

Integrierte molekulare Surveillance der Tuberkulose – Aktueller Stand und erste Ergebnisse

Seit 2020 etabliert das Robert Koch-Institut (RKI) in enger Kooperation mit dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien am Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum (FZB) sowie in Zusammenarbeit mit den zuständigen Akteurinnen und Akteuren des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) die integrierte molekulare (auch: genomische) Surveillance der Tuberkulose (IMS-TB; IGS-TB). Im Rahmen der IMS-TB werden systematisch mittels Gesamtgenomsequenzierung (Whole Genome Sequencing, WGS) die Genome der Tuberkulose-(TB-)Erreger von in Deutschland gemeldeten kulturpositiven Erkrankungsfällen analysiert. Die Sequenzdaten werden dann mit den Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) verknüpft und die Ergebnisse kontinuierlich bewertet.

Hintergrund und Zielstellung der IMS-TB

Ziele der IMS-TB sind eine raschere Erkennung von TB-Ausbrüchen und komplexen Infektionsgeschehen sowie die kontinuierliche Überwachung von Antibiotikaresistenzen. Die IMS-TB trägt zu einem besseren Verständnis der Übertragungsrisiken bei TB bei, ermöglicht eine genauere Erfassung des Transmissionsgeschehens sowohl über große räumliche als auch zeitliche Verteilung und soll durch das fortlaufende Monitoring der TB-Situation den ÖGD in der Versorgung von an TB erkrankten Menschen und hinsichtlich der Prävention der Erkrankung unterstützen.

Die TB weist im Vergleich zu anderen meldepflichtigen Infektionskrankheiten einige Besonderheiten auf. So beginnt die Erkrankung oft schleichend und mit unspezifischen Symptomen. Ab dem Zeitpunkt der Infektion bis zum Ausbruch der Krankheit kann eine Latenzzeit von wenigen Wochen bis zu vielen Jahren oder sogar Jahrzehnten liegen. Daher ist es häufig schwierig, Übertragungsketten nachzuvollziehen oder gar frühzeitig zu erkennen, um dadurch geeignete und gezielte Präventionsmaßnahmen ergreifen zu können. Dazu zählt insbesondere die Durchführung von Umgebungsuntersuchungen

zum Auffinden von Folgeinfektionen und -erkrankungen¹ und in diesem Zusammenhang auch die präventive Gabe von Medikamenten, um bei Infizierten das Fortschreiten der Infektion in eine aktive TB zu verhindern.² Die Erregerfeintypisierung mittels WGS erlaubt es, einen Zusammenhang zwischen zwei oder mehr TB-Fällen zu erkennen, dem dann mit gezielten epidemiologischen Untersuchungen nachgegangen werden kann.

Die kontinuierliche Surveillance von Antibiotikaresistenzen mittels der IMS-TB ist insbesondere vor dem Hintergrund des in den letzten Jahren weltweit angestiegenen Anteils von Rifampicin-resistenten (RR) und multiresistenten (MDR) TB-Fällen von großer Bedeutung (im Fall einer MDR-TB liegt mindestens eine Resistenz gegenüber Rifampicin und Isoniazid vor). Diese Entwicklung begründet auch die Aufnahme der RR-TB in die *Bacterial Priority Pathogens List* der WHO im Jahr 2024.³ Die Liste dient der Priorisierung für die Bekämpfung antibiotikaresistenter bakterieller Krankheitserreger und auch als Leitfaden für die Priorisierung von Forschung und Entwicklung sowie von Investitionen. Die Genomsequenzierung im Rahmen der IMS-TB ermöglicht die Bestimmung von resistenzvermittelnden Mutationen gegenüber nahezu allen in der TB-Therapie verwendeten Medikamenten und somit auch die engmaschige Beobachtung der Entwicklung und Verbreitung von Resistenzen gegenüber Medikamenten der Nichtstandardtherapie, für welche die herkömmliche, phänotypische Resistenztestung nicht immer möglich ist. Letztere wird aktuell außerdem nur im Falle nachgewiesener Resistenzen gegenüber Medikamenten der Standardtherapie durchgeführt. Langfristig wird die WGS zunehmend auch in Deutschland eine wichtige Rolle in der TB-Routinediagnostik einnehmen. Es ist davon auszugehen, dass sie die phänotypische Resistenztestung für Medikamente der Standardtherapie allmählich ablöst, so wie dies bereits in mehreren Ländern (z. B. Vereinigtes Königreich oder Dänemark) geschehen ist.

Die IMS-TB kann dazu beitragen, die Wahrscheinlichkeit für eine Übertragung der Erkrankung in Deutschland gegenüber der Reaktivierung einer früher oder außerhalb Deutschlands erworbenen Infektion zu beurteilen. Sie ermöglicht es zudem, die Erkrankung von grenzüberschreitenden, internationalen Infektionsgeschehen abzugrenzen bzw. sie diesen zuzuordnen, wenn entsprechende Daten aus anderen Ländern vorliegen. Dies ist insofern von großer Bedeutung, als dass die IGS/IMS international zu einem Standard der Surveillance für die TB sowie für weitere Pathogene wird. Die IMS-TB ist mittlerweile ein unverzichtbares Tool bei der Aufklärung grenzüberschreitender TB-Ausbrüche. Das zeigt sich auch am Beispiel eines kürzlich detektierten molekularen Clusters von mehr als 40 medikamentensensiblen TB-Fällen, die in neun Ländern Europas registriert wurden. Die Aufklärung des Geschehens, d. h. die Analyse möglicher Übertragungsorte und Zeitpunkte, profitiert dabei von den IMS-TB-Daten, da bisher kein direkter epidemiologischer Zusammenhang zwischen den Fällen rekonstruiert werden konnte. Auch der Zeitrahmen des Geschehens (2021–2024) wurde anhand der durch die IMS-TB dem Geschehen zugeordneten Isolaten bestimmt. Solche Analysen und Detektionen bedingen eine kontinuierliche und möglichst flächendeckende Umsetzung der IMS-TB.

Um die genannten Ziele zu erreichen und geeignete Public-Health-Maßnahmen ergreifen zu können, ist es erforderlich, die *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex-(MTBK)-Isolate von möglichst vielen, bestenfalls von allen gemeldeten kulturpositiven TB-Fällen zu untersuchen, um die TB-Situation und -Entwicklung in Deutschland bestmöglich bewerten und eventuelle Handlungsbedarfe identifizieren zu können.

Infrastruktur und Abläufe bei der IMS-TB

Finanziert wird der Aufbau der IMS-TB in Deutschland aktuell durch das bis Dezember 2025 laufende und vom Bundesministerium für Gesundheit geförderte Projekt „Erregerübergreifende Konzeption, Etablierung und Evaluation der Komponenten einer integrierten molekularen Surveillance am RKI“ (IMS-RKI Projekt). Im Rahmen dieses Projekts erfolgen der Aufbau der IGS-Infrastruktur und die

Integration der IGS in bestehende Meldesysteme (Deutsches Elektronisches Melde- und Informationssystem für den Infektionsschutz – DEMIS, SurvNet) nicht nur für die TB, sondern auch für eine Reihe anderer priorisierter und meldepflichtiger Infektionserreger. Unter anderem sollen die technischen Voraussetzungen geschaffen werden, um die Ergebnisse aus der IMS-TB den zuständigen Gesundheitsämtern und Landesbehörden automatisiert zurückspiegeln zu können. Hierdurch sollen Kooperation und Zusammenarbeit zwischen den Gesundheitsämtern insbesondere bei landkreisübergreifenden Geschehen vereinfacht werden.

Im Rahmen der IMS-TB werden sowohl Isolate des MTBK, für die eine WGS durch ein Gesundheitsamt explizit beauftragt wurde, als auch die im Rahmen der Routinediagnostik am NRZ eingehenden MTBK-Isolate sequenziert, analysiert und die Sequenzdaten sowie bioinformatischen Analyseergebnisse an das RKI übermittelt (s. Abb. 1). Am RKI erfolgt anschließend die Verknüpfung der übermittelten Sequenzdaten mit dem entsprechenden Meldefall anhand der vom NRZ vergebenen und an die zuständigen Gesundheitsämter via DEMIS übermittelten Typisierungs-ID. Aktuell ist die Übermittlung der Typisierungs-ID durch die Gesundheitsämter an das RKI mittels SurvNet oder einer anderen verwendeten Meldesoftware Voraussetzung für die am RKI erfolgende Verknüpfung. Es wird zurzeit aber an der Etablierung einer Verknüpfung der Daten über die DEMIS-Meldungs-ID gearbeitet, um den Prozess der Verlinkung von Sequenz- und Meldedaten zu automatisieren und dadurch weiter zu vereinfachen.

Weisen die Sequenzdaten mehrerer Fälle eine sehr hohe Ähnlichkeit zueinander auf, werden sie einem molekularen Cluster zugeordnet. Unter einem molekularen Cluster versteht man die Zusammenfassung von zwei oder mehr Isolaten, deren Erregergenomsequenzen sich (jeweils) von mindestens einem weiteren Fall des Clusters in maximal fünf Allelen unterscheiden. Als Allel wird ein festgelegter Sequenzabschnitt im Erregergenom bezeichnet. Die Einteilung in molekulare Cluster erfolgt auf Grundlage eines core genome Multi-Locus-Sequence-Typing-(cgMLST-)Verfahrens, bei dem fast 3.000 Gene untersucht werden. Die im Rahmen dieser

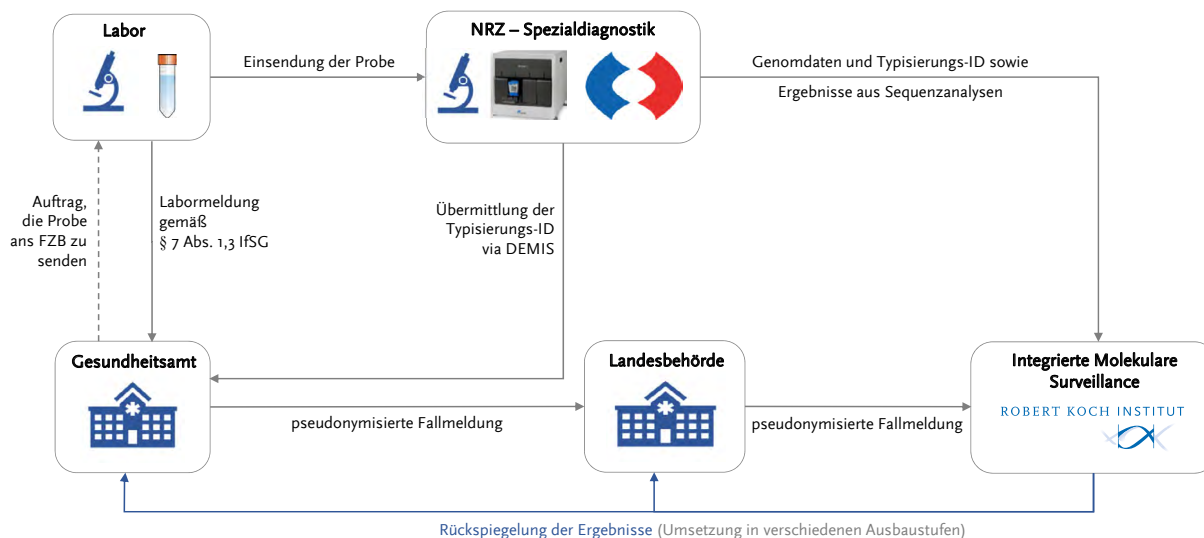


Abb. 1 | Ablauf der Informations- und Probenübermittlung zur Sequenzierung im Rahmen der integrierten molekularen Surveillance für Tuberkulose (IMS-TB).

NRZ = Nationales Referenzzentrum; FZB = Forschungszentrum Borstel; IfSG = Infektionsschutzgesetz; DEMIS = Deutsches Elektronisches Melde- und Informationssystem für den Infektionsschutz

Clusteranalyse detektierten molekularen Cluster werden an die zuständigen Gesundheitsämter und Landesbehörden zurückgemeldet (weitere Details hierzu im folgenden Abschnitt).

Bisherige Ergebnisse und aktuelle Entwicklungen

In den Jahren 2023 und 2024 wurden Sequenzdaten von insgesamt 3.938 MTBK-Isolaten vom NRZ an das RKI übermittelt. Dies entspricht 61% der in den Jahren 2023 und 2024 gemeldeten kulturpositiven TB-Fälle. Von den an das RKI übermittelten Sequenzen konnten 64% anhand der Typisierungs-ID mit den entsprechenden Fällen aus den Meldedaten verknüpft werden. 1.247 der sequenzierten TB-Isolate (32%) wurden 598 molekularen Clustern zugeordnet. Während ein Großteil der detektierten molekularen Cluster weniger als vier Isolate enthält, wurden in den Jahren 2023 und 2024 insgesamt 255 sequenzierte Isolate 33 Clustern zugeordnet, die mindestens zehn Fälle umfassten und sich über mehrere Jahre erstreckten.

Für molekulare Cluster, bei denen eine besondere Public-Health-Relevanz vorliegt, wie beispielsweise Cluster, welche mindestens fünf Fälle, MDR-TB-Fälle oder Fälle bei Kindern unter fünf Jahre enthiel-

ten, wurden zwischen September und Dezember 2024 insgesamt mehr als 100 Berichte durch das RKI über die Landesbehörden an die für die Fälle des Clusters zuständigen Gesundheitsämter versendet. Neben einer kurzen deskriptiven Übersicht des Clusters (Angaben zur Anzahl der Fälle, Kategorie der vorhergesagten Medikamentenresistenz, Erregerlinie) enthalten die verschickten Berichte auch ausgewählte Informationen zu den bekannten Fällen des Clusters. Dazu gehören u. a. Meldedatum und Meldelandkreis sowie Informationen zu möglicherweise bereits detektierten epidemiologischen Links (übermittelte Herdkennungen). Ergänzt wird der Bericht durch Abbildungen zum zeitlichen Auftreten der Fälle des Clusters, deren Geschlecht, Alter und Geburtsland in aggregierter Form. Der Bericht enthält abschließend allgemeine Vorschläge zum weiteren Vorgehen. Durch die Auswahl und beschriebene Darstellung der epidemiologischen Eigenschaften der Fälle des Clusters sollen den Gesundheitsämtern möglichst detaillierte und praktisch relevante Informationen verfügbar gemacht werden unter gleichzeitiger Einhaltung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Dies ermöglicht den Gesundheitsämtern und Landesbehörden, sich untereinander zu den Infektionsgeschehen bzw. möglichen unerkannten Zusammenhängen auszutauschen, eventuelle Ausbrüche

schneller zu erkennen und erforderliche Umgebungsuntersuchungen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Clusteranalysen anpassen zu können. Die Relevanz eines im Rahmen der IMS-TB intensivierten Austauschs und der dadurch erweiterten Möglichkeit von Absprachen zwischen verschiedenen Gesundheitsämtern wird insbesondere durch die Tatsache deutlich, dass es sich bei knapp einem Drittel (32 %) der detektierten Cluster um Geschehen handelte, die TB-Fälle aus mehr als einem Landkreis beinhalteten. Bei 18 % der Cluster lagen sogar bundeslandübergreifende Geschehen vor.

Während die Berichte zu den molekularen Clustern aktuell durch das RKI über die Landesbehörden an die zuständigen Gesundheitsämter verschickt werden, wird parallel an dem Aufbau der Infrastruktur für die Rückmeldung der Ergebnisse aus den Clusteranalysen über die Meldesoftware gearbeitet mit dem Ziel, den Informationsfluss zukünftig weiter zu vereinfachen und zu automatisieren. Aktuell

ist es noch nicht möglich, zu allen sequenzierten TB-Isolaten eine ausführliche Rückmeldung zu geben. Wie oben beschrieben, erfolgt die Rückmeldung zur Zeit bei Vorliegen einer besonderen Public-Health-Relevanz zur Unterstützung des Vorgehens in den zuständigen Gesundheitsämtern. In Zukunft werden sowohl die Berichte über neu detektierte Cluster als auch regelmäßige Updates für bereits übermittelte Cluster, denen neue Fälle zugeordnet werden konnten, kontinuierlich und zeitnah über die betroffenen Landesbehörden an die Gesundheitsämter übermittelt. An einem kontinuierlichen Ausbau der Rückmeldung zu den Ergebnissen der integrierten molekularen Analysen wird in den nächsten Monaten und Jahren gearbeitet.

Weitere Informationen zur IMS-TB finden Sie auf unserer Projektwebseite www.rki.de/imstb. Bei Fragen oder Anmerkungen können Sie uns auch gerne eine E-Mail schreiben an imstb@rki.de.

Literatur

- 1 Diel, R; Breuer, C; Bös, L; Geerdes-Fenge, H; Günther, A; Häcker, B; Hannemann, J; Nienhaus, A; Priwitzer, M; Witte, P; Bauer, T. Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose – Update 2023. *Pneumologie* 2023; 77(09): 607 – 631. DOI: 10.1055/a-2107-2147
- 2 Schaberg, T; Brinkmann, F; Feiterna-Sperling, C; Geerdes-Fenge, H; Hartmann, P; Häcker, B; Hauer, B; Haas, W; Heyckendorf, J; Lange, C; Maurer, FP; Nienhaus, A; Otto-Knapp, R; Priwitzer, M; Richter, E; Salzer, HJF; Schoch, O; Schönfeld, N; Stahlmann, R; Bauer, T. Tuberkulose im Erwachsenenalter. Eine S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenenalter des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e. V. (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP). *Pneumologie* 2022; 76(11): 727 – 819. DOI: 10.1055/a-1934-8303
- 3 WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1> (letzter Zugriff 04.03.2025)

Autorinnen und Autoren

- ^{a)} Dr. Lena Bös | ^{a,f)} Dr. Stefan Kröger |
^{a,f)} Dr. Teresa Domaszewska | ^{b)} Dr. Inna Friesen |
^{a)} Prof. Dr. Walter Haas | ^{c)} Dr. Torsten Houwaart |
^{b)} Dr. Martin Kuhns | ^{b,d,e)} Prof. Stefan Niemann |
^{b,d)} Dr. Målin Tietjen
- ^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie,
FG 36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen
^{b)} Nationales und Supranationales Referenzzentrum
für Mykobakterien, Forschungszentrum Borstel
^{c)} Robert Koch-Institut, MFI Methodenentwicklung,
Forschungsinfrastruktur und Informationstechnologie
^{d)} Molekulare und experimentelle Mykobakteriologie,
Forschungszentrum Borstel, Borstel
^{e)} Deutsches Zentrum für Infektionsforschung,
Standorte Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Borstel
^{f)} Deutsches Zentrum für Infektionsforschung,
Standorte Hannover-Braunschweig, Berlin

Korrespondenz: BoesL@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Bös L, Kröger S, Domaszewska T, Friesen I, Haas W,
Houwaart T, Kuhns M, Niemann S, Tietjen M:
Integrierte molekulare Surveillance der Tuberkulose –
Aktueller Stand und erste Ergebnisse

Epid Bull 2025;12/13:7-11 | 10.25646/13065

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass kein
Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Wir danken dem Bundesministerium für Gesundheit
(BMG) sowie dem deutschen Zentrum für Infektions-
forschung (DZIF) für die Förderung von Projekten
zum Aufbau der integrierten genomischen Surveillance
der Tuberkulose.