

Tuberkulose: Sequenzierung des gesamten Genoms ist genauer

Diel R et al. Accuracy of whole-genome sequencing to determine recent tuberculosis transmission: an 11-year population-based study in Hamburg, Germany. *Eur Respir J* 2019; 54: 1901154. doi:10.1183/13993003.01154-2019

Um dem Ziel der Eradikation der Tuberkulose (TB) näher zu kommen, ist das Aufdecken der Übertragungswege von Mensch zu Mensch extrem wichtig. In Hamburg untersuchte Roland Diel von der Universitätsklinik in Kiel zusammen mit einer internationalen Forschergruppe, ob eine Sequenzierung des gesamten Genoms (Whole-genome-Sequencing, WGS) der gezielten Genotypisierung hinsichtlich der Entdeckung von Übertragungswegen überlegen ist.

Dazu analysierten die Forscher Proben von 1175 Patienten mit TB, die in Hamburg leben und in den Jahren 2005–2015 erfasst worden waren – das entspricht 92,3% aller in Kultur positiven Fälle in Hamburg in diesem Zeitraum. 904 Patienten hatten eine Lungen-TB, 267 eine extrapulmonale Erkrankung. Für alle Patienten standen mit Fragebögen erhobene Daten zur Verfügung, die auch Rückschlüsse auf Übertragungsketten und Patientencluster zuließen. Für die Genanalyse der *Mycobacterium tuberculosis*-Stämme setzten die Autoren neben der klassischen Genotypisierung (IS6110 DNA-Fingerprint und 24-Lokus-MIRU-VNTR-Typisierung) auch eine WGS ein. Die Clusterung der Patienten anhand der Bakterienstämme erfolgte auf der Basis gleicher Genotypisierungsmuster und bei der WGS anhand der Gendistanzen von 5 Einzelnukleotid-Polymorphismen (d5WGS). Die so gewonnenen Cluster wurden mit den epidemiologisch bekannten Clustern abgeglichen.

Als Sensitivität der genetischen Methoden definierten die Wissenschaftler den Anteil der geclusterten TB-Patienten, die auch epidemiologisch eine Verbindung aufwiesen. Die Spezifität wurde definiert als der Anteil der nicht geclusterten Patienten, die auch epidemiologisch keine Verbindung aufwiesen. Der positive prädiktive Wert (PPV) bezeichnete den Prozentsatz der geclusterten Patienten, die eine epidemiologisch gesicherte Transmission aufwiesen, der negative prädiktive Wert (NPV) den Prozentsatz der nicht geclusterten Patienten unter denjenigen mit epidemiologisch bekannter Transmission.

Ergebnisse

Epidemiologisch belegte Übertragungswege waren für 135 der 1171 Patienten (11,5%) gesichert. Das WGS gruppierte 351 Patienten (31,9%) in 87 Cluster mit 2–25 Patienten. In 35 dieser WGS-Cluster (40,2%) fanden sich keine erkennbaren Übertragungswege zwischen den Patienten, in 52 WGS-Clustern (59,8%) aber zumindest zwischen 2 Cluster-Personen. Diese 52 Cluster umfassten auch 134 der 135 Individuen mit bekannter epidemiologischer Verbindung, sodass nur einer dieser Patienten nicht erkannt wurde. Damit ergab sich eine Sensitivität des d5WGS von 99,3%, während die Spezifität aufgrund fehlender epidemiologischer Hinweise auf eine Transmission bei 217 vom WGS sehr wohl geclusterten Patienten und 819 korrekt nicht geclusterten Patienten bei 79,1% lag. Der PPV des d5WGS betrug 38,2%, der NPV bei 99,9%.

Der IS6110 DNA-Fingerprint und die MIRU-VNTR-Typisierung erfassten 131 der epidemiologisch zusammenhängenden Patienten, was einer Sensitivität von 97,0% entspricht. Die Spezifität des MIRU-Tests lag allerdings nur bei 67,2%, also um 11,9% niedriger als bei WGS. Der

PPV des MIRU-Tests betrug nur 27,8%, der NPV 99,4%. Die IS6110-Genotypisierung schnitt etwas besser ab mit einer Spezifität von 72,4%, einem PPV von 31,4% und einem NPV von 99,5%.

FAZIT

Der d5WGS kann Übertragungswege mit hoher Präzision aufdecken und ermöglicht auch die Identifikation von hoch aufgelösten Resistenzmustern, die klinische Relevanz haben. Gerade in Ballungsräumen kann diese Form der Genotypisierung helfen, die öffentlichen Bemühungen um ein Durchbrechen von Übertragungsketten zu verbessern und Betroffene früh zu erkennen. Für die Autoren ist daher klar, dass das WGS routinemäßig in die nationalen TB-Programme integriert werden muss.

Friederike Klein, München