

Genomsequenzdaten von Tuberkulosebakterien für die Tuberkuloseüberwachung – Anforderungen und Perspektiven

Bericht über einen Workshop am Robert Koch-Institut

Die Surveillance von Infektionskrankheiten ist ein wesentlicher Aspekt des öffentlichen Gesundheitsschutzes und der Infektionsepidemiologie. Sie besteht aus der systematischen Erfassung, Analyse und Bewertung von aktuellen Informationen zum Auftreten bestimmter Infektionskrankheiten, um Interventionen angemessen und zeitgerecht zu ermöglichen oder Maßnahmen zu bewerten.¹ Idealerweise gibt eine Surveillance auch Auskunft über das Ausmaß fortbestehender Transmissionen und über den Erfolg von Kontrollmaßnahmen zu ihrer Unterbrechung.

Bei Tuberkulose (TB) werden klassischerweise Umgebungsuntersuchungen² zur Identifikation und Unterbrechung von Transmissionsketten durchgeführt. Epidemiologische Zusammenhänge zwischen TB-Patienten werden in den Meldedaten mit erhoben.

Als weitere Methode zur Aufklärung von Transmissionsgeschehen gewinnen molekulare Typisierungen des Erregergenoms an Bedeutung. Hier gibt der Verwandtschaftsgrad der Erreger (gemessen an der Ähnlichkeit der Genome) des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes, sofern Erregermaterial gewonnen werden kann, Hinweise auf aktuelle Transmissionen, unabhängig von Auskünften der Patienten zu ihren sozialen Kontakten und Expositionen. Eine solche „molekulare Surveillance“ kann insbesondere für die Aufklärung von überregionalen und internationalen Geschehen bedeutsam sein, die allein mittels klassischer epidemiologischer Methoden schwierig zu erkennen wären. Systematische molekulare Typisierungen erlauben es außerdem, Kreuzkontaminationen im Labor zu erkennen.

Die systematische Integration von molekularen Typisierungsergebnissen in Meldedaten wird international bereits in einigen Staaten, unter anderem in England,³ durchgeführt. In Deutschland wurde die rechtliche und technische Machbarkeit einer sogenannten integrierten molekularen Surveillance (IMS) der TB durch eine Pilotstudie in Baden-Württemberg belegt.

Unter den molekularen Typisierungsmethoden zeichnet sich die Gesamtgenomsequenzierung (*whole genome sequencing*; WGS) als besonders hoch auflösende Methode zur Identifizierung des Verwandtschaftsgrades der Erreger aus.^{4,5} Zudem erlaubt WGS Rückschlüsse auf das Resistenzprofil gegenüber Antituberkulotika.⁶ Der Einsatz von WGS an Isolaten mit speziellem Resistenzprofil führte z. B. am Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien zur Identifikation eines internationalen Clusters von multiresistenten (MDR) TB-Fällen mit nahezu identischem Erregergenom, das derzeit untersucht wird.⁷ Eine Genomsequenzierung wurde ebenfalls erfolgreich für die detaillierte Aufklärung eines MDR-TB-Clusters in Österreich, Rumänien und Deutschland eingesetzt. Dieses Cluster wurde mittels

weniger auflösender molekularer Methoden (Spoligo- und MIRU-VNTR-Typisierungen der Erreger) erkannt und umfasste initial auch Fälle, die sich mittels WGS als deutlich genetisch unterschiedlich herausstellten.⁸

Eine Integration von WGS-Ergebnissen in die TB-Surveillance ist aus epidemiologischer Sicht sehr erstrebenswert, die Nutzung der Methode bringt allerdings auch spezifische Herausforderungen mit sich.

Um wichtige Fragen zur zukünftigen Nutzung, Aufbereitung, Speicherung und Zusammenführung der epidemiologischen Informationen und WGS-Daten zu identifizieren und mögliche Lösungswege zu skizzieren, veranstaltete das RKI am 10. November 2016 einen internen Workshop. Vertreten waren die Institutsleitung sowie Leiter/-innen und Mitarbeiter/-innen der Abteilungen für Infektionskrankheiten und für Infektionsepidemiologie, des Bereichs Bioinformatik, der Bibliothek, des Rechtsreferats und des Bereichs Datenschutz und Datensicherheit. Zu Gast waren zudem die Referent/-innen Dr. Maeve Lalor von Public Health England, Dr. Katharina Kranzer und Prof. Dr. Stefan Niemann aus dem NRZ für Mykobakterien am Forschungszentrum Borstel sowie Dr. Stefan Winkler-Nees von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Auf dem Workshop hielten die Teilnehmenden folgende Besonderheiten von WGS fest:

- ▶ WGS berücksichtigt das Gesamtgenom einschließlich Mutationen und Gene, die mit Resistenzen korreliert sind.
- ▶ WGS unterscheidet sich von anderen Typisierungsmethoden durch den großen Umfang an entstehenden Rohdaten und einen großen bioinformatischen Analyseaufwand.
- ▶ Es gibt eine große Flexibilität in der Analyse von WGS-Daten; für die Interpretation und Vergleichbarkeit von Ergebnissen sind Standardisierung in der Analyse, in Datenformaten und in Clusterdefinitionen entscheidend.

Als Potenziale einer Integration von WGS-Daten in die Surveillance wurden hervorgehoben:

- ▶ Eine systematische Aufnahme von WGS-Ergebnissen ermöglicht zugleich eine „Relationship“- und „Resistom“-Surveillance auf Grundlage der genauen Kenntnis der Erregerverwandtschaft.
- ▶ Das epidemiologische Verständnis von Transmission wird vertieft, Erwartungswerte für Transmission in verschiedenen Kontexten und Subpopulationen können definiert und außergewöhnliche Ereignisse schnell erkannt, bewertet und mit geeigneten Maßnahmen adressiert werden.
- ▶ Es wird global relevantes Wissen zur Ausbreitung von TB generiert, z. B. ein Erkennen von Ausbruchsgesche-

hen in Herkunftsländern von Patienten, in denen diagnostische Ressourcen limitiert sind.

- ▶ Eine prospektive Nutzung des Datensatzes für Public-Health-relevante Forschung wird ermöglicht.

Aus einer Integration von WGS-Ergebnissen in Meldedaten ergeben sich spezifische Anforderungen:

- ▶ Bedarf an einer Definition und Etablierung von Standards für Analysen und Datenformate, u. a. Informationsextraktion und -reduktion zur Verringerung des Datenumfangs im Vergleich zu Rohsequenzdaten
- ▶ Etablierung einer eindeutigen Verknüpfung von WGS-Daten und bisherigen Meldedaten
- ▶ Definition von Datenflüssen und Kommunikationswegen zwischen verschiedenen Akteuren
- ▶ Nachhaltigkeit und Aktualisierbarkeit aller Informationen (z. B. Anpassung an neue Algorithmen und Standards in der WGS-Datenanalyse) im Licht neuer bzw. zu erwartender technischer Entwicklungen
- ▶ Vorhaltung spezifischer Ressourcen für die Durchführung von WGS für die Datenanalyse und -interpretation zu Zwecken der TB-Kontrolle sowie ggf. für die Umsetzung abgeleiteter Kontrollmaßnahmen
- ▶ Gewährleistung von Verfügbarkeit und Langzeitarchivierung von Rohsequenzdaten in geeigneten Repositorien unter Berücksichtigung von Datenschutz und Datensicherheit

In der Diskussion wurde klar, dass neben technischen Anforderungen auch eine rechtliche Verankerung einer integrierten molekularen Surveillance sowie Aspekte des Datenschutzes, der Ethik, der Guten Wissenschaftlichen Praxis und des Informationsmanagements von größter Bedeutung sind, um einen öffentlichen Nutzen zu gewährleisten.

Das Herausarbeiten von Chancen und Herausforderungen einer IMS erfolgte während des Workshops am konkreten Beispiel der TB-Überwachung. Die Teilnehmenden stellten vielfältige Bezüge zu anderen Infektionskrankheiten und bestehenden Strukturen und Systemen her und unterstrichen das gegenseitige Transferpotenzial einer IMS-TB für andere meldepflichtige Krankheitserreger in Deutschland.

Die Ergebnisse des Workshops finden Eingang in die Planung und den Aufbau einer IMS-TB. Der begonnene Austausch wird in verschiedenen Formaten fortgeführt. Konkret erhebt das RKI in Kürze in einer Online-Befragung unter TB-Ansprechpartner/-innen der Gesundheitsämter den Stand des aktuellen Einsatzes von Typisierungsergebnissen in der Kontrolle und Überwachung von TB und erfragt Erfahrungen und Erwartungen innerhalb des ÖGDs.

Literatur

1. RKI: Das methodische Glossar bietet Ihnen Erklärungen zu Begriffen und Definitionen aus der Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung. Verfügbar unter: www.rki.de > Gesundheitsmonitoring > Gesundheitsberichterstattung
2. Diel R, Loytved G, Nienhaus A, et al.: Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. *Pneumologie* 2011;65:359–378, Verfügbar unter: <http://dzk-tuberkulose.de/empfehlungen.html>
3. Mears J, Vynnycky E, Lord J, et al.: The prospective evaluation of the TB strain typing service in England: a mixed methods study. *Thorax* 2015
4. Hatherell HA, Colijn C, Stagg HR, et al.: Interpreting whole genome sequencing for investigating tuberculosis transmission: a systematic review. *BMC medicine* 2016;14(1):21
5. Hasnain SE, O'Toole RF, Grover S, Ehtesham NZ: Whole genome sequencing: a new paradigm in the surveillance and control of human tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)* 2015;95(2):91–4
6. Walker TM, Kohl TA, Omar SV, et al.: Modernizing Medical Microbiology (MMM) Informatics Group. Whole-genome sequencing for prediction of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(10):1193–202
7. RKI: Informationen zu einem internationalen molekularen Cluster von Fällen mit multiresistenter Tuberkulose. www.rki.de/epidbull > Ausgabe 50/2016. DOI 10.17886/EpiBull-2016-072
8. Fiebig L, Kohl TA, Popovici O, et al.: A joint cross-border investigation of a cluster of multidrug-resistant tuberculosis in Austria, Romania and Germany in 2014 using classic, genotyping and whole genome sequencing methods: lessons learnt. *Euro Surveill.* 2017;22(2):pii=30439

Der Workshop wurde wissenschaftlich organisiert durch Dr. Marta Andrés-Miguel, Dr. Lena Fiebig, Stefan Kröger, Prof. Walter Haas (RKI, Fachgebiet 36); Dr. Helmut Fouquet (RKI, Rechtsreferat); Dr. Jörg Lekschas (RKI, Datenschutz/IT-Sicherheit); Dr. Bernhard Renard (RKI, Bioinformatik) und Henriette Senst (RKI, Bibliothek).

-
- Dr. Lena Fiebig | Stefan Kröger
Robert Koch-Institut | Abteilung für Infektionsepidemiologie | FG 36
Respiratorisch übertragbare Erkrankungen
Korrespondenz: FiebigL@rki.de | KroegerS@rki.de
 - Vorgeschlagene Zitierweise:
Fiebig L, Kröger S: Vollgenomsequenzdaten für die Tuberkuloseüberwachung – Anforderungen und Perspektiven. Bericht über einen Workshop am Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 2017;11/12:108–109
DOI 10.17886/EpiBull-2017-016