



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

In der **Kalenderwoche 49** (KW49, 05.12.2022-11.12.2022) betrug der mittels qualifizierter PCR nachgewiesene Prozentsatz der VOC (variant of concern / besorgniserregende Variante) **Omikron** unter 148 vorläufig untersuchten Stichproben aus Hamburg rund **100%**. Dabei wurde die Untervariante **BA.2** in 12 Proben nachgewiesen (rund **8%**). In 136 Proben (**92%**) besteht Verdacht auf das Vorliegen von **BA.4 oder BA.5**. Bei rund 83% der BA.2 und 76% der BA.4/BA.5-Proben weisen die PCR-Ergebnisse zudem auf das Vorliegen der Mutation **S:R346T** hin. Die Bestätigung dieser Ergebnisse durch Gesamtgenom-Sequenzierung steht noch aus.

Die PCR-Ergebnisse aus der Vorwoche (KW48, 28.11.2022-04.12.2022) konnten durch die Gesamtgenom-Sequenzierung der entsprechenden Proben weitestgehend bestätigt werden. Die Omikron-Varianten BA.2 und BA.4 wurden in 6,5%, bzw. rund 1% der Proben nachgewiesen. Die übrigen Proben (92,5%) waren der Omikron-Variante BA.5 oder ihren Unterlinien zuzurechnen. Die BA.5-Unterlinien **BF.7** und **BQ.1.1** wurden dabei in insgesamt 42% aller Proben nachgewiesen (siehe Abbildung 1 und Tabelle 1).

Gegenüber der vorangegangenen Woche blieb der Anteil von Fällen mit der Mutation S:R346T relativ konstant und lag in KW48 bei rund 62% (KW47: 66%). Bei S:R346T handelt es sich um eine Mutationen im Spike-(S)-Gen, welche dem Virus ein zumindest teilweises Unterlaufen der Immunantwort ermöglicht (sogenannte *Fluchtmutation*). Die Mutation war vornehmlich im Hintergrund der BA.5- Unterlinien BF.7 und BQ.1.1 zu finden, sie trat jedoch auch in einigen der

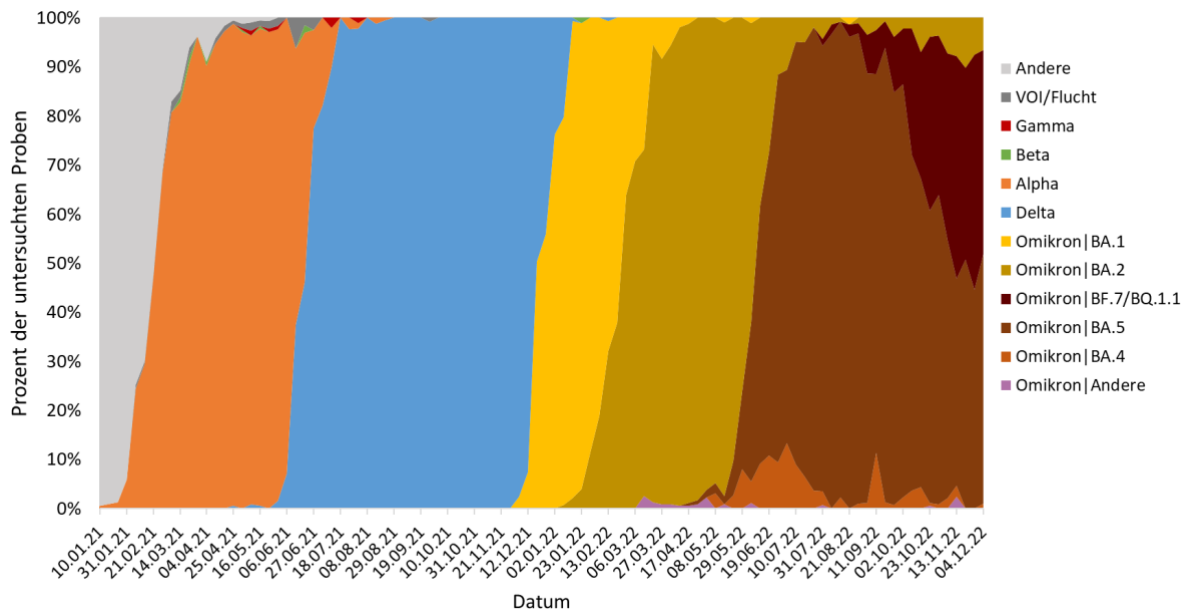


Abbildung 1: Entwicklung des prozentualen Anteils verschiedener Abstammungslinien in SARS-CoV-2-positiven Proben aus Hamburg. Die farbig markierten Flächen geben den durch Sequenzierung ermittelten Anteil der rechts aufgeschlüsselten VOCs wieder. Der Anteil der derzeit als unter Beobachtung stehende Varianten (VOIs, variants of interest) eingestuftten 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 Untersuchung von insgesamt 14.696 bis zum Ende der Kalenderwoche 48 gesammelten Proben.

übrigen BA.5- sowie der Mehrzahl der BA.2- und BA.4-Fälle auf (siehe Tabelle 1). Aufgrund des langfristigen Trends sowie der vorläufigen PCR Ergebnisse aus KW49 erwarten wir für die kommenden Wochen eine weitere Zunahme S:R346T-positiver Fälle, sowie eine fortgesetzte Ausbreitung der BA.5-Unterlinie BQ.1.1 und/oder BF.7. Wir stellen diese Varianten daher bis auf Weiteres getrennt von den übrigen BA.5 Fällen in Abbildung 1 und Tabelle 1 dar.

Von den insgesamt 14.844 im Rahmen von *HHSurv* bis einschließlich KW49 untersuchten Stichproben wurden bislang 13.371 Proben mittels Gesamtgenom-Sequenzierung analysiert (Abbildung 1, Tabellen 1 und 2). Darunter befanden sich insgesamt 9.763 Proben mit mindestens einer der Fluchtmutationen S:R346T, S:L452R, S:E484A, S:E484K, S:E484Q oder S:L452R. Solche Mutationen sind typisch für bestimmte VOCs oder VOIs (z.B. S:E484K für Beta und Gamma oder S:E484A für Omikron), sie können jedoch auch vor dem Hintergrund anderer Abstammungslinien auftreten bzw. neu entstehen. Die im Rahmen von *HHSurv* verzeichneten Fälle mit einer oder mehrerer der oben aufgeführten Mutationen sind in den Tabellen 1 und 2 nach Abstammungslinie bzw. Art der Mutation aufgeschlüsselt.

Prinzipiell ist bei steigender Immunität der Bevölkerung zu erwarten, dass Varianten mit Fluchtmutationen einen Vorteil erlangen. Die ursprüngliche Alpha Variante besaß zwar noch keine der oben aufgeführten Fluchtmutationen, konnte sich jedoch in der ersten Hälfte des Jahres 2021 vermutlich allein aufgrund ihrer erhöhten Übertragbarkeit gegenüber herkömmlichen Varianten durchsetzen. In der zweiten Hälfte des Jahres 2021 kam es zu einer schnell voranschreitenden Verdrängung von Alpha (und anderer Varianten) durch die VOC Delta. Neben einer im Vergleich zu Alpha etwa anderthalbfach höheren Übertragbarkeit wies Delta mit S:L452R auch eine Fluchtmutation auf, welche ihr eine zumindest teilweise Unterlaufen der Immunantwort ermöglichte.

Bei Omikron handelt es sich um eine zuerst Anfang November 2021 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. S:E484A, S:N501Y und S:P681H) finden sich dabei eine Reihe weiterer Mutationen an mehreren funktionell wichtigen Stellen des Spike-Proteins. Das Spektrum dieser Mutationen und die schnelle Ausbreitung auch in Ländern mit einem hohen Anteil geimpfter oder genesener Personen weisen darauf hin, dass diese Variante im Vergleich zu Delta eine wesentlich gesteigerte Fähigkeit zum Unterlaufen der Immunantwort aufweist. Die derzeit verfügbaren Vakzine entfalten insbesondere nach einer Booster-Impfung dennoch eine erhebliche Wirkung gegen Omikron. Zwar können sich auch dreifach geimpfte Personen mit dieser Variante anstecken, sie sind jedoch trotzdem in hohem Maße gegen schwere Krankheitsverläufe geschützt. Omikron tritt in mehreren Sublinien/ Untervarianten auf, welche sich in Mutationsspektrum und Wachstumsverhalten zum Teil wesentlich voneinander unterscheiden können. So besitzen etwa die Untervarianten BA.4 wie auch BA.5 zusätzliche Mutationen (u.a. die Fluchtmutation S:L452R), welche diesen Linien einen Wachstumsvorteil gegenüber anderen Sublinien wie BA.1 oder BA.2 vermitteln.

Vor dem Hintergrund dieser Entwicklungen und des nach wie vor dynamischen Infektionsgeschehens ist aus unserer Sicht neben der Beobachtung von Omikron insbesondere auch die fortlaufende Erfassung möglicherweise neu oder wiederauftretender Varianten und Mutationen geboten.

Hamburg, den 19.12.2022

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



Prof. Dr. Nicole Fischer
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



(BA.1, BA.2 usw.) aufgeschlüsselt. Ein *r* vor der nachfolgenden Bezeichnern kennzeichnet Rekombinanten der jeweiligen Abstammungslinien. Sofern Mutationen nicht typischerweise in einer Abstammungslinie auftreten, sind diese zusätzlich hinter dem Namen der Abstammungslinie vermerkt. So bezeichnet etwa *Alpha + S:F490S* Fälle, in denen zusätzlich zu der für die Alpha-Variante typischen Mutation N501Y auch die Fluchtmutation F490S beobachtet wurde. Die Angabe in Spalte *Proben insgesamt* bezieht sich auf den gesamten erfassten Zeitraum (seit Dezember 2020). Unter den mit *Proben im Zeitraum* gezeigten Spalten (*KW* = Kalenderwochen 2021 bzw. 2022) ist die Anzahl der im jeweiligen Zeitraum positiven Proben angegeben. Die Hintergrundfarbe entspricht dabei dem relativen Anteil an der Gesamtzahl auswertbarer Proben (d.h. Proben, in denen die Sequenzierungsergebnisse eine eindeutige Zuordnung zu einer SARS-CoV-2-Abstammungslinie zuließen) aus diesem Zeitraum (siehe Legende unten rechts). *Hinweis*: Proben aus KW3-2022 wurden zugunsten aktuell verfügbarer Proben neueren Datums bislang noch nicht sequenziert und sind daher nicht dargestellt.

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. 1,3-fach) 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 der sogenannten 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 sehr 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. Aufgrund des Vorhandenseins dieser Mutationen besitzt Omikron im Vergleich zu herkömmlichen Varianten eine wesentlich gesteigerte Fähigkeit zur Immunflucht.

- S:R346T** Mutation in der Rezeptorbindungsdomäne des Spike-Proteins, welche zu einer schlechteren Bindung neutralisierender Antikörper führt. Ist typisch für mehrere Omikron Unterlinien (z.B. BA.2.75/76, BA.4.6, BF.7), tritt jedoch auch in anderen Abstammungslinien auf. Der Anteil von Fällen mit dieser Mutation hat seit Beginn des zweiten Halbjahres 2022 weltweit stark zugenommen.
- S:L452R** Mutation in der Rezeptorbindungsdomäne des Spike-Proteins. 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 Spike-Proteins, 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 Spike-Proteins. 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 Spike-Proteins. 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 Virologie (LIV) 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 ca. 7 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 erst einige 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.