



Häufig gestellte Fragen zur SARS-CoV-2-Antikörper-Bestimmung

Serologische Diagnostik nach Infektion und Coronaimpfung

STAND: 10. Dezember 2021

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 der Einsender 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, Spikeprotein 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: Ist die Bestimmung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 eine Kassenleistung?

Antwort: Nach dem derzeitigen Stand (aktueller EBM 05/2020) 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 zur Prüfung einer Immunität ist keine vertragsärztliche Leistung.

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: Gibt es eine weitere Methode, eine abgelaufene Infektion nachzuweisen?

Antwort: Vor allem bei asymptomatischen Patienten, Patienten mit leichten Symptomen oder Immunsuppression finden sich im Blut keine oder nur in geringen Mengen nachweisbare SARS-CoV-2-Antikörper. Der Spiegel der Antikörper sinkt nach Infektion zum Teil rasch ab. Im Gegensatz dazu kann das T-Zellgedächtnis über einen langen Zeitraum (mehrere Jahre) nachweisbar sein, was unter anderem auch Erfahrungen in der Tuberkulosedagnostik bestätigen haben.

Der Corona-EliSpot-Test bietet eine standardisierte Methode zum qualitativen Nachweis einer T-zellvermittelten Immunantwort auf SARS-CoV-2 im Blut. T-Lymphozyten übernehmen bei der Immunabwehr eine zentrale Rolle und bilden unsere erworbene Immunität ab, die als Grundlage der gesamten Immunantwort dient. Eine T-Zell-Antwort auf SARS-CoV-2 ist in der Regel innerhalb einiger Tage nach der ursprünglichen Infektion im Blut nachweisbar. Der Nachweis SARS-CoV-2-spezifischer T-Lymphozyten kann den vorangegangenen Viruskontakt oder eine erfolgreiche Impfung anzeigen

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 ab 6 Monate nach der Wildvirus-Infektion.

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 ab 6 Monate nach der Wildvirus-Infektion. Diese Empfehlung ist unabhängig vom Antikörperbefund.

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

Antwort: Für die Feststellung einer zurückliegenden Infektion gilt derzeit nur der positive PCR-Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion. Somit sollte eine Person ohne positiven PCR-Nachweis zweimalig geimpft werden.

Antikörper-Bestimmung nach Impfung

Frage: Ist eine Antikörperbestimmung nach Impfung generell sinnvoll?

Antwort: Eine Bewertung von Antikörper-Ergebnissen in Bezug auf das Vorhandensein oder die Dauer einer Immunität kann derzeit noch nicht erfolgen. Die Bestimmung kann nur die Frage beantworten, ob eine Antikörperbildung messbar ist. Dies betrifft sowohl die Messverfahren, die quantitativ Antikörper-Konzentrationen messen, als auch die Surrogat-Neutralisationstests, die neutralisierende Antikörper nachweisen. Daher besteht derzeit keine generelle Empfehlung, einen Antikörpertiter nach Impfung zu bestimmen.

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, d. h. bei Impfungen mit Impfstoffen, die zweimalig geimpft werden, erst nach der zweiten Impfung. Ein Abstand von mindestens 2 Wochen nach der Grundimmunisierung erscheint immunologisch sinnvoll, 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 Impfkonzep sehr wirksam zu sein.

Frage: Wie hoch liegen die Antikörpertiter üblicherweise nach einer Coronaimpfung?

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 Cutoff des Testes. Bei älteren Personen (> 80 Jahren) sind gemäß einigen 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 1785 BAU/ml (1152 – 2429 BAU/ml), aber bereits 6 Monate nach zweimaliger Impfung mit Comirnaty® nur noch Anti-Spike-IgG von 193 BAU/ml (125 – 345 BAU/ml).

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.

In einer Studie aus England (Feng et al., 2021) wurde der Schutz bezüglich einer Infektion nach zweimaliger Impfung mit 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. Nach einer Impfung fallen die Antikörper-Titer und der Immunschutz gegenüber einer Infektion mit der Zeit ab (siehe auch oben). Somit ist auch die Bewertung eines zu einem beliebigen Zeitpunkt gemessenen Titer in Bezug auf die Dauer eines Immunschutzes schwierig.

Frage: Brauche ich eine 3. Impfung, wenn mein Antikörpertiter 2 Wochen nach der zweiten Impfung negativ oder sehr schwach ist?

Antwort: Derzeit wird von der STIKO eine Auffrischungsimpfung ab 6 Monate nach der Grundimmunisierung bei bestimmten Risikopersonen, wie Ältere, Patienten mit Immunschwäche etc., empfohlen. Außerdem wird eine Auffrischungsimpfung bei Personen empfohlen, die die Grundimmunisierung mit einem Vektorimpfstoff bekommen haben. Die Impfeempfehlungen

gelten derzeit unabhängig vom Antikörperstatus.

Frage: Kann ich auf die 2. Impfung 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: Aktuelle Daten zum Ansprechen auf die SARS-CoV-2-Impfung weisen auf eine reduzierte Immunantwort bei Dialyse- und organtransplantierten Patienten hin. So wurde bei ca. 20 % der zweimal mit einem mRNA-Impfstoff geimpften Dialysepatienten und bei ca. 50 % der Nierentransplantierten keinerlei Antikörper-Antwort entwickelt. Aus diesem Grund hat die DGfN gemeinsam mit der DTG ein Schreiben an die STIKO gerichtet, in dem sich beide Fachgesellschaften für eine verpflichtende Antikörpertestung nach SARS-CoV-2-Impfung mit Kostenübernahme als Kassenleistung ausgesprochen haben. Eine offizielle Empfehlung zur Impftiterbestimmung gibt es seitens der STIKO allerdings nach wie vor nicht.

Frage: Schützen die verfügbaren Impfstoffe auch gegen die Delta-Variante von SARS-CoV-2?

Antwort: Verfügbare Daten zeigen, dass sowohl der Impfstoff von AstraZeneca, als auch der von Biontech/Pfizer eine vergleichbar hohe Schutzwirkung gegen die Delta-Variante wie gegen die Alpha-Variante in Bezug auf schwere Verläufe haben. Bei unvollständig Geimpften (nur 1 Dosis) wurde jedoch eine deutlich verringerte Wirksamkeit nachgewiesen. Diese lag für Biontech/Pfizer und AstraZeneca bei etwa 35 % für jegliche Verlaufsschwere. Für die Impfstoffe von Johnson & Johnson und Moderna liegen bisher keine belastbaren Daten vor.

Die Effizienz der Impfstoffe zur Verhütung einer Infektion mit der Delta-Variante scheint allerdings gegenüber bisherigen Varianten eingeschränkt zu sein. D. h. auch bei Geimpften können „Impfdurchbrüche“ beobachtet werden; dann aber meist nicht mit schwerer Verlaufsform.

Fragen zur Bestimmung von neutralisierenden Antikörpern

Frage: Welche Vorteile bringt die Bestimmung der 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 zellkulturbasierenden Neutralisationstest (Plaque-Reduktions-NT) oder neuerdings in einem sog. Surrogat-Neutralisationstest erfolgen. Somit weisen die Neutralisationsteste die Funktion der Antikörper nach, wenngleich in einem invitro-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.

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.

Aktualisierte Verordnungen zum Thema Coronadiagnostik finden Sie auf www.laborarztpraxis.de unter „Aktuelles“.

Frage: Welche diagnostischen Möglichkeiten bietet die Laborarztpraxis Rhein Main in Frankfurt zur SARS-CoV-2-Diagnostik an?

SARS-CoV-2-Antikörper IgG

(Selbstzahlerleistung, GOÄ 1,0: € 17,49)

Nachweis von Antikörpern gegen das Spikeprotein S1 und S2 sowie RBD des Spikeproteins. Geeignet zum Nachweis einer zurückliegenden Infektion und stattgehabten Impfung. Der Antikörperspiegel kann nach Infektion und Impfung fehlen oder teils rasch absinken. Die in den Befunden ausgewiesene Einheit U/ml entspricht der Einheit „BAU“ des „WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human) (NIBSC code 20/136)“

Neutralisierende Antikörper gegen Corona

(Selbstzahlerleistung, GOÄ 1,0: € 20,40)

Hinweis auf vorliegende Immunität durch Aussage über die Funktion der Antikörper. Eine Bewertung der Ergebnisse in Bezug auf die Dauer einer Immunität kann derzeit noch nicht erfolgen.

Corona Elispot-Test

(Selbstzahlerleistung, GOÄ 1,0: € 102,00)

Qualitativer Nachweis einer T-Zell vermittelten Immunantwort nach Infektion oder Impfung über einen langen Zeitraum.

SARS-CoV-2-PCR

(Selbstzahlerleistung, z. B. Reiserückkehrer

GOÄ 1,0: € 128,23)

Zum Nachweis einer akuten Infektion

Im Krankheitsfall Kassenleistung

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> abgerufen am 26.04.2021
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
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, Phillips DJ, White T et al., Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*, 2021, 27(11); 2021-2040.