

## Messgröße:

### SARS-CoV-2 IgG & IgM Spike Antikörper

Bezeichnung der dazugehörigen Erkrankung: **Corona Virus Disease 2019 / COVID-19**

## Beschreibung, Pathophysiologie:

### Key-Facts des SARS-CoV-2 Spike Antikörper Assays von Roche

- Weist SARS-CoV-2 **Spike** Antikörper quantitativ nach
- Einheit: U/ml (korreliert sehr gut mit internat. WHO Standard)
- Eine Serokonversion nach Impfung kann überprüft werden (bei allen gängigen Impfstoffen)
- Laut Hersteller besteht eine hohe Korrelation der gemessenen Antikörper mit sog. neutralisierenden Antikörpern

SARS-CoV-2 ist ein umhülltes Virus aus der Familie der Coronaviren, es beinhaltet eine einzelsträngige RNA. SARS-CoV-2 stellt weltweit eine Gefahr für die Gesundheit der Menschen dar. Primär wird es über Tröpfcheninfektion übertragen, jedoch auch Aerosole und kontaminierte Oberflächen tragen zur Verbreitung des Virus bei.

Die **Inkubationszeit** beträgt 2 – 14 Tage, die meisten Betroffenen zeigen jedoch nach einer 4 - 5 tägigen Inkubationszeit Symptome. Die typischen Symptome einer SARS-CoV-2 Infektion sind: Fieber, Husten, Müdigkeit, Auswurf, verringertes Riechvermögen und Dyspnoe. Ein beträchtlicher Anteil der Betroffenen bleibt jedoch asymptomatisch. Eine Übertragung der Erkrankung durch symptomatische, asymptomatische und präsymptomatische Personen wurde zufriedenstellend beschrieben.

Vier zentrale **Strukturproteine** werden vom Genom der Coronaviren codiert: Spike (S), Virushülle (Envelope, E), Membran (M) und Nukleokapsid (N). Das **Spike-Protein** bildet die charakteristischen „Stacheln“ auf der Oberfläche der Coronaviren. Durch eine Verbindung des Spike-Proteins mit dem Angiotensin-konvertierenden Enzym 2 Rezeptor (ACE<sub>2</sub>) kann das Virus in die Zelle eindringen. Der ACE<sub>2</sub> Rezeptor findet sich auf der Oberfläche zahlreicher Zelltypen u.a. auch auf den alveolären Typ II Zellen der Lunge sowie den Epithelzellen der Mundschleimhaut.

Aktuell wird davon ausgegangen, dass Immunglobulin M (IgM) sowie Immunglobulin G (IgG) nahezu gleichzeitig im Blut auftreten. Die chronologische Antikörperproduktion sowie deren Konzentration unterliegt jedoch deutlichen interindividuellen Unterschieden. Die mediane **Serokonversion** wird 2 Wochen nach Symptombeginn bzw. positivem PCR Befund beobachtet. Bei einigen Individuen findet die Serokonversion jedoch bereits nach ein paar Tagen statt, insbesondere nach 7 Tagen wird eine Serokonversion wahrscheinlicher.

**Leistungsverzeichnis SARS-CoV-2 Spike Antikörper FB-PÄ 6 SARS-CoV-2 Ak OE**

Die meisten aktuell verfügbaren und in Entwicklung befindlichen **Impfstoffe** sollen eine Antikörperproduktion gegen das Spike Protein bewirken.

Unternehmen	Impfstoff Art	Ziel	Status: Klinische Studie	Testung	Quelle
University of Oxford / AstraZeneca	Nicht-replizierender Virus-Vektor (Adeno)	Spike-Protein in voller Länge	Phase III	Gesamt-IgG, Anti-RBD MIA, NT	<a href="#">Lancet: Folegatti et al., 2020</a>
Sinovac	Inaktiviertes natives Virus	vollständiges Virus (vorwiegend Spike-Protein)	Phase III <i>EUA in China</i>	anti-S-, RBD-, N ELISAs; NT; zelluläre Reaktion	<a href="#">Science: Gao et al., 2020</a>
Wuhan Institute of Biological Products / Sinopharm	Inaktiviertes natives Virus	komplettes Virus, inkl. Spike-Protein	Phase III	Gesamt-IgG	<a href="#">JAMA: Xia et al., 2020</a>
Beijing Institute of Biological Products / Sinopharm	Inaktiviertes natives Virus	komplettes Virus, inkl. Spike-Protein	Phase III		
Moderna / NIAID	Genetisch (mRNA)	präfusionsstabilisiertes Spike-Protein	Phase III	Anti-S, Anti-N ELISAs; NT	<a href="#">NEJM: Corbett et al., 2020</a>
BioNTech / Fosun Pharma / Pfizer	Genetisch (mRNA)	trimerisches RBD; trimerisches präfusionsstabilisiertes Spike-Protein	Kombinierte Phase II/III	Anti-S1 IgG IA; NT	<a href="#">Nature: Mulligan et al., 2020</a> <a href="#">medRxiv: Walsh et al., 2020</a>
Harvard Medical School / Janssen Pharmaceutical Companies	Nicht-replizierender Virus-Vektor (Adeno)	Spike Protein	Phase III (angekündigt)		<a href="#">Nature: Mercado et al., 2020</a>
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Nicht-replizierender Virus-Vektor (Adeno)	vollständiges Virus (vorwiegend Spike/RBD-Protein)	Phase III Für eingeschränkten Gebrauch zugelassen	Anti-RBD ELISA; NT; zelluläre Reaktion	<a href="#">Lancet: Zhu et al., 2020</a>
Gamaleya Research Institute (Russia Ministry of Health)	Nicht-replizierender Virus-Vektor (Adeno)	Spike Protein	Phase I Für den frühen Einsatz zugelassen		

Stand August 2020

Der in der ZEKCh der Uniklinik Ulm verwendete SARS-CoV-2 Spike Antikörper Assay der Firma Roche weist humane Antikörper (IgG & IgM) gegen das SARS-CoV-2 Spike Protein nach. Es ist daher davon auszugehen, dass **eine Serokonversion nach einer entsprechenden Impfung** nachgewiesen werden kann. Es handelt sich um einen quantitativen Assay, die Darstellung der gemessene Antikörperkonzentration in U/ml ist möglich. Die Einheit U/ml korreliert sehr gut mit dem Standard der WHO BAU/ml (binding antibody units) und ist international vergleichbar.

Die Korrelation zwischen der Antikörperkonzentration und einem entsprechenden Infektionsschutz ist noch unklar und Gegenstand aktueller Forschung.

Die Sensitivität hängt aufgrund der verzögerten Serokonversion deutlich vom Blutabnahmezeitpunkt ab.

### Sensitivität

U/ml	Tage nach Diagnose mit positiver PCR					
	0-6	7-13	14-20	21-27	28-34	> 35
< 0.4	4	16	7	3	0	0
0.4-<0.8	0	6	7	0	0	0
0.8-<1.5	2	3	4	1	0	0
1.5-<2.5	0	2	6	2	0	0
2.5-<5	3	10	9	12	10	40
5-<10	1	7	7	15	25	49
10-<20	0	11	19	32	25	62
20-<50	1	13	19	40	38	183
50-<100	3	9	11	34	48	232
100-<150	1	4	11	11	21	135
150-<200	2	4	2	5	11	95
200-<250	3	8	0	1	5	47
> 250	15	59	28	20	14	77
≥ 0.8	31	130	116	173	197	920
Gesamt	35	152	130	176	197	920
Sensitivität, %	88.6	85.5	89.2	98.3	100	100
CS <sup>g)</sup> , %	86.1		98.8			
95% CI <sup>h)</sup> , %	80.3-90.7		98.1-99.3			

g) CS = Kumulierte Sensitivität  
h) CI = Konfidenzintervall

Werte < 0,8 U/ml gelten als negativ.

Quelle: Packungsbeilage Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S 2020-09, V1.0

Leistungsverzeichnis SARS-CoV-2 Spike Antikörper FB-PÄ 6 SARS-CoV-2 Ak OE

### Spezifität

Kohorte	N	Reaktiv	Spezifität %	untere 95 % Konfidenzgrenze, %	obere 95 % Konfidenzgrenze, %
Routinediagnostik (Europa)	2528	0	100	99.85	100
Blutspender (USA)	2713	1	99.96	99.79	100
Blutspender (Afrika)	750	0	100	99.51	100
<b>Insgesamt</b>	<b>5991</b>	<b>1</b>	<b>99.98</b>	<b>99.91</b>	<b>100</b>

Quelle: Packungsbeilage Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S 2020-09, V1.0

Laut der Herstellerfirma weisen die gemessenen Antikörper eine hohe Korrelation zu **neutralisierenden Antikörpern** auf.

#### Korrelation der Testergebnisse zur Neutralisationskapazität in Serum

Der Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S Test wurde mit einem VSV<sup>1)</sup>-basierten Pseudo-Neutralisationstest verglichen.<sup>31</sup> Die Ergebnisse für 15 klinische Proben von Einzelpatienten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

		Pseudo-Neutralisationstest		
		Positiv	Unbestimmt	Negativ
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S Test	≥ 0.8 U/mL	12	0	0
	< 0.8 U/mL	1	1	1

Positive Übereinstimmungsrate: 92.3 %

i) VSV = Vesikuläres Stomatitis-Virus

Quelle: Packungsbeilage Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S 2020-09, V1.0

Aufgrund der verzögerten Antikörperbildung nach Symptombeginn, lässt die alleinige Testung von SARS-CoV-2 spezifischen Antikörpern in der Frühphase der Infektion keine beweisende, jedoch gegebenenfalls eine orientierende Aussage bezüglich einer COVID-19 Infektion zu. In jedem Fall sollte insbesondere in der Frühphase eine molekularbiologische Methode (PCR) primär angewendet werden.

### Indikation:

- Nachweis einer fortgeschrittenen bzw. durchgemachten SARS-CoV-2 Infektion
- Nachweis einer stattgehabten Serokonversion nach Impfung (bei allen gängigen Impfstoffen)
- Nachweis potentiell neutralisierender Antikörper – Screening bezüglich Rekonvaleszenten Spender möglich
- Epidemiologische und wissenschaftliche Fragestellungen

### Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

**Probenmaterial:**

Serum

**Einflussfaktoren:**

Die Möglichkeit des Nachweises der SARS-CoV-2 Antikörper IgG & IgM ist abhängig vom Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik.

Analytische Spezifität (mögliche Kreuzreaktionen)

1100 Proben mit potenziell kreuzreagierenden Analyten wurden mit dem verwendeten Assay getestet. Alle Proben wurden vor Oktober 2019 gewonnen. Es konnte keine Kreuzreaktivität festgestellt werden.

Die resultierende Gesamtspezifität lag bei 100 %, siehe nachfolgende Tabellen:

Mit SARS-CoV-2 verwandt

Indikation	N	Reaktiv	Spezifität %
MERS-CoV (Anti-S1-IgG+)	7	0	100
Gewöhnliches Coronavirus-Panel <sup>e)</sup>	94	0	100

e) 100 vor der Pandemie gewonnene Proben wurden auf Reaktivität mit Coronavirus HKU1, NL63, 229E oder OC43 getestet. 94 von 100 Proben zeigten serologische Reaktivität mit Antigenen von mindestens einem, typischerweise aber mehreren dieser Viren. Diese 94 Proben wurden mit dem Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S Test auf Reaktivität untersucht.

Infektionskrankheiten der Atemwege

Indikation	N	Reaktiv	Spezifität %
<i>Bordetella pertussis</i>	34	0	100
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	33	0	100
Erkältungs-Panel <sup>f)</sup>	21	0	100
<i>Enterovirus</i>	17	0	100
<i>Haemophilus influenzae</i> B	40	0	100
Influenza A	25	0	100
Influenza B	25	0	100
gegen Influenza Geimpfte	25	0	100
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3	0	100
Parainfluenza	31	0	100
Respiratorisches Synzytial-Virus	23	0	100

f) 21 potenziell kreuzreaktive Proben von Personen mit Erkältungssymptomen, entnommen vor Oktober 2019

Andere Infektionskrankheiten

Indikation	N	Reaktiv	Spezifität %
Borrelien	6	0	100
<i>Candida albicans</i>	13	0	100
<i>Chlamydia trachomatis</i>	10	0	100
CMV, akut (IgM+, IgG+)	86	0	100
<i>E. coli</i> (Anti-E. coli-reaktiv)	10	0	100
EBV, akut (IgM+, VCA-IgG+)	106	0	100
Gonorrhoe (Tripper)	5	0	100
HAV, akut (IgM+)	10	0	100
HAV, spät (IgG+)	15	0	100
gegen HAV Geimpfte	15	0	100
HBV, akut	12	0	100
HBV, chronisch	12	0	100
gegen HBV Geimpfte	15	0	100
HCV	50	0	100
HEV	12	0	100
HIV	10	0	100
HSV, akut (IgM+)	24	0	100
HTLV	6	0	100
Listerien	6	0	100
Masern	10	0	100
Mumps	14	0	100
Parvovirus B19	30	0	100
<i>Plasmodium falciparum</i> (Malaria)	8	0	100
<i>Rubella</i> , akut (IgM+, IgG+)	12	0	100
<i>Toxoplasma gondii</i> (IgM+, IgG+)	8	0	100
<i>Treponema pallidum</i> (Syphilis)	62	0	100
VZV (Varicella-zoster-Virus)	30	0	100

**Leistungsverzeichnis SARS-CoV-2 Spike Antikörper FB-PÄ 6 SARS-CoV-2 Ak OE**

## Autoimmunerkrankungen

Indikation	N	Reaktiv	Spezifität %
AMA (antimitochondriale Antikörper)	30	0	100
ANA (antinukleäre Antikörper)	2	0	100
Hämophile	15	0	100
RA (rheumatoide Arthritis)	10	0	100
SLE (systemischer Lupus erythematodes)	10	0	100

## Lebererkrankungen

Indikation	N	Reaktiv	Spezifität %
Alkoholinduzierte Hepatitis/Zirrhose	13	0	100
Drogeninduzierte Hepatitis/Zirrhose	10	0	100

Indikation	N	Reaktiv	Spezifität %
Fettleber	10	0	100
Leberkrebs	10	0	100
Nichtvirale Lebererkrankung	15	0	100

**Störfaktoren:**

Bis zur aufgeführten Konzentration haben folgende Substanzen keinen Einfluss auf die Bestimmung:

- Bilirubin  $\leq 1129 \mu\text{mol/l}$
- Hämoglobin  $\leq 1000 \text{ mg/dl}$
- Intralipid  $\leq 2000 \text{ mg/dl}$
- Biotin  $\leq 1200 \text{ ng/ml}$
- Rheumafaktoren  $\leq 1200 \text{ IU/ml}$
- IgG  $\leq 70 \text{ g/l}$
- IgA  $\leq 16 \text{ g/l}$
- IgM  $\leq 10 \text{ g/l}$

**Einheit:**
Quantitativ:

U/ml

Die Einheit korreliert sehr gut mit dem internationalen WHO Standard BAU/ml (Binding Antibody Units).

Qualitativ:

$< 0,8 \text{ U/ml} \triangleq$  „negativ“ (Keine Antikörper vorhanden)

$\geq 0,8 \text{ U/ml} \triangleq$  „positiv“ (Antikörper vorhanden)

**Referenzbereiche/Zielbereiche:**

$< 0,8 \text{ U/ml}$ ; „negativ“

**Methode/Messverfahren/Gerät:**

ElectroChemilumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ am Roche  
Immunoassay Analyseautomaten COBAS 8000 (e 801 Modul)

Der Roche SARS-CoV-2 Spike Assay kann IgG & IgM nur gemeinsam messen.  
Eine getrennte Messung der Antikörper ist nicht möglich.

Akkreditiert: Ja

Kalibration/Rückführbarkeit:

Ein internationaler Standard für Anti-SARS-CoV-2 ist nicht verfügbar.

### Analysefrequenz:

Sofort ab Probeneingang im Labor.

### Literatur:

Padoan et. al. Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. Clin Chem Lab Med 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0443>

Kohmer et. al. SARS-CoV-2: Der richtige Nachweis. Dtsch Arztebl 2020; 117(17): A-866 / B-729

Kfir Oved et.al. Multi-center nationwide comparison of seven serology assays reveals a SARS-CoV-2 non-responding seronegative subpopulation. EClinicalMedicine 29-30 (2020) 100651

Packungsbeilage Roche 2020-07, V 3.0

### Neueinführung ab:

11.03.2021

#### Haftungsausschluss

Jegliche Informationen wurden und werden vor ihrer Veröffentlichung mit äußerster Sorgfalt überprüft. Es wird jedoch keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Haftungsansprüche welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern nachweislich kein vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt. Die Verwendung und Nutzung der Zusammenstellungen liegt daher alleine im Verantwortungsbereich des Nutzers/der Nutzerin, welche/r das Universitätsklinikum Ulm AGR gegenüber Ansprüchen Dritter schad- und klaglos halten wird (Haftungsfreistellung). Alle Veröffentlichungen sind freibleibend und unverbindlich. Es wird ausdrücklich vorbehalten, Teile der Veröffentlichung oder die gesamte Veröffentlichung ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.