

FORTBILDUNG FÜR DEN ÖGD 2019

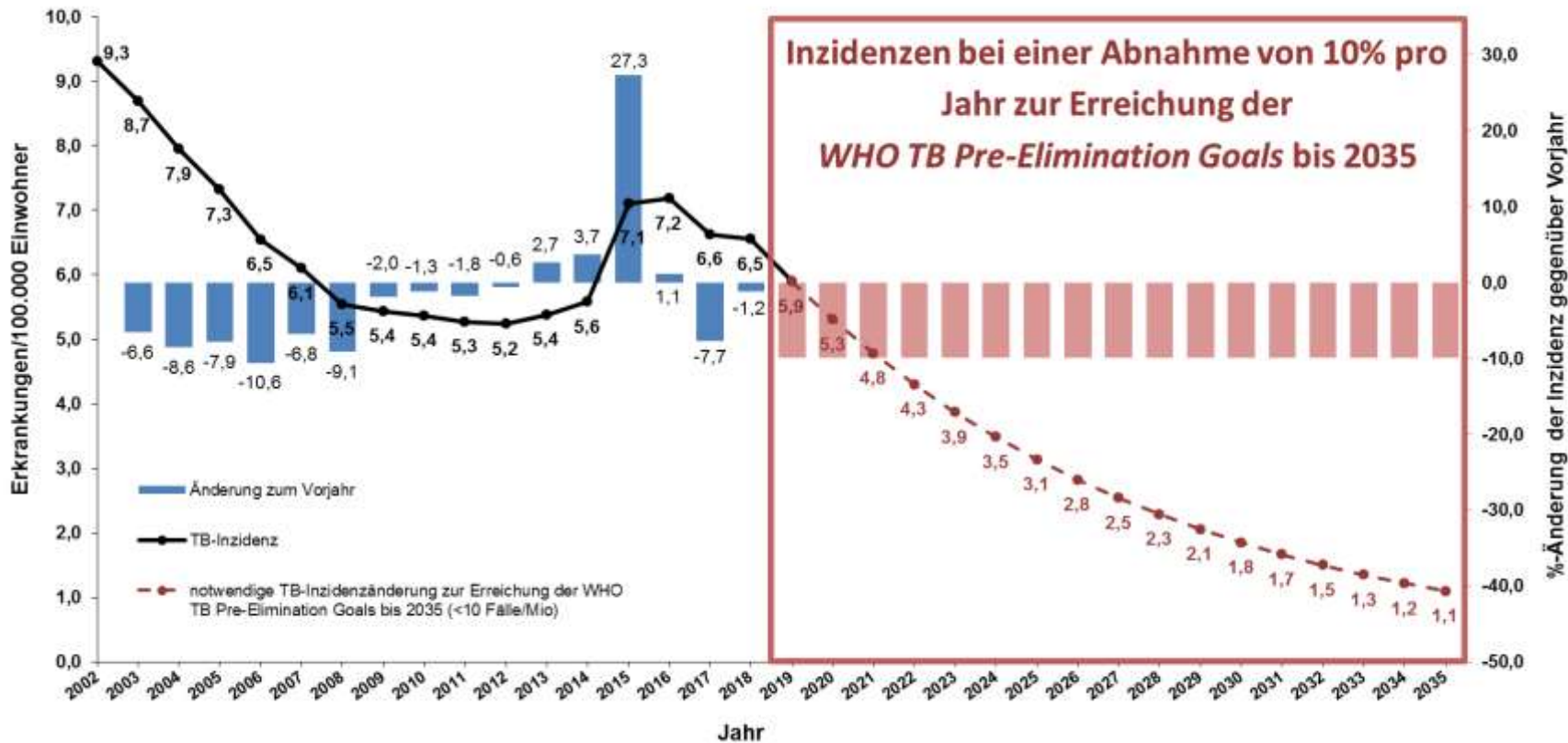
## Transmissionssurveillance *der Tuberkulose* auf Basis der Gesamtgenomsequenzierung

Walter Haas<sup>1</sup>, Stefan Niemann<sup>2</sup> und  
Stefan Kröger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Robert Koch-Institut , <sup>2</sup>NRZ für Mykobakterien



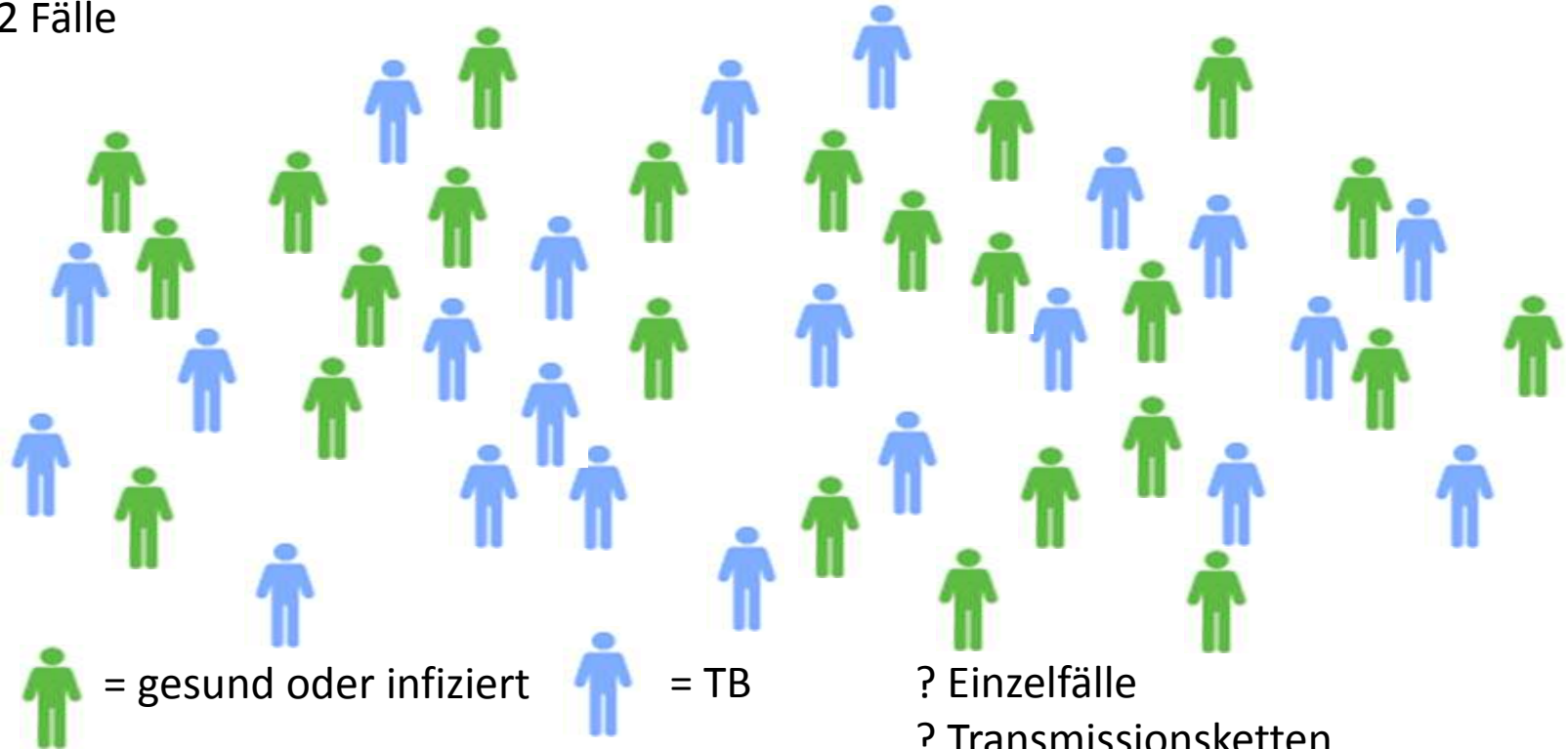
# Zahlen und Ziele der Tuberkulose-Kontrolle in Deutschland





## Tuberkulose (TB) Surveillance

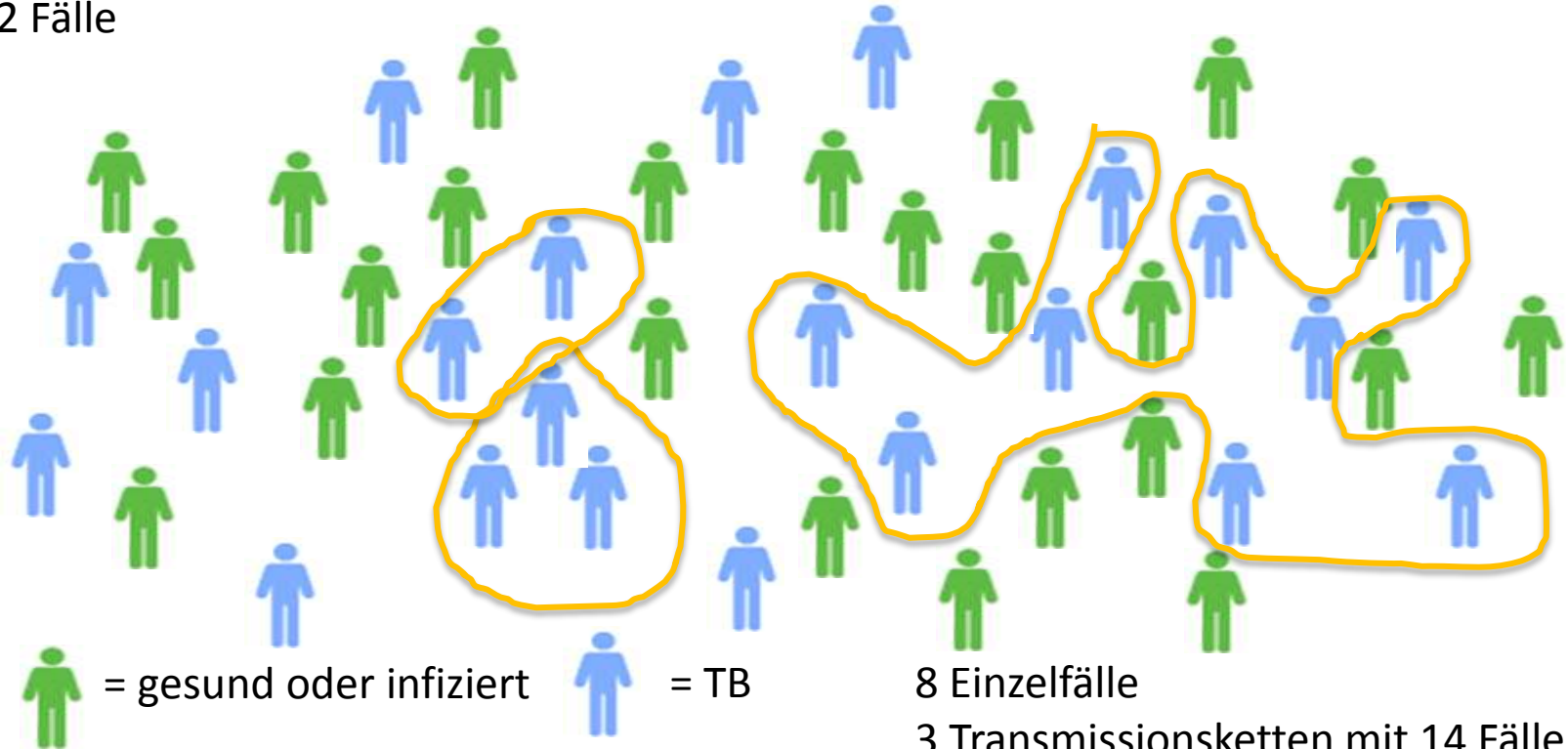
22 Fälle





## Tuberkulose (TB) Surveillance + epidemiologische Informationen

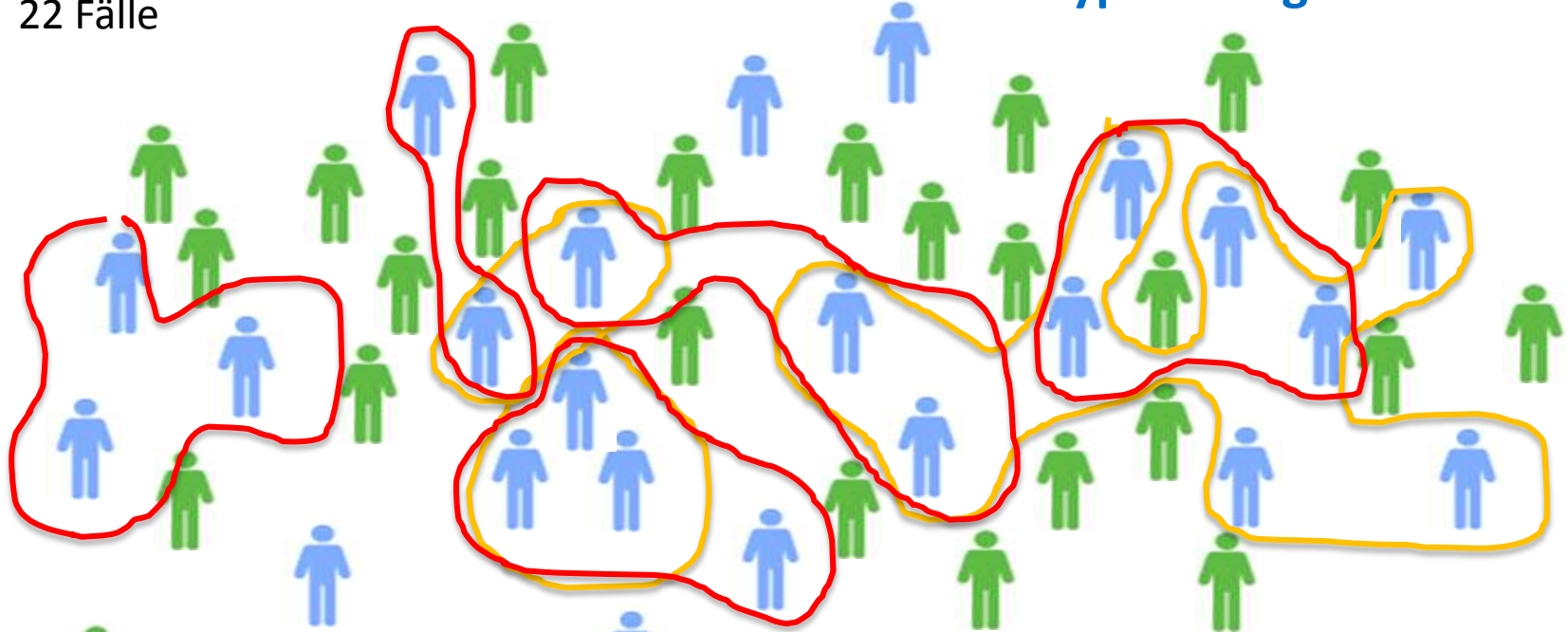
22 Fälle







# Tuberkulose (TB) Surveillance + epidemiologische Informationen + molekulare Typisierung

22 Fälle



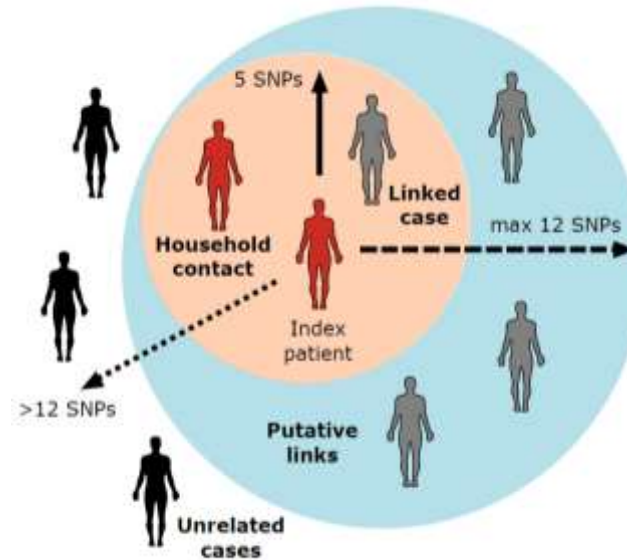
 = gesund oder infiziert     = TB

6 Einzelfälle

5 Transmissionsketten mit 16 Fällen

## Single nucleotide polymorphism (SNP)

- Nukleotid-basierte Sequenzvariationen im Genom des einzelnen Erregers
- Nutzung als Abstandsmaß/ Ähnlichkeitsmaß zwischen Erregern



**SNP Grenzwerte für die Cluster Definition:**

**5bp – Wahrscheinlicher Kontakt/direkte Übertragung**

**12bp – Größere Ausbrüche/kein direkter Link**



## A cluster of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among patients arriving in Europe from the Horn of Africa: a molecular epidemiological study

Timothy M Walker\*, Matthias Merker\*, Astrid M Knoblauch\*, Peter Hebling, Otto D Schoch, Marieke J van der Werf, Katharina Kranzer, Lena Fiebig, Stefan Kröger, Walter Haas, Harald Hoffmann, Alexander Indra, Adrian Egl, Daniela M Cirillo, Jérôme Robert, Thomas R Rogers, Ramona Groenholt, Anne T Mengshoel, Vanessa Mathys, Marjo Haanpera, Dick van Soolingen, Stefan Niemann†, Erik C Bottger†, Peter M Kellert†, and the MDR-TB Cluster Consortium†



HAMBURG | UNTERSUCHTER: 10000000

### Multiresistente Tuberkulose-Keime bei Flüchtlingen entdeckt

Von Claudia Steing | Veröffentlicht am 16.01.2018 | Lesedauer: 4 Minuten



### Neuer Tuberkulosekeim bei Flüchtlingen entdeckt

Forscher der Universität Zürich haben in der Schweiz einen neuen, resistenten Krankheitserreger entdeckt. Europäische Labors sind in Alarmbereitschaft.



Forscher haben einen neuen resistenten Tuberkulosekeim entdeckt. (pic:shutterstock.com)

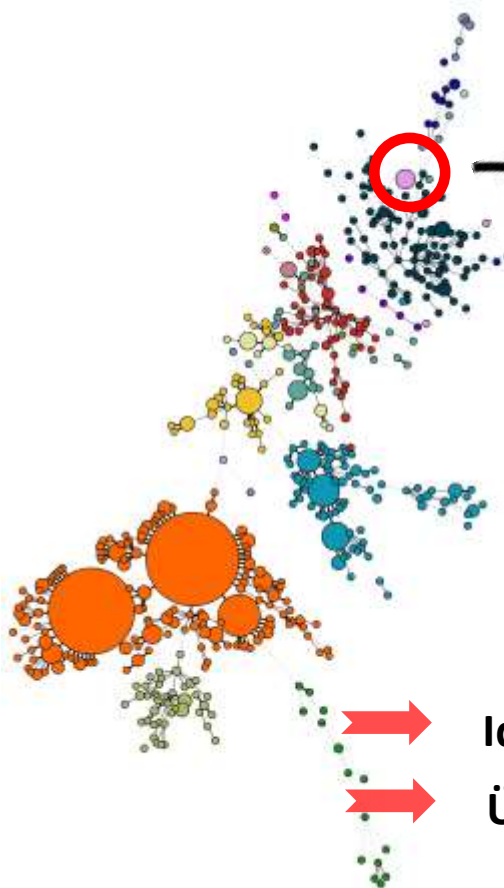
### Neuer resistenter Tuberkulose-Erreger entdeckt

Gefährlicher Keim kam aus Afrika nach Europa

Gefährliche Multiresistenz: Wissenschaftler haben einen neuen multiresistenten Tuberkulose-Erreger in Europa entdeckt. Der Keim ist gegen vier gängige Antibiotika immun und damit besonders gefährlich. Auf unseren Kontinent gekommen ist das Bakterium mit Flüchtlingen aus Afrika. Es infizierte die Betroffenen wahrscheinlich in einem libyschen Flüchtlingscamp, stammt ursprünglich jedoch wohl aus Somalia.



# MDR-TB Ausbruch



## Cameroon Genotyp MDR-cluster

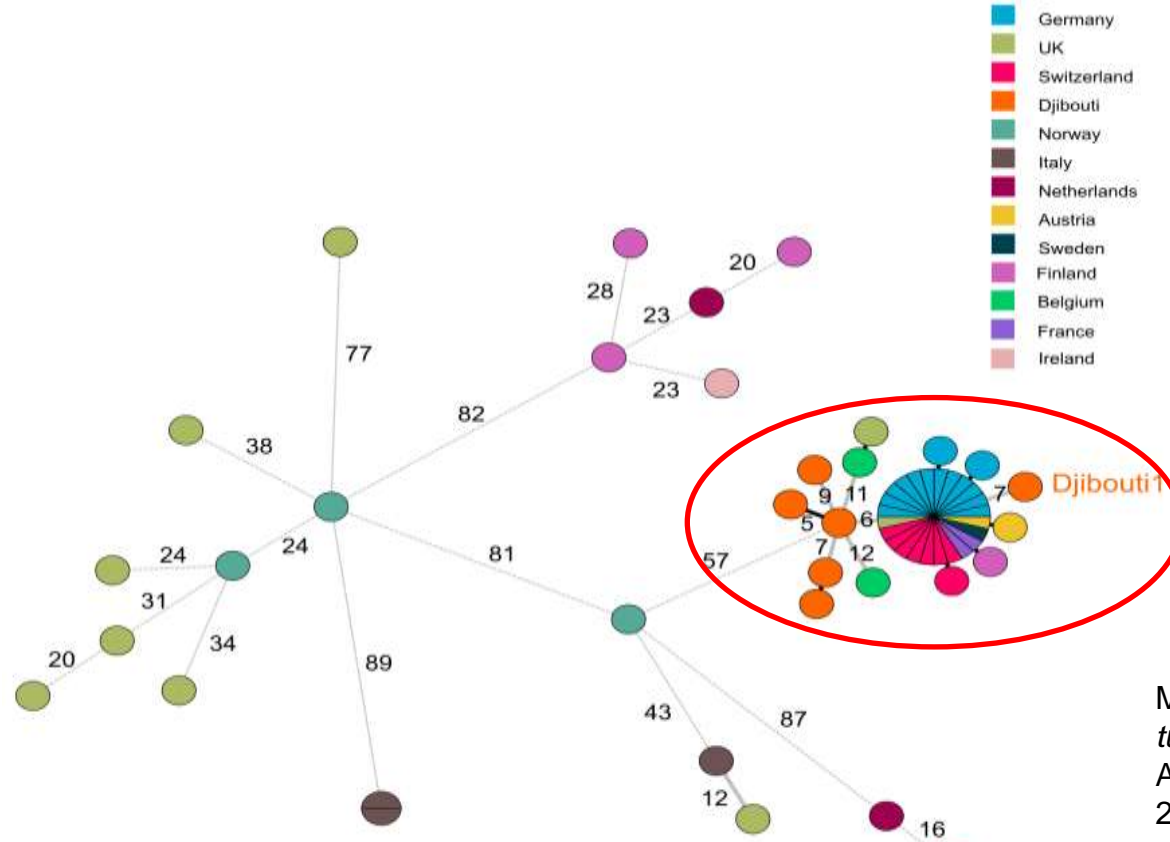
- 16 Flüchtlinge mit pre XDR-TB in 2017
- Hauptsächlich aus Somalia
- Zusammen mit anderen NRLs wurden 58 Fälle in Europa gefunden

Identischer klassischer DNA-Fingerprint/Resistenz  
Übertragung in Deutschland/Europa?





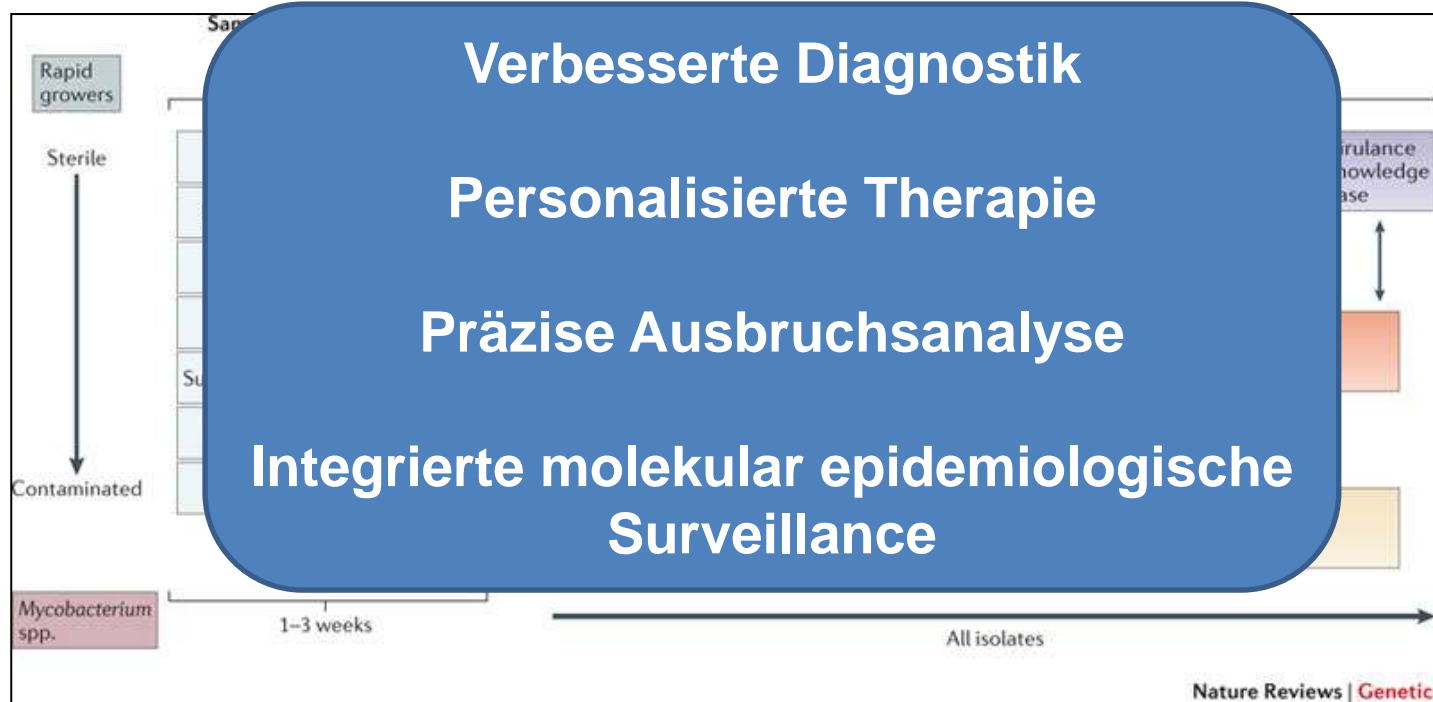
# MDR outbreak analysis



MST basierte WGS Analyse für 58 *M. tuberculosis* Isolate eines MDR-TB Ausbruchs bei Flüchtlingen in 2016 und 2017 in Europa.

**Sehr hohe Auflösung zur validen Ausbruchsanalyse notwendig**

# (Genom) Sequenzierung



Paradigmen Wechsel für klinische Mikrobiologie

“One break through technology”

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing

The CRYPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project

EDITORIAL SEP 26, 2018

The Coming of Age of Drug-Susceptibility Testing for Tuberculosis

H. Cox and V. Mizrahi



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

September 26, 2018

DOI: 10.1056/NEJMoa1800474

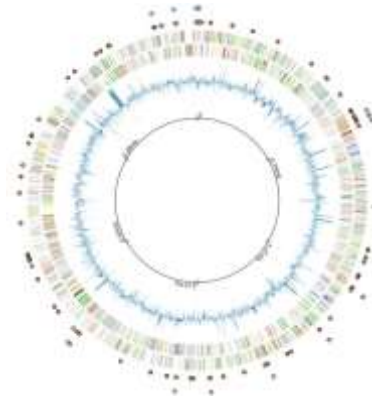
UN GENERAL ASSEMBLY HIGH-LEVEL MEETING  
ON ENDING TB

26 September 2018, New York

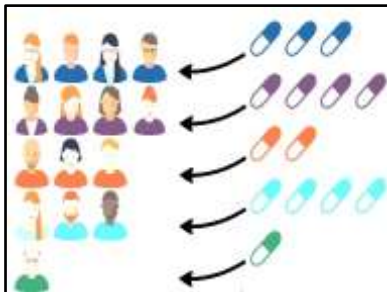
DISCUSSION

This analysis of more than 10,000 *M. tuberculosis* isolates collected from 16 countries across six continents and representing all major lineages (Table S1 in the Supplementary Appendix) suggests that whole-genome sequencing can now characterize profiles of susceptibility to first-line anti-tuberculosis drugs with a degree of accuracy sufficient for clinical use. The importance of this is

# TB – Präzisionsmedizin und Surveillance



**Präzisionsmedizin**



**Whole Genome Sequencing (WGS)**

**END TB**

**Prospektive Surveillance**

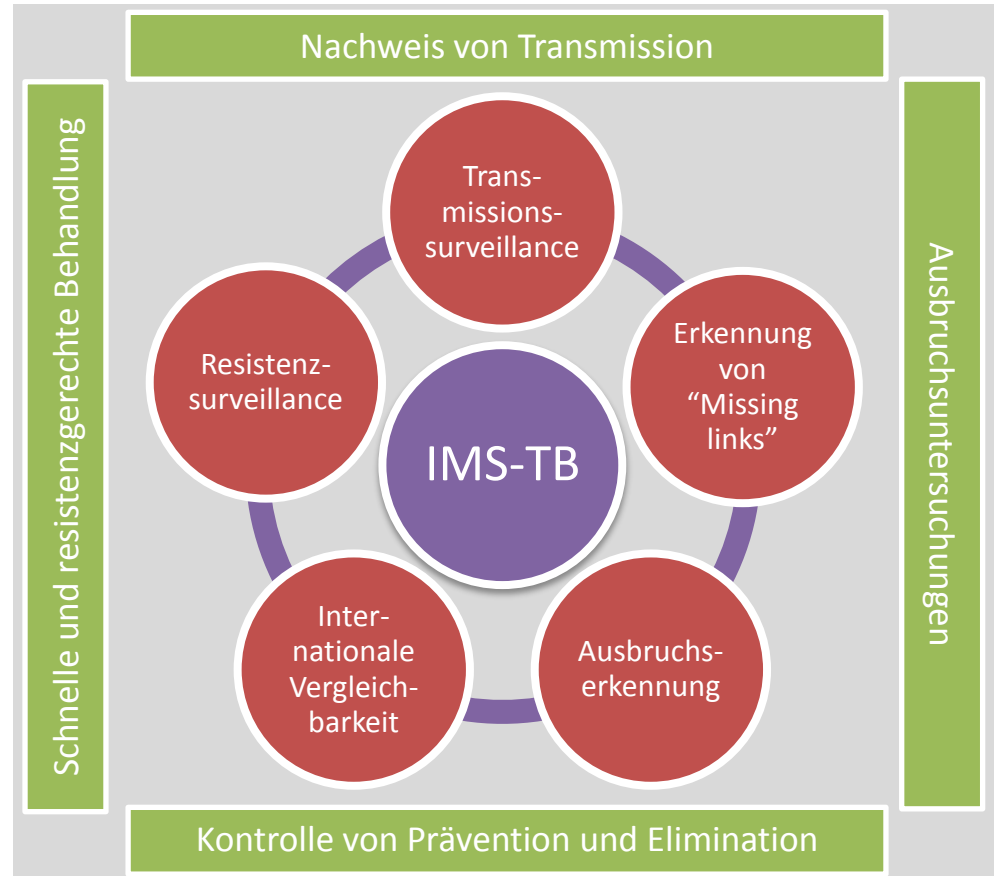




## Integrierte molekulare Surveillance der TB (IMS-TB)

Welchen Beitrag kann eine bundesweite Transmissions-surveillance in Form einer integrierten molekularen Surveillance der TB leisten?

- rezente Transmission erfassen
- Resistenz schneller und genauer testen
- Ausbrüche erkennen
- „Missing links“ identifizieren
- genetische Marker entdecken
- Zusammenarbeit erleichtern
- Kontrolle und Elimination bewerten





## Rahmenbedingungen für eine Transmissionssurveillance

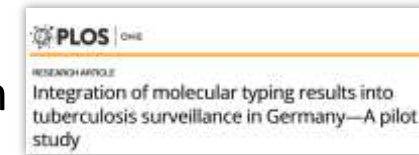
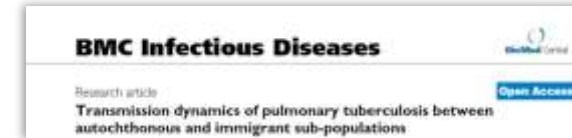
- 2000 Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes (IfSG)
- 2001 Start der elektronischen Meldung (SurvNet)
- 2014 Roadmap des ECDC zur Integration der Typisierung in die Surveillance
- 2016 Start Aufbau DEMIS (Deutsches Elektronisches Meldesystem für den Infektionsschutz)
- 2017 Novellierung des IfSG
  - §11: Übermittlung des Typisierungsergebnisses
  - §13: Weitere Formen der epidemiologischen Überwachung





## Meilensteine der Transmissionssurveillance

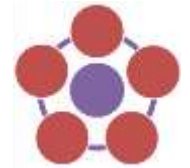
- 2003 Studie zur Migration und Tuberkulose in Baden-Württemberg
- 2008 Pilotprojekt in Baden-Württemberg zur Integration von Typisierungsergebnissen in das Meldesystem
- 2014 Aufarbeitung eines MDR-TB Ausbruchs (Rumänien, Österreich, Deutschland)
- 2016 Aufarbeitung eines internationalen MDR-TB Clusters mittels Gesamtgenomsequenzierung





## Meilensteine der TB Transmissionssurveillance II

- 2016 Europäische Befragung durch das RKI zur Molekularen Surveillance (*Plos One, in print*)
- 2017 Survey unter Gesundheitsämtern in Deutschland zu Nutzung und Bedarf für eine integrierte molekulare Surveillance der Tuberkulose (IMS) (*BMC Public Health, in print*)
- 2018 Idee und Konzept zur Etablierung einer flächendeckenden IMS in Deutschland gemeinsam von RKI und FZB





## Zusammenfassung

- Ansatz einer flächendeckenden integrierten molekularen Surveillance als Basis für Transmissionssurveillance und Präzisionsmedizin
- Rahmenbedingungen und technische Voraussetzungen vorhanden
- WGS international kompatibel und erregerübergreifend einsetzbar
- Mutationskatalog erlaubt Resistenzvorhersage und wird umfassender
- Software Lösungen für einfache Dateninterpretation teilweise verfügbar
- Standardisierte Clusteranalyse möglich
- Integrierte molekulare Surveillance ermöglicht optimale Resistenz- und Übertragungsanalyse



## Einbindung des ÖGD und der Gesundheitsämter

- Enge Zusammenarbeit mit Laboratorien, Gesundheitsämtern und zuständigen Landesbehörden
- Frühzeitige Schulung/Anleitung der Gesundheitsämter
- Unterstützung bei der Interpretation der Ergebnisse und Ableitung von Maßnahmen
- Regelmäßige Information über die Ergebnisse der Transmissionsanalyse und über die zeitliche/räumliche Ausbreitung von einzelnen Stämmen
- Befragung der beteiligten Akteure im ÖGD zur Bewertung der IMS-TB

→ **Bei Interesse an weiteren Informationen bitte E-Mail an:**  
**[Tuberkulose@rki.de](mailto:Tuberkulose@rki.de); Stichwort: IMS**

# Mit besonderem Dank an:

*Prof. Stefan Niemann und Prof. Walter Haas*

alle Gesundheitsämter, Ärzte und Labore und Kooperationspartner

die Kolleginnen und Kollegen

am NRZ für Mykobakterien FZB Borstel und

am Robert Koch-Institut

sowie für die Unterstützung durch

