



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

In der Kalenderwoche 45 (KW45, 08.11.21-14.11.21) betrug der per PCR nachgewiesene Anteil der VOC (variant of concern / besorgniserregende Variante) **Delta** der Abstammungslinie B.1.617.2 unter 145 untersuchten Stichproben aus Hamburg rund **94%** (Abbildung 1). Bei vier von insgesamt 140 Delta-Proben legen die PCR-Ergebnisse das zusätzliche Vorliegen der Mutation **E484Q** innerhalb des Spike (S)-Proteins nahe. Dabei handelt es sich um eine **Fluchtmutation**, die (ähnlich wie die an gleicher Stelle liegenden Mutationen E484A und E484K) mit einer verringerten Wirksamkeit von Antikörpern in Verbindung gebracht wird. Die Bestätigung dieser Ergebnisse durch Gesamtgenomsequenzierung steht noch aus.

Hinweise auf das Vorliegen anderer VOCs oder VOIs (unter Beobachtung stehende Varianten) unter den übrigen Proben ergaben sich nicht. Dies schließt auch die neue VOC **Omikron** ein. Bei Omikron handelt es sich um eine zu Anfang November in Südafrika und Botswana aufgetretene Variante, welche eine außergewöhnlich hohe Anzahl an Mutationen aufweist. Neben bereits aus anderen VOCs oder VOIs bekannten Mutationen (z.B. E484A, N501Y und P681H) finden sich dabei eine Reihe weiterer Mutationen an mehreren funktionell wichtigen Stellen des Spike-Proteins. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass Omikron im Vergleich zu der Delta-Variante eine erhöhte Übertragbarkeit und/oder gesteigerte Fähigkeit zur Infektion geimpfter oder bereits genesener Personen aufweisen könnte. Inwiefern sich Omikron dabei gegenüber der Delta-Variante durchsetzen und diese verdrängen könnte, ist derzeit noch unklar.

Alle Stichproben aus KW45 wurden einem PCR-Test unterzogen, der die Omikron-Variante

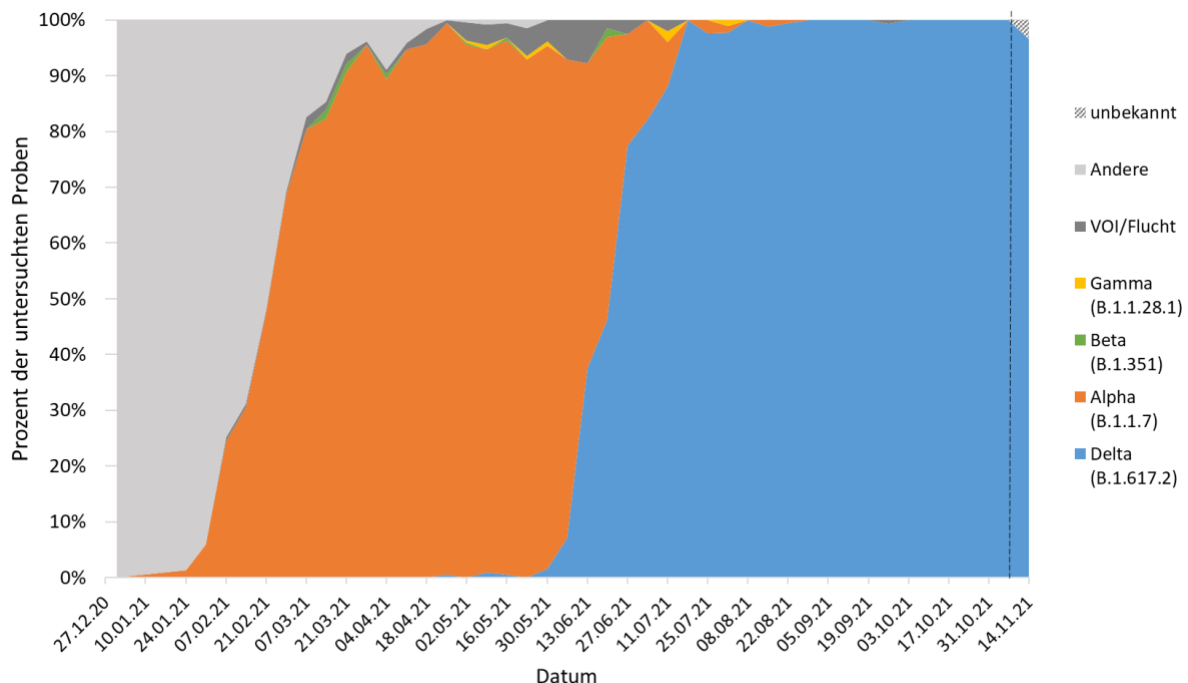


Abbildung 1: Entwicklung des prozentualen Anteils verschiedener Abstammungslinien in SARS-CoV2-positiven Proben aus Hamburg. Die farbig markierten Flächen geben den durch Sequenzierung und/oder PCR-Untersuchungen ermittelten Anteil der rechts aufgeschlüsselten VOCs wieder. Der Anteil der laut RKI derzeit als unter Beobachtung stehende Varianten (VOIs, variants of interest) eingestuft Abstammungslinien, sowie anderer Varianten mit einer oder mehrerer der in Tabelle 2 aufgeführten Fluchtmutationen ist durch die dunkelgrau markierte Fläche wiedergegeben. Die hellgraue Fläche stellt alle anderen Abstammungslinien dar. Die Abbildung beruht auf der Sequenzierung von insgesamt 6152 bis zum Ende der Kalenderwoche 44

(markiert durch die vertikal verlaufende Linie) gesammelten Proben, sowie der vorläufigen PCR-Untersuchung von 145 Stichproben aus Kalenderwoche 45. Da die PCR nur die Bestimmung der dargestellten VOCs, nicht aber die Unterscheidung anderer Varianten erlaubt, ist der Anteil aller weiteren Proben aus KW45 bis zum Abschluss der Sequenzierung als schraffierte Fläche dargestellt.

zweifelsfrei nachweisen kann. Obwohl die abschließende Sequenzierung der Proben aus Kalenderwoche 45 noch aussteht, gehen wir daher aufgrund der verfügbaren PCR-Ergebnisse davon aus, dass die Omikron-Variante bislang noch nicht in der Hamburger Bevölkerung verbreitet ist.

Von den insgesamt 6614 im Rahmen von *HHSurv* untersuchten Stichproben wurden bislang 6152 Proben mittels Gesamtgenom-Sequenzierung analysiert (Abbildung 1, Tabellen 1 und 2). Darunter befanden sich insgesamt 2505 Proben mit den Fluchtmutationen S:L452R, S:E484A, S:E484K, S:E484Q oder S:L452R. Diese Mutationen erlauben dem Virus aller Wahrscheinlichkeit nach ein zumindest teilweises Unterlaufen der Immunantwort (sogenannte *Immunflucht*). Solche Mutationen sind typisch für bestimmte VOCs oder VOIs (z.B. S:E484K für Beta und Gamma, S:E484A für Omikron, oder S:L452R für Delta), sie können jedoch auch im Hintergrund anderer Abstammungslinien auftreten. Die im Rahmen von *HHSurv* entsprechend verzeichneten Fälle sind in den Tabellen 1 und 2 nach Abstammungslinie bzw. Art der Mutation aufgeschlüsselt.

Prinzipiell ist bei steigender Hintergrundimmunität der Bevölkerung zu erwarten, dass Varianten mit Fluchtmutationen einen Vorteil erlangen. Die ursprüngliche Alpha Variante besitzt zwar keine der oben aufgeführten Fluchtmutationen, konnte sich jedoch in der ersten Hälfte des Jahres 2021 aufgrund ihrer erhöhten Übertragbarkeit gegenüber herkömmlichen Varianten durchsetzen. Bereits in den Wochen vor dem Auftreten der Delta-Variante war zu verzeichnen, dass es sich bei denjenigen Fällen, in denen nicht die ursprüngliche VOC Alpha nachgewiesen werden konnte, fast ausschliesslich um verschiedene Varianten mit Fluchtmutationen (einschließlich der VOI Mu) handelte. Ebenso konnten wir in diesem Zeitraum wiederholt Fälle beobachten, in denen die Fluchtmutationen E484K und F490S zusätzlich im Hintergrund der Alpha-Variante aufgetreten waren (siehe Tabelle 1).

Während sich diese Varianten jedoch nicht durchsetzen konnten, kam es in der zweiten Jahreshälfte zu einer schnell voranschreitenden Verdrängung von Alpha (und anderer Varianten) durch die VOC Delta. Diese Beobachtung dürfte mit der Tatsache zusammenhängen, dass Delta im Vergleich zu Alpha eine etwa anderthalbfach höhere Übertragbarkeit aufweist. Das Vorhandensein der Fluchtmutation S:L452R erlaubt ihr darüber hinaus vermutlich eine zumindest teilweises Unterlaufen der Immunantwort. Ob das zusätzliche Auftreten der Mutationen S:E484A, S:E484K oder S:E484Q die Delta-Variante zu einer verstärkten Immunflucht befähigt, ist derzeit unbekannt.

Vor diesem Hintergrund ist neben Omikron auch weiterhin eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber der Delta-Variante geboten, insbesondere um Veränderungen in der Ausbreitung von Untervarianten, oder das mögliche Auftreten zusätzlicher Mutationen, welche die Eigenschaften dieser VOC maßgeblich beeinflussen könnten, zu beobachten.

Hamburg, den 01.12.2021

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



Prof. Dr. Nicole Fischer
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

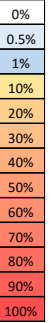


Erläuterung zu den VOCs Alpha, Beta, Gamma, Delta und Omikron:

- Alpha** Zuerst in Großbritannien beschriebene VOC (variant of concern / besorgniserregende Variante) der Abstammungslinie B.1.1.7 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.
- Beta, Gamma** Zuerst in Südafrika (Beta, Abstammungslinie B.1.351) bzw. Brasilien (Gamma, Abstammungslinie 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 S:E484K, welcher bei dieser sogenannte Immunevasion eine wichtige Rolle zugeschrieben wird. Derzeit verfügbare Impfstoffe sind gegen diese Varianten weniger gut wirksam.
- Delta** Zuerst in Indien beschriebene SARS-CoV-2 Variante der Abstammungslinie B.1.617.2, der sowohl eine höhere Übertragbarkeit als auch eine erhöhte Resistenz gegenüber Antikörpern zugeschrieben wird. Nach neueren Erkenntnissen schützt die Erstimpfung mit den gegenwärtig verfügbaren Impfstoffen zwar weniger gut gegen Delta als gegen Alpha, der Schutz gegen beide Varianten erreicht aber nach der zweiten Impfdosis dennoch ein vergleichbar gutes Niveau. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass vollständige geimpfte Personen gegenüber Delta gut geschützt sind.
- Zwei verwandte Subtypen derselben parentalen Abstammungslinie, B.1.617.1 und B.1.617.3, spielen trotz initialer Ausbreitung in Indien mittlerweile gegenüber Delta nur noch eine untergeordnete Rolle. 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). Die Abstammungslinie B.1.617.1 wird von der WHO derzeit als VOI (variant of interest) mit der Bezeichnung Kappa geführt. Die Abstammungslinie B.1.617.3 tritt weltweit nur noch selten auf und trägt keine eigene Bezeichnung.
- Omikron** Zuerst in Südafrika beschriebene SARS-CoV-2 Variante der Abstammungslinie B.1.1.529 mit einer außerordentlich hohen Anzahl an Mutationen insbesondere im Spike (S) Protein. Letztere schließen neben bereits aus anderen VOCs oder VOIs bekannten Mutationen (z.B. S:E484A, S:N501Y und S:P681H) eine Reihe weiterer Mutationen an funktionell wichtigen Stellen des Spike Proteins ein. Aus diesen Gründen wird vermutet, dass Omikron im Vergleich zu herkömmlichen Varianten eine höhere Übertragbarkeit und/oder eine erhöhte Resistenz gegenüber Antikörpern besitzen könnte. Zuverlässige Daten zu den genauen Eigenschaften der Variante stehen allerdings derzeit noch aus.

Tabelle 2: Vorkommen ausgewählter Mutationen in Gesamtgenomsequenzen von aus Hamburg stammenden Stichproben.

Mutation	Abstammungslinien	Proben insgesamt	Proben im Zeitraum:																																											
			Jan	KW 04	KW 05	KW 06	KW 07	KW 08	KW 09	KW 10	KW 11	KW 12	KW 13	KW 14	KW 15	KW 16	KW 17	KW 18	KW 19	KW 20	KW 21	KW 22	KW 23	KW 24	KW 25	KW 26	KW 27	KW 28	KW 29	KW 30	KW 31	KW 32	KW 33	KW 34	KW 35	KW 36	KW 37	KW 38	KW 39	KW 40	KW 41	KW 42	KW 43	KW 44		
S:L452R	Delta (2418), C.16 (5), C.36 + L452R (4), C.36.3.1 (3), Delta + E484Q (3), Delta + E484A (2), C.36.3 (2), Kappa (1), Delta + N501Y (1), B.1.1.523 + L452R,N501Y (1), Delta + E484K (1), Epsilon (1)	2442	0	0	0	1	1	1	1	3	3	0	0	2	0	2	1	1	1	0	4	1	24	30	31	32	45	93	124	88	133	168	186	80	182	142	141	136	156	151	126	89	133	130		
S:E484A	Delta + E484A (2)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
S:E484K	Beta (10), Alpha + E484K (10), Eta (7), Gamma (6), Mu (4), B.1.1.523 (3), C.38 (2), B.1.1.318 (1), Iota + E484K (1), B.1.1.525 + E484K (1), AZ.2 (1), AT.1 + E484K (1), B.1.620 (1), B.1.1.523 + L452R,N501Y	50	0	0	1	0	0	0	3	3	4	0	1	0	4	0	7	5	3	3	3	1	4	2	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0		
S:E484Q	Delta + E484Q (3), Kappa (1)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3		
S:F490S	Alpha + F490S (15)	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	2	0	3	5	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
S:N501Y	Alpha (2472), Alpha + F490S (15), Beta (10), Alpha + E484K (10), Gamma (6), Mu (4), B.1.1 + N501Y (1), B.1.1.523 + L452R,N501Y (1), Delta + N501Y (1)	2520	1	9	34	50	98	119	147	171	198	152	112	162	181	175	240	109	183	138	125	13	36	35	9	7	6	0	4	2	0	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
auswertbare Sequenzen im Zeitraum:			74	151	139	164	206	174	183	204	215	158	123	171	186	177	243	113	186	141	130	14	64	65	40	39	50	93	127	90	133	170	187	80	182	142	141	137	156	151	126	89	133	130		



In der Spalte *Abstammungslinien* sind Name der Linie sowie Anzahl der für die jeweilige Mutation positiven Proben (in Klammern hinter dem Namen) angegeben. Unter den mit *Proben im Zeitraum* gezeigten Spalten ist die Anzahl der im jeweiligen Zeitraum (*Jan* = Januar, *KW* = Kalenderwoche) positiven Proben wiedergegeben. Die Hintergrundfarbe entspricht dabei dem relativen Anteil an der Gesamtzahl auswertbarer Proben (d.h. Proben, in denen die Sequenzierungsergebnisse eine eindeutige Zuordnung zu einer bestimmten SARS-CoV-2 Abstammungslinie zuließen) aus diesem Zeitraum (siehe Legende unten rechts).

Erläuterung zu den dargestellten Mutationen:

- 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 VOI Epsilon (sogenannten südkalifornischen Variante der Abstammungslinie B.1.427/B.1.429) beschrieben, tritt jedoch auch in anderen Abstammungslinien auf (z.B. in allen Subtypen der Abstammungslinie B.1.617, einschließlich Delta).
- S:E484A, S:E484K, S:E484Q** Mutationen in der Rezeptorbindungsdomäne des Spikeproteins, welche wahrscheinlich zu einer schlechteren Bindung von gegen herkömmliche Varianten gerichteten Antikörpern führen. S:E484K tritt typischerweise in den VOCs Beta und Gamma auf, kann sich jedoch auch in anderen Abstammungslinien finden. S:E484Q wird typischerweise in der VOI Kappa (B.1.617.1) beobachtet, S:E484A in der VOC Omikron.
- S:F490S** Mutation in der Rezeptorbindungsdomäne des Spikeproteins. Führt wahrscheinlich zu einer schlechteren Bindung von gegen herkömmliche Varianten gerichteten Antikörpern. Tritt typischerweise in der VOI Lambda (C.37) auf.
- S:N501Y** Mutation in der Rezeptorbindungsdomäne des Spikeproteins. Steht wahrscheinlich mit einer höheren Übertragbarkeit entsprechender Varianten in Verbindung. Tritt typischerweise in den VOCs Alpha, Beta, Gamma und Omikron auf.

Hintergrundinformationen zur Surveillance Plattform: Das Leibniz Institut für Experimentelle Virologie (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 bis zu 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 können.

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 sehr hohe Übereinstimmung mit den zuvor durch das UKE ermittelten PCR Ergebnissen zum Nachweis der VOCs Alpha, Beta, Gamma und Delta besteht. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die in Abbildung 1 bis zum Abschluss der Sequenzierung vorläufig dargestellten Ergebnisse von PCR Tests aus der jeweils letzten Kalenderwoche das Vorkommen der Varianten 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.

Der komplette Datenbestand wird mit Hilfe fortlaufend aktualisierter bioinformatischer Methoden wöchentlich neu analysiert. Es kann daher bei der Klassifizierung einzelner Proben gegebenenfalls zu Abweichungen gegenüber vorhergehenden Berichten kommen. Ebenso können sich leichte Abweichungen durch die Nachtestung von Proben, oder die nachträgliche Korrektur von Metadaten (insbesondere des Abnahmedatums) ergeben.