



Antikörper gegen die Omikronvariante von SARS-CoV-2 werden von herkömmlichen Spikeprotein-spezifischen Tests schlechter erfasst

David Springer

Derzeit werden die möglichen Langzeitfolgen von SARS-CoV-2-Infektionen intensiv erforscht. Dazu gehören z.B. chronische Erschöpfungszustände (Chronic Fatigue), Thrombo-Embolien, Myokarditiden und rheumatologische Erkrankungen. Auch bei den vor kurzem aufgetauchten, bislang ätiologisch ungeklärten Fällen von akuter Hepatitis bei Kindern wird SARS-CoV-2 als möglicher Auslöser diskutiert (*The Lancet Infectious Diseases. Explaining the unexplained hepatitis in children. Lancet Infect Dis. 2022 Jun;22(6):743. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00296-1*) Da nicht alle SARS-CoV-2-Infektionen mittels PCR diagnostiziert werden (z.B. bei milden oder asymptomatischen Verläufen), rückt die Antikörperdiagnostik zur retrospektiven Diagnose von durchgemachten Infektionen wieder zunehmend ins Rampenlicht. Dabei ist jedoch unklar, ob eine Anpassung der verfügbaren Antikörpertests an die Omikronvariante nötig ist.

Die meisten kommerziell verfügbaren Antikörpertests weisen entweder Antikörper gegen das virale Spike-Protein der Virushülle (oder Teile davon) nach, oder sie erfassen Antikörper gegen das Nukleocapsid-Protein, das im Inneren des Virus die RNA umgibt. Antikörper gegen das Spike-Protein werden sowohl durch eine Virusinfektion als auch durch die Impfung mit allen in der EU zugelassenen Impfstoffen induziert. Nukleocapsid-Protein-

spezifische Antikörper hingegen werden nur nach einer Infektion oder einer Impfung mit einem inaktivierten Ganz-Virus-Impfstoff gebildet.

Das Testprinzip ist bei den meisten Antikörpertests dasselbe: Entweder das Spike- oder das Nukleocapsid-Protein sind in den Antikörpertests als Zielantigene enthalten, an die die in der Probe enthaltenen Antikörper binden, welche anschließend detektiert werden. Die Antigene der allermeisten aktuell verfügbaren Antikörpertests stammen noch vom ursprünglichen Wildtyp von SARS-CoV-2, da diese Tests vor dem Auftauchen der meisten Virusvarianten entwickelt (und für die Routinediagnostik zugelassen) wurden. Die Omikronvariante weist im Spike-Protein jedoch eine Reihe von Mutationen auf, die die Bindung durch Antikörper erschwert, welche durch Infektionen mit früheren Varianten oder Impfungen (die das Spike-protein der Urversion von SARS-CoV-2 enthalten) gebildet wurden – also ein „Immune-escape“ vor bereits vorhandenen Antikörpern. Umgekehrt könnte dies auch bedeuten, dass Antikörper, die im Rahmen einer Primärinfektion mit der Omikronvariante entstehen (und daher gegen die veränderte Version des Spike-Proteins gerichtet sind), an das in den Tests enthaltene Spike-Protein des Wildtyps nicht mehr so gut binden und daher nur unzureichend erfasst werden.

Dass es sich tatsächlich so verhält, konnten wir in einer rezenten Studie zeigen (*Springer DN et al. Reduced sensitivity of commercial Spike-specific antibody assays after primary infection with the SARS-CoV-2 Omicron variant, 2022, Preprint, [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1669740/v4]*). Dabei verglichen wir die Reaktivitäten von Antikörpern in Serumproben von primär mit der Omikronvariante infizierten Personen (die also davor nicht geimpft oder infiziert waren) mit jenen von Personen, die sich mit dem SARS-CoV-2 Wildtyp infiziert hatten.

Die Nachweisraten von insgesamt 20 kommerziellen Antikörpertests zeigten, dass jene Antikörpertests, die das Spike-Protein des ursprünglichen Wildtyps als Zielantigen enthalten, erwartungsgemäß bei

den Proben der Wildtyp Infizierten Personen gut funktionierten. Nach einer primären Omikroninfektion hingegen waren die Testsensitivitäten signifikant reduziert. Antikörpertests, die das Nukleocapsid-Protein verwenden, waren von diesem Abfall der Detektionsrate nicht betroffen. Dies ist insofern verständlich, da sich das Nukleocapsid-Protein zwischen Omikronvariante und Wildtyp nur geringfügig unterscheidet.

Was bedeuten diese Ergebnisse nun für die Antikörperdiagnostik? Übertragen auf das Beispiel der erwähnten Fälle schwerer Hepatitis unklarer Genese bei Kindern sollten zur Abklärung zurückliegender SARS-CoV-2-Infektionen unbedingt Antikörpertests durchgeführt werden, die das Nukleocapsid-Protein als Antigen enthalten. Die Verwendung von Spike-Protein-spezifischen Tests könnte bei zurückliegenden Primär-Infektionen mit der Omikronvariante zu negativen Ergebnissen führen. Leider ist dies bis jetzt noch nicht in die diesbezügliche Empfehlung des ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) eingeflossen, die eine Testung auf Nukleocapsid-spezifische Antikörpermessung vorläufig nur als optional ansieht. Ein möglicher Zusammenhang zwischen SARS-CoV-2 und den schweren Hepatitisfällen bei Kindern könnte so übersehen werden.

Abschließend soll noch erwähnt werden, dass es derzeit unklar ist, inwiefern sich der von uns beobachtete Sensitivitätsabfall von Spike-spezifischen Antikörpertests auf Impfdurchbrüche oder Reinfektionen mit der Omikronvariante (nach vorheriger Infektion mit anderen Virusvarianten) auswirkt, da es hier in erster Linie zur „Boosterung“ der bereits vorhandenen antikörperproduzierenden B-Zellen kommt, die Antikörper gegen jenen Virustyp bilden, mit dem der ursprüngliche Kontakt erfolgt ist.