

## Integrierte Molekulare Surveillance der Tuberkulose (IMS-TB): Molekulare Clusteranalysen und Resistenzvorhersage

Lena Bös, Robert Koch-Institut, und  
Stefan Niemann, Forschungszentrum Borstel

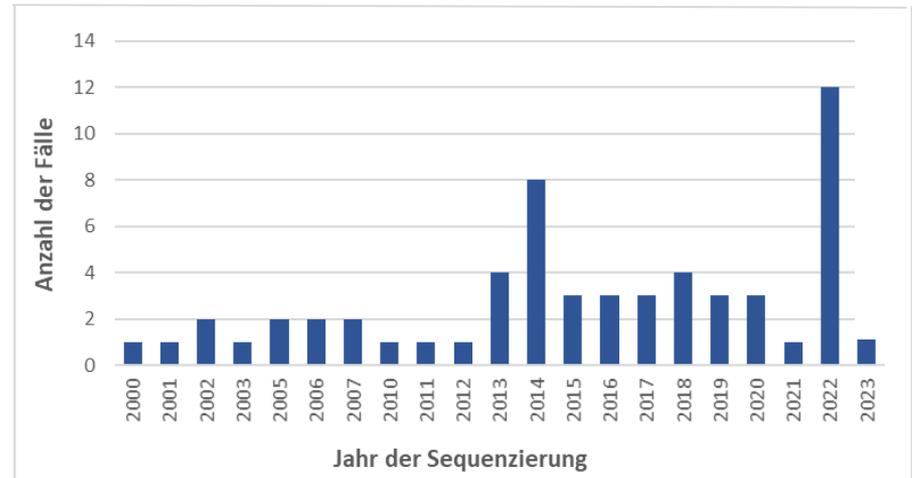
## Beispiel aus der Praxis

Ausgangslage:

- **Juni 2023:** Info des NRZ an RKI über gehäufte Detektion von MDR-, prä-XDR- und XDR-TB-Isolaten mit spezifischem Resistenzprofil  
-> Ausbruchsgeschehen? Zusammenhang zwischen den Fällen?

- Erste Ergebnisse der Gesamtgenomsequenzierung:  
Initial 62 sehr ähnliche Isolate seit 2000

→ **Anwendung der integrierten molekularen Surveillance zur Aufklärung des Geschehens**



## 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

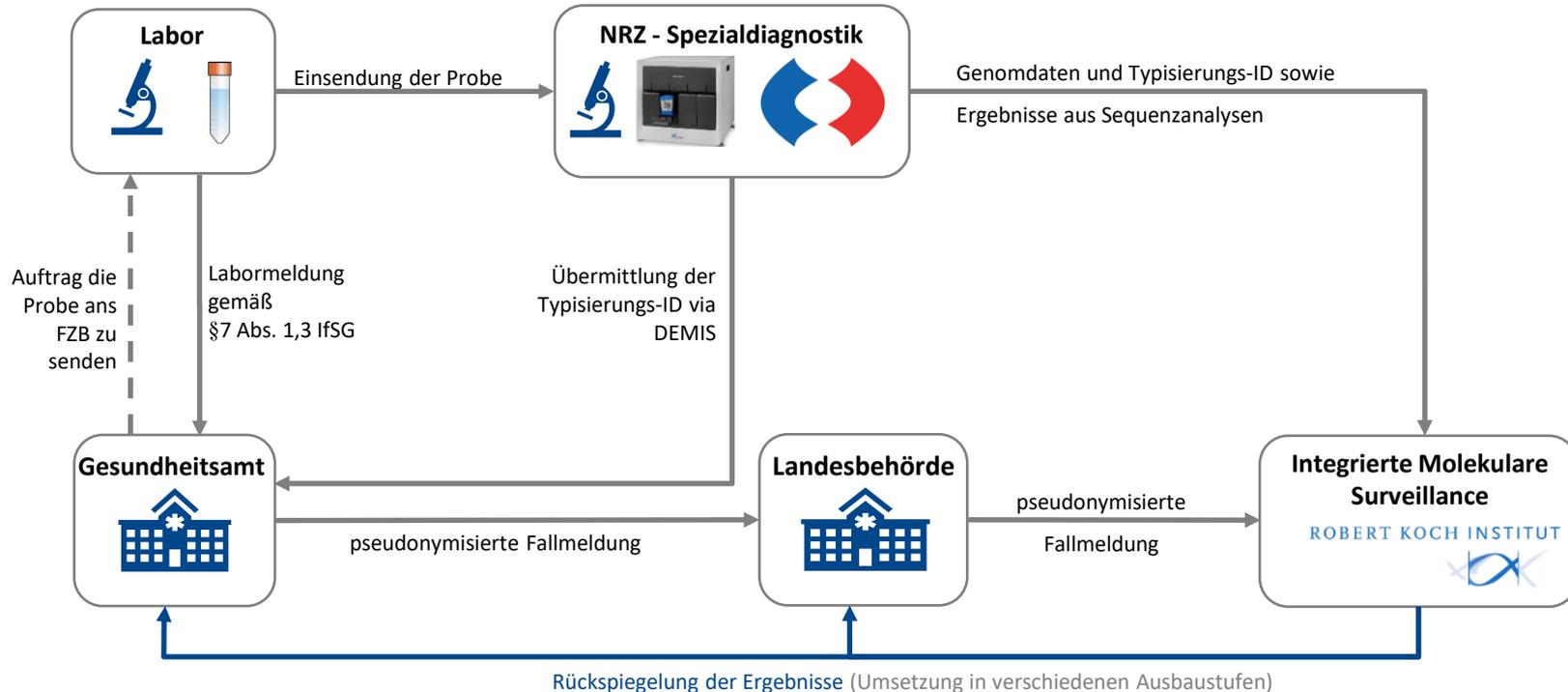
- Detektion molekularer Cluster und schnelleres Erkennen von Ausbrüchen

**Molekulares Cluster:** zwei oder mehr Tuberkulosefälle, deren Erregergenomsequenzen sich sehr ähnlich sind, d.h. sich jeweils von mind. einem weiteren Fall des Clusters in max. 5 Allelen unterscheiden. (Als Allel wird ein festgelegter Sequenzabschnitt im Erregergenom bezeichnet.)

## Ziele der Integrierten Molekularen Surveillance der Tuberkulose

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

# Workflow im Rahmen der Integrierten Molekularen Surveillance



## Bisherige Ergebnisse der IMS-TB 2020-2024

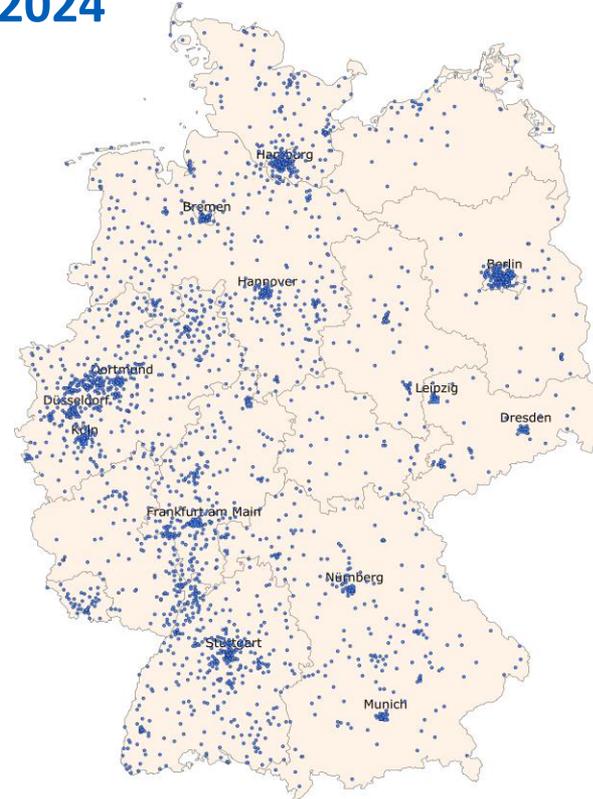
- Seit 2020 mehr als 8.100 Fälle sequenziert, analysiert und an das RKI übermittelt
- Seit Oktober 2022 Übermittlung der Typisierungs-ID durch das NRZ an die zuständigen GÄ zur Verknüpfung mit Meldefall

| Jahr Probeneingang am NRZ | Anzahl der an das RKI übermittelten Sequenzen | Anzahl der mit Meldefall verknüpfen Sequenzen (%) |
|---------------------------|---|---|
| 2020                      | 1.240   | 207 (16,7)  |
| 2021                      | 1.244   | 202 (16,2)  |
| 2022                      | 1.674   | 432 (34,8)  |
| 2023                      | 1.957   | 1.178 (60,2)                                      |
| 2024                      | 2.005   | 1.343 (67,0)                                      |
| Gesamt                    | 8.120   | 3.362 (41,5)                                      |

Stand 04.03.25

## Bisherige Ergebnisse der IMS-TB 2020-2024

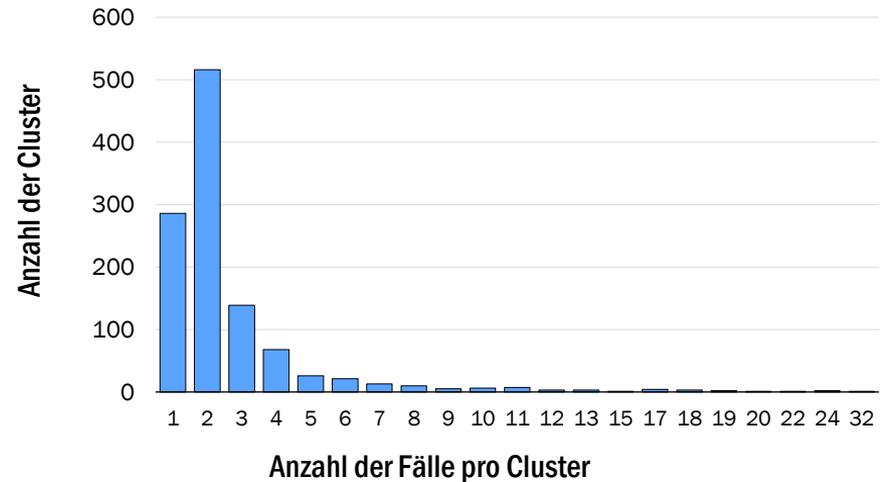
- Einsendungen aus allen Bundesländern
- Knapp 60% aller gemeldeten kulturbestätigten TB-Fälle im Jahr 2024



Regionale Verteilung der im Rahmen von IMS-TB sequenzierten Isolate

## Clusteranalyse im Rahmen der IMS-TB 2020-2024

- Insgesamt 3.002 (37 %) der sequenzierten Isolate wurden einem (von 1.117) molekularen Cluster zugeordnet
- Größte Cluster mit 32 und 24 Fällen, insgesamt 34 Cluster mit mind. 10 Fällen
- 32% der Cluster enthielten TB-Fälle aus mehr als einem Landkreis
- Bei 18% der Cluster handelte es sich um bundeslandübergreifende Geschehen



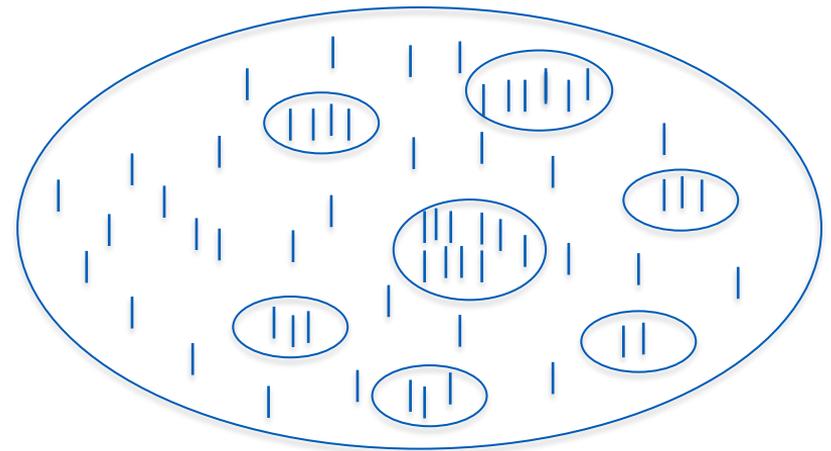
Stand 04.03.25

## Zurück zu unserem Beispiel aus der Praxis

- Isolate sehr ähnlich zu Isolaten eines 2015 in der Ukraine detektierten großen Clusters (Merker et al. 2020)
  - > Teil eines dort zirkulierenden endemischen MDR-TB-Stammes

- Zusammensetzung des Geschehens aus 62 genotypisch sehr ähnlichen Isolaten:
  - Darunter 7 molekulare Cluster sowie 28 einzelne Fälle (Abstand > 5 Allele)

→ **Juli 2023: Information der Landesbehörden und Gesundheitsämter über das Geschehen und über die einzelnen Cluster**



| = TB-Isolat    ○ = molekulares Cluster

## Rückspiegelung der detektierten molekularen Cluster an den ÖGD

- Ziele einer Rückspiegelung an die zuständigen LS und GÄ:
  - schnelle und bessere Erkennung von Ausbrüchen
  - Unterstützung/Hilfestellung bei Umgebungsuntersuchungen
  - Besseres Verständnis von Übertragungen
- Aktuelles Vorgehen bei Clustererkennung und -rückmeldung:
  - Wöchentliche Aktualisierung der verknüpften Sequenz- und Meldedaten
  - Regelmäßige Analyse der detektierten Cluster
  - Priorisierung der Berichterstellung nach bestimmten Kriterien
  - Versenden von Cluster-Berichten über die Landesbehörden an die zuständigen GÄ

## Rückspiegelung der detektierten molekularen Cluster an den ÖGD

- Inhalt der Cluster-Berichte:
  - Auflistung der im Cluster enthaltenen Meldefälle

| Typisierungs-ID         | Aktenzeichen des Meldefalles | Melde-datum      | Melde-landkreis  | Übermittelte Herdkennung |
|-------------------------|------------------------------|------------------|------------------|--------------------------|
| IMS-10565-MYTP-2100xxxx | xxxxxxx                      | 2021-02-18       | SK<br>XXXX       | Nicht vorliegend         |
| IMS-10565-MYTP-2200xxxx | xxxxxxx                      | 2022-01-13       | Region<br>XXXX   | Nicht vorliegend         |
| IMS-10565-MYTP-2200xxxx | xxxxxxx                      | 2022-11-28       | LK XXXX          | Nicht vorliegend         |
| IMS-10565-MYTP-2300xxxx | xxxxxxx                      | 2023-03-13       | SK<br>XXXX       | YYYYYYY                  |
| IMS-10565-MYTP-2300xxxx | xxxxxxx                      | 2023-03-15       | SK<br>XXXX       | YYYYYYY                  |
| IMS-10565-MYTP-2300xxxx | xxxxxxx                      | 2023-10-13       | LK XXXX          | Nicht vorliegend         |
| IMS-10565-MYTP-2100xxxx | Nicht vorliegend             | Nicht vorliegend | Nicht vorliegend | Nicht vorliegend         |
| IMS-10565-MYTP-2100xxxx | Nicht vorliegend             | Nicht vorliegend | Nicht vorliegend | Nicht vorliegend         |
| IMS-10565-MYTP-2100xxxx | Nicht vorliegend             | Nicht vorliegend | Nicht vorliegend | Nicht vorliegend         |

# Rückspiegelung der detektierten molekularen Cluster an den ÖGD

- Inhalt der Cluster-Berichte:
  - Auflistung der im Cluster enthaltenen Meldefälle
  - Epidemiologische Beschreibung des Clusters



# Rückspiegelung der detektierten molekularen Cluster an den ÖGD

- Inhalt der Cluster-Berichte:
  - Auflistung der im Cluster enthaltenen Meldefälle
  - Epidemiologische Beschreibung des Clusters
  - Erläuterungen & Vorschläge für das weitere Vorgehen

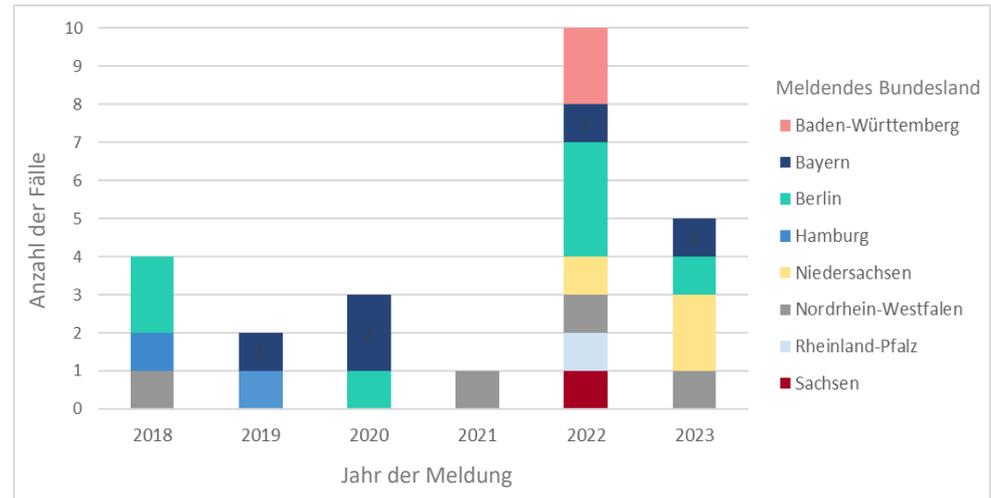
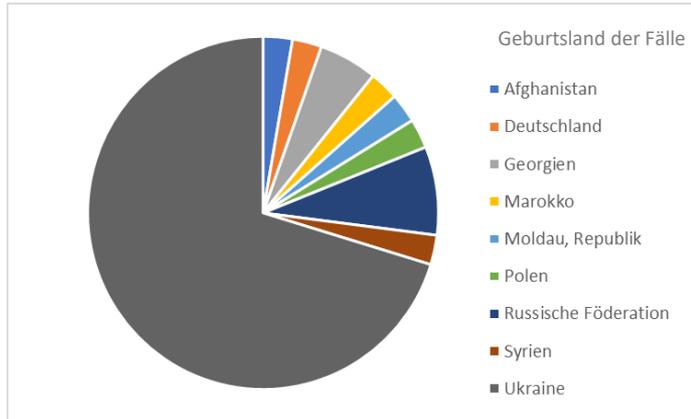
*Vorschläge für das weitere Vorgehen bei Verdacht auf bisher nicht identifizierte epidemiologische Zusammenhänge*

- Wenn mehrere Fälle des Clusters innerhalb der letzten 12 Monate gemeldet wurden, kann dies ein Hinweis auf aktuelle oder kürzlich stattgefundene Übertragungen sein. Es sollte eine vertiefte Umgebungsuntersuchung zu den betreffenden Fällen in Betracht gezogen werden, um mögliche bzw. bislang nicht erkannte epidemiologische Zusammenhänge zu identifizieren.
- Falls es sich bei mindestens einem Fall des Clusters um ein Kleinkind (< 5 Jahre) handelt, so spricht dies für eine aktuelle oder kürzlich stattgehabte Übertragung. Insbesondere wenn der Indexfall nicht bekannt ist, sollte eine weitergehende Befragung der Fälle in Betracht gezogen werden, um einen möglichen epidemiologischen Zusammenhang oder bislang unerkannte Fälle zu erkennen.
- Sind die Fälle auf verschiedene Land-/Stadtkreise und Bundesländer verteilt, so kann eine Kontaktaufnahme zu den involvierten Gesundheitsämtern und Landesstellen für die Abstimmung des weiteren Vorgehens (Vergabe einer gemeinsamen Herdkennung, Umgebungsuntersuchungen, weiterführende Befragung der Fälle etc.) und ggfs. Informationsaustausch sinnvoll sein.
- Wenn bei mindestens einem Fall des Clusters Mutationen, die mit MDR-TB, prä-XDR-TB, oder XDR-TB assoziiert sein könnten, nachgewiesen wurden, sollte dem Geschehen besondere Aufmerksamkeit entgegengebracht werden. Mögliches Vorgehen: Bei weiteren Fällen, die mit diesem Geschehen in Verbindung stehen könnten, sollte daher dringend eine Einsendung von Proben an das NRZ zur Durchführung einer kostenfreien Ganzgenomsequenzierung im Rahmen der IMS-TB ([www.rki.de/imstb](http://www.rki.de/imstb)) veranlasst werden.

**Hinweis:** Die derzeit von uns übermittelten Cluster wurden nach folgenden Kriterien priorisiert: Größe der Cluster, genotypische Resistenzvorhersage, Alter der Fälle sowie deren zeitliches Auftreten. Daher handelt es sich aktuell um ausgewählte Cluster, nicht um eine vollständige Liste aller Cluster oder aller von Ihnen übermittelten Typisierungs-IDs.

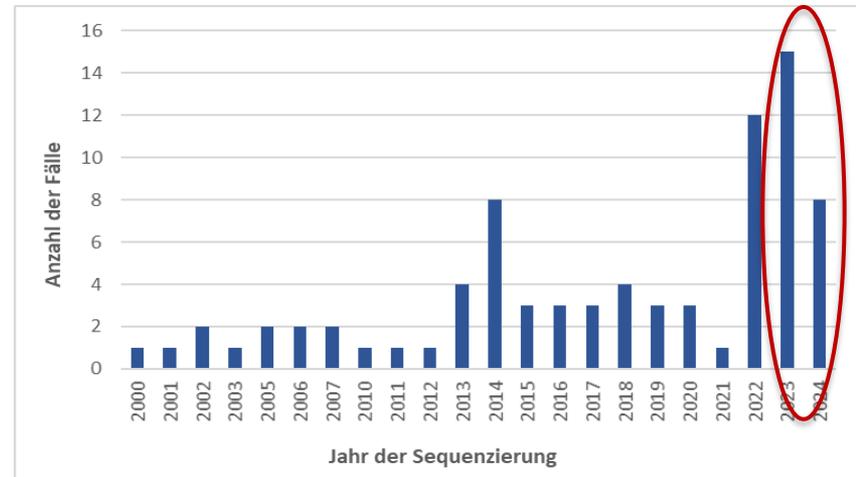
## Zurück zu unserem Beispiel aus der Praxis

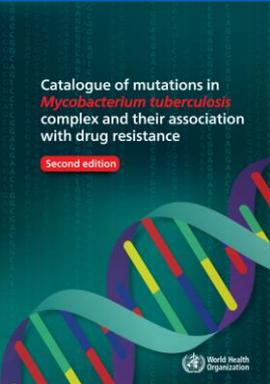
- Auswertungen epidemiologischer Informationen aus den Meldedaten:



## Zurück zu unserem Beispiel aus der Praxis

- Rückmeldung der Gesundheitsämter:  
keine epidemiologischen Links zwischen den Fällen (bis auf zwei Fälle mit Übertragung im Haushalt)
- **aktuell kein Anhalt für akutes Ausbruchsgeschehen**
- **weiteres Beobachten des Geschehens**





- Zweiter von der WHO veröffentlichter Katalog resistenzassoziierter genetischer Varianten zur Resistenzvorhersage (52.000 Datensätze).
- 38.000 pDST/WGS gematchte Daten (mit QC!) aus >40 Ländern
- Evidenzgestützte Einstufung basierend auf Odd-Ratios, p-Wert sowie PPV 95 %
- AMI, BDQ, CFZ, DLM, EMB, ETH, INH, LEV, LZD, MXF, PZA, RIF, STM (CAP, KAN)
- Zusätzliche Kriterien basierend auf Literatur und Expertenregeln
- 86 Varianten, die mit Bedaquilin-Resistenz assoziiert sind, acht Varianten, die mit Linezolid-Resistenz assoziiert sind, und 24 Varianten, die mit Resistenz gegen Delamanid assoziiert sind



Use of targeted next-generation sequencing  
to detect drug-resistant tuberculosis

Rapid communication, July 2023

Fig. 1. Instructions for using the catalogue

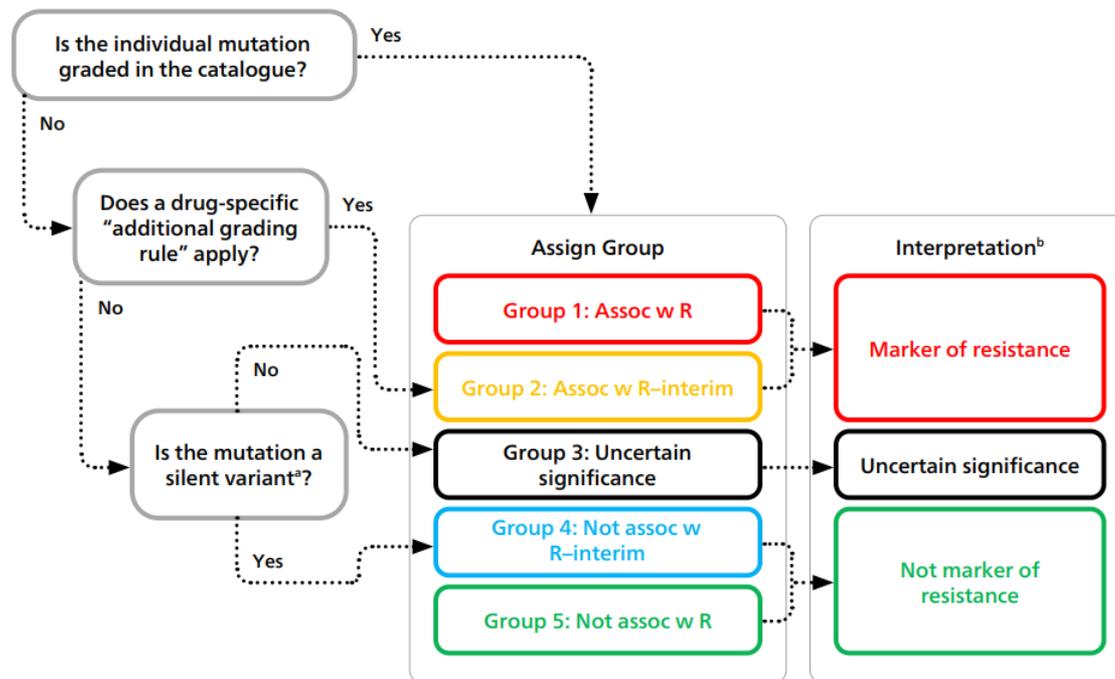
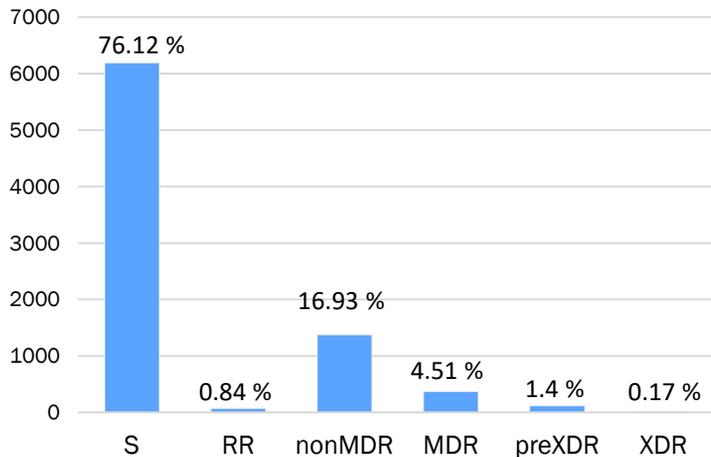


Table 3. Groups 1–5 mutations for the second edition and their performance for predicting phenotypic resistance

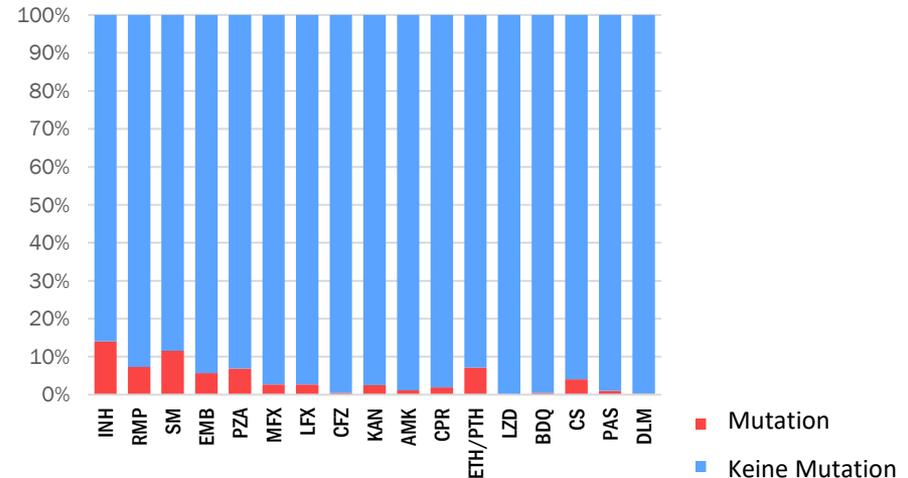
|            | Group 1: Assoc w R   | Group 2: Assoc w R-interim                                     | Group 3: Uncertain significance                                | Group 4: Not assoc w R-interim | Group 5: Not assoc w R |
|------------|--|--|--|--------------------------------|------------------------|
| <b>RIF</b> | No. of variants identified<br>Sens, spec, PPV (% [95% CI]) | 26<br>92.1 (91.7–92.5), 97.1 (96.9–97.3),<br>94.5 (94.2–94.9)  | 110<br>1.1 (1.0–1.3), 99.8 (99.8–99.9),<br>(70.8–81.6)         | 4484                           | 2 (2568)               |
|            | <b>Combined performance</b>                                | <b>93.3 (92.9–93.7), 96.9 (96.7–97.1), 94.2 (93.9–94.6)</b>    |  |                                | 52 (32)                |
| <b>INH</b> | No. of variants identified<br>Sens, spec, PPV (% [95% CI]) | 7<br>89.6 (89.2–90.0), 98.2 (98.1–98.4),<br>97.5 (97.2–97.7)   | 135<br>2.0 (1.8–2.2), 99.7 (99.6–99.7),<br>(78.9–85.7)         | 5404                           | 11 (1671)              |
|            | <b>Combined performance</b>                                | <b>91.6 (91.2–92.0), 97.9 (97.8–98.1), 97.1 (96.8–97.3)</b>    |  |                                | 41 (16)                |
| <b>EMB</b> | No. of variants identified<br>Sens, spec, PPV (% [95% CI]) | 13<br>81.1 (80.3–81.9), 91.6 (91.3–91.9),<br>71.9 (71.0–72.8)  | 0<br>0 (0–0), 100.0 (100.0–100.0),<br>(0–0)                    | 4943                           | 10 (2068)              |
|            | <b>Combined performance</b>                                | <b>81.1 (80.3–81.9), 91.6 (91.3–91.9), 71.9 (71.0–72.8)</b>    |  |                                | 50 (34)                |
| <b>PZA</b> | No. of variants identified<br>Sens, spec, PPV (% [95% CI]) | 139<br>63.5 (62.0–64.9), 98.6 (98.5–98.8),<br>92.4 (91.4–93.4) | 202<br>14.6 (13.5–15.6), 99.2 (99.1–99.3),<br>82.9 (80.1–85.5) | 1465                           | 20 (720)               |
|            | <b>Combined performance</b>                                | <b>78.0 (76.8–79.2), 97.9 (97.6–98.1), 90.5 (89.5–91.4)</b>    |  |                                | 17 (8)                 |
| <b>LFX</b> | No. of variants identified<br>Sens, spec, PPV (% [95% CI]) | 12<br>83.6 (82.6–84.5), 97.3 (97.0–97.5),<br>89.2 (88.4–90.0)  | 6<br>1.2 (1.0–1.6), 99.6 (99.6–99.7),<br>(40.1–56.6)           | 2016                           | 2 (983)                |
|            | <b>Combined performance</b>                                | <b>84.8 (83.9–85.7), 96.9 (96.7–97.1), 88.1 (87.3–89.0)</b>    |  |                                | 19 (9)                 |
| <b>MXF</b> | No. of variants identified<br>Sens, spec, PPV (% [95% CI]) | 10<br>84.8 (83.7–85.9), 94.0 (93.6–94.3),<br>75.2 (73.9–76.4)  | 8<br>0.9 (0.6–1.2), 99.5 (99.4–99.6),<br>(21.6–38.4)           | 1775                           | 2 (904)                |
|            | <b>Combined performance</b>                                | <b>85.7 (84.6–86.8), 93.5 (93.2–93.9), 74.0 (72.7–75.2)</b>    |  |                                | 15 (9)                 |
| <b>BDQ</b> | No. of variants identified<br>Sens, spec, PPV (% [95% CI]) | 5<br>26.3 (23.7–29.1), 99.4 (99.3–99.5),<br>78.2 (73.5–82.4)   | 81<br>23.0 (20.5–25.7), 99.3 (99.1–99.4),<br>72.0 (66.8–76.8)  | 947                            | 5 (424)                |
|            | <b>Combined performance</b>                                | <b>49.4 (46.3–52.5), 98.7 (98.5–98.9), 75.2 (71.8–78.4)</b>    |  |                                | 1                      |
| <b>LZD</b> | No. of variants identified<br>Sens, spec, PPV (% [95% CI]) | 1<br>27.3 (22.8–32.1), 99.8 (99.8–99.9),<br>78.5 (70.4–85.2)   | 7<br>6.7 (4.4–9.7), 100.0 (99.9–100.0),<br>78.1 (60.0–90.7)    | 844                            | 0 (71)                 |
|            | <b>Combined performance</b>                                | <b>34.0 (29.2–39.0), 99.8 (99.7–99.9), 78.4 (71.3–84.5)</b>    |  |                                | 4 (1)                  |

- Genotypische Resistenzen für IMS-TB Proben 2020-2024 (Stand 12.02.25)
- ~ 76 % sensitiv, 4,51% MDR, 1,4% pre-XDR, 0,17% XDR

### Resistenzen in IMS-TB Proben (2020-2024)

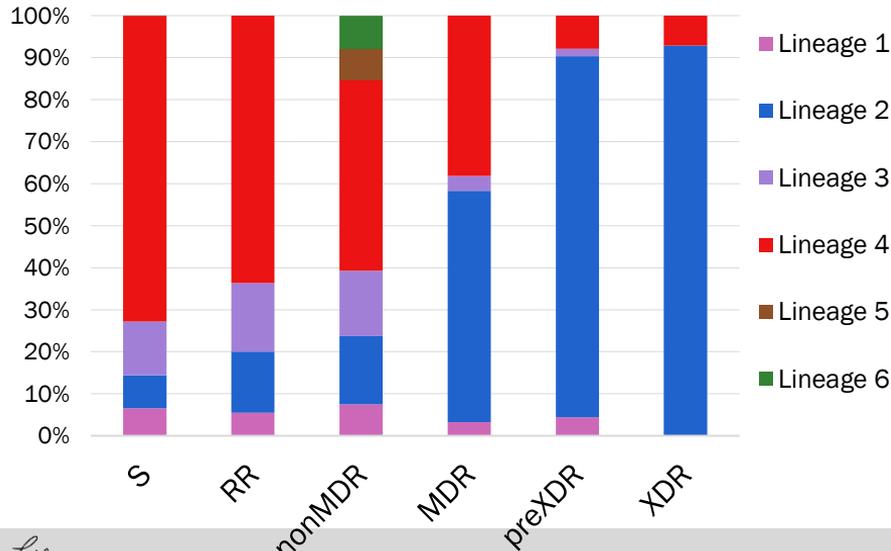


### Mutationen in IMS-TB Proben (2020-2024)



- Die allermeisten Stämme sind sensibel
- Lineage 4 hauptsächlich sensible Stämme
- Lineage 2 hauptsächlich (multi-) resistente Stämme (MDR, preXDR und XDR Vorhersage, 58 – 92 %)

Resistenzen nach phylogenetischer Linie



## Zusammenfassung und Take Home Message

- Gesamtgenomsequenzierung von ca. 60% der kulturbestätigten TB-Fälle in Deutschland etabliert
- Möglichkeit der Detektion komplexer Geschehen, auch bei geographisch und zeitlich weit auseinander liegenden TB-Fällen
  - Unterscheidung zwischen rezenter oder weiter zurück liegender Transmission
  - Hinweise auf Infektion in Deutschland oder im Ausland
- Rückspiegelung der Clusteranalysen an Landesbehörden und Gesundheitsämter mittels anlassbezogener Berichte
- erforderlich: Aufbau einer kontinuierlichen und flächendeckenden Transmissionsüberwachung auf Basis aller kulturbestätigten TB-Fälle in Deutschland
- Erweiterung der Resistenzüberwachung durch genotypische Resistenzvorhersage
  - Möglichkeit der Testung auf alle Antituberkulotika

## Herzlichen Dank an

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

Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses  
des Deutschen Bundestages

## Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Weitere Informationen unter [www.rki.de/imstb](http://www.rki.de/imstb)

Bei Fragen Mail an [imstb@rki.de](mailto:imstb@rki.de)

