

Integrierte SARS-CoV-2-Infektionsketten- nachverfolgung und Clusterdetektion durch Echtzeitsequenzierung und Contact Tracing

Alexander Dilthey

Institute für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Keine Interessenkonflikte

Genom-Sequenzierung spielt eine Schlüsselrolle in der SARS-CoV-2-Pandemie

Article

A new coronavirus associated with human respiratory disease in China

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>

Received: 7 January 2020

Accepted: 28 January 2020

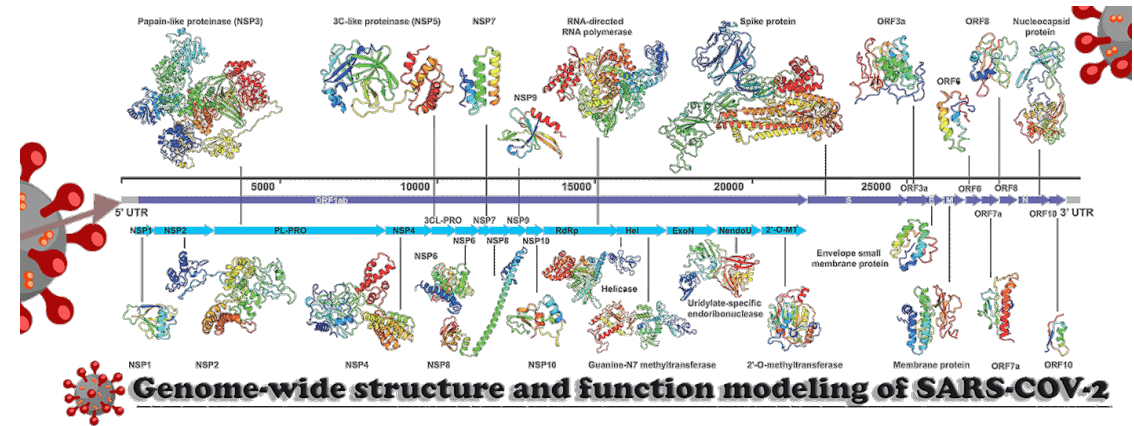
Published online: 3 February 2020

Open access

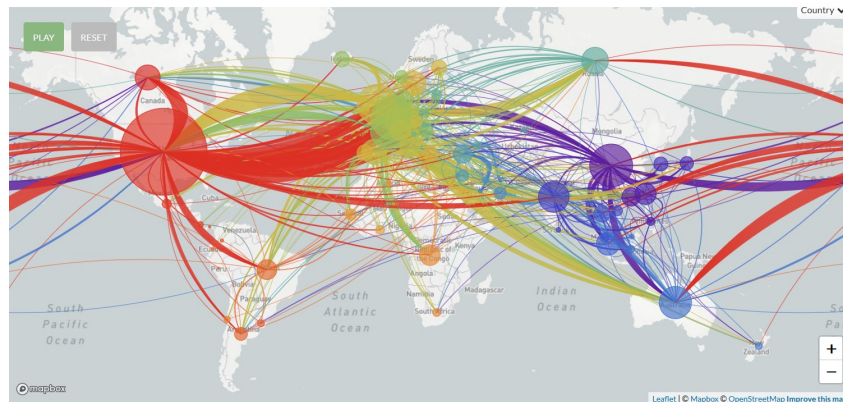
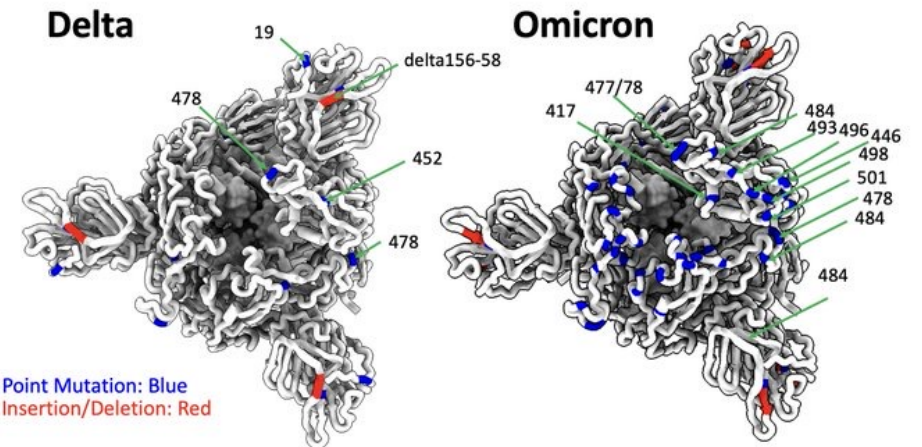
Check for updates

Fan Wu^{1,7}, Su Zhao^{2,7}, Bin Yu^{3,7}, Yan-Mei Chen^{1,7}, Wen Wang^{4,7}, Zhi-Gang Song^{1,7}, Yi Hu^{2,7}, Zhao-Wu Tao², Jun-Hua Tian³, Yuan-Yuan Pei¹, Ming-Li Yuan², Yu-Ling Zhang¹, Fa-Hui Dai¹, Yi Liu¹, Qi-Min Wang¹, Jiao-Jiao Zheng¹, Lin Xu¹, Edward C. Holmes^{1,5} & Yong-Zhen Zhang^{1,4,6}

Emerging infectious diseases, such as severe acute respiratory syndrome (SARS) and Zika virus disease, present a major threat to public health¹⁻³. Despite intense research efforts, how, when and where new diseases appear are still a source of considerable uncertainty. A severe respiratory disease was recently reported in Wuhan, Hubei



~30,000bp single-stranded RNA



Global Data Sharing



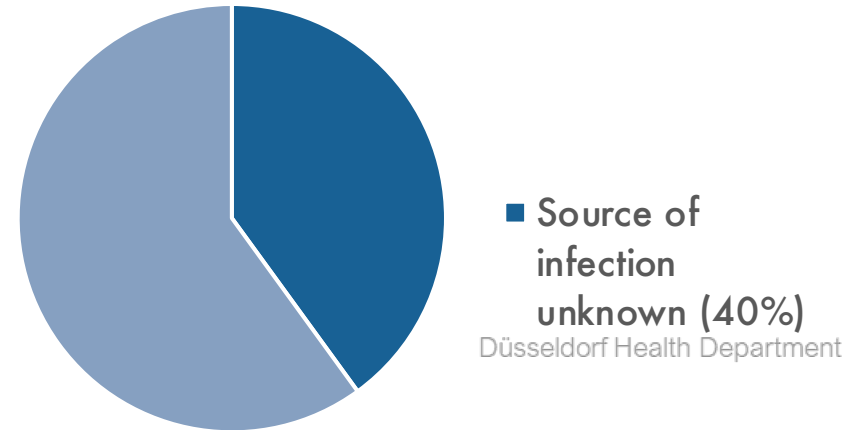
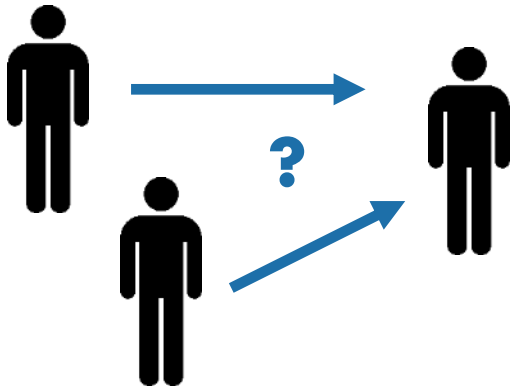
Ulrich Elling
@EllingUlrich

@EllingUlrich

<https://zhanglab.cmb.med.umich.edu>

COVID-19/

Wie gut verstehen wir, wie SARS-CoV-2 sich in der Bevölkerung ausbreitet?

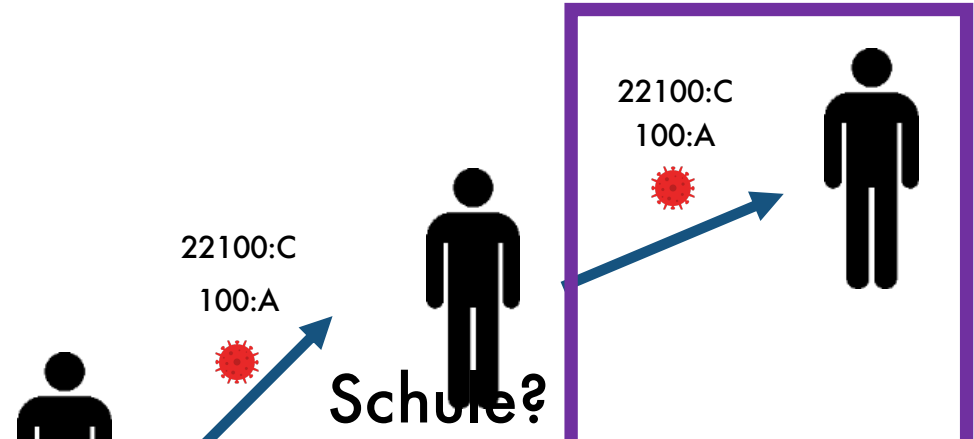


- Infektionskontexte / Infektionspräventionsstrategien
- Hotspot-Detektion / Infektionskettenunterbrechung
- (Daten für öffentliche Entscheidungsfindung)

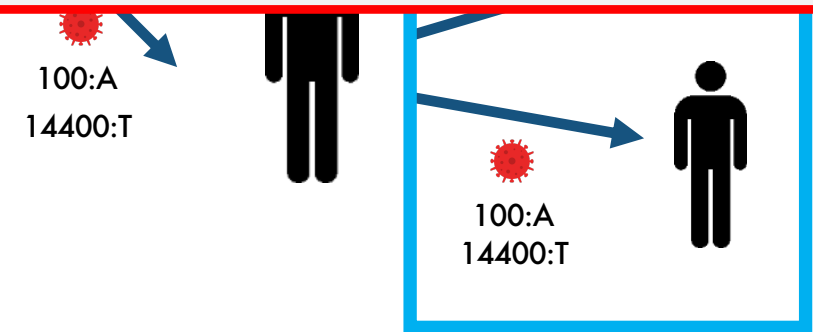
- Aerosole
- Kurze Kontakte, Kontakte mit Unbekannten
- Mehrere mögliche Infektionsquellen

Genomische Epidemiologie

Mutationen im viralen Genom

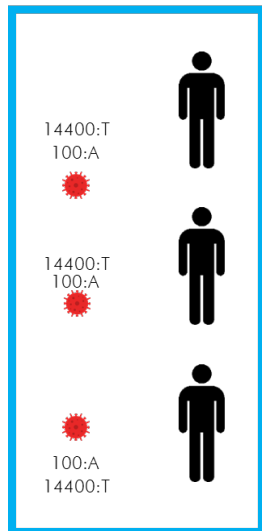
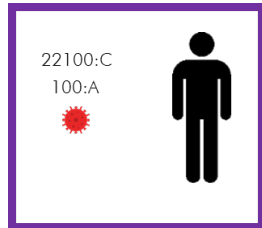


Entlang einer Übertragungskette:
1 - 2 Mutationen alle 2 - 4 Wochen



Zeit

Integrated Genomic Surveillance System Düsseldorf



Basis: Sequenzierung *möglichst* aller SARS-CoV-2-Fälle ($Ct < 32$) aus Düsseldorf.

1. Genomische Identifikation von potentiellen Infektionsclustern
2. Integration von Routine-Kontaktnachverfolgungsdaten (Gesundheitsamt)
3. Strukturierten Case-Interviews ("deep backward contact tracing"; Gesundheitsamt)

- "Integrated" = Genomik plus Epidemiologie
- "Sequencing first": Sequencing-based cluster discovery
- Monitoring (und ggf. Detektion) von VOCs als Zusatznutzen
- Team Effort: 2 HHU-Institute, Gesundheitsamt Düsseldorf, kommerzielle Labore. Gefördert u.a. durch das Land NRW

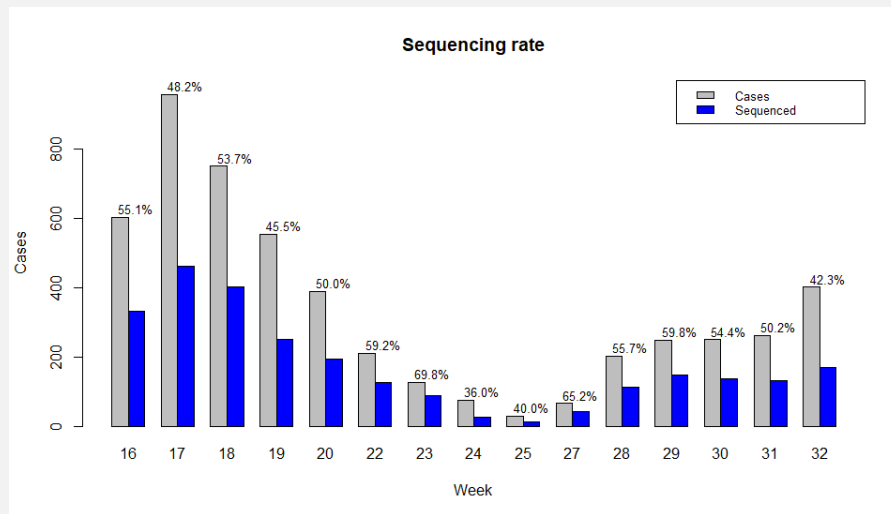
Implementierung durch „Real time“-Nanopore-Sequenzierung

→ Case coverage i.d.R.
50 – 60% pro Woche

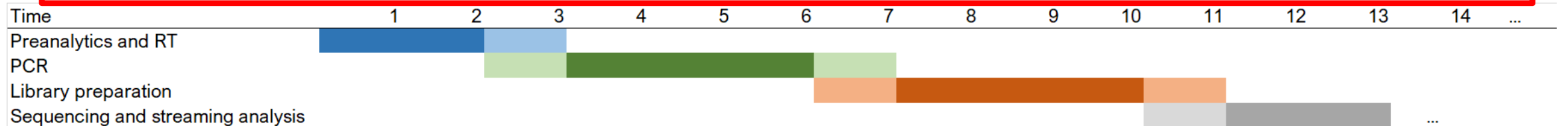
→ Median „Turnaround-
Time“:

63 Stunden

(Sample-Ankunft bis
Sequenz)



100% p
with



Das SARS-CoV-2 Genomics Dashboard Düsseldorf (<https://covgen.hhu.de>)

Please note: Due to elevated case numbers and resulting low capacities for our partner laboratories, the number of samples that are sequenced is low at the moment!

Live Feed

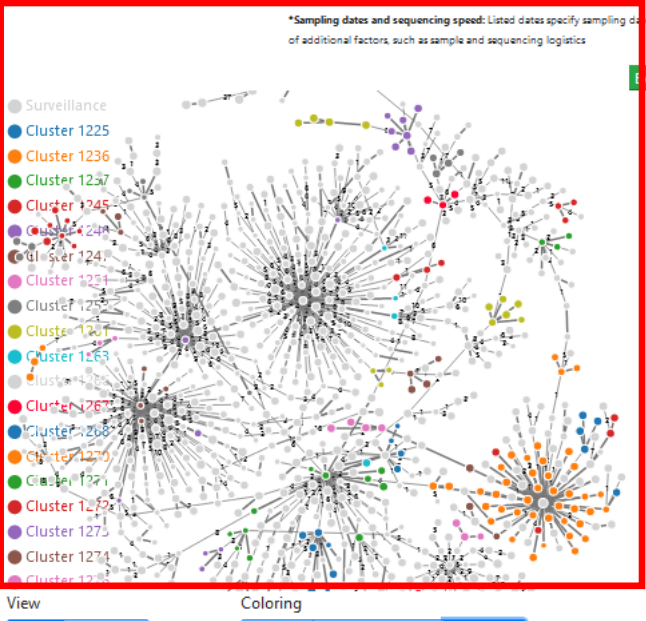
SARS-CoV-2 surveillance sequencing in Duesseldorf [last 28 days]

Distances last updated:
17.06.22, 06:52:01

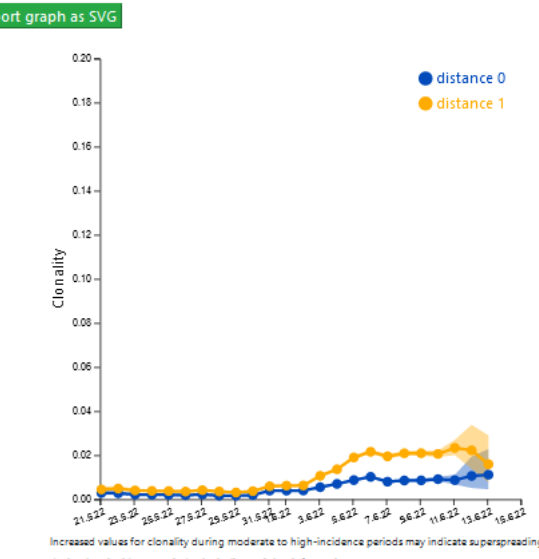
Sequences last updated:
17.06.22, 08:00:51

	Recent total*	13.06	12.06	11.06	10.06	09.06	08.06	07.06	06.06	05.06	04.06	03.06	02.06	01.06	31.05	30.05	29.05
Total Samples	1201	14	6	6	15	8	84	138	105	4	41	59	53	109	96	90	7
With Lineage Information	1172	14	6	6	15	8	65	133	105	4	40	59	52	108	95	89	7
B.1.1.7 (Alpha)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.1.351 (Beta)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P.1 (Gamma)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Delta	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.1.617.2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AY.*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Omicron	939	10	5	5	14	8	58	124	100	3	39	56	49	75	49	14	6
B.1.1.529	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BA.1*	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BA.2*	634	8	3	3	4	1	22	58	50	3	19	31	29	64	45	12	4
BA.3*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BA.4*	41	0	0	0	0	0	3	15	5	0	3	4	2	2	1	1	0
BA.5*	261	0	2	2	10	7	33	51	45	0	17	21	18	9	3	1	2

Genetische Cluster



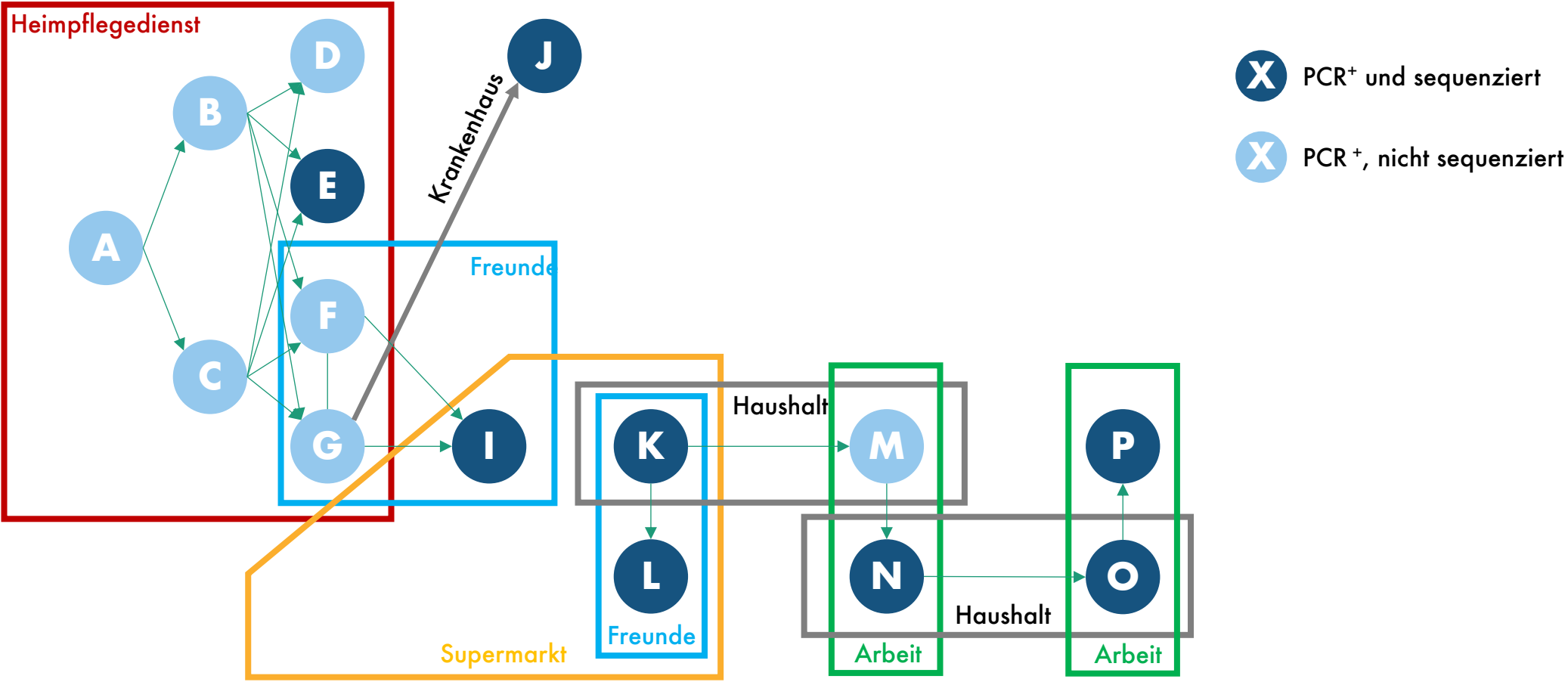
Aktuelle Variantendaten



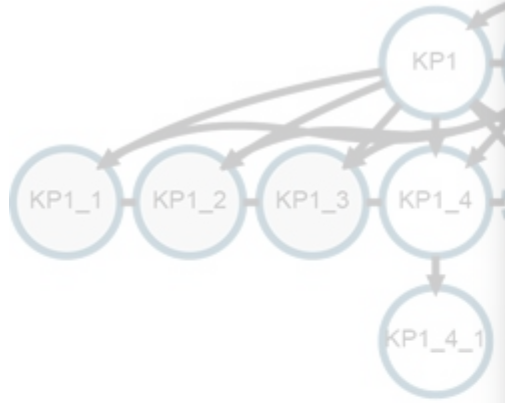
+ Interaktive Analysen



Beispiel I: Ungeimpftes Personal eines Heimpflegedienstes



Beispiel II: Ein/e



PCR-Test bei Einreise?

Zu viele Menschen

Stadt Düsseldorf räumt Kurze Straße und Freitreppe

20. Juni 2020 um 17:54 Uhr | Lesedauer: Eine Minute

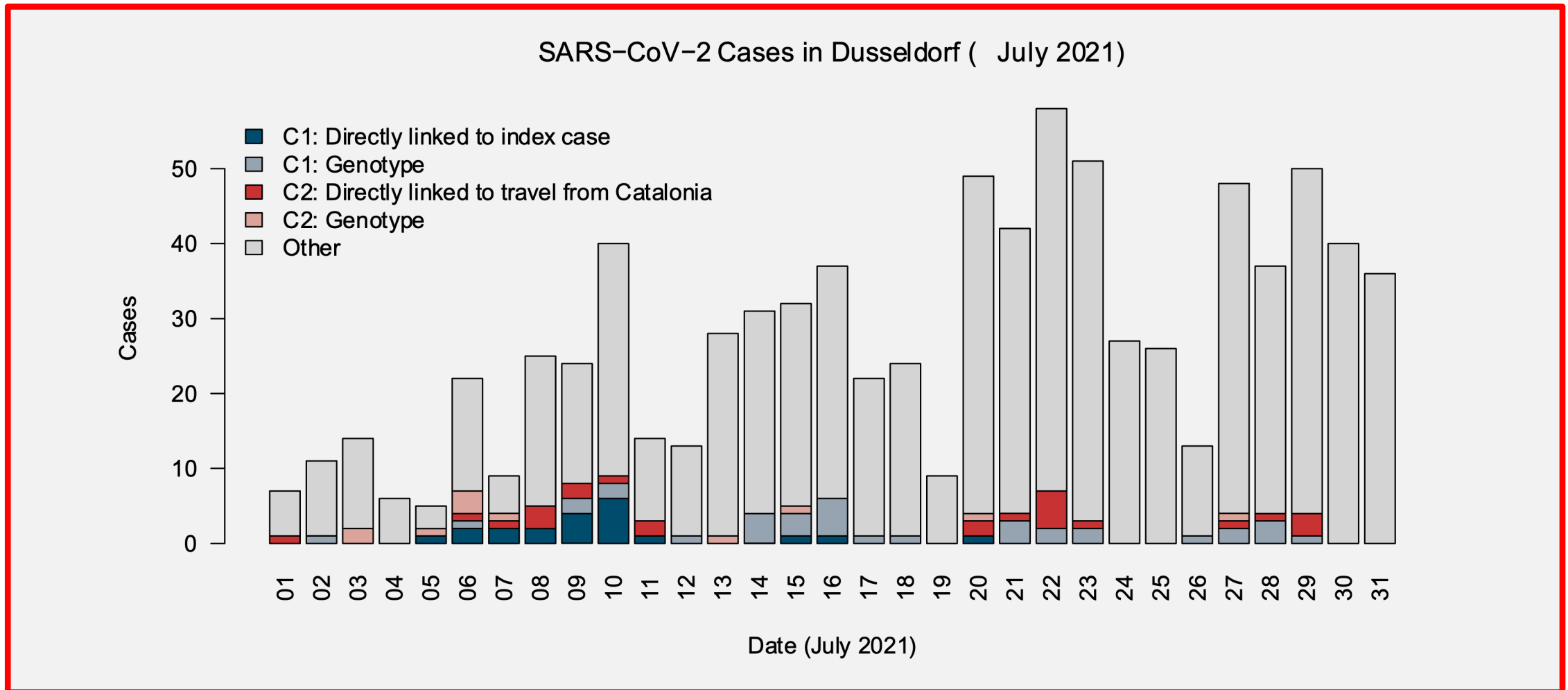


Polizisten und Passanten stehen in der Kurze Straße in Düsseldorf. Foto: Bernd Ahrens

Düsseldorf. Polizei und Ordnungsdienst der Stadt Düsseldorf haben am Freitagabend zwei beliebte Altstadtbereiche räumen müssen. Der Grund: Zu viele Menschen hielten sich nicht an die Mindestabstände.

Intensivierte Kontrollen

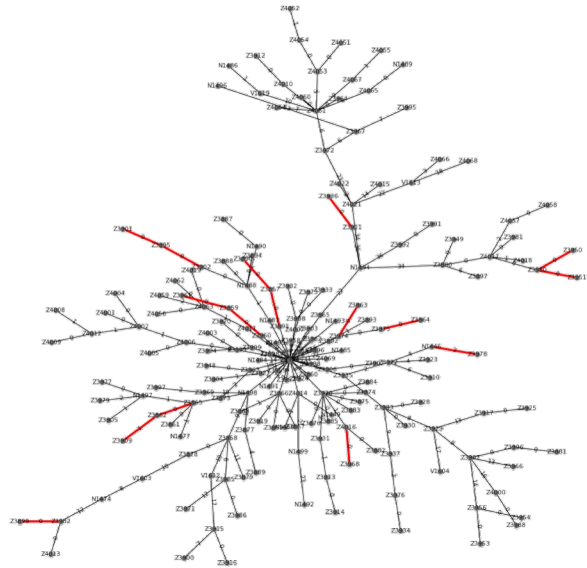
Beispiel III: Mehrere Reiserückkehrer und diffuse Verbreitung



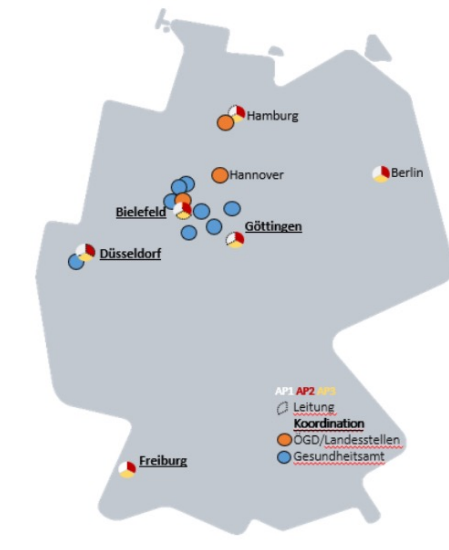
Mögliche Exposition in Düsseldorfer Altstadt

Offene Fragen und nächste Schritte

- Können wir Infektionskontexte noch umfassender analysieren?
- Ist dieses System auch auf z.B. Ausbruchsanalysen anwendbar?
- Wie lässt sich die Skalierbarkeit des Ansatzes erhöhen?



Volle retrospektive Datenanalyse



Entwicklung national anwendbarer Systeme



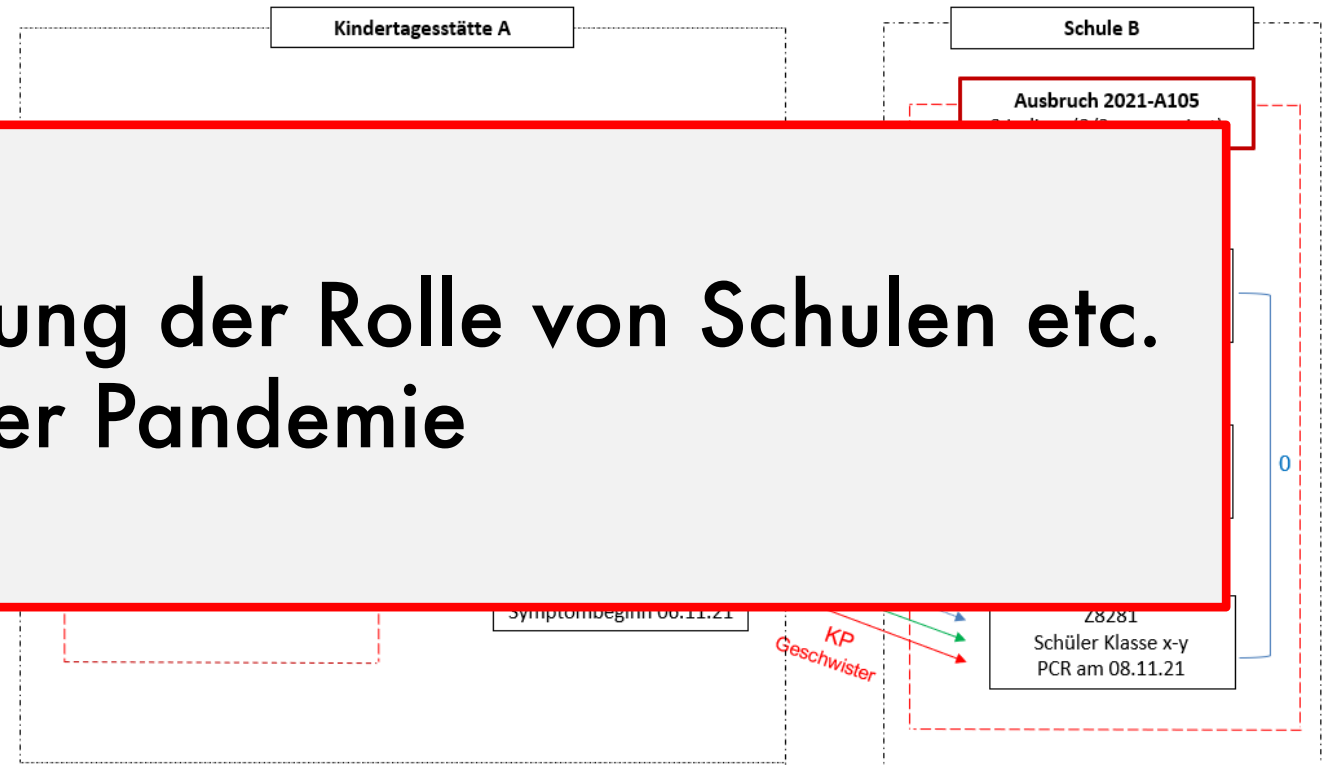
Volle retrospektive Datenanalyse

- Analyse aller vom GA Düsseldorf erfassten Ausbrüche
- Automatisierte Integration der KoNa-Daten

Analyse aller vom GA Düsseldorf erfassten Ausbrüche

Ausbr
Alten
Krank
Schul
Kinde
Gastr
Flüch

Verbesserte Einschätzung der Rolle von Schulen etc.
in der Pandemie

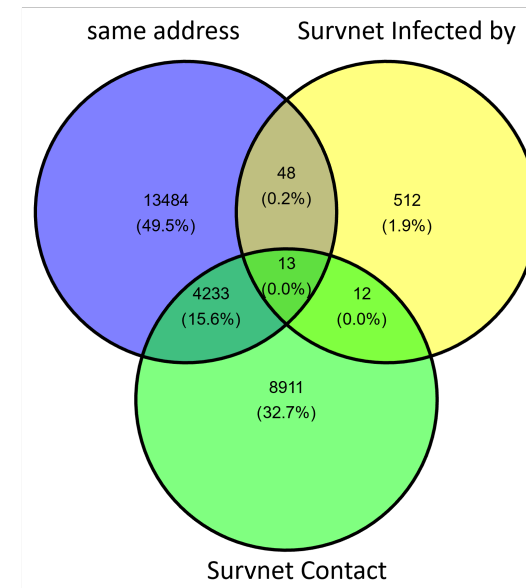
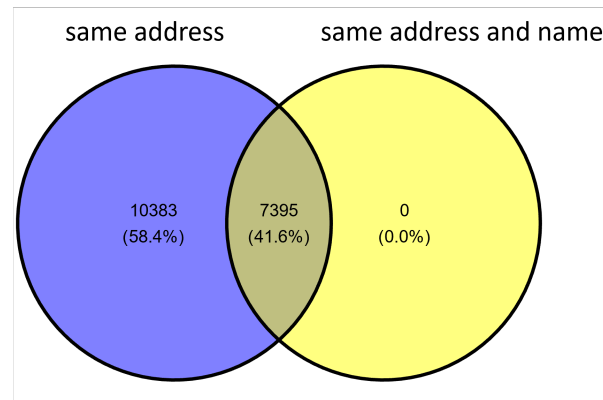


Legende:

- ↔ genetische Distanz
- dokumentierter Kontaktpersonenvorgang (Pfeilrichtung zur Kontaktperson)
- ↔ kein dokumentierter KP-Vorgang, jedoch dokumentierter gemeinsamer Kontext
- SN-Eintrag „mutmaßlich angesteckt bei“ (Pfeilrichtung zur mutmaßlich infizierten Person)
- - - Zugehörigkeit zu Ausbruch
- ⋯ Zugehörigkeit zur Einrichtung

Integration von KoNa- und Fall-Daten

	Total Freq (02-10.2021)	02-2021	03-2021	04-2021	05-2021	06-2021	07-2021	08-2021	09-2021	10-2021
sameAddress	17778	60.87%	39.05%	44.21%	45.00%	34.54%	34.23%	46.15%	46.21%	48.69%
sameAddressName	7395	10.67%	17.39%	18.72%	21.18%	23.65%	17.27%	20.16%	23.70%	17.61%
SurvnetInfectedBy	585	1.13%	2.14%	1.59%	2.29%	0.94%	2.25%	0.86%	1.57%	0.97%
SurvnetContact	13169	27.33%	41.42%	35.48%	31.53%	40.87%	46.25%	32.83%	28.52%	32.73%
Total	38927	3187	4394	8366	4462	854	1332	6390	5081	4861



KoNa- und Falldaten erklären genetische Cluster

Z4195
13.07.2021

Z3773
30.05.2021

Infektionskontext-Analyse der Verbindungen für
umfassende statistische Auswertungen

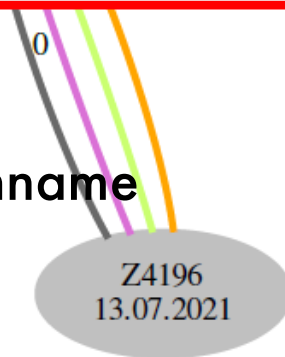


SurvNet-Kontaktperson

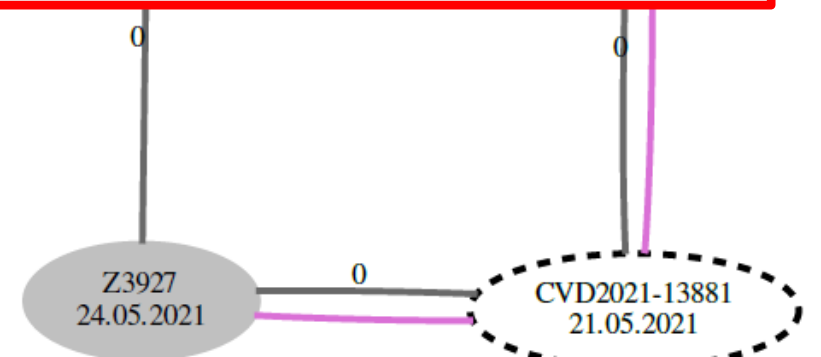
Gleiche Adresse

Gleiche Adresse + gleicher Nachname

Genetische Distanz



Cluster 161



Cluster 113

Netzwerk Universitätsmedizin (NUM)

GenSrv

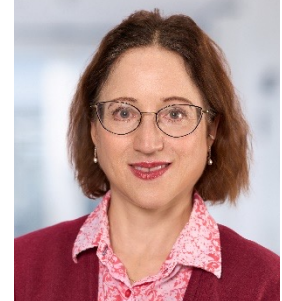
Infrastruktur für genomische Surveillance

- Sampling-Strategien
- Data Hub und interaktive Analysen
- Phänotypische Charakterisierung

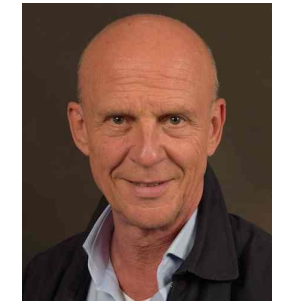
MolTra

Zusammenarbeit mit dem ÖGD

- Entwicklung von Best Practices und Empfehlungen
- Entwicklung von Tools zur Datenanalyse



Prof. Simone Scheihauer



Prof. Hajo Grundmann



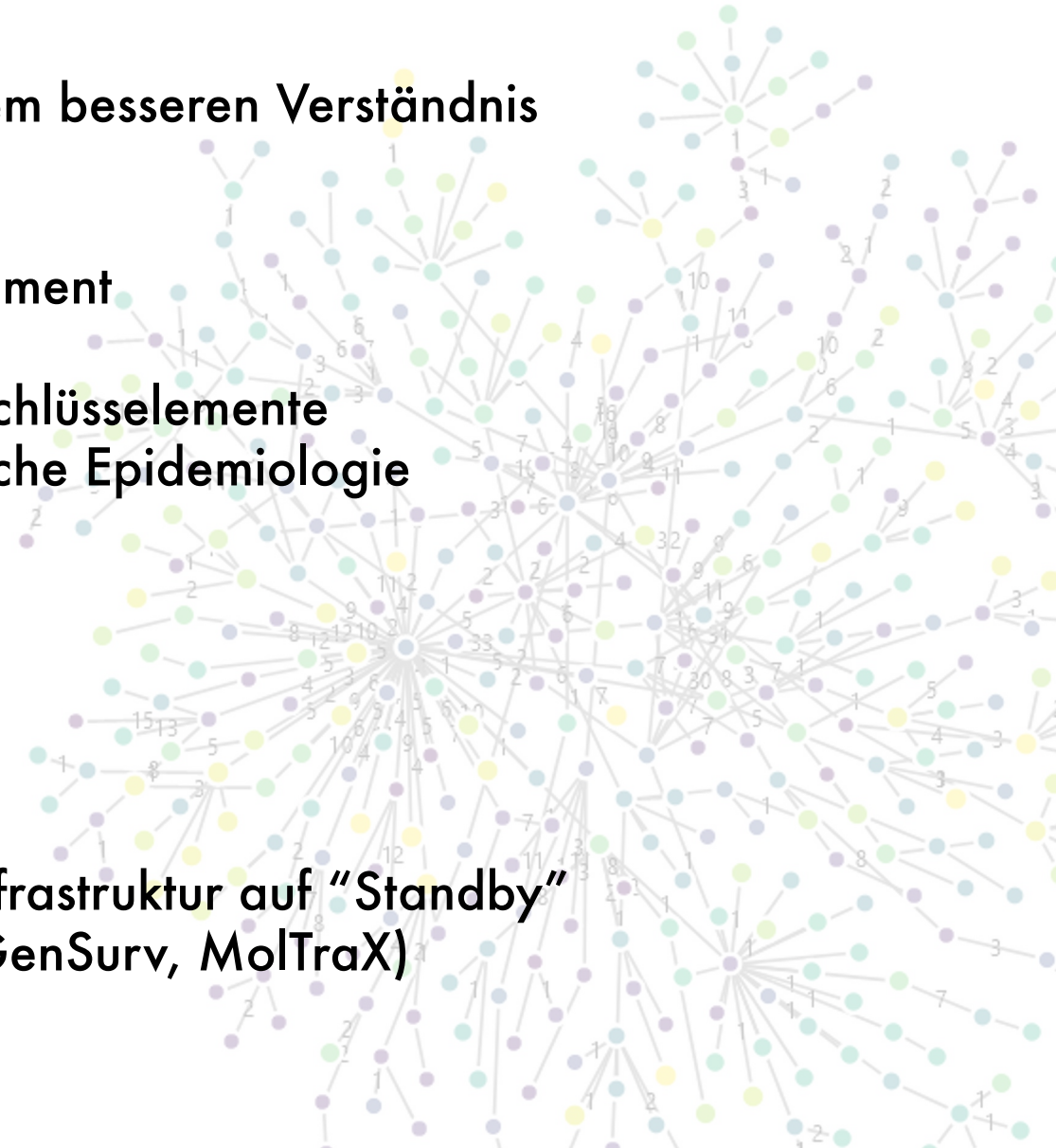
Prof. Claudia Hornberg

SARS-CoV-2-Datenanalyse-Dashboard für den ÖGD

- Dashboard für die Analyse von SARS-CoV-2-Sequenzierungsdaten
- Kostenfrei und benutzerfreundlich, für den ÖGD
- Import von Sequenzierungsdaten lokaler Ausbrüche
- Automatischer Import von RKI-Surveillance-Daten via IMS-ID als Background-Datensatz
- Visualisierung, Clusterdetektion, Minimum Spanning Trees
- Alle Daten verbleiben im Browser auf dem lokalen GA
- Bald online: <https://gensurv-ph.bi.denbi.de/>

Zusammenfassung

- Virale Genom-Sequenzierung ist ein Schlüssel zu einem besseren Verständnis von SARS-CoV-2 (und anderen Pathogenen)
- Konkreter Nutzen und Evidenz für Pandemie-Management
- Datenintegration und institutionelle Integration sind Schlüsselemente
 - Genomik plus Kontaktnachverfolgung und klassische Epidemiologie
 - "Public-private partnership"
 - Dashboards
- Bottom-Up; agiler Entwicklungsansatz
- Für die nächste Pandemie: "Genomic surveillance"-Infrastruktur auf "Standby"
(Netzwerk Universitätsmedizin / NUM, PREPARED, GenSurv, MolTraX)



Acknowledgements (I)

- **Gesundheitsamt der Stadt Düsseldorf**
- **Zotz | Klimas and Medizinische Laboratorien Düsseldorf**

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



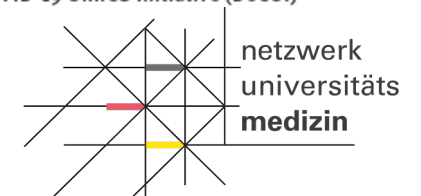
Characterization of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection Clusters Based on Integrated Genomic Surveillance, Outbreak Analysis and Contact Tracing in an Urban Setting

Andreas Walker,^{1,a} Torsten Houwaart,^{2,a} Patrick Finzer,^{2,3,a} Lutz Ehlikes,^{4,a} Alona Tyshaieva,² Maximilian Damagnez,¹ Daniel Strelow,² Ashley Duplessis,¹ Jessica Nicolai,² Tobias Wienemann,² Teresa Tamayo,² Malte Kohns Vasconcelos,² Lisanna Hülse,² Katrin Hoffmann,³ Nadine Lübke,¹ Sandra Hauka,¹ Marcel Andree,¹ Martin P. Däumer,⁵ Alexander Thielen,⁵ Susanne Kolbe-Busch,² Klaus Göbels,⁴ Rainer Zotz,³ Klaus Pfeffer,² Jörg Timm,¹ and Alexander T. Dilthey^{2,6,7}; German COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI)

Ministerium für Arbeit,
Gesundheit und Soziales
des Landes Nordrhein-Westfalen



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

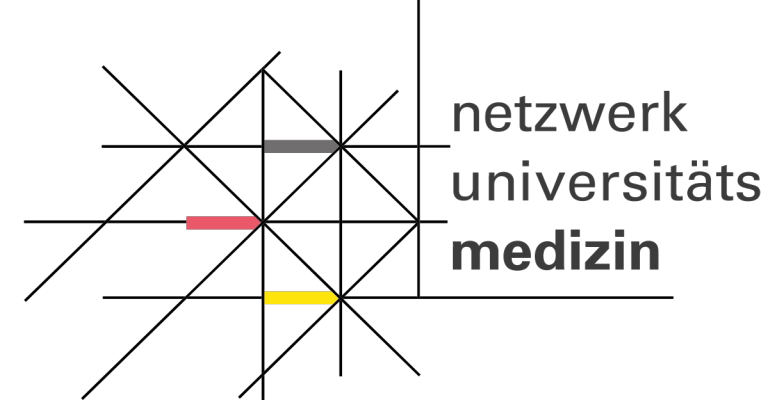


SURVEILLANCE

Integrated genomic surveillance enables tracing of person-to-person SARS-CoV-2 transmission chains during community transmission and reveals extensive onward transmission of travel-imported infections, Germany, June to July 2021

Torsten Houwaart^{1,*}, Samir Belhaj^{2,*}, Emran Tawalbeh^{2,*}, Dirk Nagels², Yara Fröhlich³, Patrick Finzer^{1,4}, Pilar Ciruela^{5,6}, Aurora Sabrià⁵, Mercè Herrero⁵, Cristina Andrés⁷, Andrés Antón⁷, Assia Benmoumene³, Dounia Asskali³, Hussein Haidar³, Janina von Dahlen³, Jessica Nicolai¹, Mygg Stiller⁸, Jacqueline Blum⁸, Christian Lange⁸, Carla Adelman⁹, Britta Schroer⁹, Ute Osmer¹⁰, Christiane Grice¹⁰, Phillipp P. Kirfel¹⁰, Hassan Jomaa¹⁰, Daniel Strelow¹, Lisanna Hülse¹, Moritz Pigulla², Pascal Kreuzer², Alona Tyshaieva¹, Jonas Weber¹, Tobias Wienemann¹, Malte Kohns Vasconcelos¹, Katrin Hoffmann⁴, Nadine Lübke³, Sandra Hauka³, Marcel Andree³, Claus Jürgen Scholz¹¹, Nathalie Jazmati¹¹, Klaus Göbels², Rainer Zotz^{4,12}, Klaus Pfeffer¹, Jörg Timm³, Lutz Ehlikes^{2,13}, Andreas Walker^{3,14}, Alexander T. Dilthey^{1,15}, German COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI)¹³

Acknowledgements (II)



GenSrv

MolTra

- Berlin (Christian Drost)
- Bielefeld (Alexander Sczyrba)
- Düsseldorf (Alexander Dilthey)
- Freiburg (Hajo Grundmann)
- Göttingen (Simone Scheithauer)
- Tübingen (Oliver Kohlbacher, Stephan Ossowski)
- Berlin (Christian Drost)
- Bielefeld (Claudia Hornberg)
- Düsseldorf (Jörg Timm, Alexander Dilthey)
- Freiburg (Hajo Grundmann)
- Göttingen (Simone Scheithauer)
- Hamburg (Nicole Fischer, Adam Grundhoff)

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Förderkennzeichen

01KX0001