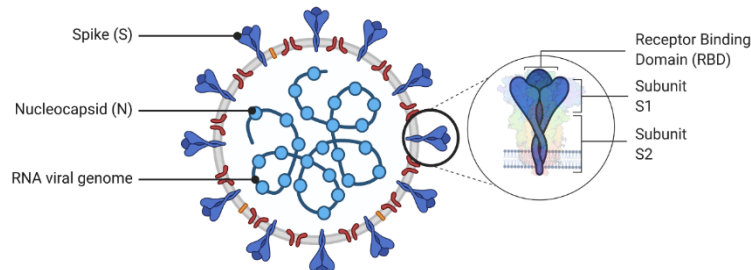


SARS-CoV-2 Serologie - Fact Sheet

Allgemeine Übersicht Serologie-Tests

Die in der Diagnostik angewandten Serologietests konzentrieren sich vor allem auf das Spike (S) Protein und das Nukleokapsidprotein (N).



- 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.
- Antikörper gegen das Nukleokapsidprotein N haben keine Schutzwirkung. Da sie aber früh in der Infektion zu hohen Titern gebildet werden, sind sie nützlich für den Nachweis einer Infektion mittels Serologietests. Da sich N Antikörper rasch zurückbilden können, und bei Re-Infektion und nach Impfung (siehe ff.) wenig oder keine N Antikörper gebildet werden, kann Abwesenheit von N Antikörpern keinen Aufschluss über eine erfolgte Infektion bieten.

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 hat mehrere Verfahren evaluiert und vertraut auf folgende drei Verfahren:

Verfahren	Anwendungsgebiet	Verfügbarkeit
Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 N-Test	Klinische Diagnostik	Mo – Fr
Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S-Test	Klinische Diagnostik; Therapieentscheide Antikörpertherapien	täglich
IMV in-house ABCORA 2 Test	Impfmonitoring bei komplexen Fällen; wissenschaftliche Studien	1x wöchentlich

Übersicht allgemeine Eigenschaften von SARS-CoV-2 Spike Serologie-Tests

	Parameter	Materialien	Charakteristika
Antikörpersubklassen	Totale Antikörperantwort (IgG, IgM, IgA)	vor allem Serum/Blut	Screening Test; kann je nach Test gutes Korrelat für neutralisierende Antikörper bieten.
	IgM	vor allem Serum/Blut	niedrige Titer, nur kurz nach (Erst-)Infektion oder Impfung nachweisbar
	IgA	Serum/Blut/ mukosale Sekrete	niedrige Titer verglichen mit IgG, transient, meist nur wenige Wochen nach (Erst-)Infektion oder Impfung.
	IgG	Serum/Blut/ mukosale Sekrete /Liquor/Muttermilch	höhere Titer und langlebiger als IgA und IgM. Kann je nach Test gutes Korrelat für neutralisierende Antikörper bieten.

Charakteristika der Antikörperantwort bei der Erstinfektion bei Ungeimpften

- **Die Antikörperantwort zu SARS-CoV-2 nach Infektion** kann sehr unterschiedlich ausfallen. Die Kinetik des Antikörper An- und Abstiegs bei einer Erst-Infektion variiert stark und wird auch durch den Schweregrad und die Dauer der Infektion beeinflusst. Bei milden Infekten ist die Antikörperantwort in der Regel weniger ausgeprägt und nimmt oft rasch wieder ab. IgA und IgM sind im Frühstadium im Serum nachweisbar, IgG tritt etwas später auf.
- Bei Konvaleszenten nehmen zuerst IgM und IgA im Serum ab. Ebenso kann die ausgebildete IgG Antwort innert weniger Monate unter die Nachweisgrenze fallen. Gleichzeitig wurde aber beobachtet, dass sich bestimmte IgG Antikörper auch nach der Genesung noch weiterentwickeln, dies betrifft vor allem neutralisierende Antikörper, die noch über Monate ausreifen und ihre Affinität erhöhen können.
- **Erstinfektionen bei Ungeimpften sind mittlerweile selten**, da ein hoher Prozentsatz der Bevölkerung schon infiziert und/oder geimpft wurde.

Antikörperantwort nach Impfung

- 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 bisher noch keine Referenzverfahren und Richtlinien für die Impftiterbestimmung definiert wurden.
- Forschungsergebnisse zeigen aber, dass S1 und RBD Antikörperbestimmungen eine gute Abschätzung der Neutralisationsaktivität ermöglichen.

Antikörperantwort nach Re-Infektion oder Durchbruchinfektion (Infektion nach Impfung)

- Bei Re-Infektion und bei Durchbruchinfektionen bei Geimpften werden vornehmlich IgG S Antikörper stark erhöht.
- Geimpfte Personen können nach einer nachfolgenden Erstinfektion wenig oder oft sogar keine nachweisbaren N Antikörper entwickeln. Dies ist nicht unerwartet, da die Impfung zu einer reduzierten Viruslast bei der Infektion führen sollte und dadurch das Immunsystem weniger Antigen präsentiert bekommt. Dies bestätigt eine reduzierte Verbreitung des Virus in geimpften und eine geringere Virus- und Antigenlast.

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 bis zu einem gewissen Grad 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. Ebenso bilden Geimpfte oft weniger N Antikörper aus bei Infektion. Die Aussagekraft einer einzelnen N Serologie ist daher beschränkt.
- Aufgrund der mittlerweile hohen Grundimmunität in der Bevölkerung eignen sich IgM und IgA Serologien ohne gleichzeitige Bestimmung von IgG ebenfalls nicht mehr für die Differenzierung der Antikörperantwort bei Infizierten mit einer vorhandenen Grundimmunität. Wir empfehlen daher in diesen Fällen grundsätzlich Verlaufsserologien durchzuführen.

Verlaufsserologien

- Aufgrund der mittlerweile hohen Grundimmunität in der Bevölkerung empfehlen wir Verlaufsserologien durchzuführen, falls Serologiebefunde herangezogen werden sollen, um eine kürzlich stattgefunden Re-Infektion oder Durchbruchinfektion nachzuweisen oder

auszuschliessen. Verlaufsserologien können mit allen Serologietests in unserem Angebot (Elecsys S, Elecsys N und ABCORA) durchgeführt werden. Wir empfehlen Proben mit einem Abstand von mindestens 2 Tagen abzunehmen.

- Verlaufsserologien, die spezifisch IgG, IgM und IgA erfassen, erlauben die Krankheitsstadien exakt zu definieren und können Aufschluss über die zeitliche Entwicklung der Infektion bieten.

Das IMV bietet eine umfassende Erfassung des Serologiestatus mit dem ABCORA 2 Test an.

Wie setzt man SARS-CoV-2 Tests ein?

Abklärungen bei Erkrankten

- SARS-CoV-2 Serologie-Befunde können der Erfassung eines klinischen Gesamtbildes bei vorliegender SARS-CoV-2 Infektion dienen. Sie können Informationen geben für die Differenzierung von Re-Infektionen, Langzeitinfektionen und Impfversagen.
- Das BAG empfiehlt derzeit keine allgemeinen SARS-CoV-2 Serologiebestimmungen. Daher werden diese auch nicht vergütet. Ausnahme sind Serologiebestimmungen im Rahmen von bestimmten Therapien.

Abklärungen bei Gesunden

- Bei Gesunden können Serologietests angewandt werden, um eine zuvor durchgemachte Infektion nachzuweisen, oder um die Impfantwort zu messen, wie bei den vor einiger Zeit angewandten Serologiebefunden für Zertifikate.
- Der Nachweis einer vorangegangenen Infektion bleibt aber komplex, da sich SARS-CoV-2 Antikörper in manchen Personen völlig rückbilden können. Zudem ist durch die hohe Grundimmunität in der Bevölkerung eine Differenzierung von Erst-, Re-Infektionen und Impfdurchbrüchen (Infektion nach Impfung) schwierig (siehe oben).

Serologie-Testangebot am IMV

Qualitativer SARS-CoV-2 Antikörpernachweis (N Antigen)

- Qualitative Bestimmung von total Immunglobulin gegen das N Antigen (**Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 N-Test**)
- Einsatz: klinisches Monitoring; Screening für SARS-CoV-2 Serokonversion nach Infektion. 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: klinisches Monitoring; 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. Um die Antikörperantwort zu einer akuten Infektion zu bestimmen, müssen **Verlaufsserologien** durchgeführt werden.

- Da die im S Test gemessene 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:** S Ig wird als AE/ml Wert ausgewiesen; Messbereich von 0.4 – 5000 AE/ml.
- **Durchführung:** täglich
- **Verrechnung:** 25 TP. Verrechnung an Einsender (nicht abrechenbar an Krankenkasse).
Ausnahme: Anordnung durch die zuständige kantonale Stelle, schwere Immundefizient oder für Therapieentscheid.

Kombinierte Bestimmung von Antikörpern gegen N und S Antigen

- Kombinierte Bestimmung von N Ig (Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 N-Test) und S Ig (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 und Spezifität. Wir empfehlen nach Möglichkeit diese Kombination anzuwenden. Durch die Kombination ist zum Teil auch eine grobe Differenzierung nach Antwort nach Infektion oder Impfung möglich.
 - Differenzierung einer kürzlich erfolgten Infektion mittels N und S Serologie: Aufgrund der unterschiedlichen Seropositivität nach Impfung und/oder Infektion empfehlen wir Verlaufsserologien durchzuführen.
- **Resultat:** S und N total Ig wird erfasst (siehe oben)
- **Durchführung:** Montag bis Freitag
- **Verrechnung:** N Ig 25 TP plus S Ig 25 TP, total 50 TP. Verrechnung an Einsender (nicht abrechenbar an Krankenkasse). Ausnahme: Anordnung durch die zuständige kantonale Stelle, schwere Immundefizient oder für Therapieentscheid. 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](#)). Dieser Test wurde 2020 bevor geeignete kommerzielle Verfahren verfügbar waren, für das klinische Monitoring angewandt. Nach Einführung der Roche Elecsys N und S Tests empfehlen wir den ABCORA vor allem für wissenschaftliche Studien und für komplexe Abklärungen zur Impferologie.
- Wir empfehlen **Verlaufsserologien** für eine Differenzierung der Antikörperantwort bei Re-Infektion und Durchbruchinfektionen.
- **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%**
 - Seit 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

- Wissenschaftliche Studien und Impferologie
- Die kombinierte Messung mehrerer Antigene und Immunglobulinklassen im ABCORA 2 Test ermöglicht eine detaillierte **Bestimmung des Serostatus**
- **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.

Verrechnung

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

Durchführung: 1x wöchentlich