

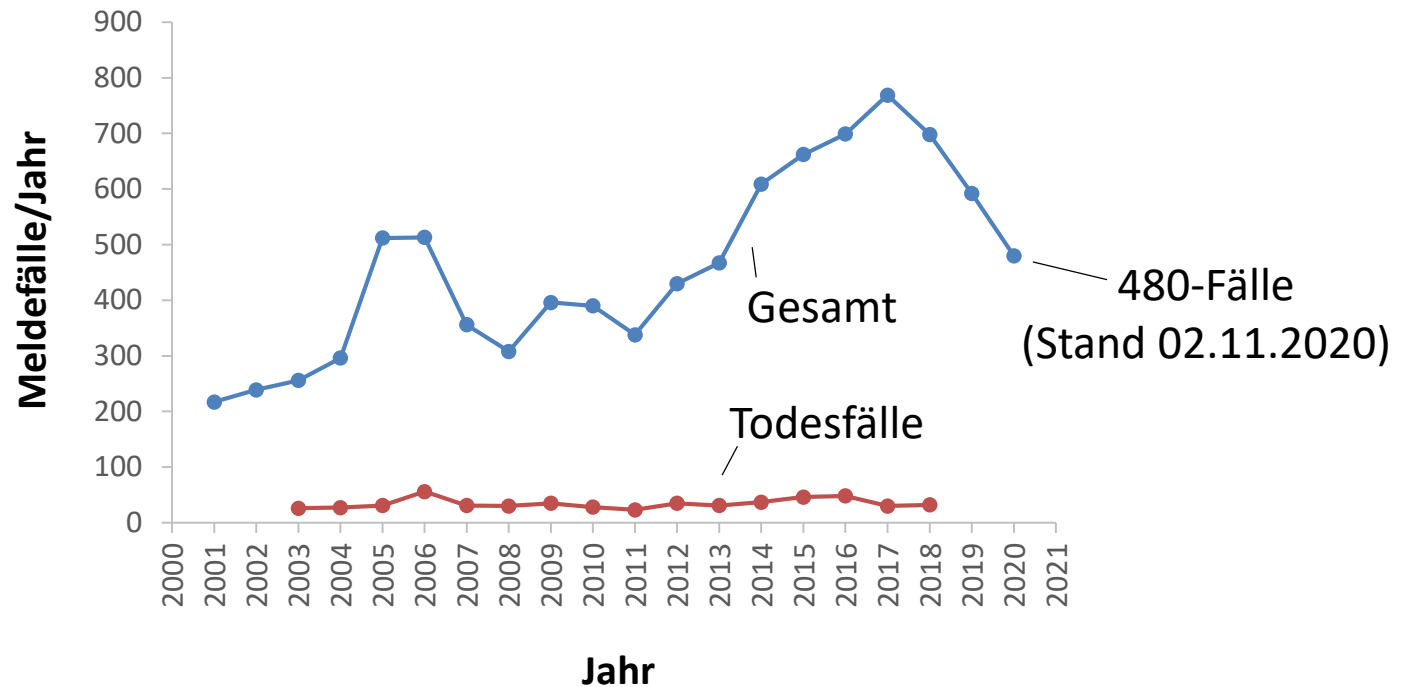
Integrierte Molekulare Surveillance der Listeriose in Deutschland

PD Dr. Sven Halbedel
Fachgebiet 11 & Konsiliarlabor für Listerien
Robert Koch-Institut



Listeriose in Deutschland

■ Meldezahlen

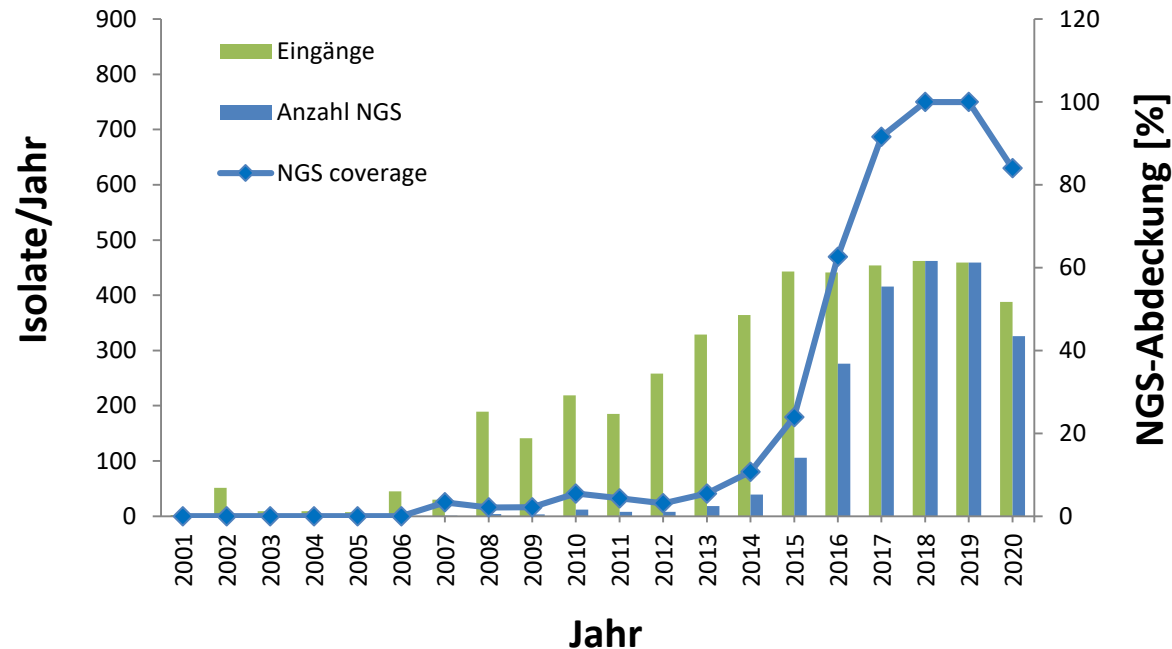


- 250-770 Fälle/Jahr in Deutschland (Unterschätzung)
- Letalität ~7% (Unterschätzung)
- Inzidenz derzeit: 0,7/100.000 Einwohner, Trend: steigend



Das Konsiliarlabor für Listerien (FG11, RKI)

■ Einsendezahlen



- Isolate aus 60-80% aller Meldefälle gelangen ans KL *Listeria*
- Seit 2018: Vollständige Umstellung der Listeriose-Surveillance auf NGS
- Hohe Erfassungsrate einzigartig unter den meldepflichtigen bakteriellen GI-Erregern



Integrierte Molekulare Surveillance

- Zur Identifikation von Listerioseausbrüchen und Transmissionswegen

Mikrobiologischer genetischer Fingerabdruck (KL *Listeria*, FG11 RKI):

- Identifikation von Isolaten/Patienten gleichen NGS-Subtyps (Cluster)

ROBERT KOCH INSTITUT



Patienten-Interviews (FG35, RKI):

- Identifikation von Gemeinsamkeiten im Lebensmittelkonsum

ROBERT KOCH INSTITUT



Lebensmittelbehörden (NRZ *Listeria* BfR und andere)

- Beprobung von Lebensmitteln + NGS von Lebensmittelisolaten



Genomsequenzvergleiche (KL/NRZ *Listeria*)

- Sind klinische und Lebensmittelisolate identisch?

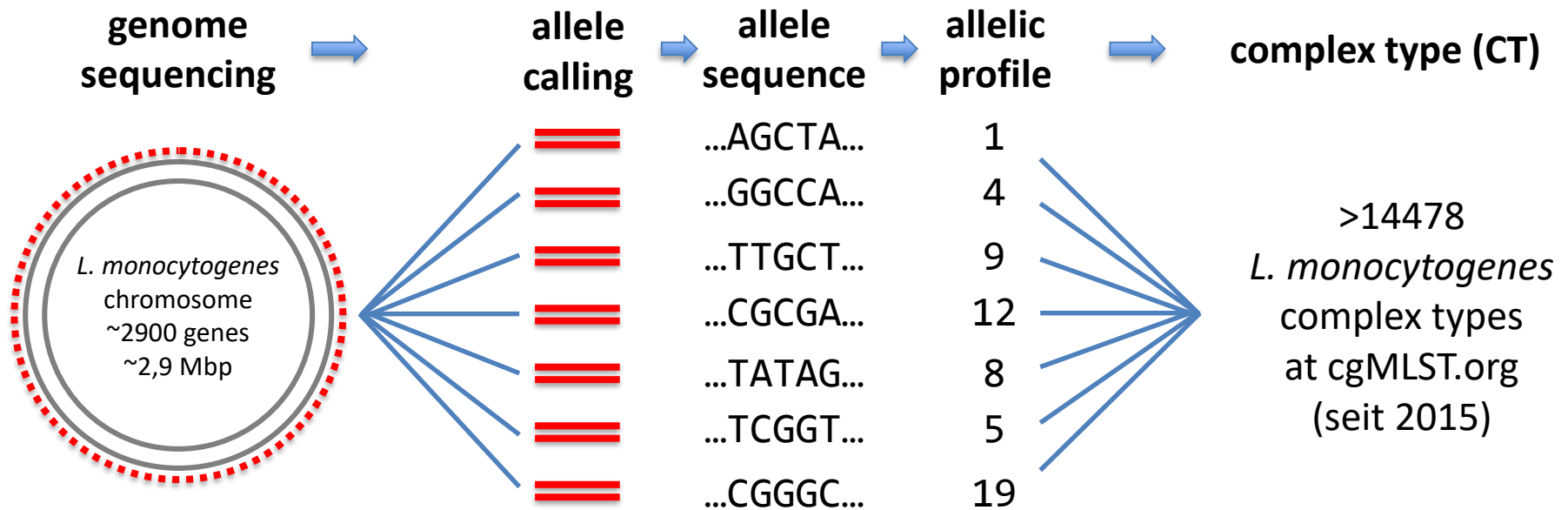
Intervention





Clustererkennung bei *L. monocytogenes*-Isolaten durch cgMLST

- **core genome** Σ aller Gene, die in allen Isolaten einer Spezies vorkommen
 - 1701 von ca. 2900 genes (~60%) (*J Clin Microbiol.* 2015. 53:2869-2876)
- **MLST** **multi locus sequence typing**



SeqSphere+ (Ridom, Münster)



Analyse der Populationsstruktur und Ermittlung von Ausbrüchen

Sigma1

- 2014-2020:
~2200 sequenzierte
Genome klinischer
Lmo-Isolate aus D

- Minimal spanning tree
Methode zur Clusterdetektion

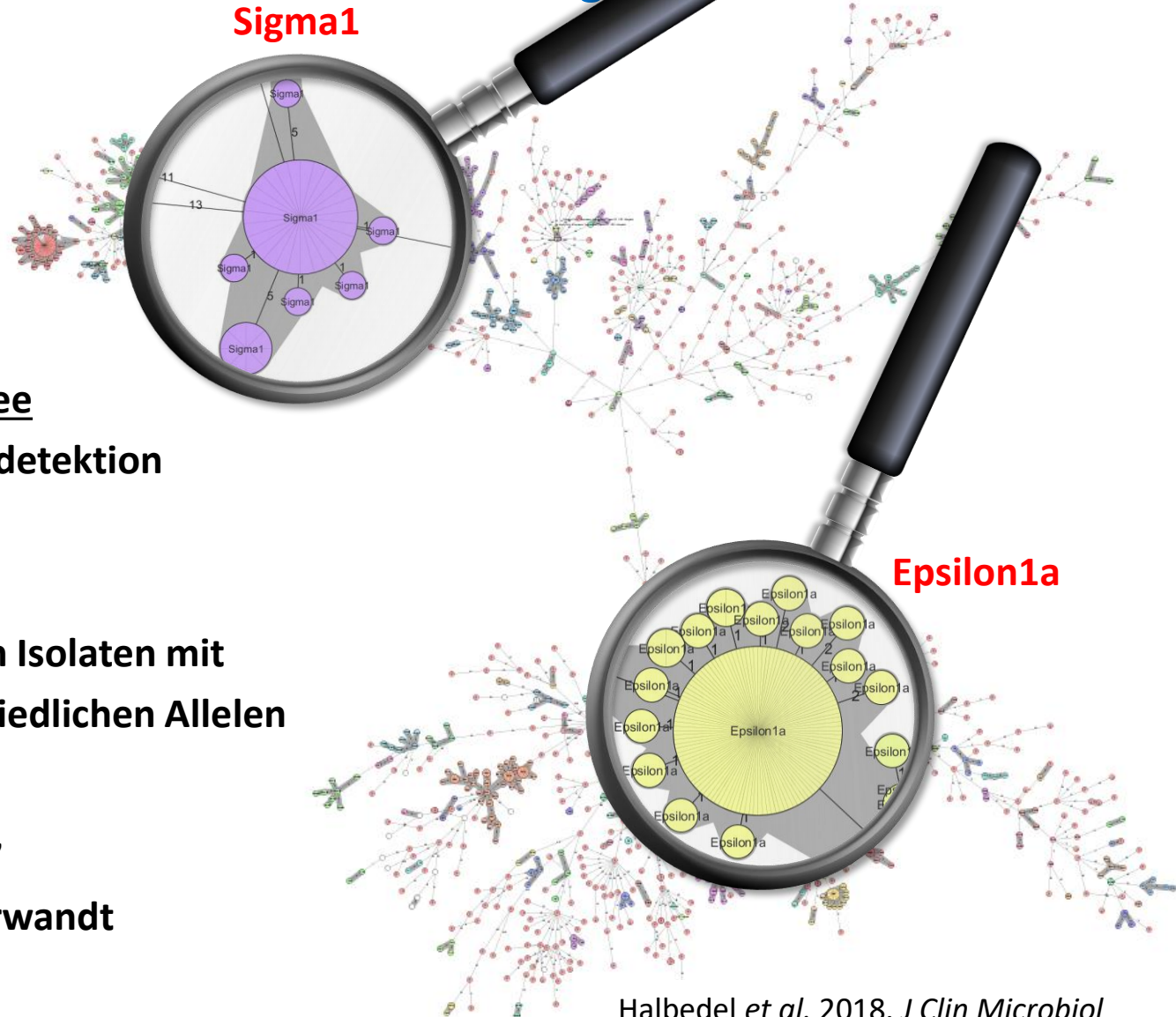
- Cluster = Gruppen von Isolaten mit
 ≤ 7 unterschiedlichen Allelen

0-7

verwandt

>7

nicht verwandt



Halbedel *et al.* 2018. *J Clin Microbiol*



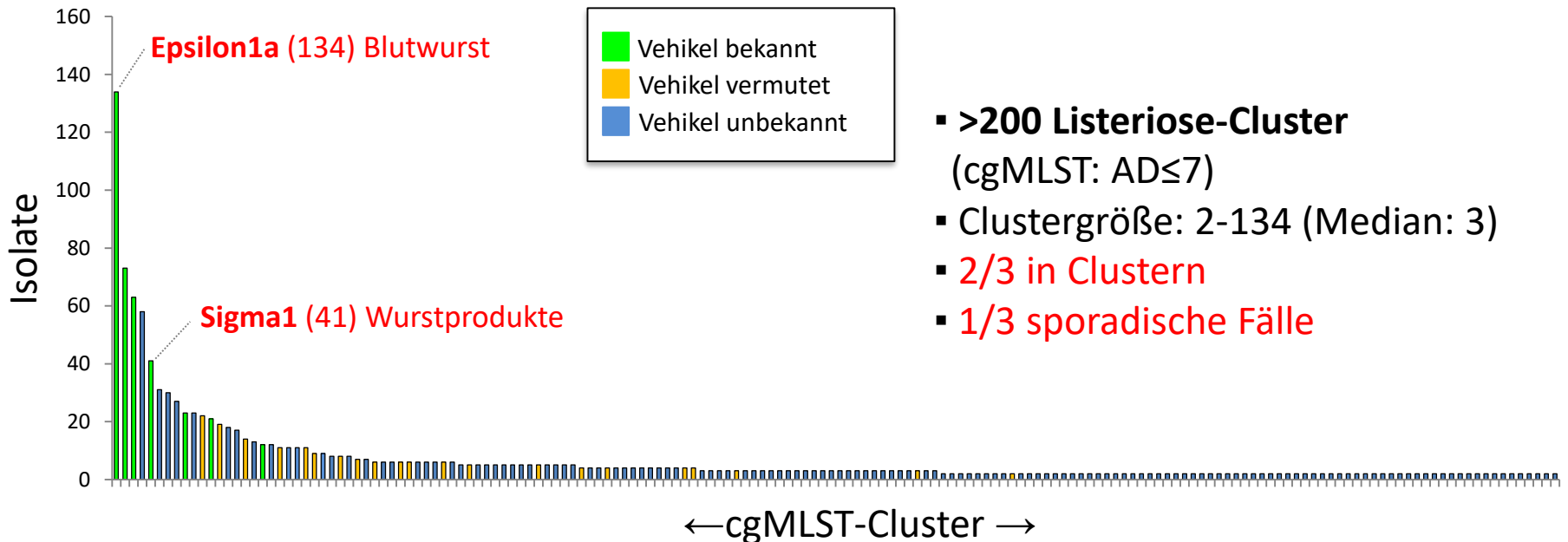
Analyse der Populationsstruktur und Ermittlung von Ausbrüchen

■ 2014-2020:

~2200 sequenzierte

Genome klinischer

Lmo-Isolate aus D



■ >200 Listeriose-Cluster

(cgMLST: $AD \leq 7$)

■ Clustergröße: 2-134 (Median: 3)

■ 2/3 in Clustern

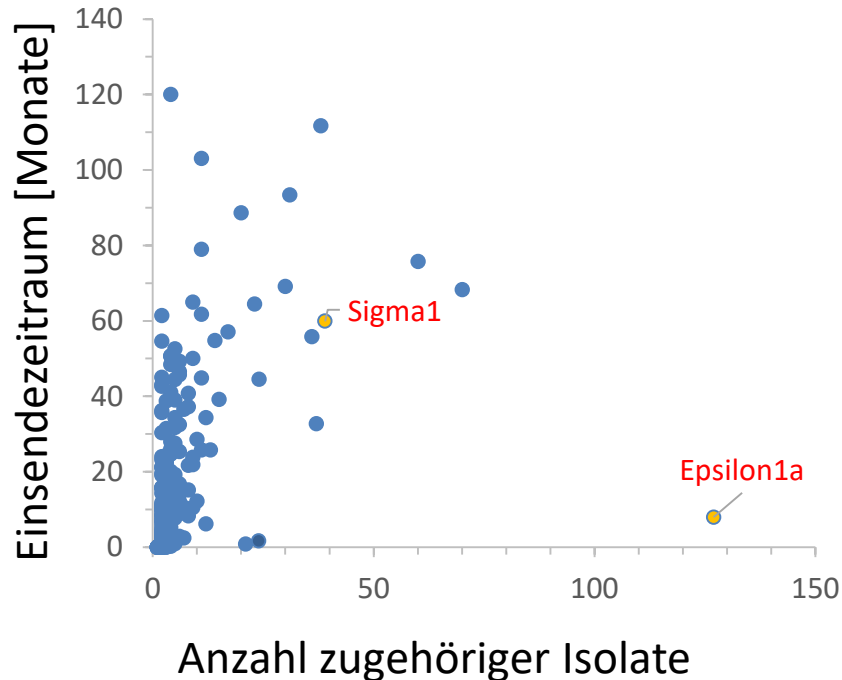
■ 1/3 sporadische Fälle

■ Senkung der Listeriose-Inzidenz durch frühzeitige Clustererkennung



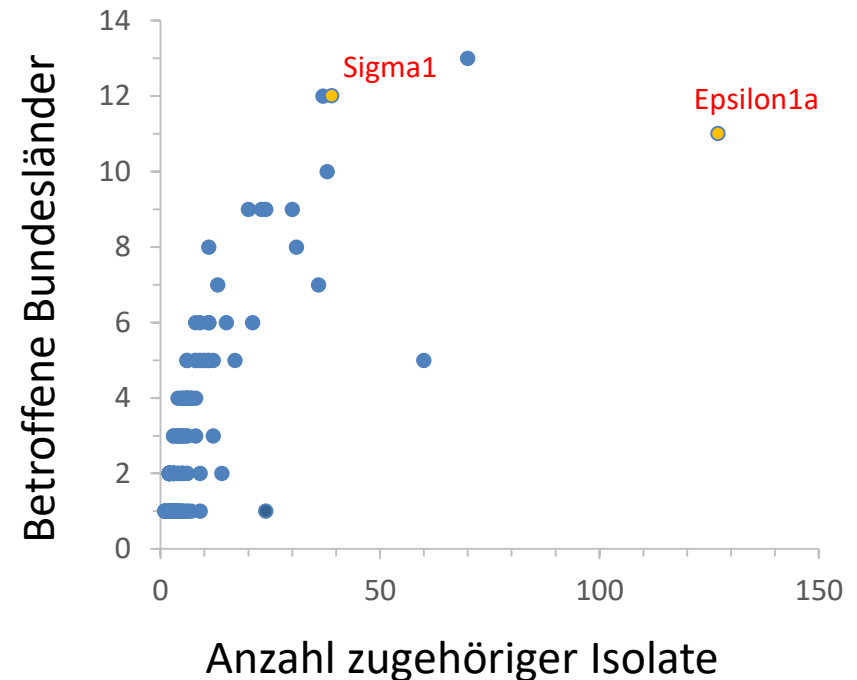
Merkmale von Listeriose-Clustern in Deutschland

- häufig protrahiert, selten fulminant



Dauer von Listeriose-Clustern:
1-120 Monate (Median: 10)

- Hälfte aller Cluster überregional (≥ 2 BL)



Geografische Verbreitung:
1-13 Bundesländer (Median: 2)



Ausbruch Epsilon1a, Deutschland 2018-2019

- 08/2018-04/2019

134 Isolate

112 Fälle

- Subtyp

IVb, ST6, CT4465/CT7353

- Hohe Klonalität

Alleldistanz:

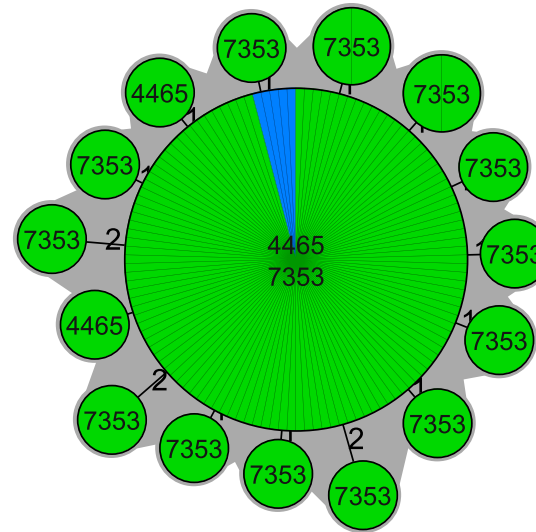
0-5 Allele (Median 0)

- Infektionsursache

Verzehr von Blutwurst

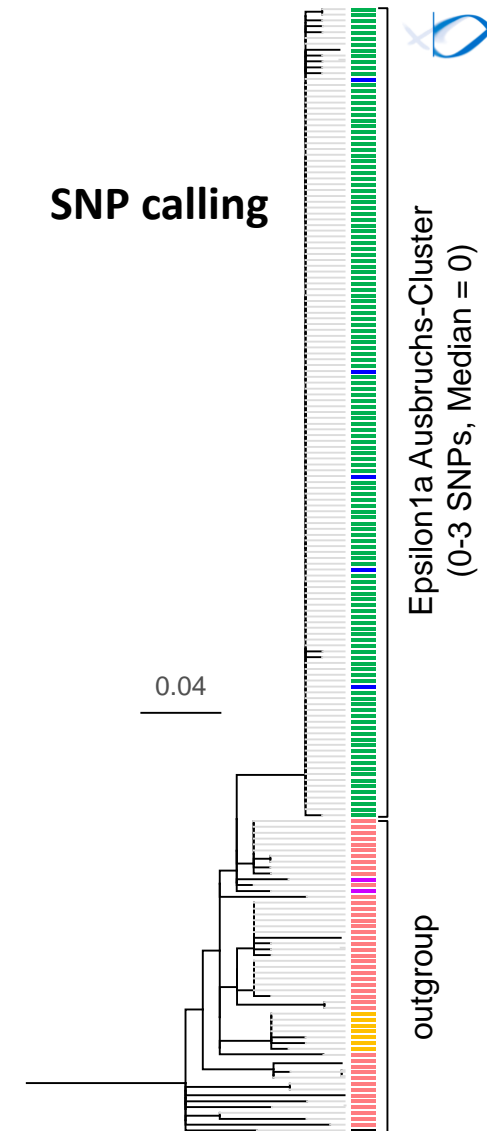
(Hersteller aus NRW)

cgMLST



- Epsilon1a klinische Isolate
- Epsilon1a Lebensmittelisolate

SNP calling



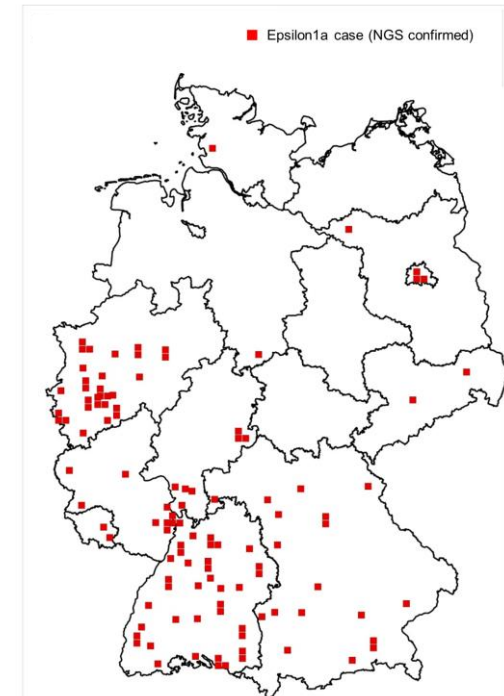
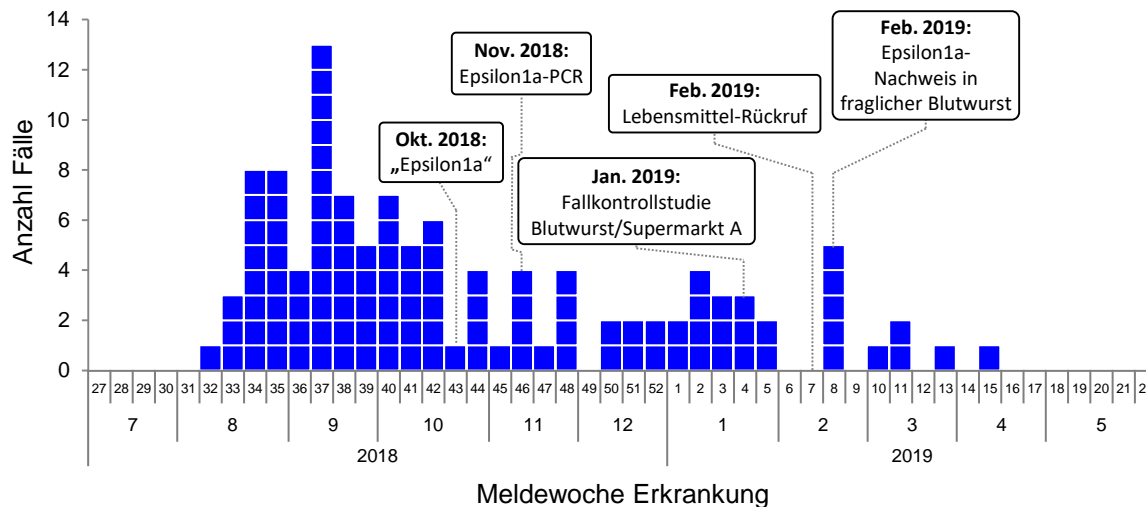
▪ Epsilon1a ist größter bekannter deutscher Listeriose-Ausbruch

Halbedel et al., 2020. *Emerg Infect Dis*



Ausbruch Epsilon1a, Deutschland 2018-2019

- fulminanter Ausbruch mit deutschlandweiten Fällen



▪ NGS-basierte Surveillance, Patienteninterviews und Abgleiche mit fraglichen Lebensmittel-Isolaten ermöglichten Beendigung des Ausbruchs



Ausbruch **Sigma1**, Deutschland 2014-2019

- 10/2014-07/2019

41 Isolate

39 Fälle

- Subtyp

IIa, ST8, CT2521

- Hohe Klonalität

Alleldistanz

0-10 (Median 1)

- Infektionsursache

Verzehr von Fleischwaren

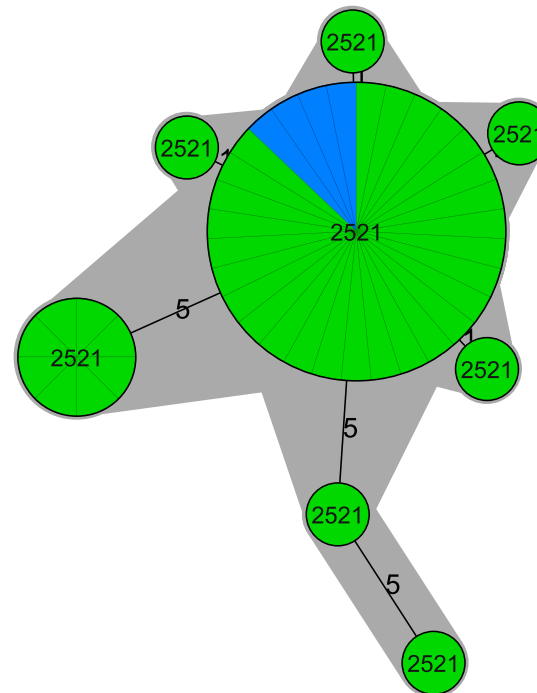
Hersteller in Hessen



WURST-ALARM NACH LISTERIEN-FUND

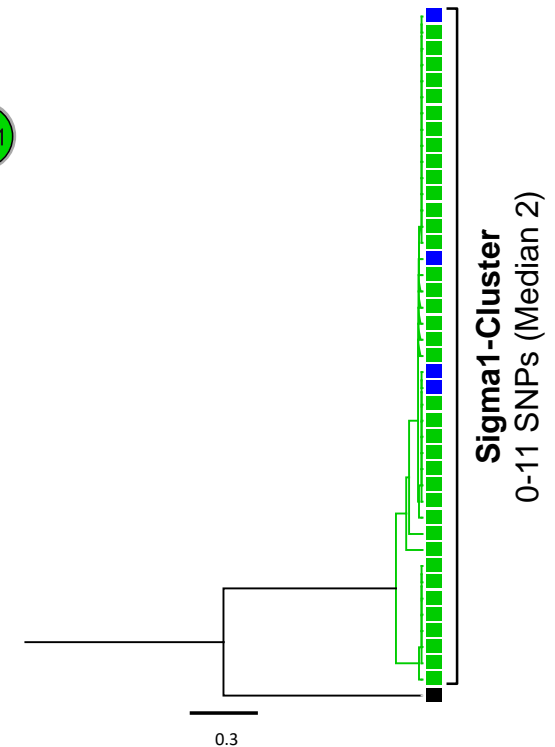
**Tödliche Bakterien in
der Salami**

cgMLST



- Sigma1 klinische Isolate
- Sigma1 Lebensmittelisolate

SNP calling

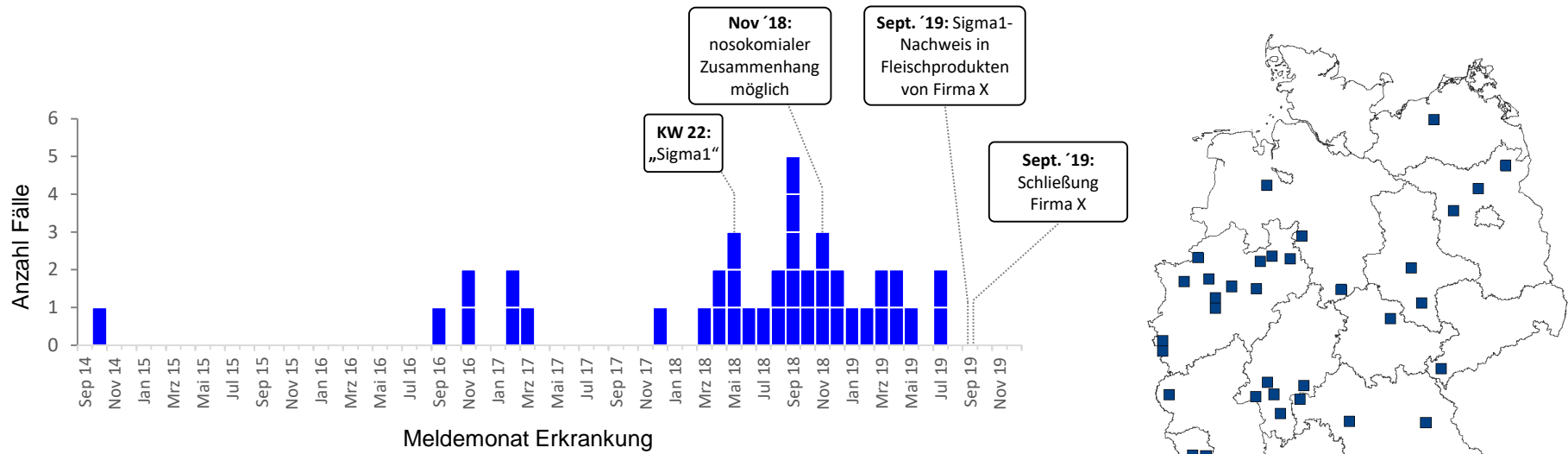


Lachmann, Halbedel *et al.*, 2020. *Clin Microbiol Infect*



Ausbruch **Sigma1**, Deutschland 2014-2019

- protrahierter Ausbruch mit nosokomialen Fällen deutschlandweit



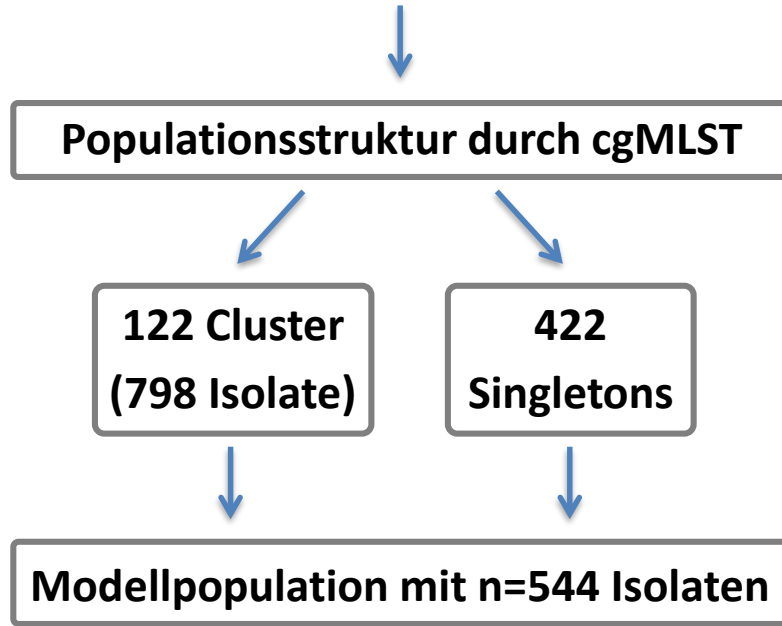
- Patienteninterviews ergaben keine Lebensmittelhypothese
- Jedoch häufig Aufenthalt in Gesundheitseinrichtungen im Vorfeld der Erkrankung

Molekulare Surveillance weist epidemiologischen Zusammenhang zwischen weitverteilten, scheinbar sporadischen Listeriosefällen nach

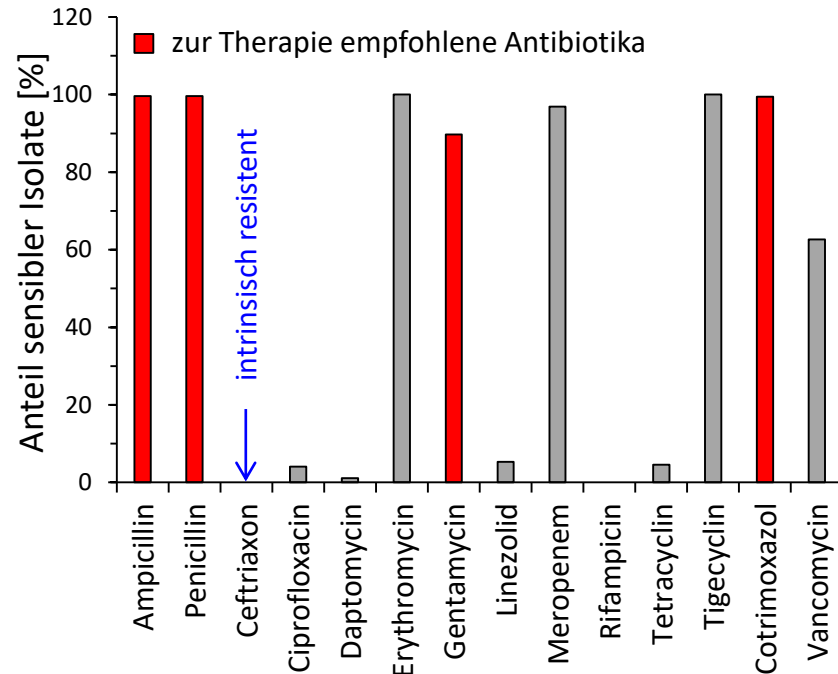
Populationsweite Testung der Antibiotikaempfindlichkeit

- 2009-2019

1220 Genome klinischer Isolate



- Anteil vollständig sensibler Isolate

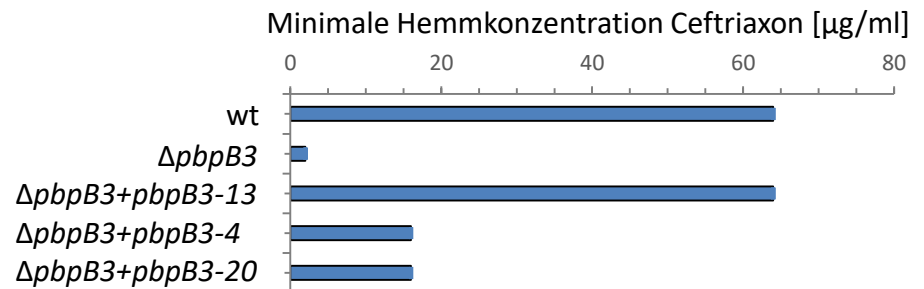
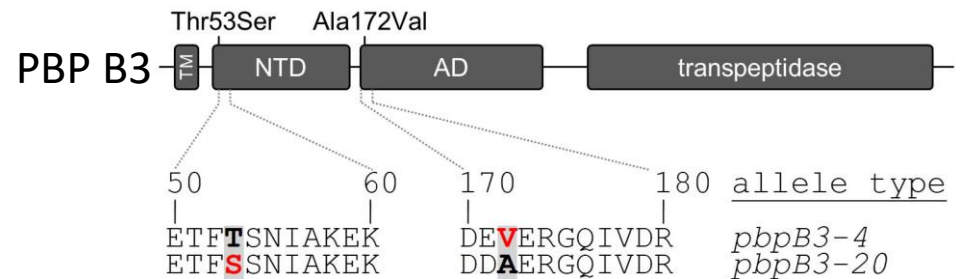
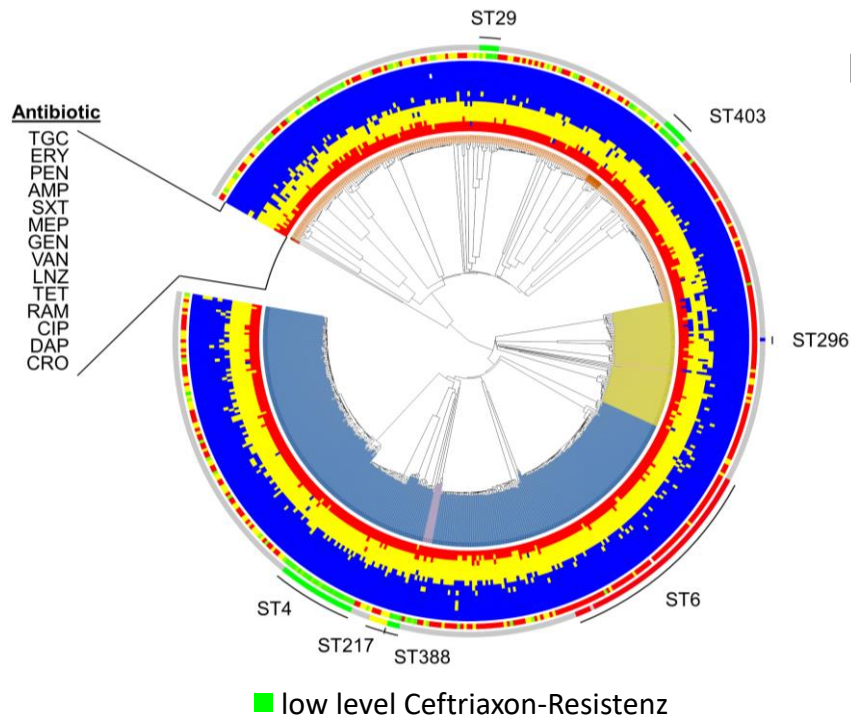


▪ Bei klinischen Isolaten derzeit keine Resistenzproblematik erkennbar



PBP B3 ist eine Determinante der Cephalosporinresistenz

- Ceftriaxon-Resistenzlevel variiert
- einzelne *pbpB3*-Allele sind ursächlich



■ **Molekulare Surveillance befördert populationsgenetische Untersuchungen**



Acknowledgements

- **FG11, RKI**

Simone Dumschat
 Martin A. Fischer
 Rita Prager
 Ute Strutz
 Ilona Wermuth
 Birgitt Hahn
 Monique Duwe
 Sabrina Wamp
 Sandra Simon
 Antje Flieger

- **FG35, RKI**

Hendrik Wilking
 Alexandra Holzer
 Raskit Lachmann
 Klaus Stark

- **FG13, RKI**

Stephan Fuchs
 Jennifer Bender

- **MF2, RKI**

Andrea Thürmer *et al.*

- **NRL, BfR**

Sylvia Kleta
 Stefanie Lüth
 Sascha Al Dahouk

- **AGES, Wien**

Steliana Huhulescu
 Ariane Pietzka
 Werner Ruppitsch
 Franz Allerberger

- **Primärlabore für die Stammeinsendungen**

