



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

In der Kalenderwoche 31 (KW31, 02.08.21-08.08.21) betrug der per PCR nachgewiesene Anteil der VOC (variant of concern / besorgniserregende Variante) **Delta** der Abstammungslinie B.1.617.2 unter 117 untersuchten Stichproben aus Hamburg **100%** (Abbildung 1). Die Bestätigung dieser Ergebnisse durch Gesamtgenomsequenzierung steht noch aus.

Zusammen mit den Ergebnissen der Vorwochen legen diese Zahlen nahe, dass Delta die zuvor vorherrschende VOC Alpha mittlerweile so gut wie vollständig verdrängt hat. Es ist daher davon auszugehen, dass das Infektionsgeschehen im Hamburg bis auf Weiteres durch die Delta Variante bestimmt wird.

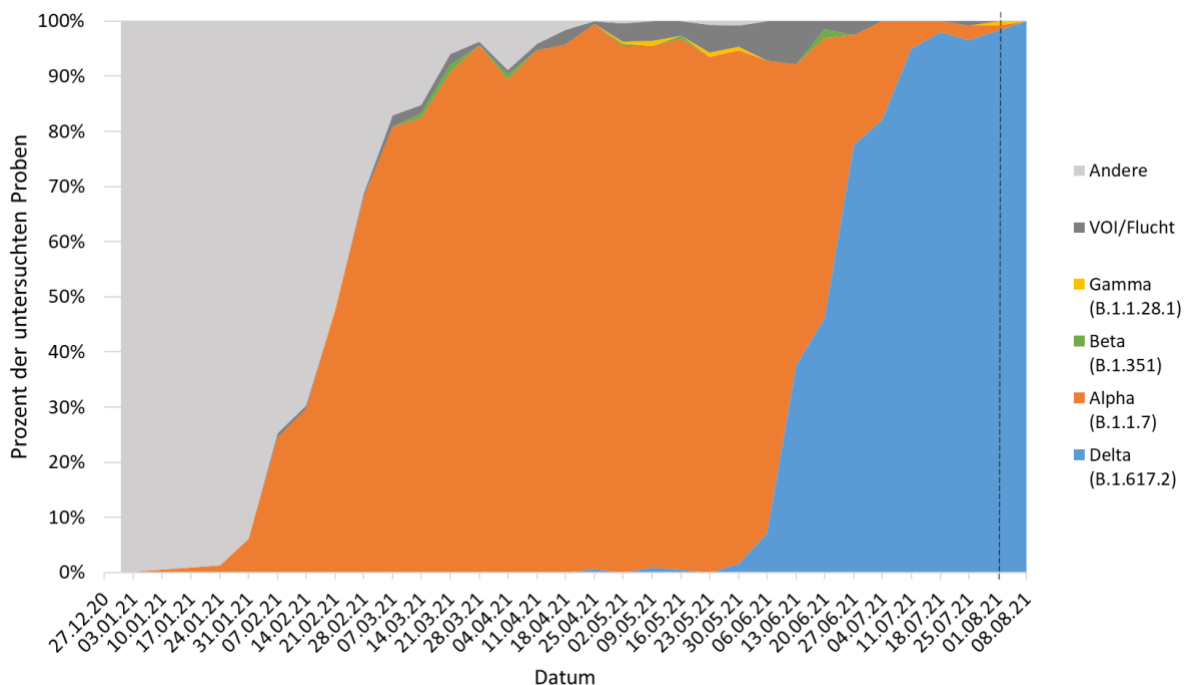


Abbildung 1: Entwicklung des prozentualen Anteils verschiedener Abstammungslinien in SARS-CoV2-positiven Proben aus Hamburg. Die farblich markierten Flächen geben den durch Sequenzierung und/oder PCR-Untersuchungen ermittelten Anteil der rechts aufgeschlüsselten VOCs wieder. Der Anteil der laut RKI derzeit als unter Beobachtung 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 4165 bis zum Ende der Kalenderwoche 30 (markiert durch die vertikal verlaufende Linie) gesammelten Proben, sowie der vorläufigen PCR Untersuchung von 117 Stichproben aus Kalenderwoche 31.

Von den insgesamt 4503 im Rahmen von *HHSurv* untersuchten Stichproben wurden bislang 4165 Proben mittels Gesamtgenom-Sequenzierung analysiert (Abbildung 1, Tabellen 1 und 2). Darunter befanden sich insgesamt 562 Proben mit den sogenannten **Fluchtmutationen** S:F490S, S:E484K, S:E484Q oder S:L452R. 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 oder VOIs (z.B. S:E484K für Beta und Gamma, 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 trotzdem 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 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 den vergangenen Wochen zu einer schnell voranschreitenden Verdrängung von Alpha und anderer Varianten durch die VOC Delta. Diese Beobachtung deckt sich mit dem bundesweiten Trend und 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.

Vor dem Hintergrund kontinuierlich steigender Inzidenzen ist eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber der Delta Variante geboten, insbesondere um das mögliche Auftreten zusätzlicher Mutationen zu beobachten, welche die Eigenschaften dieser VOC weiter verändern könnten. Gerade in Hinblick auf den zunehmenden Impffortschritt sollte die Entwicklung des zahlenmäßigen Anteils dieser und andere Varianten mit Fluchtmutationen auch zukünftig genau überwacht werden.

Hamburg, den 25.08.2021

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

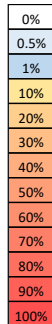


Prof. Dr. Nicole Fischer
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Tabelle 1: Per Gesamtgenomsequenzierung nachgewiesene Fälle von VOCs, VOIs und anderer Abstammungslinien mit Fluchtmutationen in SARS-CoV-2 positiven Stichproben aus Hamburg.

Abstammungslinie	Mutationen	Einstufung	Proben insgesamt	Proben im Zeitraum:																												
				2020-Dec	2021-Jan	2021-KW04	2021-KW05	2021-KW06	2021-KW07	2021-KW08	2021-KW09	2021-KW10	2021-KW11	2021-KW12	2021-KW13	2021-KW14	2021-KW15	2021-KW16	2021-KW17	2021-KW18	2021-KW19	2021-KW20	2021-KW21	2021-KW22	2021-KW23	2021-KW24	2021-KW25	2021-KW26	2021-KW27	2021-KW28	2021-KW29	2021-KW30
Alpha	N501Y	VOC	2458	0	1	9	34	48	98	119	147	168	195	151	110	162	178	172	229	105	178	130	121	12	35	33	8	7	2	2	3	1
Alpha + F490S	F490S,N501Y	VOC	15	0	0	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
Alpha + E484K	E484K,N501Y	VOC	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	4	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Beta	E484K,N501Y	VOC	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Delta	L452R	VOC	486	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	2	1	24	30	31	32	38	98	113	114
Delta + N501Y	L452R,N501Y	VOC	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	1	0	0
Gamma	E484K,N501Y	VOC	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Epsilon	L452R	VOI	1	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
Eta	E484K	VOI	7	0	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
Iota	E484K	VOI	1	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
Kappa + L452R, E484Q	L452R, E484Q	VOI	1	0	0	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
A.23.1		VOI	7	0	0	0	0	0	0	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C.36.3	L452R	VOI	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AZ.2	E484K	VOI	1	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
B.1.1.318	E484K	VOI	1	0	0	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
B.1.620	E484K	VOI	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C.16 + L452R	L452R		4	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C.36 + L452R	L452R		4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.1.1 + L452R	L452R		3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.1.1.523 + E484K	E484K		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
C.38 + E484K	E484K		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.1.621	E484K,N501Y		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
B.1.1 + N501Y	N501Y		1	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
B.1.1.525 + E484K	E484K		1	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
B.1.621.1	E484K,N501Y		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AT.1 + E484K	E484K		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



auswertbare Sequenzen im Zeitraum: 95 74 150 139 162 206 175 182 204 215 158 123 171 186 174 240 111 185 139 130 14 64 65 40 39 40 100 117 116

Gezeigt sind Abstammungslinien, welche entweder laut derzeitiger Einstufung des RKI als VOC (variant of concern) oder VOI (variant of interest) geführt werden (siehe Spalte *Einstufung*), oder in denen mindestens eine der Fluchtmutationen L452R, E484K, E484Q oder F490S nachgewiesen werden konnte (siehe Spalte *Mutationen*). 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. Unter den mit *Proben im Zeitraum* gezeigten Spalten ist die Anzahl der in der jeweiligen Kalenderwoche 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).

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.

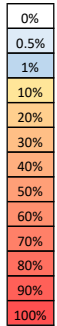
Beta, Gamma Zuerst in Südafrika (Beta, Abstammungslinie B.1.351) bzw. Brasilien (Gamma, Abstammungslinie P.1) beschriebene VOCs mit einer Reihe von Mutationen, welche neben einer leichteren Übertragbarkeit auch dazu führen, dass gegen herkömmliche Varianten gebildete Antikörper weniger wirksam sind. 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.

Mutation	Abstammungslinien	Proben insgesamt	Proben im Zeitraum:																													
			2020-Dec	2021-Jan	2021-KW04	2021-KW05	2021-KW06	2021-KW07	2021-KW08	2021-KW09	2021-KW10	2021-KW11	2021-KW12	2021-KW13	2021-KW14	2021-KW15	2021-KW16	2021-KW17	2021-KW18	2021-KW19	2021-KW20	2021-KW21	2021-KW22	2021-KW23	2021-KW24	2021-KW25	2021-KW26	2021-KW27	2021-KW28	2021-KW29	2021-KW30	
S:L452R	Delta (486), C.16 + L452R (4), C.36 + L452R (4), B.1.1 + L452R (3), C.36.3 (2), Epsilon (1), Kappa + L452R,E484Q (1), Delta + N501Y (1)	490	0	0	0	0	1	0	1	1	3	3	0	0	2	0	2	1	1	1	0	4	1	24	30	31	32	35	91	113	114	
S:E484K	Alpha + E484K (10), Beta (9), Eta (7), Gamma (5), B.1.1.523 + E484K (3), B.1.621 (2), C.38 + E484K (2), AZ.2 (1), B.1.1.525 + E484K (1), B.1.621.1 (1), B.1.1.318 (1), AT.1 + E484K (1), B.1.620 (1), Iota (1)	44	0	0	0	1	0	0	0	3	2	4	0	1	0	4	0	7	5	3	2	3	1	4	2	1	0	0	0	1		
S:E484Q	Kappa + L452R,E484Q (1)	1	0	0	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		
S:F490S	Alpha + F490S (15)	15	0	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		
S:N501Y	Alpha (2458), Alpha + F490S (15), Alpha + E484K (10), Beta (9), Gamma (5), B.1.621 (2), B.1.1 + N501Y (1), B.1.621.1 (1), Delta + N501Y (1)	2457	0	1	7	32	49	95	115	146	170	196	152	112	156	179	173	230	104	178	135	124	12	36	35	9	4	3	2	4	2	
auswertbare Sequenzen im Zeitraum:			95	74	150	139	162	206	175	182	204	215	158	123	171	186	174	240	111	185	139	130	14	64	65	40	39	40	100	117	116	



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 in der jeweiligen 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: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: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: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: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 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.