

## SARS-CoV-2-IgG-Bestätigungstest ist jetzt verfügbar

### Wie sicher ist die Aussage, dass ein Patient bei positivem IgG-Nachweis tatsächlich bereits infiziert war?

Zum Nachweis einer durchgemachten Infektion dient in der Regel das IgG (nur bei verzögerter Antikörperbildung ist auch das IgA wichtig). Die Hersteller der SARS-CoV-2-Antikörpertests geben für ihre Tests alle hervorragende Spezifitäten an. Sie liegen meist über 99 %, teilweise sogar bei ungläubhaften 100 %. Diese vom Hersteller selbst erhobenen Daten sind aber an homogenen gesunden Probanden erhoben und berücksichtigen nicht die geringe Vortestwahrscheinlichkeit auf Grund der niedrigen Durchseuchung der Bevölkerung. Stand heute gehen wir in Deutschland von einer Durchseuchung von lediglich 1-4 % (abhängig von der Region) aus. Unter Berücksichtigung dieser Daten liegt der positive prädiktive Wert allenfalls bei ca. 80 %. Das bedeutet, dass von 5 IgG-positiv getesteten Patienten nur 4 die Infektion wirklich durchgemacht haben. Ein Bestätigungstest ist deshalb dringend erforderlich.

### Die verwendeten ELISA-Tests nutzen unterschiedliche Zielantigene

Die verschiedenen in Deutschland angewandten ELISA-Tests weisen Antikörper gegen unterschiedliche Zielantigene nach (siehe Abb. 1).

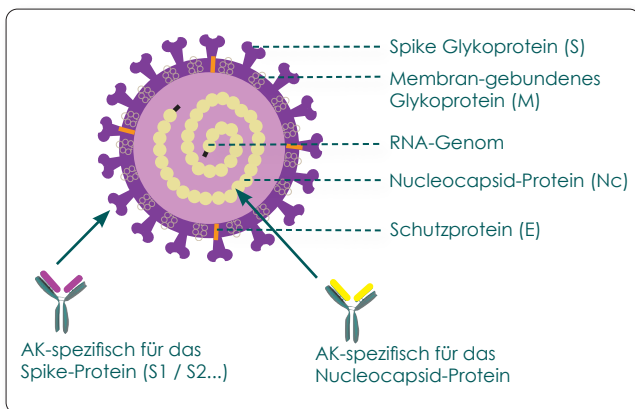


Abb. 1 Darstellung möglicher SARS-CoV-2-Antikörper-Bindungsstellen

Die aus aktueller wissenschaftlicher Sicht spezifischeren Tests nutzen das Spike-Protein (S1) des SARS-CoV-2-Virus als Zielantigen. Dazu gehört der bei uns vorrangig verwendete Test der Fa. EUROIMMUN. Andere Hersteller verwenden das im Virusinneren gelegene Nucleocapsid-Protein (Nc). Es ist bekannt, dass Nc eine höhere Übereinstimmung (Homologie) zu den endemisch zirkulierenden Beta-Coronaviren hat (siehe Abb. 2). Dieses könnte ursächlich sein für die beobachtete höhere Rate an reaktiven IgG-Nucleocapsid-Ergebnissen bei nichtinfizierten Gesunden.

### Der IgG-Bestätigungstest schafft mehr Sicherheit

IgG-Screeningtests verwenden immer nur ein einzelnes Zielantigen. Der IgG+ Bestätigungstest (Fa. Generic Assays) hingegen weist in einem Ansatz 3 Zielantigene nach: Antikörper gegen das S1-, S2- und das Nc-Protein. Für die Beurteilung, ob eine Infektion tatsächlich stattgefunden hat, ist die Gesamtbeurteilung eines „Antikörperprofils“ verlässlicher, weshalb der Bestätigungstest für diese Fragestellung aussagekräftiger ist.

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht		
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	
<b>Infektionsdiagnostik</b>				
<b>SARS-CoV-2-IgG Bestätigungstest</b> (Generic Assay g+ ELISA-Test)				
SARS-CoV-2-IgG Spike Protein (S1)	14.2	BI	< 1.0	
SARS-CoV-2-IgG Spike Protein (S2)	0.2	BI	< 1.0	
SARS-CoV-2-IgG Nucleocapsid (Nc)	8.4	BI	< 1.0	
Das im IgG-ELISA nachgewiesene SARS-CoV-2-Ig (S1) konnte bestätigt werden. Insofern kann eine durchgemachte Infektion angenommen werden.				

Abb. 3 Befundbeispiel des IgG-Bestätigungstests. Das im Screeningtest positive IgG (S1) wurde bestätigt. Es liegen IgG-Antikörper gegen S1-Protein und Nucleocapsid Nc vor.

Nach bisherigem Kenntnisstand gilt ein positives IgG im ELISA als bestätigt, wenn 2 der Zielantigene positiv sind oder wenn ein isoliert hochgradig positives IgG gegen S1-Spike-Protein vorliegt.

	N	S	S1	S2	
Beta-CoV	SARS-CoV	90	77	66	90
	MERS-CoV	49	33	24	43
	HCoV-OC43	34	33	25	42
	HCoV-HKU1	34	32	25	40
Alpha-CoV	HCoV-229E	28	30	24	35
	HCoV-NL63	29	28	21	36

Abb. 2 Prozentuale Aminosäureidentität von Coronavirus-Spike- und Nucleocapsid-Proteinen des SARS-CoV-2-Virus zu endemisch zirkulierenden Beta-Coronaviren, aus Okba et al (2020). Je höher die Übereinstimmung ist, desto größer ist die Gefahr der Kreuzreaktivität in Antikörpertests. N = Nucleocapsid, S1 = Spike-Protein 1.

Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.

In der Tabelle finden Sie exemplarische Beispiele:

	Generic Assay (BI = OD Probe/Cut-off)					Bewertung
	IgG (S1)-ELISA	IgG (Nc)-ELISA	IgG -S1	IgG -S2	Nc	
P1	0,2	negativ	0,397	0,166	0,390	negativer Screeningtest wurde bestätigt
P2	10,2	positiv	11,708	6,734	12,528	sicher positiv bei 3 Spezifitäten
P3	8,6	positiv	7,119	0,748	11,217	positiv bei 2 Spezifitäten, davon deutlich positives IgG-S1
P4	0,1	positiv	0,159	0,061	1,545	negativ, weil nur IgG gegen Nc positiv
P5	3,0	negativ	2,510	0,320	1,510	positiv bei 2 Spezifitäten, davon deutlich positives IgG-S1
P6	4,0	negativ	1,924	0,361	0,962	wahrscheinlich positiv ,weil IgG gegen das spezifische S1 positiv ist
P7	grenzwertig	positiv	0,924	0,454	8,000	negativ, weil nur Nc positiv
P8	grenzwertig	negativ	2,310	0,153	11,682	positiv bei 2 Spezifitäten, davon deutlich positives IgG-S1

#### Erläuterung zu den dargestellten Befundkonstellationen:

Bestätigte Ergebnisse zeigen die Patienten 1 bis 3. Hier hätten auch die Ergebnisse der IgG-Screeningtests korrekte Interpretationen ergeben. Patient 4 hätte sehr wahrscheinlich ein falsch positives Ergebnis bekommen, wenn der positive IgG (Nc)-ELISA nicht im Bestätigungstest kontrolliert worden wäre. Patient 5 und 6 zeigen bei diskrepananten Ergebnissen beider Screeningtests einen positiven Bestätigungstest, wobei die Aussage bei Patient 5 auf Grund zweier nachgewiesener Spezifitäten sicherer ist. Bei Patient 7 waren sogar beide Screeningtests auffällig, das IgG konnte aber nicht bestätigt werden (Aussage: Screening-IgG falsch positiv, in Wahrheit keine durchgemachte Infektion). Bei Patient 8 zeigte der Bestätigungstest, dass der schwache IgG-Nachweis im IgG (S1)-ELISA richtig positiv war, da gleichzeitig ein deutlich positives IgG (Nc) gemessen wurde, welches im IgG (Nc) Screeningtest überraschenderweise nicht nachweisbar war.

#### Material und Abrechnung

Es werden 2 ml Serum benötigt. Die Untersuchung kann innerhalb von 7 Tagen aus dem Serum des SARS-CoV-2-Antikörpertests nachgefordert werden. Die Kosten für Selbstzahler betragen 61,20 €. Der Bestätigungstest ist aktuell nicht über die Gesetzlichen Krankenkassen abrechenbar. Privatkassen übernehmen bei gegebener Indikation die Kosten.

#### Wenn der Antikörpertest zum Nachweis der akuten Infektion eingesetzt wird, ist ein Bestätigungstest nicht nötig

Unsere mehrwöchige Erfahrung zeigt, dass der SARS-CoV-2-Antikörpernachweis bei frischen (akuten) Infektionen sehr gut mit den klinisch-anamnestischen Informationen und dem Ergebnis des PCR-Direktnachweises korrelieren. Hier ist der prädiktive Wert (siehe oben) durch die klinische Selektion höher. IgA- und IgM-Antikörper sind meist 2-4 Tage nach Symptombeginn nachweisbar und können die Diagnosestellung in der Krankheitsphase unterstützen, wenn nach ca. 1 Woche die PCR oft schon wieder negativ wird. IgG ist ca. 10-14 Tage nach Beginn der respiratorischen Symptomatik zu erwarten (Guo et al, 2020), in Fällen mit milder Symptomatik oft aber auch erst nach 4 bis 6 Wochen (To Kk et al).

#### Literatur

- Okba et al. (2020) SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038059>
- Guo Li et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020
- To Kk et al. Temporal Profiles of Viral Load in Posterior Oropharyngeal Saliva Samples and Serum Antibody Responses During Infection by SARS-CoV-2: An Observational Cohort Study, Lancet Infect Dis. 2020