



Die Bedeutung von neutralisierenden Antikörpern in der SARS-CoV-2-Diagnostik

Lukas Weseslindtner und Karin Stiasny

Laut der aktuellen COVID-19-Schutzmaßnahmenverordnung befreit ein Nachweis von neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2 für einen Zeitraum von 3 Monaten von der Notwendigkeit eines negativen Virusnachweises (PCR- oder Antigenschnelltest). Daher werden wir als Referenzzentrale zunehmend mit den Fragen konfrontiert, was mit „neutralisierenden Antikörpern“ gemeint ist, und welche Tests nach dem derzeitigen Stand des Wissens für deren Nachweis und eventuell als Schutzkorrelat geeignet sind.

Antikörpermessung und Immunität

Der Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischen Antikörpern beweist, dass entweder eine Infektion (mit oder ohne Erkrankung) oder eine Impfung stattgefunden hat.

Bisher vorliegende Daten zeigen, dass eine durchgemachte SARS-CoV-2 Infektion in den meisten Fällen einen Schutz gegen neuerliche Infektionen bietet, zumindest innerhalb von 6 Monaten nach der Erstinfektion (z.B. Hanrath AT et al. Journal of Infection 2021, 82: e29-e30; Lumley SF et al. N Engl J Med 2021, 384: 533-540; Hall VJ et al. Lancet 2021, 397: 1459-1469). Eine vor kurzem veröffentlichte Studie ergab, dass das Reinfektionsrisiko bei seropositiven Personen um 82% geringer ist als bei seronegativen. Auch die

Konzentration spezifischer Antikörper scheint eine Rolle zu spielen, weil höhere Antikörpertiter mit einem geringeren Reinfektionsrisiko assoziiert waren (AG Letizia et al. Lancet Respir Med 2021, doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00158-2). Dennoch können auf Basis der derzeit verfügbaren Studien noch keine präzisen Aussagen getroffen werden, wie sich die individuell gemessene Antikörperkonzentration auf die Dauer oder das Ausmaß der Protektion vor einer Reinfektion auswirkt.

Die Vorhersage, in welchem Ausmaß eine Person mit einem bestimmten Antikörperspiegel gegen SARS-CoV-2 geschützt ist, wird vor allem dadurch erschwert, dass dies auf einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Komponenten des immunologischen Gedächtnisses beruht (z.B. IgA-Antikörper, CD4+ und CD8+ T-Gedächtniszellen). Die Antikörperkonzentration ist also bei Weitem nicht die einzige Komponente einer erfolgreichen antiviralen Immunabwehr.

Neutralisierende Antikörper, Neutralisations- und Surrogattests

Von besonderer Bedeutung sind jene Antikörper, die in der Lage sind, das Virus zu neutralisieren, indem sie die Bindung an den Zellrezeptor und das Eindringen des Virus in die Zelle verhindern. Streng genommen können diese Antikörper nur mit Neutralisationstests (NTs) unter Verwendung von infektiösen Viren nachgewiesen werden. Dies ist nur in Speziallabors unter Einhaltung der Biosicherheitsstufe 3 möglich, von denen in Österreich und anderen Ländern nur wenige verfügbar sind. Antikörperbindungstests wie der ELISA detektieren nicht nur neutralisierende Antikörper, sondern auch alle nicht-neutralisierenden Antikörper, die im Zuge der Immunantwort gegen das verwendete Antigen gebildet werden. Daher ist die Aussagekraft der Ergebnisse solcher Tests beschränkt.

Der Großteil der durch Infektion induzierten neutralisierenden Antikörper ist gegen einen relativ kleinen Teil des viralen Spikeproteins, der sogenannten Rezeptor-Bindungs-domäne (RBD) gerichtet, die für die spezifische Erkennung

des Rezeptors (ACE2) verantwortlich ist. Diese Wechselwirkung wurde ausgenutzt, um Tests zu entwickeln, die als Surrogat für neutralisierende Antikörper dienen können, ohne dass infektiöses Virus verwendet werden muss.

Diese Tests messen nicht die komplette Kaskade der durch neutralisierende Antikörper bewirkte Hemmung der Virusvermehrung, sondern nur den ersten Schritt, nämlich die Hemmung der Bindung zwischen der RBD und dem ACE2-Rezeptor. Erste Ergebnisse einer von uns durchgeführten Evaluierung von solchen kommerziell erhältlichen Surrogattests weisen auf eine hohe Übereinstimmung der Testergebnisse mit einem „echten“ NT, der nach wie vor den Goldstandard darstellt, hin. Da diese Tests ein quantitatives Ergebnis liefern, eignen sie sich auch für die Abschätzung der neutralisierenden Aktivität von Serumproben gegenüber neu aufgetretener Virusvarianten.

Antikörper-„Escape“-Varianten (Fluchtmutanten)

Derzeit zirkulieren verschiedene Virusvarianten, auch solche, die Mutationen in der RBD aufweisen (z.B. E484K), wie zum Beispiel die brasilianische, südafrikanische oder neuerdings eine in Tirol entstandene Variante. Dabei stellt sich die Frage, in welchem Ausmaß die vorhandenen Antikörper auch mit diesen Varianten reagieren, um eine Aussage über mögliche Reinfektionen oder Impfdurchbrüche treffen zu können.

An unserem Institut können wir NTs gegen verschiedene relevante Virusvarianten (z.B. britische und südafrikanische) durchführen und sind daher in der Lage, deren Ergebnisse mit den Surrogattests zu korrelieren. Nach unseren bisherigen Ergebnissen erlaubt die Quantifizierung der Antikörper mittels Surrogattests eine verlässliche Aussage darüber, ob die gemessenen Antikörper auch bei den entsprechenden SARS-CoV-2-Varianten zu einer Virusneutralisation führen können. Dies ist eine wertvolle Bereicherung der diagnostischen Palette bei SARS-CoV-2 Infektionen.