



Update der Hamburg Surveillance Plattform *HHSurv* zur Verbreitung von SARS-CoV -2 Varianten in Hamburg

In der Kalenderwoche 16 (KW16, 19.04.21-25.04.21) betrug der per PCR nachgewiesene Anteil der Variante B.1.1.7 (auch als VOC-202012/01 oder 501Y.v1 bezeichnet) unter 188 untersuchten Stichproben aus Hamburg rund 98% (Abbildung 1 und Tabelle 1). Das Infektionsgeschehen in Hamburg wird damit weiterhin durch B.1.1.7 bestimmt. Die sogenannten südafrikanischen, brasilianischen oder indischen Varianten (B.1.351, P.1 und B.1.617) wurden in den von uns untersuchten Stichproben aus KW16 nicht nachgewiesen (Ergebnis laut PCR Untersuchung, die Bestätigung durch Sequenzierung steht noch aus).

Von den insgesamt 2818 im Rahmen von *HHSurv* untersuchten Stichproben wurden bislang 2439 Proben einer Gesamtgenom-Sequenzierung zugeführt (Abbildungen 1 und 2, Tabelle 1). Darunter befanden sich insgesamt 26 Proben mit sogenannten Fluchtmutationen (d.h. Mutationen, welche dem Virus ein teilweises Unterlaufen der Immunantwort erlauben).

Dabei handelt es sich um 15 Fälle mit der Mutation S:E484K, sowie elf Fälle mit der Mutation S:L452R (Tabelle 2). 13 der 15 S:E484K Fälle traten in den Abstammungslinien B.1.351, B.1.525, B.1.526, B.1.1 und B.1.1.318 auf. Darüber hinaus konnten wir in KW15 erstmals zwei Fälle von B.1.1.7 beobachten, in denen S:E484K als zusätzliche Mutation auftrat. Die S:L452R Mutation fand sich in den Abstammungslinien C.16, C.36, B.1.1, und B.1.427.

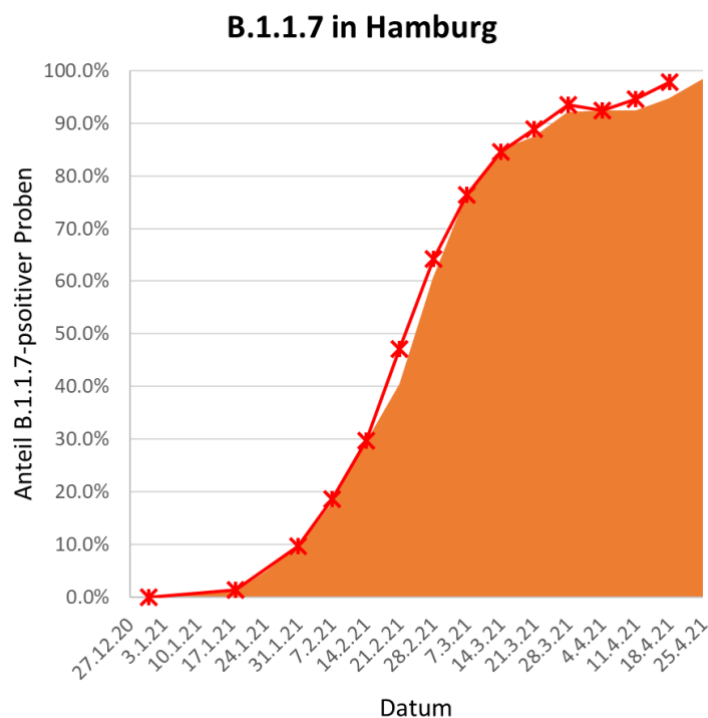


Abbildung 1: Entwicklung des prozentualen Anteils B.1.1.7-positiver Neuinfektionen in Hamburg. Die orange unterlegte Kurve gibt den durch PCR-Untersuchungen ermittelten Anteil der Variante unter 2818 zufällig ausgewählten, bis einschließlich 25.04.2021 abgenommenen Proben aus Hamburg wieder (siehe *Tabelle 1*). Ein Teil der Fälle (bislang 2439 Proben mit Abnahmedatum bis einschließlich 18.04.2021) wurde zudem mittels Gesamtgenomsequenzierung untersucht. 2244 dieser Proben lieferten auswertbare Ergebnisse. Der relative Anteil von B.1.1.7 unter diesen Proben ist durch die rote Linie angegeben.

Prinzipiell ist das Auftreten von Fluchtmutationen bei steigender Hintergrundimmunität der Bevölkerung nicht ungewöhnlich. Obwohl entsprechende Fälle in Hamburg vornehmlich innerhalb der letzten Wochen aufgetreten sind bewegt sich ihr Anteil unter allen getesteten Proben noch auf durchweg niedrigem Niveau. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die zugehörigen Varianten derzeit einen wesentlichen Vorteil gegenüber der vorherrschenden B.1.1.7 Variante besitzen. Wir werden das Auftreten dieser oder anderer Mutationen in Hamburg weiter verfolgen und an dieser Stelle regelmäßig über das Ergebnis der Untersuchungen berichten.

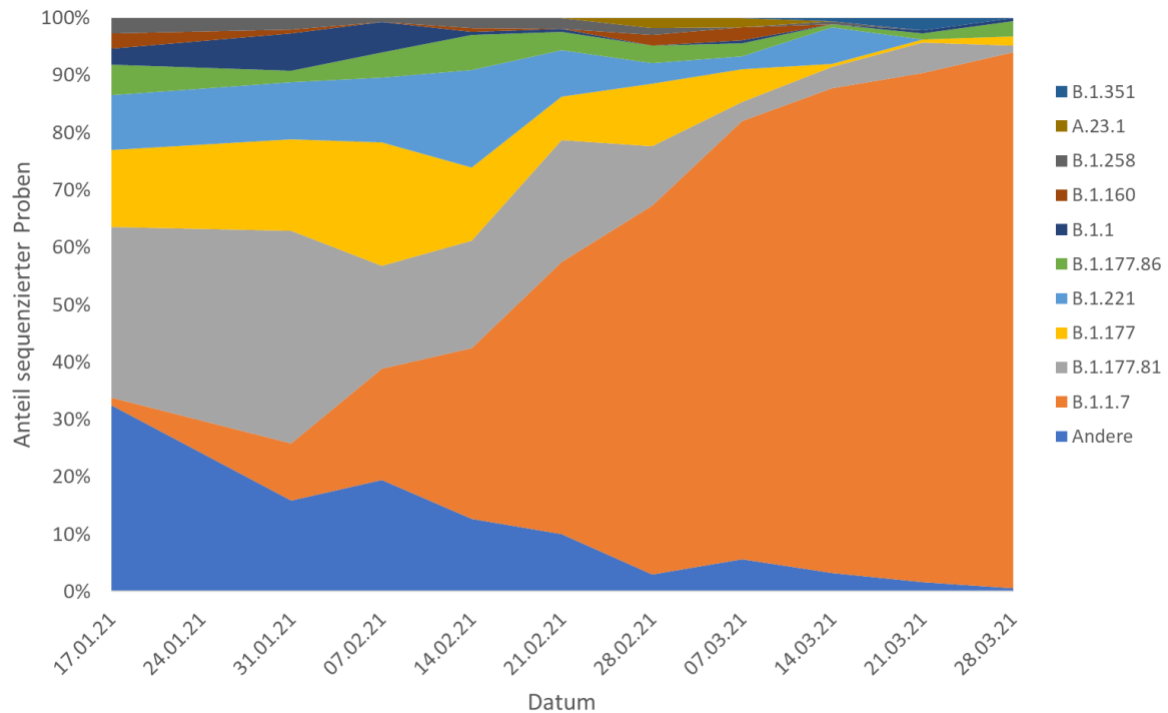


Abbildung 2: Relativer Anteil häufig auftretender SARS-CoV-2 Abstammungslinien in Hamburg. Entwicklung des relativen Anteils der zehn in Hamburg innerhalb des dargestellten Zeitraum am häufigsten vorkommenden SARS-CoV-2 Abstammungslinien. Alle weiteren Abstammungslinien sind unter „Andere“ zusammengefasst. Die Abbildung basiert auf der Analyse von 2244 Proben, bei denen die Gesamtgenomsequenzierung eine eindeutige Zuordnung zu einer bestimmten SARS-CoV-2 Abstammungslinie zuließ.

Hamburg, den 12.05.2021

Prof. Dr. Adam Grundhoff
Leibniz Institut für Experimentelle Virologie
(HPI)



Prof. Dr. Nicole Fischer
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Tabelle 1: Per PCR-Testung und/oder Gesamtgenomsequenzierung nachgewiesene Fälle von B.1.1.7 und B.1.351 in SARS-CoV-2 positiven Stichproben aus Hamburg

Zeitraum			PCR-Testung				Genom-Sequenzierung						
KW ^a	von	bis	Proben Insgesamt	B.1.1.7 positiv		B.1.351 positiv		Proben		B.1.1.7 positiv		B.1.351	
				Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Insgesamt	Auswertbar ^b	Anzahl	Prozent ^c	Anzahl	Prozent ^c
	01.12.20	31.12.20	96	0	0.0%	0	0.0%	96	94	0	0	0	0.0%
	01.01.21	18.01.21	96	1	1.0%	0	0.0%	96	75	1	1.3%	0	0.0%
03	18.01.21	24.01.21	192	9	4.7%	0	0.0%	<i>n.d.</i>	<i>n.d.</i>	<i>n.d.</i>	<i>n.d.</i>	<i>n.d.</i>	<i>n.d.</i>
04	25.01.21	31.01.21	188	18	9.6%	0	0.0%	188	177	17	9.6%	0	0.0%
05	01.02.21	07.02.21	192	34	17.7%	0	0.0%	192	134	25	18.7%	0	0.0%
06	08.02.21	14.02.21	188	55	29.3%	0	0.0%	188	165	49	29.7%	0	0.0%
07	15.02.21	21.02.21	190	77	40.5%	0	0.0%	190	159	75	47.2%	0	0.0%
08	22.02.21	28.02.21	177	107	60.5%	0	0.0%	184	165	106	64.2%	0	0.0%
09	01.03.21	07.03.21	183	140	76.5%	0	0.0%	182	178	136	76.4%	0	0.0%
10	08.03.21	14.03.21	187	159	85.0%	1	0.5%	188	187	158	84.5%	1	0.5%
11	15.03.21	21.03.21	191	167	87.4%	4	2.1%	191	188	167	88.8%	4	2.1%
12	22.03.21	28.03.21	192	177	92.2%	0	0.0%	186	184	172	93.5%	0	0.0%
13	29.03.21	04.04.21	186	172	92.5%	1	0.5%	186	186	172	92.5%	1	0.5%
14	05.04.21	11.04.21	184	170	92.4%	0	0.0%	184	168	159	94.6%	0	0.0%
15	12.04.21	18.04.21	188	178	94.7%	0	0.0%	188	184	180	97.8%	0	0.0%
16	19.04.21	25.04.21	188	185	98.4%	0	0.0%	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>

n.d.: nicht durchgeführt; *n.a.*: noch nicht abgeschlossen

^a KW: Kalenderwoche;

^b die mit „auswertbar“ bezeichnete Spalte gibt die Zahl der Proben an, in denen die Sequenzierungsergebnisse eine eindeutige Zuordnung zu einer SARS-CoV-2 Abstammungslinie zuließen.

^c die angegebenen Prozentwerte beziehen sich auf den relativen Anteil von B.1.1.7 oder B.1.351 unter den auswertbaren Sequenzen

Erläuterung zu den Abstammungslinien B.1.1.7 und B.1.351:

B.1.1.7 Zuerst in Großbritannien beschriebene SARS-CoV-2 Variante mit einer Reihe von Mutationen, die offenbar eine leichtere (ca. 1,3fach) Übertragbarkeit des Virus zur Folge haben. Insbesondere der Mutation S:N501Y wird dabei eine wichtige Rolle zugeschrieben. Diese Variante hat sich seit ihrer ersten Beschreibung im Dezember 2020 in mehreren Ländern Europas (einschließlich Deutschland) sehr schnell ausgebreitet und dabei andere Varianten verdrängt. Die derzeit verfügbaren Impfstoffe sind gegen die herkömmliche Form dieser Variante hochwirksam.

B.1.351 Zuerst in Südafrika beschriebene SARS-CoV-2 Variante mit einer Reihe von Mutationen, welche neben einer leichteren Übertragbarkeit auch dazu führen, dass gegen herkömmliche Varianten gebildete Antikörper weniger wirksam sind. Neben der Mutation S:N501Y besitzt diese Variante unter anderem die Mutation S1:E484K, welcher bei dieser sogenannte Immunevasion eine wichtige Rolle zugeschrieben wird. Derzeit verfügbare Impfstoffe sind gegen diese Variante weniger gut wirksam.

Tabelle 2: Vorkommen ausgewählter Mutationen in Gesamtgenomsequenzen aus Hamburger Stichproben. Es wurden nur solche Fälle betrachtet, in denen die Sequenzierungsergebnisse eine eindeutige Zuordnung zu einer SARS-CoV-2 Abstammungslinie zuließen.

Mutation	Abstammungslinien ^a	Proben im Zeitraum:														
		Gesamt ^b	01.12.20-31.12.20	01.01.21-18.01.21	25.01.21-31.01.21	01.02.21-07.02.21	08.02.21-14.02.21	15.02.21-21.02.21	22.02.21-28.02.21	01.03.21-07.03.21	08.03.21-14.03.21	15.03.21-21.03.21	22.03.21-28.03.21	29.03.21-04.04.21	05.04.21-11.04.21	12.04.21-18.04.21
S:N501Y	insgesamt	1422		1	17	25	49	75	106	136	159	171	172	172	159	180
	B.1.1.7	1417		1	17	25	49	75	106	136	158	167	172	172	159	180
	B.1.351	5									1	4				
S:E484K	insgesamt	15						1		2	2	5		1		4
	B.1.1.7	2														2
	B.1.1	1														1
	B.1.525	4						1		1	1	1				
	B.1.526	1								1						
	B.1.351	6									1	4		1		
	B.1.1.318	1														1
S:L452R	insgesamt	11					1			2	3	1	2		2	
	C.16	4								1	2		1			
	C.36	3									1				2	
	B.1.1	3								1		1	1			
	B.1.427	1					1									
<i>auswertbare Sequenzen^c:</i>		2244	94	75	177	134	165	159	165	178	187	188	184	186	168	184

^a die unter „insgesamt“ und in fett dargestellten Linie angegebene Zahlen spiegeln für jede Mutation die jeweilige Gesamtzahl (d.h. über alle Abstammungslinien hinweg) an Sequenzen mit dieser Mutation wider. Darunter sind die jeweiligen Zahlen für einzelne Abstammungslinien angegeben

^b Anzahl von Sequenzen mit der jeweils angegebenen Mutation über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg.

^c Gesamtzahl auswertbarer Sequenzen (d.h. eindeutig einer Abstammungslinie zuordenbare Sequenzen) im jeweiligen Zeitraum.

Erläuterung zu den dargestellten Mutationen:

- S:N501Y** Mutation in der Rezeptorbindungsdomäne des Spikeproteins. Steht wahrscheinlich mit einer höheren Übertragbarkeit entsprechender Varianten in Verbindung. Tritt typischerweise in den Abstammungslinien B.1.1.7, B.1.351 und P.1 auf.
- S:E484K** Mutation in der Rezeptorbindungsdomäne des Spikeproteins. Führt wahrscheinlich zu einer schlechteren Bindung von Antikörpern, welche gegen herkömmliche Varianten gerichtet sind. Tritt zusammen mit S:N501Y in den Abstammungslinien B.1.351 und P.1 auf, findet sich jedoch auch unabhängig von S:N501Y in anderen Abstammungslinien. Eine weitere Mutation an dieser Stelle (S:E484Q) vermittelt vermutlich ähnliche Eigenschaften.
- S:L452R** Mutation in der Rezeptorbindungsdomäne des Spikeproteins. Führt wahrscheinlich zu einer schlechteren Bindung von Antikörpern, welche gegen herkömmliche Varianten gerichtet sind. Wurde ursprünglich in der sogenannten südkalifornischen Variante (B.1.427/B.1.429) beschrieben, tritt jedoch auch in anderen Abstammungslinien auf (z.B. zusammen mit S:E484Q in der Abstammungslinie B.1.617).

Hintergrundinformationen zur Surveillance Plattform: Das Heinrich-Pette-Institut (HPI) und das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) untersuchen gemeinsam im Rahmen eines durch die Freie und Hansestadt Hamburg unterstützten Projektes ([Pressemitteilung](#)) routinemäßig einen Teil der Neuinfektionen in Hamburg. Ziel dieser molekularen Surveillance ist es, die Verbreitung besorgniserregender SARS-CoV-2 Virusvarianten (sog. *Variants of Concern*; VOC) in Hamburg zu verfolgen. Dabei werden sowohl bereits bekannte wie auch möglicherweise neu auftretende Varianten erfasst.

Zu diesem Zweck analysieren wir stichprobenartig zwischen 150 und 200 Neuinfektionen pro Woche. Die Fälle werden über das gesamte Stadtgebiet hinweg zufällig ausgesucht, um ein möglichst repräsentatives Bild der tatsächlichen Verteilung der Varianten in der Gesamtbevölkerung zu erhalten. Nachweislich aus Ausbrüchen stammenden Proben werden bewusst nicht betrachtet, da sie dieses Bild erheblich verzerren könnten.

Die Bestimmung von Varianten erfolgt durch PCR Typisierungs-Verfahren sowie Gesamtgenom-Sequenzierungen. In ersterem Verfahren werden charakteristische Mutationen (z.B. S:L452R, S:E484K, und S:N501Y) ausgewählter SARS-CoV-2 Stämme mittels spezifischer, durch das UKE eingehend validierter PCR-Tests nachgewiesen. Diese Methode ist vergleichsweise unaufwändig und kann schnell durchgeführt werden. Sie zeichnet sich außerdem durch ihre hohe Empfindlichkeit und Spezifität aus, erlaubt jedoch nur den Nachweis eines begrenzten Spektrums an bereits bekannten Mutationen.

Die Genom-Sequenzierung erlaubt dagegen die Bestimmung aller in einer Probe vorkommender Mutationen. Sie kann daher zur Erfassung neu auftretender Varianten dienen, darüber hinaus lassen sich die Sequenzen über ihren genetischen Fingerabdruck in den Gesamtkontext regional, national oder global vorkommender Virusstämme einordnen. Neben hohen Kosten und technischem Aufwand besteht der Hauptnachteil der Sequenzierung in ihrer gegenüber der PCR geringeren Empfindlichkeit. Nicht alle mittels PCR positiv getesteten Proben liefern daher auch ein verwertbares Sequenzierungs-Ergebnis.

Gleichzeitig ist festzuhalten, dass unter den erfolgreichen Sequenzierungen eine 100%ige Übereinstimmung mit den zuvor durch das UKE ermittelten PCR Ergebnissen zum Nachweis von B.1.1.7 und B.1.351 besteht. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die in Abbildung 1 und Tabelle 1 wiedergegebenen Ergebnisse der PCR Tests das Vorkommen der Variante in der Hamburger Gesamtbevölkerung realistisch widerspiegeln.

Derzeit besteht eine Verzögerung von 10 bis 14 Tagen zwischen Probennahme und erstmaliger PCR Analyse durch unsere Surveillance Plattform. Diese Verzögerung ergibt sich dadurch, dass die Proben von niedergelassenen Laboren, welche die Primärdiagnostik durchführen, stichprobenartig bezogen werden müssen. Aufgrund gesetzlicher Bestimmungen können diese Labore die Proben frühestens 8 Tage nach Erstbefund zur Verfügung stellen. Anschließend finden am UKE Probenaufbereitung und PCR Testung statt. Auf Basis der mittels PCR ermittelten Viruslasten findet danach die Sequenzierung eines Teiles der Proben statt. Aufgrund des hohen technischen Aufwandes sind die Ergebnisse der Sequenzierung erst ca. 1 Woche nach Durchführung der PCR verfügbar.