

## **Task Force Infektiologie**

Manual „Epidemiologie in Ausbruchssituationen“

Dieses Manual fasst wesentliche Informationen zur aufsuchenden Epidemiologie in Ausbruchssituationen in knapper und übersichtlicher Form zusammen. Die Reihenfolge der Kapitel orientiert sich am chronologischen Ablauf derartiger Untersuchungen. Zielgruppe sind Epidemiologen und im Gesundheitswesen tätige Personen mit epidemiologischen Grundkenntnissen. Auch wenn die technische Information die Aufgaben der Gesundheitsämter vor Ort übersteigt, dient sie dennoch einem verbesserten Verständnis der notwendigen Schritte, welche in Abstimmung zwischen den Beteiligten zu bewältigen sind. Das Manual basiert auf dem vom *Epidemic Intelligence Service* (EIS) publizierten Fallstudien des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Die Fachinformationen Gesundheit dienen der allgemeinen Information und im Besonderen der Fachinformation der bayerischen Behörden für Gesundheit, Veterinärwesen, Ernährung und Verbraucherschutz. Es wird darauf hingewiesen, dass nur der aktuelle Sachstand bei Erstellung berücksichtigt werden kann. Veränderungen der Bewertung können sich aus Veränderungen des Erkenntnisstandes ergeben.

### **Herausgeber:**

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit  
Eggenreuther Weg 43  
91058 Erlangen

Telefon: 09131/764-0  
Telefax: 09131/764-102

E-Mail: [poststelle@lgl.bayern.de](mailto:poststelle@lgl.bayern.de)  
Internet: [www.lgl.bayern.de](http://www.lgl.bayern.de)

### **Autorinnen und Autoren des Berichts:**

Dr. med. Stephan Arenz, MPH, MSc  
Annette Heißenhuber, MPH  
Dr. med. Maria-Sabine Ludwig, MPH  
Dr. med. Wolfgang Hautmann  
Priv.-Doz. Dr. med. Manfred Wildner, MPH

### **Bei fachlichen Fragen wenden Sie sich bitte an:**

Dr. med. Maria-Sabine Ludwig, MPH  
Tel.: 089/31560-251  
E-Mail: [sabine.ludwig@lgl.bayern.de](mailto:sabine.ludwig@lgl.bayern.de)

### **Stand:**

27. September 2004 (3. Auflage, unveränderter Nachdruck im Juli 2006)

ISBN 3-939652-07-5 (Print Ausgabe bis 31.12.2006) ISBN 978-3-939652-07-6 (Print Ausgabe ab 01.01.2007)  
ISBN 3-939652-08-3 (Online Ausgabe bis 31.12.2006) ISBN 978-3-939652-08-3 (Online Ausgabe ab 01.01.2007)

*Diese Druckschrift wird kostenlos im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit der Bayerischen Staatsregierung herausgegeben. Sie darf weder von den Parteien noch von Wahlwerbern oder Wahlhelfern im Zeitraum von fünf Monaten vor einer Wahl zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Landtags-, Bundestags-, Kommunal- und Europawahlen. Missbräuchlich ist während dieser Zeit insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen, an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken und Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zweck der Wahlwerbung. Auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl darf die Druckschrift nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Staatsregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte. Den Parteien ist es gestattet, die Druckschrift zur Unterrichtung ihrer eigenen Mitglieder zu verwenden. Bei publizistischer Verwertung – auch von Teilen – Angabe der Quelle und Übersendung eines Belegexemplars erbeten. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte sind vorbehalten. Die Publikation wird kostenlos abgegeben, jede entgeltliche Weitergabe ist untersagt. Diese Druckschrift wurde mit großer Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht übernommen werden.*

# Inhaltsverzeichnis

	Vorwort	
1	Definitionen	6
2	Erster Telefonanruf	9
3	Optionen für das weitere Handeln	11
4	Entscheidungsmatrix: Untersuchung oder Kontrollmaßnahmen	12
5	Schritte einer Ausbruchsuntersuchung	13
6	Kommunikation und Absprachen	14
7	Existenz eines Ausbruchs feststellen	15
8	Erregersteckbrief	17
9	Auffinden der Fälle und Falldefinitionen	18
10	Erstellen eines Fragebogens	19
11	Kontaktkategorien	20
12	Ermittlung von Kontaktpersonen	21
13	Umgang mit Familien bei der Durchführung von Studien	22
14	Line listing	23
15	Epidemiologische Ausbruchskurve	24
16	Inkubationsperiode	25
17	Informieren der Öffentlichkeit	26
18	Hypothesengenerierung	27
19	Epidemiologische Maßzahlen	28
20	Bias	30
21	Studientypen	31
22	Fallzahlbestimmung bei Fall-Kontroll-Studien	32
23	Auswahl von Kontrollen für Fall-Kontroll-Studien	34
24	Biologische Proben	35
25	Kausalitätskriterien nach Bradford Hill	36
26	Ausbruchsbericht	37
27	Tabellen für Publikationen	39
28	Quellen	42
29	Anlagen	43

Anlage 1:	Internetressourcen	43
Anlage 2:	Vorlage für epidemiologische Ausbruchskurve	46
Anlage 3:	Zu erfassende Parameter am Beginn einer Pandemiewelle und mögliche Studienansätze	47
Anlage 4:	Fallzahlschätzung	48
Anlage 5:	Normalverteilungstabelle	49
Anlage 6:	Beispiele zu den Maßzahlen	50
Anlage 7:	Flussdiagramm Infektionsepidemiologie	53
Anlage 8:	Schadensbegrenzung	54
Anlage 9:	Weitere Schritte im Intervall	55

## Vorwort der Autoren

Ziel des vorliegenden Manuals ist es, stichpunktartig wesentliche Informationen zur aufsuchenden Epidemiologie in Ausbruchssituationen, gegliedert nach dem chronologischen Ablauf, zur Verfügung zu stellen. Vorrangig schienen dafür eine rasche Auffindbarkeit und eine kurz gefasste Darstellung wesentlicher Arbeitsschritte. Das Manual ist daher in kurze Kapitel eingeteilt, welche in der Regel auf einer Seite diese Information darstellen und gleichzeitig Raum für eigene Ergänzungen lassen. Ein Verständnis der epidemiologischen Grundlagen wird vorausgesetzt, auf weiterführende einschlägige Literatur wird im Manual verwiesen. Grundlage dieser Ausarbeitung waren die für Ausbildungszwecke im Rahmen des *Epidemic Intelligence Service* publizierten Fallstudien (EIS Case Studies. [www.cdc.gov/eis/casestudies/casestudies.htm](http://www.cdc.gov/eis/casestudies/casestudies.htm)) und Hintergrundinformationen des *Centers for Disease Control and Prevention* (Atlanta, USA).

Das Manual bietet in analoger Weise eine Handlungshilfe zur Bearbeitung derartiger Fallstudien oder einen Leitfaden in tatsächlichen Ausbruchssituationen. Auch wenn die technische Information die Aufgaben der Gesundheitsämter vor Ort übersteigt, dient sie dennoch einem verbesserten Verständnis der notwendigen Schritte, welche in Abstimmung zwischen den Beteiligten zu bewältigen sind.

Stephan Arenz

Annette Heißenhuber

Maria-Sabine Ludwig

Wolfgang Hautmann

Manfred Wildner

# 1 Definitionen

**Ausbruch:** Eine (→) Epidemie, bei welcher der Anstieg der Krankheitsinzidenz lokal begrenzt ist, z. B. auf einen Ort, eine Stadt oder eine geschlossene Einrichtung.

**Chemoprophylaxe:** Prophylaktische Gabe von antiinfektiven Pharmaka.

**Cluster:** Ein Cluster ist definiert als eine größer-als-erwartete Zahl von Fällen, welche in einer Personengruppe in einem geographischen Areal über einen bestimmten Zeitraum auftreten.

**Eintrittsporten:** Diese beinhalten Ingestion (meist bei gastrointestinalen Erkrankungen), Inhalation, perkutane oder parenterale Aufnahme etc.

**Elimination:** Eine endemisch vorkommende Infektionserkrankung wird in einer Population beseitigt.

**Endemie:** Sporadisches, zeitlich unbegrenztes, lokales Auftreten einer Infektionskrankheit.

**Epidemie:** Das gehäufte Auftreten von Krankheitsfällen oder gesundheitsbezogenen Verhaltensweisen oder Ereignissen in einer Gemeinde oder Region, welches das zu erwartende Ausmaß eindeutig überschreitet.

**Eradikation:** Eine Infektionserkrankung wird weltweit ausgerottet.

**Indexfall:** Der erste Fall einer Infektion in einer anfälligen Population oder zu Beginn eines Ausbruchs.

**Infektionsquelle:** Ausgangspunkt einer infektiösen Erkrankung, z. B. Person (Erkrankter, Keimträger in der Inkubationsphase, Dauerausscheider), Tier oder unbelebtes Erregerreservoir (Abwasser, Boden, Staub, Lebensmittel).

**Infektiöse Periode (communicable period):** Zeitraum, in der eine infizierte Person die Erkrankung auf andere anfällige Personen übertragen kann.

**Inkubationszeit:** Der Zeitraum zwischen Infektion und Auftreten erster Krankheitssymptome.

**Isolierung:** Isolierung *einzelner* Erkrankter im Unterschied zur (→) Quarantäne.

**Latenzperiode:** Der Zeitraum ab Infektion bis zum Beginn der infektiösen Periode.

**Pandemie:** Länderübergreifendes oder weltweites Auftreten einer Infektionskrankheit.

**Quarantäne:** Eine stringente sprachliche Unterscheidung zwischen einer Isolierung *einzelner* Erkrankungsfälle und einer Quarantäne von *Bevölkerungsgruppen* bzw. *Gruppen* gesunder Menschen, die potentiell einem Krankheitserreger ausgesetzt waren, ist wesentlich. Nur für relativ wenige übertragbare Krankheiten ist das Risiko

der Übertragung zwischen Personen und die Schwere einer resultierenden Erkrankung groß genug, um eine Quarantäne rechtfertigen zu können.

**Reservoir:** Der Lebensraum, in dem ein infektiöses Agens normalerweise lebt, wächst und sich vermehrt. Ein Reservoir für gastro-intestinale Agentien kann z. B. ein Mensch (*S. Typhi*), ein Tier (*Campylobacter*) oder die Umwelt (*Clostridium botulinum*) sein.

**Surveillance:** Die permanente, systematische Sammlung, Analyse und Interpretation von Gesundheitsdaten, die essentiell für die Planung, Ausführung und Evaluation in der Public Health Praxis sind, zusammen mit einer zeitnahen Verteilung dieser Daten an alle, die diese Daten kennen müssen. Letztes Glied in der Kette der Surveillance ist die Anwendung dieser Ergebnisse auf Präventions- und Kontrollmaßnahmen. Ein Surveillance-System verknüpft die funktionelle Kapazität für die Datensammlung, -analyse und -verteilung mit Public Health Programmen (CDC, 1986).

**passive Surveillance:** medizinische Dienstleister, Krankenhäuser, Labors etc. oder auch betroffene Personen melden an eine Studienleitung, basierend auf bestimmten Regeln und Normen.

**aktive Surveillance:** die Studienleitung wendet sich regelmäßig (z. B. wöchentlich) an die medizinischen Dienstleister oder Personen und erbittet die Meldung von Fällen bzw. Symptomen.

#### **Träger:**

**Infizierte Person:** Diese Person weist selbst keine klinischen Symptome der Erkrankung auf, kann aber die Infektion auf andere Personen übertragen.

**Vehikel:** Ein *nicht lebender* Träger, wie zum Beispiel Nahrung, Wasser, ein biologisches Produkt, Handtücher, Bettbezug oder Skalpell, der ein infektiöses Agens von seinem Reservoir zu einem empfänglichen Wirt transportiert.

**Vektor:** Ein *lebender* Träger, meistens ein Insekt oder ein Arthropode (wie Mücke, Floh oder Zecke), der ein infektiöses Agens von seinem Reservoir zu einem empfänglichen Wirt transportiert. Dieser Transport kann sowohl mechanisch (z. B. das Agens vermehrt sich nicht und/oder unterliegt keinen physiologischen Veränderungen innerhalb des Vektors wie z. B. Fliegen, die Shigellen an ihren Beinen tragen) als auch biologisch (z. B. wenn ein Agens einen Teil seines Lebenszyklus innerhalb des Vektors durchläuft, bevor es zum neuen Wirt transportiert wird) sein.

## **Übertragung (Transmission):**

### **Direkte Übertragung:**

- direkter Kontakt zu einer Person oder einem Tier oder deren Ausscheidungen, z. B. Schleimhaut-zu-Schleimhaut (sexuell übertragbare Erkrankungen), Haut-zu-Haut (HSV I, Anthrax bei direktem Kontakt zu einem infizierten Tier), diaplazentar (Toxoplasmose), fäkal-oral oder durch Verzehr infizierter Nahrung (Trichinosis)
- Verbreitung über Tröpfchen, z. B. Niesen, Husten

### **Indirekte Übertragung:**

- Übertragung durch die Luft: Organismus, der in der Luft schwebt.
- Übertragung durch Vehikel: Nahrung, Wasser oder Infektionsträger als Transportmittel.
- Übertragung durch Vektoren: Arthropoden (z. B. West Nile Virusenzephalitis)

**Virulenz:** Gibt das Potenzial der krankheitserzeugenden Eigenschaften eines bestimmten pathogenen Erreger(s)/-stammes an, den (→) Wirt durch Krankheit oder Tod zu schädigen.

**Wirt:** Personen oder Tiere (inklusive Arthropoden), in welchen der Erreger leben kann oder die der Erreger infizieren kann.

## 2 Erster Telefonanruf

Folgende Informationen sollten wenn möglich beim ersten Telefonanruf erhoben werden (Beispiele):

### 1. Diagnosebezogene Fragen:

- Ist die Diagnose bestätigt? Wie sicher ist die Diagnose?
- Sind Laborbefunde vorhanden?
- Könnte ein Laborfehler (neue Technik, neues Personal) vorliegen?
- Gibt es einen Arzt, der die Erkrankung häufiger als sonst diagnostiziert (z. B. neuer Arzt im Ort)?

### 2. Fragen in Bezug auf die Zeit, den Ort und betroffene Personen:

- Was ist der Nenner für die beobachteten Fälle?
- Was sind die Einweisungs- oder Überweisungskriterien? Haben sich diese geändert?
- Wie hoch ist die Hintergrundinzidenz? Wie hoch ist die erwartete Rate in der Bevölkerung?
- Gibt es weitere Informationen zum Zeitpunkt, Ort oder zu den betroffenen Personen (Alter etc.)?
- Könnten die beobachteten Fälle die „Spitze eines Eisbergs“ sein?
- Wie „aktiv“ war die Suche nach weiteren Fällen?
- Ist die Zahl der beobachteten Fälle höher als die Zahl, die man aufgrund der Hintergrundrate erwarten würde?

### 3. Fragen in Bezug auf mögliche Ursachen und Entstehungsmechanismen (Ätiologie):

- Stehen die Fälle in einem offensichtlichen Zusammenhang zueinander? Kennen sie einander?
- Arbeiten sie zusammen?
- Welche Berufe haben sie?
- Gibt es andere plausible Erklärungen wie eine positive Familienanamnese oder eine Vorerkrankung mit der gleichen Krankheit?
- Sind weitere Risikofaktoren vorhanden?
- Haben die behandelnden Ärzte oder die Patienten irgendwelche Hypothesen über die Krankheitsursache?
- Ist die Krankheit eher extern erworben oder nosokomial?

#### 4. Operative Fragen:

- Sind andere maßgebliche Behörden informiert worden?  
z. B.:
  - Landratsamt
  - Regierung
  - Ministerium
  - Polizei, Feuerwehr
- Was ist bisher schon gemacht worden?
- Wer ist bisher involviert?
- Sind die involvierten Personen erfahren im Umgang mit der vorliegenden Situation?
- Welche Ressourcen sind vor Ort vorhanden (Labor etc.)?
- Wissen die Öffentlichkeit und die Medien von der Häufung der Erkrankungsfälle?
- Wer sollte noch informiert werden (z. B. benachbarte Regionen)?

### 3 Optionen für das weitere Handeln

Grundsätzlich bestehen die folgenden Handlungsoptionen:

1. Maßgebliche Behörden kontaktieren
2. Maßnahmen zur Ausbruchskontrolle einleiten
3. Strategie zum Auffinden der Fälle (Case finding) aufbauen
4. Diagnose bestätigen
5. Hypothese zur Ätiologie generieren
6. Betroffene Personen interviewen
7. Falldefinition erstellen
8. Eine epidemiologische Studie zur Ätiologie mit den bisher betroffenen Personen durchführen

Die Reihenfolge der Schritte ist abhängig von der Situation und kann sich von Fall zu Fall unterscheiden!

Die Handlungsoptionen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) sind im Infektionsschutzgesetz (IfSG) ausgeführt ([www.rki.de/INFEKT/IFSG/IFSG.HTM](http://www.rki.de/INFEKT/IFSG/IFSG.HTM)). Folgende Paragraphen sind relevant hinsichtlich der Handlungsoptionen in Ausbruchssituationen:

- Anpassung der Meldepflicht an die epidemiologische Lage: §15
- Maßnahmen zur Verhütung übertragbarer Krankheiten: §§16-20
- Ermittlungen des Gesundheitsamtes: §§25-26
- Schutzmaßnahmen: §28
- Beobachtung: §29
- Quarantäne: §30
- Berufliches Tätigkeitsverbot: §31
- Erlass von Rechtsverordnungen durch die Landesregierung: §32
- Gemeinschaftseinrichtungen: §34
- Wasseruntersuchungen: §39
- Tätigkeits- und Beschäftigungsverbote bei Umgang mit Lebensmitteln: §42

## 4 Entscheidungsmatrix: Untersuchung oder Kontrollmaßnahmen

Grundsätzlich muss in Ausbruchssituationen zunächst abgeklärt werden, ob noch vor einer epidemiologischen Untersuchung ein Programm mit Kontrollmaßnahmen erstellt werden muss. Die folgende Matrix gibt die relative Priorität von Untersuchungsmaßnahmen gegenüber Kontrollmaßnahmen bei einem Ausbruch an, basierend auf dem Kenntnisstand über den Ausgangspunkt (Infektionsquelle), den Übertragungsweg und das epidemiologische Agens:

Tab. 1: Entscheidungsmatrix für Durchführung von Maßnahmen in Abhängigkeit von Ätiologie und Art der Exposition

		Infektionsquelle/Übertragungsmodus	
		Art der Exposition gegenüber dem Pathogen	
		bekannt	unbekannt
Ätiologie Pathogen	bekannt	Untersuchung + Kontrolle +++	Untersuchung +++ Kontrolle +
	unbekannt	Untersuchung +++ Kontrolle +++	Untersuchung +++ Kontrolle +

+++ = höchste Priorität  
+ = niedrigere Priorität

(Matrix nach: Goodman RA, Buehler JW, Koplan JP. The epidemiological field investigation: science and judgement in public health practice. Am J Epidemiol 1989; 132: 9-16)

- Beispiel für Infektionsquelle / Modus bekannt, Ätiologie bekannt: E. coli in Hamburgern
- Beispiel für Infektionsquelle / Modus unbekannt, Ätiologie bekannt: Salmonellose und Marihuana
- Beispiel für Infektionsquelle / Modus bekannt, Ätiologie unbekannt: SARS bevor das Coronavirus als Erreger identifiziert wurde
- Beispiel für Infektionsquelle / Modus unbekannt, Ätiologie unbekannt: Legionärskrankheit in Philadelphia 1976

## 5 Schritte einer Ausbruchsuntersuchung

Soll eine Ausbruchsuntersuchung durchgeführt werden, läuft diese in typischen Schritten ab. Die Reihenfolge der Schritte kann gegebenenfalls leicht variieren:

1. Untersuchungsteam aufstellen, zur Verfügung stehende Ressourcen identifizieren und Einsatz vor Ort vorbereiten (Administration, Genehmigung, Reisevorbereitungen, Kontaktadressen, Bestimmung des Einsatzleiters etc.)
2. Diagnosen sichern
3. Existenz einer Epidemie/eines Ausbruchs feststellen
4. Erstellen einer sinnvollen, vorläufigen Falldefinition
5. systematisches Case finding (Auffinden der *möglichen* Fälle) und Line listing (Übersichtstabelle der Fälle)
6. deskriptive Epidemiologie
7. Hypothesen aufstellen
8. Hypothesen evaluieren
9. wenn nötig, Hypothesen überdenken und nachbessern und Folgestudien durchführen
10. Kontroll- und Vorsorgemaßnahmen so früh wie möglich veranlassen bzw. bedenken
11. Ergebnisse kommunizieren
  - 11.1 Zusammenfassung der Untersuchung für die anfordernde Stelle
  - 11.2 schriftlicher Bericht
12. Surveillance einrichten, um Trends zu verfolgen und Kontroll- und Vorsorgemaßnahmen zu evaluieren

## 6 Kommunikation und Absprachen

Absprachen mit Beteiligten innerhalb des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) beinhalten unter anderem folgende Themen:

- Wer hat die Hauptverantwortung?
- Wer ist verantwortlich für was bezüglich der Untersuchung und Datenanalyse?
- Wer übernimmt die Leitung für das Verfassen des Berichts?
- Wer ist zuständig für die Kommunikation mit der Öffentlichkeit und dem medizinischen Personal?
- Wer ist zuständig für die Zusammenarbeit mit den Labors?

Absprachen mit dem betroffenen medizinischen Berufsgruppen außerhalb des ÖGD (Krankenhäuser, Praxen). Folgende Themen sollten angesprochen werden:

- klinische Zeichen der Erkrankung
- benötigte Diagnostik
- Grundlagen der Epidemiologie
- Wichtigkeit der Meldung hervorheben und Meldeweg beschreiben
- Behandlung der Erkrankung
- Beschreibung der geplanten epidemiologischen Aktivitäten
- aktueller Wissensstand
- Warum ist die Hilfe des medizinischen Personals nötig (Zugang zu Patientenakten etc.)?

## 7 Existenz eines Ausbruchs feststellen

Um zu prüfen, ob eine beobachtete Anzahl von Krankheitsfällen zufällig oder signifikant erhöht ist, kann man folgendermaßen vorgehen:

**1. Schritt:** Mit Hilfe der Poisson-Verteilung, die die Unabhängigkeit von Ereignissen annimmt, kann man die Wahrscheinlichkeit für eine bestimmte Anzahl von beobachteten Ereignissen ( $obs = observed$ ) unter Angabe der erwarteten Anzahl ( $exp = expected$ ) von Ereignissen berechnen.

$$\Pr (Obs = obs \mid Exp = exp) = (exp^{obs} e^{-exp}) / obs!$$

Beispiel: Berechnung der Wahrscheinlichkeit einen Krankheitsfall zu beobachten, wenn die erwartete Fallzahl bei 1,789 läge.

$$\begin{aligned} \Pr (Obs = 1 \mid Exp = 1,789) &= (1,789^1 \cdot e^{-1,789}) / 1! \\ &= 1,789 \cdot e^{-1,789} \\ &= 0,2990 \end{aligned}$$

**2. Schritt:** Berechnung der Wahrscheinlichkeit, dass alle beobachteten Fälle zufällig aufgetreten sind. Dazu müssen die Einzelwahrscheinlichkeiten für jede mögliche Fallzahl, die unterhalb der beobachteten Fallzahl liegt, von der Gesamtwahrscheinlichkeit eins subtrahiert werden.

Beispiel: Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit, zufällig drei oder mehr Erkrankungsfälle zu beobachten, wenn nur 1,789 Fälle erwartet würden, müssen jeweils die Wahrscheinlichkeiten null Fälle zu beobachten, einen Fall zu beobachten und zwei Fälle zu beobachten von eins subtrahiert werden.

$$\begin{aligned} \Pr (Obs \geq 3 \mid Exp = 1,789) &= 1 - \Pr (Obs = 0 \mid Exp = 1,789) - \Pr (Obs = 1 \mid Exp = 1,789) - \Pr (Obs = 2 \mid Exp = 1,789) \\ &= 1 - 0,1671 - 0,2990 - 0,2674 \\ &= 0,2664 \text{ (einseitig, da nur } \geq 3 \text{ getestet wurde)} \rightarrow \text{im vorliegenden Fall nicht signifikant, da } > 0,05 \end{aligned}$$

Das relative Risiko ist der Quotient der beobachteten und der erwarteten Fälle, im Fall von 3 beobachteten Fällen also  $3 / 1,789 = 1,68$

Zur Berechnung der Vertrauensbereiche (Poisson-Verteilung) wird das relative Risiko in Abhängigkeit von den beobachteten Fällen mit den unten stehenden Faktoren multipliziert, um die untere Grenze (UG) und obere Grenze (OG) des Konfidenzintervalls (KI) zu berechnen (Breslow und Day 1987, logarithmische Interpolation der nicht ausgewiesenen Werte, eigene Berechnungen).

In unserem Beispiel ergäben sich folgende Grenzen des 95% KI:

$$1,68 \cdot 0,206 = 0,35 \text{ und } 1,68 \cdot 2,92 = 4,91.$$

Es handelt sich hierbei um eine konservative Methode mit weiten Konfidenzintervallen.

Tab. 2: Faktoren zur Berechnung der Vertrauensbereiche von Raten (Poisson-Verteilung)

Beobachtete Fälle	Faktor für		Faktor für	
	95% UG	95% OG	99% UG	99% OG
1	0,025	5,57	0,005	7,43
2	0,121	3,61	0,052	4,63
3	0,206	2,92	0,113	3,65
4	0,272	2,56	0,168	3,14
5	0,324	2,33	0,216	2,83
6	0,367	2,18	0,257	2,61
7	0,401	2,06	0,290	2,44
8	0,431	1,97	0,320	2,32
9	0,458	1,90	0,349	2,22
10	0,480	1,84	0,372	2,14
11	0,499	1,79	0,392	2,07
12	0,517	1,75	0,412	2,01
13	0,532	1,71	0,429	1,95
14	0,546	1,68	0,444	1,91
15	0,560	1,65	0,46	1,87
16	0,572	1,62	0,473	1,83
17	0,583	1,60	0,486	1,81
18	0,593	1,58	0,497	1,78
19	0,602	1,56	0,508	1,76
20	0,611	1,54	0,518	1,73
25	0,647	1,47	0,56	1,64
50	0,742	1,31	0,673	1,42

## 8 Erregersteckbrief

Zur fachlichen Information können im Zusammenhang mit Ausbrüchen die wichtigsten Punkte in Form eines Erregersteckbriefs zusammengefasst und bereitgestellt werden. Die spezifische Ausgestaltung ist vom konkreten Fall abhängig. Eine Strukturierungshilfe ist nachfolgend gegeben.

1. Krankheitsbild(er)
2. Erreger
3. Pathogenese
4. Vorkommen
5. Reservoir
6. Infektionsweg
7. Inkubationszeit
8. Dauer der Ansteckungsfähigkeit
9. Empfänglichkeit und Resistenz
10. klinische Symptomatik
11. Diagnostik
12. Therapie
13. präventive Maßnahmen (Sanierung von Reservoirs, Unterbrechung des Infektionsweges, aktive/passive Immunisierung, Riegelungsimpfung, Absage von Veranstaltungen/Ausgehsperr)
14. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen (Isolierung, Quarantäne, Postexpositionsprophylaxe/Impfung, Desinfektion, Überwachung der Kontaktpersonen)
15. Maßnahmen bei Ausbrüchen
16. Falldefinitionen und Meldepflicht
17. Beratung und Spezialdiagnostik

## 9 Auffinden der Fälle und Falldefinitionen

Das Auffinden der *möglichen* Fälle (case finding) beinhaltet verschiedene mögliche Wege:

- Labors in der betroffenen Gegend
- Krankenhäuser und Kliniken
- Gesundheitsämter
- niedergelassene Ärzte
- Spezialisten (Infektiologen, Internisten)
- Medien
- Befragung der betroffenen Patienten nach bekannten Personen mit ähnlichen Erkrankungen

Für eine Bestimmung der *zählenden* Fälle (case ascertainment) muss auch das interessierende Gebiet festgelegt werden!

Für das Auffinden der Fälle wird eine **sensitive Falldefinition** benötigt, die „das Netz großflächig auswirft“ und dadurch die meisten wahren Fälle erfasst – und unglücklicherweise auch einige falsch Positive. Es kann sinnvoll sein, Fälle in wahrscheinliche und sichere Fälle zu unterteilen. Die Falldefinition kann z. B. das Alter und andere Personencharakteristika, ein bestimmtes Gebiet des Auftretens, eine bestimmte Zeit des Auftretens und klinische Aspekte wie Symptome oder Laborwerte beinhalten.

Für eine Fall-Kontroll-Studie muss eine Fehlklassifikation möglichst ausgeschlossen werden, so dass eine **spezifischere Falldefinition** benötigt wird (z. B. nur sichere Fälle mit strengeren Personen-, Zeit- und Ortskriterien werden eingeschlossen).

### Personenkriterien

- Alter, Suszeptibilität, Soziodemografie, Kontakte, Klinik, Untersuchungsbefunde (Labor, Bildgebung etc.)

### Zeitkriterien

- abhängig von Inkubationszeit, Infektiosität und erstmaligem Auftreten (Indexfall)

### Ortskriterien

- Wohnort, Aufenthaltsort, Arbeitsplatz, Freizeit, Reiseanamnese

# 10 Erstellen eines Fragebogens

## 1. Informationen zur befragten Person

- Name, Adresse, Telefonnummer
- Auskunft gebende Person (Patient, Eltern, Verwandte)
- Datum der Befragung

## 2. Demografische Informationen zum Probanden

- Geburtsdatum oder Alter
- Geschlecht
- Beruf
- Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen (Schulen, Versammlungsräume etc.)
- Freizeitaktivitäten

## 3. Klinische Informationen

- Symptome oder Zeichen, Schwere der Erkrankung oder Outcome (Krankenhausaufenthalt, Tod), Zeitpunkt des Beginns, Dauer
- medizinische Betreuung (mit Name und Telefonnummer des Arztes)
- Vorerkrankungen, Medikamente, Impfungen

## 4. Epidemiologische Informationen (speziell zu Risikofaktoren)

- den Übertragungsweg/die Infektionsquelle betreffende Fragen (z. B. Was wurde gegessen, wie viel, wann? Eigene Hypothese des Befragten?)
- Aktivitäten einschließlich Reisen
- Kontakte zu erkrankten Personen

## 5. (eventuell) Informationen zu Personen, die eine Exposition für die betroffene Person dargestellt haben (z. B. bei sexuellen Kontakten)

## 6. Informationen zum Interviewer (Name, Art des Interviews, z. B. per Telefon, face-to-face)

## 7. Freitextfeld für Anmerkungen des Interviewers

## 11 Kontaktkategorien

Grundsätzlich sind die Kontaktkategorien jeweils in *Abhängigkeit vom Erreger* und dem Infektionsweg zu bestimmen. Die weitere Einteilung erfolgt nach der *Kontaktintensität* und dem Vorliegen von *Symptomen*. Nachfolgend sind beispielhaft die Kontaktkategorien zur Risikobewertung und Einleitung von Maßnahmen bei Verdacht auf oder Erkrankung an viralem hämorrhagischen Fieber (VHF, S<sub>0</sub> = ohne Symptome, S<sub>1</sub> = mit Symptomen) wiedergegeben. Für wichtige/häufige auftretende Krankheitserreger werden die Kontaktkategorien zentral festgelegt (Robert Koch-Institut).

Tab. 3: Klassifizierung der Kontaktpersonen bei viralem hämorrhagischen Fieber

<b>Kontaktkategorie</b>	<b>Ia</b> hohes Risiko	<b>Ib</b> erhöhtes Risiko	<b>II</b> mäßiges Risiko	<b>III</b> geringes Risiko
	direkter Schleimhautkontakt oder invasiver Hautkontakt	Kontakt mit Körperflüssigkeiten, Geweben, Exkrementen bei intakter Haut	Mitglieder der Lebensgemeinschaft, indirekter Kontakt mit Körperflüssigkeiten	allgemeine soziale Kontakte
<b>Beobachtung Temperaturmessung</b>	S <sub>0</sub> , S <sub>1</sub>	S <sub>0</sub> , S <sub>1</sub>	S <sub>0</sub> , S <sub>1</sub>	S <sub>0</sub> , S <sub>1</sub>
<b>Keine Tätigkeit in Risikobereichen</b>	S <sub>0</sub> , S <sub>1</sub>	S <sub>0</sub> , S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>
<b>Allgemeines Tätigkeitsverbot</b>	S <sub>0</sub> , S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>	-	-
<b>Quarantäne/Isolierung</b>	S <sub>0</sub> , S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>	-	-
<b>Blutprobe zur Verlaufsuntersuchung</b>	S <sub>0</sub>	S <sub>0</sub>	-	-
<b>Virologische Diagnostik</b>	S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>
<b>Postexpositions- prophylaxe</b>	S <sub>0</sub> , S <sub>1</sub>	S <sub>0</sub> , S <sub>1</sub>	-	-

- = nein bzw. Einzelfallentscheidung (Quelle: RKI modifiziert)

## 12 Ermittlung von Kontaktpersonen

Die Ermittlung von Kontaktpersonen sollte systematisch und prospektiv geplant erfolgen. Inhalt und Umfang sind vom Ausbruchsgeschehen bestimmt. Mögliche zu erhebende Punkte sind im Folgenden aufgeführt:

### Demografie

- Angaben zur erkrankten Person: Alter, Geschlecht, Familienstand, Anzahl der Personen im Haushalt, ethnische Herkunft

### Anamnese

- Befragung zur Erkrankung (inklusive jetzige Beschwerden)
- Nikotin, Alkohol, Medikamente/Drogen
- Umgebungsanamnese (z. B. (erkrankte) Familienmitglieder, Hausbewohner, Arbeitskollegen, Mitschüler oder andere erkrankte Kontaktpersonen)
- Reiseanamnese, Besuch von Veranstaltungen etc.

### Soziales Umfeld

- familiäre und häusliche Umgebung (Verwandte, Freunde und Bekannte mit engem sozialen Kontakt, Sexualpartner)
- außerhäusliche Umgebung: Arbeits- oder Beschäftigungsplatz, Schule, Kindergarten, Vereine, Restaurants
- mögliche andere Expositionen (z. B. Besuch von Veranstaltungen, Benutzung von öffentlichen Verkehrsmitteln)

### Angaben zum Sozialstatus

- Wohnsituation
- Ausbildung, Beruf, Einkommen
- Berufliche Position

## 13 Umgang mit Familien bei der Durchführung von Studien

Das enge Zusammenleben in Familien stellt besondere Anforderungen an die Durchführung von Ausbruchsuntersuchungen.

Soll bei Familien nur das als erstes betroffene Familienmitglied erfasst werden? Hier sollte man nach dem bewährten Prinzip der Feldepidemiologie verfahren: „Nimm, was du bekommen kannst“. Ein späterer Ausschluss ist immer noch möglich.

Wenn das Interesse hauptsächlich auf den Risikofaktoren für die Einschleppung der Krankheit in den Haushalt liegt, sollte nur das zuerst betroffene Familienmitglied in die Auswertung eingeschlossen werden. Da Familienmitglieder meist ähnliche Ernährungsgewohnheiten und auch sonst ähnliche Expositionsmuster haben, würde ein Einschluss aller Familienmitglieder ein verzerrtes Ergebnis liefern (Überschätzung der Bedeutung eines spezifischen Expositions- oder Verhaltensmusters).

Interessiert vor allem die Mensch-zu-Mensch Übertragung (z. B. bei der Ätiologie einer Infektion), würde man die sekundäre „Attack-Rate“ berechnen. Dafür benötigt man Informationen auch über die Sekundärfälle.

Wenn man bei einem Ausbruch davon ausgehen kann, dass alle Familienmitglieder „Ko-Primärfälle“ sind (*keine* gegenseitige Ansteckung), so sollte man unter den betroffenen Familienmitgliedern eine Zufallsauswahl treffen. Dabei muss beachtet werden, dass kürzlich erkrankte Personen eine bessere Erinnerung an mögliche Expositionen (recall) haben als Personen, bei denen die Erkrankung Monate zurückliegt.

## 14 Line listing

Ein Line listing ist eine Tabelle, die Informationen über Zielpersonen der Untersuchung beinhaltet. Dabei repräsentiert jede Zeile einen einzelnen Fall, während die Spalten Variablen enthalten wie Name, ID, Telefonnummer, Alter. Ein Line listing kann per Hand oder Computer (z. B. Excel-Tabelle) erstellt werden.

Die Wichtigkeit eines guten Line listings kann nicht genug hervorgehoben werden, insbesondere im frühen Stadium der Untersuchung, bevor ein Fragebogen fertig entwickelt und getestet ist. Es stellt ein Protokoll aller möglichen und bestätigten Fälle dar, dem man auf einen Blick entnehmen kann, welche Personen schon interviewt wurden und welche nicht. So können alle Schlüsseldaten für alle Mitglieder des Untersuchungsteams effizient dargestellt werden. Auch im Zeitalter des Computers verlassen sich viele Epidemiologen weiterhin auf Line listings in Papierform mit den Namen der Fälle und einer kleinen Zahl wichtiger Variablen.

Das folgende Beispiel zeigt einen Auszug aus einem Line listing für einen Ausbruch einer gastrointestinalen Infektion. Um die Übersichtlichkeit zu steigern könnte man die Daten noch nach Erkrankungsstatus und nach Beginn der Erkrankung ordnen:

Tab. 4: Beispiel für ein Line listing

ID	Alter	Geschlecht	Uhrzeit der Mahlzeit	krank	Datum der Erkrankung	Zeit der Erkrankung (Uhrzeit)	Schinken	Spinat	grüner Salat	Rohmilch	Eiscreme
41	54	w	n. b.	n			j	j	n	n	n
42	77	m	n. b.	j	19.4.	2.30	n	n	n	n	j
43	72	w	n. b.	j	19.4.	2.00	j	j	j	j	j
44	58	m	n. b.	j	18.4.	21.30	j	j	n	j	j
45	20	m	22.00	n			n	n	n	n	j
46	17	m	n. b.	n			j	j	n	n	n
47	62	w	n. b.	n			j	j	n	n	j

w = weiblich  
m = männlich  
n. b. = nicht bekannt  
j = ja  
n = nein

## 15 Epidemiologische Ausbruchskurve

Dies ist eine zweidimensionale Grafik, die einen einfachen visuellen Überblick über die Größe und den zeitlichen Verlauf einer Epidemie bietet. Hierbei ist die Zeit auf der x-Achse abgebildet und die Anzahl der Fälle auf der y-Achse. Es muss beachtet werden, dass alle Fälle den gleichen Kriterien für den Krankheitsbeginn unterliegen (z. B. Tag des ersten Auftretens von Fieber). Eine Ausbruchskurve ist als Histogramm gezeichnet (keine Zwischenräume zwischen den Säulen) und nicht als Säulendiagramm, da die Zeit eine kontinuierliche Variable ist. Auch eine epidemiologische Ausbruchskurve kann als Papierversion (Vorlage siehe Anlage 2) oder mit einer Software (Excel) erstellt werden.

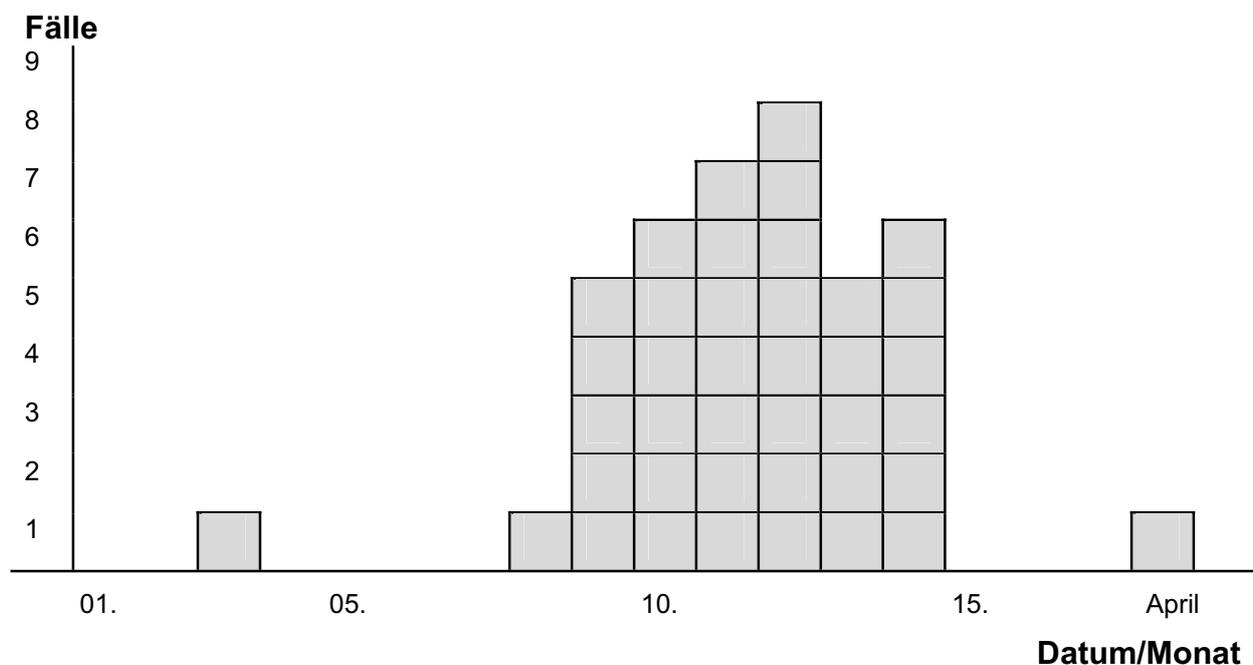


Abb. 1: Beispiel für eine epidemiologische Ausbruchskurve

## 16 Inkubationsperiode

Zur Bestimmung der Inkubationszeit kann eine Kurve nach dem Vorbild der Ausbruchskurve herangezogen werden. Auf der x-Achse wird der Beginn der Symptomatik, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Exposition, aufgezeichnet. Mit Hilfe dieser Kurve können Median und Range der Inkubationszeit bestimmt werden.

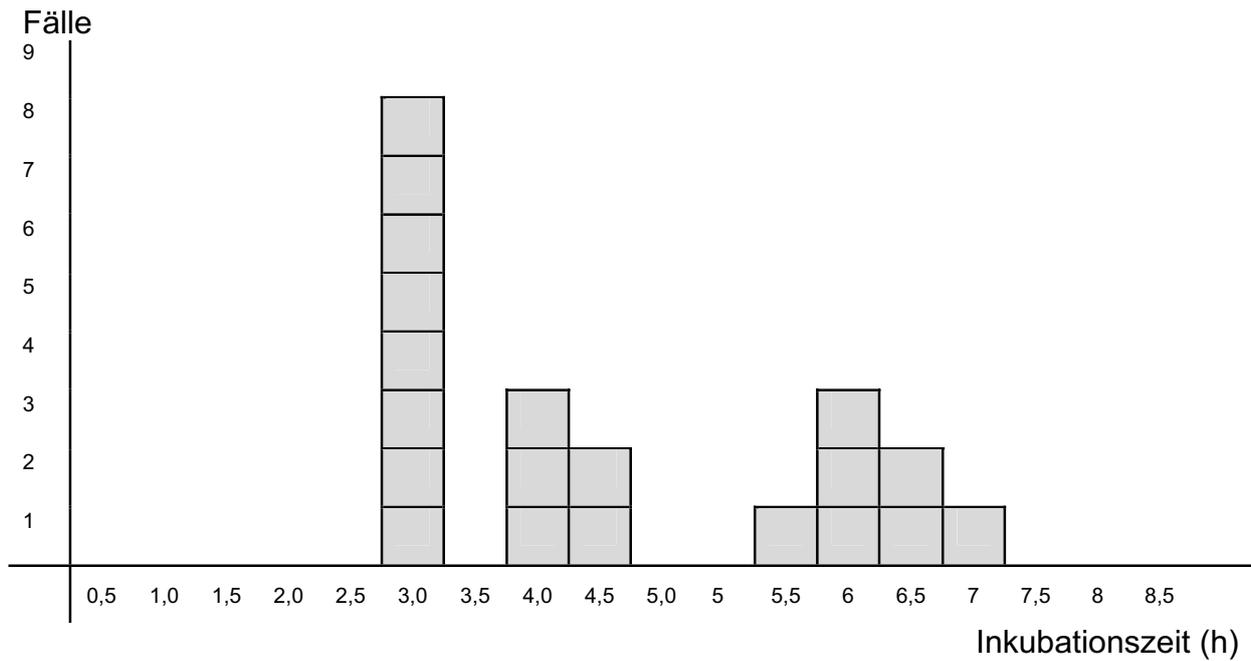


Abb. 2: Beispiel für eine Kurve zur Inkubationszeit

## 17 Informieren der Öffentlichkeit

Zur Information der Öffentlichkeit können in Zusammenhang mit Ausbrüchen die häufigsten Fragestellungen in Form von „frequently asked questions“ (FAQ) zusammengefasst und als Musterantwort bereitgestellt werden. Die spezifische Ausgestaltung ist vom konkreten Fall abhängig. Eine Strukturierungshilfe ist nachfolgend gegeben.

1. Was ist *Krankheit X*?
2. Wie kann *Krankheit X* übertragen werden?
3. Wie häufig ist *Krankheit X* (gegenwärtige Situation)?
4. Wie hoch ist das Ansteckungsrisiko?
5. Wie gefährlich ist *Krankheit X*?
6. Was wird derzeit unternommen?
7. Was kann ich persönlich tun?
8. Wie wird *Krankheit X* diagnostiziert?
9. Kann man sich gegen *Krankheit X* impfen lassen?
10. Welche Risiken und Nebenwirkungen birgt eine Impfung?
11. Kann man sich durch Medikamente vor *Krankheit X* schützen?
12. Kann man *Krankheit X* erfolgreich behandeln?
13. Welche Risiken und Nebenwirkungen birgt eine Behandlung?
14. Wie sind die Aussichten, *Krankheit X* unter Kontrolle zu bekommen?

Presseerklärungen sollen kurz gefasst werden. Dabei kann die „7er-Regel“ als Hilfe dienen: Wörter nicht mehr als 7 Buchstaben, Sätze nicht länger als 7 Wörter, Erklärungen nicht länger als 7 Sätze.

## 18 Hypothesengenerierung

Für die Generierung plausibler Hypothesen, die in der Untersuchung getestet werden, können folgende Methoden verwendet werden:

- Umfrage bei den lokal für die öffentliche Gesundheit Verantwortlichen und bei klinisch tätigen Ärzten
- Meinung der Betroffenen und ihrer Familien berücksichtigen
- vorhandenes Wissen zum Thema berücksichtigen (Untersuchung „der üblichen Verdächtigen“):
  - bekannte Ätiologie
  - Erregerreservoir
  - Übertragungswege
- übliche Übertragungsmuster in Überlegung einbeziehen
- Ausnahmen und weniger übliche Übertragungsmuster beachten

## 19 Epidemiologische Maßzahlen

Für einige der unten aufgeführten Maßzahlen werden in Anhang 6 Beispiele dargestellt.

**Inzidenz:** Anzahl der Neuerkrankten in einem bestimmten Zeitraum bezogen auf eine Bevölkerung „at risk“.

**kumulative Inzidenz:** Diese bezeichnet ein absolutes Risiko, bezogen auf eine Anfangsbevölkerung (geschlossene Kohorte), z. B. ein Risiko von 30%, in den nächsten 10 Jahren zu erkranken.

**Inzidenzdichte:** Sie bezieht sich auf die im Studienverlauf beobachtete Personenzeit (offene Kohorte), ist also eine Rate, z. B. 30 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre.

**Prävalenz:** Anzahl der Erkrankungsfälle zu einem bestimmten Zeitpunkt bezogen auf eine Bevölkerung „at risk“, z. B. vorhandene Malariafälle je 1000 Personen.

**Relative Rate (RR):** Diese ist ein Maß für die Stärke einer Assoziation und ist der Quotient der Inzidenzdichten Exponierter und Nicht-Exponierter (Effektmaß).

$$RR = \text{Inzidenzdichte}_{\text{exponiert}} / \text{Inzidenzdichte}_{\text{nicht exponiert}}$$

**Relatives Risiko (RR):** Das relative Risiko ist der Quotient der kumulativen Inzidenzen Exponierter und Nicht-Exponierter, z. B. die Häufigkeit von Lungenkrebs ist unter Rauchern 12 mal so hoch wie unter Nichtrauchern.

**Odds Ratio:** Diese ist ein weiteres Effektmaß, das berechnet wird, wenn das Studiendesign keine Daten zur Inzidenz liefert (z. B. Fall-Kontroll-Studie). Die Chance (englisch: Odd) gibt das Verhältnis der Eintrittshäufigkeit eines Ereignisses zur Häufigkeit des Nicht-Eintritts dieses Ereignisses an. Die Odds Ratio ist das Verhältnis der Odds Exponierter zur Odds Nicht-Exponierter. Bei seltenen Ereignissen kann die Odds Ratio als Näherungswert des relativen Risikos verwendet werden.

**Ratendifferenz (RD):** Die Differenz der Inzidenzdichten Exponierter und Nicht-Exponierter. Sie sagt etwas aus über das zusätzliche Erkrankungsrisiko, das einer Exposition zugeschrieben werden kann (attributable Rate).

$$RD = \text{Inzidenzdichte}_{\text{exponiert}} - \text{Inzidenzdichte}_{\text{nicht exponiert}}$$

**Risikodifferenz (RD):** Die Risikodifferenz ist die Differenz der kumulativen Inzidenzen Exponierter und Nicht-Exponierter (attributables Risiko), z. B. Rauchen verursacht jährlich insgesamt 123 zusätzliche Todesfälle pro 100.000 Personen.

**Attributable Risiko Proportion (ARP):** Diese ist ein Maß für den Anteil der Erkrankungen, der bei den Exponierten auf die Exposition zurückzuführen ist.

$$\begin{aligned} \text{ARP} &= (\text{Inzidenz}_{\text{exponiert}} - \text{Inzidenz}_{\text{nicht exponiert}}) / \text{Inzidenz}_{\text{exponiert}} \\ &= (\text{RR}-1) / \text{RR} \end{aligned}$$

**Populationsbezogene Attributable Risiko Proportion (PARP):** Diese spiegelt den Anteil der expositionsbedingten Erkrankungen an den Erkrankungen insgesamt wider. Hier geht also noch der Anteil der Exponierten an allen Erkrankten in der Gesamtpopulation ein ( $p_e$ ).

$$\text{PARP} = p_e \cdot \text{ARP}$$

**Präventable Fraktion der Exponierten ( $\text{PF}_{\text{exp}}$ ):** Diese wird berechnet, wenn die Exposition protektiv wirkt.

$$\text{PF}_{\text{exp}} = (\text{Inzidenz}_{\text{Nicht-Exponiert}} - \text{Inzidenz}_{\text{Exponiert}}) / \text{Inzidenz}_{\text{Nicht Exponiert}} = 1 - \text{RR}$$

**Attack Rate / Case ratio:** Diese stellt ein Maß für den Anteil einer empfänglichen Population dar, welcher bei Exposition erkrankt. Die Attack Rate ist beeinflusst von der Anzahl an Kontakten, die ein infektiöser Patient hat, von der Anzahl an empfänglichen Personen und von der Dauer der Infektiosität.

**Basic Reproductive Rate ( $R_0$ ):** Diese ist das Produkt aus Infektiosität des Erregers gemessen als Infektionsrisiko pro Kontakt ( $\beta$ ), der Kontaktrate in ausreichender Intensität mit empfänglichen Personen pro Zeit ( $\kappa$ ) und der Dauer der Infektiosität ( $D$ ).

$$R_0 = \beta \cdot \kappa \cdot D$$

**Letalität (Case Fatality Rate):** Diese ist ein Maß für die Sterblichkeit, und gibt den Anteil der Gestorbenen an den Erkrankten an.

## 20 Bias

Ein Bias ist ein *systematischer* Fehler im Design, in der Durchführung oder in der Analyse von Studien, der in einem verzerrten Schätzer des Effekts einer Exposition auf das Risiko für eine Erkrankung resultiert. Im Gegensatz dazu ist ein *zufälliger* Fehler abhängig von der Fallzahl. Es gibt grundsätzlich 3 Kategorien von Bias, denen viele weitere Formen systematischer Fehler zugeordnet werden können:

### 1. **Selektionsbias**

Die Auswahl der Personen, die in die Studie eingeschlossen werden, führt zu einer Über- oder Unterschätzung der wahren Assoziation:

- Entdeckungsbias (auch bekannt als Surveillance Bias)
- Einweisungsbias (Hospitalisierung, Berkson Fehler)
- „Non-Response“- oder Selbstselektionsbias
- Bias durch ungeeignete Vergleichsgruppe

### 2. **Informationsbias**

Durch unzulängliche Methoden der Informationserhebung kommt es zu einer Über- oder Unterschätzung der wahren Assoziation:

- Recall bias (Erinnerung)
- Interviewer- oder Referentenbias
- Fehler beim Sammeln der Daten
- Verdrehung der Tatsachen

### 3. **Confounding**

Ein Confounder ist eine Störgröße, die einen Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung vortäuscht, der tatsächlich in diesem Ausmaß nicht vorhanden ist. Ein Confounder stellt einerseits einen Risikofaktor für die Erkrankung dar und ist andererseits mit der Exposition assoziiert, aber keine Folge der Exposition.

## 21 Studientypen

Das Studiendesign zur Ursachenforschung in Ausbruchssituationen beschränkt sich in der Regel auf zwei Alternativen:

1. **Ausführliche Interviews**
2. **Fall-Kontroll-Studien**

Umfassendere Surveys oder Kohortenstudien bringen in der Regel für eine erste epidemiologische Untersuchung keinen wesentlichen Mehrgewinn an Information. Sie haben jedoch Bedeutung in Zusammenhang mit speziellen Fragestellungen der Infektionsepidemiologie, z. B. Langzeitfolgen von bestimmten Infektionserkrankungen. Davon abzugrenzen ist die Surveillance, die grundsätzlich eine Überwachungs- und Kontrollmaßnahme ist.

Fall-Kontroll-Studien erheben die gleiche anamnestische Information von Erkrankten („Fällen“) und Nicht-Erkrankten („Kontrollen“). Unterschiede bei den Antworten deuten auf mögliche Übertragungswege hin. Kontrollen können gleich viele wie Fälle sein (1:1-Verhältnis) oder aber mehr als die Zahl der Fälle (m:1-Verhältnis).

Mögliche weiterführende Studienansätze und die damit zu erfassenden Parameter sind in der Tabelle in Anlage 3 zusammengefasst.

## 22 Fallzahlbestimmung bei Fall-Kontroll-Studien

Die Fallzahlschätzung für eine Fall-Kontroll-Studie kann mit Hilfe von Tabellen, Grafiken (siehe Abbildung 1 bis 5) oder Formeln (siehe Anlage 4) vorgenommen werden. Wichtige Kenngrößen sind dabei:

- Anteil der exponierten Fälle in der Bezugspopulation ( $p_1$ )
- Anteil der exponierten Nicht-Fälle in der Bezugspopulation ( $p_0$ )
- Anteil aller Exponierten in der Bezugspopulation ( $p$ )
- Anzahl der Fälle ( $n$ )
- Anzahl der Kontrollen pro Fall ( $c$ )
- gewünschtes Signifikanzniveau ( $\alpha$ )
- gewünschte Power ( $1-\beta$ )

Im Folgenden sind Grafiken aufgeführt, aus denen man die Power beziehungsweise die benötigte Fallzahl einer Studie in Abhängigkeit von verschiedenen Odds ratios ablesen kann.

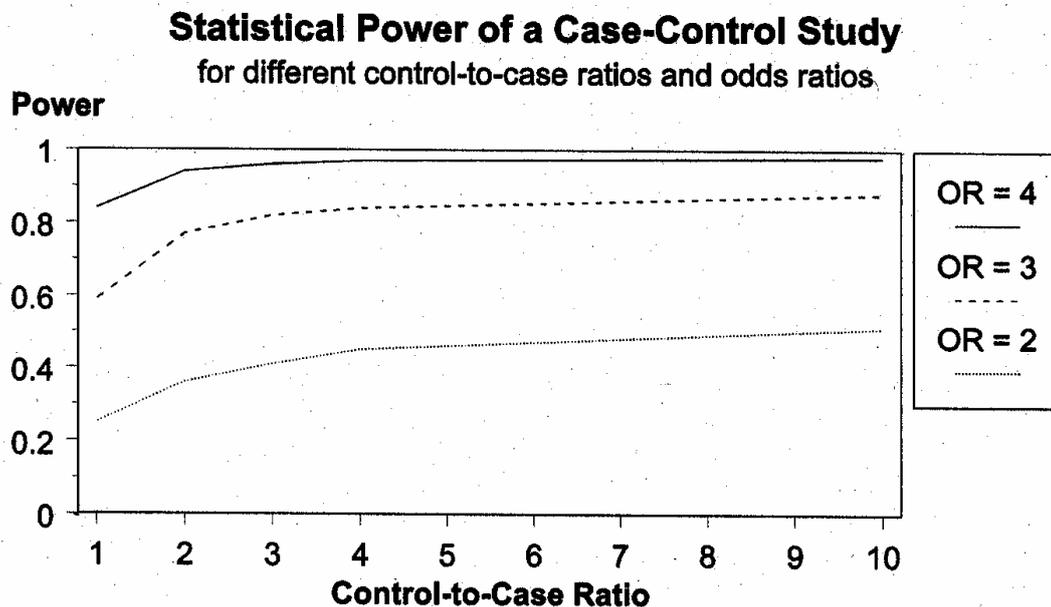


Abb. 3: Power einer Fall-Kontroll-Studie in Abhängigkeit von unterschiedlichen Verhältnissen von Kontrollen zu Fällen und unterschiedlichen OR

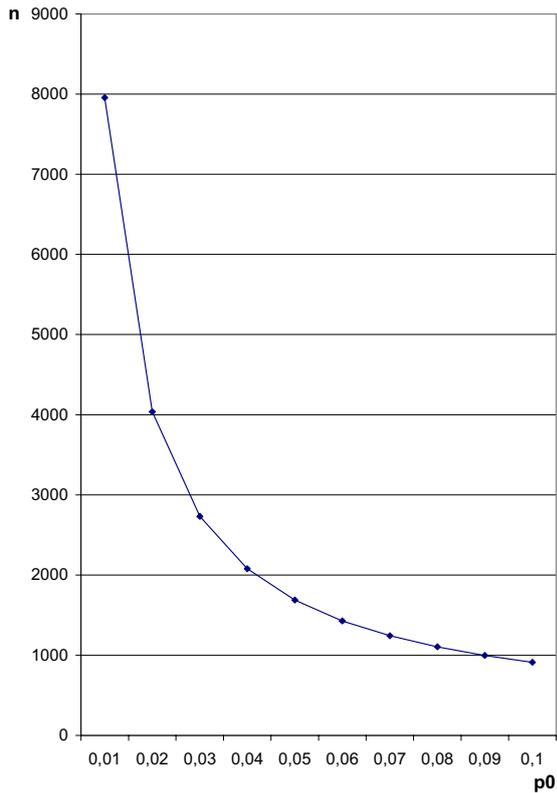


Abb. 4: Fallzahl bei Fall-Kontroll-Studien mit OR = 1,5; c = 1 und verschiedener Prävalenz der Exposition in der nicht-erkrankten Bevölkerung (p0)

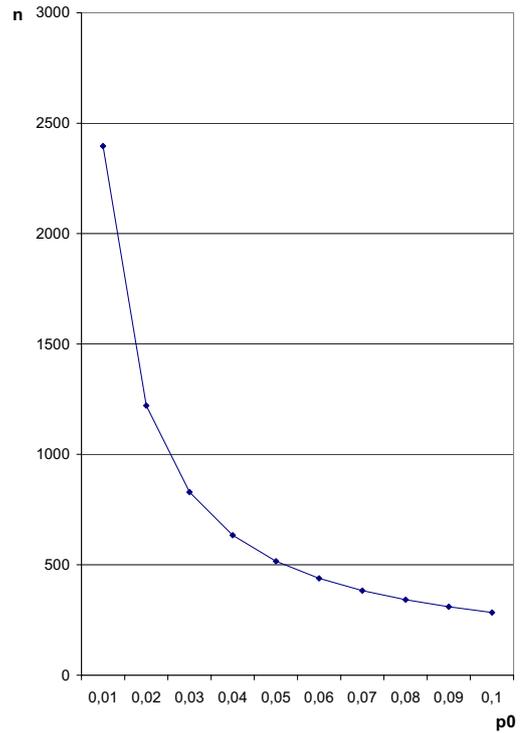


Abb. 5: Fallzahl bei Fall-Kontroll-Studien mit OR = 2,0; c = 1 und verschiedener Prävalenz der Exposition in der nicht-erkrankten Bevölkerung (p0)

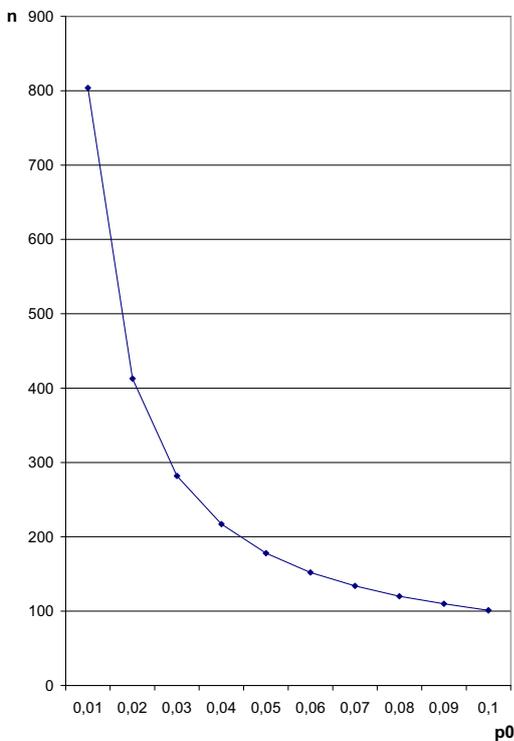


Abb. 6: Fallzahl bei Fall-Kontroll-Studien mit OR = 3,0; c = 1 und verschiedener Prävalenz der Exposition in der nicht-erkrankten Bevölkerung (p0)

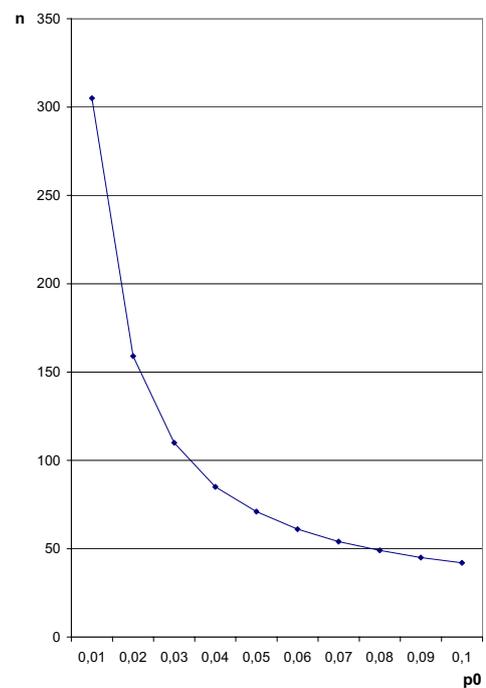


Abb. 7: Fallzahl bei Fall-Kontroll-Studien mit OR = 5,0; c = 1 und verschiedener Prävalenz der Exposition in der nicht-erkrankten Bevölkerung (p0)

## 23 Auswahl von Kontrollen für Fall-Kontroll-Studien

Die Festlegung der Kriterien für die Auswahl von Kontrollpersonen ist von gleicher Wichtigkeit wie die Falldefinition. Es gibt mehrere Möglichkeiten, Kontrollen zu rekrutieren. Diese sind im Folgenden mit ihren Hauptvorteilen bzw. -nachteilen aufgeführt:

- **zufällig ausgewählte Kontrollen aus der Nachbarschaft**
  - eventuell ähnliches Risiko einer Exposition durch geografische Nähe und gleichen sozioökonomischen Status
- **Klinik-Kontrollen**
  - eventuell erleichterte Abnahme von Blut oder anderen Proben, die zu einem anderen Zweck (aber zur gleichen Zeit) gesammelt wurden. Dabei muss beachtet werden, dass die Patienten der Klinik nicht zwingend aus der interessierenden Gegend stammen müssen.
- **Kontrollen aus dem Freundeskreis**
  - könnten ähnliche Vorlieben wie die Fälle haben und dadurch einen Zusammenhang verschleiern.
- **Arbeitsplatzkontrollen**
  - limitieren die Studie auf Erwachsene.

## 24 Biologische Proben

Wichtig ist eine Abklärung mit den beteiligten Labors, welches Material benötigt wird, wie Proben gesammelt, gelagert und transportiert werden sollen, welche Probenmenge benötigt wird und welche Probenzahl bearbeitet werden soll, bzw. kann.

Eventuell wird eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten benötigt, in deren Aufklärungsteil auch die Gründe für die Abnahme des Materials (z. B. Blutabnahme) aufgeführt sein müssen.

Die Postversandregeln für medizinisches und biologisches Untersuchungsgut sind im Internet unter <http://www.rki.de/INFEKT/GEFAHRGUT/10440823.PDF> (Stand Oktober 2003) und in den Hinweisen zum Materialversand des LGL aufgeführt (<http://www.lgl.bayern.de>).

In den meisten Fällen sind Untersuchungen zu akuten Ausbrüchen durch das IfSG gesetzlich abgesichert. In subakuten Situationen (insbesondere Studien) mit langfristiger Studienplanung bzw. invasiven diagnostischen Eingriffen sollte immer eine Kontaktaufnahme mit einer Ethikkommission erfolgen.

## 25 Kausalitätskriterien nach Bradford Hill

Verschiedene Aspekte, die bei einer Unterscheidung zwischen kausaler und nicht-kausaler Assoziation hilfreich sein können, wurden von Bradford Hill zusammengefasst. Das Vorliegen dieser Kausalitätskriterien sollte geprüft werden:

- |  |                             |                               |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| • Stärke der Assoziation (z. B. Odds Ratio > 1,5)  | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |
| • Biologische Plausibilität  | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |
| • Zeitlicher Ablauf (Exposition vor Erkrankung)  | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |
| • Dosis-Wirkungs-Beziehung   | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |
| • Konsistenz (Assoziation in anderen Populationen und unter anderen Umständen vorhanden) | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |

Weitere Bradford Hill Kriterien sind:

- Spezifität (Exposition führt zu spezifischem Effekt)
- Kohärenz (Übereinstimmung mit aktuellem Wissensstand)
- Experimentelle Evidenz
- Analogie mit ähnlichen Kausalzusammenhängen

## 26 Ausbruchsbericht

In Anlehnung an die Vorgaben des EPIET-Programms ([www.epiet.org](http://www.epiet.org)) wird folgende Gliederung vorgeschlagen:

### Zusammenfassung

Ziel ist es, den Ausbruch in knapper Form darzustellen und dem Leser einen Überblick des Ausbruchs zu verschaffen.

- Hauptmerkmale des Ausbruchs: Wer, was, wo und wann
- Hauptkenntnisse und Hauptempfehlungen
- Laufende Maßnahmen (falls Ausbruch noch andauert) und eventuell weitere notwendige Maßnahmen

### Hintergrund

Angaben zu/zur:

- Demographie der Bevölkerung, Surveillance Trends und früheren vergleichbaren Ausbrüchen
- Beschreibung des/der Gebietes/Geländes/Einrichtung (z. B. beteiligte Industrien, ungewöhnliche Gegebenheiten, etc.)

### Einleitung: Beschreibung des Ausbruchs und Ausbruchsmanagement

Die Einleitung sollte die spezifischen Ereignisse enthalten, die zur Untersuchung führten („initial story“):

- Wie wurde der Ausbruch zuerst gemeldet?
- Welche Schritte wurden unternommen, um abzuklären, ob es sich um einen tatsächlichen Ausbruch handelt?

#### *Ausbruchsmanagement*

- Was war die Zielsetzung?
- Wer war an der Untersuchung beteiligt bzw. wer bildete das Ausbruchsuntersuchungsteam (OCT= outbreak control team) und wer unterstützte die Untersuchung?
- Welche Kontrollmaßnahmen wurden unternommen?

### Methoden

#### *Epidemiologisch*

- Falldefinition und Fallerhebung
- Deskriptive Studie und gegebenenfalls analytische Studie

#### *Mikrobiologisch/toxikologisch*

- Proben (Human-, Umwelt- und/oder Lebensmittelproben)

#### *Umfeld*

- Besuch vor Ort und Risikobewertung und Rückverfolgen

## **Ergebnisse**

### *Epidemiologisch*

- Fallzahl, Angaben zu den Personen und zum klinischen Verlauf
- Geografische Verteilung der Fälle und epidemiologische Ausbruchskurve
- Risikofaktorenanalyse und Attack-Raten nach Alter, Geschlecht, Exposition

### *Mikrobiologische/toxikologische Untersuchungsergebnisse*

- Laborbefunde (z. B. Genotypisierung, Serotypisierung)

### *Umgebung*

- Begehungsberichte

## **Diskussion**

- Haupthypothese diskutieren
- Schlussfolgerung und Maßnahmen rechtfertigen: Evidenzbasiert? Wurden die Möglichkeiten abgewogen?
- Maßnahmen zum Schutz der Bevölkerung darstellen
- Jedes Problem ansprechen!

## **Empfehlungen**

- Was soll getan werden: Zur Kontrolle dieses Ausbruchs, falls dieser noch andauert? Zur Vermeidung zukünftiger Ausbrüche? Zur Verbesserung des Management zukünftiger Ausbrüche?
- Spezifische Empfehlungen/konkrete und weiterführende Handlungsanweisungen geben („Aim to educate“)

## **Resümee**

- Erfahrungen der teilnehmenden Institutionen: Aufgetretene Probleme, gemachte Fehler, Vorschläge für Verbesserungen
- Erfahrungen, die hilfreich für andere sein könnten

## **Anhang**

Die Liste gibt eine Übersicht möglicher Dokumente für den Anhang:

- Chronik der Ereignisse
- Genereller Hintergrund
- Mitglieder des Ausbruchsuntersuchungsteam (OCT= outbreak control team)
- Aufgabenbereich des OCT
- Detaillierte Ergebnisse
- Kartenmaterial
- Referenzen
- Epidemiologischer Fragebogen
- Briefe an die Patienten/Ärzte
- Pressemitteilungen
- Erstellte FAQ (Frequently asked questions)
- Kosten des Ausbruchs
- Danksagung

## 27 Tabellen für Publikationen

Folgende Tabellen dienen als Beispiele zur Analyse und Präsentation der Daten einer Fall-Kontroll-Studie:

Tab. 5: Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Frauen mit Ovarial-Karzinom und bei Kontrollen (Cancer and Steroid Hormone Study, 1980-81)

		Fall- Kontroll Status		gesamt
		Fall	Kontrolle	
<b>Einnahme von Kontrazeptiva</b>	je	a = 93	b = 59	H <sub>1</sub> = 1052
	nie	c = 86	d = 683	H <sub>0</sub> = 769
	gesamt	V <sub>1</sub> = 179	V <sub>0</sub> = 1642	T = 1821

Formeln und Berechnungen für Tabelle 5:

Maßzahl	Formel	Berechnung für Tabelle 5
Odds ratio	$OR=ad / bc$	$93 \cdot 683 / 959 \cdot 86 = 0,77$
Erwartungswert für Zelle a (E(a))	$E(a)=H_1 V_1 / T$	$1052 \cdot 179 / 1821 = 103,41$
Mantel-Haenszel (MH) Varianz	$MH \text{ Varianz} = H_1 H_0 V_1 V_0 / (T^2(T-1))$	$(1052 \cdot 769 \cdot 179 \cdot 1642) / (1821^2 \cdot (1821-1)) = 39,4$
MH Chi *	$Chi_{MH} = (a - E(a)) / MH \text{ Varianz}^{1/2}$	$(93 - 103,41) / 39,4^{1/2} = -1,66$
Testbasierte Konfidenzintervalle (CI) (Z Wert für 2-seitiges Testen 95%= 1,96)	untere Grenze = $OR^{(1-(Z / Chi_{MH}))}$ obere Grenze = $OR^{(1+(Z / Chi_{MH}))}$	$0,77^{(1-(1,96 / -1,66))} = 0,57$ $0,77^{(1+(1,96 / -1,66))} = 1,05$

Tab. 6: Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Frauen mit Ovarial-Karzinom und bei Kontrollen, stratifiziert nach Alter (Cancer and Steroid Hormone Study, 1980-81)

		Fall	Kontrolle	gesamt	OR=0,69
<b>Alter 20-39 Jahre</b>	je	a=46	b=285	H <sub>1</sub> =331	erwartet (a)=48,73
	nie	c=12	d=51	H <sub>0</sub> =63	MH Varianz=6,66
	gesamt	V <sub>1</sub> =58	V <sub>0</sub> =336	T=394	MH Chi=-1,06
					95%CI=0,34;1,38
		Fall	Kontrolle	gesamt	OR=0,65
<b>Alter 40-49 Jahre</b>	je	a=30	b=463	H <sub>1</sub> =493	erwartet (a)=35,90
	nie	c=30	d=301	H <sub>0</sub> =331	MH Varianz=13,39
	gesamt	V <sub>1</sub> =60	V <sub>0</sub> =764	T=824	MH Chi=-1,61
					95%CI=0,38;1,10
		Fall	Kontrolle	gesamt	OR=0,61
<b>Alter 50-59 Jahre</b>	je	a=17	b=211	H <sub>1</sub> =228	erwartet (a)=23,06
	nie	c=44	d=331	H <sub>0</sub> =375	MH Varianz=12,91
	gesamt	V <sub>1</sub> =61	V <sub>0</sub> =542	T=603	MH Chi=-1,69
					95%CI=0,34;1,08

Tab. 7: Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Frauen und Risiko für Ovarial-Karzinom nach Parität\* (Cancer and Steroid Hormone Study, 1980-81)

Parität	Einnahme von Kontrazeptiva	Fälle (n)	Kontrollen (n)	OR adjustiert nach Alter (95%CI)
0	je	20	67	0,3 (0,1;0,8)
	nie	25	80	
1-2	je	42	369	0,8 (0,4;1,5)
	nie	26	199	
≥3	je	30	520	0,3 (0,4;1,2)
	nie	35	400	

\* Sieben Kontrollen (drei je Einnehmerin) und ein Fall (je Einnehmerin) mit unklarer Parität ausgeschlossen

Tab. 8: Alters-adjustierte Odds ratios (aOR) und 95%CI für die Assoziation zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Frauen und Risiko für Ovarial-Karzinom nach Parität und Studienphase (Cancer and Steroid Hormone Study, 1980-81)

Parität	Phase 1 (Monat 1-10) aOR (95%CI)	Phase 2 (Monat 11-29) aOR (95%CI)	gesamt (Monat 1-29) aOR (95%CI)
0	0,3 (0,1;0,8)	0,7 (0,5;1,2)	0,7 (0,4;1,0)
1-2	0,8 (0,4;1,5)	0,5 (0,3;0,7)	0,5 (0,4;0,8)
≥3	0,7 (0,4;1,2)	0,5 (0,4;0,8)	0,6 (0,4;0,8)
gesamt	0,6 (0,4;0,9)	0,5 (0,4;0,7)	0,6 (0,5;0,7)

## 28 Quellen

- **Anderson RM, May RM:** Infectious Diseases of Humans - Dynamics and Control. Oxford University Press 1992
- **Benenson AS:** Control of Communicable Diseases in Man. APHA 2000, 17<sup>th</sup> Ed.
- **Bund-Länder-Arbeitsgruppe Influenza-Pandemieplanung.** Influenzapandemieplan: Analysen, Konzepte und Empfehlungen für Deutschland. Berlin, 4. Februar 2004
- **Centers for Disease Control and Prevention, Epidemic Intelligence Service, EIS Case Studies.** [www.cdc.gov/eis/casestudies/casestudies.htm](http://www.cdc.gov/eis/casestudies/casestudies.htm), download am 28.01.2004
- **European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET).** <http://www.epiet.org/course/presentations2003.html>, download am 01.08.2004
- **Evans AS:** Bacterial Infections of Humans - Epidemiology and Control. Kluwer Academic Publishers Group 1998, 3<sup>rd</sup> Ed.
- **Pencheon D, Guest C, Melzer D, Gray JAM:** Oxford Handbook of Public Health Practice. Oxford University Press 2001
- **Rothman KJ, Greenland S:** Modern Epidemiology. Lippincott Williams and Wilkins 1998, 2<sup>nd</sup> Ed.
- **Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G:** Handbuch der Umweltmedizin. Ecomed 2004

## 29 Anlagen

### Anlage 1: Internetressourcen

#### Robert Koch-Institut

##### Die Fachgruppe Seuchenschutz:

<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/AGS.PDF>

##### Seuchenalarm:

<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/ALARM.HTM>

##### Bioterrorismus:

<http://www.rki.de/GESUND/GESUND-BT.HTM>

##### Häufig gestellte Fragen:

[http://www.rki.de/INFEKT/BIOTERROR/BIOTERROR\\_FAQ.PDF](http://www.rki.de/INFEKT/BIOTERROR/BIOTERROR_FAQ.PDF)

##### Vorgehensweise bei Verdacht auf Kontamination mit gefährlichen Erregern:

<http://www.rki.de/INFEKT/BIOTERROR/BT-VERDACHT.PDF>

##### Maßnahmen zum Schutz vor gefährlichen Erregern in Poststellen:

<http://www.rki.de/INFEKT/BIOTERROR/POSTSTELLEN.PDF>

##### Regelungen über den Postversand von Untersuchungsgut:

<http://www.rki.de/INFEKT/GEFAHRGUT/10440823.PDF>

<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/ANH4A.PDF>

##### Transport von Gefahrgut: Firmenanschriften Verpackungsmaterial:

<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/ANH4B.PDF>

##### Infektionsschutzgesetz:

<http://www.rki.de/INFEKT/IFSG/IFSG.HTM>

##### Falldefinitionen:

<http://www.rki.de/INFEKT/IFSG/FALLDEFINITIONEN.PDF>

##### Infektionskrankheiten:

<http://www.rki.de/INFEKT/INFEKT.HTM>

##### Strukturelle Erfordernisse bei der Behandlung von Patienten:

<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/ALARM.PDF>

##### Erste medizinische und antiepidemische Maßnahmen:

<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/SCHATT.PDF>

**Rahmenkonzept zur Gefahrenabwehr bei außergewöhnlichen Seuchengeschehen:**

<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/GESUTHIEME.PDF>

**Empfehlungen zur Postexpositionsprophylaxe:**

<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/ANH3.PDF>

**Aussteigekarte:**

<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/ANH5A.PDF>

**Patientenfragebogen:**

<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/ANH6.PDF>

**Maßnahmen bei Kontaktpersonen:**

<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/ANH5B.PDF>

**Differenzierung der Kontaktpersonen nach Risiken:**

<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/ANH5C.PDF>

**Übersicht der nationalen Referenzzentren:**

<http://www.rki.de/INFEKT/NRZ/NRZ.HTM>

**Epidemiologisches Bulletin:**

<http://www.rki.de/INFEKT/EPIBULL/EPI.HTM>

**Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe**

**Arbeitskreis Bevölkerungsschutz:**

<https://www.bevoelkerungsschutz.de>

**Gesundheitsbehörden der Länder**

**Baden-Württemberg:**

<http://www.landesgesundheitsamt.de>

**Bayern:**

<http://www.lgl.bayern.de>

**Hessen:**

<http://www.sozialministerium.hessen.de/Stichworte/index.htm>

**Hamburg:**

<http://fhh.hamburg.de/stadt/Aktuell/behoerden/wissenschaft-gesundheit/hygiene-umwelt/infektionsepidemiologie/start.html>

**Nordrhein-Westfalen:**

<http://www.loegd.nrw.de>

**Saarland:**

<http://www.soziales.saarland.de>

**Niedersachsen:**

<http://www.nlga.niedersachsen.de>

**Mecklenburg-Vorpommern:**

<http://www.tecomed.de/lga>

**Internationale Links****World Health Organization (WHO):**

<http://www.who.int>

**European Network for Diagnostics of Imported" Viral Diseases (ENIVD):**

<http://www.enivd.de>

**European Programme for Intervention Epidemiology Training:**

<http://www.epiet.org>

**International Society for Infectious Disease (www.isid.org):**

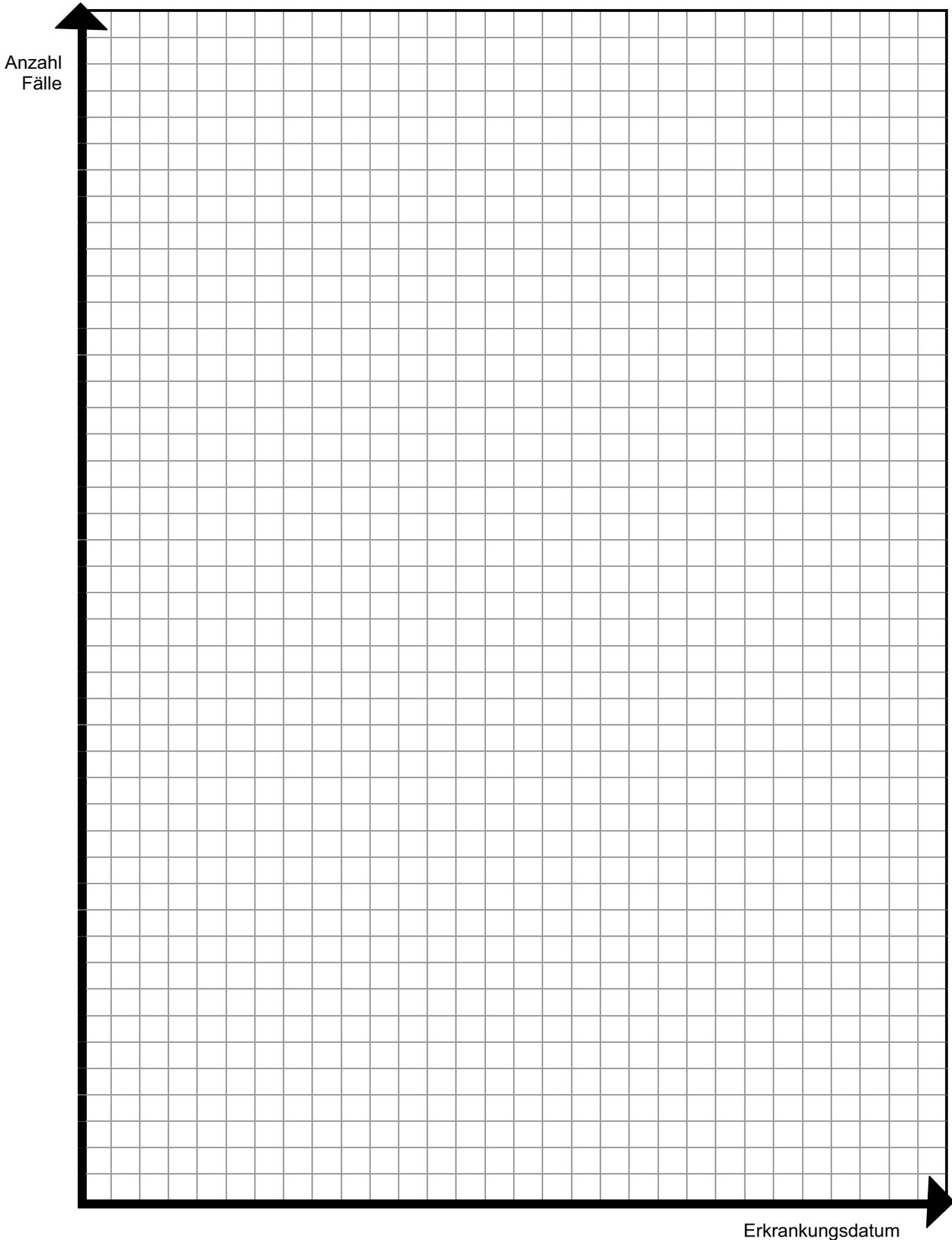
<http://www.promedmail.org>

**Centers for Disease Control and Prevention (USA):**

<http://www.cdc.gov>

- Häufig gestellte Fragen (Frequently asked questions; englisch):  
<http://www.bt.cdc.gov/DocumentsApp/faqs.asp>
- Wöchentliches epidemiologisches Fachbulletin (Morbidity and Mortality Weekly Report; englisch):  
<http://www.cdc.gov/mmwr/>
- Biologischer und chemischer Terrorismus - Strategische Planung (Biological and Chemical Terrorism: Strategic Plan for Preparedness and Response; englisch):  
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4904.pdf>

## Anlage 2: Vorlage für epidemiologische Ausbruchskurve



## Anlage 3: Zu erfassende Parameter am Beginn einer Pandemiewelle und mögliche Studienansätze<sup>1</sup>

Parameter	Mögliche Studie
<b>Inkubationszeit</b>	Untersuchung von Patienten mit einer oder einer möglichst klar definierbaren Exposition
<b>Symptomatik</b>	Deskriptive Epidemiologie Erkrankter außerhalb des Krankenhauses/im Krankenhaus
<b>Letalität</b> (Anteil der Erkrankten, die versterben)	Deskriptive Epidemiologie, Survival Analysis („Überlebensanalyse“)
<b>Ausschluss einer bioterroristischen Ursache</b>	Ausbruchsuntersuchung mit deskriptiver und analytischer Epidemiologie; evtl. Verzahnung mit polizeidienstlichen Kräften
<b>sekundäre Erkrankungsrate</b> (Anteil der Exponierten, die sich infizieren)	Serologische / epidemiologische Studien im Umfeld von Patienten bzw. in definierten Situationen, z. B. Flugzeug, Familien, Arztpraxis, Schulklasse
<b>Manifestationsindex</b> (Anteil der Infizierten, die erkranken)	Stichprobe oder Kohorte exponierter Personen; serologischer Infektionsnachweis und klinische Informationen
<b>Anteil der Erkrankten, die den Arzt aufsuchen</b>	z. B. Verfolgung einer Kohorte; Telefonsurvey
<b>Anteil der Erkrankten, die eine Pneumonie entwickeln</b>	z. B. Verfolgung einer Kohorte oder einer Anzahl Erkrankter, z. B. über ein Ärztesentinel
<b>Anteil der Erkrankten, die ins Krankenhaus eingewiesen werden</b>	z. B. Verfolgung einer Kohorte
<b>Risikofaktoren</b> für Pneumonie, Krankenhauseinweisung, Tod	z. B. Fallkontrollstudie
<b>Infektiöses Potential des Virus</b> (Basisreproduktionszahl $R_0$ )	z. B. sekundäre Infektionsrate in verschiedenen Situationen, z. B. in der Familie und im Krankenhaus, evtl. stratifiziert in Abhängigkeit vom Erkrankungstag des „Exponierenden“
<b>Beginn, Dauer und Ausmaß der Erregerausscheidung</b>	z. B. Rachenabstriche und labordiagnostische Analyse an Erkrankten und ihren Kontaktpersonen (Exponierten)
<b>Art und Ausmaß der Erreger-Ausscheidung</b>	z. B. Probenahme von Rachen, Stuhl, Konjunktivalflüssigkeit und quantitative Bestimmung
<b>Mittlere Erkrankungsdauer / Aufenthaltsdauer</b> im Krankenhaus	Kohortenverfolgung
<b>Komplikationsraten bei Risikogruppen:</b>	(1) Surveillancedaten
- ältere Bevölkerung	(2) Todesursachenstatistik
- chronische Vorerkrankung	(3) Verfolgung von Kohorten
- Kleinkinder, Kinder	(4) Spezielle Studien, z. B. in pädiatrischen Kliniken, Altenheimen, etc.
- Schwangere	
<b>Effektivität von Antiinfektiva</b> bei prophylaktischer bzw. therapeutischer Verordnung	z. B. Fallkontrollstudien, retrospektive Kohortenstudie
<b>Effektivität eines Impfstoffs</b>	z. B. Fallkontrollstudie, retrospektive Kohortenstudie in Altenheim, Schulklasse o.ä.

<sup>1</sup> Quelle: Entwurf der Bund-Länder-Arbeitsgruppe „Influenza-Pandemieplanung“, Berlin 04. Februar 2004

## Anlage 4: Fallzahlschätzung

Die Fallzahlschätzung für eine Fall-Kontroll-Studie kann nach folgender Formel vorgenommen werden:

$$Z_{\beta} = [n(p_1-p_0)^2 / pq(1+1/c)]^{1/2} - Z_{\alpha}$$

wobei gilt:  $p_1 = p_0OR / [1+ p_0 (OR-1)]$   
= Anteil der exponierten Fälle in der Bezugspopulation

$p = (p_1+c p_0) / (1+c)$   
= Anteil aller Exponierten in der Bezugspopulation

$q = 1-p$

und:

n: Anzahl der Fälle

c: Anzahl der Kontrollen pro Fall

$p_0$ : Anteil der exponierten Nicht-Fälle in der Bezugspopulation

$\alpha$ : gewünschtes Signifikanzniveau, für  $\alpha=0,05$  gilt:  $Z_{\alpha} = 1,96$

Power:  $1-\beta$ ,  $\beta$  für das  $Z_{\beta}$  in der Tabelle der Standardnormalverteilung (siehe Anlage 5) heraussuchen (z. B. für  $\beta=0,2$  gilt  $Z_{\beta} = 0,84$ )

$$Z_{\beta} = [n(p_1-p_0)^2 / pq(1+1/c)]^{1/2} - Z_{\alpha}$$

wobei gilt:  $p_1 = p_0OR / [1+ p_0 (OR-1)]$   
= Anteil der exponierten Fälle in der Bezugspopulation

$p = (p_1+c p_0) / (1+c)$   
= Anteil aller Exponierten in der Bezugspopulation

$q = 1-p$

und:

n: Anzahl der Fälle

c: Anzahl der Kontrollen pro Fall

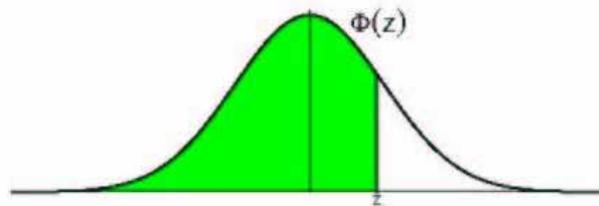
$p_0$ : Anteil der exponierten Nicht-Fälle in der Bezugspopulation

$\alpha$ : gewünschtes Signifikanzniveau, für  $\alpha=0,05$  gilt:  $Z_{\alpha} = 1,96$

Power:  $1-\beta$ ,  $\beta$  für das  $Z_{\beta}$  in der Tabelle der Standardnormalverteilung (siehe Anlage 5) heraussuchen (z. B. für  $\beta=0,2$  gilt  $Z_{\beta} = 0,84$ )

## Anlage 5: Normalverteilungstabelle

Tabelle der Kumulativen Normalverteilung  $\Phi(z) = P[Z \leq z]$ ,  $Z \sim \mathcal{N}(0, 1)$



Bsp.:  $P[Z \leq 1.96] = 0.975$

z	.00	.01	.02	.03	.04	.05	.06	.07	.08	.09
.0	0.5000	0.5040	0.5080	0.5120	0.5160	0.5199	0.5239	0.5279	0.5319	0.5359
.1	0.5398	0.5438	0.5478	0.5517	0.5557	0.5596	0.5636	0.5675	0.5714	0.5753
.2	0.5793	0.5832	0.5871	0.5910	0.5948	0.5987	0.6026	0.6064	0.6103	0.6141
.3	0.6179	0.6217	0.6255	0.6293	0.6331	0.6368	0.6406	0.6443	0.6480	0.6517
.4	0.6554	0.6591	0.6628	0.6664	0.6700	0.6736	0.6772	0.6808	0.6844	0.6879
.5	0.6915	0.6950	0.6985	0.7019	0.7054	0.7088	0.7123	0.7157	0.7190	0.7224
.6	0.7257	0.7291	0.7324	0.7357	0.7389	0.7422	0.7454	0.7486	0.7517	0.7549
.7	0.7580	0.7611	0.7642	0.7673	0.7704	0.7734	0.7764	0.7794	0.7823	0.7852
.8	0.7881	0.7910	0.7939	0.7967	0.7995	0.8023	0.8051	0.8078	0.8106	0.8133
.9	0.8159	0.8186	0.8212	0.8238	0.8264	0.8289	0.8315	0.8340	0.8365	0.8389
1.0	0.8413	0.8438	0.8461	0.8485	0.8508	0.8531	0.8554	0.8577	0.8599	0.8621
1.1	0.8643	0.8665	0.8686	0.8708	0.8729	0.8749	0.8770	0.8790	0.8810	0.8830
1.2	0.8849	0.8869	0.8888	0.8907	0.8925	0.8944	0.8962	0.8980	0.8997	0.9015
1.3	0.9032	0.9049	0.9066	0.9082	0.9099	0.9115	0.9131	0.9147	0.9162	0.9177
1.4	0.9192	0.9207	0.9222	0.9236	0.9251	0.9265	0.9279	0.9292	0.9306	0.9319
1.5	0.9332	0.9345	0.9357	0.9370	0.9382	0.9394	0.9406	0.9418	0.9429	0.9441
1.6	0.9452	0.9463	0.9474	0.9484	0.9495	0.9505	0.9515	0.9525	0.9535	0.9545
1.7	0.9554	0.9564	0.9573	0.9582	0.9591	0.9599	0.9608	0.9616	0.9625	0.9633
1.8	0.9641	0.9649	0.9656	0.9664	0.9671	0.9678	0.9686	0.9693	0.9699	0.9706
1.9	0.9713	0.9719	0.9726	0.9732	0.9738	0.9744	0.9750	0.9756	0.9761	0.9767
2.0	0.9772	0.9778	0.9783	0.9788	0.9793	0.9798	0.9803	0.9808	0.9812	0.9817
2.1	0.9821	0.9826	0.9830	0.9834	0.9838	0.9842	0.9846	0.9850	0.9854	0.9857
2.2	0.9861	0.9864	0.9868	0.9871	0.9875	0.9878	0.9881	0.9884	0.9887	0.9890
2.3	0.9893	0.9896	0.9898	0.9901	0.9904	0.9906	0.9909	0.9911	0.9913	0.9916
2.4	0.9918	0.9920	0.9922	0.9925	0.9927	0.9929	0.9931	0.9932	0.9934	0.9936
2.5	0.9938	0.9940	0.9941	0.9943	0.9945	0.9946	0.9948	0.9949	0.9951	0.9952
2.6	0.9953	0.9955	0.9956	0.9957	0.9959	0.9960	0.9961	0.9962	0.9963	0.9964
2.7	0.9965	0.9966	0.9967	0.9968	0.9969	0.9970	0.9971	0.9972	0.9973	0.9974
2.8	0.9974	0.9975	0.9976	0.9977	0.9977	0.9978	0.9979	0.9979	0.9980	0.9981
2.9	0.9981	0.9982	0.9982	0.9983	0.9984	0.9984	0.9985	0.9985	0.9986	0.9986
3.0	0.9987	0.9987	0.9987	0.9988	0.9988	0.9989	0.9989	0.9989	0.9990	0.9990
3.1	0.9990	0.9991	0.9991	0.9991	0.9992	0.9992	0.9992	0.9992	0.9993	0.9993
3.2	0.9993	0.9993	0.9994	0.9994	0.9994	0.9994	0.9994	0.9995	0.9995	0.9995
3.3	0.9995	0.9995	0.9995	0.9996	0.9996	0.9996	0.9996	0.9996	0.9996	0.9997
3.4	0.9997	0.9997	0.9997	0.9997	0.9997	0.9997	0.9997	0.9997	0.9997	0.9998

Quelle: <http://www.math.uni-bonn.de/people/viehmann/mathbio1/normalverteilung.pdf>

## Anlage 6: Beispiele zu den Maßzahlen

### Vierfeldertafel zur Berechnung der Effektmaße

Für die Berechnung dieser Maße stellt man die Ausgangsdaten am Besten in einer Vierfeldertafel dar. Damit lassen sich sowohl geschlossene Kohortenstudien als auch offene Kohortenstudien mit Personenzahl übersichtlich darstellen:

	Erkrankt	Nicht erkrankt	Gesamt	
Exponiert	a	b	a + b	<b>Berechnungshilfe</b>
Nicht exponiert	c	d	c + d	

Dann berechnen sich das Relative Risiko, die Risikodifferenz und die Odds Ratio wie folgt:

$$\text{Relatives Risiko RR} = \frac{\left(\frac{a}{a+b}\right)}{\left(\frac{c}{c+d}\right)} \quad \text{Relatives Risiko}$$

$$\text{Risikodifferenz RD} = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} \quad \text{Risikodifferenz}$$

$$\text{Odds Ratio OR} = \frac{\left(\frac{a}{b}\right)}{\left(\frac{c}{d}\right)} = \frac{a \times d}{b \times c} \quad \text{Odds Ratio}$$

### Anmerkung:

Ist das Relative Risiko oder die Odds Ratio größer als 1, dann ist dies ein Hinweis auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung. Ist das Relative Risiko oder die Odds Ratio kleiner als 1, dann könnte die Exposition einen protektiven Einfluss haben, also das Erkrankungsrisiko vermindern. Bei einem Relativen Risiko/einer Odds Ratio gleich 1 gibt es statistisch keine Assoziation zwischen Exposition und Erkrankung.

Die Berechnung der Maßzahlen aus offenen Kohorten, bei denen mit Personenzzeit gerechnet wird, ist ebenfalls über eine Vierfeldertafel möglich. Die Vierfeldertafel sieht dabei allerdings etwas anders aus:

	Erkrankt	Personenzeit	
Exponiert	a	$n_1$	... und für offene Kohorten
Nicht exponiert	c	$n_0$	

Und es berechnen sich:

$$\text{Relative Rate RR} = \frac{\left(\frac{a}{n_1}\right)}{\left(\frac{c}{n_0}\right)} \quad \text{Relative Rate}$$

$$\text{Ratendifferenz RD} = \frac{a}{n_1} - \frac{c}{n_0} \quad \text{Ratendifferenz}$$

### Welches Effektmaß bei welcher Studie?

Die Anwendung der verschiedenen Effektmaße ergibt sich zumeist schon aus dem gewählten bzw. vorgegebenen Studiendesign. Sie kann sich aber auch aus der beabsichtigten Analysestrategie ergeben. Als Faustregeln gelten:

- RR und RD bei Kohortenstudien,
- OR bei Fall-Kontroll-Studien und bei logistischen Regressionsverfahren,
- Attributable Proportionen bei bevölkerungsbezogenen („repräsentativen“) Studien.

Die Effektmaße RR, RD und OR werden berechnet, wo Entscheidungen wie „exponiert/nicht exponiert“ und „krank/nicht krank“ getroffen werden können. Einflussfaktoren und Gesundheitszustand sind hier dichotom verteilt. Bei skalierten Größen (z. B. Blutparameter) kommen statistisch anspruchsvollere Verfahren der Quantifizierung von Zusammenhängen zur Anwendung (Korrelationskoeffizienten, Regressionsanalysen etc.), dazu sei auf die einschlägige Statistik-Literatur verwiesen.

## Beispiele

### Relatives Risiko

#### **Beispiel (fiktiv, in Teilen Anlehnung an eine Veröffentlichung im MMWR): Ausbruch von aseptischen Meningitisfällen nach Campingplatzaufenthalt**

Im Laufe eines Sommers wurden vermehrt aseptische Meningitiserkrankungen bei Personen gesehen, die vorher Urlaub auf einem Campingplatz gemacht hatten. Die zuständigen Behörden führten eine Kohortenstudie bei Personen durch, die in dieser Zeit auf dem Campingplatz kampierten. Von 201 Befragten hatten 26 Personen eine aseptische Meningitis. Die kumulative Inzidenz beträgt dann  $26/201$ , also 0,13 (entspricht 13%). Von den 201 Befragten gaben 90 an, im Swimmingpool am Campingplatz gebadet zu haben (Exposition). Aus dieser Gruppe hatten 20 eine Meningitiserkrankung. Die kumulative Inzidenz der Exponierten beträgt dann  $20/90$ , also 0,22 und die kumulative Inzidenz der Nichtexponierten beträgt  $6/111$ , also 0,05.

Das Relative Risiko für die Meningitiserkrankung derjenigen mit Swimmingpool-Besuch gegenüber denen ohne Swimmingpool-Besuch errechnet sich folglich zu  $0,22/0,05 = 4,11$ .

### Odds Ratio

#### **Beispiel (fiktiv): Ausbruch von Salmonellen in einem Altenheim**

In einem Altenheim traten innerhalb weniger Tage eine Häufung von Salmonellenerkrankungen auf. Es wurde eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Dazu wurden Daten zu 40 erkrankten Personen erhoben und mit den Daten zu 40 nicht erkrankten Altenheimbewohnern verglichen. So hatten 38 der 40 Erkrankten am Wochenende vor der Erkrankung eine bestimmte Cremespeise gegessen, 2 nicht. Die Odds beträgt  $38/2 = 19$ . Unter den 40 nicht erkrankten Personen hatten diese Creme nur 20 gegessen. Die Odds beträgt hier  $20/20 = 1$ . Die Odds Ratio beträgt damit  $19/1 = 19$ .

### Attributable Risiko Proportion

#### **Beispiel: Studie zu Meningitisfällen nach Campingplatzaufenthalt**

In der Studie zu den Meningitisfällen lag das Relative Risiko der Swimmingpoolbesucher bei 4,11. Die attributable Risiko Proportion beträgt demnach  $(4,11 - 1)/4,11 = 0,76$ .

Demnach wären 76 % der Meningitisfälle auf den Swimmingpoolbesuch zurückzuführen, 24 % dagegen auf andere Einflussfaktoren.

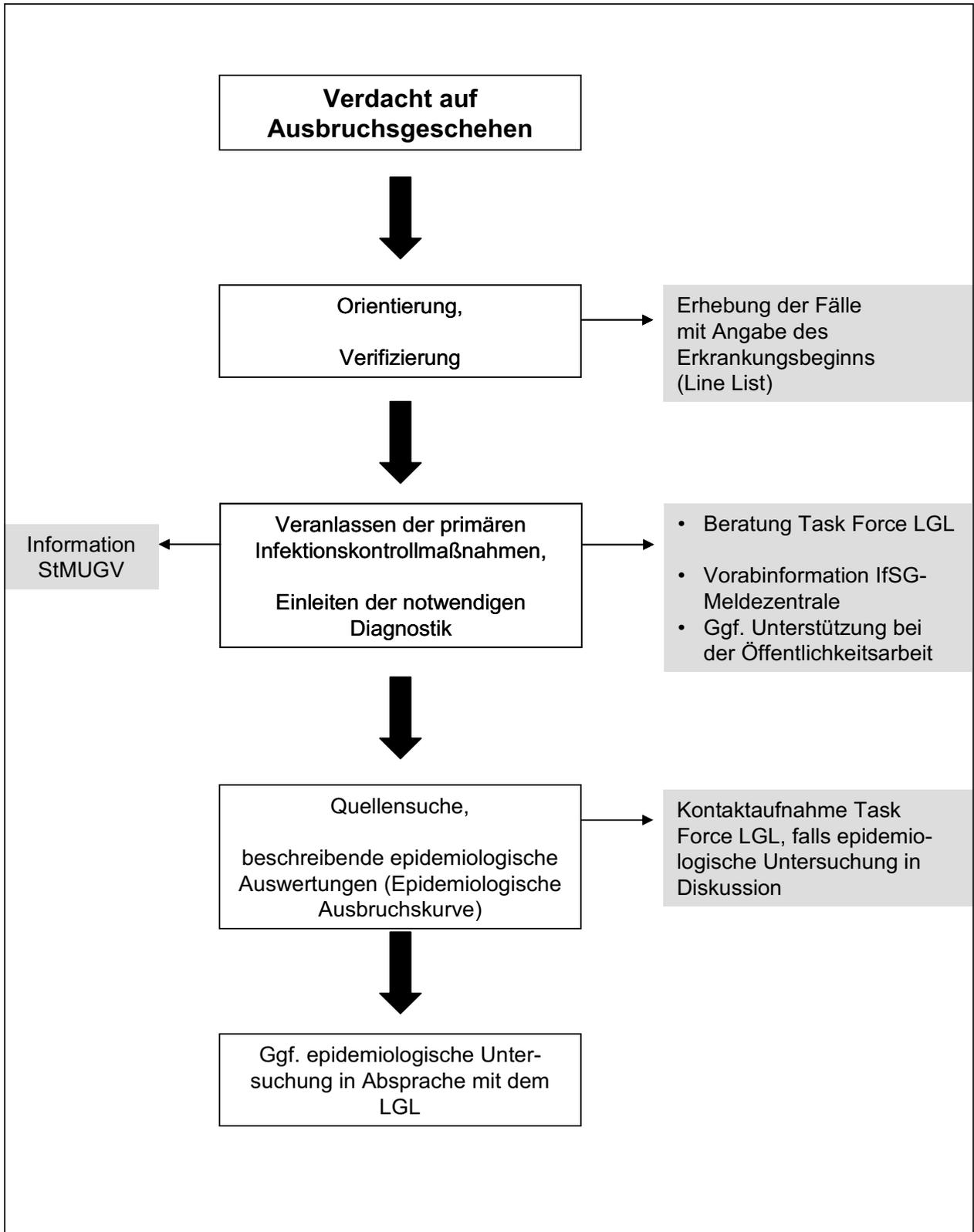
### Attack Rate

#### **Beispiel: Ausbruch von Salmonellen in einem Altenheim**

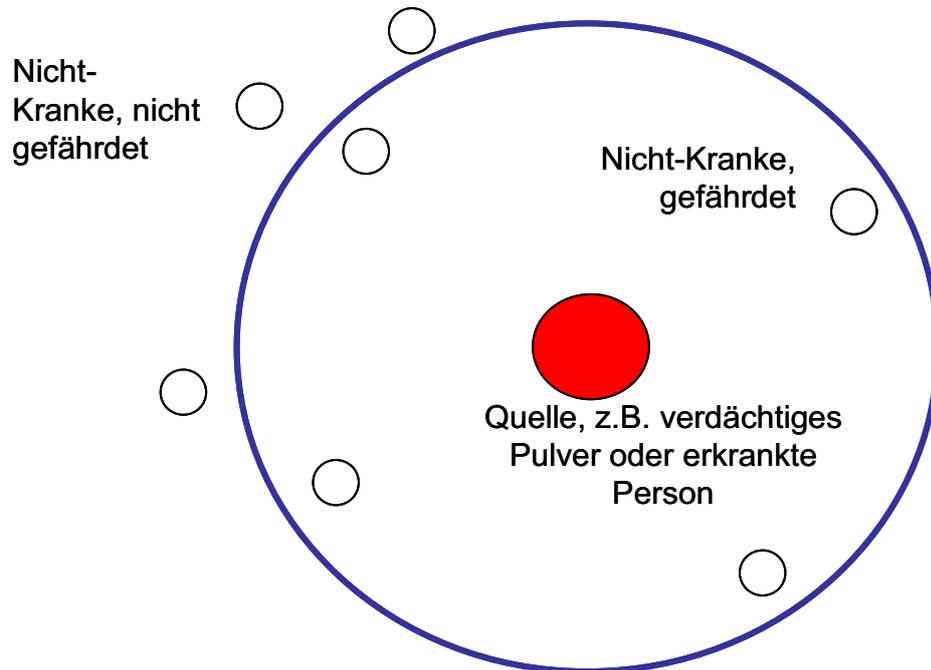
In diesem Beispiel hatten insgesamt 58 Personen die kontaminierte Cremespeise verzehrt, 38 Personen waren anschließend an Salmonellen erkrankt. Somit errechnet sich die Attack Rate mit  $38/58 = 0,66$ , d.h. 66 %.

$2/3$  der Personen, die die Speise verzehrten, erkrankten.

## Anlage 7: Flussdiagramm Infektionsepidemiologie



## Anlage 8: Schadensbegrenzung



### 1. Neutralisierung der Quelle

- Infekt-RTW → Isolierstation (Personen)
- Absperrung, Abtransport (Material)
- Desinfektion/Dekontamination (Umwelt)

### 2. Search + Containment:

- Aktive/ passive Surveillance
- Isolation, Quarantäne, Tätigkeitsverbot
- Chemoprophylaxe
- Impfung

## Anlage 9: Weitere Schritte im Intervall



- **Ä**tiologische Abklärung
- **E**pidemiologische Überwachung
- **Ö**ffentlichkeitsarbeit









91058 **Erlangen**  
Eggenreuther Weg 43  
Telefon: 09131/764-0



85764 **Oberschleißheim**  
Veterinärstraße 2  
Telefon: 089/31560-0



97082 **Würzburg**  
Luitpoldstraße 1  
Telefon: 0931/41993-0



80538 **München**  
Pfarrstraße 3  
Telefon: 089/2184-0

[www.lgl.bayern.de](http://www.lgl.bayern.de)

**Bayerisches Landesamt für  
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit**  
Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen

Telefon: 09131/764-0  
Telefax: 09131/764-102

Internet: [www.lgl.bayern.de](http://www.lgl.bayern.de)  
E-Mail: [poststelle@lgl.bayern.de](mailto:poststelle@lgl.bayern.de)

Druck: Print Com, Erlangen

ISBN 3-939652-07-5 (Print Ausgabe bis 31.12.2006) ISBN 978-3-939652-07-6 (Print Ausgabe ab 01.01.2007)  
ISBN 3-939652-08-3 (Online Ausgabe bis 31.12.2006) ISBN 978-3-939652-08-3 (Online Ausgabe ab 01.01.2007)

**BAYERN I DIREKT Tel.: 0180 1 201010**

3,9 ct/min aus dem deutschen Festnetz;  
max. 42 ct/min aus dem Mobilfunknetz.