimmung der Neutralisationsaktivität im Serum ist möglich, wird aber bisher nicht in der Routinediagnostik angewandt, da es noch keine Referenzverfahren gibt und noch keine Richtlinien für die Impftiterbestimmung verfügbar sind. Forschungsresultate zeigen aber, dass S1 und RBD Antikörperbestimmungen eine gute Abschätzung der Neutralisationsaktivität ermöglichen. Das IMV weist

daher zur Information eine Abschätzung der Neutralisationsaktivität bei den Resultaten des ABCORA 2.3 Tests aus (siehe ff.)

Unterscheidung zwischen Infektion und Impfmunität: N Reaktivität liegt nur nach einer Infektion vor, nicht nach Impfung mit den in der Schweiz zugelassenen Impfungen. N Reaktivität kann daher zur Unterscheidung zwischen Impfmunität und Immunität nach Infektion herangezogen werden. N-spezifische Antikörper können sich aber einige Monate nach der Infektion zurückbilden. Zu einem späten Zeitpunkt nach der Infektion ist daher die Unterscheidung zwischen Immunität nach Infektion und Impfung nicht immer möglich.

Wie setzt man SARS-CoV-2 Tests ein?

Das BAG empfiehlt derzeit SARS-CoV-2 Serologiebestimmungen noch nicht. Daher werden diese auch nicht vergütet, ausser wenn sie durch die zuständige kantonale Stelle bewilligt werden. Es gibt aber verschiedenste Szenarien, bei denen eine Serologiebestimmungen hilfreiche Aussagen zum Immunstatus liefern kann (siehe ff).

- Seropositivität für SARS-CoV-2 zeigt an, dass eine SARS-CoV-2 Infektion stattgefunden hat bzw. eine Impfantwort vorliegt.
- Spezielle Verfahren, wie der vom IMV angewandte ABCORA 2 Test können unterscheiden, ob eine Impfantwort oder eine Antikörperantwort nach Infektion vorliegt.
- Zu beachten:
 - SARS-CoV-2 Seropositivität ist in manchen Patienten nur transient. Ein einmaliger positiver Antikörpernachweis sagt daher nichts über die Beständigkeit der Immunantwort aus.
 - Personen, die seropositiv sind, können immer noch Virus ausscheiden. Eine Abklärung mit RT-PCR ist daher unabdingbar, wenn Virusfreiheit garantiert werden muss.

Abklärungen bei Erkrankten

- SARS-CoV-2 Serologie-Befunde dienen der Erfassung eines klinischen Gesamtbildes bei vorliegender SARS-CoV-2 Infektion. Sie sind zentral für die Differenzierung von Re-Infektionen, Langzeitinfektionen und Impfversagen. Nicht alle Serologieverfahren sind jedoch für die Differenzierung geeignet.
- SARS-CoV-2 Serologie-Befunde zusammen mit dem RT-PCR Nachweis unterstützen die Diagnose bei Verdachtsfällen mit eindeutiger COVID-19 Klinik und unklaren PCR Befunden. Ausschluss einer SARS-CoV-2 Infektion kann aber nicht allein durch die Serologiebestimmung erfolgen.
- Insbesondere die Bestimmung von SARS-CoV-2 IgM und IgA unterstützt die Früherkennung von COVID-19 bei PCR negativen COVID-19 Verdachtsfällen.
- Verlaufsserologien, die spezifisch IgG, IgM und IgA erfassen, erlauben die Krankheitsstadien exakt zu definieren. Verlaufsserologien können Aufschluss über die zeitliche Entwicklung der Infektion bieten.
- Der IMV ABCORA 2 Test erlaubt auch ohne Verlaufsserologie die Einschätzung verschiedener Infektionsstadien.

Abklärungen bei Gesunden

Bei Gesunden können Serologietests angewandt werden, um eine zuvor durchgemachte Infektion nachzuweisen, oder um die Impfantwort zu messen. Auch bei Impfversagen (Infektion nach Impfung) hilft eine serologische Differenzierung, um Klarheit zu gewinnen.

Der Nachweis einer vorangegangenen Infektion bleibt komplex, da sich SARS-CoV-2 Antikörper in manchen Personen völlig rückbilden können. Der IMV ABCORA 2 Test kann durch die gleichzeitige Erfassung von 12 Parametern speziell in komplexen Fällen eine Differenzierung bieten.

Serologie-Testangebot am IMV

Das IMV bietet eine breite Palette zur differenzierten Bestimmung von SARS-CoV-2 Antikörpern an. Diese breite Abstützung wird immer wichtiger, um Neuinfektionen, Re-Infektionen, Impfschutz und Impfversagen detektieren zu können. Wir stützen uns aktuell auf drei Verfahren.

- **Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 N-Test**
- **Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S-Test**
- **IMV in-house ABCORA 2 Test**

Qualitativer SARS-CoV-2 Antikörpernachweis (N Antigen)

- Qualitative Bestimmung von total Immunglobulin gegen das N Antigen (**Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 N-Test**)
- Einsatz: Screening für SARS-CoV-2 Serokonversion. Detektiert Immunantwort nach Infektion. Keine Detektion der Impfantwort mit den in der Schweiz zugelassenen Impfstoffen.
- Resultat: N total Ig wird als Cut-Off-Index (COI) Wert ausgewiesen
- Durchführung: Montag bis Freitag
- Verrechnung: 25 TP. Verrechnung an Einsender (nicht abrechenbar an Krankenkasse). Ausnahme: Anordnung durch die zuständige kantonale Stelle.

Quantitativer SARS-CoV-2 Antikörpernachweis (S Antigen)

- Quantitative Bestimmung von total Immunglobulin gegen das RBD Antigen im Spike (S) Protein (**Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S-Test**).
- Einsatz: Screening für SARS-CoV-2 Serokonversion nach Impfung oder Infektion.
- **Der Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S-Test eignet sich für die Bestimmung der Immunantwort nach der SARS-CoV-2 Impfung, kann aber nicht differenzieren, ob Antikörper nach Infektion oder Impfung ausgebildet wurden.**
- Da die RBD Antwort in der Regel mit neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2 korreliert, erlaubt die quantitative Bestimmung der RBD Antwort bis zu einem gewissen Grad auf das Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern zu schliessen.
- Resultat: RBD total Ig wird als AE/ml Wert ausgewiesen
- Durchführung: Montag bis Freitag
- Verrechnung: 25 TP. Verrechnung an Einsender (nicht abrechenbar an Krankenkasse). Ausnahme: Anordnung durch die zuständige kantonale Stelle.

Kombinierte Bestimmung von Antikörpern gegen N und S Antigen

- Kombinierte Bestimmung von total Immunglobulin N (Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 N-Test) und S Antigen (Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S-Test)
- Einsatz: klinisches Monitoring. Diese Kombination eignet sich nach unserer Erfahrung sehr gut als Abklärungstest. Die Kombination beider Tests erhöht die Sensitivität. Wir empfehlen nach Möglichkeit diese Kombination anzuwenden. Durch die Kombination ist auch eine grobe Differenzierung nach Antwort nach Infektion oder Impfung möglich.
- Resultat: RBD und N total Ig wird erfasst (siehe oben)
- Durchführung: Montag bis Freitag
- Verrechnung: N Antigen 25 TP plus S Antigen 25 TP, total 50 TP. Verrechnung an Einsender (nicht abrechenbar an Krankenkasse). Ausnahme: Anordnung durch die zuständige kantonale Stelle. In diesem Fall kann ein Test über den Pandemietarif abgerechnet werden. Der zweite Test muss vom Einsender übernommen werden.

Semiquantitative SARS-CoV-2 Antikörper Differenzierung mittels ABCORA 2

- Das IMV hat für die detaillierte SARS-CoV-2 Antikörper Bestimmung einen eigenen Test (ABCORA) entwickelt ([Abela, Pasin und Schwarzmüller et al, 2021](#)).
- **Messprinzip und Eigenschaften:**
 - Der ABCORA 2 Test beruht auf einer parallelen Bestimmung von IgM, IgG und IgA gegen vier SARS-CoV-2 Antigene: Spike Proteine (RBD, S1, S2) und Nukleoprotein (N).
 - Der ABCORA 2 Test bietet durch die parallele Erfassung von drei Antikörperklassen und vier Antigenen (insgesamt 12 Einzelwerte) eine breit gestützte und sichere Erfassung der Immunantwort.
 - Zur Erhöhung der Sensitivität und Spezifität wird zudem die Antikörperantwort gegen das S1 Protein des humanen Coronavirus HCoV-HKU1 gemessen. Die HKU1 Messwerte fließen in den Auswertungsalgorithmus ein, werden aber selbst nicht diagnostisch evaluiert und ausgewiesen.
 - Die aktuelle Version des ABCORA 2 Tests stützt sich auf zwei Algorithmen für die Auswertung der Serologie (ABCORA 2.0 und neu 2.3). Die Details zu diesen Verfahren sind in dem Manuskript von *Abela, Pasin und Schwarzmüller et al* beschrieben.
 - **ABCORA 2.3: Sensitivität 98.2%/Spezifität 99.9%**
 - **ABCORA 2.0: Sensitivität 94.6%/Spezifität 99.16%**
 - Ab 04.06.2021 wird der ABCORA 2 Test mit der Version ABCORA 2.3 durchgeführt und ausgewertet. Zusätzlich wird die Auswertung nach Version ABCORA 2.0 berücksichtigt um das Stadiums der Serokonversion einzustufen.
 - Die Auswertung nach ABCORA 2.0 erlaubt speziell die Erfassung von partieller Serokonversion (IgM und IgA ohne oder mit sehr niedrigem IgG). Diese wird als grenzwertig im Befund ausgewiesen.
 - Die im ABCORA 2 ausgewiesenen Einzelwerte (Signal Over Cut-off = SOC) korrelieren sehr gut mit quantitativen Verfahren ([Abela, Pasin und Schwarzmüller et al, 2021](#)). Sie können daher als semi-quantitative Messwerte eingeschätzt werden.
 - Die ABCORA 2 Messung erlaubt mittels eines neuen Algorithmus eine einfache Abschätzung der Neutralisationsaktivität in der Probe und gibt damit eine erste Information zum Impfschutz ([Abela, Pasin und Schwarzmüller et al, 2021](#)).

Einsatz

- Klinisches Monitoring und Impfserologie
- Die kombinierte Messung mehrerer Antigene und Immunglobulinklassen im ABCORA 2 Test ermöglicht eine **sichere Bestimmung und Differenzierung der Serokonversion in verschiedenen Krankheitsstadien auch ohne Verlaufsserologie** (partielle Serokonversion ohne IgG, vollständige Serokonversion mit IgG, konvaleszent).
- **Der ABCORA 2 Test eignet sich für die Bestimmung der Immunantwort nach der SARS-CoV-2 Impfung.** S1 und RBD IgG, IgM und IgA wird erfasst.
- Mittels des ABCORA 2 Tests kann die Reaktivität nach Impfung von der Reaktivität nach Infektion unterschieden werden.

Verrechnung

Kombinierte Bestimmung IgG/IgA/IgM: 80 TP. Abrechnung an BAG und Krankenkassen nicht möglich. Kosten müssen vom Einsender übernommen werden.

Durchführung: 1x wöchentlich, Donnerstag

ABCORA 2 Befund Interpretation

Der ABCORA 2 Befund liefert eine Fülle an Resultaten. Zur Orientierung illustrieren wir die Interpretation des ABCORA Befundes im Folgenden anhand eines Beispiels.

Auswertung des Gesamtergebnis Seroreaktivität

- Unter Einbezug aller 12 Einzelwerte und den Auswertungsalgorithmus 2.3 wird das **Gesamtergebnis** als **negativ**, **grenzwertig** oder **positiv** ausgewiesen.

Auswertung der Einzelresultate Seroreaktivität

- Die 12 SARS-CoV-2 Einzelwerte (IgG, IgA, IgM Reaktivität der vier SARS-CoV-2 Antigene N, RBD, S1, S2) werden mittels der ABCORA 2.0 Grenzwerte bestimmt und im Befund als Signal Over Cut-off (SOC) ausgewiesen.
 - **positive Reaktivität > 1 SOC**
 - **negative Reaktivität < Grenzwert**

Auswertung des Stadiums der Serokonversion

- Die Reaktionsmuster der 12 SOC Einzelwerte nach Auswertungsalgorithmus 2.0 erlauben das Stadium der Serokonversion zu SARS-CoV-2 zu ermitteln (siehe nachfolgende Übersicht).
- Partielle Serokonversion zeigt ein frühes Infektionsstadium an. Es sind nur IgM und/oder IgA Antworten ausgebildet, noch keine oder eine nur sehr niedrige IgG Antwort.
- Limitierte Serokonversion erlaubt keine Aussage über das Infektionsstadium. Es sind nur einzelne Antikörperklasse/Antigen positiv.

Übersicht möglicher Resultate nach ABCORA 2					
Gesamtergebnis Seroreaktivität	Resultatbemerkung Stadium der Serokonversion	Sero-reaktivität	positive Parameter (Antigene/Antikörperklassen)	ABCORA	
				2.3	2.0
negativ	keine Serokonversion	-	keine	-	-
negativ	keine Serokonversion; schwache Seroreaktivität, nicht eindeutig SARS-CoV-2 zuordenbar	+/-	Einzel schwach	-	-
grenzwertig	partielle Serokonversion (IgA und/oder IgM, ohne oder sehr niedriges IgG)	+/-	Multiple mittel	-	+
positiv	limitierte Serokonversion (einzelnes Antigen und/oder Antikörperklasse)	+	Einzel hoch	+	-
positiv	partielle Serokonversion (IgA und/oder IgM ohne IgG)	++	Multiple hoch	+	+
positiv	vollständige Serokonversion (mit eindeutigem IgG)	+++	Multiple hoch	+	+

Interpretation des Immunschutzes durch bindende und neutralisierende Antikörper

Serologiebestimmungen geben derzeit noch keine direkte Aussage zum Impfschutz, da dafür noch keine Korrelate definiert werden konnten. Man geht davon aus, dass für einen Schutz gegen SARS-CoV-2 sowohl Antikörper, insbesondere neutralisierende Antikörper, als auch SARS-CoV-2 spezifische Abwehr-T-Zellen wichtig sind. Beides wird durch die Infektion und die Impfung ausgebildet. Das Immunsystem legt dabei Gedächtniszellen sowohl für die Antikörperantwort als auch die T Zellenantwort an. Es ist davon auszugehen, dass sich, wenn man SARS-CoV-2 Antikörper nachweisen kann, auch eine SARS-CoV-2 T Zellantwort gebildet hat und umgekehrt.

Was kann die Information über die Antikörperreaktion nützen? Werden Antikörper nach einer Infektion oder Impfung nachgewiesen, heisst das, dass der Körper auch Gedächtniszellen angelegt hat, die bei einer erneuten Infektion wieder aktiviert werden können und Schutz vor einer schweren Erkrankung bieten können. Diese Gedächtniszellen können im Körper über längere Zeit überdauern. Eine Messung der Antikörperreaktivität z.B. nach einer Impfung bei Immunsupprimierten kann daher Sinn machen, um zu wissen, ob es initial nach der Impfung eine gute Antikörperreaktion gegeben hat. Wenn ja, haben sich auch Gedächtniszellen ausgebildet, die über eine gewisse Zeit Schutz bieten, weil über sie Antikörper und die spezifischen Abwehr T Zellen produziert werden, falls eine Infektion stattfindet. Wie lange die Gedächtniszellen nach einer SARS-CoV-2 Infektion oder Impfung überdauern, weiss man noch nicht. Die Erkenntnisse der kommenden Monate werden zeigen, ob, wann und für wen es Auffrischungsimpfungen braucht.

Welche Antikörper sind für den Immunschutz relevant?

Serologietests bestimmen Antikörperreaktivität, indem sie die Bindung der Antikörper im Serum an Virusproteine messen. Nicht alle bindenden Antikörper können das Virus hemmen. Antikörper, die durch die Bindung an das Virus die Infektion hemmen können, nennt man neutralisierende Antikörper. Man geht davon aus, dass neutralisierende Antikörper eine wichtige Rolle in der Abwehr des Virus durch die Impfung haben. Derzeit ist noch nicht bekannt welchen Titer an neutralisierenden Antikörpern es braucht, damit Schutz vor einer Infektion gegeben ist. Trotzdem kann man schon jetzt die neutralisierenden Antikörper einschätzen und vergleichen.

Als mögliche erste Information zum Impfschutz über neutralisierende Antikörper haben wir für den ABCORA 2.3 Test mittels paralleler Untersuchungen in Pseudovirus-Neutralisationstests und eines mathematischen Modells einen Skore für die Neutralisationsaktivität bestimmt (kumulativer SOC Wert für S1 IgG/IgA/IgM). Dieser Skore erlaubt uns, in einem gewissen Rahmen, die Neutralisationskraft von Seren abzuschätzen, ohne einen aufwändigen Neutralisationstest durchzuführen ([Abela, Pasin und Schwarzmüller et al. 2021](#)).

- **Folgende qualitative Einschätzung der Neutralisationsaktivität kann vorgenommen werden:** Im Befund wird ein Neutralisationsskore ausgewiesen. Ist dieser Neutralisationsskore über dem Grenzwert 17, liegt eine relevante Neutralisationsaktivität gegen den Impfstamm vor (Spezifität 94%, Sensitivität 67%) ([Abela, Pasin und Schwarzmüller et al. 2021](#)).
- In unserer bisherigen Erfahrung erreichen die meisten Personen einen Monat nach zweifacher Impfung mit Comirnaty einen Neutralisationsskore von 50 bis 250.

Befundbeispiel: Neutralisationsskore = 20

Befundbemerkung: Ein Neutralisations-Skore grösser als 17 steht für eine relevante Neutralisationsaktivität gegen den SARS-CoV-2 Impfstamm Wuhan-Hu-1 (Spezifität 94%, Sensitivität 67%) ([Abela, Pasin und Schwarzmüller et al. 2021](#)).