

SARS-CoV-2 in Mecklenburg-Vorpommern: Genetische Analyse und Nachverfolgung

Bericht zu durchgeführten Testungen auf Varianten mittels Varianten-PCR und Sequenzierung

Berichtswochen: finaler Bericht 2021- KW24/2023

Datum: 07.08.2023

Die genomische Surveillance von SARS-COV-2 durch CoMV-Gen ermöglichte die Verbreitungswege und Ausbrüche neuer Virusvarianten des SARS-CoV-2-Virus in Mecklenburg-Vorpommern auf molekularer Ebene zu verstehen. Damit stand ein wirksames Werkzeug für den Infektionsschutz und zur Eindämmung von Ausbrüchen in M-V zur Verfügung.

Das CoMV-Gen Studienzentrum berichtete von KW06/2021 bis KW27/2023 kalenderwochenweise der Politik, dem Gesundheitswesen und der Öffentlichkeit zur genomischen Surveillance zirkulierender SARS-CoV-2-Varianten und Subvarianten in Mecklenburg-Vorpommern (M-V) und zu weltweiten Entwicklungen mit Relevanz für unser Bundesland. Die Daten wurden über die Website www.comv-gen.de seit April 2021 fortlaufend, umfangreich und aktuell zur Verfügung gestellt. Die Surveillance setzte sich aus molekularbiologischer Diagnostik und infektionsepidemiologischer Analyse zusammen. Damit ermöglichte CoMV-Gen nicht nur eine Beschreibung der jeweiligen Situation, sondern auch einen Ausblick auf zu erwartende Entwicklungen und unterstützte so eine vorausschauende Pandemiebekämpfung.

Zusammenfassung

Aus Anlass des Laufzeitendes des Projektes CoMV-Gen am 31.07.2023 werden in diesem Bericht die Projekthintergründe, sowie aktuelle Ergebnisse, Erkenntnisse und der Nutzen des Projektes zusammengefasst.

Wir bedanken uns an dieser Stelle noch einmal sehr herzlich und ausdrücklich bei allen, die dieses Projekt ermöglicht und permanent in exzellenter Zusammenarbeit unterstützt haben. Dies sind zu allererst das Land Mecklenburg-Vorpommern, vertreten insbesondere durch das Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Gesundheit bzw. das Ministerium für Soziales, Gesundheit und Sport in M-V für die Förderung des Projektes. CoMV-Gen wäre nicht möglich gewesen ohne die enge und vertrauensvolle Zusammenarbeit mit den beteiligten Kooperationspartnern, allen voran dem öffentlichen Gesundheitsdienst M-V sowie den beteiligten Laboratorien und ihren Teams sowie allen Mitwirkenden im CoMV-Gen Projekt. Wir danken auch der Öffentlichkeit für das Interesse an den Ergebnissen unseres Projektes.

Ihnen allen wünschen wir weiterhin viel Erfolg beim Einsatz für die Gesundheit unserer Menschen in M-V und bleiben sie auch selbst gesund!

Prof. Dr. Nils-Olaf Hübner

Prof. Dr. Karsten Becker

Alle Berichte seit 2021 werden, solange möglich, weiterhin auf der Website www.comv-gen.de zur Verfügung stehen.

SARS-CoV-2 in Mecklenburg-Vorpommern: Genetische Analyse und Nachverfolgung

Bericht zu durchgeführten Testungen auf Varianten mittels Varianten-PCR und Sequenzierung

Inhalt

Projekthintergrund / Informationswege	3
Datengrundlage.....	3
Ergebnisse	4
Sequenzierung.....	4
BA.5.X /BA.2.X-Subvarianten / rekombinante Varianten	5
Zusammenfassung der Ergebnisse über die Projektlaufzeit.....	7
Fazit	8

SARS-CoV-2 in Mecklenburg-Vorpommern: Genetische Analyse und Nachverfolgung

Bericht zu durchgeführten Testungen auf Varianten mittels Varianten-PCR und Sequenzierung

Projekthintergrund / Informationswege

Das Projekt **CoMV-Gen** wurde vom **Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Gesundheit** und vom **Ministerium für Soziales, Gesundheit und Sport in M-V** von März 2021 bis Juli 2023 gefördert. **Die Koordination und Durchführung des Projektes erfolgten zentral durch die Universitätsmedizin Greifswald.**

Hauptziele des Vorhabens waren die **genomische Surveillance zirkulierender SARS-CoV-2 Varianten in M-V, die rasche Früherkennung neu auftretender Varianten** mit veränderten Eigenschaften, die zu einer erhöhten Übertragbarkeit, einem schwereren Krankheitsverlauf oder zu einer erhöhten Immunevasion führen können, und die **Unterstützung der Pandemie- und Ausbruchsbekämpfung**. Die Zusammenführung molekulargenetischer mit epidemiologischen Daten ermöglichte den zeitlich-räumlichen Verlauf der Ausbreitung von Virusvarianten hochauflösend darzustellen, Ausbrüche und Infektionsketten in M-V auf molekularer Ebene zu erkennen und ihre Bekämpfung zu unterstützen¹.

Über die Webseite www.comv-gen.de wurden der Öffentlichkeit alle Berichte seit KW 6 des Jahres 2021 sowie Informationen zu bekannten und neuen besorgniserregenden Virusvarianten² sowie rekombinanten Virusvarianten zur Verfügung gestellt. Ebenso waren Links zum Thema SARS-CoV-2 und eine Auswahl an häufig gestellten Fragen (*Frequently Asked Questions*, FAQ) bezüglich verschiedener Themen rund um SARS-CoV-2 (COVID-19) abrufbar. **Die Website bleibt, solange möglich, weiterhin bestehen und die Berichte von April 2021 bis Juni 2023 können im Archiv eingesehen werden.**

Datengrundlage

Die Berichte basierten zu Beginn der Pandemie größtenteils auf den Ergebnissen von **Varianten-PCRs**, welche in den Primärdiagnostiklaboren durchgeführt wurden und deren Ergebnisse vom CoMV-Gen-Studienzentrum zusammengetragen wurden. **Parallel wurde am Standort Greifswald ein hochmodernes Sequenzierungszentrum aufgebaut.** Aufgrund der starken Mutationsfähigkeit des Virus und dem schnellen Auftauchen neuer Varianten kam die Methode der Varianten-PCR-Testung bald an ihre Grenzen. Daher und aufgrund einer Änderung der Testverordnung im Februar 2022³ wurden Varianten-PCRs größtenteils eingestellt. Hiernach beruhen die Daten hauptsächlich auf den vorliegenden Daten und den Ergebnissen von Sequenzierungen des CoMV-Gen-Sequenzierungszentrums sowie von drei externen Sequenzierungslaboren. In der Folge wurde **ein Anteil von ca. 5 % der positiven Proben sequenziert. Durch die Sequenzierung wurde zugleich die diagnostische Auflösung weiter erhöht, da durch die Ganzgenomsequenzierung nicht nur Varianten, sondern auch Subvarianten und einzelne Cluster abgrenzbar sind.**

Sämtliche Daten wurden vom Studienzentrum zusammengetragen, anhand des Primärprobanden datums den entsprechenden Kalenderwochen zugeordnet **und einer tiefergehenden, molekularepidemiologischen und phylogenetischen Analyse unterzogen.** Aufgrund des höheren Zeitaufwandes der Sequenzierung und insbesondere der Rohdatenauswertung ergab sich ein unvermeidbarer Verzug zwischen der Primärdiagnostik und dem Vorliegen der genetischen Virusdaten. Dieser konnte in der Regel aber auf den vergleichsweisen kurzen Zeitraum von ca. sieben bis zehn Tagen im CoMV-Gen-Projekt begrenzt werden.

¹ Die Verarbeitung der erforderlichen personenbezogenen Gesundheitsdaten zur molekulargenetischen und epidemiologischen SARS-CoV-2 Surveillance wurden in KW 10 im Jahr 2021 durch einen Erlass des Wirtschaftsministeriums M-V geregelt.

² VOC = Variants of Concern bzw. besorgniserregende Varianten, VOC; VOC-LUM= Variant of Concern - Lineages under Monitoring, VOC die besonders intensiv überwacht werden; VOI= Variants of Interest, Varianten unter Beobachtung; VUM = Variants under Monitoring; Varianten mit bedenklichen Substitutionen.

³ Durch die Änderung der Bundestestverordnung vom 11.02.2022 wurde die Durchführung der V-PCRs von den meisten Laboren eingestellt. Siehe: TestV.pdf (gesetze-im-internet.de)

SARS-CoV-2 in Mecklenburg-Vorpommern: Genetische Analyse und Nachverfolgung

Bericht zu durchgeführten Testungen auf Varianten mittels Varianten-PCR und Sequenzierung

Nachmeldungen wurden nachträglich in die Berichte mit einbezogen. **Die Ergebnisse wurden nicht nur in Berichten zusammengefasst, sondern auch zur Bekämpfung einzelner Geschehen genutzt.**

Neben den Daten aus M-V beobachtete das CoMV-Gen-Studienzentrum auch die deutschland- und weltweite Situation und erfasste und verarbeitete durch Behörden und Forschende bereitgestellte Daten, um die Situation in M-V einordnen und Vorhersagen treffen zu können. **Dazu bestand auch ein enger Austausch mit den Bundesbehörden.**

Durch die Änderung der Testpflichten sowie des rückläufigen Testangebots und die somit weiterhin gesunkene Zahl der PCR-Tests ist auch die Zahl der Sequenzierungen Anfang 2023 gesunken. Da es derzeit nur wenige eingesandte positive Proben für die Sequenzierung gibt und die Laufzeit des CoMV-Gen Projekts Ende Juli 2023 endete, werden bis auf weiteres keine neuen Berichte mehr über die genomische SARS-CoV-2 Surveillance auf der Website www.comv-gen.de veröffentlicht.

Ergebnisse

Sequenzierung

Tabelle 1 fasst die dem CoMV-Gen-Studienzentrum übermittelten und ausgewerteten PCR und Sequenzierungsergebnisse von KW 49/2020 bis KW 24/2023 zusammen. Detailergebnisse können im Archiv auf der Seite www.comv-gen.de eingesehen werden.

Tabelle 1. Anzahl und prozentuale Anteile der übermittelten Vollgenomsequenzierungen der SARS-CoV-2-Varianten – ehemalige Prä-Omikron VOCs Alpha, Beta, Gamma, Delta sowie der derzeit vertretenen Omikron Varianten BA.2.X, BA.5.X und der rekombinanten Varianten von KW 49 des Jahres 2020 bis zur KW 52 des Jahres 2021, KW 01 – KW 52/2022 und KW 01 bis KW 24 des Jahres 2023.

Jahr/KW	Gesamtanzahl	Nachgewiesene Varianten (Anzahl (%)*)				
		Prä-Omikron-Varianten und Omikron-Varianten BA.1.X, BA.3.X, BA.4.X	BA.2.X	BA.5.X	XBB.1.X	Andere rekombinante Varianten**
KW 49 (2020) bis KW 52 (2021)						
2020-2021	3.686	3.685 (99,9 %)	1 (0,03%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
2022						
2022	5.730	1.753 (30,6 %)	2.188 (38,2 %)	1.718 (30 %)	1 (0,1 %)	5 (0,1 %)
2023						
01 - 15	484	0 (0 %)	93 (19,2 %)	135 (27,9 %)	248 (51,2 %)	8 (1,7 %)
16	23	0 (0 %)	1 (4,3 %)	0 (0 %)	21 (91,3 %)	1 (4,3 %)
17	0	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)!	0 (0 %)!	0 (0 %)
18	12	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)
19	22	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	22 (100 %)	0 (0 %)
20	18	0 (0 %)	3 (16,7 %)	0 (0 %)	15 (83,3 %)	0 (0 %)
21	10	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	9 (90 %)	1 (10 %)
22	5	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (100 %)	0 (0 %)
23	7	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (100 %)	0 (0 %)
24	3	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (100 %)	0 (0 %)
16 - 24/2023	100	0 (0 %)	4 (4 %)	0 (0 %)	93 (93 %)	3 (3 %)
Summe	10.000	5.503 (55 %)	2.286 (22,9 %)	1.853 (18,5 %)	342 (3,4 %)	16 (0,2 %)

* fehlende Werte zu 100 % rundungsbedingt

** Andere rekombinante Varianten exklusive XBB.X beinhalten XM, XAN, XAK, XBL, XBW, XBF und XBC.

SARS-CoV-2 in Mecklenburg-Vorpommern: Genetische Analyse und Nachverfolgung

Bericht zu durchgeführten Testungen auf Varianten mittels Varianten-PCR und Sequenzierung

Seit KW 09/2023 haben die rekombinanten XBB.1.X-Varianten die zuvor dominierenden BA.5.X bzw. BA.2.X Varianten bzw. Subvarianten in M-V dynamisch verdrängt. Der Anteil der rekombinanten XBB.1.X-Varianten liegt seit KW 22 bis KW 24 bei 100%, BA.2.X wurde seit KW 21 und BA.5.X seit KW 14 nicht mehr im CoMV-Gen Sequenzierungszentrum nachgewiesen (Tabelle 1, Abbildung 1).

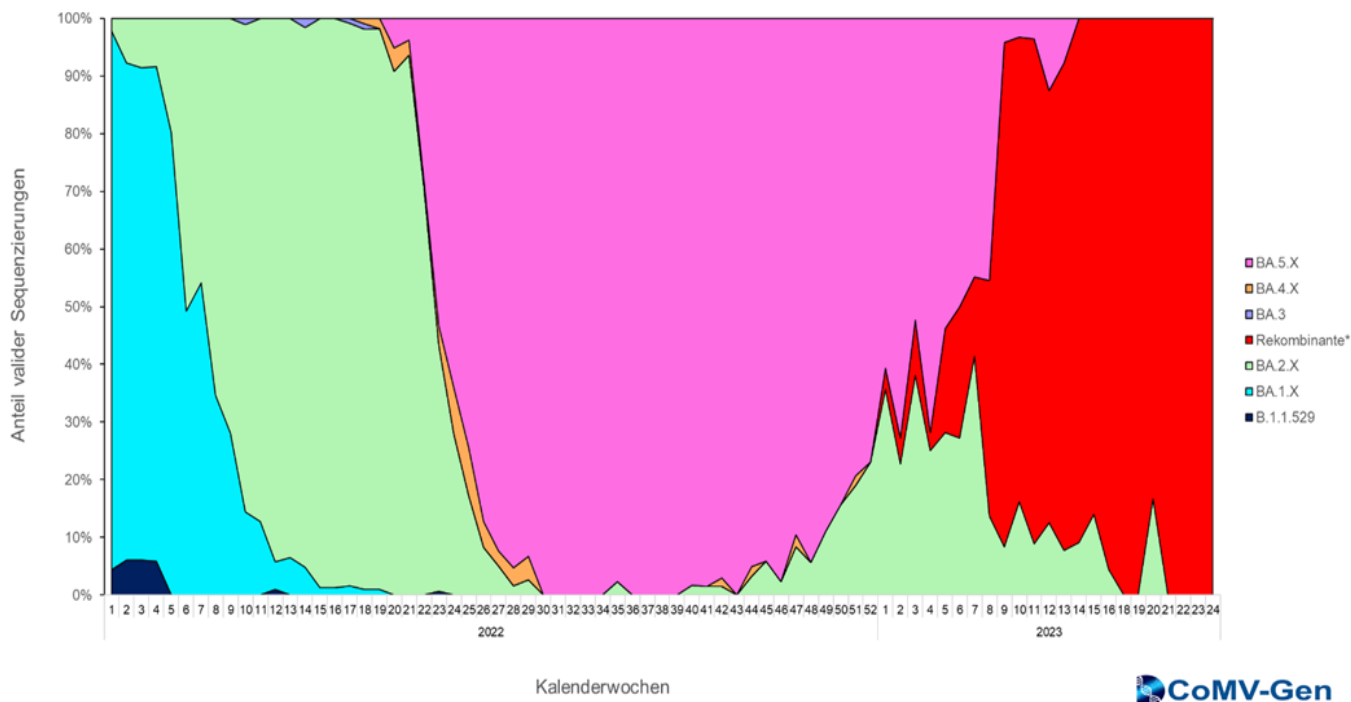


Abbildung 1. Prozentualer Anteil der sequenzierten Omikron-Varianten B.1.1.529, BA.1.X, BA.2.X, BA.3.X, BA.4.X und BA.5.X und der rekombinanten Varianten über die Kalenderwochen 01-52/2022 bis KW 24/2023. Die farbigen Bereiche zeigen die relative Häufigkeit der Varianten bezogen auf alle in der entsprechenden Kalenderwoche sequenzierten Omikron-Varianten. *Rekombinante Varianten: XBB.X, XM, XAN, XAK, XBL, XBW, XBF und XBC.

Für KW 23 wurde rückwirkend eine weitere XBB.1.X-Variante (XBB.1.5.80) durch Sequenzierung detektiert. Trotz der geringen Anzahl positiver Proben scheint die genetische Heterogenität der Omikron-Varianten hoch zu bleiben, das Infektionsgeschehen bleibt genetisch heterogen.

BA.5.X /BA.2.X-Subvarianten / rekombinante Varianten

Die BA.5.X- und BA.2.X- Varianten wurden seit KW 09 durch die rekombinanten XBB.X – Varianten verdrängt. In KW 20 wurden zugunsten des Anstiegs der XBB.1.X- Rekombinanten bislang nur drei BA.2.X-Sublinien und von KW 14 bis KW 24 aktuell noch keine BA.5.X-Varianten mittels Sequenzierung nachgewiesen. **Trotz geringer Probenzahl, wurde für KW 23 rückwirkend eine weitere XBB.1.X Variante im CoMV-Gen Sequenzierungszentrum nachgewiesen.** Die genetische Heterogenität der Omikron-Varianten bleibt hoch, wobei die rekombinante XBB.1.X die bisherigen Varianten verdrängt haben. Die **weiter ungebrochene Tendenz des SARS-CoV-2 Virus zur raschen Mutation und Rekombination** ist Grund zur Unsicherheit zur zukünftigen Entwicklung. Besonders hervorzuheben ist hierbei, dass erstmals rückwirkend für KW 18 eine rekombinante Variante aus BA.2.X und B.1.617.2.X (Delta) im CoMV-Gen Sequenzierungszentrum nachgewiesen wurde. Dies deutet verstärkt darauf hin, dass **auch vormalige Varianten nicht vernachlässigt werden dürfen, da sie unschwellig weiterhin zirkulieren.**

SARS-CoV-2 in Mecklenburg-Vorpommern: Genetische Analyse und Nachverfolgung

Bericht zu durchgeführten Testungen auf Varianten mittels Varianten-PCR und Sequenzierung

Die hohe genetische Heterogenität der derzeit weltweit führenden rekombinanten Variante XBB.1.X mit ihren Subvarianten ist in **Abbildung 3** veranschaulicht. Allein das Auftreten dieser Rekombinante verdeutlicht, wie wichtig es ist, auch schon in Vergessenheit geratene Subvarianten im Auge zu behalten. Diese Variante ist eine Rekombination aus zwei BA.2-Subvarianten, welche augenscheinlich durch BA.5 vollständig verdrängt gewesen waren. **XBB.1.X, insbesondere XBB.1.5, löste rasch weltweit die BA.5.X Varianten ab und übernahm bis heute die Führung.** Auch innerhalb XBB.1.X bildeten sich rasch auch heute noch, trotz geringer positiver Proben, Untervarianten der Rekombinanten aus, die Evolution des Virus geht sichtbar weiter.

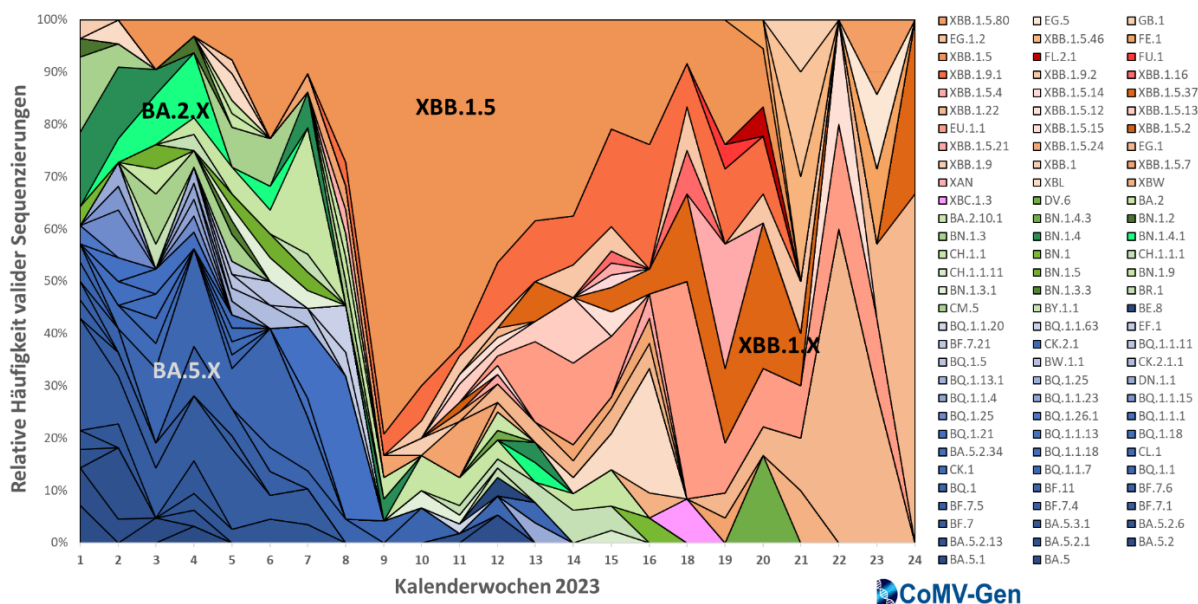


Abbildung 2. Prozentualer Anteil der Sequenzierungen der Varianten BA.5.X (Blautöne), BA.2.X (Grüntöne), der rekombinanten XBB-Varianten und ihrer Subvarianten (Orangetöne) und der rekombinanten BA.2.X/Delta -Variante XBC.1.3 (violett) über die Kalenderwochen 01-24/2023. Die farbigen Bereiche zeigen die relative Häufigkeit der Variante und ihrer Subvarianten bezogen auf alle in der entsprechenden Kalenderwoche sequenzierten Varianten.

SARS-CoV-2 in Mecklenburg-Vorpommern: Genetische Analyse und Nachverfolgung

Bericht zu durchgeführten Testungen auf Varianten mittels Varianten-PCR und Sequenzierung

Zusammenfassung der Ergebnisse über die Projektlaufzeit

Ab Anfang 2021 bis heute konnte durch CoMV-Gen genau festgestellt und verfolgt werden, wann welche ‚Variants of Concern‘ (VOC, besorgniserregende Varianten) sowie ‚Variants of interest‘ (VOI) und ‚Variants under Monitoring‘ (VUM) in M-V auftraten und wann welche Variante dominant wurde. Die Surveillance beruhte zu Beginn auf Varianten-PCRs und Sequenzierung, später nur auf der Sequenzierung von ca. 5% der PCR-positiven Proben. In Abbildung 3 ist der zeitliche Verlauf der molekularen Epidemiologie von KW4/5 2021 bis KW 24/2023 dargestellt. Unterhalb der prozentualen Anteile der PCR-Ergebnisse und Sequenzierungen der SARS-CoV-2 - Varianten über die Kalenderwochen 04/05 2021 bis KW 24 2023 ist deren absolute Anzahl dargestellt.

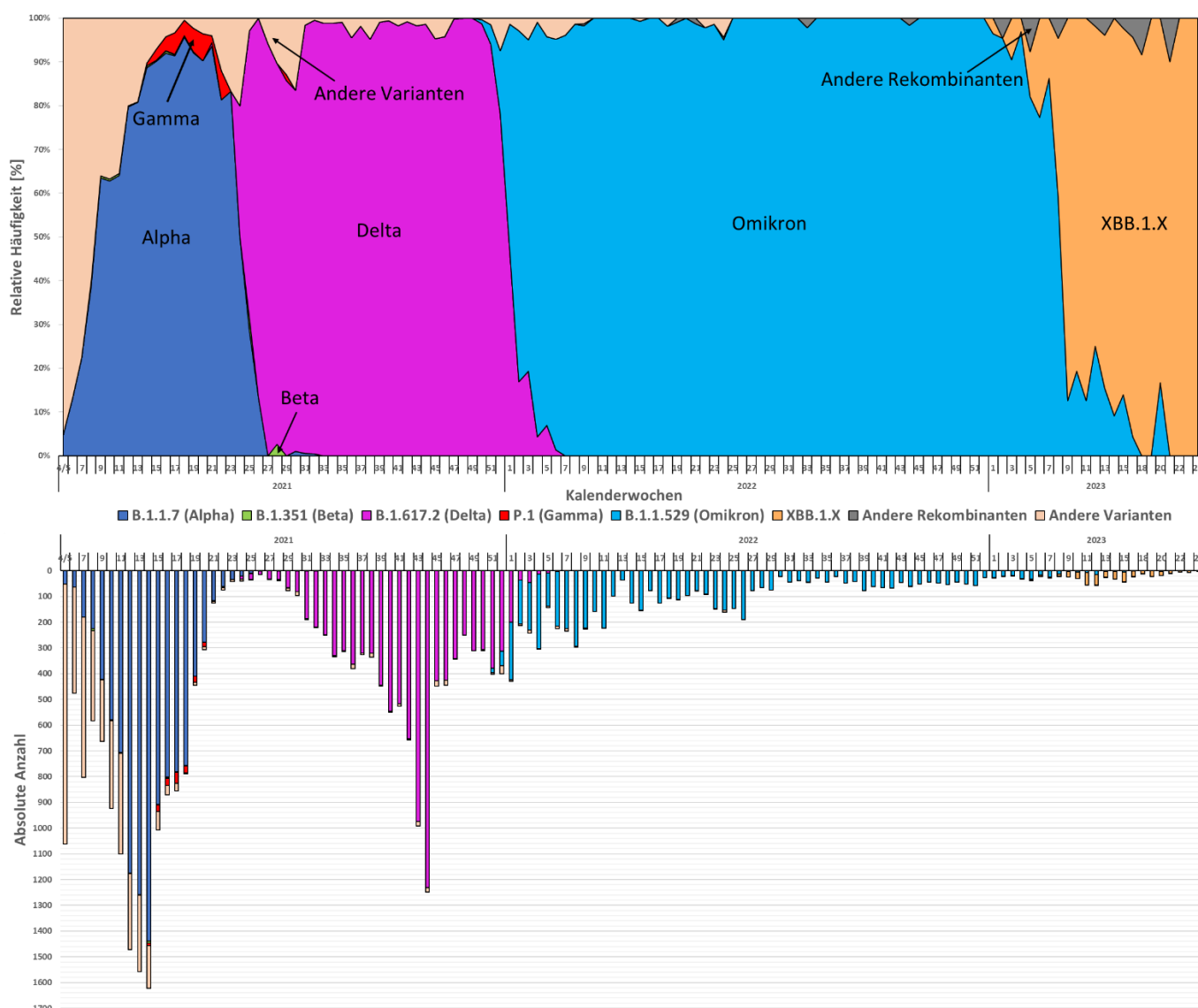


Abbildung 3. Relative Häufigkeit [%] und absolute absolute Anzahl der nachgewiesenen SARS-CoV-2 Varianten über die Kalenderwochen 4/5 2021 bis 24/2023 (Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omikron, XBB.1.X, andere rekombinante Varianten und andere Varianten, die keiner der Obervarianten zuzuordnen waren). Die farbigen Bereiche zeigen die relative Häufigkeit der Varianten bezogen auf alle in der entsprechenden Kalenderwoche sequenzierten Omikron-Varianten. Darunter ist die Anzahl der V-PCR Ergebnisse und Sequenzierungen dargestellt. Bis KW 05 2022 sind die V-PCR Ergebnisse mitberücksichtigt worden, danach beruhen die Daten ausschließlich auf Sequenzierungs-Ergebnissen. Andere rekombinante Varianten: XM, XAN, XAK, XBL, XBW, XBF und XBC.

SARS-CoV-2 in Mecklenburg-Vorpommern: Genetische Analyse und Nachverfolgung

Bericht zu durchgeführten Testungen auf Varianten mittels Varianten-PCR und Sequenzierung

Von **KW 04 bis KW 23 2021** führte die **VOC Alpha** und wurde dann rasch ab **KW 24** von der **neu auftretenden Delta-Variante verdrängt**. Diese wiederum war **bis Ende 2021 die dominierende Variante und wurde Anfang 2022 jedoch von der Omikron-Variante verdrängt**. Die Omikron Variante mit ihren Sub-Varianten war seitdem über Monate (KW 1/2022 bis KW 07/2023) die führende Variante in M-V. Jedoch wurde auch Omikron und ihre Subvarianten rasch durch das Aufkommen einer **BA.2-rekombinanten Variante XBB.1.X mit ihren Subvarianten ab KW 08/2023** verdrängt. Diese rekombinante Variante ist derzeit auch noch, trotz der geringen Anzahl positiver Proben, die führende Variante (Tabelle 1, Abbildung 1). Das kurzzeitige Auftreten der sogenannten ‚**brasilianischen**‘ **Variante P.1 (Gamma) in Nordwest-Mecklenburg im Frühjahr 2021 konnte durch die rasche Sequenzierung und die Nachverfolgung des Ausbruchs früh erkannt** und durch gezielte Gegenmaßnahmen schnell eingedämmt werden.

Fazit

Die Covid-19-Pandemie hat den besonderen **Wert einer schnellen Früh- und Clustererkennung mittels genomischer und infektionsepidemiologischer Surveillance zirkulierender Varianten anhand von SARS-CoV-2 gezeigt**. Durch die enge Zusammenarbeit zwischen der Landesregierung, den Landkreisen und ÖGD und den Laboren in M-V mit der Universitätsmedizin Greifswald (CoMV-Gen-Studienzentrum und Sequenzierungszentrum) konnte dieses Vorhaben in CoMV-Gen sehr erfolgreich umgesetzt werden. **Es konnte in Echtzeit mitverfolgt werden, wann und wo welche SARS-CoV-2 Varianten auftraten und deren Verbreitung konnte, wie zum Beispiel im Fall des Gamma-Ausbruchs im Frühjahr 2022 in Nordwest-Mecklenburg, durch gezielte Gegenmaßnahmen schnell und erfolgreich eingedämmt werden.**

Das CoMV-Gen-Projekt weist auch in Richtung **Zukunft**: Auf Bedrohungen durch das Auftreten neuartiger oder veränderter, epi-/pandemischer, unter Umständen hochpathogener und hochübertragbarer Krankheitserreger gilt es sich ohne Zeitverzug weiter vorzubereiten. Hierzu gehört auch die bestehende „schleichende“ Pandemie der Ausbreitung mikrobieller Resistenz bis Multiresistenz. Durch ein vorbereitetes, kräftebündelndes und frühzeitig agierendes Erkennungs-, Warn- und Nachverfolgungssystem mit ‚State-of-the-Art‘-Technologien an einem **landeszentralen Surveillance - und Sequenzierungszentrum** könnte sich auf solche Szenarien kompetent und nachhaltig vorbereitet werden.