

Aktueller Stand der integrierten molekularen Surveillance der Tuberkulose (IMS-TB)

Lena Bös und Stefan Kröger,
Robert Koch-Institut

Forum für den Öffentlichen Gesundheitsdienst 2023, Berlin



Struktur des Vortrags

- Hintergrundwissen zur Tuberkulose
- Integrierte Molekulare Surveillance der Tuberkulose
- Vorstellung des Projektes PHIMS-TB, inklusive erster Ergebnisse
- Ausblick und Zusammenfassung



Die Infektionskrankheit Tuberkulose

- **bakteriell** durch Erreger des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex (meist *M. tuberculosis*)
- **respiratorischer Hauptübertragungsweg** durch **bakterienhaltige Aerosole**
- Ansteckung setzt i.d.R. **stundenlangen, intensiven, engen Kontakt** voraus

- **Erkrankungsrisiko hängt von vielen Faktoren ab** (z.B. Alter, Immunstatus, Begleiterkrankung)
- Eine Infektion schreitet in ca. 10% der Fälle in eine Tuberkulose fort (Alters- und Risikofaktor-abhängig), u.U. auch erst nach Jahren oder Jahrzehnten
 - > vermeidbar durch **vorbeugende medikamentöse Behandlung**

- **Tuberkulose ist heilbar**, sofern rechtzeitig diagnostiziert und korrekt behandelt
- **Therapiedauer**: derzeit **mind. 6 Monate**



Tuberkulose in der Welt

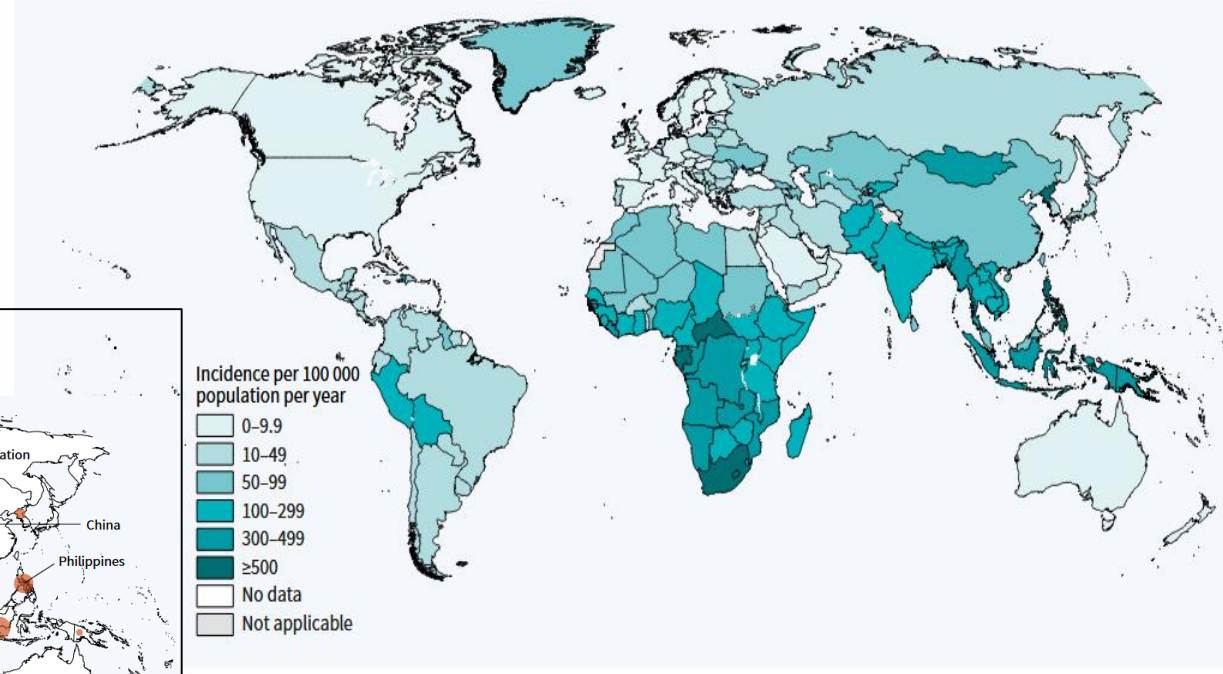
WHO Schätzungen für 2021:

10,6 Mio. TB-Neuerkrankungen (+4,5%)

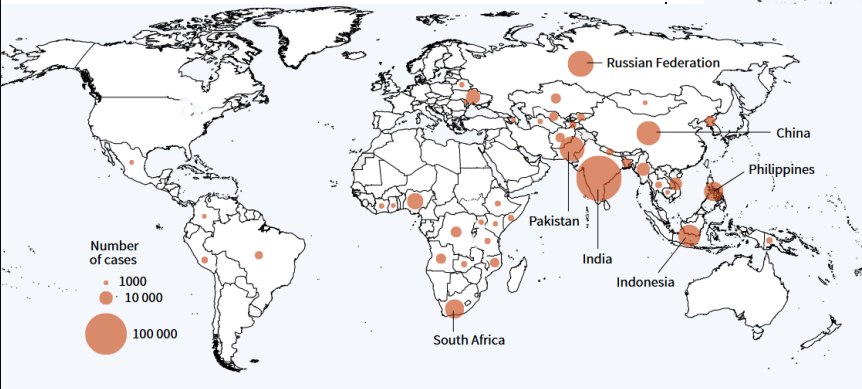
1,6 Mio. Todesfälle

450.000 MDR/RR-TB Neuerkrankungen

Estimated TB incidence rates, 2021



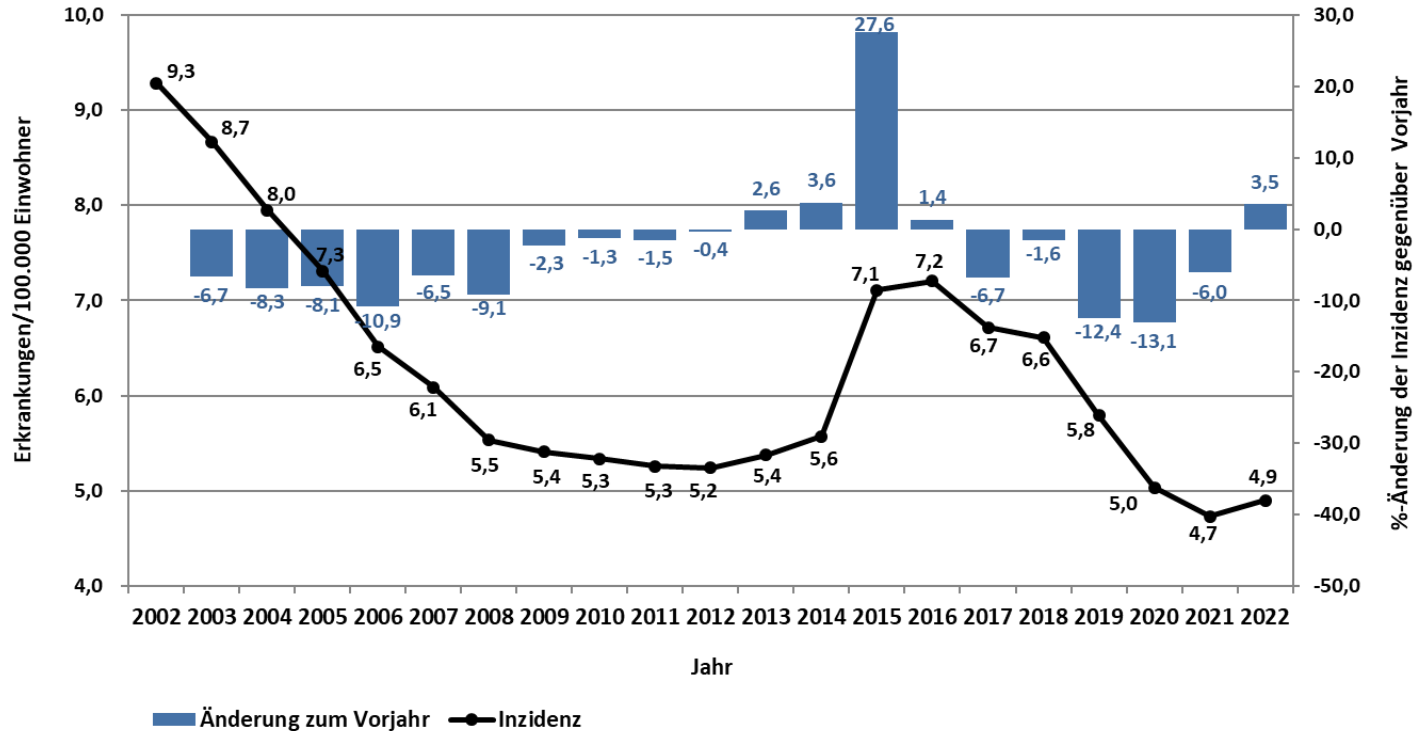
Estimated incidence of MDR/RR-TB in 2021, for countries with at least 1000 incident cases



Quelle: Global Tuberculosis Report 2022, WHO

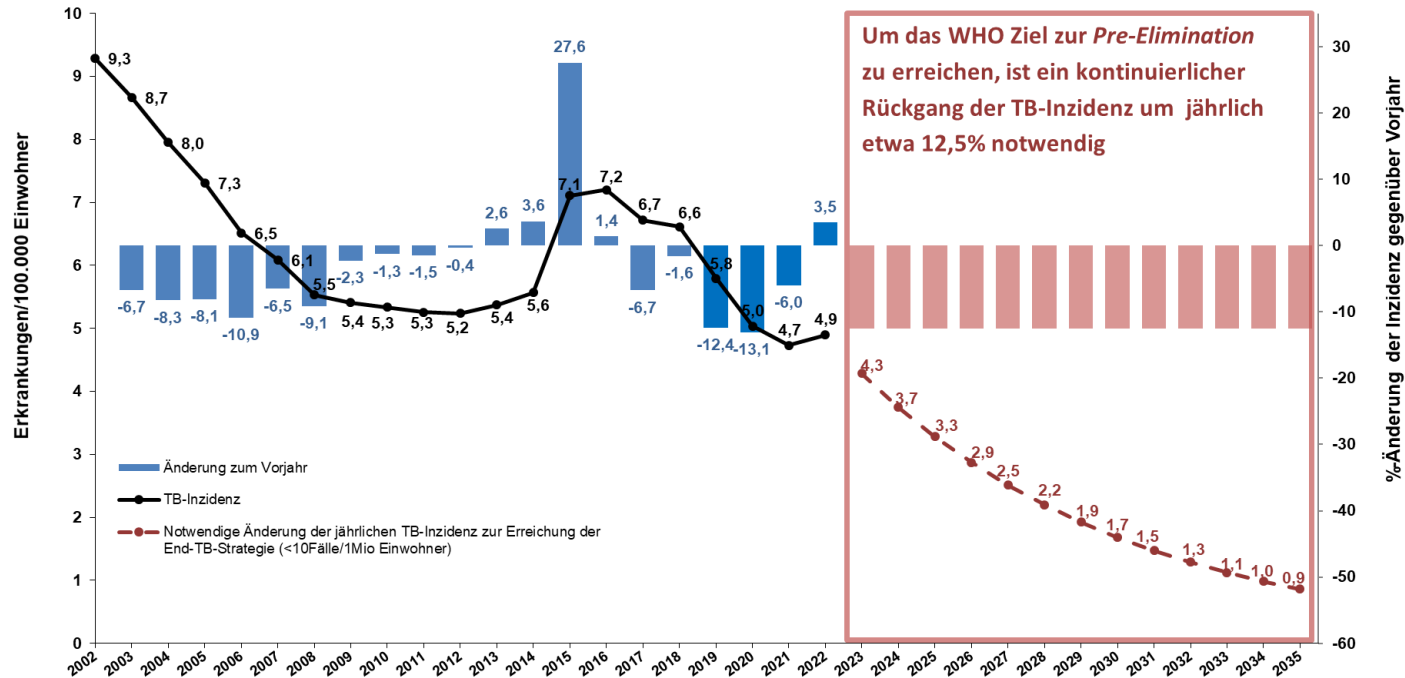


Tuberkulose-Inzidenz in Deutschland im zeitlichen Verlauf (2002 – 2022)





Tuberkulose-Inzidenz in Deutschland im zeitlichen Verlauf 2002 – 2022 mit Blick auf das Eliminationsziel 2035 (1/100.000)





Tuberkulose-Inzidenz in Deutschland im zeitlichen Verlauf 2002 – 2022 *mit Blick auf das Eliminationsziel 2035 (1/100.000)*

**➔ Intensivierung der Tuberkulose-Surveillance
und -Prävention**

Ein Baustein: Integrierte Molekulare Surveillance der Tuberkulose



Integrierte Molekulare Surveillance der Tuberkulose (IMS-TB)



Was bedeutet Integrierte Molekulare Surveillance (IMS)?

Die Integration der

- Molekularen Daten (Ganzgenomsequenzierung)
- und der epidemiologischen Daten (IfSG-Meldedaten)

für die

- kontinuierliche Analyse, Bewertung und
- Bereitstellung der Ergebnisse für die zuständigen Akteure zur Ableitung von Maßnahmen



Ziele der Integrierten Molekularen Surveillance der Tuberkulose

- Zeitnahe Erfassung und Bewertung neu auftretender Transmissionsgeschehen
- Detektion molekularer Cluster und schnelleres Erkennen von Ausbrüchen
- Surveillance von Medikamentenresistenzen, d.h. kontinuierliche Analyse der Prävalenz von resistenten Stämmen
- Besseres Verständnis der Übertragungsrisiken, um TB-Kontrolle gezielt zu verbessern

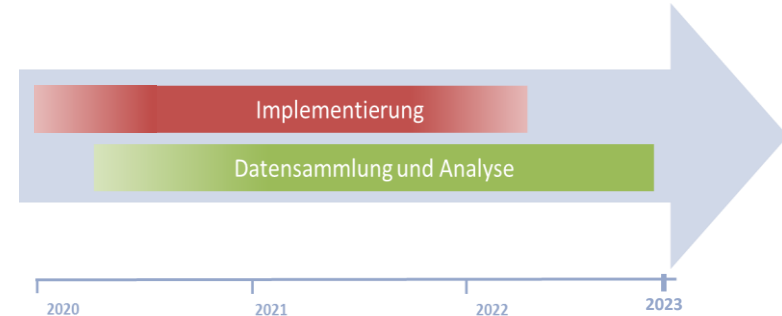


Aufbau der IMS-TB

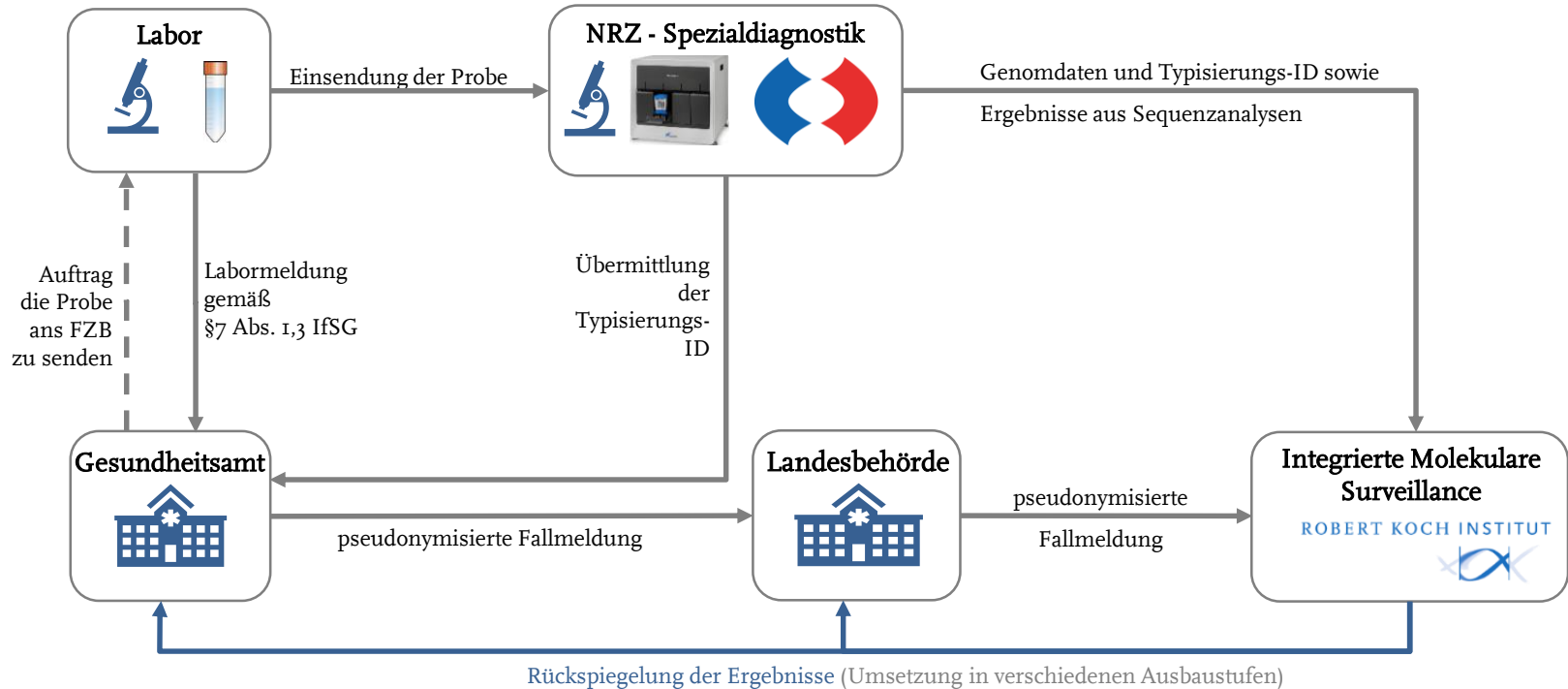


Vorstellung des Projektes PHIMS-TB (2020-2022)

- Public Health-Beitrag einer bundesweiten Integrierten Molekularen Surveillance am Beispiel der Tuberkulose
- Kooperationsprojekt zwischen dem RKI und dem NRZ für Mykobakterien am FZB
- Förderung durch das BMG
- Ziele:
 - Aufbau der IMS-Infrastruktur
 - Etablierung der Abläufe und Werkzeuge für die Erhebung und Übermittlung von Daten
 - Darstellung der Funktionalität einer IMS-TB

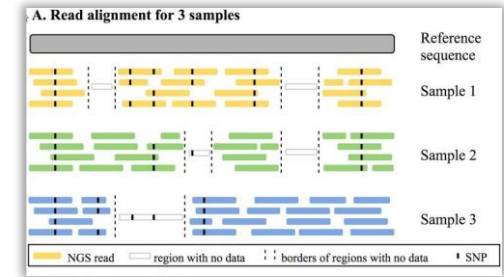
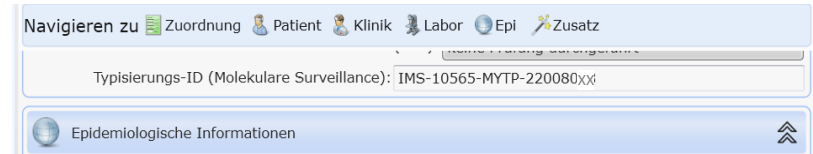


Ablauf der Informations- und Probenübermittlung zur Sequenzierung



Aufbau von Infrastruktur und Methodik

- Einbindung in die Meldesoftware
- Entwicklung von Algorithmen zur Ganzgenomanalyse und Clustererkennung (Workflows und Pipelines)
- Übermittlung der Sequenzdaten vom NRZ an das RKI
- Aufbau der Datenbanken am RKI, um eine Zusammenführung mit den Meldedaten anhand der Typisierungs-ID zu ermöglichen
- Nächster Schritt: Cluster- und Transmissions-Analysen



Einbindung des öffentlichen Gesundheitsdienstes

Infobrief: Information & Anleitung für Gesundheitsämter

INFOBRIEF 56 (07.10.2022) FÜR GESUNDHEITSÄMTER

Genomsequenzierung und
Datenübermittlung für die integrierte
molekulare Surveillance der Tuberkulose
(IMS-TB)



Rückspiegelung der Ergebnisse

- Generierung und Versendung eines Cluster-Reports bei
 - Neu detektierten Clustern
 - Zuordnung eines neuen Falles zu einem Cluster
- Inhalt:
 - Epidemiologische Beschreibung des Clusters
 - Erläuterungen & Handlungsempfehlungen
- Zielgruppe: Landstellen und GÄ, die mind. einen zum Cluster gehörigen Fall gemeldet haben
- Ziel: schnelle und bessere Erkennung von Ausbrüchen

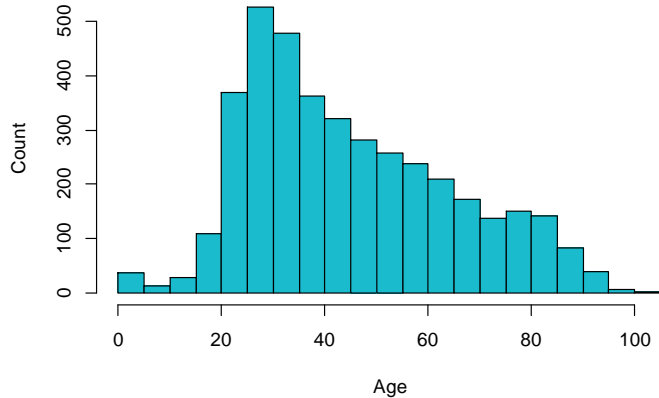


Erste Ergebnisse der IMS-TB

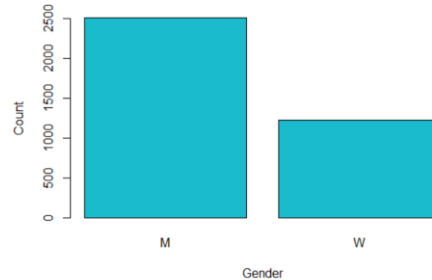
Ergebnisse des FZB aus der Sequenzierung (2020-22)

Ca. 4.000 Proben erfolgreich sequenziert

Age Distribution

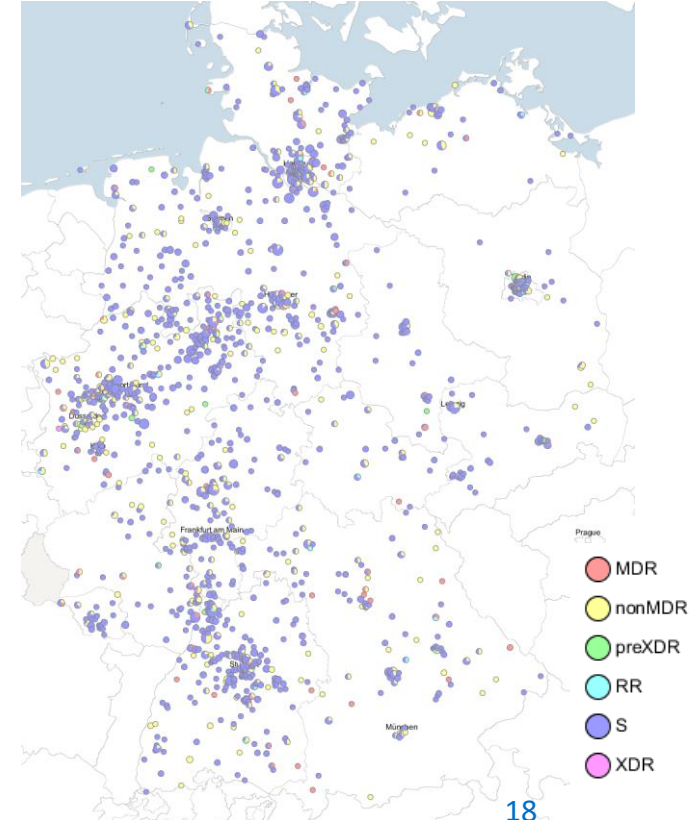


Gender Distribution



Abbildungen dieser Folie von T.A. Kohl, FZB

Zip code





Genotypische Resistenzvorhersage

- Für Großteil der Proben wurde aus Genomdaten ein vollständig empfindlicher Phänotyp abgeleitet
- Anteil der als resistent eingestuften Proben ist deutlich höher als bei den im Rahmen des Meldesystems übermittelten Tuberkulosefällen
 - Spezifische Auswahl der an das NRZ eingesandten Proben

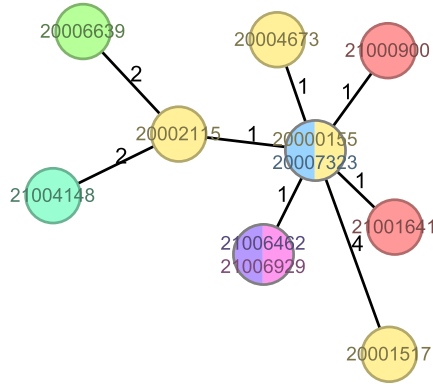
Clusteranalyse

- 35% aller sequenzierten Fälle waren Teil eines molekularen Clusters
- 23% aller sequenzierten Fälle waren Teil eines Clusters mit mind. 3 Fällen

Die Clusteranalyse erfolgte mittels cgMLST und single linkage clustering mit einem Schwellenwert von 5 verschiedenen Allelen in SeqSphere+

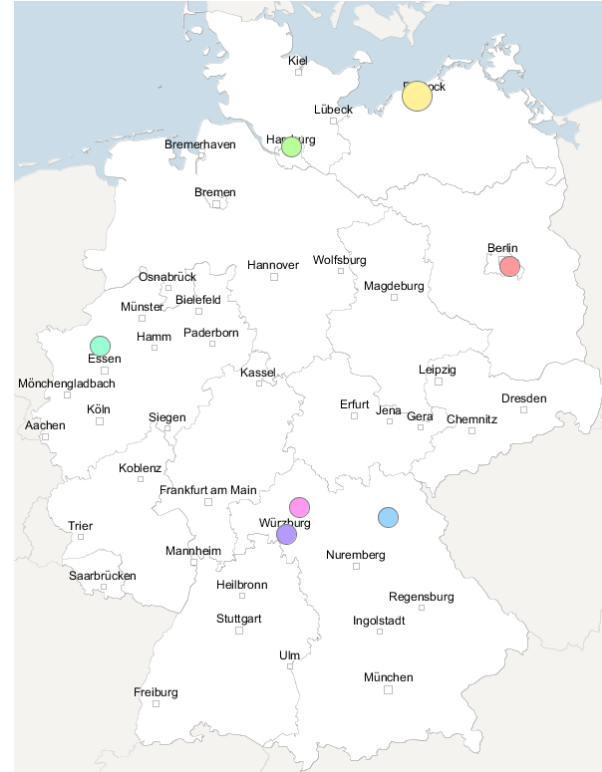


Beispiel für ein großes Cluster:



11 Dehli CAS
colored by ZIP

- 12459
- 18069
- 22415
- 46284
- 95447
- 97074
- 97505



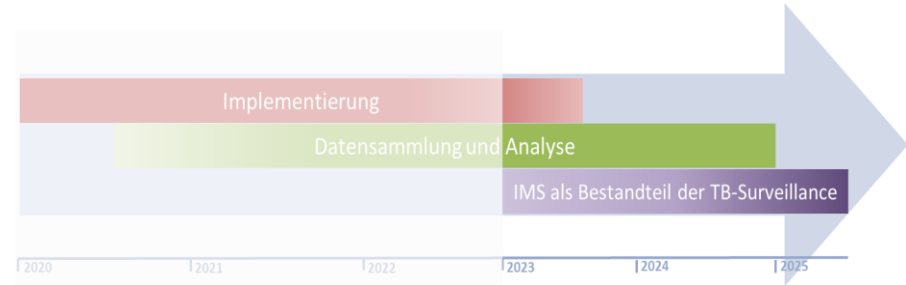
Abbildungen dieser Folie von T.A. Kohl, FZB



Ausblick: IMS-TB ab 2023

Ausblick IMS-TB 2023-2025

- IMS-TB als Teil des Projekts IMS-RKI
- Förderung durch das BMG
- Perspektivisch flächendeckende Sequenzierung aller kulturell-positiven TB-Fälle angestrebt



IMS-TB als fester Bestandteil der TB-Surveillance



Take Home Message

- GÄ können weiterhin Einsendung von Isolaten an NRZ zur kostenfreien Sequenzierung veranlassen
- Seit 04/2023 automatische Übermittlung der Typisierungs-ID im Rahmen der elektronischen Labormeldung über DEMIS
 - vereinfachte Verknüpfung der Sequenz- mit den Meldedaten
- Kontinuierliche Durchführung von Clusteranalysen und Rückspiegelung der Ergebnisse im Rahmen von Cluster-Reports an Gesundheitsämter und Landesstellen

Herzlichen Dank an

- Das gesamte IMS-TB-Team am RKI und am NRZ für Mykobakterien, Forschungszentrum Borstel
- Das TB-Team in FG36
- Alle MitarbeiterInnen in den Gesundheitsämtern, Landesstellen und in den Laboren

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Weitere Informationen unter www.rki.de/imstb

