



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

In der Kalenderwoche 24 (KW24, 14.06.21-20.06.21) betrug der per PCR nachgewiesene Anteil der VOC (variant of concern / besorgniserregende Variante) **Alpha** der Abstammungslinie B.1.1.7 unter 74 untersuchten Stichproben aus Hamburg rund **49%** (Abbildung 1 und Tabelle 1). Bei insgesamt 31 Proben (**42%**) besteht dagegen Verdacht auf Vorliegen der VOC **Delta** (B.1.617.2). Bei einer weiteren Probe besteht Verdacht auf Vorliegen der VOC **Beta** (B.1.351). Die PCR Ergebnisse aus KW24 lieferten dagegen keine Hinweise auf das Vorliegen der VOC **Gamma** (P.1). Die Bestätigung dieser Ergebnisse durch Gesamtgenomsequenzierung steht noch aus.

Im Vergleich zur Vorwoche zeigen die Ergebnisse aus KW24 eine weitere Zunahme des Anteils Delta-positiver Proben bei gleichzeitiger Abnahme der VOC Alpha (siehe Abbildung 1 und Tabelle 1). Zwar kann die in KWs 23 und 24 zu verzeichnende Zunahme gewissen Verzerrungseffekten unterliegen, insbesondere da uns infolge gesunkener Inzidenzen im Vergleich zu den vorangegangenen Wochen nur relativ wenige Proben zur Verfügung standen. Gleichfalls kann nicht ausgeschlossen werden, dass verstärkt anlassbezogene Untersuchungen durch die Gesundheitsämter zur Erhöhung des Anteils Delta-positiver Proben beigetragen haben könnten. Dennoch legen die Ergebnisse nahe, dass sich die Delta-Variante auch in Hamburg mittlerweile schnell ausbreitet.

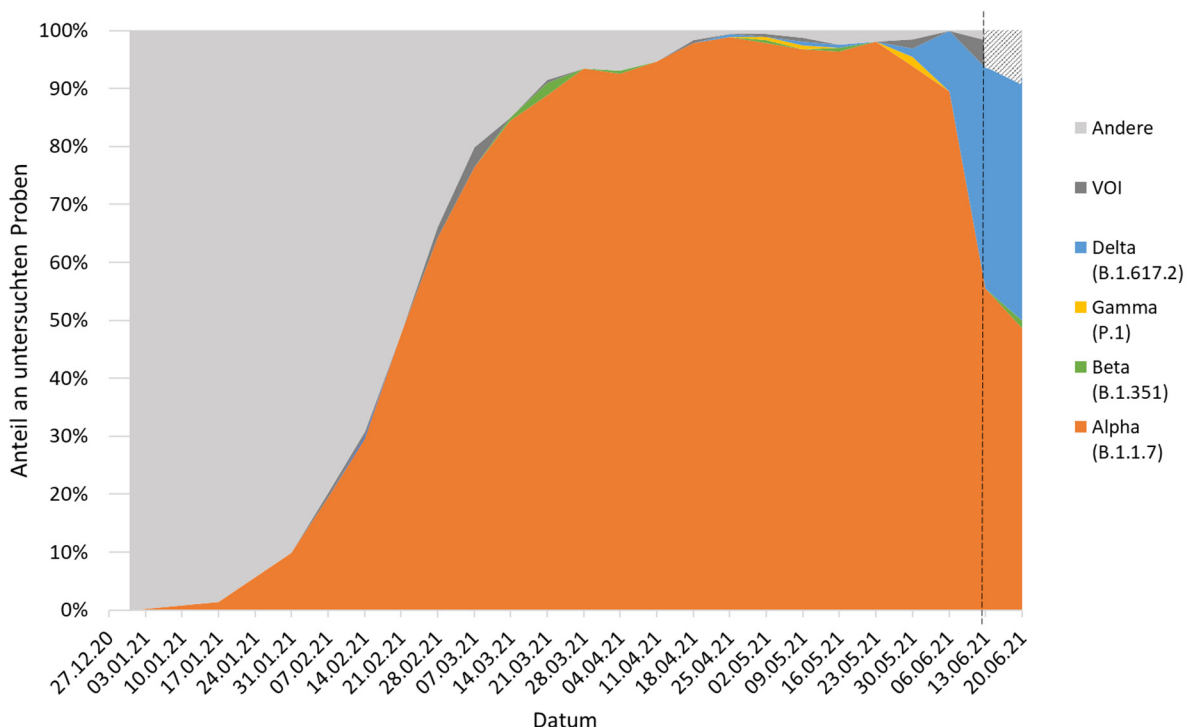


Abbildung 1: Entwicklung des prozentualen Anteils VOC-positiver Neuinfektionen in Hamburg. Die farblich markierten Flächen geben den durch Sequenzierung und/oder PCR-Untersuchungen ermittelten Anteil der rechts aufgeschlüsselten VOCs wieder. Der Anteil der laut RKI derzeit als unter Beobachtung stehenden Varianten (VOIs, variants of interest) eingestuften Varianten (z.B. Eta / B.1.525) ist zusammengefasst durch die dunkelgrau markierte Fläche wiedergegeben. Alle anderen Abstammungslinien sind hellgrau dargestellt. Bis auf die letzte dargestellte Kalenderwoche (KW24, 14.06.21-20.06.21) beruht die Darstellung auf der Sequenzierung von insgesamt 3595 Proben. Die Daten aus KW24 beruhen dagegen auf PCR Untersuchungen von 74 Stichproben, für welche eine endgültige Bestätigung durch Gesamtgenomsequenzierungen derzeit noch ausstehen. Der entsprechende Bereich ist durch die vertikal verlaufende, unterbrochene Linie abgesetzt. Da die

PCR die Bestimmung der dargestellten VOCs, nicht aber die Identifikation von VOIs erlaubt ist die entsprechend Fläche bis zum Abschluss der schraffiert dargestellt.

Von den insgesamt 3865 im Rahmen von *HHSurv* untersuchten Stichproben wurden bislang 3595 Proben mittels Gesamtgenom-Sequenzierung analysiert (Abbildungen 1, Tabellen 1 und 2). Darunter befanden sich insgesamt 83 Proben mit den sogenannten **Fluchtmutationen** S:E484K (38 Fälle), S:E484Q (1 Fall) oder S:L452R (44 Fälle). Dabei handelt es sich um Mutationen, die dem Virus aller Wahrscheinlichkeit nach ein zumindest teilweises Unterlaufen der Immunantwort erlauben. Solche Mutationen sind typisch für bestimmte VOCs (z.B. S1:E484K für Beta und Gamma, oder S1:L452R für Delta), sie können jedoch auch im Hintergrund anderer Abstammungslinien auftreten (siehe Tabelle 2). Prinzipiell ist zu erwarten, dass solche Varianten bei steigender Hintergrundimmunität der Bevölkerung einen Vorteil erlangen.

Bereits in den vorangegangenen Wochen war deutlich zu verzeichnen, dass es sich bei denjenigen Fällen, in denen nicht die VOC Alpha nachgewiesen werden konnte, fast ausschliesslich um verschieden Varianten mit Fluchtmutationen handelte. Während sich diese Varianten jedoch bislang nicht gegen Alpha durchsetzen konnten, so kommt es nun offenbar zu einer zunehmenden Verdrängung von Alpha durch die VOC Delta. Dies deckt sich mit dem bundesweiten Trend und dürfte mit der Tatsache zusammenhängen, dass die Delta Variante im Vergleich zu Alpha eine etwa anderthalbfach höhere Übertragbarkeit aufweist.

Obwohl die Inzidenzen in Hamburg und anderen Bundesländern nach wie vor niedrig sind, ist sowohl vor dem Hintergrund der höheren Übertragbarkeit, wie auch des Vorhandenseins von Fluchtmutationen eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber der Delta Variante geboten. Gerade in Hinblick auf den zunehmenden Impffortschritt sollte die Entwicklung des zahlenmäßigen Anteils dieser und andere Varianten mit Fluchtmutationen auch zukünftig genau beobachtet werden. Wir werden das Auftreten entsprechender Mutationen in Hamburg weiter verfolgen und an dieser Stelle regelmäßig über das Ergebnis der Untersuchungen berichten.

Hamburg, den 07.07.2021

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



Prof. Dr. Nicole Fischer
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Tabelle 1: Per Gesamtgenomsequenzierung und/oder PCR-Testung nachgewiesene Fälle der VOCs (variants of concern / besorgniserregende Varianten) Alpha, Beta, Gamma und Delta in SARS-CoV-2 positiven Stichproben aus Hamburg

KW ^a	Zeitraum		Proben		Alpha (B.1.1.7)		Beta (B.1.351)		Gamma (P.1)		Delta (B.1.617.2)	
	von	bis	Insgesamt	Auswertbar ^b	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
	01.12.20	31.12.20	96	94	0	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	01.01.21	18.01.21	96	75	1	1.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
03	18.01.21	24.01.21	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	177	17	9.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
05	01.02.21	07.02.21	192	134	25	18.7%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
06	08.02.21	14.02.21	188	165	49	29.7%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
07	15.02.21	21.02.21	190	159	75	47.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
08	22.02.21	28.02.21	184	165	106	64.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
09	01.03.21	07.03.21	182	178	136	76.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
10	08.03.21	14.03.21	188	187	158	84.5%	1	0.5%	0	0.0%	0	0.0%
11	15.03.21	21.03.21	191	188	167	88.8%	4	2.1%	0	0.0%	0	0.0%
12	22.03.21	28.03.21	186	184	172	93.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
13	29.03.21	04.04.21	186	186	172	92.5%	1	0.5%	0	0.0%	0	0.0%
14	05.04.21	11.04.21	184	168	159	94.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
15	12.04.21	18.04.21	188	184	180	97.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
16	19.04.21	25.04.21	185	175	173	98.9%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.6%
17	26.04.21	02.05.21	187	181	177	97.8%	1	0.6%	1	0.6%	0	0.0%
18	03.05.21	09.05.21	182	157	152	96.8%	0	0.0%	1	0.6%	1	0.6%
19	10.05.21	16.05.21	188	165	159	96.4%	1	0.6%	0	0.0%	1	0.6%
20	17.05.21	23.05.21	179	158	155	98.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
21	24.05.21	30.05.21	143	130	122	93.8%	0	0.0%	2	1.5%	2	1.5%
22	31.05.21	06.06.21	21	19	17	89.5%	0	0.0%	0	0.0%	2	10.5%
23	07.06.21	13.06.21	71	63	35	55.6%	0	0.0%	0	0.0%	24	38.1%
24*	14.06.21	20.06.21	74	n.a.	36	48.6%	1	1.4%	0	0.0%	31	41.9%

n.d.: nicht durchgeführt; n.a.: Sequenzierung noch ausstehend

^a KW: Kalenderwoche

^b für alle Kalenderwochen mit abgeschlossenen Sequenzierungen gibt die mit „auswertbar“ bezeichnete Spalte die Zahl der Proben an, in denen die Sequenzierungsergebnisse eine eindeutige Zuordnung zu einer SARS-CoV-2 Abstammungslinie zuließen. Die für die VOCs jeweils angegebenen Prozentwerte beziehen sich auf diese Zahl, bzw. auf die Gesamtzahl untersuchter Proben sofern bislang nur PCR-Ergebnisse vorliegen.

* markiert Kalenderwochen, in denen die angegebenen Zahlen vorläufige Ergebnisse aus PCR-Untersuchungen darstellen. Bei allen anderen Zahlen handelt es sich um Ergebnisse aus Gesamtgenomsequenzierungen.

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

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 S1: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.

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	KW 4	KW 5	KW 6	KW 7	KW 8	KW 9	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	
S:N501Y	insgesamt	2419		1	17	25	49	75	106	136	159	171	172	173	159	180	173	179	153	160	155	124	17	35	
	B.1.1.7 (Alpha)	2407		1	17	25	49	75	106	136	158	167	172	172	159	180	173	177	152	159	155	122	17	35	
	B.1.351 (Beta)	8									1	4		1				1		1					
	P.1 (Gamma)	4																1	1			2			
S:E484K	insgesamt	38					1		2	2	5		1		4		7	4	3	2	2	1	4		
	B.1.1.7 (Alpha)	8													2		4	1				1			
	B.1.351 (Beta)	8								1	4		1				1		1						
	P.1 (Gamma)	4															1	1			2				
	AT.1	1																			1				
	B.1.1	1													1										
	B.1.1.1	2																	2						
	B.1.525 (Eta)	7					1			1	1	1											3		
	B.1.526 (Iota)	1								1															
	B.1.620	1																					1		
	B.1.623	1																				1			
	B.1.1.318	2														1		1							
B.1.1.523	2																			1	1				
S:E484Q	insgesamt	1																1							
	B.1.617.1 (Kappa)	1																1							
S:L452R	insgesamt	44				1			2	3	1	2		2		2		2	1		2	2	24		
	C.16	4							1	2		1													
	C.36	4								1				2		1									
	C.36.3	0																							
	B.1.617.1 (Kappa)	1																	1						
	B.1.617.2 (Delta)	31														1		1	1		2	2	24		
	B.1.1	3							1		1	1													
	B.1.427 (Epsilon)	1					1																		
auswertbare Sequenzen ^c :			3292	94	75	177	134	165	159	165	178	187	188	184	186	168	184	175	181	157	165	158	130	19	63

^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 wieder. Darunter sind die jeweiligen Zahlen für einzelne Abstammungslinien angegeben. Bezeichnungen der WHO für einzelne VOCs und VOIs sind in Klammern hinter der jeweiligen Abstammungslinie angegeben.

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

^c Gesamtzahl auswertbarer Sequenzen (d.h. eindeutig einer Abstammungslinie zuordbare 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 Alpha, Beta und Gamma 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 Beta und Gamma auf, kann sich jedoch auch in anderen Abstammungslinien finden. Eine weitere Mutation an dieser Stelle (S:E484Q) vermittelt vermutlich ähnliche Eigenschaften in der VOI Kappa (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 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).

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 nahezu 100%ige 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 und Tabelle 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.