



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Een transmissie classificatiemodel voor de clustering van tuberculose cases in Nederland

Willem Frederiks

Eerste begeleider: Gerard de Vries

Tweede begeleider: Dick van Soolingen



Introductie

- > ~70% van TB diagnoses is kweekbevestigd (1)
 - > Whole genome sequencing (WGS)
 - > ~75% unieke WGS-fingerprint
 - > ~25% clusterende WGS-fingerprint
- > Recente clustering: voorgaande patient in cluster <2 jaar geleden
- > Clustering \neq Transmissie in Nederland (NL)
 - > Importclusters
- > Ontwikkeling transmissie classificatie model
 - > Recente clustering (<2 jaar) + geïnfecteerd in NL = recente transmissie in NL
 - > Indicator voor ongoing transmission

(1) Tuberculose in Nederland, 2020 (rivm.nl)

3



Belangenverstrengeling

Disclosure belangen spreker	
Geen (potentiële) belangenverstrengeling	Ik verklaar dat er geen sprake is van belangenverstrengeling
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties ¹	N.v.t.
<ul style="list-style-type: none"> • Sponsoring of onderzoeksgeld² • Honorarium of andere (financiële) vergoeding³ • Aandeelhouder⁴ • Andere relatie, namelijk ...⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • N.v.t. • N.v.t. • N.v.t. • N.v.t.

2



Onderzoeksvraag

- > Wat is het percentage recente TB-transmissie binnen de patiënten die WGS hebben gehad gedurende 2018-2021?
 - > Kunnen we dit meten met een nieuw transmissie classificatiemodel?

Methode

- > Patiënten gediagnosticeerd in 2018-2021 en geregistreerd in Nationaal Tuberculose Register (NTR)
- > Eerste patiënt in cluster niet als clusterend beschouwd (2)
- > Epidemiologische link toegewezen (GGD) indien clusterende patiënten gelinkt in plaats en tijd

(2) Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med.* 1994;330(24):1703-9.



Transmissie classificatiemodel (1)

- > 2,851 patiënten gediagnosticeerd in 2018-2021
 - > 1,954 (69%) patiënten kweek-bevestigd
 - > 1,877 (96%) patiënten kregen WGS
 - > 1,407 (75%) unieke WGS-fingerprint of eerste in cluster
 - > **470 (25%) clusterende WGS-fingerprint**
- > Transmissie classificatiemodel gemaakt om te bepalen of clusterende patiënten wel of niet in NL geïnfecteerd zijn
 - > Toepassing op deze 470 clusterende patiënten

5



Transmissie classificatie model (3)

> 2. Cluster labeling

- > '*Nederlands transmissiecluster*': cluster waarin de cases meest waarschijnlijk door transmissie in Nederland komen
- > Bepaal waarschijnlijkheid NL transmissiecluster en ken waarschijnlijkheid toe aan nog niet-gelabelde individuen in cluster

Argument	Gewicht	Punten	Optrekken/afrekken
Argumenten voor transmissie in NL			
- Epidemiologische link	5	Aantal / n - index	+
- Geboren in NL	1	Aantal / n	+
- Meerdere geboortelanden in cluster	1	Aantal / n	+
Argumenten tegen transmissie in NL			
- Eén geboorteland in cluster dat niet NL is	1	1	-
- Minder dan <3 maanden in NL op moment diagnose	1	Aantal / n - index	-



Transmissie classificatie model (2)

> 1. Individuele labeling

- > Clusterende cases op INDIVIDUEEL niveau gelabeld als waarschijnlijk/onwaarschijnlijk geïnfecteerd in NL

Argument	Individueel label
Epidemiologische link	In NL geïnfecteerd
Geboren in Nederland	Waarschijnlijk in NL geïnfecteerd
<3 maanden in NL op moment van diagnose	Onwaarschijnlijk in NL geïnfecteerd

- > 470 clusterende patiënten
 - > 95 (20%) had epidemiologische link
 - > 93 (20%) was geboren in Nederland
 - > 29 (6%) <3 maanden in NL op moment van diagnose
 - > Overgebleven 253 (54%) patiënten **niet** individueel gelabeld



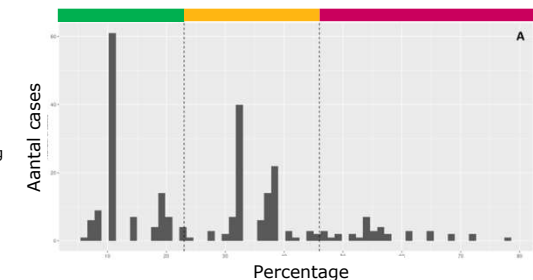
Transmissie classificatie model (4)

> 2. Cluster labeling

- > Percentage tussen 0-100%
- > Hoger = waarschijnlijker NL transmissiecluster

> Toepassing

- > 253 (54%) patiënten nog niet gelabeld
- > Afkapwaardes o.b.v. distributie en overleg RTC
 - > **<23% = onwaarschijnlijk in NL geïnfecteerd (n=113, 45%)**
 - > **23-46% = mogelijk in NL geïnfecteerd (n=104, 41%)**
 - > **>46% = waarschijnlijk in NL geïnfecteerd (n=36, 14%)**



Resultaten (1)

- › Recente clustering (<2 jaar) + waarschijnlijk geïnfecteerd in NL = recente transmissie in NL
- › 2018-2021: 10% van patiënten met WGS-fingerprint door recente transmissie in NL
 - › Upper limit van 15% met inclusie mogelijk in NL geïnfecteerd
 - › Daling recente transmissie in NL

Category (% of number with WGS fingerprint)	2018	2019	2020	2021	Total
Number with WGS fingerprint	539 (100)	475 (100)	411 (100)	452 (100)	1,877 (100)
Unique WGS fingerprints and index patients	397 (74)	349 (73)	312 (76)	349 (77)	1,407 (75)
Clustering	142 (26)	126 (27)	99 (24)	103 (23)	470 (25)
Non-recent clustering patients	3 (1)	18 (4)	23 (6)	35 (8)	79 (4)
Recent clustering – unlikely transmission in the Netherlands	54 (10)	23 (5)	22 (5)	19 (4)	118 (6)
Recent clustering – possible transmission in the Netherlands	24 (4)	28 (6)	17 (4)	15 (3)	84 (4)
Recent clustering – likely transmission in the Netherlands	61 (11)	57 (12)	37 (9)	34 (8)	189 (10)

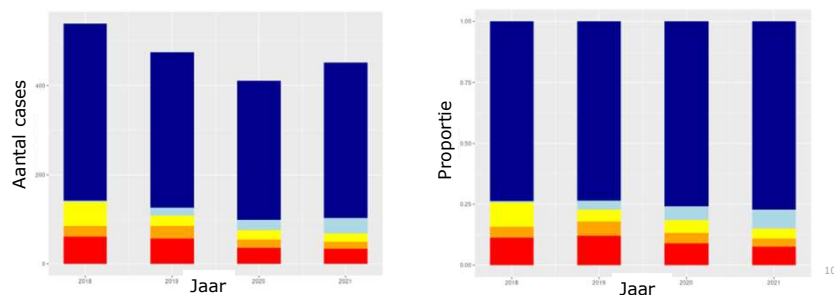
Discussie (1)

- › 10% (tot 15%) van patiënten met WGS-fingerprint door recente transmissie in NL
- › Daling recente transmissie in NL
 - › COVID-19 maatregelen
 - › Onderschatting 2021 door vertraging epidemiologische links
- › 897 (31% van tbc-patiënten) niet kweek-bevestigd
 - › 117 (13%) gevonden via bron- en contactonderzoek
 - › 67 (7%) minder dan 3 maanden in NL
 - › Geen extrapolatie van % recente transmissie in NL
 - › Verschillen in geslacht, leeftijd, geboren in NL en soort tuberculose
- › Limitaties
 - › Geen validatie van afkapwaarden → geen gouden standaard transmissieclusters
 - › Mogelijke misclassificatie wegens aannames voor robuustheid
 - › Trends zichtbaar bij consequente over/onderschatting

11

Resultaten (2)

- › Figuren surveillance recente transmissie in NL onder patiënten met WGS-fingerprint
 - › **Unieke WGS-fingerprint en eerste cases in clusters**
 - › **Niet-recente clustering (>2 jaar)**
 - › **Recente clustering – onwaarschijnlijk in NL geïnfecteerd**
 - › **Recente clustering – mogelijk in NL geïnfecteerd**
 - › **Recente clustering – waarschijnlijk in NL geïnfecteerd**



10

Discussie (2)

- › Relevantie cluster labelling voor GGD
 - › Hoge score → (heropenen) clusteronderzoek voor epidemiologische links
- › Binnen- of buitenlandse infectie informeert controlemaatregelen
- › Toekomstig onderzoek
 - › Validatie afkapwaarde middels labelling door GGD
 - › Onderscheid kleine en grote clusters
 - › Beschrijven recente transmissie in NL (**in progress**)
- › **Conclusie**
 - › Laag percentage recente transmissie in NL
 - › Clusterkarakteristieken bruikbaar voor meten recente transmissie
 - › Robuuste methode om systematisch recente TB transmissie te meten
 - › Surveillance, ontwikkeling controlemaatregelen en beoordeling hiervan

12



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Hartelijk dank!

Namens Willem Frederiks, Gerard de Vries en Dick van Soelingen