

Genombasierte Surveillance Public Health-relevanter Infektionserreger in Tier und Mensch

Im Jahr 2011 wurde das deutsche Public Health-System mit zwei bis dahin unbekannten Infektionserregern konfrontiert: einer EHEC-Variante des Serotyps O104:H4, und dem Schmallenberg-Virus. Während das Schmallenberg-Virus eine europaweite Epidemie bei Wiederkäuern mit bislang 2.494 Fällen in Deutschland auslöste, führte die neue EHEC-Variante zur weltweit größten EHEC-Epidemie mit 2.987 Fällen von Durchfall, 855 HUS- und 53 Todesfällen.

Durch die Anwendung eines modernen genombasierten diagnostischen Verfahrens, des Next Generation Sequencings (NGS), konnten die Pathogene nicht nur zeitnah identifiziert werden, sondern spezifische diagnostische Tests zur Aufklärung epidemiologischer Zusammenhänge etabliert und damit entsprechende Maßnahmen zur Eindämmung eingeleitet werden. Die Entschlüsselung der Erregergenome erlaubte zusätzlich eine erste Risikobewertung für die deutsche Bevölkerung. International gibt es inzwischen vergleichbare Beispiele für den Nutzen einer genombasierten Charakterisierung neu auftretender Erreger.

Die Beispiele belegen eindrucksvoll, dass die Grundlage einer zukunftsfähigen Surveillance (definiert als Daten-Erfassung und Bewertung sowie Einleitung von Interventionsmaßnahmen) von Infektionserregern, und der damit verbundenen Risikobewertung, die eindeutige Identifizierung und Charakterisierung bestimmter Erregervarianten (z.B. mit erhöhter Virulenz oder Resistenz) und die schnelle spezifische Detektion von Ausbrüchen sind. Nur die verlässliche Abgrenzung bekannter Pathogene von Ausbruchsisolaten ermöglicht eine effiziente Quellensuche, die Aufklärung von Übertragungswegen und letztlich optimierte Präventionsmaßnahmen und Kontrollprogramme.

Molekulare Typisierungsmethoden auf Genomebene werden daher seit Jahren genutzt um gepaart mit infektionsepidemiologischen Daten die Früherkennung von Ausbrüchen zu verbessern. Die unzweifelhaft beste Methode der genombasierten Typisierung ist aufgrund der hohen Reproduzierbarkeit und Detailtiefe das NGS, welches dank der rasanten technischen Entwicklung kostengünstig das gesamte Genom eines Infektionserregers entschlüsseln kann („whole genome sequencing“; WGS) und nicht - wie herkömmliche molekulare Typisierungsmethoden - nur wenige kleine Ausschnitte des Erregergenoms betrachtet. Diese vollkommen neue Dimension ermöglicht die eindeutige Identifizierung von Infektionserregern und Erregervarianten, das Auffinden neuer Erreger (Metagenom-Analyse) sowie eine effektive Zuordnung zu biologischen Eigenschaften der Erregervarianten mit einer einzigen und universellen Methode. Dies gilt aufgrund der relativ kleinen Genomgröße insbesondere für bakterielle und virale Infektionserreger, aber auch für Parasiten. Das NGS stellt somit die einzige und beste Methode für die molekulare Surveillance aller Infektionserreger mit einem Verfahren dar („one disruptive technology“). Die Kenntnis des Vollgenoms erlaubt spezielle pathobiologische Eigenschaften der Erreger zu identifizieren, wie z.B. das Virulenzpotential, die Übertragungsfähigkeit oder die Antibiotikaresistenz. Mit der NGS-basierten Genomanalyse steht somit eine einzige zentrale Methode für eine innovative zukunftsfähige Surveillance von Infektionserregern in einem schlagkräftigen Gesundheitssystem zur Verfügung. Daher favorisieren auch internationale Entscheidungsträger wie z.B. EC¹, ECDC² und EFSA³ mit Nachdruck die weitere Optimierung und Anwendung dieser Technologie.

Während andere Länder den gesundheitspolitischen Nutzen der NGS-Technologie bereits erkannt haben und durch massive nationale Förderungen gezielt die fachlichen und technischen Möglichkeiten heranbilden („capacity building“), die ihnen zukünftig den flächendeckenden Einsatz einer NGS-basierten Typisierung ermöglichen, ist dies in Deutschland nicht der Fall. Hier werden lediglich punktuell Projekte ohne signifikante Vernetzung gefördert, teils durch deutsche Fördermaßnahmen, mehrheitlich jedoch durch Integration in internationale Verbünde (z.B. EU FP7 PathoNGenTrace, EMPIRE, ERA-Net EpiSeq). Eine koordinierte deutsche Förderung für NGS-basierte Verfahren der Erregeridentifizierung, Charakterisierung und deren

¹ Vision paper on the development of data bases for molecular testing of foodborne pathogens in view of outbreak preparedness (http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/salmonella/index_en.htm)

² Report from the ECDC technical consultation on harnessing genomics for epidemiological surveillance

³ Scientific opinion, EFSA Journal 2013;11:3502 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3502.htm>)

Surveillance existiert nicht. Obwohl Deutschland in den letzten Jahren in Randbereiche der hier beschriebenen Fragestellung investiert hat (z.B. „Bioinformatik“, „Big data“), fehlt die konkrete Förderung der Erhebung und Nutzung NGS-basierter Daten zur Identifizierung und Typisierung von Infektionserregern.

Dies hat bereits zu einem erheblichen Standortnachteil geführt, der langfristig bedeutet, dass Deutschland in diesem wichtigen Bereich international kein kompetenter Partner sein wird, somit als Innovationsstandort im Bereich NGS ausgegrenzt wird, und folglich den Anschluss an die Weltspitze verliert. So gehen Deutschland technische und intellektuelle Kapazitäten verloren ("brain drain"), Daten für Deutschland werden ggf. im Ausland generiert und gespeichert. Eine effiziente Nutzung der technischen Möglichkeiten zur frühzeitigen Erkennung epidemischer Gefahren in Deutschland ist dann nicht möglich.

Derzeit sind das Vereinigte Königreich (Genome England⁴), Kanada (Genome Canada⁵), Dänemark (Center for Genomic Epidemiology⁶) und die Vereinigten Staaten (FDA Genome Trackr Network⁷, 100K Foodborne Pathogen Genome Project⁸) in hier führend. Im Licht der genannten Beispiele EHEC und Schmallenberg Virus, bei denen Deutschland zwei entscheidende Beiträge zum „proof of principle“ der Anwendung von NGS geleistet hat, ist diese Entwicklung besonders bedauernd. Vor dem Hintergrund, dass jedes Jahr neue - zumeist zoonotische - Erreger entdeckt werden, ist es aber essentiell, das notwendige Know-how zu deren Identifizierung und Charakterisierung in Deutschland zu besitzen und weiterzuentwickeln.

Um Deutschland in diesem gesundheitspolitisch essentiellen Bereich in die Lage zu versetzen, die technischen Möglichkeiten mit höchstem Wirkungsgrad zum Schutz der deutschen Bevölkerung einzusetzen, schlagen wir die Fördermaßnahme 200KMG (200.000 Microbial Genomes) vor. Sie hat zum Ziel 200.000 Genome bakterieller und viraler Infektionserreger zu entschlüsseln sowie automatisierte bioinformatische Analysen zu etablieren um die Routineanwendung von NGS im Public Health-Sektor zu ermöglichen.

Die Fördermaßnahme sollte unter dem „One Health“-Aspekt Expertisen aus der Human- und Tiermedizin sowie Lebensmittelhygiene aus universitären und außeruniversitären Bereichen sowie der Ressortforschung. Zusätzlich sollten transsektorale Expertisen aus Bioinformatik, Infektionsepidemiologie und Gesundheitsökonomie vereint werden. Nur so ist gewährleistet, dass die Daten der Infektionserreger zwingend in den Kontext infektionsepidemiologischer Daten über die Patienten einfließen und somit bei der Surveillance direkte Auswirkungen auf das Patientenmanagement haben. Einzelaspekte von Förderungen sollten auf prospektive NGS-Datenerhebung bei ausgewählten bedeutsamen Infektionserregern, gesundheitsökonomische Bewertung und Standardisierung von NGS (QC, QA, SOP, etc.) und schließlich auf anwenderfreundliche und automatisierte Bioinformatiklösungen fokussieren, um einen transsektoralen Vergleich von Daten (gemeinsame Nomenklatur und definierte Schnittstellen) zu ermöglichen.

Autoren: Thomas Alter (Institut für Lebensmittelhygiene, FU Berlin), Bernd Appel (Bundesinstitut für Risikobewertung), Martin Beer (Friedrich-Loeffler-Institut), Dag Harmsen (Universitätsklinikum Münster), Helge Karch (Institut für Hygiene, Universitätsklinikum Münster), Burkhard Malorny (Bundesinstitut für Risikobewertung), Alexander Mellmann (Institut für Hygiene, Universitätsklinikum Münster), Stefan Niemann (Forschungszentrum Borstel), Andreas Nitsche (Robert Koch-Institut), Ulrich Nübel (Robert Koch-Institut), Torsten Semmler (Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, FU Berlin), Eckhard Strauch (Bundesinstitut für Risikobewertung), Sebastian Suerbaum (Medizinische Hochschule Hannover), Lothar H. Wieler (Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, FU Berlin)

⁴ <http://www.genomicsengland.co.uk>;

⁵ <http://www.genomecanada.ca>

⁶ <http://www.fda.gov/Food/FoodScienceResearch/WholeGenomeSequencingProgramWGS/ucm363134.htm#tracr>

⁷ <http://100kgenome.vetmed.ucdavis.edu>

⁸ <http://www.genomicepidemiology.org>