

Aus dem Institut für Infektionsmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Fickenscher)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Syndromische Surveillance akuter respiratorischer Erkrankungen in
Kindergärten und Kindertagesstätten Schleswig-Holsteins (SHARE)**

Ein dreijähriges Pilotprojekt im Kreis Schleswig-Flensburg

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Jutta Korte geb. Hoffmann
aus Lüdenscheid

Kiel 2011

1. Berichterstatter: Prof. P. Rautenberg, Institut für medizinische Mikrobiologie und Virologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Bewig, Klinik für Allgemeine Innere Medizin

3. Berichterstatter: Prof. Dr. Gramtzki, II. Medizinische Klinik

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Februar 2012

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 8. Februar 2012

gez. _____

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung und Fragestellung | 1 |
| 1.1 | Syndromische und virologische Influenza-Surveillance und ihre Probleme ... | 1 |
| 1.2 | Merkmale und Übertragung von Influenzaviren | 2 |
| 1.3 | Geschichte der Influenza und ihrer Pandemien | 4 |
| 1.4 | Entwicklung der internationalen Influenzasurveillance | 5 |
| 1.5 | Influenzasurveillance in Deutschland | 7 |
| 1.5.1 | Syndromische und virologische Surveillance-Systeme | 7 |
| 1.5.2 | Virologische Surveillance | 9 |
| 1.6 | Zielsetzung und Fragestellung | 9 |
| 2 | Material und Methoden | 11 |
| 2.1 | Rekrutierung für die syndromische Surveillance (SHARE) | 11 |
| 2.2 | Ablauf der SHARE-Erhebung | 12 |
| 2.3 | Organisation für die virologische Surveillance | 14 |
| 2.3.1 | Organisation in den Kindergärten und Kindertagesstätten | 14 |
| 2.3.2 | Organisation in den Arztpraxen | 15 |
| 2.3.3 | Gewinnung des nasopharyngealen Abstrichs | 15 |
| 2.4 | Labormethoden | 16 |
| 2.4.1 | Influenzaschnelltest | 16 |
| 2.4.2 | Reaktionsprinzip der PCR | 18 |
| 2.4.3 | Erregerspezifische Primer | 20 |
| 2.5 | Statistische Verfahren | 23 |
| 3 | Ergebnisse | 24 |
| 3.1 | Rekrutierung von Kindergärten für die syndromische Surveillance (SHARE) | 24 |
| 3.2 | Verlauf des ARE-Krankenstandes und der saisonalen Influenza im Kreis Schleswig-Flensburg | 25 |
| 3.3 | ARE-Krankenstand in den KITAs des Kreises | 32 |
| 3.4 | Einflussgrößen auf den Krankenstand der KITAs | 34 |
| 3.5 | Vergleich zwischen dem Kreis Schleswig-Flensburg und den Landesdaten für 2008 | 36 |
| 4 | Diskussion | 38 |
| 4.1 | Effekte syndromischer Surveillance | 38 |

| | | |
|-----|---|----|
| 4.2 | Limitationen syndromischer Surveillance..... | 38 |
| 4.3 | Kleinkinder als Indikatorgruppe für die ARE-Inzidenz..... | 39 |
| 4.4 | Gewinn und Motivation von KITAs als Projektpartner..... | 39 |
| 4.5 | Reliabilität von SHARE als Klassifikationsverfahren für Influenza | 40 |
| 4.6 | Aussagefähigkeit der lokal begrenzten syndromischen Surveillance..... | 41 |
| 4.7 | SHARE- ein Instrument für Früherkennung und Ausbreitungsdynamik einer Influenzawelle | 42 |
| 4.8 | Interventionsoptionen bei Überschreiten des cut-off-Werts | 46 |
| 4.9 | Expansion der syndromischen ARE-Surveillance | 47 |
| 5 | Zusammenfassung | 49 |
| 6 | Literatur..... | 50 |
| 7 | Lebenslauf | 59 |
| 8 | Danksagung..... | 62 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abb. 1: Schematischer Aufbau des Influenza A-Virus mit den Subtypen. | 2 |
| Abb. 2: Die pandemischen Varianten der Influenza A-Viren seit 1889. | 3 |
| Abb. 3: Verlauf der pandemischen Influenza A/H1N1 1918 | 5 |
| Abb. 4: Regionale Verteilung der AGI-Meldepraxen in Deutschland 2009/10 | 8 |
| Abb. 5: Basisdaten zum Kreis Schleswig-Flensburg | 11 |
| Abb. 6: Karte Schleswig-Holsteins mit dem Kreis Schleswig-Flensburg..... | 11 |
| Abb. 7: Eingabemaske für die SHARE-Wochendaten für den Kreis Schleswig-Flensburg..... | 14 |
| Abb. 8: Der BinaxNOW Influenza A-Test und Influenza B-Test..... | 17 |
| Abb. 9: Gelelektrophoretischer Nachweis von Adenoviren, Enteroviren, Influenza A/H1Nx, Influenza A/H3Nx, Influenza B und RSV-Genotyp A und B..... | 22 |
| Abb. 10: Karte Schleswig-Holsteins mit dem Kreis Schleswig-Flensburg..... | 24 |
| Abb. 11: 3-D-Ansicht des Verlaufs des Krankenstandes in den kooperierenden Kindergärten und Kindertagesstätten des Kreises Schleswig-Flensburgs von 2006 bis 2008..... | 26 |
| Abb. 12: Ansicht des Verlaufs des Krankenstandes in den kooperierenden Kindergärten und Kindertagesstätten des Kreises Schleswig-Flensburgs von 2006 bis 2008..... | 27 |
| Abb. 13: Verlauf des mittleren Krankenstandes der Kindergärten und Kindertagesstätten..... | 28 |
| Abb. 14: Erregernachweise und Erregernachweisrate aus der virologischen Surveillance in den Arztpraxen für November 2006 bis März 2007..... | 29 |
| Abb. 15: Darstellung der ROC-Analysen zur Bestimmung der Leistungsparameter der SHARE-Surveillance für die saisonale Influenza im Kreis Schleswig-Flensburg aus den Jahren 2006 bis 2008. | 31 |
| Abb. 16: Box-and-Whisker-Darstellung der Krankenstände der KITAs für den Zeitraum 2006 bis 2008..... | 32 |
| Abb. 17: Darstellung des kritischen Grenzwertes in den am SHARE-Projekt teilnehmenden KITAs | 33 |
| Abb. 18: Verlauf des medianen ARE-Krankenstandes der KITAs sowie der nach Infektionsschutzgesetz gemeldeten saisonalen Influenza-Erkrankungen des Landes Schleswig-Holstein einschließlich des Kreises Schleswig-Flensburg. | 36 |
| Abb. 19: Ergebnisse der ROC-Analyse zur Bestimmung der Reliabilität der Leistungsdaten (AUC) der KITAs bezüglich der saisonalen Influenza im Kreis Schleswig-Flensburg aus den Jahren 2006 bis 2008. | 41 |
| Abb. 20: Aufbau des automatisch erstellten SHARE-Wochenberichtes für Schleswig-Holstein am Beispiel der 48. Kalenderwoche 2009. | 44 |
| Abb. 21: Darstellung des kritischen Grenzwertes für 2008 in den am SHARE-Projekt teilnehmenden Kreisen Schleswig-Holsteins..... | 45 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tab. 1: Tenazität von Influenzaviren..... | 4 |
| Tab. 2: Wichtigste Parameter der PCR zum Nachweis von Influenza A- und Influenza B-Viren, sowie RSV-, Entero- und Adenoviren | 22 |
| Tab. 3: Anteil der befragten KITAs in Kreis Schleswig-Flensburg..... | 25 |
| Tab. 4: Ausmaß der Konstanz der Zugehörigkeit der jeweiligen KITAs zu einer der Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem durchschnittlichem Krankenstand. ... | 34 |
| Tab. 5: Abhängigkeit des mittleren Krankenstandes in Abhängigkeit von der Bevölkerungsdichte des Kreises Schleswig-Flensburg. | 35 |
| Tab. 6: Abhängigkeit des Leistungsparameters AUC für das Vorliegen einer Influenza in Abhängigkeit von der Kindergartengröße. | 35 |
| Tab. 7: Häufigkeit der Clustergruppe 3a und 3b in Kindergärten der städtischen bzw. ländlichen Kommunen. | 40 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| AGI | Arbeitsgemeinschaft Influenza |
| ARE | Akute Atemwegs-Erkrankung |
| AUC | area under curve |
| CI | confidence interval, Konfidenzintervall, syn. Vertrauensbereich |
| HxNy | Oberflächenantigen [H: Hämagglutinin 1-16, N: Neuraminidase 1-9] international gültiges Klassifizierungsschema für Influenza A-Viren |
| ILI | Influenza like illness |
| KITA | Kindertagesstätte, hier auch: Kindergarten |
| NIC | National Influenza Centre |
| NLGA | Niedersächsisches Landesgesundheitsamt |
| NPV | Negativer Prädiktivwert/negativer Voraussagewert |
| PPV | Positiver Prädiktivwert/positiver Voraussagewert |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| PID-ARI.net | pediatric infectious disease network on acute respiratory illness |
| ROC | receiver operating curve |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| STIKO | Ständige Impfkommission |
| WHO | World Health Organization |

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Syndromische und virologische Influenza-Surveillance und ihre Probleme

Die epidemiologische Surveillance der Influenza stellt einen komplexen Sachverhalt dar. Dies ist im Wesentlichen in der Natur dieser Erkrankung begründet, deren Spektrum von leichten subklinischen respiratorischen Erkrankungen bis zur lebensbedrohlichen Verlaufsformen reicht. Zudem unterscheidet sich das initiale Krankheitsbild dieser akuten respiratorischen Erkrankung (ARE) kaum von der klinischen Symptomatik, wie sie von anderen viralen Krankheitserregern wie zum Beispiel Picornaviren, RSV- und Adenoviren hervorgerufen werden kann. Aufgrund der Übertragbarkeit des Erregers durch Aerosole bleibt wohl im Verlauf einer Influenza-Saison kaum eine Altersgruppe von dieser Infektion verschont, so dass auch keine klare Altersabgrenzung von anderen Respirationstrakterregern möglich ist. Bei einer Surveillance ergibt sich daher folgendes Problem:

- Werden sämtliche ARE-Erkrankten in einer Bevölkerung als Influenza-Kranke im Rahmen einer syndromischen Surveillance gezählt, so ist aufgrund der Vielzahl weiterer in Frage kommender ARE-Erreger die Anzahl der vermeintlich an Influenza erkrankten Personen um ein Vielfaches zu hoch und entspricht nicht dem realistischen Bild des Influenza-Aufkommens in der Bevölkerung.
- Werden alternativ lediglich die nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtigen Influenza-Labornachweise gezählt, so ist die ermittelte Zahl der an Influenza erkrankten Personen um ein Vielfaches zu niedrig, da nicht jeder Patient mit akuten respiratorischen Krankheitssymptomen den Arzt aufsucht und bei Weitem nicht jede vom Arzt diagnostizierte ARE-Erkrankung ein virologisches Diagnostikverfahren nach sich zieht.

Keines der beiden Surveillance-Verfahren ist somit in der Lage, belastbare Daten zur Ausbreitung und zur Krankheitslast in der Bevölkerung im Verlauf einer Influenza-Epidemie zu generieren.

1.2 Merkmale und Übertragung von Influenzaviren

Influenza ist eine hochkontagiöse, akute respiratorische Erkrankung, die seit Menschengedenken bekannt ist. Influenzaviren können beim Menschen schwerwiegende Erkrankungen der Atemwege mit systemischer Ausbreitung verursachen.

Bereits in den späten 1920er Jahren konnte Richard Shope durch Ultrafiltration nachweisen, dass der Erreger der porcinen Influenza ein Virus war [49] [50]. Das humane Influenza A-Virus wurde 1933 erstmalig von Smith, Andrewes und Laidlaw isoliert [51]. Die Isolierung des Influenza B-Virus gelang Francis und Magill im Jahre 1940 [67].

Influenzaviren sind behüllte pleomorphe Orthomyxoviren einer Größe von etwa 100 - 150 nm, die in die Typen A, B und C unterteilt werden. Von humanmedizinischer Seite sind die Typen A und B von größter Bedeutung. Charakteristisch für Influenzaviren A und B sind deren spikeartige Oberflächenstrukturen, die durch die Glykoproteine Hämagglutinin und Neuraminidase gebildet werden, und die auch unter guten Bedingungen elektronenmikroskopisch darstellbar sind (Abb. 1).

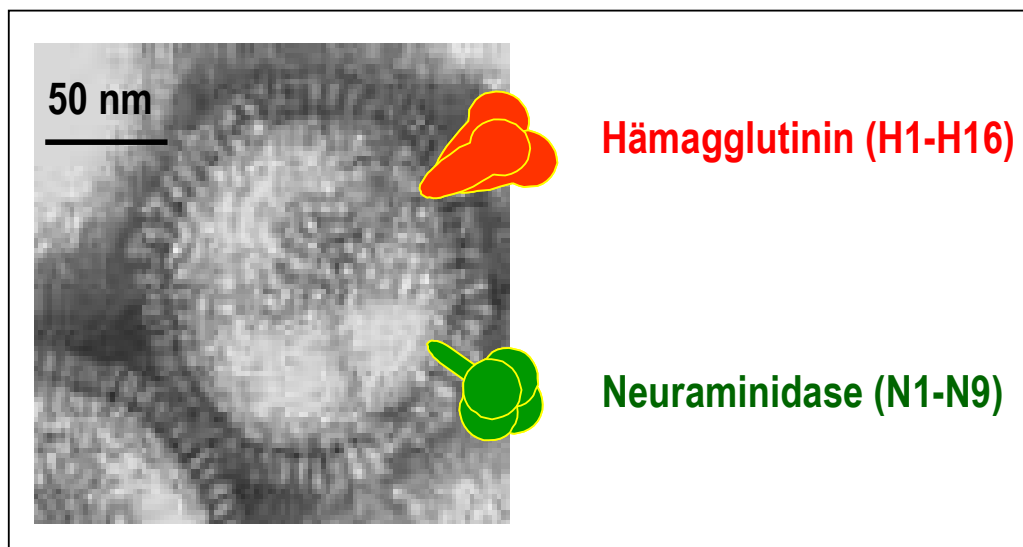


Abb. 1: Schematischer Aufbau des Influenza A-Virus mit den Subtypen determinierenden Oberflächenantigenen Hämagglutinin und Neuraminidase (Unterlagen Prof. Rautenberg).

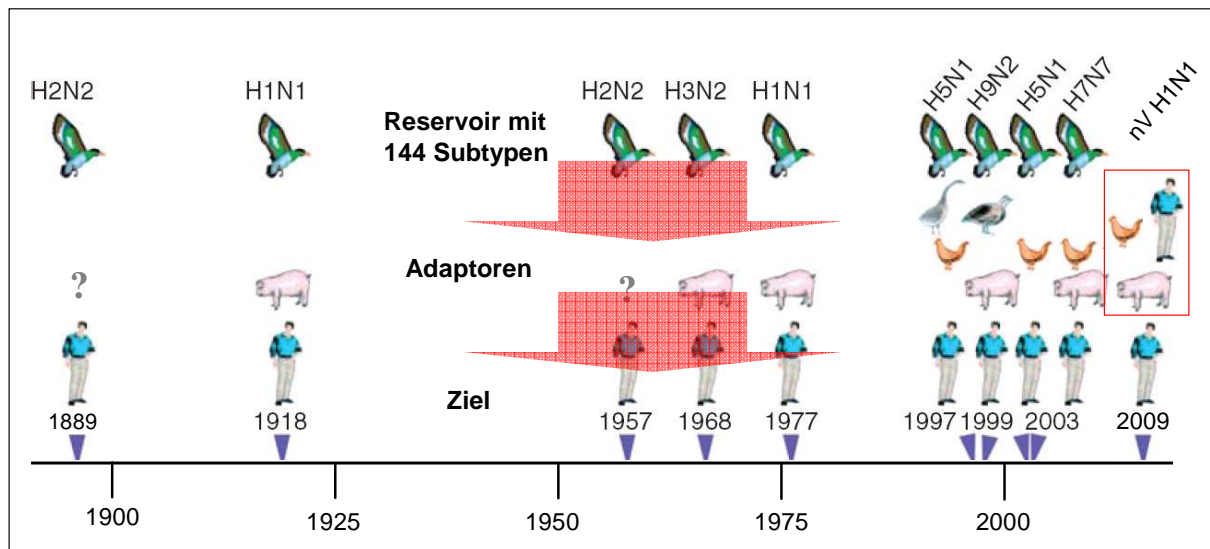


Abb. 2: Die pandemischen Varianten der Influenza A-Viren seit 1889 (modifiziert aus Mandell et al. 2005).

Für das Influenza A-Virus sind derzeit 16 distinkte Hämagglutinin- und 9 Neuraminidase-Moleküle bekannt [21] [47] [65]. Diese beiden untereinander frei kombinierbaren Oberflächenantigene ermöglichen im Falle des Influenza A-Virus die Unterscheidung in 144 in der Wildbahn vorkommende Subtypen. Das natürliche Reservoir stellen Enten- und Gänsevögel dar. Innerhalb der Menschen zirkulieren seit 1957 überwiegend Influenza-A-Subtypen A/H1N1, A/H2N2 und A/H3N2 sowie Influenza-B-Viren (Abb. 2).

Die genetische Variabilität der Influenzaviren beruht zum einen auf der hohen Mutationsfrequenz. Die Anhäufung von Punktmutationen im Hämagglutinin- und Neuraminidase-Gen führt stufenweise zu einer Veränderung der beiden Oberflächenantigene (syn. Antigendrift). Zum anderen sind dessen 8 Gensegmente frei kombinierbar. Derartige Prozesse können prinzipiell bei allen Viren mit einem segmentierten Genom im Rahmen einer Doppelinfektion einer Zelle auftreten. Bei Fehlsortierungen der ursprünglichen Gensegmente (Reassortment) können dann neue Subtypen entstehen (syn. Antigen shift), so wie es aktuell auch am Beispiel der im Jahre 2009 erstmalig auftretenden neuen pandemischen A/H1N1-Variante nachgewiesen werden konnte [17] [34] [38].

| Temperatur (°C) | rel. Luft- feuchtigkeit | Umgebung | Zeit | | Literatur- Quelle |
|--------------------|----------------------------|-------------------------------------|------------|-----------|----------------------|
| | | | aktiv | kontagiös | |
| <0 | | im Eis | unbegrenzt | | [26] |
| 0 | | | >30 d | | [26] |
| Umgebung | | glatte Oberflächen (Stahl, Plastik) | 24-48 h | <24 h | [5] |
| Umgebung | | Textilien, Papier (-Taschentücher) | 8-12 h | <15 min | [5] |
| Umgebung | | Geldscheine | 1-17 d | | [55] |
| 20 | | auf Oberflächen an Luft | 2-8 h | | [26] |
| | 20 | | >60* | | |
| 20 | 40 | | 56* | | [49] |
| | 70 | | 28* | | |
| 22 | | im Wasser | >4 d | | [26] |
| 34 | | auf Händen | | <5 min | [5] |
| 56 | | | <3 h | | [26] |
| 60 | | | <30 min | | [26] |
| >70 | | | <<30s | | [26] |

*: $t_{1/2}$ in min

Tab. 1: Tenazität von Influenzaviren (modifiziert nach Wikipedia [26] [55])

Die Übertragung von Influenzaviren erfolgt vorwiegend durch Tröpfchen $\geq 5 \mu\text{m}$, die beim Sprechen oder Husten über eine geringe Entfernung weitere Personen infizieren können. Auch durch Kontakt der Hände zu virusbehafteten Oberflächen ist eine Übertragung möglich [5] [47]. Die Inkubationszeit beträgt 3-5 Tage. In Abhängigkeit von Feuchtigkeit und Temperatur sowie Virussubtyp wird die Tenazität der Influenzaviren von mehreren Stunden über 3 bis zu 17 Tage angegeben [55].

1.3 Geschichte der Influenza und ihrer Pandemien

In den letzten 400 Jahren verursachten Influenzaviren in etwa ein- bis dreijährigen Abständen größere Epidemien. Gestützt auf die Beschreibung des klinischen Bildes der Atemwegsinfektion sowie des abrupten Beginns und der raschen Ausbreitung der Erkrankung innerhalb der Bevölkerung listete Hirsch nahezu 300 Epidemien auf, die sich zwischen 1173 und 1875 ereignet haben könnten [25]. Die größte Grippepandemie in historischer Zeit ereignete sich 1918 bis 1920 („Spanische Grippe“). Weltweit starben innerhalb eines Jahres etwa 40 Millionen Menschen, allein in Deutschland zwischen 100.000 und 250.000 Menschen [21] [25] [35] [37] [40] [44]. Im Vergleich dazu sei die AIDS-Epidemie angeführt, in deren Verlauf nach WHO-Schätzungen seit Beginn der 80er Jahre etwa 35 Millionen Todesopfer zu

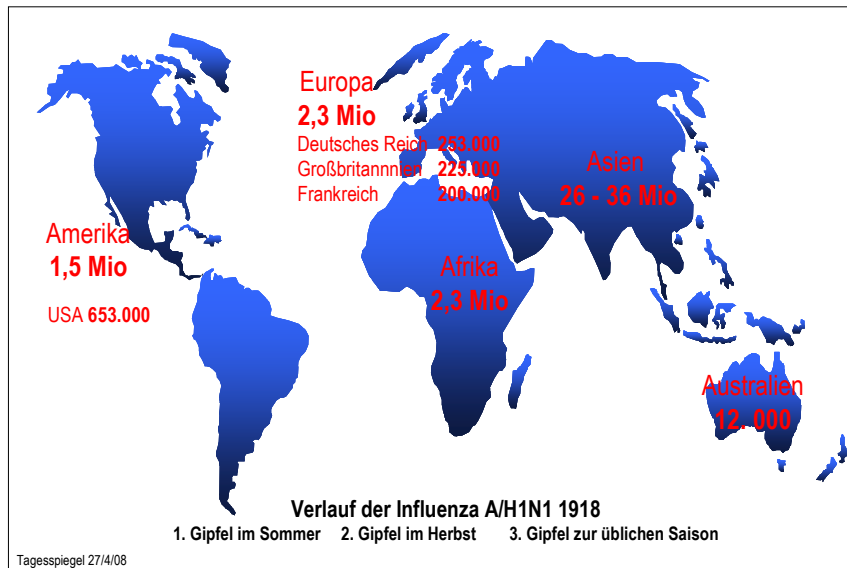


Abb. 3: Verlauf der pandemischen Influenza A/H1N1 1918 (Unterlagen Prof. Rautenberg).

beklagen sind [65]. Es folgte 1957 die asiatische Grippe (A/H2N2) mit weltweit etwa 2 Millionen Todesfällen, 1968 die Hongkong-Grippe (A/H3N2) sowie im Jahr 1977 die Russische Grippe (A/H1N1) mit weltweit annähernd 1 Millionen Toten [3] [17] [44].

Im April 2009 breitete sich von Mexiko und den USA ausgehend ein neuer Influenza A/H1N1 Subtyp weltweit aus, der auch die erste Pandemie des neuen Jahrhunderts verantwortete. Seine genetische Ausstattung unterschied sich von den bislang bekannten saisonal kursierenden Influenza A/H1N1-Subtypen. Die Ausbreitung erreichte globales Ausmaß, wobei in Deutschland über 225.000 Erkrankungsfälle von pandemischer Influenza und 255 Todesfälle an das RKI übermittelt wurden (Stand Mai 2010 [31]). Von den etwa 250 Verstorbenen besaßen viele Personen einen Risikofaktor – wie Immunsuppression, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische Atemwegserkrankungen, Übergewicht oder Diabetes – und damit eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen tödlichen Krankheitsverlauf [17] [66].

1.4 Entwicklung der internationalen Influenzasurveillance

Bereits 1940 wurde ein inaktivierter Influenzaimpfstoff mit protektiven Eigenschaften entwickelt und an Soldaten in den USA getestet [67]. Aufgrund der Beobachtung, dass auch geimpfte Personen wiederholt an einer Influenza erkrankten, wurde gefol-

gert, dass die Impfung jährlich aufgefrischt werden musste [64]. Als Konsequenz dieses Erkenntnis wurde ein globales Netzwerk für Influenzasurveillance geschaffen, dessen Beginn die WHO auf 1952 mit Gründung des *Expert Committee on Influenza* datiert [21] [30]. Fünf Jahre zuvor 1947 wurde in Mill Hill, London, das erste Weltinfluenzazentrum gegründet [34]. Im Winter 1947/48 folgte die Gründung eines Influenza-Informationcenters an den *National Institutes of Health*, Bethesda, Maryland [30]. Schließlich wurden bis zum Jahr 1970 insgesamt 85 Grippezentren in 55 Ländern gegründet.

Heute umfasst das weltweite WHO-Netzwerk vier *Kollaborationszentren* in Melbourne, Tokio, London und Atlanta. Daneben umfasst es 122 Institutionen in 94 Ländern als National Influenza Centres (NIC). Das NIC in Deutschland ist das Nationale Referenzzentrum für Influenzasurveillance am RKI. 1997 entwickelte die WHO eine Internetplattform zur Daten-Eingabe der NIC-Ergebnisse mit dem Namen FLuNet [13] [63]. So werden kontinuierlich Informationen über die zirkulierenden Influenza-Wildtypen gesammelt und über Modelle die erwartenden Influenza-Wildtypen berechnet. Als Resultat dieser Aktivitäten gibt die WHO jährlich – seit 1998 zeitlich getrennt für die Nord- und Südhalbkugel – die neue Impfstoffkomposition für den aktuellen Influenza-Impfstoff bekannt (Geneva, United Nations 1947) [1] [30]. Aufgrund der Beobachtung der nachlassenden humoralen Immunität seitens des Wirtes sowie der Fähigkeit der Antigenvariation seitens des Virus wurde die jährliche Auffrischung mit neu formuliertem Impfstoff empfohlen [64].

In England und Wales wurde erstmals 1967 bzw. 1968 begonnen [10] [15] [56] [59], Informationen über Patientenkonsultationen in Sentinelpraxen zu sammeln und für eine syndromische Surveillance zu nutzen [8] [10] [29].

Seinerzeit wurden bereits in die Influenzasurveillance neben den Patienten mit nachgewiesener Influenza und den ambulanten Patienten mit der klinischen Diagnose Influenza (report consultations general practioners - RCGP) zusätzlich alle krankgeschriebenen Patienten (sick benefit claims) miteinbezogen. Die auf diese Weise überwachte Bevölkerung bestand aus 150.000 bis 200.000 Personen. Die wesentliche Erkenntnis bestand darin, dass ein erhöhtes Aufkommen von fieberhaften Atemwegserkrankungen einen frühen Indikator für eine epidemische Influenza darstellte.

Die meisten nationalen Surveillancesysteme basierten auf dem englischen Schema, wurden jedoch von den verschiedenen Ländern zum Teil erheblich modifiziert [15] – in Portugal [11] [19], Brasilien [9], Frankreich [22], Belgien [52] und Spanien [43] – eingerichtet. In den Niederlanden basierte die Berichterstattung auf genauen Falldefinitionen [24]. In Portugal wurde ein Symptomen-Score benutzt: Sobald mindestens 6 von 10 möglichen Kriterien erfüllt waren, galt die Diagnose Influenza als bestätigt. In einigen Ländern gab es lediglich einen Leitfaden für die Arztpraxen.

Unabhängig von diesen Unterschieden waren alle Systeme in der Lage, zeitnah eine Influenza-Saison zu identifizieren und zu melden. Zwar bestand keine Schwierigkeit für die Voraussage des Eintreffens der Influenzasaison, jedoch erwies sich die zeitnahe Voraussage des Ausmaßes einer Influenzasaison als bislang ungelöstes Problem [16].

1.5 Influenzasurveillance in Deutschland

1.5.1 Syndromische und virologische Surveillance-Systeme

Die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) wurde 1992 gemeinsam von vier pharmazeutischen Unternehmen und dem Deutschen Grünen Kreuz ins Leben gerufen [52] und zunächst vom Deutschen Grünen Kreuz durchgeführt [1]. Die virologische Surveillance wurde durch das Nationale Referenzzentrum für Influenza unterstützt, das zunächst vom NLGA, dann vom NLGA und RKI und später ausschließlich vom RKI geleitet wurde. Seit der Wintersaison 2009/2010 steht die Durchführung der AGI in der alleinigen Verantwortung des RKI [1]. Mittlerweile besteht das Surveillance-system der AGI auf einer Kombination aus einer virologischen Influenzasurveillance und einer syndromischen ARE-Surveillance. Das AGI-System wird von drei Datenquellen zu saisonal bedingten Atemwegsinfektionen gespeist: An diesem freiwilligen Projekt nehmen bundesweit etwa 1000 Sentinel-Arztpraxen (syndromische Surveillance), klinisch-chemische und mikrobiologische Laboratorien mit etwa 120 kooperierenden Arztpraxen (virologische Surveillance) teil. Zusätzlich werden die Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz mit berücksichtigt.

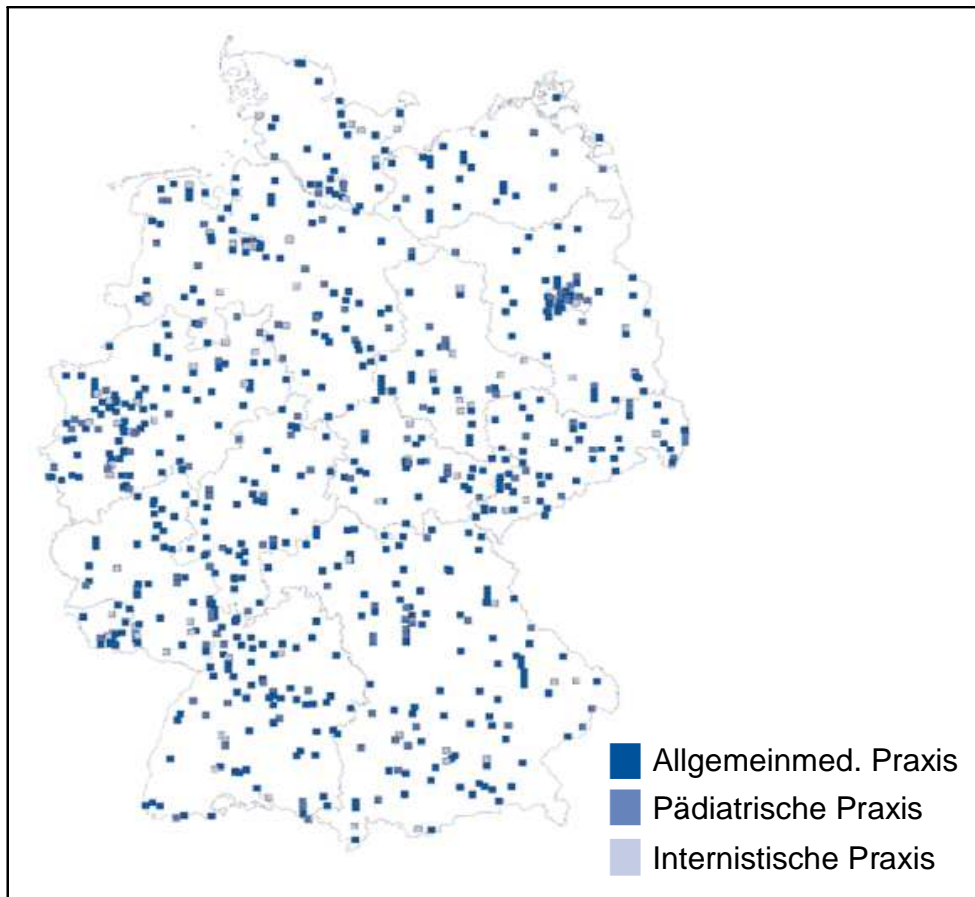


Abb. 4: Regionale Verteilung der AGI-Meldepraxen in Deutschland für die Influenzasaison 2009/2010 [1].

Ziel des Influenza-Surveillancesystems der AGI ist die zeitnahe Überwachung und Berichterstattung des Verlaufs der akuten Respirationstrakt-Erkrankungen, die auch den Verlauf der Influenza umfasst. Dies geschieht über Morbiditätsindikatoren, wie den Praxisindex, den Konsultationsindex und seit 2009 über die Erfassung ARE- oder influenzabedingter Krankenhauseinweisungen.

Durch die Einbindung des Referenzzentrums für Influenzaviren, in dem die Typisierung zirkulierender Influenzastämme durchgeführt wird, können auch frühzeitig neue Influenzavirus-Varianten erfasst werden. Zeitgleich erfolgt in dem wöchentlich erscheinenden Bericht eine Darstellung zu zirkulierenden und im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen sowie die Darstellung der Resistenzlage gegenüber Influenza-wirksamen Therapeutika [2].

1.5.2 Virologische Surveillance

Ein weiteres nationales Surveillance-System stellt das Pediatric Infectious Diseases Network on Acute Respiratory Tract Infections dar, das zeitweilig vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt wurde [27]. Mit PID-ARI.net wird primär eine mikrobiologische ARE-Surveillance betrieben, die nahezu allumfassend bakterielle und virale Erreger schwerer Atemwegsinfektionen im Kindesalter erfasst. Epidemiologische Surveillance und Forschung werden hier an drei Standorten in Deutschland (Kiel, Mainz und Freiburg) eng miteinander verknüpft. Die Differenzierung der Erreger erfolgt in einem einzigen Reaktionseinsatz mittels einer 19-fach Multiplex-PCR.

Während das AGI-System schwerpunktmäßig die Datenerhebung aus der ambulanten Versorgung generiert, zielt PID-ARI.net eher auf die Bestimmung der Krankheits-schwere, in der die Anzahl hospitalisierter pädiatrischer Patienten erfasst wird. So ermöglicht PID-ARI.net der Ärzteschaft sich laufend über die Epidemiologie dieser Erreger zu informieren [27].

Die beiden vorgestellten nationalen Überwachungssysteme betreiben bisher lediglich eine ARE-Erfassung in urbanen Räumen. Die Sentinel-Praxen des RKI für Schleswig-Holstein liegen in Lübeck, Kiel, Pinneberg und Heide eine Kinderarztpraxis befindet sich in Flensburg. PID-Ari.net erfasst ambulante und stationäre Behandlungsdaten aus Kiel, Mainz und Freiburg. In ländlichen Räumen bestand bisher eine Untererfassung, da die Universitätskliniken in der Regel nur jene Patienten aus dem Umland behandeln, die einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf aufweisen, während Patienten mit leichteren Krankheitsbildern in Krankenhäusern der Basisversorgung aufgenommen werden oder sogar ambulant ausreichend behandelt werden können.

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

Basierend auf einem Konzept des Niedersächsischen Landesgesundheitsamtes sollte dieses System in modifizierter Form in Schleswig-Holstein in enger Zusammenarbeit zwischen Kindergärten, kommunalen Gesundheitsämtern und dem Kompetenzzentrum für das Meldewesen übertragbarer Erkrankungen errichtet werden.

Als Pilotkreis diene der Kreis Schleswig-Flensburg, in dem unter der unmittelbaren Führung der Promovendin (J. K.) eine flächendeckende und zeitnahe syndromische Surveillance für Influenza und andere akute respiratorische Erkrankungen (SHARE) in ländlichen Räumen aufgebaut werden sollte. Hierzu wurden regelmäßig Kinder von freiwillig kooperierenden Kindertagesstätten und Kindergärten (KITAs) über das Auftreten akuter Respirationstraktserkrankungen befragt.

Die Auswertung der Daten aus drei aufeinander folgenden Beobachtungsjahren im ländlichen Pilotkreis Schleswig-Flensburg sowie die vergleichende Gegenüberstellung der Ergebnisse des Pilotkreises mit den Landesdaten aus dem Jahr 2008 werden vorgestellt.

Daher sollen folgende Fragen mit dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Welchen Stellenwert besitzt eine syndromische Surveillance?
2. Welchen Limitationen unterliegt eine syndromische Surveillance?
3. Ist die vulnerable Gruppe der 3-6,5 Jährigen als Indikator für die ARE-Inzidenz in der Gesamtbevölkerung geeignet?
4. Ist es möglich, Kindergärten als Projektpartner für ARE-Surveillance zu gewinnen und langfristig zu motivieren?
5. Welche Leistungsfähigkeit bietet SHARE als Klassifikationsinstrument für Influenza?
6. Ist eine lokal begrenzte syndromische Surveillance in ländlichen Räumen möglich und sind deren Ergebnisse aussagefähig?
7. Wird durch dieses System ein frühzeitiges Erkennen der ARE-Ausbreitungsdynamik möglich und bietet damit die Option einer Intervention?

2 Material und Methoden

2.1 Rekrutierung für die syndromische Surveillance (SHARE)

Als Pilotkommune für das SHARE-Projekt nimmt der Kreis Schleswig-Flensburg mit nahezu 200.000 Einwohnern eine mittlere Position in Schleswig-Holstein ein. Der Kreis ist der drittgrößte Flächenkreis Schleswig-Holsteins, dessen Fläche 2071 km²

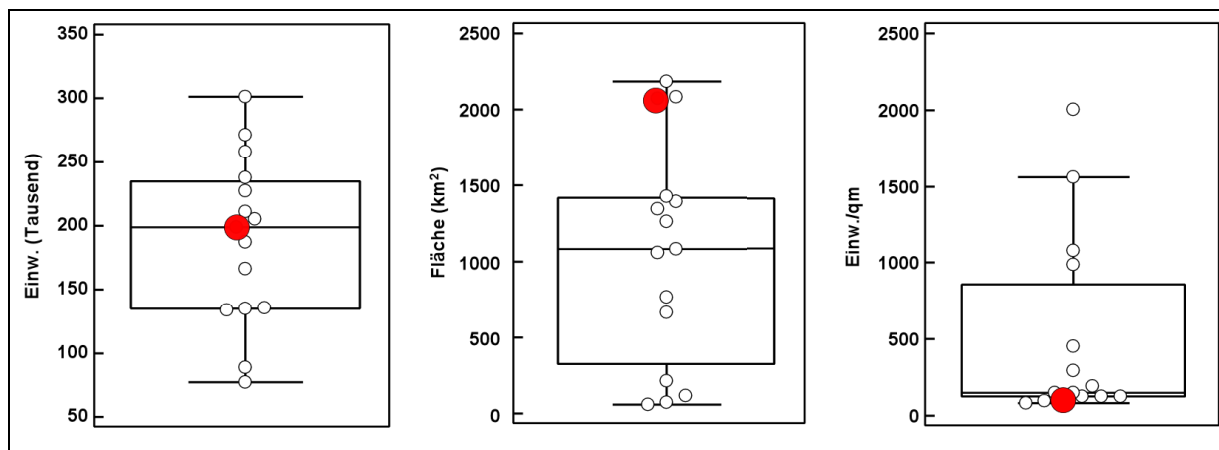


Abb. 5: Basisdaten zum Kreis Schleswig-Flensburg (roter Punkt) im Vergleich zu den verbleibenden Kreisen Schleswig-Holsteins.

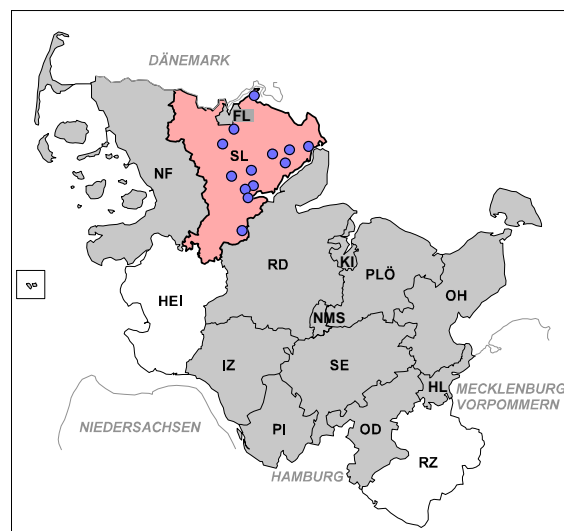


Abb. 6: Karte Schleswig-Holsteins mit dem Kreis Schleswig-Flensburg (rosa, fette Grenzlinie) mit dessen kooperierenden Kindergärten und Kindertagesstätten (blaue Kreispunkte). Weitere mit dem SHARE-Projekt kooperierende Kreise sind hellgrau gekennzeichnet.

beträgt, womit die mittlere Bevölkerungsdichte bei 96 Einwohnern je km² liegt. Fünf amtsfreie Städte und 17 Ämter mit 131 amtsangehörigen Gemeinden gehören dem Kreis an (Abb. 6, S.11).

Etwa 6.100 Vorschulkinder der Altersgruppe 3,0 - 6,5 Jahre leben in Schleswig-Flensburg, von denen 5.750 Kinder in 114 KITAs betreut werden [53]. Die Zielvorgabe des SHARE-Systems, mindestens 10% der Kinder einer Region zu erfassen, war mit 850 Teilnehmern erreicht (Abb. 5, Seite 11, Tab. 3, Seite 25).

Die Auswahl der Kinderarztpraxen zur Entnahme der Abstriche erfolgte ebenfalls nach einem möglichst gleichmäßigen Verteilungsmuster. Bei einer Arztdichte von nur 124 pro 100.000 Einwohner im Kreisgebiet (Bundesdurchschnitt 160 pro 100.000 Einwohner) liegen nahezu alle Arztpraxen in größeren Gemeinden und können damit regional jeweils einem größeren Kindergarten zugeordnet werden.

2.2 Ablauf der SHARE-Erhebung

Der Ablauf dieser Surveillance basiert auf dem durch das Niedersächsische Landesgesundheitsamt erstellten Konzept [39]. Die wöchentlich regelmäßig durchgeführte Surveillance wurde aufgrund der Sommerferien zwischen der 25. und 40. Woche und zum Jahreswechsel zwischen der 51. und 2. Kalenderwoche unterbrochen. An jedem Mittwoch wurde durch die Gesundheitsämter erfragt

- wie viele Kinder einer Einrichtung am Stichtag aufgrund
 - einer fieberhaften Erkältungskrankheit fernblieben – oder aufgrund
 - einer fieberhaften Erkältungskrankheit hätten fernbleiben sollen.

Die zuvor den Kindergärten und Kindertagesstätten schriftlich zur Verfügung gestellte ARE-Falldefinition umfasste

- Hals- und/oder Rachenentzündung
- Eitriger Schnupfen
- Bronchitis
- Lungenentzündung sowie
- Mittelohrentzündung.

Neben der schriftlichen Einführung erhielt das Erziehungspersonal der Kindertagesstätten im Winter 2005/2006 eine zusätzliche mündliche Belehrung durch die Promovendin (J. K.), ohne dass eine laufende externe Qualitätskontrolle stattfand.

An der virologischen Surveillance nahmen vom November 2006 bis zum März 2007 zusätzlich zwei pädiatrische und zwei allgemeinmedizinische Praxen im Kreis Schleswig-Flensburg teil. Jeweils am Mittwochvormittag wurden den ersten fünf ARE-Patienten Nasopharyngeal-Abstriche gezielt mit geeigneten Abstrichtupfern entnommen (BD CultureSwab™, Stuart-Medium flüssig, Einzeltupfer, Heidelberg, Deutschland). Der Probentransport erfolgte per Kurier am gleichen Tag. Dieses Probenmanagement ermöglichte die Mitteilung der Untersuchungsergebnisse am Folgetag.

Die Beurteilung und Zählung der ARE-Fälle sowie die Datenweiterleitung erfolgte teilweise aktiv durch die Kindergärten und Kindertagesstätten und teilweise auch durch Telefonabfrage des zuständigen Gesundheitsamtes.

Da sich bereits im Verlauf des ersten Jahres abzeichnete, dass der Gebrauch von passwortgeschützter Excel-Tabellen letztlich fehleranfällig und arbeitsintensiv ablief, wurde im Jahr 2007 bereits mit der Entwicklung einer Web-basierten Plattform begonnen, die in den kritischen Eingabebereichen Passwort-geschützt und in dem öffentlichen Bereich jedermann zugänglich ist [31]. Deshalb sei an dieser Stelle der Ablauf beschrieben, so wie er mit Beginn der Influenza-Saison 2007/2008 stattfindet (Abb. 7, Seite 14): Die kommunalen Gesundheitsämter tragen Passwort-geschützt die lokalen Daten wöchentlich ein. Mit letztem Eintrag wird ein automatisierter Lokalbericht erstellt. Dieser Bericht enthält Angaben zu Rücklaufquote der kooperierenden Kindergärten und Kindertagesstätten, zum Anteil von ARE-Kindern pro befragter Gesamtpopulation und Angaben zur Zugehörigkeit der Kindergärten und Kindertagesstätten in einer von fünf Krankenstandsklassen (Krankenstand in den Kindergärten und Kindertagesstätten bis 5%, bis 10%, bis 25%, bis 50% >50%). Die auf der Web-Plattform vorliegenden Daten der Kreise werden freitags im Kompetenzzentrum automatisiert zu einer Landesübersicht zusammengeführt. Die ARE-Aktivität wird für jeden Kreis einer der fünf Kategorien von "keine Aktivität" bis "sehr hohe Aktivität" zugeordnet und auf Landesebene schließlich kartographisch dargestellt und der Aktivität der Vorwoche gegenübergestellt (Abb. 19, Seite 44).

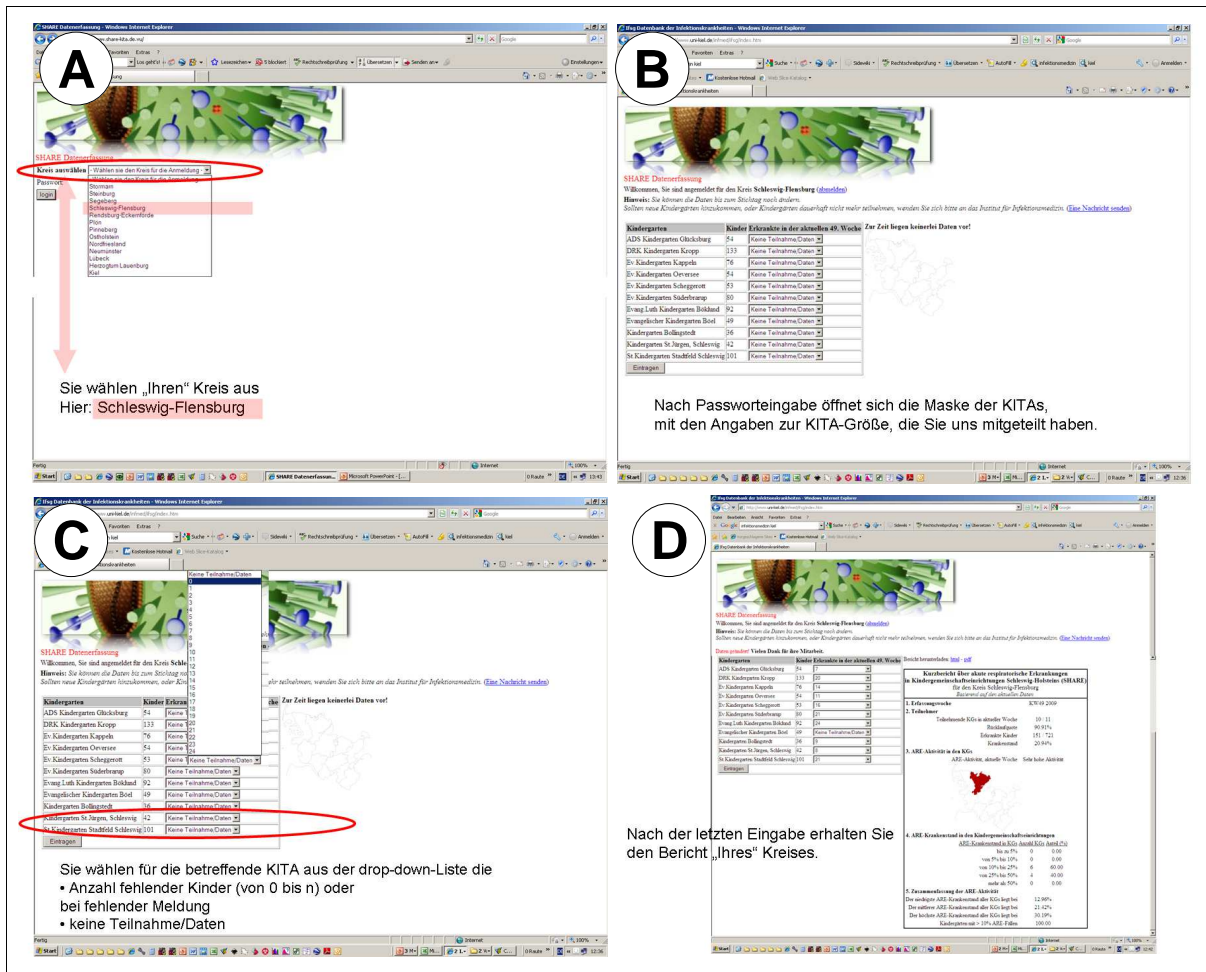


Abb. 7: Eingabemaske für die SHARE-Wochendaten für den Kreis Schleswig-Flensburg.

2.3 Organisation für die virologische Surveillance

2.3.1 Organisation in den Kindergärten und Kindertagesstätten

Im Pilotkreis Schleswig-Flensburg wurden im Winter 2006/2007 gezielt Nasen- und Rachenabstriche bei ARE-Kindern durch die Promovendin (J. K) durchgeführt und zeitnah im Institut für Infektionsmedizin in Kiel unter akkreditierten diagnostischen Bedingungen durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) für Adeno-, Influenza-, Pico- (Rhino-) und Respiratorische Syncytial Viren (RSV) untersucht (n = 78). Positive Influenzavirus-Befunde wurden auf dem nach Infektionsschutzgesetz vorgeschriebenen Wege zur Meldung gebracht. In den beiden Folgejahren beschränkte sich die Diagnostik von Respirationstrakt-Erregern auf die im Infektionsschutzgesetz vorgegebenen Erreger.

2.3.2 Organisation in den Arztpraxen

Sämtliche Patienten im Kreis Schleswig-Flensburg, bei denen von November 2006 bis März 2007 Rachenabstriche entnommen wurden, waren Patienten der ambulanten kassenärztlichen Versorgung. Es handelte sich um das Patientenkontingent von zwei allgemeinmedizinischen und zwei pädiatrischen Arztpraxen. Die Altersverteilung der Patienten, die Geschlechtszugehörigkeit und der Wohnort waren zufällig. Es wurden jeweils die ersten 5 Patienten mit einer ARE-Erkrankung pro Sprechstundeneinheit untersucht.

Die teilnehmenden Arztpraxen waren geografisch gleichmäßig über den Kreis Schleswig-Flensburg verteilt. Die größte Distanz zwischen den am weitesten voneinander entfernt liegenden Praxen beträgt 49 km. Es nahmen sowohl Patienten aus einer Kleinstadt, als auch aus dörflichen oder ländlichen Regionen teil. Die teilnehmenden Ärzte wurden angeschrieben und die vorgesehene Patientenauswahl wurde ihnen verdeutlicht. Außerdem wurde jede Praxis von einem Mitarbeiter des Gesundheitsamtes vor Ort aufgesucht und die medizinischen Fachangestellten wurden hinsichtlich der Verfahrensweise geschult (J. K.).

2.3.3 Gewinnung des nasopharyngealen Abstrichs

Auch die Nasen-Rachenabstriche wurden jeweils am Mittwoch entnommen. Hierzu gewann der Arzt von den ersten 5 ARE-Patienten seiner Sprechstunde je 2 Nasopharyngealabstriche mit folgender Technik: Pro Watteträger wurde nur die Hälfte des Rachens unter drehenden Bewegungen und Aufwendung von Druck im Bereich des Tonsillenbogens und der Rachenhinterwand abgestrichen. Im Anschluss wurde mit demselben Watteträger ein Nasenloch entlang des Nasenseptums bis hin zur Concha nasalis abgestrichen. Dasselbe Vorgehen wurde mit dem zweiten Watteträger auf der anderen Seite an Nase und Rachen wiederholt. Danach wurden beide Abstriche in je 2 ml steriler isotonischer Kochsalzlösung durch kräftiges Drehen des Tupfers eluiert. Dieses Vorgehen gewährleistet eine höhere Sekretausbeute größer ist als bei einem Rachenabstrich [46] [47], gleichwohl ist die Gewinnung einfacher als die von Nasenspülflüssigkeit.

Je Patient wurde ein Nasopharyngealabstrich für einen Influenzaschnelltest (Typ und Hersteller werden weiter unten beschreiben) verwendet, der andere Abstrich wurde im virologischen Labor der Universitätsklinik Kiel auf Adeno-, Influenza-, Picorna- und RSV-Viren mittels PCR untersucht. Der Influenzaschnelltest konnte nach wenigen Minuten in der Praxis abgelesen werden.

Das Abstrichröhrchen für die PCR wurde erst am Donnerstag in Kiel untersucht. Der Abstrich wurde daher mit 2,0 ml isotonischer NaCl-Lösung suspendiert und bis Donnerstagmorgen in der Praxis gekühlt bei Kühlschranktemperatur gelagert.

2.4 Labormethoden

2.4.1 Influenzaschnelltest

Als Influenzaschnelltest wurde der Test BinaxNOW der Firma Inverness verwendet (Inverness Medical International, Cranfield, UK, MK 43 OAZ, University Way), ein immunchromatographischer in vitro-Test für den qualitativen Nachweis des Influenza A- bzw. B-Nukleoprotein-Antigens. Dieser Membrantest verwendet als immobilisiertes capture-System einen monoklonalen Antikörper zur Erkennung von kreuzreaktiven Influenza A- und B-Nukleoproteinantigenen (anti-A/Texas/1/77). Dieses Test-System ist nach Herstellerangaben in der Lage folgende Influenza A- und Influenza B-Referenzstämme zu detektieren: Influenza A/Beijing/262/95 (H1N1), Influenza A/Texas1/77 (H3N2), Influenza A/T/W66 (H9N2) und Influenza B/Harbin/7/94 und Influenza B/HongKong/5/72). Bedauerlicherweise gibt der Hersteller keine Angaben zu dem finalen Antikörper-Detektionssystem.

Dieser capture-Antikörper ist auf einem Membranträger-Teststreifen als Linie immobilisiert. Der Teststreifen befindet sich in einer heftförmigen, aufklappbaren Papp-Testvorrichtung.

Nach Herstellerangaben zeigt der BinaxNOW-Test im Vergleich zur Anzucht von Influenza A Virus eine Sensitivität von 81% (95% CI = 74-86%) und eine Spezifität von 97% (CI95% = 96-98%). Für Influenza B wurde eine Sensitivität von 65% (95%CI = 39%-85%) und eine Spezifität von 100% (95%CI = 99-100) nachgewiesen.

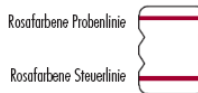
Bei einer **NEGATIVEN PROBE** wechselt die BLAUE Kontrolllinie im **UNTEREN DRITTEL** des Fensters zu hellrosa bis lila. Keine weitere Linie ist sichtbar.



Bei einer **FLU A POSITIVEN PROBE** wechselt die BLAUE Kontrolllinie zu hellrosa bis lila UND es erscheint eine zweite Hellrosa-bis-lila-Probenlinie darüber im **MITTLEREN DRITTEL** des Fensters. Jede Probenlinie, ist sie auch noch so schwach, ist positiv.



Bei einer **FLU B POSITIVEN PROBE** wechselt die BLAUE Kontrolllinie zu hellrosa bis lila UND es erscheint eine zweite Hellrosa-bis-lila-Probenlinie darüber im **OBEREN DRITTEL** des Fensters. Jede Probenlinie, ist sie auch noch so schwach, ist positiv.



Ein Test ist **UNGÜLTIG** wenn die Kontrolllinie BLAU bleibt oder überhaupt nicht vorhanden ist, unabhängig davon, ob Probenlinien vorhanden sind oder nicht. Ungültige Tests mit einer neuen Testvorrichtung wiederholen. Bitte wenden Sie sich an Ihren örtlichen Vertrieb.

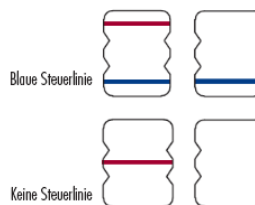


Abb. 8: Der BinaxNOW Influenza A-Test und Influenza B-Test

Für das Testverfahren wurden mit der Pipette 100 µl der eluierten Abstrichflüssigkeit luftblasenfrei entnommen und auf die markierte gepolsterte Mitte des Teststreifens vollständig aufgetragen. Unmittelbar nach dem Probenauftrag wurde das Testheft geschlossen und nach 15 Minuten das Ergebnis abgelesen (Abb. 8). Um eine zeitliche Genauigkeit zu gewährleisten, wurden in den Praxen Kurzzeitwecker verwendet.

Für die Übertragung der Probe auf den Teststreifen ist eine Transferpipette mit einem vorgegebenen Volumen von 100 µl erforderlich, die dem Testkit beiliegt. Darüber hinaus sind in dem Testkit sterile Schaumstofftupfer und Elutionsröhrchen enthalten. Nach Angaben der Herstellerfirma durften auch andere sterile Nasentupfer verwendet werden, wovon eine Arztpraxis Gebrauch machte. Jeder Packung mit 22 Testkits sind positive und negative Kontrolltupfer zur Überwachung des Testergebnisses beigelegt.

Die Arztpraxen wurden angewiesen strikt nach Herstellangaben zu verfahren, wobei die neben der Gültigkeit der Charge auch deren Funktionsfähigkeit durch Mitführen

von Negativ- und Positiv-Kontrollen überprüft werden sollte. Im genannten Zeitraum wurden in den 4 Arztpraxen 84 Nasen-Rachenabstriche mittels BinaxNOW-Schnelltest untersucht.

2.4.2 Reaktionsprinzip der PCR

Als Voraussetzung eines erfolgreichen PCR-Ansatzes muss die Nukleinsäure in gereinigter Form vorliegen, damit diese anschließend *in vitro* zu amplifiziert und einem Nachweisverfahren zugeführt werden kann. Da die Promovendin (J. K.) das PCR-Verfahren nicht selbständig durchführte, seien diese Verfahrensschritte an dieser Stelle nur kurz beschrieben:

- 1 Probenlyse
 - 2 Bindung der Nukleinsäure an ein inertes Trägermaterial
 - 3 Entfernung ungebunden Materials durch wiederholtes Waschen
 - 4 Elution der Nukleinsäure vom Trägermaterial
 - 5 Differentielles Vorgehen in Abhängigkeit von der Nukleinsäure
 - RNA-Viren \Rightarrow reverse Transkription \Rightarrow cDNA
 - DNA-Viren \Rightarrow direkter Einsatz der isolierten DNA
 - 6 Amplifikation der DNA durch eine erste PCR
 - 7 Optionale Durchführung einer spezifischen zweiten (nested) PCR
 - 8 Nachweis des DNA-Amplifikates durch Ethidiumbromid-Gel-Elektrophorese
- zu 1 Das Probenmaterial wurde auf dem EasyMag System verarbeitet (Fa. Bio-merieux, Nürtingen, Deutschland), dessen Prinzip auf der Bindung von Nukleinsäuren an (magnetisierte) Silikate beruht. In der Praxis wird die Probe mit einem Lysispuffer versetzt, der eine chaotrope Substanz (Guanidinium-Thiocyanat) enthält. Bei Anwesenheit dieser chaotropen Substanz wird in der Probe befindliches zelluläres Material, Virenbestandteile, Bakterien oder Pilze lysiert, wodurch die Nukleinsäuren freigesetzt werden. Durch den Lysispuffer werden alle in der Probe befindlichen Nukleasen inaktiviert.

- zu 2 Der Isolierungsprozess wird durch die Zugabe von Silikaten zur lysierten Probe eingeleitet. Bei der hohen Salzkonzentration lagern sich im Lysat anwesenden Nukleinsäuren an das magnetische Silikat an.
- zu 3 Nach Anlegen eines magnetischen Feldes werden die magnetischen Silikate im Reaktionsgefäß immobilisiert und über zweimalige Waschvorgänge wird die Reinigung der auf den Partikeln anhaftenden Nukleinsäure durchgeführt.
- zu 4 Durch Zugabe eines Elutionspuffers werden die Nukleinsäuren vom magnetischen Silikat desorbiert und auf ein festgelegtes Volumen konzentriert. Dieser Eluierungsvorgang wird beschleunigt, indem das magnetische Silikat im unter erhöhter Temperatur gespült wird. Schließlich wird das magnetische Silikat aus dem Elutionspuffer abgeschieden (keine weiteren Herstellerangaben verfügbar) bevor in einer nachgeschalteten Anwendung die konzentrierte Nukleinsäurelösung für den Nachweis zur Verfügung steht.
- zu 5 In Falle der RNA-Viren (Influenza-, Enteroviren und RSV) muss die virale RNA über eine *reverse Transkription* in eine korrespondierende DNA (cDNA) umgeschrieben werden, bevor diese der PCR zugeführt wird.
- zu 6 Die PCR läuft im Wesentlichen in drei Schritten ab:
 - 6.1 Denaturierung der DNA, bei der die durch Wasserstoffbrücken verbundenen komplementären DNA-Doppelstränge bei 95°C voneinander getrennt werden, wodurch die Anlagerung unter kontrollierten Temperaturbedingungen der erregerspezifischen Primer ermöglicht wird (*Annealing*).
 - 6.2 Anlagerung spezifischer Primer an komplementäre Nukleotidsequenzen bei Primer-spezifischen Temperaturen (Durch Einsatz des Enzyms Taq-Polymerase, das an die 3'-Region des Primers bindet und diesen Primer bei vorgeschriebenen Temperaturen entsprechend der vorhandenen DNA-Matrize durch Einbau komplementärer Desoxynukleosid-Triphosphate verlängert, Temperaturoptimum der Taq-Polymerase unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen zwischen 64°C und 68°C). Die mit Hilfe der Taq-Polymerase neu-synthetisierten DNA-Stränge dienen nach erfolgter Denaturierung wiederum als Matrize für weitere Reaktionszyklen.

- zu 7 Bei der *nested* PCR wird das entstehende Amplifikat unter Verwendung von inneren Primern als *template* für eine 2. PCR eingesetzt.
- zu 8 Für die Auftrennung der DNA-Fragmente in einem elektrischen Feld werden 2% Agarosegele verwendet, die als Fertiggele – mit Ethidiumbromid versetzt – bezogen werden. Aufgrund ihrer negativen Ladung wandern die DNA-Moleküle zur Anode. Die Wanderungsgeschwindigkeit ist dabei abhängig von der Molekülgröße und der angelegten Spannung. Dabei besteht zwischen der Wanderungsgeschwindigkeit und der Größe der DNA-Fragmente (Logarithmus) eine reziproke Linearität. Aufgrund seiner Struktur interkaliert Ethidiumbromid im Verlauf der Elektrophorese in die doppelsträngige DNA. Die DNA-Fragmente werden nach Ende des Laufs zur Dokumentation auf dem UV-Transilluminator bei einer Wellenlänge von 302 nm sichtbar gemacht und fotografisch dokumentiert.

Die Raumaufteilung und die Durchführung der verschiedenen Reaktionsschritte erfolgten nach den fachspezifischen Qualitätsforderungen [68]. Für jeden Gelelektrophorese-Lauf wurden entsprechende Negativkontrollen, Positivkontrollen sowie Inhibitionskontrollen (Patientenprobe plus verdünnte Positivkontrolle) mitgeführt. Die Nukleinsäure-Flächen-Dekontamination wurde mit DNA-erase (Fa. MP-Biomedical) durchgeführt.

2.4.3 Erregerspezifische Primer

2.4.3.1 Erreger Influenza A-Viren und Influenza B-Viren

Zielabschnitt Hämagglutinin-Gen für Influenza für H1, H3 und Influenza B

1. PCR-PrimerInfluenza A und B Annealing-Temp.: 50°C

H1-up-1: 5'-CAG ATG CAG ACA CAA TAT GT-3'
H1-low-1: 5'-AAA CCG GCA ATG GCT CCA AA-3':
H3-up-1: 5'-CAG ATT GAA GTG ACT AAT GC-3'
H3-low-1: 5'-GTT TCT CTG GTA CAT TCC GC-3'
B-up-1: 5'-GTG ACT GGT TGT ATA CCA CT-3'
B-low-1: 5'-TGT TTT CAC CCA TAT TGG GC-3'

nested PCR-Primer H1-up-2: 5'-ATA GGC TAC CAT GCG AAC AA-3'
H1-low-2: 5'-CTT AGT CCT GTA ACC ATC CT-3'
H3-up-2: 5'-AGC AAA GCT TTC AGC AAC TG-3'
H3-low-2: 5'-GCT TCC ATT TGG AGT GAT GC-3'
B-up-2: 5'-CAT TTT GCA AAT CTC AAA GC-3'
B-low-2: 5'-TGG AGG CAA TCT GCT TCA CC-3'

| | | | |
|-----------------|-----------------------|------------|---------|
| Amplifikatgröße | H1 | 1. PCR | 1015 bp |
| | | nested PCR | 944 bp |
| | H3 | 1. PCR | 883 bp |
| | | nested PCR | 591 bp |
| | B | 1. PCR | 900 bp |
| | | nested PCR | 767 bp |
| Zeitaufwand | Probeneingang | | 10 min |
| | RNA-Extraktion | | 40 min |
| | RT-PCR-Ansatz 1 | | 5 min |
| | RT-PCR | | 180 min |
| | PCR-Ansatz Nested PCR | | 20 min |
| | Cycler-Lauf | | 95 min |
| | Gelelektrophorese | | 35 min |
| | Befunderstellung | | 10 min |

2.4.3.2 Erreger **Respiratorisches Syncytial Virus (RSV)**

Zielabschnitt Nukleokapsid-Gen

1. PCR-primer RSV Typ A und B Annealing-Temp.: 64°C
 RSV-AB-up-1: 5'-GTC TTA CAG CCG TGA TTA GG-3'
 RSV-AB-low-1: 5'-GGG CTT TCT TTG GTT ACT TC-3'

nested PCR-primer interner Primer für RSV Typ A Annealing-Temp.: 56°C
 RSV-A-up-2: 5'-GAT GTT ACG GTG GGG AGT CT-3'
 RSV-A-low-2: 5'-GTA CAC TGT AGT TAA TCA CA-3'
 interner Primer für RSV Typ B Annealing-Temp.: 56°C
 RSV-B-up-2: 5'-AAT GCT AAG ATG GGG AGT TC-3'
 RSV-B-low-2: 5'-GAA ATT GAG TTA ATG ACA GC-3'

Amplifikatgröße 1. PCR 838 bp
 nested PCR, RSV-A 334 bp
 nested PCR, RSV-B 183 bp

Zeitaufwand RT-PCR-Ansatz 15 min
 RT-PCR-Lauf 120 min
 PCR-Ansatz Nested PCR 15 min
 Cycler-Lauf 75 min
 Gelelektrophorese 35 min
 Befunderstellung 10 min

2.4.3.3 Erreger **Entero-, einschließlich Rhinoviren**

Zielabschnitt 5' nichttranslatierte Region des Virusgenoms

1. PCR-primer Enteroviren Annealing-Temp.: 64°C
 EV-up-1: 5'-CGG TAC CTT TGT RCG CCT GTT TTA-3'
 EV-low-1 5'-GAA ACA CGG ACA CCC AAA GTA GTC G-3'

nested PCR-primer interner Primer Annealing-Temp.: 47°C
 EV-up-2 : 5'-CAA GCA CTT CTG TTT CCC CG-3'
 EV-low-2 : 5'-GGA TTA GCC GCA TTC AGG G-3'

Amplifikatgröße 1. PCR 504 bp
 nested PCR 306-311 bp

2.4.3.4 Erreger Adenoviren

Zielabschnitt Hexon-Gen

1. PCR-primer Adenoviren

Annealing-Temp.: 53°C

Adeno1 5'-GAC ATG ACT TTC GAG GTC GAT CCC ATG GA-3'

Adeno2 5'-CCG GCT GAG AAG GGT GTG CGC AGG TA-3'

Amplifikatgröße 1. PCR 140 bp
nested PCR wird nicht durchgeführt

Zeitaufwand Probeneingang: 10 min
DNA-Extraktion: 60 min
PCR-Ansatz: 20 min
Cycler-Lauf: 135 min
Gelelektrophorese: 35 min
Befunderstellung: 10 min

Tab. 2: Wichtigste Parameter der PCR zum Nachweis von Influenza A- und Influenza B-Viren, sowie RSV-, Entero- und Adenoviren

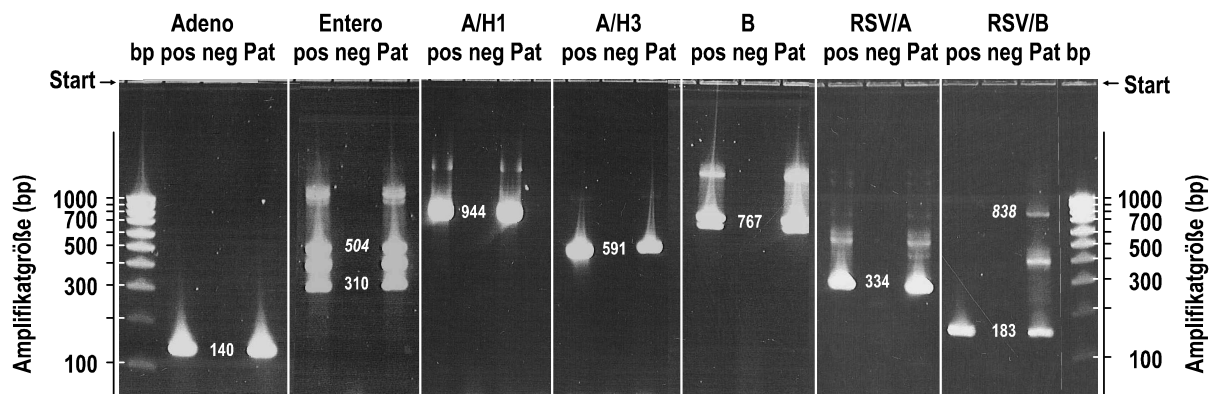


Abb. 9: Gelelektrophoretischer Nachweis von Adenoviren, Enteroviren, Influenza A/H1Nx, Influenza A/H3Nx, Influenza B und RSV-Genotyp A und B. Kursivschrift: Produkte aus den Amplifikationszyklen der ersten PCR bei Enteroviren und bei RSV/B.

2.5 Statistische Verfahren

Statistische Auswertungen wurden mit dem Statistiksoftware-Paket Medcalc, Version 10.2 (Mariakerke, Belgien), Clusteranalysen wurden mit dem Excel-add-in statistiXL, Version 1.8 (Nedlands, Western Australia) nach der furthest neighbour-Analyse durchgeführt.

Für die kombinierte Prüfung auf Unabhängigkeit mehrerer Vierfeldertafeln aus Daten mehrerer Jahre wurde der Mantel-Haenszel-Test mit EpiInfo (CDC, Atlanta, USA) angewandt.

Die Geometrie des Box and Whisker plots in der hier vorgelegten Form ist folgendermaßen aufgebaut: Die durch den Median geteilte Box umfasst all jene Daten zwischen dem 25. und dem 75. Perzentil (Interquartilsbereich). Die unterhalb und oberhalb der Box positionierten – durch einen horizontalen Strich begrenzten – senkrechten Linien zeigen im Regelfall das Maximum und Minimum der Daten an. Ausnahmefälle stellen jene Daten dar, die sich außerhalb des 1,5- bzw. des 3-fachen Interquartilsbereiches oberhalb bzw. unterhalb der Box positionieren. Sie werden entsprechend als Ausreißer oder extreme Ausreißer gekennzeichnet.

Die Interrater-Reliabilität wurde zum einen nach Fleiss ermittelt [14], zum anderen wurden zur Gütebeurteilung Vierfeldertafeln eingesetzt. Die Einstufung des Fleiss'schen Kappa-Index erfolgte nach den Kriterien von Landis und Koch [33], wobei Kappa-Indices zwischen 0,2 und 0,4 bzw. zwischen $>0,4$ und 0,6 als schwache bzw. deutliche Übereinstimmung bezeichnet wurden. Kappa-Indices zwischen $>0,6$ und 0,8 wurden als starke Übereinstimmung bewertet, während ein Kappa-Index $>0,8$ als fast vollständig eingestuft wurde.

Sensitivität, Spezifität, positiver Prädiktivwert und negativer Prädiktivwert (PPV bzw. NPV) wurden nach Standardverfahren berechnet. Für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben wurde der Mann-Whitney-Test angewandt, wobei p-Werte $<0,05$ als statistisch signifikant betrachtet wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Rekrutierung von Kindergärten für die syndromische Surveillance (SHARE)

Für die SHARE-Abfrage wurde eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Kindergärten über das Kreisgebiet angestrebt und die Besiedlungsdichte der betreffenden Region berücksichtigt. So wurden in der Kreisstadt Schleswig mit 24.029 Einwohnern zwei Kindergärten mit zusammen 151 Kindern befragt. In kleineren Städten wie Kappeln (9.768 Einwohner), Glücksburg (5.961 Einwohner) und Kropp (6.468 Einwohner) wurde je ein großer Kindergarten mit 60 bis 95 Kindern ausgewählt. In ländlichen Regionen, wie Boel, Bollingstedt, Oeversee und Scheggerott erfolgte die Befragung ebenfalls, soweit wie möglich, orientiert an der Bevölkerungsdichte. Im Nordwesten des Kreises, im Amt Schafflund, konnte trotz erheblicher Bemühungen kein Kindergarten für das Projekt gewonnen werden. Letztlich konnte das avisierte Ziel, etwa 10% der 3 - 6,5 jährigen Kinder zu rekrutieren, erreicht werden (Abb. 10, Tab. 3, Seite 25).

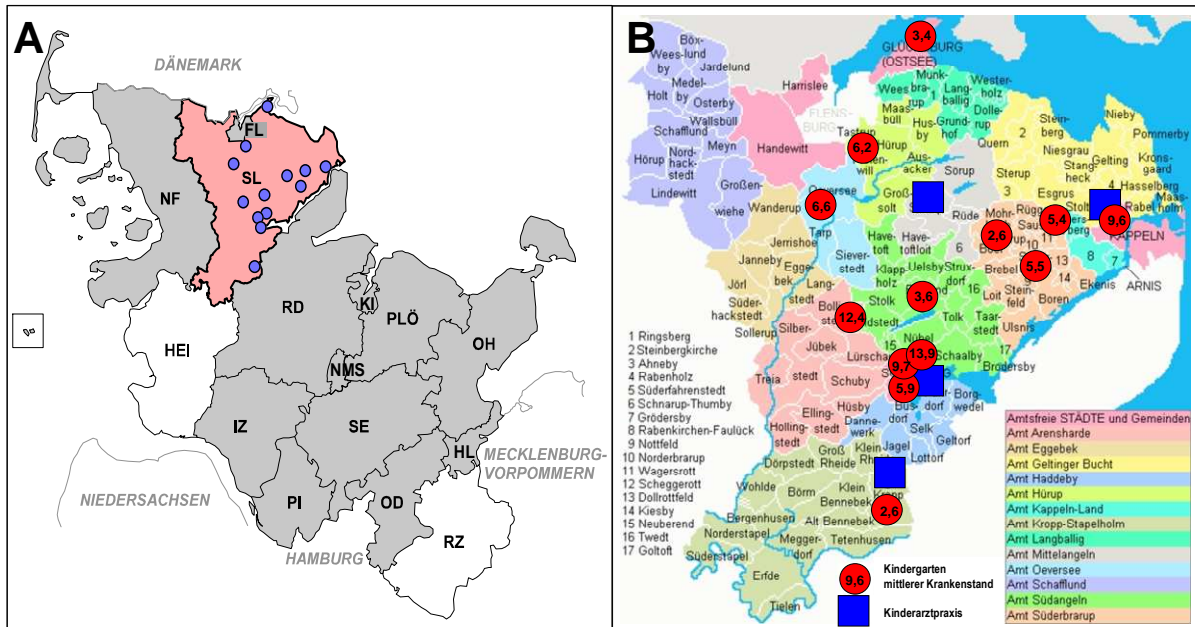


Abb. 10: Karte Schleswig-Holsteins mit dem Kreis Schleswig-Flensburg (rosa, fette Grenzlinie) und dessen kooperierenden Kindergärten und Kindertagesstätten (blaue Kreispunkte). Weitere mit dem SHARE-Projekt kooperierende Kreise sind hellgrau gekennzeichnet (A). Feinauflösung der Lokalisation kooperierender Kindergärten und Arztpraxen im Kreis Schleswig-Flensburg und deren mittlerer Krankenstand über die dreijährige Beobachtungsperiode (B).

| lfd. Nr. | Parameter | | 2006 | 2007 | 2008 |
|----------|------------------------|-------------|--------|--------|--------|
| 1 | befragte KITAs | | 12 | 12 | 12 |
| 2 | Gesamtzahl KITAs | | 112 | 114 | 114 |
| 3 | Verhältnis 1/2 | | 10,71% | 10,53% | 10,53% |
| 4 | befragte KITA-Kinder | 3-6,5 Jahre | 859 | 839 | 839 |
| 5 | Gesamtzahl KITA-Kinder | 3-6,5 Jahre | 5869 | 5745 | 5759 |
| 6 | Verhältnis 4/5 | | 14,64% | 14,60% | 14,57% |
| 7 | Gesamtzahl Kinder | 3-6,5 Jahre | 6683 | 6436 | 6126 |
| 8 | Gesamtbevölkerung | | 199264 | 199101 | 198649 |
| 9 | Verhältnis 7/8 | | 3,35% | 3,23% | 3,08% |
| 10 | Verhältnis 4/8 | | 0,43% | 0,42% | 0,42% |

Tab. 3: Anteil der befragten KITAs in Kreis Schleswig-Flensburg.

Die Auswahl der Kinderarztpraxen zur Entnahme der Abstriche erfolgte ebenfalls nach einem möglichst gleichmäßigen Verteilungsmuster. Bei einer Arztdichte von nur 124 pro 100.000 Einwohner im Kreisgebiet lagen nahezu alle Arztpraxen in größeren Gemeinden und konnten somit regional jeweils einem größeren Kindergarten zugeordnet werden.

3.2 Verlauf des ARE-Krankenstandes und der saisonalen Influenza im Kreis Schleswig-Flensburg

Der Verlauf der Krankheitsdynamik in den KITAs ist in Abb. 11 bis Abb. 13, Seite 26-28, dargestellt. Im Verlauf der erweiterten virologischen Surveillance mit den kooperierenden Arztpraxen wurden 36 Mal Influenzaviren (zusätzlich 17 Picornavirus- und 6 RSV-Infektionen) durch PCR nachgewiesen. Die Rate der Positivnachweise unterlag dabei einer Saisonalität. In der 5. und 12. Kalenderwoche betrug die Nachweisrate 33% (jeweils 1 von 3 Proben). Dagegen wurden in der 9. Kalenderwoche bei allen zehn eingesandten Proben Influenzaviren durch PCR-Nachweis detektiert. Zwischen Oktober und Februar wurden im Kreis Schleswig-Flensburg und im Einklang mit anderen Bundesländern [2] [4] nicht-meldepflichtige respiratorische Enteroviren nachgewiesen, die sich auch in einer zusätzlichen ARE-Aktivität niederschlugen (Abb. 13, Seite 28).

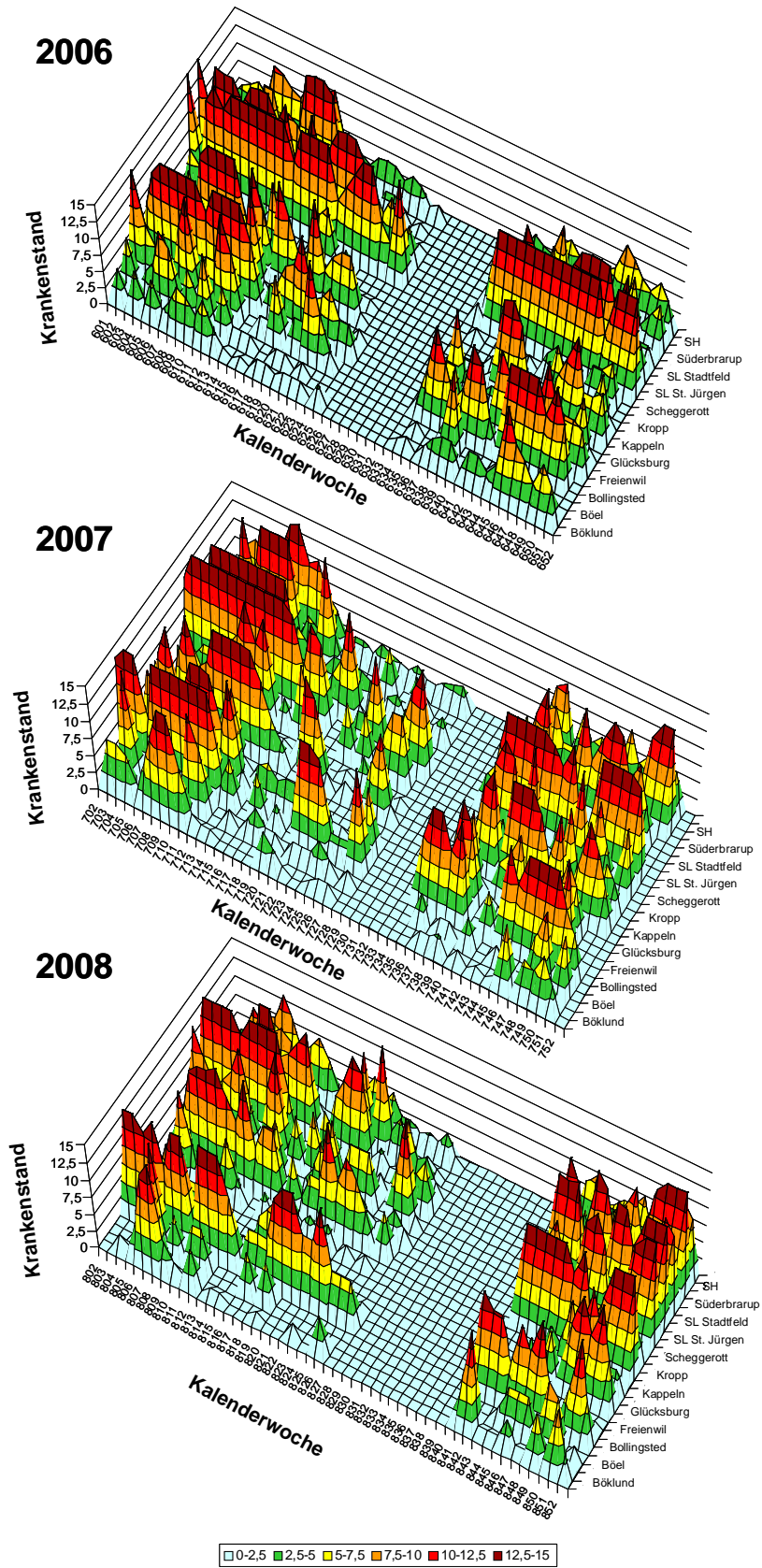


Abb. 11: 3-D-Ansicht des Verlaufs des Krankenstandes in den kooperierenden Kindergärten und Kindertagesstätten des Kreises Schleswig-Flensburgs von 2006 bis 2008.

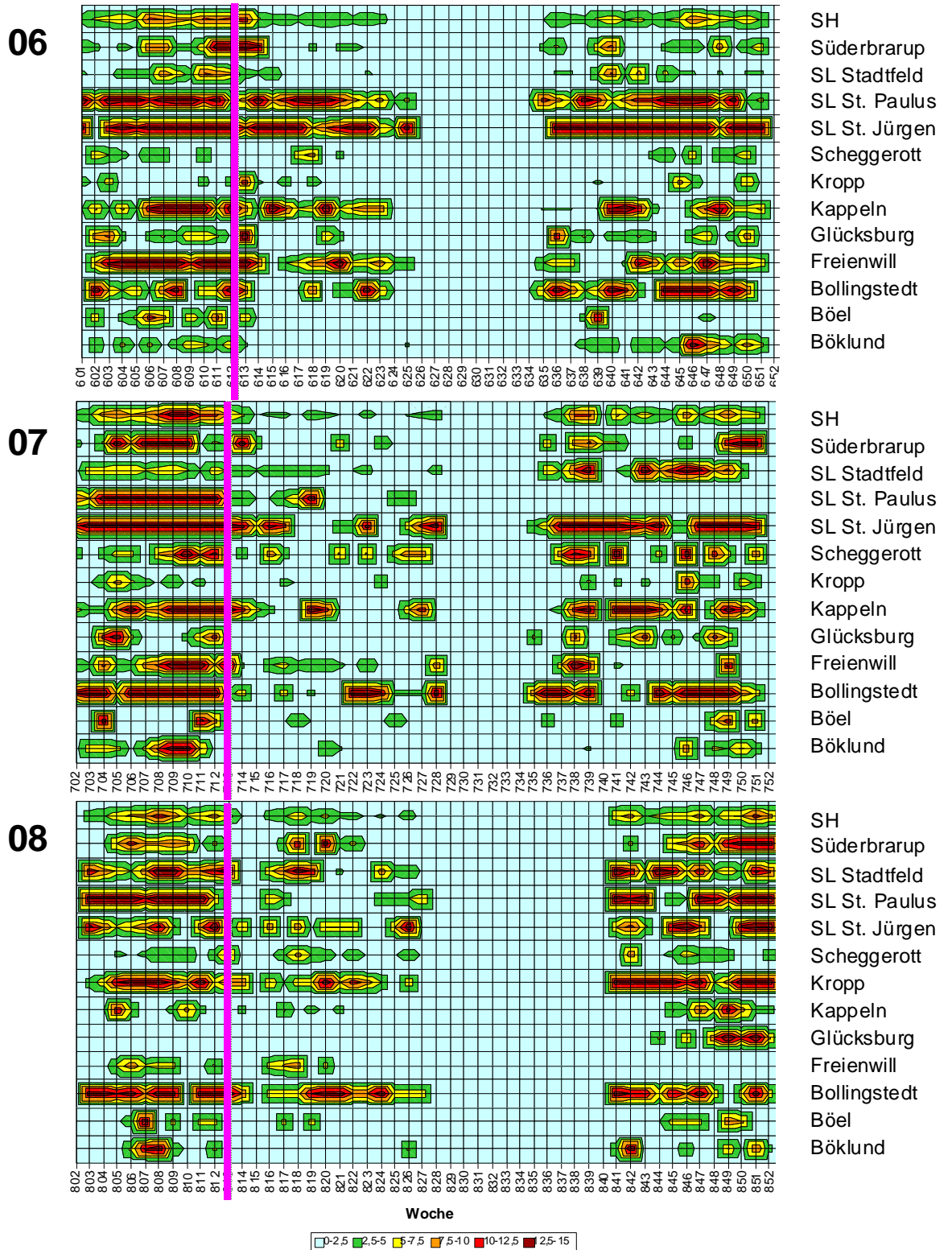


Abb. 12: Ansicht des Verlaufs des Krankenstandes in den kooperierenden Kindergärten und Kindertagesstätten des Kreises Schleswig-Flensburgs von 2006 bis 2008. Das Maximum der saisonalen Influenza ist durch die magentafarbene Linie angezeigt.

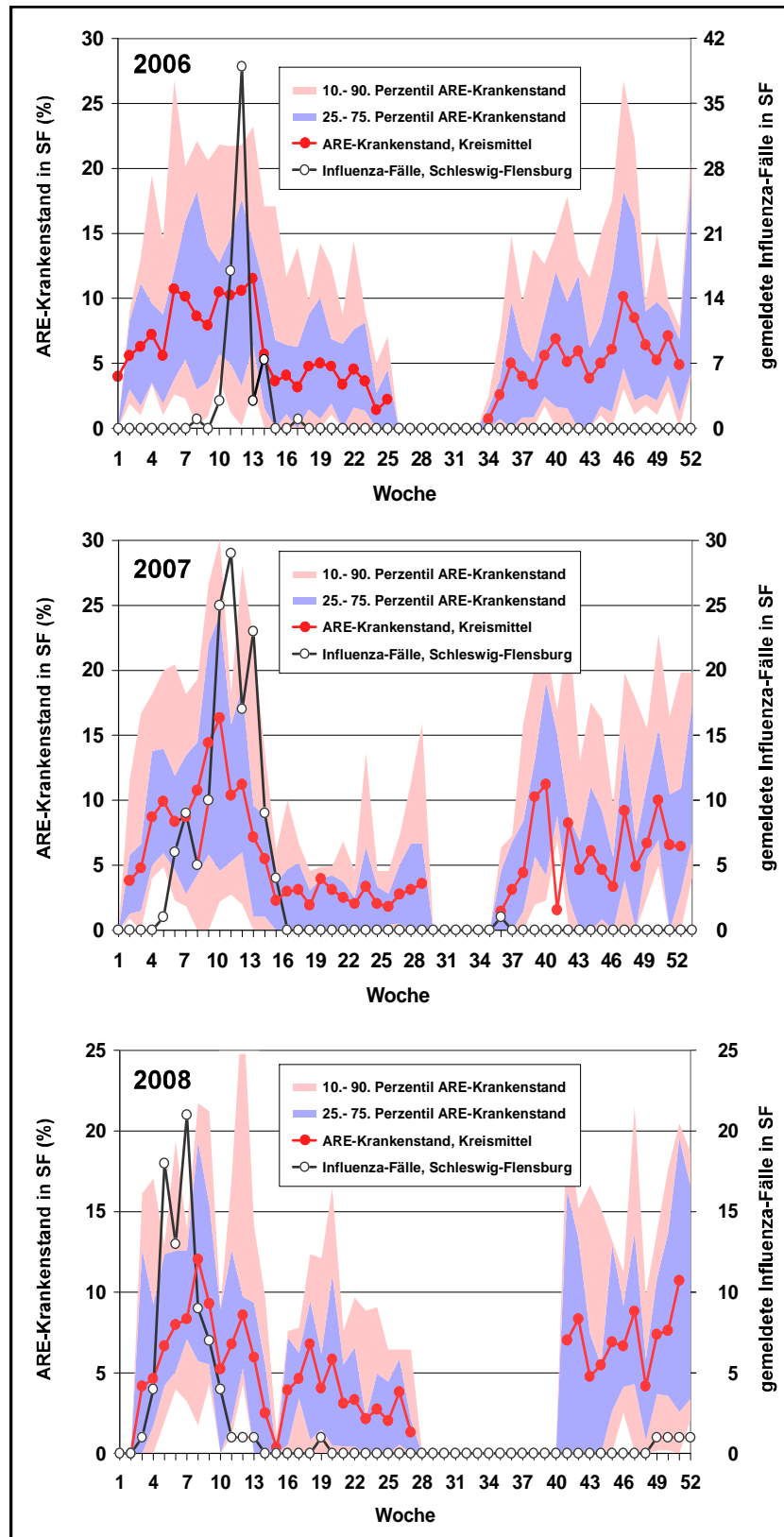


Abb. 13: Verlauf des mittleren Krankenstandes der Kindergärten und Kindertagesstätten (rote Kreise) sowie der nach Infektionsschutzgesetz gemeldeten saisonalen Influenza-Erkrankungen (offene Kreise) des Kreises Schleswig-Flensburg. Die in Pastellfarben gesetzten Flächen zeigen den 25. - 75. und den 10. - 90. Perzentil-Bereich an.

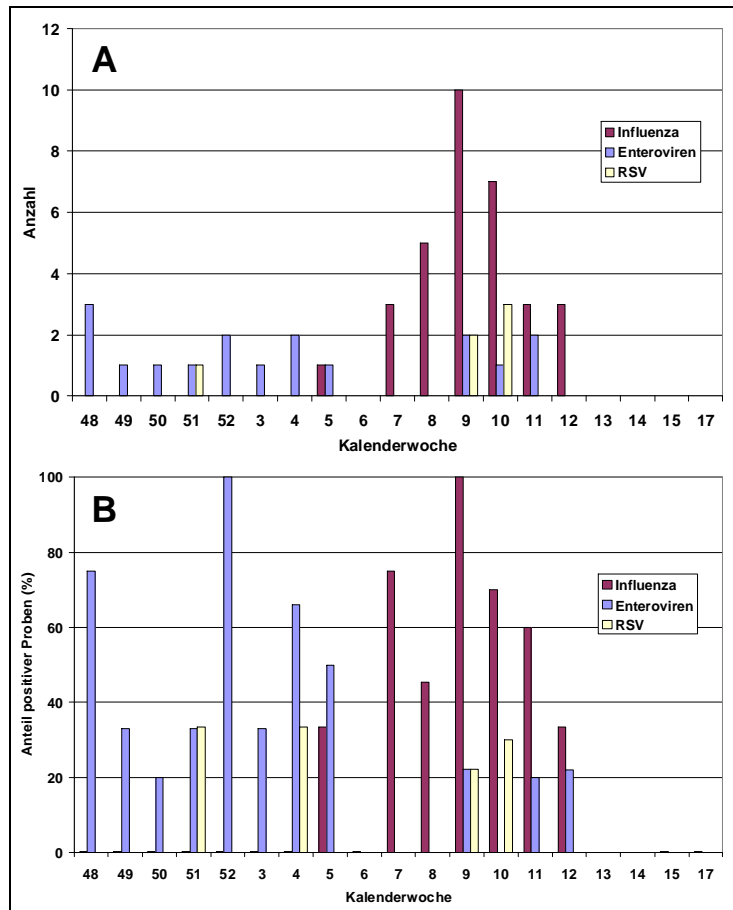


Abb. 14: Erregernachweise und Erregernachweisrate aus der virologischen Surveillance in den Arztpraxen für November 2006 bis März 2007.

Alljährlich war in der ersten Jahreshälfte eine höhere ARE-Aktivität als in der zweiten Jahreshälfte zu verzeichnen (Abb. 11, Seite 26, Abb. 12, Seite 27, Abb. 13, Seite 28). Die ARE-Aktivitätskurve in der ersten Jahreshälfte koinzidierte weitgehend mit der Aktivität der saisonalen Influenza (Abb. 13). Dabei trat im Jahr 2006 und 2007 das ARE-Aktivitätsmaximum im Kreis Schleswig-Flensburg jeweils sechs Wochen vor dem Influenza-Aktivitätsgipfel auf, während sich im Jahr 2008 das ARE-Aktivitätsmaximum im Kreis und im Land gegenüber dem Influenza-Aktivitätsgipfel um eine Woche verzögerte ($p = 0,2$).

Multiple Regressionsanalysen ergaben, dass der ARE-Krankenstand in den Kindergärten und Kindertagesstätten unter anderem mit dem Auftreten der saisonalen Influenza assoziiert war. Um die Beziehung zwischen dem wöchentlichen Ausmaß des ARE-Krankenstandes und dem Auftreten der saisonalen Influenza zu beschreiben, wurde eine Analyse mittels der receiver-operating-characteristic curve (ROC-Kurve)

durchgeführt. Als bester Diskriminator für den Dreijahreszeitraum wurde für den Kreis Schleswig-Flensburg ein Krankenstand von 5% ermittelt, bei dessen Überschreitung ein Vorliegen saisonaler Influenza anzunehmen war (cut off 2006, 2007 und 2008 jeweils 7,9%, 4,8% und 3,9%). Die Variable "wöchentlicher ARE-Krankenstand" wies eine Sensitivität von 83,3% bei einer Spezifität von 79,2% auf (Abb. 15A, Abb. 15B). Von der ersten bis zur 30. Kalenderwoche wurde innerhalb der Studiendauer dieser Schwellenwert 35-mal überschritten, wobei saisonal bedingte Influenza 25-mal für diese Überschreitungen des Schwellenwertes verantwortlich war (71,4%). Dagegen wurde in jenen 43 Wochen, die unterhalb des Schwellenwertes lagen, fünfmal eine Influenza festgestellt.

Für die aus den kumulierten Dreijahresdaten ermittelte Fläche unter der Kurve (AUC = 0,867; 95%-Vertrauenbereich = 0,773 - 0,933), die eine kombinierte Darstellung der Sensitivität und Spezifität ermöglicht, bestand somit für den Kreis Schleswig-Flensburg eine sehr gute Testleistung des SHARE-Systems zum Nachweis einer saisonalen Influenza (Abb. 15B). Die Leistungsparameter AUC, Sensitivität sowie Spezifität verhielten über die drei Beobachtungsjahre nahezu gleichbleibend (Abb. 15C).

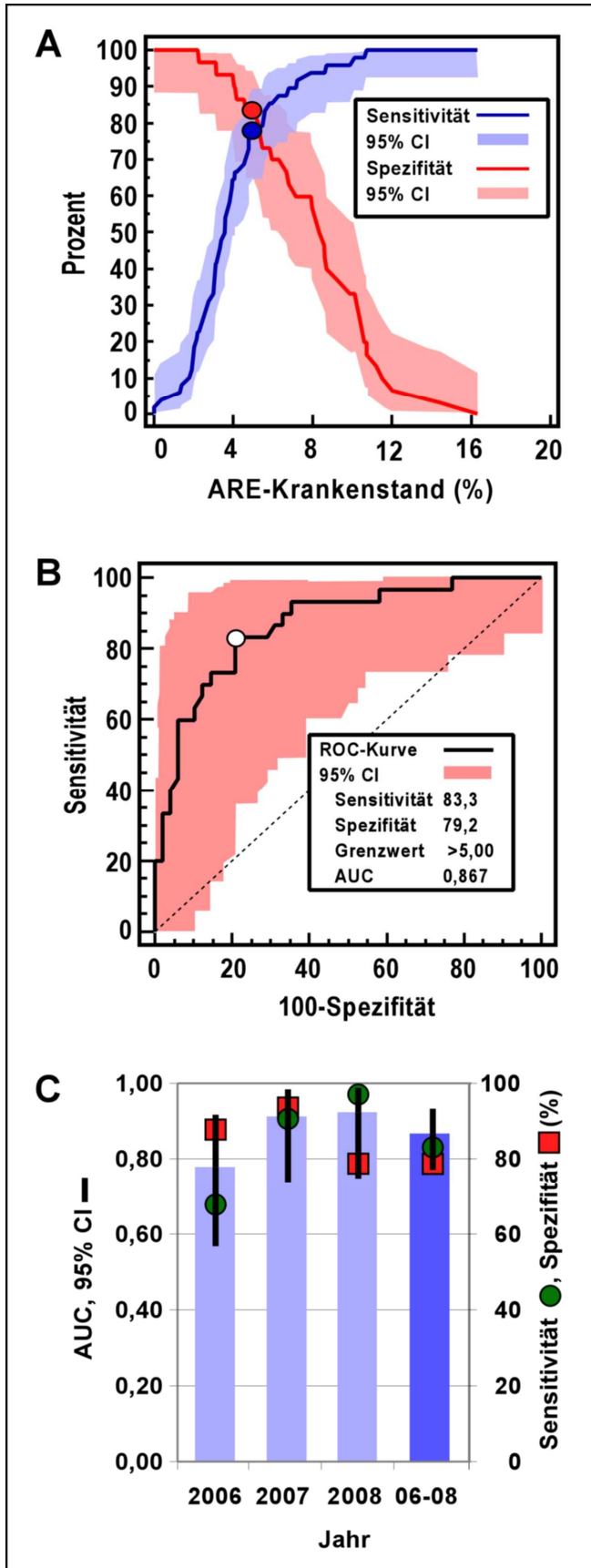


Abb. 15: Darstellung der ROC-Analysen zur Bestimmung der Leistungsparameter der SHARE-Surveillance für die saisonale Influenza im Kreis Schleswig-Flensburg aus den Jahren 2006 bis 2008.

Abb. 15A ermöglicht – bei gleichem Inhalt wie untenstehende Abb. 15B – die getrennte Darstellung des Verlaufs der Sensitivität und der Spezifität vor dem Hintergrund des jeweiligen mittleren Krankenstandes der Kindergärten.

Abb. 15B zeigt den Verlauf der klassischen ROC-Kurve sowie den Verlauf des 95% Konfidenzintervalls.

Abb. 15C zeigt die Darstellung der Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) und deren 95%-Vertrauensintervall sowie die Leistungsparameter Sensitivität und Spezifität für die Jahre 2006, 2007 und 2008.

3.3 ARE-Krankenstand in den KITAs des Kreises

Von den 114 Kindergärten des Kreises Schleswig-Flensburg nahmen regelmäßig zwölf Einrichtungen an der wöchentlichen SHARE-Surveillance teil. Die KITAs wiesen erhebliche Unterschiede in der Verteilung der Krankenstände auf. Varianz- und Clusteranalyse der aus drei Jahren zusammengefassten Daten erlaubte die Unterscheidung in drei distinkte Gruppen mit niedrigem (2,5 - 5,1%), mittlerem (5,2 - 8,9%) und hohem (10,5 - 12,8%) durchschnittlichem Krankenstand (Abb. 15).

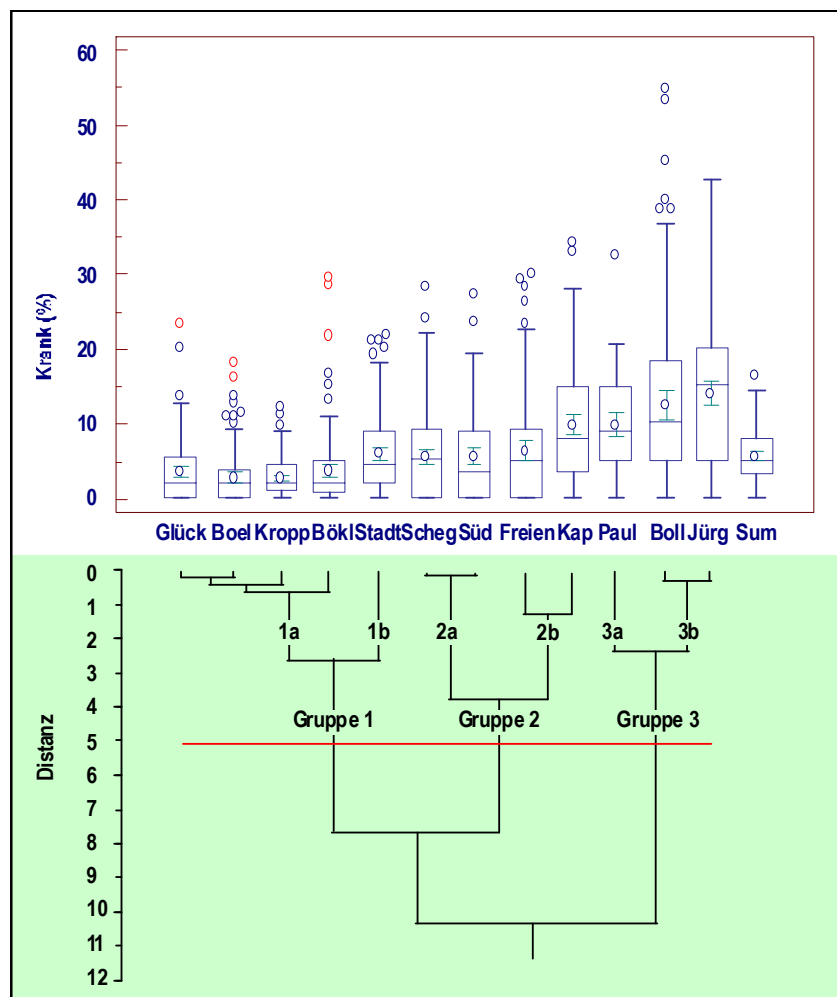


Abb. 16: Box-and-Whisker-Darstellung der Krankenstände der KITAs für den Zeitraum 2006 bis 2008. Die Cluster-Darstellung erlaubt die Unterscheidung in drei distinkte Gruppen mit niedrigem (2,5 - 5,1%), mittlerem (5,2 - 8,9%) und hohem (10,5 - 12,8%) durchschnittlichem Krankenstand. Zur Topographie der Box-and-Whisker-Darstellung siehe Material und Methoden.

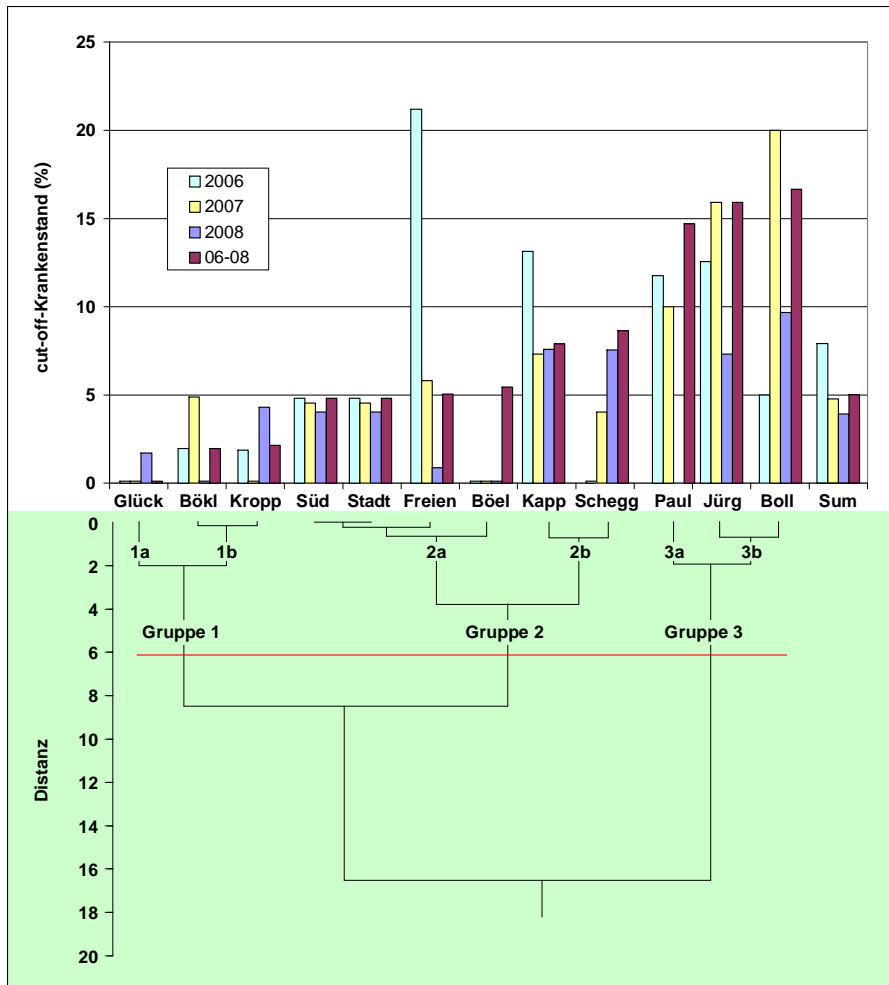


Abb. 17: Darstellung des kritischen Grenzwertes in den am SHARE-Projekt teilnehmenden KITAS für 2006 bis 2008 dessen Überschreitung ein Indikator für das Vorliegen einer saisonalen Influenza darstellt. Die jährlich unterschiedlich unterschiedlichen kritischen cut-off-Werte weisen teilweise erhebliche Streuungen auf, während die cut-off-Werte des Kreises kaum einem Jahreseinfluss unterliegen. Die Cluster-Darstellung orientiert sich an Abb. 16.

Für eine weitere Analyse wurden die KITAS drei Größenklassen zugeordnet. Dabei konnte zwischen dem mittleren Krankenstand der jeweiligen Institution und deren kritischem Grenzwert (cut-off-Wert), dessen Überschreitung mit einem erhöhtem Risiko für das Vorliegen saisonaler Influenza verbunden war, eine starke Übereinstimmung hergestellt werden (nicht dargestellt). Die Zugehörigkeit einer KITA zu einem der drei Cluster blieb in den drei Jahren weitgehend unverändert (Übereinstimmung über drei Jahre = 71,4 %, Tab. 4).

| | | Gruppe 08 | | | | | Gruppe 07 | | | | | | | | | | |
|-----------|---|-----------|---|---|------------|-------|-------------------|-------------|---------------|---|---|------------|-------|---|---|-------------|---------------|
| | | 1 | 2 | 3 | | | 1 | 2 | 3 | | | | | | | | |
| Gr. 07 | 1 | 4 | 1 | 0 | Konkordanz | 66,7% | Gr. 06 | 1 | 4 | 1 | 0 | Konkordanz | 63,6% | | | | |
| | 2 | 1 | 2 | 1 | | | | kappa-Index | 0,489 | 2 | 1 | | | 2 | 1 | kappa-Index | 0,421 |
| | 3 | 0 | 1 | 2 | | | | 95% CI | 0,086 - 0,893 | 3 | 0 | | | 1 | 1 | 95% CI | 0,086 - 0,893 |
| | | Gruppe 08 | | | | | Gruppe 08, 07, 08 | | | | | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | | | 1 | 2 | 3 | | | | | | | | |
| Gr. 06 | 1 | 5 | 0 | 0 | Konkordanz | 83,3% | Gr. 07, 06, | 1 | 13 | 2 | 0 | Konkordanz | 71,4% | | | | |
| | 2 | 0 | 3 | 1 | | | | kappa-Index | 0,745 | 2 | 2 | | | 7 | 3 | kappa-Index | 0,558 |
| | 3 | 0 | 1 | 2 | | | | 95% CI | 0,422 - 1,000 | 3 | 0 | | | 3 | 5 | 95% CI | 0,332 - 0,784 |

Tab. 4: Ausmaß der Konstanz der Zugehörigkeit der jeweiligen KITAs zu einer der Gruppen mit niedrigem (2,5 - 5,1%), mittlerem (5,2 - 8,9%) und hohem (10,5 - 12,8%) durchschnittlichem Krankenstand.

3.4 Einflussgrößen auf den Krankenstand der KITAs

Multiple Regressionsanalysen zeigten, dass der Krankenstand in den KITAs neben dem Auftreten der saisonalen Influenza auch von der Einwohnerdichte abhängig war. Wurde für den Zeitraum von der 1. bis zur 30. Kalenderwoche die Analyse durchgeführt, so erwies sich als kritische Grenze eine Bevölkerungsdichte von 200 Einwohnern pro km². In der kumulativen Zählung wiesen oberhalb dieses Grenzwertes 10 von 14 KITAs einen durchschnittlichen Krankenstand über 6% auf, während unterhalb von 200 Einwohnern pro km² nur 6 von 21 KITAs einen durchschnittlichen Krankenstand über 6% aufwiesen (relatives Risiko = 2,50; 95% Vertrauensbereich = 1,05 - 5,98, Tab. 5, Seite 35).

Die Größe der 30 bis 115 Kinder umfassenden Einrichtungen (Median = 67, Interquartilsbereich = 44 - 99) hatte keinen Einfluss auf den Krankenstand der jeweiligen Institution. Dagegen übte die Größe der KITA einen Einfluss auf die Größe der Fläche in dem ROC-Diagramm aus. So wiesen die stratifizierten Daten der AUC aus drei Beobachtungsjahren (Median = 0,717; Interquartilsbereich = 0,663 - 0,767; Spannweite = 0,547 - 0,809) oberhalb einer – durch ROC-Analyse ermittelten – KITA-Größe von 58 Kindern in 15 von 20 Tagesstätten eine AUC >0,650 auf, verglichen mit 3 von 15 KITAs, die weniger als 58 Kinder betreuten (relatives Risiko = 3,75; 95%-Vertrauensintervall = 1,32 - 10,64, Tab. 6, Seite 35).

| Krankenstand 06 | | | Krankenstand 07 | | | | |
|----------------------------|-----|-----|-----------------|----------------------------|-----|------------|-------------|
| | >6% | <6% | Anteil (%) | >6% | <6% | Anteil (%) | |
| >200 E/qkm | 3 | 2 | 60,0 | 4 | 1 | 80,0 | |
| <200 E/qkm | 2 | 5 | 28,6 | 2 | 5 | 28,6 | |
| relatives Risiko >200/<200 | | | 2,10 | relatives Risiko >200/<200 | | | 2,80 |
| 95% Konfidenzintervall | | | 0,53 - 8,29 | 95% Konfidenzintervall | | | 0,80 - 9,78 |

| Krankenstand 08 | | | Krankenstand 06-08 | | | | |
|----------------------------|-----|-----|--------------------|--|-----|------------|-------------|
| | >6% | <6% | Anteil (%) | >6% | <6% | Anteil (%) | |
| >200 E/qkm | 3 | 1 | 75,0 | 10 | 4 | 71,4 | |
| <200 E/qkm | 2 | 5 | 28,6 | 6 | 15 | 28,6 | |
| relatives Risiko >200/<200 | | | 2,63 | relatives Risiko >200/<200 _{MH} | | | 2,50 |
| 95% Konfidenzintervall | | | 0,71 - 9,64 | 95% Konfidenzintervall _{MH} | | | 1,18 - 5,32 |

Tab. 5: Abhängigkeit des mittleren Krankenstandes in Abhängigkeit von der Bevölkerungsdichte des Kreises Schleswig-Flensburg. Oberhalb einer Bevölkerungsdichte von 200 Einwohnern pro km² liegt das relative Risiko für einen 6%-igen Krankenstand etwa 2,5-fach höher als bei geringerer Bevölkerungsdichte. Anmerkng.: 2008 nahm einer der Kindergärten zwischen der 1. und der 30. Kalenderwoche nur sporadisch an der Erhebung teil und blieb bei dieser Berechnung unberücksichtigt. MH: mit Mantel-Haenszel-Korrektur.

| | KITA-Größe | | Anteil (%) |
|------------------------|------------|-----|--------------|
| | >58 | <58 | |
| AUC >0,650 | 15 | 5 | 75,0 |
| AUC <0,650 | 3 | 13 | 18,8 |
| relatives Risiko | | | 4,00 |
| 95% Konfidenzintervall | | | 1,40 - 11,44 |

Tab. 6: Abhängigkeit des Leistungsparameters AUC für das Vorliegen einer Influenza (Resultat der ROC-Analyse) in Abhängigkeit von der Kindergartengröße. Institutionen mit einer durch ROC-Analyse ermittelten Größe über 58 Kinder besitzen demnach offenbar bessere Leistungsdaten.

3.5 Vergleich zwischen dem Kreis Schleswig-Flensburg und den Landesdaten für 2008

Im Jahr 2008 konnten in Schleswig-Holstein 13 der 15 Kreise und 157 von 1.684 Kindergärten und Kindertagesstätten mit 10.300 von 113.000 Vorschulkindern von 3 - 6,5 Jahren rekrutiert werden. Dabei zeigte die gemeinsame Auswertung für den Kreis und für das Land Schleswig-Holstein in drei wesentlichen Punkten Übereinstimmung:

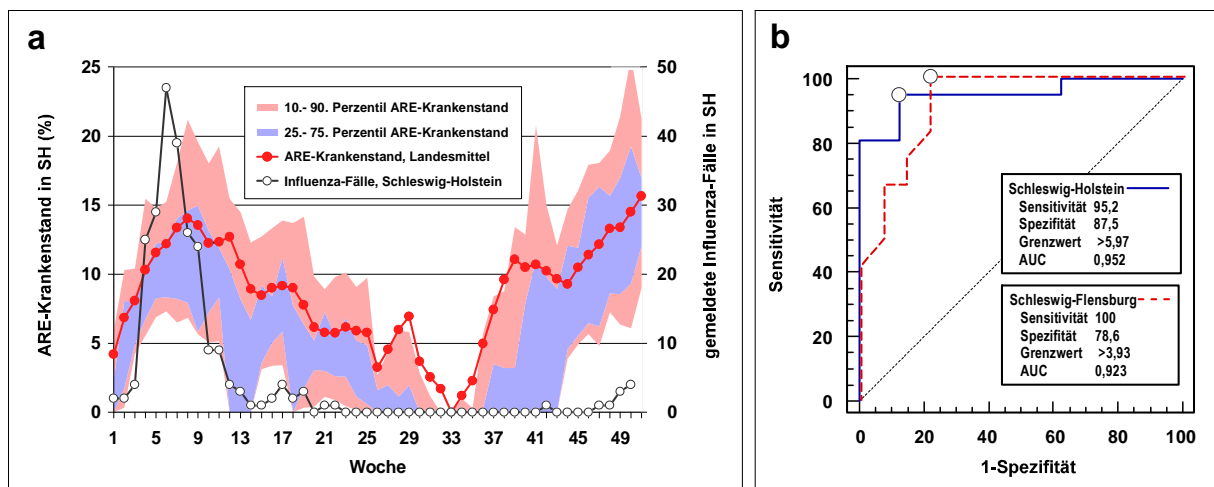


Abb. 18: Verlauf des medianen ARE-Krankenstandes der KITAs sowie der nach Infektionsschutzgesetz gemeldeten saisonalen Influenza-Erkrankungen des Landes Schleswig-Holstein einschließlich des Kreises Schleswig-Flensburg. Die in Flächen zeigen den 25. - 75. (blauer Bereich) und den 10. - 90. Perzentil-Bereich an (rosa Bereich). Die ROC-Kurve (Abb. 18b) dient der Bestimmung der Sensitivität und der Falsch-Positiv-Rate (1-Spezifität) der SHARE-Surveillance für die saisonale Influenza im Kreis Schleswig-Flensburg und im Land Schleswig-Holstein für das Jahr 2008. Der weiße Kreis in Abb. 18b zeigt das jeweilige Testoptimum an.

- Erstens wiesen die Verlaufskurven der ARE-Aktivität und der saisonalen Influenza-Aktivität eine weitgehende Übereinstimmung auf (Abb. 18a), wobei dieser Zusammenhang durch multiple Regressionsanalyse erhärtet wurde.
- Zweitens erbrachte die Analyse der Testvariablen "wöchentlicher ARE-Krankenstand" zur Bestimmung des Vorliegens der saisonalen Influenza für den Kreis Schleswig-Flensburg und für das Land Schleswig-Holstein für das gemeinsame Beobachtungsjahr 2008 vergleichbare Leistungsdaten (AUC-Schleswig-Flensburg = 0,923, 95%-Konfidenzintervall = 0,748 - 0,988; vs. AUC-Schleswig-Holstein = 0,952; 95%-Konfidenzintervall = 0,802 - 0,994). Dabei unterschieden sich für 2008 die kritischen Grenzwerte des ARE-Krankenstandes für den Kreis und für das Land nur geringfügig (3,9% vs. 5,9%, Abb. 18b).
- Drittens wurde für das Land Schleswig-Holstein eine schwach ausgeprägte Assoziation zwischen Krankenstand und Bevölkerungsdichte ermittelt. Oberhalb von 150 Einwohnern pro km² wiesen fünf von sieben Kreisen einen durchschnittlichen Krankenstand über 4,5% auf, während unterhalb dieser Einwohnerdichte drei von sieben KITAs diesen Krankenstand überschritten (relatives Risiko = 1,67; 95% Vertrauensbereich = 0,63 - 4,42).

4 Diskussion

4.1 Stellenwert einer syndromischer Surveillance

Syndromische Surveillance-Systeme finden zunehmende Akzeptanz für die frühzeitige Detektion und zur Erfassung der Ausbreitung ungewöhnlicher Krankheitsgeschehen in der Bevölkerung [28] [29]. Gegenüber der Meldepflicht bestimmter Infektionserkrankungen nutzen diese alternativen Systeme beispielsweise Angaben zum Medikamentenverbrauch [18] [58]. Bürger-Telefonanfragen [23] und Telefonbefragungen [42], Angaben zu klinischen Syndromen unterschiedlicher Manifestation [2] [6] [9] [57] oder Angaben zur Häufigkeit symptombedingter Arztbesuche [9] [57]. Syndromische Surveillance-Systeme sind zudem meist kostengünstiger als aufwändige, erregerspezifische Labormethoden [60] [61] und können bei entsprechender Organisationsform auch epidemiologisch breit angelegt sein [2] [4]. Vor diesem Hintergrund ist die Etablierung des SHARE-Systems in Schleswig-Holstein zu sehen, das eine syndromische Surveillance zur ARE-Erfassung im Vorschulalter darstellt. Grundlage zur Etablierung von SHARE war die Erkenntnis, dass die auf dem Infektionsschutzgesetz basierenden Meldungen zur saisonalen Influenza aufgrund des offenkundigen *underreportings* nur unzureichend die epidemiologische Situation auf der Landes- und Kommunal-Ebene widerspiegeln. Das seit 1992 in Deutschland bestehende syndromische Surveillance-System der Arbeitsgemeinschaft Influenza [2] erlaubt speziell für Schleswig-Holstein keine regionalisierte Darstellung, da die wöchentlich erscheinenden Daten dieses Bundesland gemeinsam mit dem Stadtstaat Hamburg veröffentlicht werden und eine ausreichende regionale Transparenz für die Datengenerierung nicht gegeben ist.

4.2 Limitationen syndromischer Surveillance

Gleichwohl sind die SHARE-Daten gewissen Einschränkungen unterworfen: Die Beurteilung über das Vorliegen einer akuten Respirationstrakterkrankung wurde durch nicht-ärztliches Personal wie Eltern und Erzieherinnen durchgeführt, deren Vorliegen durch kein unabhängiges Fachpersonal bestätigt wurde. Jedoch hat sich gezeigt, dass eigenanamnestisch bzw. fremdanamnestisch geschilderte Symptome

von Respirationstrakterkrankungen durch anschließende ärztliche Beurteilung eine hohe Übereinstimmung aufwiesen [41].

Auf eine Laboruntersuchung für Erreger akuter Respirationstraktinfektionen der an ARE leidenden Kinder musste verzichtet werden. Studien haben jedoch gezeigt, dass in etwa 10-25% aller Respirationstrakterkrankungen im Verlauf einer Influenza-Saison auch Influenzaviren eine Laborbestätigung erfuhren [7] [36] [45].

Nicht alle KITAs beteiligten sich an diesem Projekt. Das Verfahren nach epidemiologischen Gesichtspunkten eine Auswahl der KITAs vorzunehmen, mag als Versuch angesehen werden, einen potentiellen Bias in der Beurteilung des wöchentlichen Krankenstandes zu minimieren.

4.3 Kleinkinder als Indikatorgruppe für die ARE-Inzidenz

Kindergemeinschaftseinrichtungen besitzen eine wichtige Indikatorfunktion für die Verbreitung vieler Infektionskrankheiten, unter anderem auch der Influenza. Dieser Umstand wird in dem bundesweiten AGI-Surveillance-System durch die separate Analyse der Konsultationsinzidenz für die Altersgruppe der bis zu vierjährigen Kinder berücksichtigt [2]. Kinder dieser Altersgruppe zeigen die höchste Konsultationsinzidenz gegenüber allen anderen Alterskohorten.

4.4 Gewinn und Motivation von KITAs als Projektpartner

Diese Umstände legen die Auswahl von Kindergärten und Kindertagesstätten als Interviewpartner nahe. Vor diesem Hintergrund ließen sich die KITAs im Kreis Schleswig-Flensburg und später auch in anderen Kommunen Schleswig-Holsteins als Projektpartner für eine Kooperation gewinnen und durch wöchentliche Rückmeldungen zur Teilnahme motivieren. Da aufgrund der Arbeitsorganisation ein Teil der Eltern gezwungen ist, ihre Kinder trotz bestehender ARE in die Kindergärten zu schicken, wurde in der wöchentlichen Abfrage nicht nur nach ARE-bedingtem Fehlen, sondern zusätzlich explizit nach Kindergarten-Besuch trotz Vorliegens einer ARE befragt. Um eine Verfälschung des Umfanges des ARE-Krankenstandes durch die Befragung zu vermeiden, wurden deshalb beide Angaben als ARE-bedingtes Fehlen in der Wochenerhebung gezählt.

4.5 Reliabilität von SHARE als Klassifikationsverfahren für Influenza

ROC-Analysen zur Ermittlung der Leistungsfähigkeit eines Klassifikationsverfahrens werden neben ihrer ursprünglichen Anwendung im Signalverarbeitungsbereich [54] [69] in großem Umfang auch im medizinisch-diagnostischen Bereich eingesetzt [69]. Die graphische Darstellung einer ROC-Kurve mit der Test-Sensitivität als Ordinate und der Falsch-Positiv-Rate (mathematisch äquivalent zu 1-Spezifität) als Abszisse ist als effektive Methode zur Evaluierung der Leistungsfähigkeit eines Klassifikationsverfahrens allgemein anerkannt [12] [54]. Die Fläche unter der Kurve stellt einen kombinierten Ausdruck für die Sensitivität und Spezifität und somit der Leistungsfähigkeit eines diagnostischen Klassifikationsverfahrens dar. Je größer die AUC, desto besser ist die Güte des betreffenden Klassifikators. Die für den Kreis und für das Land ermittelten AUC >0,9 der syndromischen Surveillance SHARE erreichen in einer fünfteiligen Einstufung [20] [69] bereits die vierte (*highly accurate*) von fünf Stufen.

| | | AUC-Cluster | | Anteil (%) |
|-----------------------------|---|-------------|-----|--------------|
| | | >3a | <3a | |
| Stadt-KITA | 2 | 5 | 1 | 83,3 |
| Land-KITA | 3 | 1 | 5 | 16,7 |
| relatives Risiko Stadt/Land | | | | 5,00 |
| 95% Konfidenzintervall | | | | 0,81 - 31,00 |

Tab. 7: Häufigkeit der Clustergruppe 3a und 3b in Kindergärten der städtischen bzw. ländlichen Kommunen. Tendenziell ist in städtischen Kindergärten die Clustergruppe 3a bzw. 3b mit höheren AUC-Werten häufiger vertreten als in den ländlichen Gemeinden. Stadt-KITA: Jürg, Paul, Stadt: Schleswig (24.000 Einw.), Kappeln (9.800 Einw.), Kropp (6.500 Einw.), Süderbrarup (3.900 Einw.) vs. restliche KITAS.

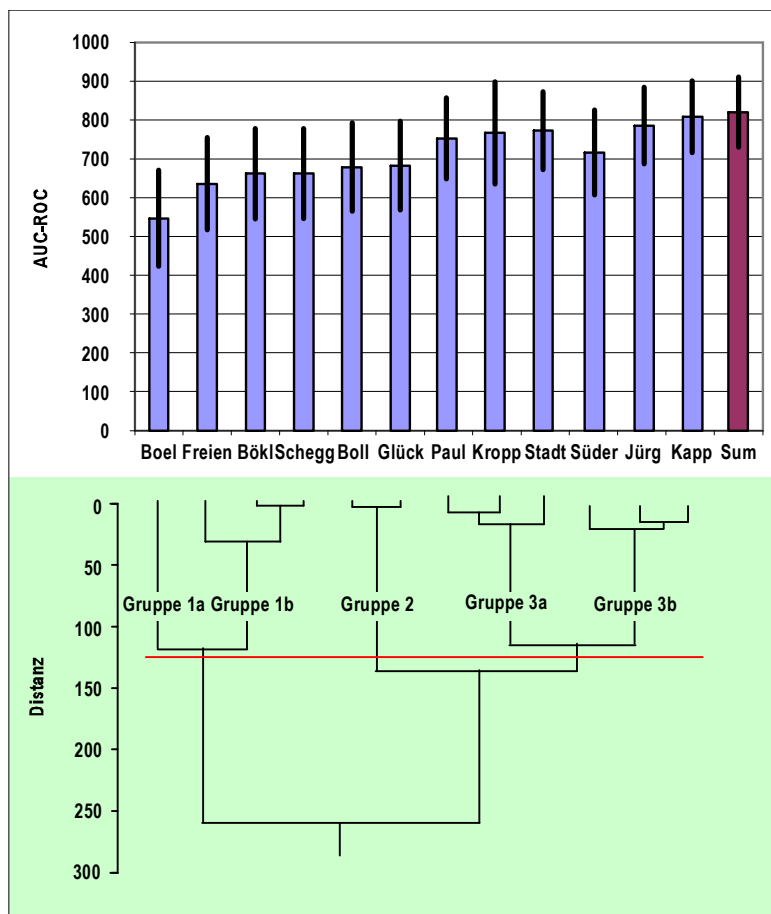


Abb. 19: Ergebnisse der ROC-Analyse zur Bestimmung der Reliabilität der Leistungsdaten (AUC) der KITAs bezüglich der saisonalen Influenza im Kreis Schleswig-Flensburg aus den Jahren 2006 bis 2008. Die Cluster-Darstellung erlaubt die Unterscheidung in drei distinkte Gruppen.

4.6 Aussagefähigkeit der lokal begrenzten syndromischen Surveillance

In dieser Studie lag der Anteil der KITAs, die der Gruppe 3a bzw. 3b angehörten, in Kindergärten größerer Gemeinden (> 200 Einwohner) 5-mal höher als in den Kindergärten in dörflichen Bereichen (< 200 Einwohner) (Abb. 16, Seite 32, Tab. 6, Seite 35). Diese Aussage zeigt jedoch lediglich eine Tendenz an, die aufgrund der geringen Teilnehmerzahl von 12 Institutionen statistisch auch nicht weiter erhärtet werden kann.

In dieser Studie war der Anteil der Kindergärten bzw. Kindertagesstätten im Kreis Schleswig-Flensburg mit einer AUC > 0,650 – also mit besseren Leistungsdaten –

mehr als doppelt so häufig in größeren Einrichtungen anzutreffen als in kleineren Institutionen (Grenzwert > 58 Kinder pro Institution, Tab. 6, S. 44). Diese Beobachtung mag insofern eine praktische Bedeutung besitzen, da für die Auswahl weiterer Kooperationspartner für dieses Projekt größere Institutionen gegenüber kleineren vorzuziehen wären.

4.7 SHARE – ein Instrument für Früherkennung und Ausbreitungsdynamik einer Influenzawelle

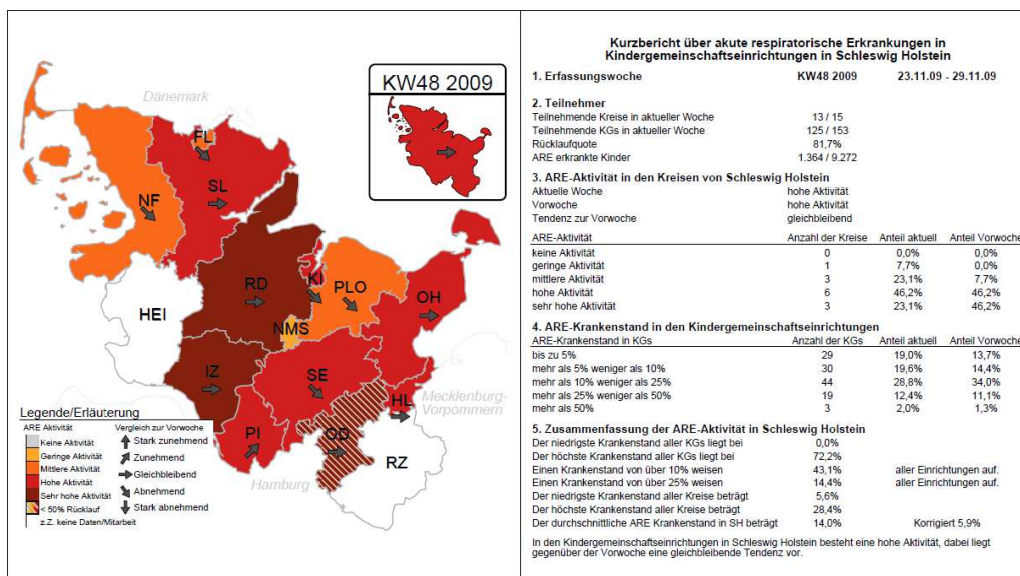
Die verschiedenen KITAs unterschieden sich erheblich in ihren wöchentlichen und durchschnittlichen Krankheitsraten (Faktor > 5), wobei die jährlichen Durchschnittswerte des ARE-Krankenstandes der betreffenden Institution wiederum merklich variierten. Da auch die ARE-Krankenstände zwischen den Kreisen stark voneinander abwichen, wird ein direkter Datenvergleich erheblich erschwert. Simulationen verschiedener Modelle zeigten, dass die Verwendung des aus der ROC-Analyse gewonnenen cut-off-Wertes einen sinnvollen Gebrauchswert darstellt. So gestattet die Verwendung des Vielfachen dieses cut-off-Wertes die Zuordnung in ein fünfgliedriges Beurteilungssystem. Dieses System findet in der aktuellen Form für jeden Kreis in Schleswig-Holstein seine Anwendung, so dass ein Vergleich von fünf Kategorien (keine, geringe, mittlere, hohe und sehr hohe Aktivität) auch auf der Kreisebene möglich wird.

Während erregerspezifische Surveillance-Systeme bei entsprechender Falldefinition eine Beschreibung der Krankheitslast gewährleisten, ermöglichen kontinuierlich geführte syndromische Surveillance-Systeme dagegen die Darstellung der Ausbreitung einer Erkrankung innerhalb einer Bevölkerung. Am Beispiel des SHARE-Systems sind die Stärken und Schwächen eines syndromischen Surveillance-Systems direkt erkennbar. Die Stärke dieses Systems liegt in seiner weitgehend ununterbrochen geführten Abfrage einer für Atemwegsinfektionen besonders vulnerablen Altersgruppe und in dem Umfang der Abfrage (ca. 850 Kinder im Kreis Schleswig-Flensburg und ca. 10.000 Kinder in Schleswig-Holstein pro Woche). Der hoch organisierte, dennoch kostengünstig geführte und klar strukturierte Ablauf ermöglicht eine zeitnahe, öffentlich zugängliche Darstellung der Datenerhebung. Rechnerisch, jedoch aufgrund der niedrigen Beobachtungszahlen ohne eindeutige statistische

Relevanz, trat das Aktivitätsmaximum der syndromischen Surveillance zweiinhalb Wochen früher als der Aktivitätsgipfel der virologischen Surveillance auf. Die Schwäche des SHARE-Systems besteht darin, dass die Beurteilung des Vorliegens einer Atemwegsinfektion oftmals durch medizinisches Laienpersonal (*ad hoc* geschulte Erzieherinnen) erfolgt. Die unterschiedliche Wahrnehmung des Krankheitsbildes durch die vor Ort tätigen Erzieherinnen kann dennoch eine Ursache für eine Datenverzerrung sein. Da die Daten aus unterschiedlichen KITAs zusammengetragen werden, ist die Aussagemöglichkeit über regionale Unterschiede sowie über zeitliche Trends mit gebotener Zurückhaltung zu beurteilen. Eine syndromische Surveillance für Infektionserkrankungen sollte deshalb nie isoliert durchgeführt, sondern grundsätzlich durch eine erregerspezifische Surveillance (z. B. Meldedaten nach Infektionsschutzgesetz, oder zusätzliche kostenträchtige virologische Surveillance) gestützt werden.

Vor dem Hintergrund der erstmals ab Mai 2009 auch in Deutschland [17] und ab der 25. Kalenderwoche in Schleswig-Holstein kontinuierlich aufgetretenen, neuen Influenza A/H1N1 porcinen Ursprungs [32] ist die Leistungsfähigkeit des SHARE-Systems kritisch zu erörtern. Obwohl das SHARE-System in Schleswig-Holstein im Jahr 2009 weitgehend durchgängig arbeitete, wurde ein erhöhter ARE-Krankenstand in den Kindergärten und Kindertagesstätten in Schleswig-Holstein erst ab der 38. Kalenderwoche registriert. Das verzögerte Ansprechen des SHARE-Systems hat in diesem Fall jedoch natürliche Ursachen, welche durch die Ausbreitungsdynamik der neuen Influenza A/H1N1 porcinen Ursprungs begründet sind: Für den Zeitraum von der 25. bis zur 38. Kalenderwoche wurde die epidemiologische Situation in Schleswig-Holstein vorwiegend durch außerhalb Deutschlands erworbene Influenza-Infektionen gespeist und überwiegend durch über 10-Jährige (96% aller Meldungen) und insbesondere durch die Altersgruppe der 15- bis 25-Jährigen importiert (54% aller Meldungen). Das Freizeitverhalten der Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit den daran gekoppelten Kontaktraten begünstigte zunächst die isolierte Ausbreitung in dieser Alterskohorte und verzögerte somit zunächst den Einbruch in die Altersgruppe der Kindergartenkinder und der Allgemeinbevölkerung. In diesem Fall

**ARE-Situation in Schleswig Holstein nach Angaben aus Kindergemeinschaftseinrichtungen
Basisdaten der 48. Kalenderwoche 2009**



Verlauf des Krankenstandes mit Beginn der 40. Kalenderwoche 2009

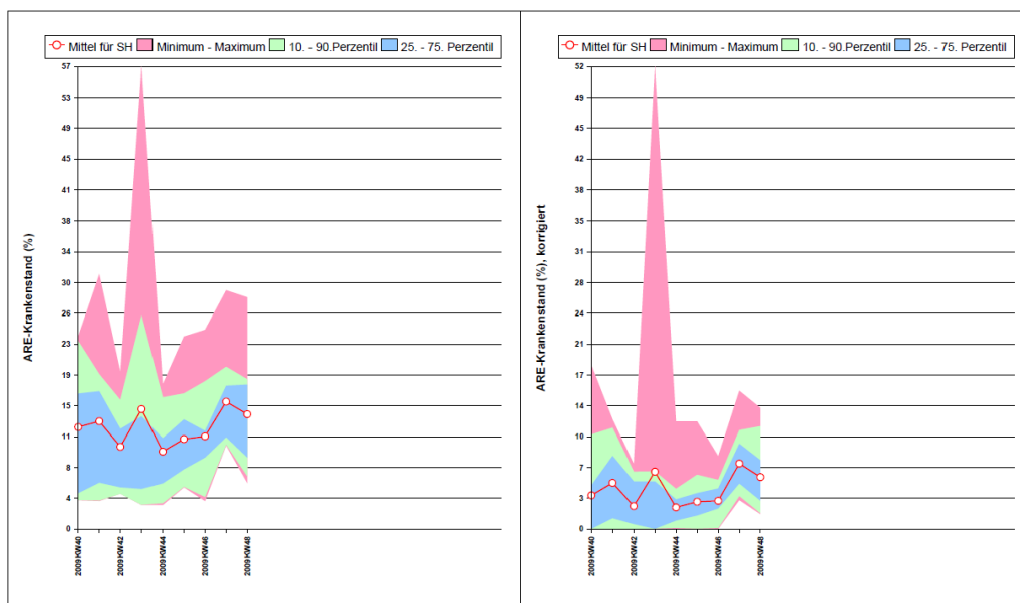


Abb. 20: Aufbau des automatisiert erstellten SHARE-Wochenberichtes für Schleswig-Holstein am Beispiel der 48. Kalenderwoche 2009.

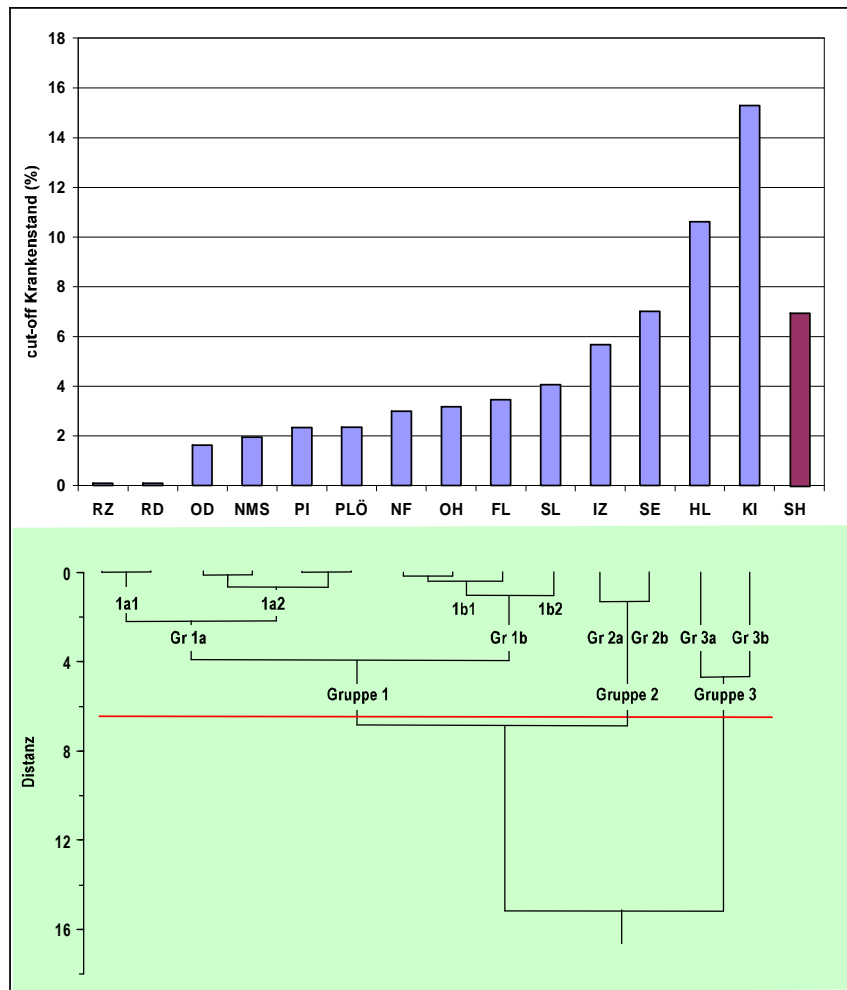


Abb. 21: Darstellung des kritischen Grenzwertes für 2008 in den am SHARE-Projekt teilnehmenden Kreisen Schleswig-Holsteins, dessen Überschreitung ein Indikator für das Vorliegen einer saisonalen Influenza darstellt. Die Cluster-Darstellung erlaubt die Unterscheidung in drei distinkte Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem durchschnittlichem Krankenstand.

lag somit kein Versagen des SHARE-Systems vor, sondern die Infektionsdynamik schloss bevorzugt Kindergarten-betreute Kinder in Schleswig-Holstein aus (2,7% der Meldungen). Ebenso zeichnete sich die H1N1-Pandemie bis zur 36. Kalenderwoche weder im Praxisindex noch in der Konsultationsinzidenz der verschiedenen Alterskohorten der AGI bundesweit ab [2].

4.8 Interventionsoptionen bei Überschreiten des cut-off-Werts

Im Jahr 2008 nahmen in Schleswig-Holstein 13 der 15 Kreise und 157 von 1.684 Kindergärten und Kindertagesstätten mit 10.300 von 113.000 Vorschulkindern von 3 bis 6,5 Jahren teil. Die gemeinsame Auswertung für das Jahr 2008 für den Kreis Schleswig-Flensburg und für das Land Schleswig-Holstein bestätigte die Eignung des SHARE-Systems zur Beschreibung des Ausmaßes der ARE und der saisonalen Influenza auf kommunaler und auf Landes-Ebene.

Damit bietet SHARE eine solide Option für frühzeitige Interventionen durch den öffentlichen Gesundheitsdienst. So werden im Kreis Schleswig-Flensburg bei Überschreiten des regionalen cut-off-Werts die umliegenden Kinderarzt- und Allgemeinarztpraxen sowie die pädiatrische Abteilung des Krankenhauses über den erhöhten Krankenstand informiert. Gleichzeitig werden die Ärzte gebeten, stichprobenartig virologische Untersuchungen zu veranlassen.

Bei Überschreiten des mittleren Krankenstandes werden Schulen über die Situation informiert (seit Januar 2010) und aufgefordert, Ausbruchsgeschehen frühzeitig zu melden.

Auch im Landesvergleich zeigte sich unter anderem, dass in den Kindergärten des städtischen Bereiches ein höherer mittlerer Krankenstand als in den ländlichen Kommunen vorlag. In Analogie zum Kreis Schleswig-Flensburg bildeten die Großstädte Kiel und Lübeck einen eigenen Cluster (Abb. 21, Seite 45). Daraus lassen sich zwei Dinge ableiten: Kinder in zahlenmäßig großen Kindergärten – wie sie in Städten häufiger vorkommen – sind vermutlich höheren Kontaktraten ausgesetzt. Weiterhin dürften Kinder in den städtischen Gemeinden ebenfalls höheren Kontaktraten ausgesetzt sein. Beide Situationen führen über erhöhte Kontaktmöglichkeiten zu einem erhöhten Infektionsrisiko. Für Zeiträume mit ARE-Ausbruchsgeschehen ist für diese KITAs eine Unterbrechung des gruppenübergreifenden Spielangebots eine sinnvolle Maßnahme.

4.9 Weitere Einsatzgebiete der syndromischen ARE-Surveillance

Bereits im Verlauf der Pilotstudie zeigte sich, dass die Datenverarbeitung über traditionell gebräuchliche Excel-Tabellen an die Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit geriet. Die Verarbeitung der Datenmengen erwies sich als fehlerbehaftet und als stark personalbindend. Infolgedessen wurde recht bald die Einbindung von Informatikern notwendig. Das Design der Eingabemaske sowie des Ausgabeberichtes ist in Abb. 7, Seite 14 bzw. Abb. 20, Seite 44 gezeigt. Die Attraktivität des von Informatikern entwickelten Verfahrensablaufes und das entwickelte Design des Wochenberichtes wurden innerhalb eines Jahres dann auch von Mecklenburg-Vorpommern und der Stadt Hamburg für deren ARE-Surveillance übernommen. Wie mittlerweile in einem Netzwerksystem mit den Bundesländern Niedersachsen, Schleswig-Holstein, Sachsen-Anhalt, Mecklenburg-Vorpommern und Brandenburg praktiziert [6], ist eine Fortführung und Ausdehnung dieses Netzwerkes auf Bundesebene empfehlenswert und nachhaltig zu unterstützen.

Mittlerweile wird SHARE in einem Netzwerksystem durch die Bundesländer Niedersachsen, Schleswig-Holstein, Hamburg, Sachsen-Anhalt, Mecklenburg-Vorpommern und Brandenburg in ähnlicher Form erhoben und ausgewertet. Niedersachsen war einer der Vorreiter bei der Entwicklung dieser Surveillance-Idee und praktizierte auch in etwas anderer Form dieses Surveillance-Modell erstmalig im Jahr 2005 [39]. Zur zeitnahen und lokalisierten Erfassung von ARE-Erkrankungen in ländlichen Räumen ist eine Fortführung und Ausdehnung dieses Netzwerkes auf Bundesebene empfehlenswert und nachhaltig zu unterstützen. Das System ist auch für eine Surveillance im städtischen großstädtischen Räumen geeignet (so besteht seit 2010 eine ARE-Surveillance in Hamburg), dort jedoch nicht so zwingend erforderlich, da die Berichterstattung der AGI für urbane Räume transparente Daten liefert und bewertet.

Für die Zukunft sollte die Ausdehnung der Erfassung von SHARE auf Schulen und Einrichtungen der Erwachsenen-Bildung vorangetrieben werden, um infektiologische ARE-Geschehen möglichst frühzeitig in allen Altersgruppen zu erfassen.

Syndromische Surveillance-Systeme in Gemeinschaftseinrichtungen mit mehrstufiger Bewertung sind darüber hinaus auch für andere Erkrankungen mit zeitweilig hoher Prävalenz gut einsetzbar, z.B. für die Erfassung von Durchfallerkrankungen in Alten-

und Pflegeheimen oder zur Surveillance von Ausbruchssituationen mit *Clostridium difficile* oder Noroviren in Krankenhäusern. Syndromische Surveillancesysteme dieser Art beantworten neben der Erfassung der Krankenrate auch Fragen zum Ausmaß und zur Dauer eines Erkrankungsgeschehens.

Vor dem Hintergrund finanziell und personell knapper Ressourcen stellt die SHARE-Surveillance dem öffentlichen Gesundheitsdienst ein effektives, nahezu kostenneutrales und wenig zeitaufwändiges Erfassungsinstrument mit Ausbauperspektive für andere infektiologische Fragestellungen zur Verfügung.

5 Zusammenfassung

Zur zeitnahen Gewinnung belastbarer, regionaler Daten zur Ausbreitung der saisonalen Influenza in Altersgruppen, die bevorzugt zuerst von Influenza betroffen sind, wurde ab 2006 ein syndromisches Surveillance-System für akute Respirationstrakterkrankungen in Kindergärten und Kindertagesstätten Schleswig-Holsteins (SHARE) etabliert. Als Pilotkreis diente Schleswig-Flensburg, in dem 12 von 114 Kindergärten und Kindertagesstätten mit 850 von 5.759 betreuten Kindern zu einer freiwilligen Kooperation bereit waren.

Die in der ersten Halbjahreshälfte wöchentlich erhobenen Krankenstände korrelierten am stärksten mit dem Auftreten der saisonalen Influenza und mit der Bevölkerungsdichte. Mittlere jährliche Krankenstände über 6% traten oberhalb einer Dichte von 200 Einwohnern pro km² häufiger als unterhalb auf (relatives Risiko 2,50; 95%-Vertrauensbereich 1,18 - 5,32). Durch Analyse der receiver-operating-characteristic-Kurve wurde die diagnostische Aussagekraft der SHARE-Surveillance für das Vorliegen der saisonalen Influenza ermittelt. Oberhalb eines Krankenstandes von 5% betrug die Sensitivität 83% und die Spezifität 79%. Die Leistungsfähigkeit war mit der Kindergarten-Größe assoziiert. Im Jahr 2008 nahmen in Schleswig-Holstein 13 der 15 Kommunen mit 157 von 1.684 Kindergärten und Kindertagesstätten und 10.300 von 113.000 Kindern teil.

Die gemeinsame Auswertung für das Jahr 2008 für den Kreis Schleswig-Flensburg und für das Land Schleswig-Holstein bestätigte die Eignung des SHARE-Systems zur Beschreibung des Ausmaßes akuter Atemwegserkrankungen auf kommunaler und auch auf der Landes-Ebene. Auch die Eignung zur Beschreibung des Ausmaßes und Verlaufes einer Influenza durch SHARE konnte belegt werden. Damit erfüllt SHARE eine Frühwarnfunktion und ermöglicht die Begründung von Interventionen.

Anmerkung:

Teile dieser Arbeit wurden publiziert unter:

Korte J, Läubrich C, Fickenscher H, Rautenberg P (2010) Validierung einer syndromischen Surveillance akuter Respirationstrakterkrankungen in Kindergärten und Kindertagesstätten Schleswig-Holsteins (SHARE). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 53: 917-924

6 Literatur

- [1] AGI, RKI, <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2009.pdf>
- [2] AGI, RKI, http://influenza.rki.de/Wochenberichte/2009_2010-05.pdf
- [3] Andreasen V, Viboud C, Simonsen L (2008) Epidemiologic characterization of the 1918 influenza pandemic summer wave in Copenhagen: Implications for pandemic control strategies. *J Infect Dis* 197: 270-278
- [4] Baillot A, Beyrer K, Dreesman J, Heckler R, Monazahian M, Scharlach H, Windorfer A (2005) Bericht zur Surveillance für Influenza und andere akute respiratorische Erkrankungen in Niedersachsen, Saison 2005/2005 In: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (Hrsg), *Infektionen und Hygiene Report 3*, <http://www.nlga.niedersachsen.de>
- [5] Bean B, Moore BM, Sterner B, Peterson LR, Gerding DN, Balfour HH (1982) Survival of influenza viruses on environmental surfaces. *J Infect Dis* 146: 47-51
- [6] Bradt K, Opperman, H, Littmann M, Stange G, Rautenberg P, Kaesler G, Beyrer K, Heckler R, Scharlach H, Gräfe L, Friedrich C, Siffczyk C, Dreesman J (2007) Surveillance akuter Atemwegserkrankungen in sechs Bundesländern unter dem Blickwinkel der Vergleichbarkeit. *Gesundheits-wesen*, 69: P7
- [7] Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, Lilac HA, Hall H, Klimov A, Fukuda K (2000). Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 284: 1655-1663
- [8] Campbell D, Paxiao MT, Reid D, JR Coll (1988) Influenza and the „spotter“ general practioner. *Gen Pract* 38: 418-421

- [9] Cintra OAL, Iwamoto MA, Paula FE, Iwamoto MS, Silva ML, Bueno CDF, Cervi MC, Spanghero S, Heluy DSR, Arruda E (2007) Seasonal burden of influenza-like-illness in a community based health care facility in urban subtropical Brazil. Proceedings of the International Conference on Options for the Control of Influenza VI in Toronto, Canada Jul 17-23, 2007
- [10] Coll JR (1977) The Birmingham Research Unit of the Royal College of General Practitioners. *Gen Pract* 27: 544-551
- [11] Falcao IM, de Andrade HR, Santos AS, Paixao MT, Falcao JM (1998) Programme for the surveillance of influenza in Portugal: result of the period 1990-1996 *J Epidemiol Commun Health* 52: 39S-42S
- [12] Fawcett T (2006) An introduction to ROC analysis. *Pattern Recogn Lett* 27: 861-874
- [13] Flahault A, Dias-Ferrao V, Chaberty P, Esteves K, Valleron AJ, Lavanchy D. (1998) FluNet as tool for global monitoring of influenza on the Web. *JAMA* 280: 1330-1332
- [14] Fleiss JL (1971) Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psycholog Bull* 76: 378-382
- [15] Fleming D M, van der Velden J, Paget W J (2003) The evolution of influenza surveillance in Europe and prospect for the next 10 years. *Vaccine* 21: 1749-1753
- [16] Fleming D, Zambon M, Bartelds AI (1999) The duration and magnitude of influenza epidemics. *Eur J Epidemiol* 15: 467-73

- [17] Gilsdorf A, Poggensee G, on behalf of the working group pandemic influenza A(H1N1)v (2009) Influenza A(H1N1)v in Germany: the first 10,000 cases. *Euro Surveill* 14: 19318
- [18] Goldenberg A, Shmueli G, Caruana RA, Fienberg SE (2002) Early statistical detection of anthrax outbreaks by tracking over-the counter medication sales. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 5237-5240
- [19] Goncalves P, Rabais S, Pechirra P, Coelho A, Arraidos A, de Andrade HR (2007) Impact of influenza epidemics over 7 winter seasons. Proceedings of the International Conference on Options for the Control of Influenza VI in Toronto, Canada Jul 17-23, 2007
- [20] Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD (2000) Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Prev Vet Med* 45: 23-41
- [21] Haas, W (2009) Grippe als virale Erkrankung, Entdeckung der Oberflächenantigene In: *Influenza: Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit*, 1. Auflage, Haas W (Hrsg) Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München. pp16-18
- [22] Hannoun C, Dab W (1989) A new influenza surveillance system in France: the Ile-de-France „GROG“. *Eur J Epidemiol* 5: 282-293.
- [23] Harcourt SE, Smith GE, Hollyoak V, Joseph CA, Chaloner R, Rehman Y, Warburton F, Ejidokun OO, Watson JM, Griffiths RK. (2001) Can calls to NHS direct be used for syndromic surveillance? *Commun Dis Publ Health* 4: 178-182
- [24] Heijnen ML, Dorigo-Zetsma JW, Bartelds AI, Wilbrink B, Sprenger MJ (1999) Surveillance of respiratory pathogens and influenza-like illness in general practices –The Netherlands in winter 1997-98. *Euro Surveill* 4(7) pii=54

- [25] Hirsch A (1883) Handbook of Geographical and Historical Pathology Vol 1, London. Creighton C, 2nd German edition, New Seydenham Society, pp 7-17
- [26] http://de.wikibooks.org/wiki/Medizinische_Mikrobiologie:_Orthomyxoviridae#cite_note-0
- [27] <http://www.pid-ari.net.de/> Web-basiertes Frühwarnsystem respiratorischer Erreger
- [28] Kaslow RA, Evans AS (1997) Surveillance and Seroepidemiology, Chapter 3 in Viral Infections of Humans - Epidemiology and Control, 4th ed., Evans S and Kaslow RA, Plenum Publishing Corporation, New York. pp 89-103
- [29] Kelly H, Birch C (2004) The causes and diagnosis of influenza-like illness. Austr Fam Physician 33: 305-309
- [30] Kitler ME, Gavinio P, Lavanchy D (2002) Influenza and the work of the World Health Organization. Vaccine 20, Suppl 2: S5-S14
- [31] Kompetenzzentrum für das Meldewesen übertragbarer Krankheiten im Institut für Infektionsmedizin, Universität Kiel, <http://www.uni-kiel.de/infmed/ifsg/index.htm>
- [32] Kompetenzzentrum für das Meldewesen übertragbarer Krankheiten im Institut für Infektionsmedizin, <http://www.uni-kiel.de/infmed/ifsg/index.htm> > FLUSH, FLUSH: Influenza-IfSG-Meldungen für Schleswig-Holstein
- [33] Landis JR, Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 33: 159-174
- [34] Lindemann J (1995) The National Institute for Medical Research Mill Hill – Personal Recollections 1956/57. Arch Virol 140: 1687-1690

- [35] Mamelund SE (2003), *New Perspectives in Spanish Influenza Pandemic of 1918-19*, Phillips H, Killingray D.(eds), Routledge, London New York. pp 1-25
- [36] Monto A, Ullman B (1974) Acute respiratory illness in an American community. The Tecumseh study. *JAMA* 227: 164-169
- [37] Neumann G, Noda T, Kawaoka Y (2009) Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 459: 931-939
- [38] Newman AP, Reisdorf E, Beinemann J Davis (2008) Human case of swine influenza A (H1N1) triple reassorted virus infection, Wisconsin. *Emerg Infect Dis* 14: 1470-1472
- [39] Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (2008) *Surveillance für Influenza und andere akute respiratorische Erkrankungen in Niedersachsen, Jahresbericht 2007/2008*, <http://www.nlga.niedersachsen.de>
- [40] Olson DR, Simonsen L, Edelson PJ, Morse SS (2005) Epidemiological evidence of an early wave of the 1918 influenza pandemic in New York City. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 11059-11063
- [41] Orts K, Sheridan JF, Robinson-Whelen S, Glaser R, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK (1995). The reliability and validity of a structured interview for the assessment of infectious illness symptoms. *J Behav Med* 18: 517-529
- [42] Payne L, Kühlmann-Berenzon S, Ekdahl K, Giesecke J, Högberg L, Penttinen P (2005) 'Did you have flu last week?' A telephone survey to estimate a point prevalence of influenza in the Swedish population. *Euro Surveill* 10: 241-244.

- [43] Perez-Brena P, de Miguel C, Ordobas M (1994) Sistema de vigilancia para el estudio de la circulacion gripa en Madrid durant el quiqenio 1986-1991. *Medica Clinica (Barc)* 102: 4101-4106
- [44] Potter CW (2001). A history of influenza. *J Appl Microbiol* 91: 572-579
- [45] Ren L, Gonzalez R, Wang Z, Xiang Z, Wang Y, Zhou H, Li J, Xiao Y, Yang Q, Zhang J, Chen L, Wang W, Li Y, Li T, Meng X, Zhang Y, Vernet G, Paranhos-Baccalà G, Chen J, Jin Q, Wang J (2009) Prevalence of human respiratory viruses in adults with acute respiratory tract infections in Beijing, 2005-2007. *Clin Microbiol Infect* 15: 1146-1153
- [46] Robert Koch-Institut (Jan 2004) Respiratory syncytial Viren (RSV) - Merkblätter für Ärzte http://www.rki.de/cln_116/nn_504478/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblätter/Ratgeber_Mbl_RSV.html
- [47] Robert Koch-Institut (Jan 2011) RKI-Ratgeber-Merkblätter für Ärzte Influenza (Saisonale Influenza, Influenza AH1N1 2009, Aviäre Influenza), http://www.rki.de/cln_178nn_200120/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblätter/Ratgeber_Mbl_Influenza.html
- [48] Schaffer FL, Soergel ME, Straube DC (1976) Survival of airborne influenza virus: effects of propagating host, relative humidity, and composition of spray fluids. *Arch Virol* 51: 263–273.
- [49] Shope RE (1931) Swine Influenza: I. Experimental transmission and pathology. *J Exp Med* 54: 349-359
- [50] Shope RE (1931) The etiology of Swine Influenza. *Science* 73: 214-215
- [51] Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP (1933) A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 222: 66-68

- [52] Snacken R, Lion J, van Casteren V (1992) Five years of sentinel surveillance of acute respiratory infections (1985-1990): The benefits of an influenza early warning system. *Eur J Epidemiology* 8: 485-90
- [53] Statistisches Amt für Hamburg und Schleswig-Holstein (2010) Bevölkerung der Gemeinden in Schleswig-Holstein, <http://www.statistik-nord.de/publikationen/publikationen/statistische-Berichte>
- [54] Swets JA (1988) Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 240: 1285-1293
- [55] Thomas Y, Vogel G, Wunderli W, Kaiser L (2008) Survival of influenza virus on banknotes. *Appl Environ Microbiol* 74: 3002-3007
- [56] Tillett H, Spencer I (1982) Influenza surveillance in England and Wales using routine statistics. *J Hyg* 88: 83-94
- [57] van den Wijngaard C, van Asten L, van Pelt W, Nagelkerke NJ, Verheij R, de Neeling AJ, Dekkers A, van der Sande MA, van Vliet H, Koopmans MP (2008). Validation of syndromic surveillance for respiratory pathogen activity. *Emerg Infect Dis* 14: 917-925
- [58] Vergu E, Grais RF, Sarter H, Fagot JP, Lambert B, Valleron AJ, Flahault A. (2006) Medication sales and syndromic surveillance, France. *Emerg Infect Dis* 12: 416-421
- [59] Watson GI (1960) The clinical epidemiology of influenza. *J Coll Gen Pract* 3: 44-79

- [60] Weigl JAI, Forster J, Berner R, Puppe W, Neumann-Häfelin D, Meyer CU, Zepp F, Schmitt HJ (2003) Virale Atemwegsinfektionen mit saisonaler Häufung bei Kindern. Eine Übersicht anhand von Daten aus Deutschland. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 46: 9-19
- [61] Weigl JAI, Puppe W, Belke O, Neusüß J, Bagci F, Schmitt HJ (2005) The descriptive epidemiology of severe lower respiratory tract infections in children in Kiel, Germany. Klin Pädiatrie 217: 259-267
- [62] Weigl JAI, Puppe W, Meyer CU, Forster J, Berner R, Zepp F, Schmitt HJ (2003) Web basiertes Frühwarnsystem respiratorischer Erreger in PID-ARI. net. Dt Ärztebl 100: B523-B524
- [63] WHO (o.J.) Global Alert and Response (GAR), <http://who.int/csr/disease/influenza/influenzanetwork/flunet/en>
- [64] WHO (o.J.) Programme for immunization preventable diseases (ICP): Acute flaccid paralysis. <http://www.whoipd.org/Contents/AFP/>
- [65] WHO (2010) Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. http://issuu.com/unaid/docs/unaid_globalreport_2010
- [66] Wilking H, Buda S, von der Lippe E, Altmann D, Krause G, Eckmans T, Haas W (2010) Mortality of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Germany. Euro Surveill 15: pii= 19741
- [67] Wright P, Neumann G, Kawaoka Y (2007) Orthomyxoviruses. In Fields, Virology, 5th Ed, Vol 2, Knipe DM, Griffin D, Lamb R, Straus S, Howley P, Martin M, Roizman B (ed), Wolter Kluwer & Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. pp 1691-1740

- [68] Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten ZLG (Hrsg.)/Arbeitsgemeinschaft Medizinische Laboratoriumsdiagnostik (Hrsg.). Medizinisches Labor, Qualitätsmanagement und Akkreditierung 2007. Wissenschaftliche Verlagsanstalt Stuttgart, Stuttgart
- [69] Zou KH (2007) Receiver operating characteristic (ROC). <http://www.spl.harvard.edu/archive/spl-pre2007/pages/ppl/zou/roc.html>

7 Lebenslauf

Zur Person

Jutta Korte
geboren am 20.04.1959 in Lüdenscheid
verheiratet, 3 Kinder, 31, 18 und 14 Jahre alt

Beruflicher Werdegang

| | |
|-------------------|--|
| Seit 01/2011 | Kreis Schleswig-Flensburg Leitende Kreismedizinaldirektorin Fachbereichsleitung |
| 04/2004 – 12/2010 | Kreismedizinaldirektorin, Teamleitung Infektionsschutz und gesundheitlicher Umweltschutz, Weiterbildung zur Ärztin für Öffentliches Gesundheitswesen |
| 12/2002 – 03/2004 | Kreisobermedizinalrätin, tätig im Infektionsschutz und gesundheitlichen Umweltschutz |
| | Stadt Oberhausen |
| 03/2000 – 11/2002 | Städtische Obermedizinalrätin, tätig in den Fachbereichen Gutachtenwesen und Umweltmedizin |
| 01/1998 – 02/2000 | Städtische Medizinalrätin, tätig in den Fachbereichen Gutachtenwesen und Umweltmedizin |
| 04/1991 – 12/1997 | Städtische Medizinalrätin im Kinder- und Jugendärztlichen Dienst |
| | Facharztausbildung |
| 03/1991 | Facharztprüfung zur Ärztin für Allgemeinmedizin |
| 05/1989 – 03/1991 | Assistenzärztin in der internistischen Abteilung des Philipusstifts in Essen, Chefarzt Dr. B. Becker |
| 08/1986 – 04/1989 | Allgemeinärztliche, internistische und chirurgische Tätigkeit in verschiedenen Arztpraxen |
| 08/1986 – 04/1989 | Teilnahme am Rettungsnotdienst der Feuerwehr im Notarztwagen, stationiert am Philipusstift in Essen (Teilzeit) |
| 05/1986 – 10/1986 | Teilnahme an den interdisziplinären Kursen über allgemeine und spezielle Notfallbehandlung |
| 07/1985 – 08/1986 | Assistenzärztin in der chirurgischen Abteilung des Philipusstifts in Essen, Chefarzt Dr. A. Spickermann |
| 06/1984 – 06/1985 | Assistenzärztin der Anästhesie im Philipusstift in Essen, Chefarzt Dr. K. Huppertz |

Schulische und berufliche Ausbildung

| | |
|-------------------|---|
| 04/1965 – 06/1977 | Schulausbildung, Abschluss Abitur |
| 10/1977 – 04/1984 | Studium der Humanmedizin an der Universität Essen |

Fort- und Weiterbildung

| | |
|-------------------|--|
| 11/2008 | Angewandte Infektionsepidemiologie Robert-Koch-Institut, Berlin |
| 09/2007 | Überwachung der Hafen-, Flughafen- und Schiffshygiene, Akademie für öffentliches Gesundheitswesen |
| 04/2005-12/2005 | Weiterbildungslehrgang zur Ärztin für Öffentliches Gesundheitswesen, Amtsarztarbeit über die infektionshygienische Überwachung von ambulant operierenden Arztpraxen im Kreis Schleswig-Flensburg |
| 06/2003 | Grundkurs für Hygienebeauftragte Ärzte LGA Baden-Württemberg |
| 03/2003 | Überprüfung von Hausinstallationen Deutscher Verband Gas und Wasser (DVGW) |
| 11/2002 – 01/2003 | Praktikum in der stationären Psychiatrie, Philippusstift Essen |
| 1998 – 2000 | Umweltmedizinische Weiterbildungsblöcke Teil I – IV KV Nordrhein und Akademie für öffentliches Gesundheitswesen |
| 1995 | Arbeiten mit dem Programm <i>EPI-Info</i> Akademie für öffentliches Gesundheitswesen |
| 1991 | Entwicklungsdiagnostik im 1. Lebensjahr Akademie für öffentliches Gesundheitswesen |
| 1988 | Sonographie-Grundkurs Ärztammer Westfalen-Lippe |

Engagement

Planung und Durchführung des Pilotprojekts zur Netzwerkarbeit gegen multiresistente Keime *Gemeinsam gegen MRSA*, gefördert mit Landesmitteln aus dem Schleswig-Holstein Fonds 2009

Hafenärztin im Kreis Schleswig-Flensburg seit 2005

Regelmäßige Teilnahme und Sprecherin des *Arbeitskreises Infektionsschutz der Ärzte* im öffentlichen Gesundheitsdienst Schleswig-Holsteins seit 03/2003

Initiierung und Mitgestaltung der Arbeitskreise *Gesundheitlicher Umweltschutz und Hafenärztlicher Dienst*, regelmäßige Teilnahme am Arbeitskreis Trink- und Badewasserhygiene 2003-2009

Mitgestaltung und regelmäßige Teilnahme am umweltmedizinischen Arbeitskreis Nordrhein-West von 1999 bis 2002

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben:

Ich danke Herrn Professor Dr. med. P. Rautenberg für die Überlassung des Themas, die Vertiefung meiner epidemiologischen Grundkenntnisse, den Grundkurs in Statistik sowie für die unendliche Geduld und die Betreuung bei der Abfassung der Arbeit und die Vermittlung der Erkenntnis, dass Zähigkeit und Gründlichkeit sich schließlich doch lohnen.

Ich danke dem Direktor des Instituts für Infektionsmedizin Herrn Prof. Dr. med. H. Fickenscher für die großzügige Bereitstellung der Labormaterialien und der personellen Ressourcen seines virologischen Labors.

Allen technischen Assistentinnen des PCR-Labors sowie der virologisch-serologischen Abteilung möchte ich für die Durchführung der virologischen Untersuchungen danken.

Mein Dank gilt dem Team Infektionsschutz beim Fachdienst Gesundheit Schleswig-Flensburg, insbesondere Frau Graumann-Specht, Herrn Johannsen und Herrn Krönke, die die Kindergartendaten zusammengetragen haben und Frau Geers, die mich bei der Schulung und der Durchführung der Schnelltests in den Arztpraxen unterstützt hat.

Ganz besonders danke ich den Erzieherinnen und Erziehern der 12 kooperierenden Kindergärten, die zuverlässig und sorgfältig über inzwischen fünf Jahre ARE-Daten übermitteln und von denen 10 noch zur ursprünglichen Besetzung gehören.

Herrn Christoph Läubrich sei für die wertvollen Hinweise zum Aufbau der SHARE-Datenbank und Frau Gesa Selck (Kompetenzzentrum für das Meldewesen übertragbarer Erkrankungen im Institut für Infektionsmedizin, Christian-Albrechts-Universität und Universitätsklinikum Schleswig-Holstein) sei für die Betreuung der SHARE-Datenbank und für die Kommunikation zwischen dem Kompetenzzentrum und den Kreisgesundheitsämtern gedankt.

Ich danke von Herzen meinem Mann Günter Korte, der mich stets unterstützt und ermutigt hat und dafür gesorgt hat, dass ich neben meiner Vollzeitstelle die notwendige Zeit in diese Arbeit investieren konnte.

Schließlich möchte ich meinen Kindern Katja, Alex und Irina für ihre Geduld und ihr Verständnis danken.