



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

In der Kalenderwoche 20 (KW20, 17.05.21-23.05.21) betrug der per PCR nachgewiesene Anteil der gemäß neuer WHO Richtlinien als **Alpha** bezeichneten VOC (variant of concern / besorgniserregende Variante) der Abstammungslinie B.1.1.7 unter 179 untersuchten Stichproben aus Hamburg rund **97%** (Abbildung 1 und Tabelle 1). Dagegen lieferten die PCR Ergebnisse aus dieser Woche **keine Hinweise** auf das Vorliegen der ursprünglich in Südafrika, Brasilien oder Indien beschriebenen VOCs **Beta** (B.1.351), **Gamma** (P.1) oder **Delta** (B.1.617.2). Die Bestätigung dieser Ergebnisse durch Genom-Sequenzierung steht noch aus.

Von den insgesamt 3554 im Rahmen von *HHSurv* untersuchten Stichproben wurden bislang 3181 Proben mittels Gesamtgenom-Sequenzierung analysiert (Abbildungen 1 und 2, Tabellen 1 und 2). Darunter befanden sich insgesamt 42 Proben mit den sogenannten Fluchtmutationen S:E484K (29 Fälle), S:E484Q (1 Fall) oder S:L452R (16 Fälle). Diese Mutationen können in verschiedenen Abstammungslinien auftreten (siehe Tabelle 2) und erlauben dem Virus ein teilweises Unterlaufen der Immunantwort.

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 bislang noch auf niedrigem Niveau (1-4%). Dies gilt insbesondere auch für die VOCs Beta, Gamma und Delta.

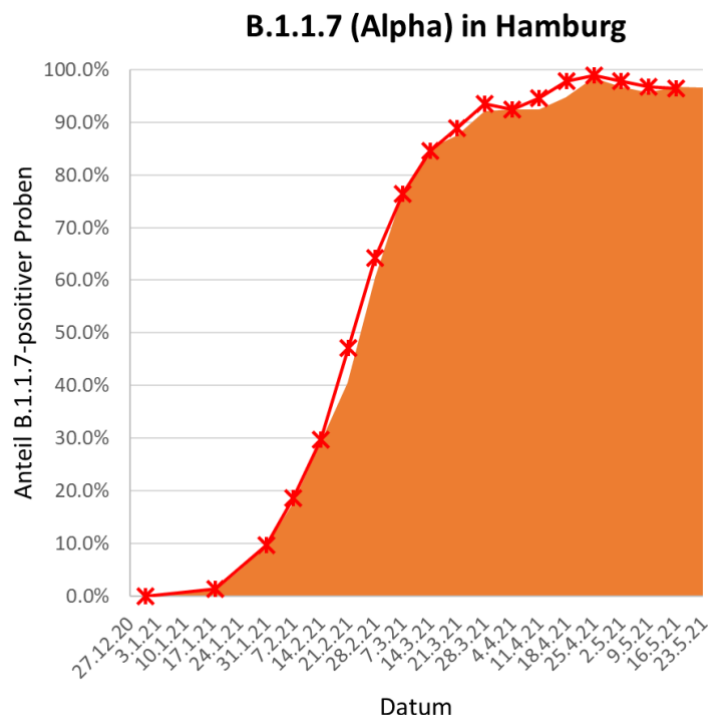


Abbildung 1: Entwicklung des prozentualen Anteils Alpha/B.1.1.7-positiver Neuinfektionen in Hamburg. Die orange unterlegte Kurve gibt den durch PCR-Untersuchungen ermittelten Anteil der Variante unter 3554 zufällig ausgewählten, bis einschließlich 23.05.2021 abgenommenen Proben aus Hamburg wieder (siehe *Tabelle 1*). Ein Teil der Fälle (bislang 3181 Proben mit Abnahmedatum bis einschließlich 16.05.2021) wurde zudem mittels Gesamtgenomsequenzierung untersucht. 2922 dieser Proben lieferten eindeutig auswertbare Ergebnisse. Der relative Anteil von B.1.1.7 unter diesen Proben ist durch die rote Linie angegeben.

Es ist daher nicht davon auszugehen, dass diese oder andere Varianten mit Fluchtmutationen derzeit einen wesentlichen Vorteil gegenüber der vorherrschenden B.1.1.7 Variante besitzen. In Hinblick auf den zunehmenden Impffortschritt sollte die Entwicklung des zahlenmäßigen Anteils solcher Varianten jedoch auch zukünftig genauestens beobachtet werden. Wir werden das Auftreten entsprechender Mutationen in Hamburg weiter verfolgen und an dieser Stelle regelmäßig über das Ergebnis der Untersuchungen berichten.

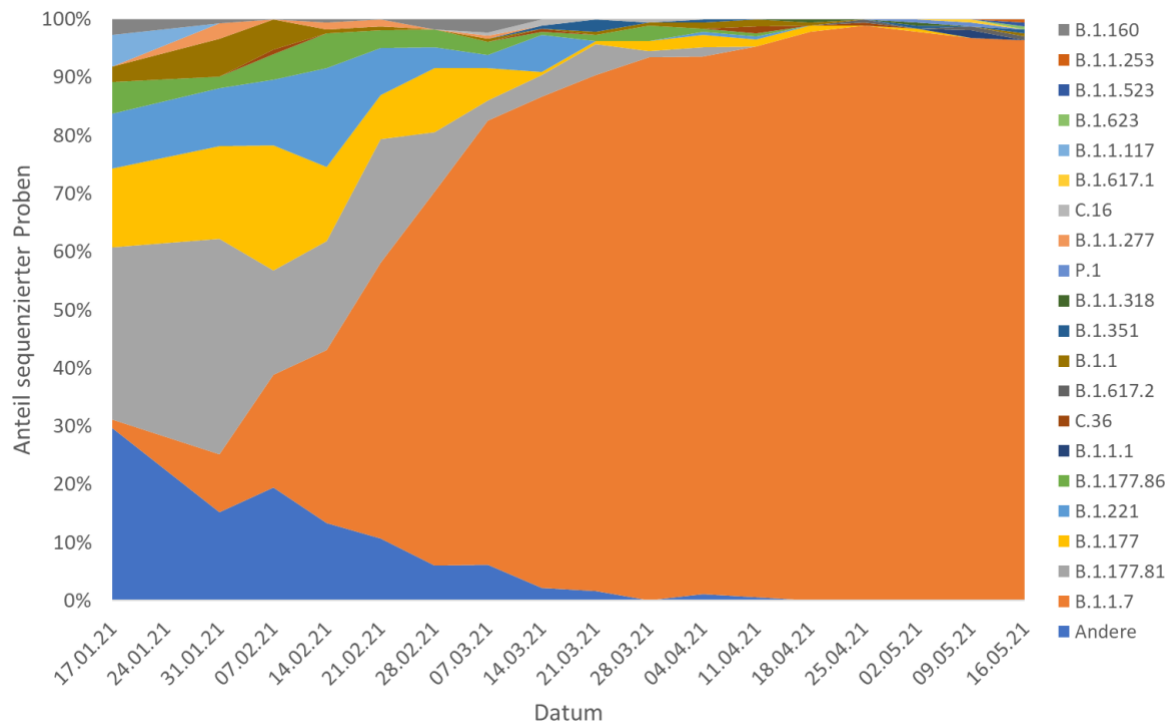


Abbildung 2: Relativer Anteil häufig auftretender SARS-CoV-2 Abstammungslinien in Hamburg. Entwicklung des Anteils SARS-CoV-2 Abstammungslinien relativ zur Gesamtzahl der im jeweiligen Zeitraum untersuchten Proben aus Hamburg. Häufig vorkommende Linien sind einzeln aufgeführt, alle weiteren Linien sind unter „Andere“ zusammengefasst. Die Abbildung basiert auf der Analyse von 2992 Proben, bei denen die Gesamtgenomsequenzierung eine eindeutige Zuordnung zu einer bestimmten SARS-CoV-2 Abstammungslinie zuließ.

Hamburg, den 09.06.2021

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, B.1.351, P.1 und B.1.617 in SARS-CoV-2 positiven Stichproben aus Hamburg

Zeitraum			PCR-Testung									Genom-Sequenzierung									
KW ^a	von	bis	Insgesamt	Alpha (B.1.1.7)		Beta (B.1.351)		Gamma (P.1)		B.1.617 ^c		Insgesamt	Auswertbar ^b	Alpha (B.1.1.7)		Beta (B.1.351)		Gamma (P.1)		B.1.617 ^c	
				Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent			Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
	01.12.20	31.12.20	96	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	n.d.	n.d.	96	94	0	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	01.01.21	18.01.21	96	1	1.0%	0	0.0%	0	0.0%	n.d.	n.d.	96	75	1	1.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
03	18.01.21	24.01.21	192	9	4.7%	0	0.0%	0	0.0%	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
04	25.01.21	31.01.21	188	18	9.6%	0	0.0%	0	0.0%	n.d.	n.d.	188	177	17	9.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
05	01.02.21	07.02.21	192	34	17.7%	0	0.0%	0	0.0%	n.d.	n.d.	192	134	25	18.7%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
06	08.02.21	14.02.21	188	55	29.3%	0	0.0%	0	0.0%	n.d.	n.d.	188	165	49	29.7%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
07	15.02.21	21.02.21	190	77	40.5%	0	0.0%	0	0.0%	n.d.	n.d.	190	159	75	47.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
08	22.02.21	28.02.21	177	107	60.5%	0	0.0%	0	0.0%	n.d.	n.d.	184	165	106	64.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
09	01.03.21	07.03.21	183	140	76.5%	0	0.0%	0	0.0%	n.d.	n.d.	182	178	136	76.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
10	08.03.21	14.03.21	187	159	85.0%	1	0.5%	0	0.0%	n.d.	n.d.	188	187	158	84.5%	1	0.5%	0	0.0%	0	0.0%
11	15.03.21	21.03.21	191	167	87.4%	4	2.1%	0	0.0%	n.d.	n.d.	191	188	167	88.8%	4	2.1%	0	0.0%	0	0.0%
12	22.03.21	28.03.21	192	177	92.2%	0	0.0%	0	0.0%	n.d.	n.d.	186	184	172	93.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
13	29.03.21	04.04.21	186	172	92.5%	1	0.5%	0	0.0%	n.d.	n.d.	186	186	172	92.5%	1	0.5%	0	0.0%	0	0.0%
14	05.04.21	11.04.21	184	170	92.4%	0	0.0%	0	0.0%	n.d.	n.d.	184	168	159	94.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
15	12.04.21	18.04.21	188	178	94.7%	0	0.0%	0	0.0%	n.d.	n.d.	188	184	180	97.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
16	19.04.21	25.04.21	188	185	98.4%	0	0.0%	0	0.0%	n.d.	n.d.	185	175	173	98.9%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.6%
17	26.04.21	02.05.21	187	181	96.8%	2	1.1%	1	0.5%	0	0.0%	187	181	177	97.8%	1	0.6%	1	0.6%	0	0.0%
18	03.05.21	09.05.21	182	174	95.6%	0	0.0%	1	0.5%	2	1.1%	182	157	152	96.8%	0	0.0%	1	0.6%	2	1.3%
19	10.05.21	16.05.21	188	182	96.8%	1	0.5%	0	0.0%	1	0.5%	188	165	159	96.4%	1	0.6%	0	0.0%	1	0.6%
20	17.05.21	23.05.21	179	173	96.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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. Die für die jeweiligen Abstammungslinien rechts daneben angegebenen Prozentwerte beziehen sich auf diese Zahl.

^c die angegebenen Zahlen beziehen sich auf Nachweise aller Subtypen der Abstammungslinie B.1.617, einschließlich der von der WHO als Delta bezeichneten VOC B.1.617.2 (siehe nachfolgende Erläuterung).

Erläuterung zu den Abstammungslinien B.1.1.7, B.1.351, P.1 und B.1.617:

- B.1.1.7** Zuerst in Großbritannien beschriebene VOC (variant of concern / besorgniserregende 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. Laut Vorschlag der Weltgesundheitsorganisation WHO wird diese Variante auch mit Alpha bezeichnet.
- B.1.351, P.1** Zuerst in Südafrika (B.1.351) bzw. Brasilien (P.1) beschriebene VOCs 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 besitzen diese Varianten unter anderem die Mutation S1:E484K, welcher bei dieser sogenannte Immunevasion eine wichtige Rolle zugeschrieben wird. Derzeit verfügbare Impfstoffe sind gegen diese Varianten weniger gut wirksam. Laut Vorschlag der Weltgesundheitsorganisation WHO werden diese Variante auch mit Beta (B.1.351) und Gamma (P.1) bezeichnet.
- B.1.617** Zuerst in Indien beschriebene SARS-CoV-2 Variante, der eine höhere Übertragbarkeit und eine erhöhte Resistenz gegenüber Antikörpern zugeschrieben wird. Die Variante kommt in verschiedenen Subtypen vor (B.1.617.1, B.1.617.2 und B.1.617.3) vor. Allen gemeinsam ist die Mutation L452R, daneben unterscheiden sich die einzelnen Subtypen durch das Vorkommen zusätzlicher Mutationen (etwa die Mutation S1:E484Q im Subtyp B.1.617.1). Der Subtyp B.1.617.2 wurde als VOC klassifiziert und soll laut WHO zukünftig die Bezeichnung Gamma tragen. Die beiden übrigen Subtypen gelten weiterhin als VOIs (variants of interest / Varianten von Interesse). Nach neueren Erkenntnissen schützt die Erstimpfung mit den gegenwärtig verfügbaren Impfstoffen zwar weniger gut gegen B.1.617.2 als gegen B.1.1.7, der Schutz gegen beide Varianten erreicht aber nach der zweiten Impfdosis ein vergleichbar gutes Niveau. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass vollständige geimpfte Personen gegenüber B.1.617.2 gut geschützt sind.

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	Gesamt ^b	Proben im Zeitraum:																	
			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	19.04.21-25.04.21	26.04.21-02.05.21	03.05.21-09.05.21	10.05.21-16.05.21
S:N501Y	insgesamt	2088		1	17	25	49	75	106	136	159	171	172	173	159	180	173	179	153	160
	B.1.1.7 (Alpha)	2078		1	17	25	49	75	106	136	158	167	172	172	159	180	173	177	152	159
	B.1.351 (Beta)	5								1	4			1				1		1
	P.1 (Gamma)	2																1	1	
S:E484K	insgesamt	29						1		2	2	5		1		4		7	4	3
	B.1.1.7 (Alpha)	7														2		4	1	
	B.1.351 (Beta)	8								1	4		1					1		1
	P.1 (Gamma)	2																1	1	
	B.1.1	1														1				
	B.1.1.1	2																	2	
	B.1.525	4						1			1	1								
	B.1.526	1								1	1									
	B.1.623	1																		
	B.1.1.318	2														1		1		
B.1.1.523	1																			
S:E484Q	insgesamt	1																	1	
	B.1.617.1	1																	1	
S:L452R	insgesamt	16					1			2	3	1	2		2		2		2	1
	C.16	4								1	2		1							
	C.36	4									1				2			1		
	B.1.617.1	1																		1
	B.1.617.2 (Delta)	3																1		1
	B.1.1	3								1		1	1						1	1
	B.1.427	1						1												
<i>auswertbare Sequenzen^c</i>		2922	94	75	177	134	165	159	165	178	187	188	184	186	168	184	175	181	157	165

^a die unter „insgesamt“ und in fett dargestellter 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 VOCs B.1.1.7, B.1.351 und P.1 auf.
- S:E484K,**
S:E484Q Mutationen in der Rezeptorbindungsdomäne des Spikeproteins. S:E484K führt wahrscheinlich zu einer schlechteren Bindung von Antikörpern, welche gegen herkömmliche Varianten gerichtet sind. Die Mutation tritt typischerweise in den VOCs B.1.351 und P.1 auf, kann sich jedoch auch in anderen Abstammungslinien finden. Eine weitere Mutation an dieser Stelle (S:E484Q) vermittelt vermutlich ähnliche Eigenschaften in der Abstammungslinie B.1.617.1.
- 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. in allen Subtypen 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.