



Epidemiologisches Bulletin

13. Juni 2019 / Nr. 24

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Nutzung und Bedarf für eine integrierte molekulare Surveillance der Tuberkulose: eine Online-Befragung unter Gesundheitsämtern in Deutschland*

Einleitung

Die integrierte molekulare Surveillance (IMS) der Tuberkulose (TB) beinhaltet eine systematische molekulare Typisierung der Erreger des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes mit Verknüpfung und Integration der Ergebnisse in epidemiologischen Datensätzen innerhalb vorhandener Surveillance-Strukturen.² Die IMS bietet für die TB-Überwachung und -Kontrolle potenziell große Vorteile, zum Beispiel durch die Bestätigung bzw. den Ausschluss einer Übertragung bei Ausbrüchen,³⁻⁵ die Unterscheidung zwischen Rückfällen und Reinfektionen,^{6,7} die Unterscheidung zwischen primärer und erworbener Arzneimittelresistenz⁸ sowie durch eine verbesserte Kenntnis der TB-Epidemiologie.⁹

Die IMS – obgleich international noch nicht standardisiert – wurde bereits in mehreren TB-Niedriginzidenzländern etabliert, z. B. in Dänemark,¹⁰ England¹¹ und den Niederlanden¹². Auch in Deutschland wurden die Möglichkeiten einer bundesweiten IMS erkannt, und zunehmend genutzt. In den letzten Jahren wurden mehrere Studien zur molekularen Surveillance der TB durchgeführt. Diese Studien wurden bisher jedoch nur auf regionaler Ebene durchgeführt (z. B. in einem oder maximal zwei Bundesländern und verwendeten unterschiedliche molekulare Typisierungsmethoden.^{2,13-15} Sie können dennoch als „Bausteine“ für die Vorbereitung eines bundesweiten IMS-TB verwendet werden. Eine IMS-TB auf bundesweiter Ebene erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Akteuren innerhalb des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) – auf lokaler, regionaler und nationaler Ebene.

Wir führten von April bis Juni 2017 eine Befragung unter TB-Ansprechpartnern in den Gesundheitsämtern (GÄ) in Deutschland durch, mit dem Ziel einer Bestandsaufnahme der aktuellen Nutzung molekularer Typisierungsergebnisse und der Erhebung der Erwartungen an eine zukünftige bundesweite IMS-TB. Außerdem wollten wir herausfinden, ob es Unterschiede in den Wahrnehmungen und Erwartungen hinsichtlich der Umsetzung des IMS-TB unter den GÄ gibt. Diese Wahrnehmungen und Erwartungen wurden zusätzlich für die GÄ Baden-Württembergs analysiert, welche an einer Pilotstudie zur Umsetzung des IMS-TB teilgenommen hatten.²

Methode

Die Onlinebefragung wurde mit der Software Voxco (Acuity 4 Survey, Voxco) durchgeführt und umfasste 30 geschlossene Fragen und eine offene Frage. Der Fragebogen war in vier Teile gegliedert: 1) allgemeine Informationen zu den teilnehmenden GÄ; 2) Informationen zur Verwendung von Ergebnissen der molekularen Typisierung bis 2016; 3) Informationen zur Kontaktpersonennachver-

Diese Woche 24/2019

Nutzung und Bedarf für eine integrierte molekulare Surveillance der Tuberkulose: eine Online-Befragung unter Gesundheitsämtern in Deutschland

Carbapenem-resistente Enterobacterales in Italien, Rapid Risk Assessment des ECDC

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
21. Woche 2019

* Dies ist ein übersetzter Artikel, der auf einer Studie basiert, die erstmals in *BMC Public Health* veröffentlicht wurde.¹



folgung und 4) Erwartungen an die Einführung einer bundesweiten IMS-TB. Der Link zur Onlinebefragung wurde im April 2017 an die 377 TB-Ansprechpartner in den GÄ Deutschlands versandt. Teilnahmeschluss war Juni 2017.

Die Rücklaufquote wurde auf Bundesebene analysiert und nach Bundesländern stratifiziert. Darüber hinaus wurde näherungsweise der Umfang der Nutzung der molekularen Typisierung für jedes Bundesland – definiert durch die Anzahl der GÄ, die die Ergebnisse der molekularen Typisierung verwenden, geteilt durch die Anzahl der eingeladenen GÄ pro Bundesland – berechnet. Die Antworten wurden deskriptiv untersucht. Als analytischer Ansatz wurden die qualitativen Antworten auf die Befragung zwischen verschiedenen Gruppen verglichen, insbesondere zwischen:

1. GÄ, die bislang keine Ergebnisse der molekularen Typisierung verwendet hatten, im Vergleich zu GÄ, die bereits Ergebnisse der molekularen Typisierung verwenden;
2. GÄ in Baden-Württemberg gegenüber GÄ in allen anderen Bundesländern.

Um signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen festzustellen, wurden der Pearsons Chi-Quadrat und der exakte Test nach Fisher verwendet. Die statistische Signifikanz wurde mit einem zweiseitigen Test berücksichtigt, wenn $p < 0,05$ war. Die Daten wurden unter Verwendung von Microsoft Excel und unter Verwendung der STATA-Version 14.0 (College Station, TX: Stata Corp LP) statistisch ausgewertet.

Ergebnisse

Insgesamt nahmen 174/377 (46,1%) GÄ aus allen Bundesländern teil. Der Umfang der Nutzung der molekularen Typisierung variierte erheblich zwischen den GÄ der verschiedenen Bundesländer (s. Tab. 1). Insgesamt 88/377 (23,3%) GÄ verwendeten bis 2016 molekulare Typisierungsergebnisse für Zwecke der TB-Surveillance und -Kontrolle, hier insbesondere für Kontaktpersonennachverfolgungen (62/88, 70,5%).

Eine der 31 Fragen war u.a.: „Welchen Nutzen haben Ihnen die Typisierungsergebnisse für Ihre Arbeit gebracht?“ Die Antworten waren: „Aufdeckung von unbekanntem Transmissionen“ (41/88, 46,6%), „Erkennung über einen längeren Zeitraum verbreiteter Transmissionen“ (37/88, 42,0%), „Ausschluss vorher angenommener Transmissionen“ (33/88, 37,5%), oder „Frühere Erkennung von Ausbrüchen“ (25/88, 28,4%). Die am häufigsten eingesetzte molekulare Typisierungsmethode war die Spoligotypisierung in 41/88 (46,6%), gefolgt von der MIRU-Typisierung (MIRU = *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units*) in 26/88 (29,5%), des *whole-genome sequencing* (WGS) in 7/88 (7,9%) und die Verwendung mehrerer Methoden in 14/88 (15,9%) Fällen.

Gesundheitsämter, die bereits molekulare Typisierungsergebnisse eingesetzt hatten ($n = 88$) empfanden die Nutzung molekularer Typisierungsergebnisse im Vergleich zu GÄ, die bislang keine molekularen Typisierungsergebnisse verwenden ($n = 86$) als vorteilhafter (58/88, 65,9% gegenüber 30/86, 34,9%, $p < 0,05$). Darüber hinaus erwarteten diese GÄ im Vergleich zu GÄ, die bislang keine moleku-

Bundesland	Teilnehmende GÄ (n)	Eingeladene GÄ (N)	Beteiligungsrate, % (n/N)	GÄ die molekulare Typisierungsergebnisse verwendeten (n1)	Typisierung Abdeckung, % (n1/N)
Nordrhein-Westfalen	33	53	62,3	15	24,1
Baden-Württemberg	23	37	62,2	20	54,0
Bayern	22	76	28,9	14	18,4
Niedersachsen	16	44	36,3	7	15,9
Hessen	13	25	52,0	4	16,0
Schleswig-Holstein	12	16	75,0	7	43,7
Brandenburg	11	21	52,4	4	19,0
Thüringen	9	24	37,5	5	20,8
Sachsen-Anhalt	8	12	66,7	2	16,7
Unbekannt ^a	7	7	100,0	1	14,3
Mecklenburg-Vorpommern	6	8	75,0	2	25,0
Sachsen	5	13	38,5	3	23,1
Saarland	5	6	83,4	1	16,7
Berlin	1	1	100,0	0	0,0
Bremen	1	1	100,0	1	100,0
Hamburg	1	7	14,3	1	14,3
Rheinland-Pfalz	1	26	3,8	1	3,8
Gesamt	174	377	46,1	88	23,3

Tab. 1: Befragungsbeteiligung und molekulare Typisierungsabdeckung der GÄ nach Bundesland

^a In sieben Fällen hatten wir keine Informationen über das Bundesland der GÄ

laren Typisierungsergebnisse verwenden mehr Unterstützung und Koordination durch die regionale und nationale ÖGD-Ebene (71/88, 80,7% gegenüber 39/86, 45,3%, $p < 0,05$), insbesondere für die Identifizierung/Analyse von molekularen Clustern.

Gesundheitsämter in Baden-Württemberg haben die Frage „Erwarten Sie, dass sich ein systematisches Vorliegen von Typisierungsergebnissen für Tuberkulose-Fälle positiv auf Ihre Tätigkeit in der Überwachung und Kontrolle der Tuberkulose auswirken würde?“ im Vergleich zu allen anderen GÄ positiver beantwortet (18/23, 78,3% vs. 70/151, 46,4%, $p < 0,05$). Ein weiterer Unterschied zeigte sich darin, dass GÄ in Baden-Württemberg mehr Unterstützung bei der Identifizierung und Bewertung von molekularen Clustern im Vergleich zu allen anderen GÄ erwarten (23/23, 100% vs. 87/151, 57,6%, $p < 0,05$).

Diskussion

In dieser Studie haben wir eine Befragung unter deutschen GÄ durchgeführt, um die Verwendung und den Bedarf an molekularer Typisierung für die TB-Überwachung sowie ihre Erwartungen an ein IMS-TB in Deutschland zu erfassen und zu bewerten. Es wurde eine hohe Variabilität bei der Verwendung molekularer Typisierung für die TB-Überwachung unter den GÄ in Deutschland beobachtet. Dies war zu erwarten, da eine IMS-TB in Deutschland bisher nicht systematisch implementiert ist und zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Erhebung die Ergebnisse der molekularen Typisierung von den GÄ nicht routinemäßig bei der Aufklärung von Infektionsketten und Ausbrüchen verwendet wurden. Mit der Novellierung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG § 9 und 11) vom Juli 2017 wurde eine gesetzliche Grundlage zur Integration und Übermittlung der Ergebnisse der molekularen Typisierung gemeinsam mit den Meldedaten geschaffen. Rund ein Viertel der zu unserer Befragung eingeladenen GÄ nutzt bereits Ergebnisse der molekularen Typisierung für ihre Routinearbeit. Die zu Baden-Württemberg und Schleswig-Holstein gehörenden GÄ setzen die molekulare Typisierung am häufigsten ein. Dies könnte damit erklärt werden, dass diese Bundesländer bereits an mehrjährigen Studien teilgenommen haben, bei denen Ergebnisse der molekularen Typisierung mit epidemiologischen Daten kombiniert wurde.^{2,13,14} Die stratifizierte Analyse der zu Baden-Württemberg gehörenden GÄ zeigte eine sehr positive Einschätzung hinsichtlich einer Implementierung der IMS-TB, aber auch höhere Erwartungen in Bezug auf den Unterstützungsbedarf bei der Identifizierung und Bewertung von Gesundheitsamt- oder Bundesland-übergreifenden molekularen Clustern.

Circa ein Drittel der GÄ, die bislang keine molekularen Typisierungsergebnisse nutzen, antworteten, dass sie nicht wüssten, ob eine bundesweite Implementierung der IMS-TB für ihre Arbeit von Vorteil wäre. Diejenigen GÄ, welche bereits Ergebnisse der molekularen Typisierung verwendeten, sahen Vorteile in einer bundesweiten IMS-TB. Dies

könnte auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein: die Erwartung der Verfügbarkeit modernerer und schnellerer Methoden zur Unterstützung in Bezug auf die Übertragungserkennung, die Kontaktpersonennachverfolgung und die Cluster-Untersuchungen bei Ausbrüchen, die zunehmende Erfahrung im Einsatz und der Interpretation der Typisierungsergebnisse, sowie die Berücksichtigung der positiven Erfahrungen in anderen Ländern. Letztere wurden auch in der Befragung von den antwortenden GÄ in unserer Studie als die wichtigsten Vorteile genannt. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer Studie in den Niederlanden und in England beobachtet.¹⁶⁻¹⁸ Vorteile für die öffentliche Gesundheit im Sinne einer Verbesserung der TB-Kontrolle und möglicher Kostenersparnisse könnten sich ergeben, indem zum Beispiel unnötige Kontaktpersonennachverfolgungen vermieden oder gezielter präventive Maßnahmen ergriffen werden können.^{19,20}

Unsere Studie liefert wichtige Informationen für die Zielsetzung und Ausgestaltung einer bundesweiten TB-IMS in Deutschland. Die Antworten der GÄ auf unsere Befragung haben insgesamt eine positive Haltung gegenüber der Implementierung einer TB-IMS gezeigt. Sie macht aber auch deutlich, dass sich die GÄ mehr Unterstützung bei der Dateninterpretation wünschen. Die enge Zusammenarbeit zwischen der lokalen und nationalen ÖGD-Ebene ist daher eine zentrale Anforderung für eine erfolgreiche Einführung dieser Methode. Mögliche Angebote könnten eine Unterstützung bei der Ergebnis-Interpretation von übergeordneten Stellen (z. B. Robert Koch-Institut, Landestelle) sowie regelmäßige Erfahrungsaustausche durch Fortbildungen und Workshops hinsichtlich einer optimalen Nutzung der TB-IMS sein.

Literatur

1. Sanchini A, Andres M, Fiebig L, et al.: Assessment of the use and need for an integrated molecular surveillance of tuberculosis: an online survey in Germany. *BMC public health* 2019, 19:321–327
2. Andres M, Gohring-Zwacka E, Fiebig L, et al.: Integration of molecular typing results into tuberculosis surveillance in Germany-A pilot study. *PLoS one* 2017, 12(11):e0188356
3. Gardy JL, Johnston JC, Ho Sui SJ, et al.: Whole-genome sequencing and social-network analysis of a tuberculosis outbreak. *The New England journal of medicine* 2011, 364(8):730–739
4. Roetzer A, Diel R, Kohl TA, et al.: Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a *Mycobacterium tuberculosis* outbreak: a longitudinal molecular epidemiological study. *PLoS medicine* 2013, 10(2):e1001387
5. Bryant JM, Schurch AC, van Deutekom H, et al.: Inferring patient to patient transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from whole genome sequencing data. *BMC infectious diseases* 2013, 13:110
6. Bryant JM, Harris SR, Parkhill J, et al.: Whole-genome sequencing to establish relapse or re-infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective observational study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013, 1(10):786–792
7. Guerra-Assuncao JA, Houben RM, Crampin AC, et al.: Recurrence due to relapse or reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*: a whole-genome sequencing approach in a large, population-based cohort with a high HIV infection prevalence and active follow-up. *The Journal of infectious diseases* 2015, 211(7):1154–1163

8. Casali N, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, et al.: Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nature genetics* 2014,46(3):279–286
9. Borgdorff MW, van Soolingen D: The re-emergence of tuberculosis: what have we learnt from molecular epidemiology? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013,19(10):889–901
10. Kamper-Jorgensen Z, Andersen AB, Kok-Jensen A, et al.: Clustered tuberculosis in a low-burden country: nationwide genotyping through 15 years. *Journal of clinical microbiology* 2012,50(8):2660–2667
11. Lalor MK, Anderson LF, Hamblion EL, et al.: Recent household transmission of tuberculosis in England, 2010–2012: retrospective national cohort study combining epidemiological and molecular strain typing data. *BMC medicine* 2017,15(1):105
12. Sloot R, Borgdorff MW, de Beer JL, et al.: Clustering of tuberculosis cases based on variable-number tandem-repeat typing in relation to the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* in the Netherlands. *Journal of clinical microbiology* 2013,51(7):2427–2431
13. Barniol J, Niemann S, Louis VR, et al.: Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. *BMC infectious diseases* 2009,9:197
14. Roetzer A, Schuback S, Diel R, et al.: Evaluation of *Mycobacterium tuberculosis* typing methods in a 4-year study in Schleswig-Holstein, Northern Germany. *Journal of clinical microbiology* 2011,49(12):4173–4178
15. 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 using classic, genotyping and whole-genome sequencing methods: lessons learnt. In press 2016
16. Lambregts-van Weezenbeek CS, Sebek MM, van Gerven PJ, et al.: Tuberculosis contact investigation and DNA fingerprint surveillance in The Netherlands: 6 years' experience with nation-wide cluster feedback and cluster monitoring. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2003,7(12 Suppl 3):S463–470
17. Mears J, Abubakar I, Cohen T, et al.: Effect of study design and setting on tuberculosis clustering estimates using *Mycobacterium* Interspersed Repetitive Units-Variable Number Tandem Repeats (MIRU-VNTR): a systematic review. *BMJ open* 2015,5(1):e005636
18. Mears J, Abubakar I, Crisp D, et al.: Prospective evaluation of a complex public health intervention: lessons from an initial and follow-up cross-sectional survey of the tuberculosis strain typing service in England. *BMC public health* 2014,14:1023
19. Walker TM, Ip CL, Harrell RH, et al.: Whole-genome sequencing to delineate *Mycobacterium tuberculosis* outbreaks: a retrospective observational study. *The Lancet Infectious diseases* 2013,13(2):137–146
20. Walker TM, Cruz AL, Peto TE, Smith EG, Esmail H, Crook DW: Tuberculosis is changing. *The Lancet Infectious diseases* 2017

■ Dr. Andrea Sanchini¹ | Marta Andrés^{1,*} | Dr. Lena Fiebig^{1,#} | Stefan Albrecht² | Dr. Barbara Hauer¹ | Prof. Dr. Walter Haas¹

Robert Koch-Institut | ¹ Fachgebiet 36 für respiratorisch übertragbare Erkrankungen | ² Fachgebiet 21 Epidemiologisches Daten- und Befragungszentrum

* Aktuelle Zugehörigkeit: Ear Institute, University College London

Aktuelle Zugehörigkeit: Anti-Persoonsmijnen Ontmijnende Product Ontwikkeling – APOPO, Sokoine University of Agriculture, Morogoro, Tanzania

Korrespondenz: SanchiniA@rki.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:

Sanchini A, Andrés M, Fiebig L, Albrecht S, Hauer B, Haas W: Nutzung und Bedarf für eine integrierte molekulare Surveillance der Tuberkulose: eine Online-Befragung unter Gesundheitsämtern in Deutschland.

Epid Bull 2018;24:206–210 | DOI 10.25646/6181

Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien

Institution: Diagnostische Mykobakteriologie, Molekulare und experimentelle Mykobakteriologie
Forschungszentrum Borstel
Parkallee 18 | 23845 Borstel

Leitung: Prof. Dr. Stefan Niemann (kommissarischer Leiter)
PD Dr. med. Florian Maurer (stellv. Leiter)

Telefon: +49 (0)4537 188–2110

Telefax: +49 (0)4537 188–3110

E-Mail: nrz@fz-borstel.de

sniemann@fz-borstel

Homepage: <https://fz-borstel.de/index.php/de/sitemap/nationales-referenzzentrum-fuer-mykobakterien-prof-dr-stefan-niemann-komm#innercontent>

Leistungsangebot

- ▶ Beratung zu Fragen der Diagnostik und der Resistenzbestimmung von Mykobakterien, speziell von multiresistenten (MDR) und extrem resistenten Stämmen;
- ▶ Beratung zum Fallmanagement von Tuberkulose Erkrankungen und atypischen Mykobakteriosen;
- ▶ Beratung zu Fragen der epidemiologischen Untersuchung von Ausbrüchen und longitudinalen Studien;
- ▶ Primärisolierung von Mykobakterien mit festen und flüssigen Nährmedien. Schneller Nachweis von Tuberkulosebakterien durch molekularbiologische Verfahren z. B. GenXpert oder *Line Probe Assays*

- ▶ Differenzierung von Mykobakterien mit molekularbiologischen Methoden;
- ▶ Empfindlichkeitsprüfung von Erst- und Zweitrangmedikamenten von Tuberkulosebakterien mit konventionellen (Fest- und Flüssigmedien) und molekularbiologische Verfahren (PCR-Sequenzierung von Target Genen, Genomsequenzierung);
- ▶ Quantitative Resistenztestung zur MIC Bestimmung;
- ▶ Empfindlichkeitsprüfung von ausgewählten nicht-tuberkulösen Mykobakterien (schnellwachsende und langsamwachsende Spezies);
- ▶ Molekularbiologische Typisierung z. B. mittels 24-Loci-MIRU-VNTR (*mycobacterial interspersed repetitive units – variable number of tandem repeats*), Spoligotyping und Genomanalyse zur Analyse von Laborkontaminationen, Ausbrüchen oder epidemiologischen Studien;
- ▶ Genomanalyse mittels *Next-Generations-Sequencing* Verfahren;
- ▶ Stammsammlung und Ausgabe von Referenzstämmen: Eine umfangreiche Stammsammlung annähernd aller Mykobakterien Spezies ist vorhanden. Auf Anforderung werden Stämme (keine ATCC-Stämme) versandt.

Hinweise

Das zu untersuchende Material sollte, mit Ausnahme von Gewebeproben, Magensaft und Blut, ohne Zusätze versandt werden. Für Magensaft werden Versandröhrchen mit Phosphatpuffer zur Verfügung gestellt. Gewebeproben und Abstriche sollten in ca. 1 ml physiologische Kochsalzlösung gegeben werden. Für die Untersuchung von Venenblut werden 5 ml Citrat- oder Heparinblut benötigt. Alle Materialien können ungekühlt verschickt werden. Bei speziellen diagnostischen Anforderungen empfiehlt sich eine vorherige Absprache mit dem Laboratorium.