

LABORWISSEN KONKRET! STAND: 07.04.2022

Frequently asked questions (FAQ) zur SARS-CoV-2-Antikörper-Bestimmung

Serologische Diagnostik nach Infektion und Coronaimpfung

Für die serologische Diagnostik einer bestehenden oder zurückliegenden Infektion mit SARS-CoV-2 sowie für den Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörpern nach einer Coronaimpfung steht ein breites Portfolio an diagnostischen Testen zur Verfügung.

Die hier dargestellten Informationen sollen den aktuellen Stand der Kenntnisse wiedergeben, um die häufigsten Fragen beantworten zu können.

Allgemeine Fragen

Frage: Wie unterscheiden sich die verschiedenen Tests zur SARS-CoV-2-Antikörper-Diagnostik?

Antwort: Die Tests basieren auf verschiedenen Antigenen von SARS-CoV-2 (Nukleokapsid-Protein, Spike-Protein S1 und S2, Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des Spike-Proteins) und weisen verschiedene Testformate auf (ELISA, CLIA, ECLIA, LineBlot etc.). Zusätzlich gibt es Surrogat-Neutralisationstests zum Nachweis neutralisierender Antikörper.

Frage: Sind die Ergebnisse unterschiedlicher Tests vergleichbar?

Antwort: Die Ergebnisse unterschiedlicher Tests sind nicht direkt vergleichbar. Die Bewertung muss immer in Bezug auf die vom jeweiligen Hersteller angegebenen Interpretationsgrenzen erfolgen. Einige Tests sind auf einen internationalen Standard der WHO („First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human)“, NIBSC Code 20/136) kalibriert. Mangelnde Vergleichbarkeit serologischer Tests, selbst derjenigen, die auf einen internationalen Standard bezogen sind, ist auch bei anderen serologischen Parametern bekannt.

Frage: Welche Tests sind geeignet zum Nachweis einer zurückliegenden SARS-CoV-2-Infektion?

Antwort: Hierzu sind sowohl Tests, die das Nukleokapsid-Antigen, als auch welche, die das Spike-Protein als Antigen verwenden (nur sofern keine Impfanamnese vorliegt), geeignet.

Frage: Welche Tests sind geeignet zum Nachweis von Antikörpern nach einer Coronaimpfung?

Antwort: Hierzu sind nur Tests geeignet, die Antikörper gegen das Spike-Protein nachweisen.

Frage: Erfassen die derzeit eingesetzten Tests auch Antikörper gegen die Omikron-Variante von SARS-CoV-2?

NEU

Antwort: Die derzeit eingesetzten Antikörpertests verwenden als Antigen in der Regel rekombinante Antigene vom Wildtyp von SARS-CoV-2, aber nicht von der Omikron-Variante. Aufgrund der vielen Mutationen im Spike-Gen der Omikron-Variante ist es gut möglich, dass die nach einer Impfung gebildeten Antikörper, die in den derzeitigen Tests gemessen werden, vermindert gegen die Omikron-Variante wirken (siehe auch Cao et al.). Somit sind die messbaren Antikörpertiter nicht unmittelbar mit einer Wirkung auf oder einen Schutz gegen die Omikron-Variante gleichzusetzen.

Frage: Ist die Bestimmung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 eine Kassenleistung?

UPDATE

Antwort: Nach derzeitigem Stand werden die Kosten der Bestimmung von SARS-CoV-2-Antikörpern nur bei Patienten mit klinischem Bezug zu einer kürzlichen symptomatischen Erkrankung übernommen. Eine Testung ohne direkten zeitlichen Bezug zu einer klinischen COVID-19-Symptomatik, beispielsweise auch eine Prüfung der Impfantwort laut STIKO-Empfehlung, ist keine vertragsärztliche Leistung.

Frage: Ist der Nachweis von Antikörpern (oder reaktiven T-Zellen) dem „Genesenen-Status“ gleichzusetzen?

Antwort: Nein. Gemäß der COVID-19-Schutzmaßnahmen-Ausnahmeverordnung gilt nur eine Person nach PCR-gesicherter SARS-CoV-2-Infektion als genesen. Weder der Nachweis von Antikörpern noch von immunreaktiven T-Zellen rechtfertigt den „Genesenen-Status“, da hierfür die zeitliche Einordnung zu einer Infektion nicht sicher getroffen werden kann. Allerdings benötigen Patienten mit nachweisbaren Antikörpern (z. B. nach einer Infektion bei der keine PCR gemacht wurde) nur **EINE** Impfung, um als grundimmunisiert zu gelten.

Fragen von Patienten mit zurückliegender SARS-CoV-2-Infektion

Frage: Ich hatte eine PCR-gesicherte SARS-CoV-2-Infektion, habe aber keine Antikörper entwickelt. Ist das möglich?

Antwort: Mild erkrankte Patienten sowie asymptomatisch infizierte Personen bilden seltener Antikörper gegen SARS-CoV-2 als schwer erkrankte und hospitalisierte Patienten. Ein negativer Antikörperbefund nach zurückliegender Infektion kommt bei asymptomatisch Infizierten sehr häufig und bei nur mild Erkrankten ebenfalls nicht selten vor. Bei einem Teil der Infizierten werden Antikörper nur gegen eines der beiden immundominanten Antigene, Spike-Protein oder Nukleokapsid-Antigen, gebildet. Daher kann bei negativem Antikörperbefund gegen eines der beiden Antigene eine Zusatztestung mit einem Test, der Antikörper gegen das andere Antigen nachweist, sinnvoll sein.

Frage: Ich habe bereits eine Coronavirus-Infektion gehabt und positive Antikörper – muss/sollte ich mich noch impfen lassen? Wenn ja, 1 x oder 2 x?

Antwort: Die STIKO empfiehlt derzeit eine einmalige Impfung nach der Wildvirus-Infektion, um eine Grundimmunisierung sicherzustellen. Da bei einer serologisch bestätigten Infektion keine sichere Aussage über den Infektionszeitpunkt getroffen werden kann, soll die notwendige einzelne Impfstoffdosis bereits ab 4 Wochen nach der Labordiagnose gegeben werden. Ferner sind die Empfehlungen zur Booster-Impfung zu beachten.

Frage: Ich habe bereits eine PCR-gesicherte Coronavirus-Infektion gehabt, aber mein Antikörper-Befund ist negativ – muss/sollte ich mich noch impfen lassen? Wenn ja, 1 x oder 2 x? Soll ich die Impfung lieber früher als 6 Monate nach Infektion machen lassen?

Antwort: Die STIKO empfiehlt derzeit eine einmalige Impfung nach der Wildvirus-Infektion, um eine Grundimmunisierung sicherzustellen. Diese Empfehlung ist unabhängig vom Antikörperbefund. Ferner sind die Empfehlungen zur Booster-Impfung zu beachten.

Frage: Ich habe, einen positiven SARS-CoV-2-Antikörper-Befund, jedoch liegt kein positiver PCR-Befund vor. Sollte ich mich noch impfen lassen? Wenn ja, 1 x oder 2 x?

Antwort: Für Personen mit einem positiven SARS-CoV-2-Antikörper-Nachweis wird nur eine Impfstoffdosis für die Grundimmunisierung empfohlen, sofern der labordiagnostische Nachweis in einem nach der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) arbeitenden oder nach DIN EN ISO 15189 akkreditiertem Labor erhoben wurde. Der positive Antikörper-Nachweis plus danach folgender einmaliger Impfung gilt im Sinne der COVID-19-Schutzmaßnahmen-Ausnahmenverordnung als Impfnachweis (siehe auch unter www.pei.de). Ferner sind die Empfehlungen der Booster-Impfung zu beachten.

Antikörper-Bestimmung nach Impfung

Frage: Ist eine Antikörperbestimmung nach Impfung generell sinnvoll?

Antwort: Eine belastbare Bewertung von Antikörper-Ergebnissen in Bezug auf das Vorhandensein oder die Dauer einer Immunität ist derzeit noch nicht möglich. Die Bestimmung kann aber die Frage beantworten, ob eine Antikörperbildung messbar ist. Dies betrifft sowohl die Messverfahren, die quantitativ Antikörperkonzentrationen messen, als auch die Surrogat-Neutralisationstests, die neutralisierende Antikörper nachweisen. Daher besteht derzeit keine generelle Empfehlung, einen Antikörpertiter nach Impfung zu bestimmen. (Zur *Impftiterbestimmung bei Immundefizienten* siehe unten.)

Frage: Ich möchte meinen Antikörpertiter nach einer Coronaimpfung bestimmen – welcher Zeitpunkt ist der Beste?

Antwort: Es gibt bisher keine Empfehlung bezüglich einer Impftiterbestimmung nach einer Coronaimpfung.

Generell ist eine Impftiterbestimmung erst nach Abschluss einer Grundimmunisierung sinnvoll. Ein Abstand von mindestens 2-4 Wochen nach der letzten Impfung ist immunologisch empfehlenswert, um die voll ausgebildete humorale Immunantwort zu erfassen.

Frage: Gibt es Erfahrungen bezüglich des Impferfolgs und der Antikörpertiter nach einem heterologen Impfkonzep (z. B. Erstimpfung mit AstraZeneca, Zweitimpfung mit Biontech/Pfizer) im Vergleich zu einem klassischen Impfkonzep (Erst- und Zweitimpfung mit dem gleichen Impfstoff)?

Antwort: Hierzu liegen inzwischen erste, zum Teil noch vorläufige Daten vor. Die Com-Cov-Studie in Großbritannien (<https://comcovstudy.org.uk/home>) hat beispielsweise gezeigt, dass die Antikörperantwort nach dem heterologen Impfschema mit einer Erstimpfung mit AstraZeneca ▶

und einer Zweitimpfung mit Biontech/Pfizer mindestens gleich hoch ausfällt wie bei einer homologen Impfung mit Biontech/Pfizer. Insgesamt scheint das heterologe Impfkonzzept sehr wirksam zu sein.

UPDATE

Frage: Wie hoch liegen die Antikörpertiter üblicherweise nach einer Corona-Impfung?

Antwort: Die mRNA-Impfstoffe scheinen eine sehr hohe Antikörperantwort zu induzieren, die im Durchschnitt sogar höher als nach einer Wildvirus-Infektion liegt. Die messbaren Titer liegen häufig ein Mehrfaches über dem Cut-off des Testes.

Bei älteren Personen (> 80 Jahren) sind gemäß einiger Studien jedoch in ca. 10 % der Fälle keine Antikörper nach der zweiten Impfung nachweisbar. Bei immundefizienten Personen finden sich noch häufiger keine Impfantwort nach der Coronaimpfung.

Nach einer Impfung fallen die Antikörper-Titer und der Immunschutz gegenüber einer Infektion mit der Zeit ab. In einer Studie (Naaber et al., 2021) fanden sich 6 Wochen nach zweimaliger Impfung mit Comirnaty® Anti-Spike-IgG von 1.785 BAU/ml (1.152 – 2.429 BAU/ml), aber bereits 6 Monate nach zweimaliger Impfung mit Comirnaty® nur noch Anti-Spike-IgG von 193 BAU/ml (125 – 345 BAU/ml).

Eine Booster-Impfung erhöht die gebildeten Antikörper bei den meisten Menschen wieder auf das Niveau, das die Antikörper kurz nach Abschluss der Grundimmunisierung hatten.

Frage: Die Antikörper gegen SARS-CoV-2-Spike-Antigene werden häufig mit der Einheit „BAU/ml“ angegeben. Was bedeutet dies?

Antwort: Die Ergebnisse von Spike-IgG- oder Spike-Gesamtantikörper-Messungen werden entweder in eigenen Einheiten des Herstellers oder in *Binding Antibody Units* pro *Milliliter* (BAU/ml) angegeben. Die BAU/ml werden durch Bezug des Messwertes auf den WHO-Standard NIBCS Code 20-136 ermittelt. Daher sind Messwerte in BAU/ml besser zwischen verschiedenen Testen vergleichbar. Dennoch gibt es aber durch die unterschiedlichen Antigenpräparationen große Unterschiede in den Messwerten verschiedener Tests und Hersteller. (Zur Bewertung der Titer siehe nächste Frage.)

UPDATE

Frage: Wie ist der Spike-Antikörper-Titer in Bezug auf eine Immunität zu bewerten? „Wie immun bin ich?“

Antwort: Bisher gibt es keinen definierten Grenzwert, wie z. B. beim Anti-HBs-Titer nach Hepatitis-B-Impfung, zur Bewertung der Antikörper-Titer gegen Spike-Antigene in Bezug auf eine Immunität. Erfahrungen zur Dauer eines Immunschutzes nach Impfung werden ebenfalls erst sukzessive gesammelt. Somit ist bisher keine belastbare Bewertung der Titer möglich. Es ist zu erwarten, dass im Hinblick auf die Variabilität des Erregers auch auf lange

Sicht keine allgemeingültige Immunitätsgrenze angegeben werden kann.

In einer Studie aus England (Feng et al., 2021) wurde der Schutz bezüglich einer Infektion nach zweimaliger Impfung mit dem Vektorimpfstoff von AstraZeneca in Bezug auf einen Spike-IgG-Titer, gemessen in einem ELISA-Test, bestimmt. Hier zeigte sich bei einem Anti-Spike-IgG > 264 BAU/ml ein 80%iger Schutz und bei einem Wert > 29 BAU/ml ein 50%iger Schutz vor einer symptomatischen Infektion. Eine Korrelation der Antikörpertiter mit einem Schutz vor asymptomatischer Infektion bestand in der Studie nicht.

Die hier zitierte Studie hat einige Einschränkungen:

1. Der ermittelte „80%ige Schutz“ wurde etwa drei Monate nach Grundimmunisierung „gefunden“. Daten über eine über diesen Zeitraum hinaus geltende Schutzwirkung liegen nicht vor.
2. Die Untersuchung wurde vor dem Auftauchen der mittlerweile mit griechischen Buchstaben bezeichneten Varianten durchgeführt. Die ermittelte „Schutzwirkung“ kann nicht auf diese neuen Varianten, wie die Omikron-Variante, übertragen werden. Es ist mit einer deutlich geringeren Schutzwirkung gegenüber dieser Variante zu rechnen.

Nach einer Impfung fallen die Antikörper-Titer und der Immunschutz gegenüber einer Infektion mit der Zeit ab (siehe auch vorherige Fragen). Somit ist auch die Bewertung eines zu einem beliebigen Zeitpunkt gemessenen Titers in Bezug auf die Dauer eines Immunschutzes schwierig.

Frage: Kann ich auf die empfohlene 2. Impfung oder einen „Booster“ verzichten, wenn mein Antikörpertiter nach der 1. Impfung bereits sehr hoch ist?

Antwort: Nein. Die Impfschemata der Hersteller sind verbindlich, Impfabstände und Intervalle sind Teil der Zulassung. Damit muss eine ggf. vorgesehene zweite Impfung erfolgen, selbst wenn Antikörper bereits nach der ersten Impfung vorhanden sind.

Die Booster-Impfung dient ferner nicht nur der Erhöhung der Titer, sondern auch einer Verlängerung der Schutzdauer.

Frage: Ist eine Impftiterbestimmung bei bestimmten Patientengruppen, wie schwer Immunsupprimierten, Dialyse-Patienten etc., empfohlen?

Antwort: Die STIKO empfiehlt eine Antikörperbestimmung gegen SARS-CoV-2-Spike-Antigen vor und nach der ebenfalls empfohlenen 3. Impfstoffdosis gegen COVID-19 bei bestimmten Therapien und Erkrankungen, die zu einer erwartbar stark verminderten Impfantwort gegen COVID-19 führen. Die Bestimmung soll frühestens 4 Wochen nach der 2. Impfstoffdosis **und** frühestens 4 Wochen nach der 3. Impfstoffdosis erfolgen. Die Antikörperbestimmung kann am selben Termin durchgeführt werden, an dem die 3. Impfstoffdosis verabreicht wird.

Fragen zur Bestimmung von neutralisierenden Antikörpern

UPDATE

Frage: Welche Vorteile bringt die Bestimmung der (teureren) neutralisierenden Antikörper?

Antwort: Teste, die neutralisierende Antikörper bestimmen, messen nicht die Menge oder Konzentration von Antikörpern gegen SARS-CoV-2, sondern die neutralisierende Wirkung der eventuell vorhandenen Antikörper auf die Bindung von Spike-Protein an den ACE2-Rezeptor. Dies kann in einem klassischen zellkultur-basierten Neutralisationstest (Plaque-Reduktions-NT) oder neuerdings in einem sog. Surrogat-Neutralisationstest erfolgen. Somit weisen die Neutralisationsteste die Funktion der Antikörper nach, wenngleich in einem in-vitro-System ohne direkten Beweis der in-vivo-Wirkung in Bezug auf die Verhinderung einer COVID-19-Erkrankung oder einer SARS-CoV-2-Infektion. Eine Bewertung der Ergebnisse in Bezug auf das Vorhandensein oder die Dauer einer Immunität ist derzeit noch nicht möglich.

Alle verfügbaren Antikörper- oder Antigenteste verwenden die Original-Antigensequenz der WUHAN 2019 Variante. Die Aussagekraft bezüglich anderer Varianten kann daher nicht abschließend bewertet werden. Es muss davon ausgegangen werden, dass auch bei messbaren neutralisierenden Antikörpern im Surrogat-Neutralisationstest keine direkte Schutzwirkung der Antikörper gegen die Omikron-Variante ableitbar ist (siehe auch Cao et al. und Geurtsvankessel CH et al.).

Frage: Ich habe einen Nachweis von Antikörpern gegen das Spike-Protein, aber keinen Nachweis neutralisierender Antikörper – was bedeutet das?

Antwort: Da die Teste unterschiedliche Aussagen machen, kommt diese Konstellation, insbesondere bei eher niedrigen Antikörperkonzentrationen, durchaus vor. Auch wenn der Surrogat-Neutralisationstest negativ ist, bedeutet dies nicht, dass die im üblichen Testverfahren nachgewiesenen Antikörper „funktionslos“ sind. Neutralisationsteste weisen zwar die Funktion der Antikörper nach, jedoch in einem in-vitro-System ohne direkten Beweis der in-vivo-Wirkung in Bezug auf die Verhinderung einer COVID-19-Erkrankung oder einer SARS-CoV-2-Infektion. Eine Bewertung der Ergebnisse in Bezug auf das Vorhandensein oder die Dauer einer Immunität kann derzeit noch nicht erfolgen.

Autor: MVG Infektionsdiagnostik, Limbach Gruppe SE

Literatur:

1. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission STIKO; https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html
2. Com-Cov-Studie Großbritannien; <https://comcovstudy.org.uk/home>
3. Liu X, Shaw RH, Stuart ASV et al. Safety and immunogenicity report from the Com-Cov study – A single-blind randomised noninferiority trial comparing heterologous and homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored mRNA COVID-19 vaccine. The Lancet 25.06.21
4. Informationen des Robert-Koch-Instituts, www.rki.de
5. Kamar N, Abravanel F, Marion O et al., Three doses of an mRNA COVID-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. NEJM 24.06.2021
6. Paul-Ehrlich-Institut: https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms_pos=3
7. Naaber P, Tserel L, Kangro K et al., Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study - The Lancet Regional Health – Europe, 2021, Novf. 10, 100208. Doi.10.1016
8. Feng S, Philips DJ, White T et al., Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Nature Medicine, 2021, 27(11); 2021-2040.
9. Cao Y et al., Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. Nature, 2021, 602: 657-676.
10. Geurtsvankessel CH et al., Divergent SARS-CoV-2 omicron-reactive T and B cells responses in COVID-19 vaccine recipient. Science Immunology, 2022, 7, DOI: 10.1126/sciimmunol.abo2202.