

short-Riport 58

Aarau · Barmelweid · Bern · Biel · Brugg · Buchs* · Crissier · Delémont · Fribourg · Liebefeld* · Pregassona · Schaffhausen*
Solothurn · St. Gallen · Vaduz* · Zürich-Nord

Januar 2021

www.risch.ch

Testung auf neue Varianten des SARS-CoV-2-Virus: britische sowie südafrikanische variants of concern (VOC) und andere Varianten

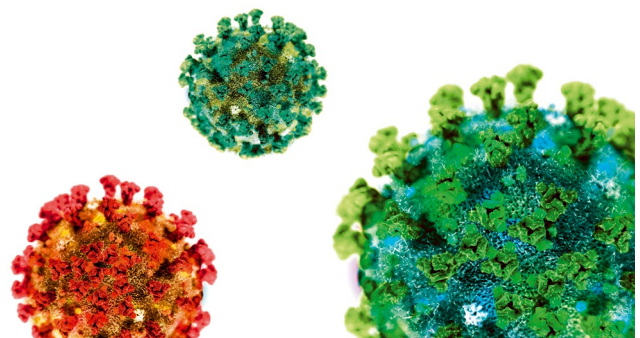
Im Dezember 2020 sind in Grossbritannien (UK) und in Südafrika Varianten beobachtet worden, welche epidemiologisch sehr relevant sind. Deren Ursache sind Mutationen in der RNA des SARS-CoV-2-Virus. Es ist bekannt, dass es bei diesem Coronavirus etwa alle zwei Wochen zu einer neuen Mutation kommt. Häufig sind solche Varianten nicht mit nachteiligen Folgen hinsichtlich Krankheit und Epidemiologie assoziiert. Allerdings gibt es hier auch Ausnahmen (z. B. stärkere Transmission, verminderte Effektivität von neutralisierenden Antikörpern, Überwindung der Artengrenze Mensch/Tier).

Biologie & Nosologie

Werden bei neuen Varianten gegenüber dem Wildtyp schädlichere biologische oder epidemiologische Eigenschaften beobachtet, wird diesen Varianten der Begriff **variant of concern (VOC)** zugeordnet. Bei der britischen und südafrikanischen Variante kommt es zu einer deutlich erhöhten Übertragbarkeit des Virus. Bei der sogenannten Mink-Variante konnten Ansteckungen von Tieren durch Menschen (Mensch zu Nerz) und von Menschen durch Tiere (Nerz zu Mensch) bewiesen werden. Allerdings ist diese Variante geographisch noch stark eingegrenzt. Kürzlich wurde berichtet, dass die E484K Mutation eine verminderte Effektivität von neutralisierenden Antikörpern, wie sie nach einer Impfung gebildet werden, zur Folge haben könnte. Diese Mutation führt zu Veränderungen in der Rezeptorbindenden Domäne und wird in der VOC 501.V2 (ZA) sowie in einer brasilianischen Variante gefunden. Es konnte bisher nicht gezeigt werden, dass die VOCs zu schwereren COVID-19-Erkrankungen führen als der SARS-CoV-2-Wildtyp.

Diagnostik

Positive Proben werden am LMZ Dr Risch mittels einer zweiten PCR auf das Vorliegen von VOCs abgeklärt. Diese zweite PCR testet auf die N501Y Mutation. Falls diese nicht nachgewiesen werden kann, ist das Vorliegen einer VOC (UK und ZA)



ausgeschlossen. Liegt die N501Y Mutation vor, ist das ein starker Hinweis auf das Vorliegen der britischen oder südafrikanischen Variante. Eine weitere Untersuchung auf das S-gene dropout Phänomen prüft das Vorhandensein einer S-gene deletion 69/70 und erlaubt eine Zuordnung zwischen den VOCs B.1.1.7 (UK) und 501.V2 (ZA). Für unklare Situationen, zur Surveillance oder zur Bestätigung kann bei positiven Proben auch eine Sequenzierung der SARS-CoV-2-Stämme durchgeführt werden. Im zentralen COVID-19-Probenarchiv des LMZ Dr Risch bleiben Proben auch für zukünftige Analysen asserviert. Eine Asservierung erlaubt auch die rückblickende Aufarbeitung, ab wann allfällige «neue» VOCs in die vom LMZ Dr Risch betreute Population eingebracht wurden. Der Abklärungsalgorithmus am LMZ Dr Risch ist in Abb. 1 wiedergegeben. Dieser bleibt in Kraft, solange vermehrte Anstrengungen zur Eindämmung von VOCs sinnvoll sind.

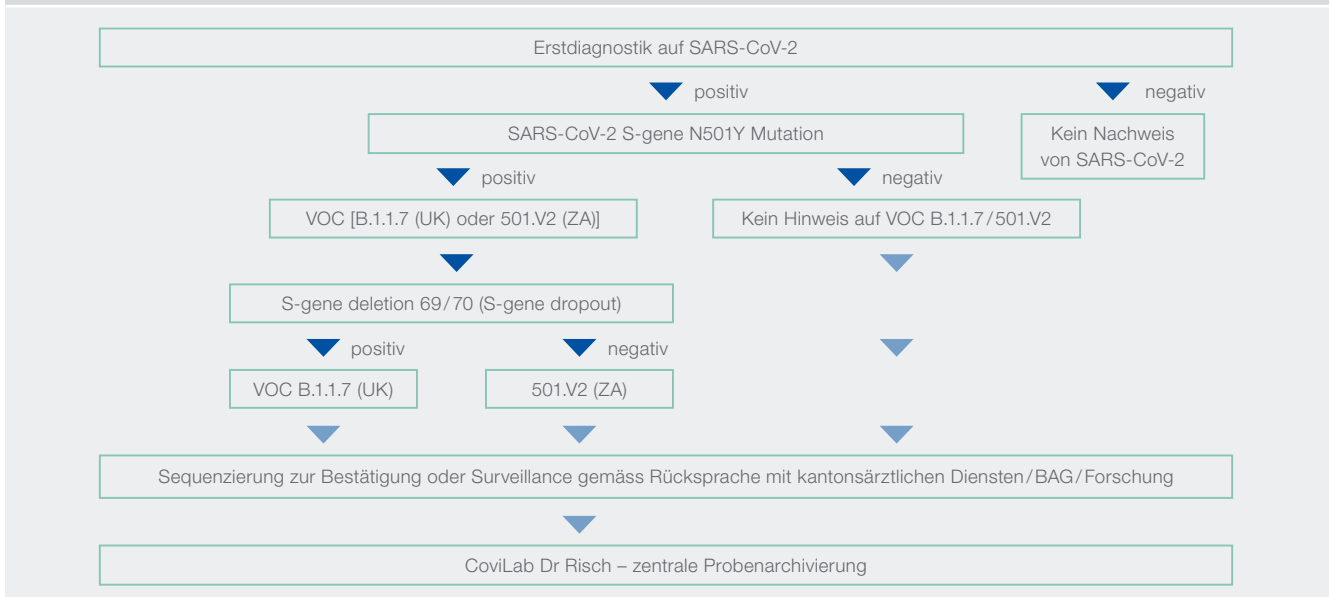
Eine PCR-Diagnostik erlaubt es, früher als mit der Sequenzierung Resultate bezüglich VOC zu erhalten. Allerdings ist die PCR nicht beweisend; ein Beweis für das Vorliegen einer VOC erfolgt nur durch eine Sequenzierung. Die PCR zeigt eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Variante auf und hilft, Stämme gezielt für eine allfällige Sequenzierung auszusuchen.

Tab. 1: Eigenschaften von wichtigen oder häufigen Varianten des SARS-CoV-2-Virus (x = gesicherte Evidenz)

Veränderungen	B.1.1.7 (UK) «britische Variante»	501.V2 (ZA) «südafrikanische Variante»	Mink (DK) «Nerz-Variante»	B.1.258 «FL/CH-Variante»
S-gene deletion 69/70	x		x	x
N501Y Mutation	x	x	x	
N439K				x
D614G	x	x	x	
Erhöhte Transmission	x	x		
Verbreitung in der Schweiz	x	x		x



Abb. 1: Abklärungsalgorithmus am LMZ Dr Risch



CAVE: Um allfällige variants of concern (VOC) nicht zu verpassen, empfiehlt es sich, eine Bestätigung von positiven Antigentests mittels PCR und nachfolgender Differenzierung auf VOC in Betracht zu ziehen.

Präanalytik

Damit eine Sequenzierung oder eine mutationspezifische PCR erfolgreich durchgeführt werden kann, muss genügend RNA in der Probe vorliegen. Bei Ct-Werten >30 können mit diesen Methoden keine verlässlichen Resultate erhoben werden.

Da Speichelproben etwas höhere Ct-Werte als Nasenrachenabstriche aufweisen, ist insbesondere bei Ct-Werten >30 bei Speichelproben eine allfällige zweite Probenahme aus Nasenrachenabstrich in Erwägung zu ziehen – falls eine Sequenzierung angezeigt ist. Proben, die zur Antigentestung gewonnen wurden, stellen kein geeignetes Probenmaterial dar, sofern sie nicht regulär in ein VTM Medium eingebracht wurden.

Postanalytik

Positive Proben werden in einem Probenarchiv gelagert und stehen für spätere epidemiologische Untersuchungen zur Verfügung.

Auftragserteilung

Da derzeit bei den meisten Fällen in der Schweiz eine Verbindung zu Grossbritannien oder Südafrika besteht (z. B. Reisende), bitten wir Sie, mit dem Auftrag eine entsprechende Angabe (link UK, ZA) mitzuteilen. Dies hilft uns, zielgerichtet vorzugehen. Der Entscheid zur Durchführung einer Sequenzierung wird durch das Labor, Kantonsarztämter oder durch das BAG gefällt.

Meldung

VOCs werden auf dem Untersuchungsbefund als solche berichtet. Ebenfalls wird das BAG bezüglich Vorliegen von VOCs

elektronisch informiert. Dieses unterrichtet die Kantonsarztämter via eidgenössischem Meldesystem ISM.

Durchführung: Primärdiagnostik täglich, N501Y Mutation von Montag bis Samstag. Sequenzierung nach Verfügbarkeit (dauert in der Resultierung länger als die Routinediagnostik).

Preis: Gemäss Tarifierung BAG.

Literatur

- Risch L, Kaiser L, Wohlwend N, Eckerle I, et al. Prevalence of the SARS-CoV-2 VOC B.1.1.7 variant in Switzerland and Liechtenstein: an estimate at new year's eve 2020 (preprint). ResearchGate Jan 2021; <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.35236.09602>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – 29 December 2020. ECDC: Stockholm; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-risk-related-to-spread-of-new-SARS-CoV-2-variants-EU-EEA.pdf> (accessed 07.01.2020).
- Oude Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. Science 2021;371:172-7.
- Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. bioRxiv 2021:2020.12.31.425021.
- Voloch CM, Silva F Rd, de Almeida LGP, Cardoso CC et al. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil. medRxiv 2020:2020.12.23.20248598.

Korrespondenz

Dr. pharm. Susanna Bigler · PD Dr. med. Thomas Bodmer
 Dr. sc. nat. Mauro Imperiali · Prof. Dr. med. Lorenz Risch
 Dr. med. Martin Risch · Dr. rer. nat. Michael Ritzler
 Dr. scient. med. Nadia Wohlwend