

Ökologische Studie zu regionalen Risikofaktoren für EHEC und HUS in Niedersachsen

Johannes Dreesman, Stephanie Cleves

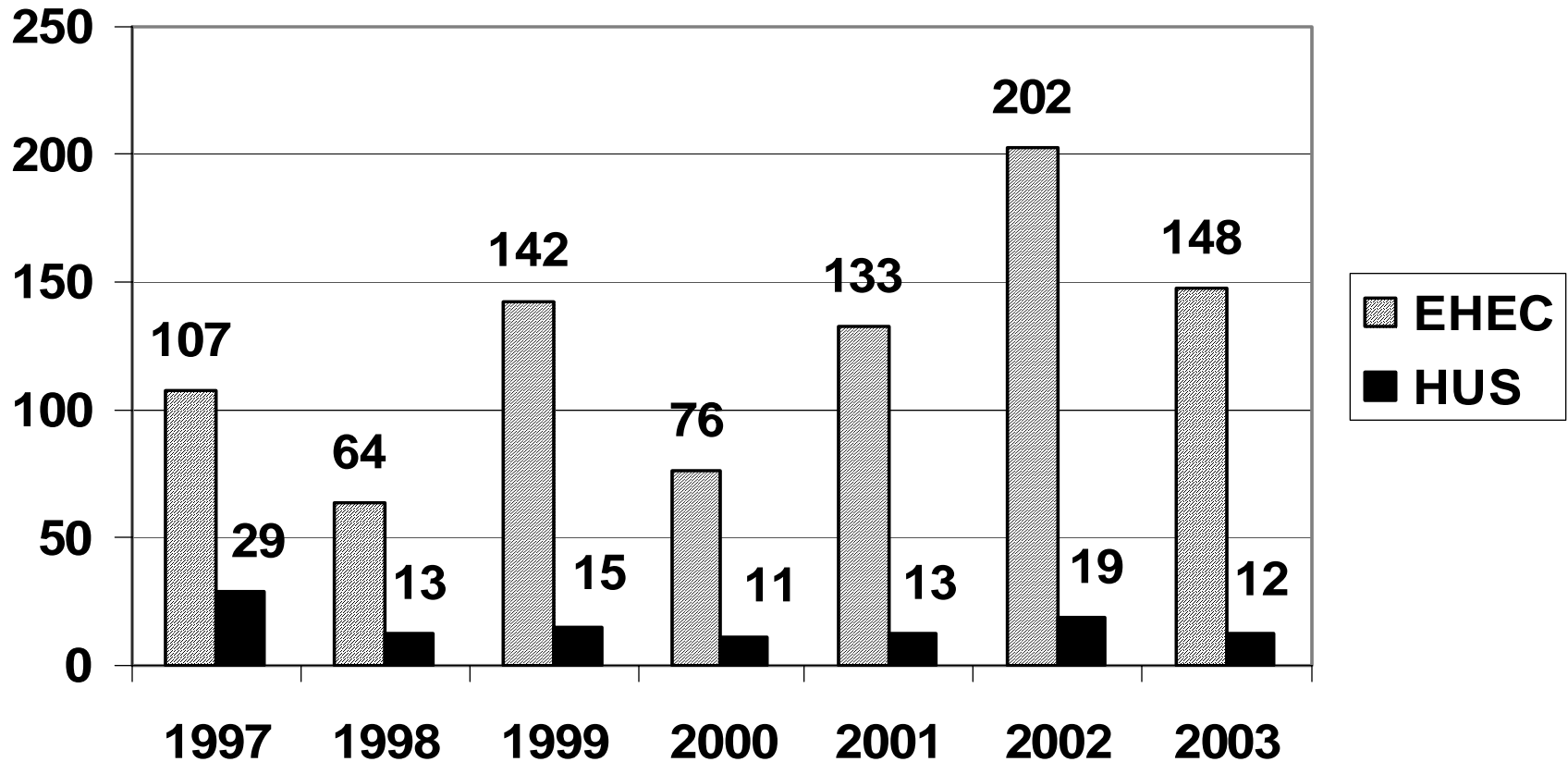
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover

E-mail: Johannes.Dreesman@nlga.niedersachsen.de

EHEC und HUS

- Enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC) sind Darmbakterien, die sog. Shigatoxine bilden und blutige Durchfälle auslösen können.
- Hämolytisch urämische Syndrom (HUS) ist eine lebensbedrohliche Komplikation bei EHEC-Infektionen, die durch akutes Nierenversagen gekennzeichnet ist.
- Der Erreger ist erst seit 1983 bekannt (emerging infectious disease).
- Rinder bilden ein Reservoir für EHEC-Bakterien und häufig wird der Verzehr von Rohmilch oder von nicht vollständig gegartem Fleisch als Übertragungsweg für EHEC angesehen.
- Ein mikrobiologischer Nachweis der Infektionsquelle gelingt praktisch nie
- Seit 1997 EHEC-Surveillance in Niedersachsen, seit 2001 auf Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG)

Zeitliche Entwicklung der gemeldeten EHEC- und HUS-Fallzahlen in Niedersachsen 1997 - 2003



Altersverteilung der EHEC und HUS-Meldefälle in Niedersachsen 1997 - 2003

Alter	EHEC ohne HUS			HUS		
	Anzahl	in %	kumul.	Anzahl	in %	kumul.
0 – 4	449	52,3	52,3	85	76,6	76,6
5 – 9	132	15,4	67,6	17	15,3	91,9
10 – 14	34	4,0	71,6	5	4,5	96,4
15 – 19	14	1,6	73,2	0	0	96,4
20 – 39	109	12,7	85,9	2	1,8	98,2
40 – 69	90	10,4	96,4	0	0	98,2
70+	31	3,6	100	2	1,8	100
Summe	859			111		

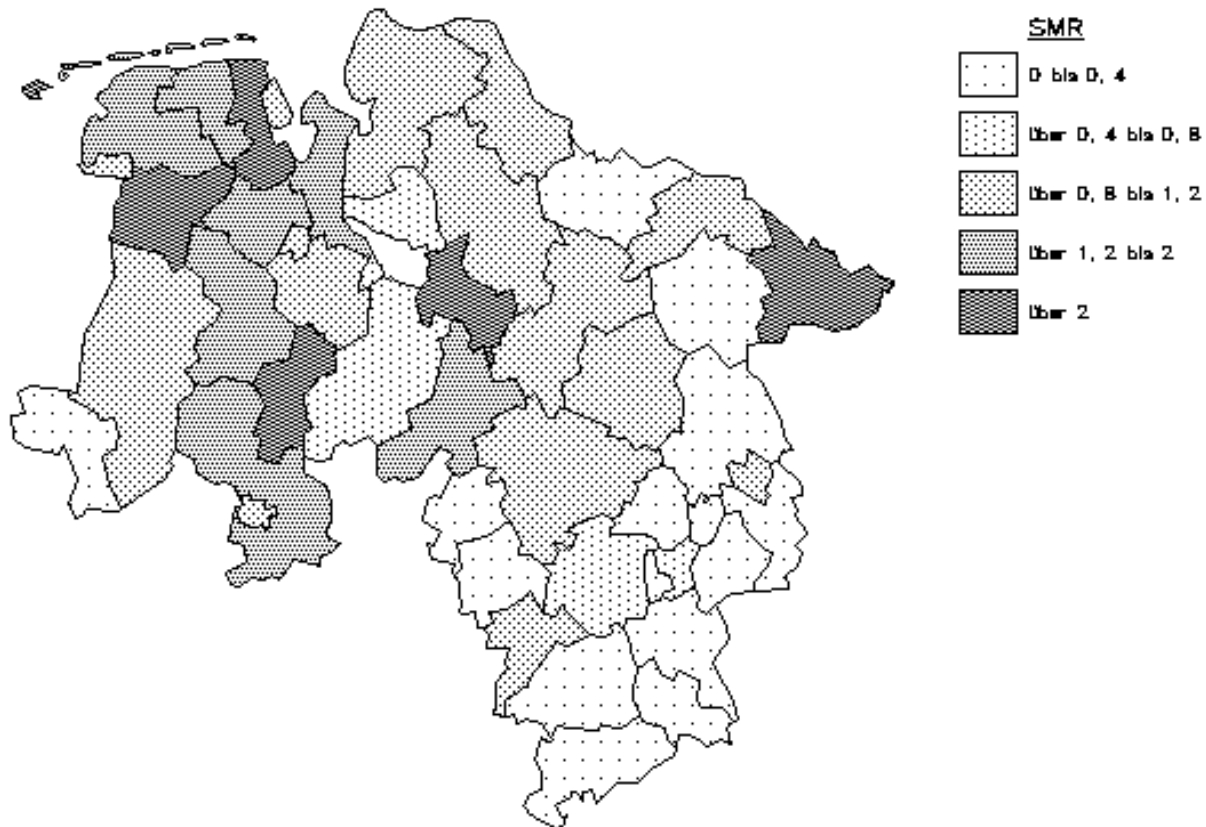
Verteilung der Herdgrößen bei EHEC- und HUS-Fällen in Niedersachsen 1997-2003

Herdkonstellationen		Fälle pro Herd	Häufigkeit
Einzelfälle	759	2	60
Herdfälle	225	3	18
Herde	87	4	4
Fälle / Herd	2,59	>4	5

Regionale Analyse: Landkreise / kf. Städte in Niedersachsen mit höchster und niedrigster EHEC/HUS-Inzidenz bzw. SMR 2001-2003

Rang	Landkreis	Fälle	Einw. in Tsd	Mittlere stand. Inzidenz	Stand. Morb. Ratio (SMR)
1	Vechta	48	128	12,48	5,65
2	Friesland	19	101	6,25	2,83
3	Leer	27	163	5,53	2,50
4	Lüchow-D.	8	52	5,15	2,33
5	Verden	18	133	4,50	2,04
6	Nienburg	16	126	4,22	1,91
...					
44	Northeim	1	150	0,22	0,10
45	Osterode	0	85	0,00	0,00
46	Uelzen	0	98	0,00	0,00

Regionale Darstellung der EHEC/HUS-SMR Niedersachsen 2001-2003



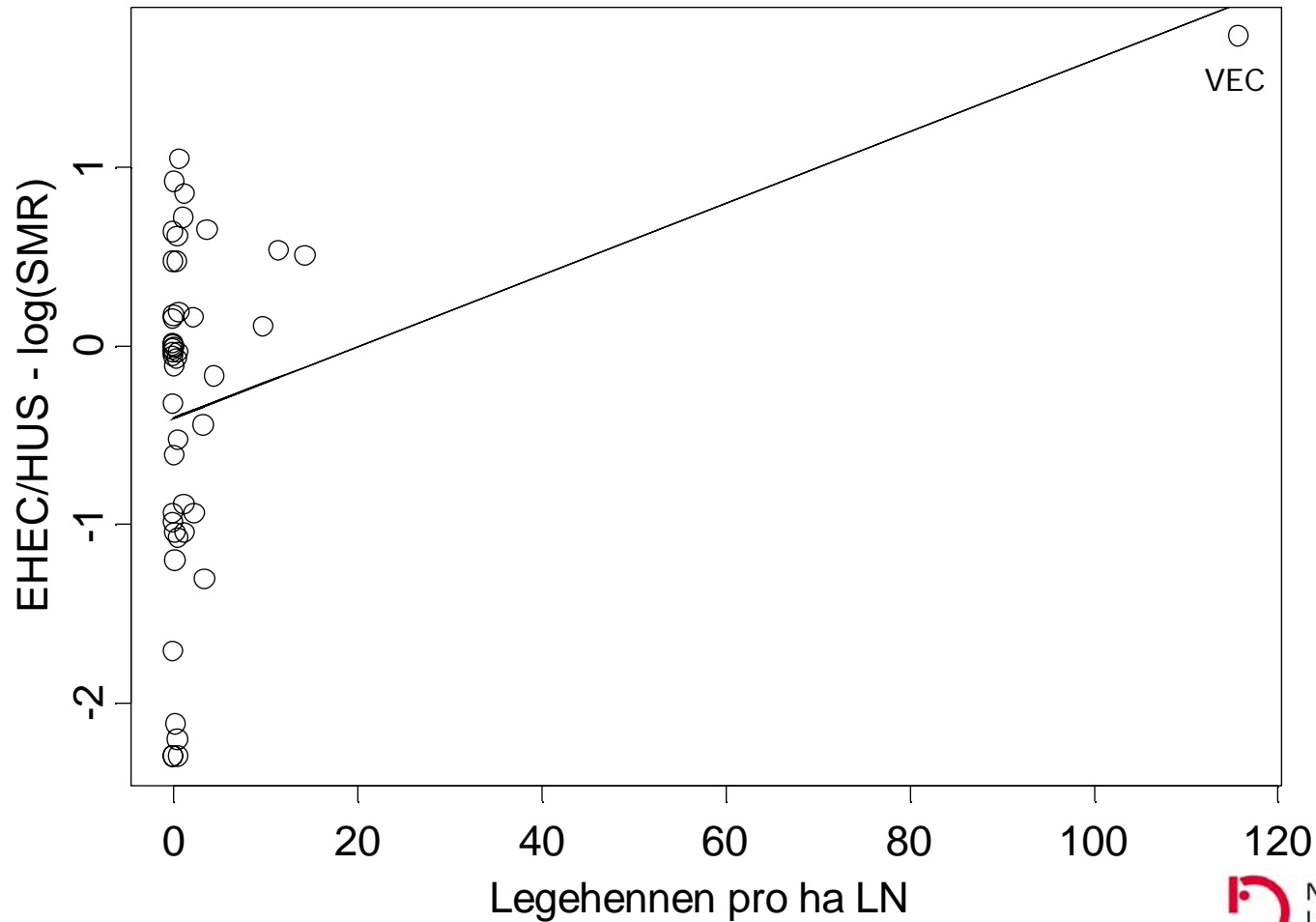
Regionale Variation - Erklärungsversuche

- Im Nordwesten deutlich höhere Inzidenzen als im Südosten (3,5/100 000 E. im RB. Weser-Ems vs. 0,7 im RB. Braunschweig)
- Ökologische (regionale) Regressionsstudie in Ontario (Kanada): Assoziation der EHEC/HUS-Inzidenz zur Dichte von Nutz- bzw. Milchvieh (Michel et al. 1999)
- Ökologische (regionale) Korrelation in Bayern auf RB-Ebene (Morlock 2002)
- => Ökologische Regressionsanalyse für Niedersachsen (Quelle für die Vieh- und Flächendaten: NLS 2002)

Ergebnisse der ökologischen (regionalen) Regressionsanalyse, Zielgröße EHEC/HUS log(SMR)

Dichte pro LN von	R ²	p-Wert
Rindern	0,28	0,0002
Milchvieh	0,14	0,01
Schweinen	0,30	0,0001
Hühnern	0,44	<0,0001
Legehennen	0,52	<0,0001
Rinderbetrieben	0,19	0,0024
Milchviehbetrieben	0,17	0,0049

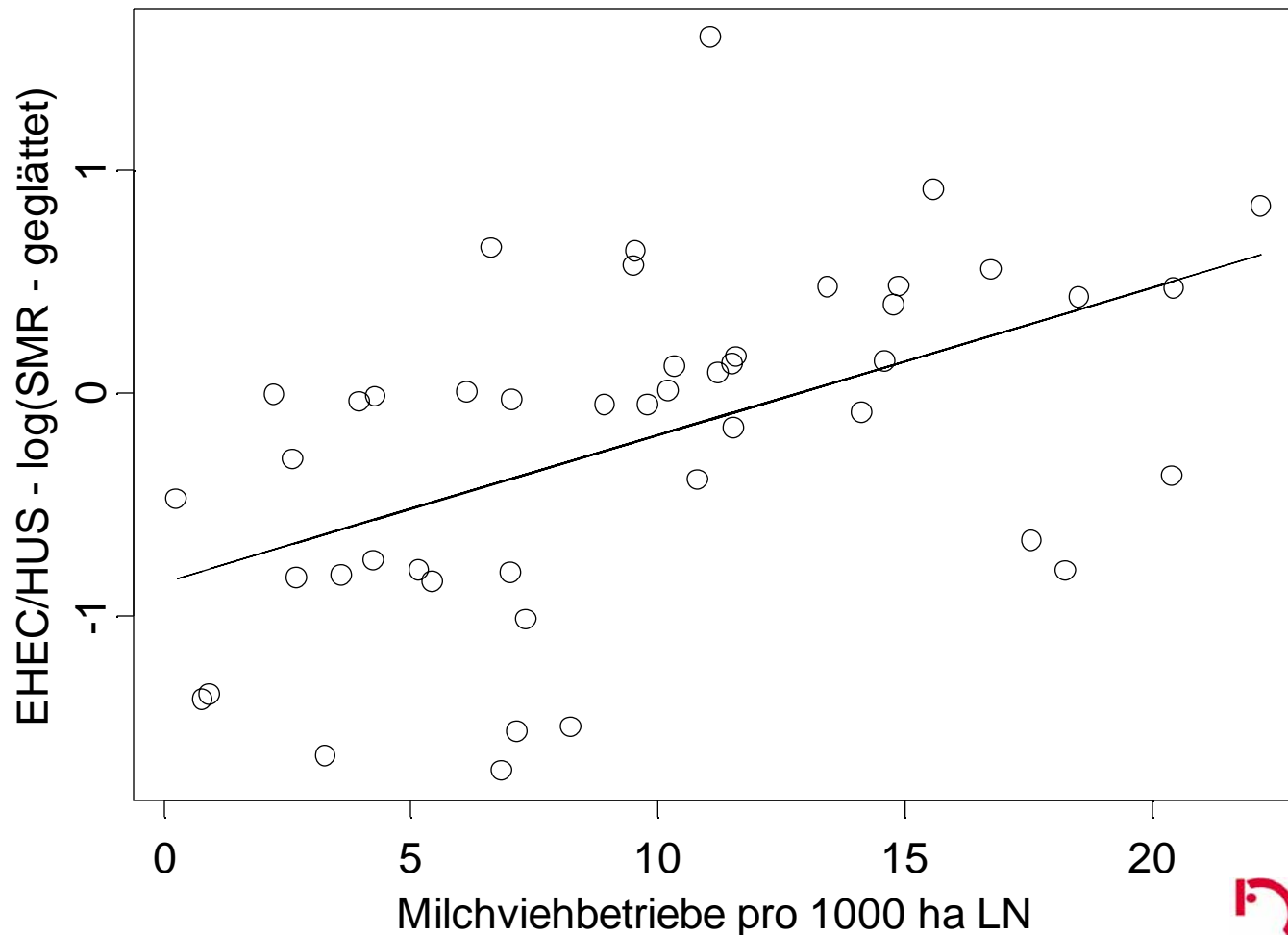
EHEC/HUS-SMR vs. Dichte Legehennen



Ergebnisse der ökologischen (regionalen) Regressionsanalyse

Dichte pro LN von			ohne VEC		Geglättete SMRs	
	R ²	p-Wert	R ²	p-Wert	R ²	p-Wert
Rindern	0,28	0,0002	0,27	0,0002	0,34	<0,0001
Milchvieh	0,14	0,01	0,34	<0,0001	0,26	0,0003
Schweinen	0,30	0,0001	0,03	0,35	0,14	0,01
Hühnern	0,44	<0,0001	0,00	0,80	0,14	0,01
Legehennen	0,52	<0,0001	0,05	0,16	0,16	0,006
Rinderbetrieben	0,19	0,0024	0,20	0,002	0,23	0,0007
Milchviehbetrieben	0,17	0,0049	0,29	0,0001	0,26	0,0003

EHEC/HUS-SMR vs. Dichte Milchviehbetriebe



Regionales Regressionsmodell

- $Y_i = \text{SMR}(\text{EHEC}/\text{HUS})$ in Region i
- $X_i = \text{Wert der Einflussgröße in Region } i, \text{ z.B. Rinder pro ha landwirtschaftliche Nutzfläche (LN)}$
- Formel:

$$\log(Y_i) = \alpha + \beta X_i + \varepsilon_i$$

Berücksichtigung von Sozialfaktoren

- Z.B. Carstairs Index in England
 - low social class,
 - lack of car ownership
 - overcrowding and
 - male unemployment
- Verwendete Sozialfaktoren
 - Zu versteuerndes Einkommen
 - Anzahl zugelassene PKW
 - Arbeitslose < 25 Jahre
 - Arbeitslose 25-55 Jahre
 - Arbeitslose > 55 Jahre
 - Anteil ausländische Bevölkerung

Regionales Regressionsmodell unter Berücksichtigung von Sozialfaktoren

- Y_i = SMR(EHEC/HUS) in Region i
- X_{1i} = Wert der Einflussgröße in Region i, z.B. Rinder pro ha landwirtschaftliche Nutzfläche (LN)
- X_{2i} = Wert der Sozialvariable, z.B. Anteil Arbeitslose > 55 Jahre (univariat $p=0,002$)

- Formel:

$$\log(Y_i) = \alpha + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \varepsilon_i$$

- Ergebnis: Kein signifikanter Effekt der Sozialfaktoren als Kofaktor neben der Rinderdichte

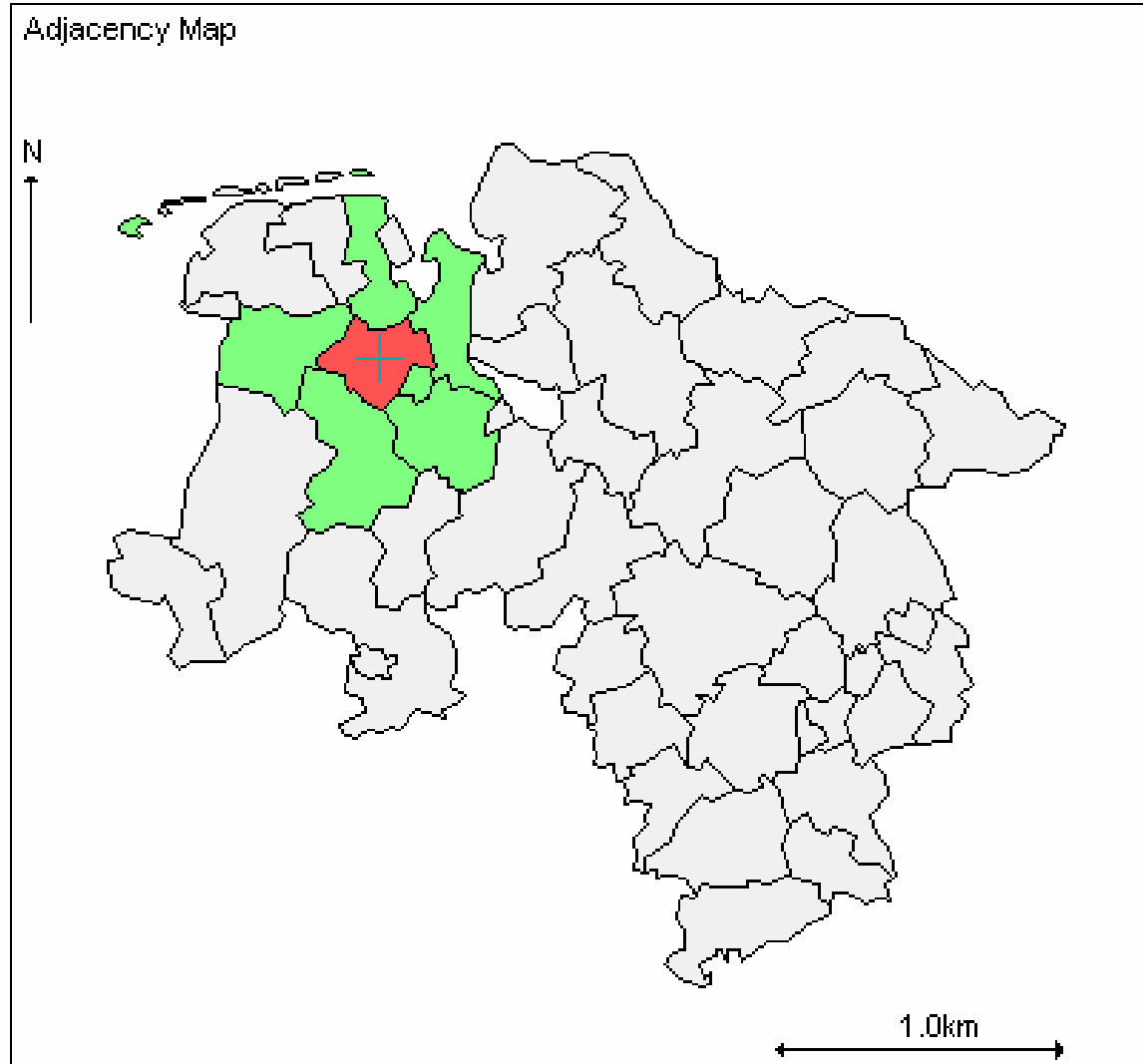
Regionales Regressionsmodell unter Berücksichtigung von Nachbarschaftsfaktoren

- Y_i = SMR(EHEC/HUS) in Region i
- X_{1i} = Wert der Einflussgröße in Region i, z.B. Rinder pro ha landwirtschaftliche Nutzfläche (LN)
- Wert der Variablen in der Umgebung, um räumlich strukturelle Fehlerkomponente zu berücksichtigen:

$$\theta_i = \sum_{j \sim i} \log(Y_j)$$

- Formel: $\log(Y_i) = \alpha + \beta_1 X_{1i} + \gamma \theta_i + \varepsilon_i$

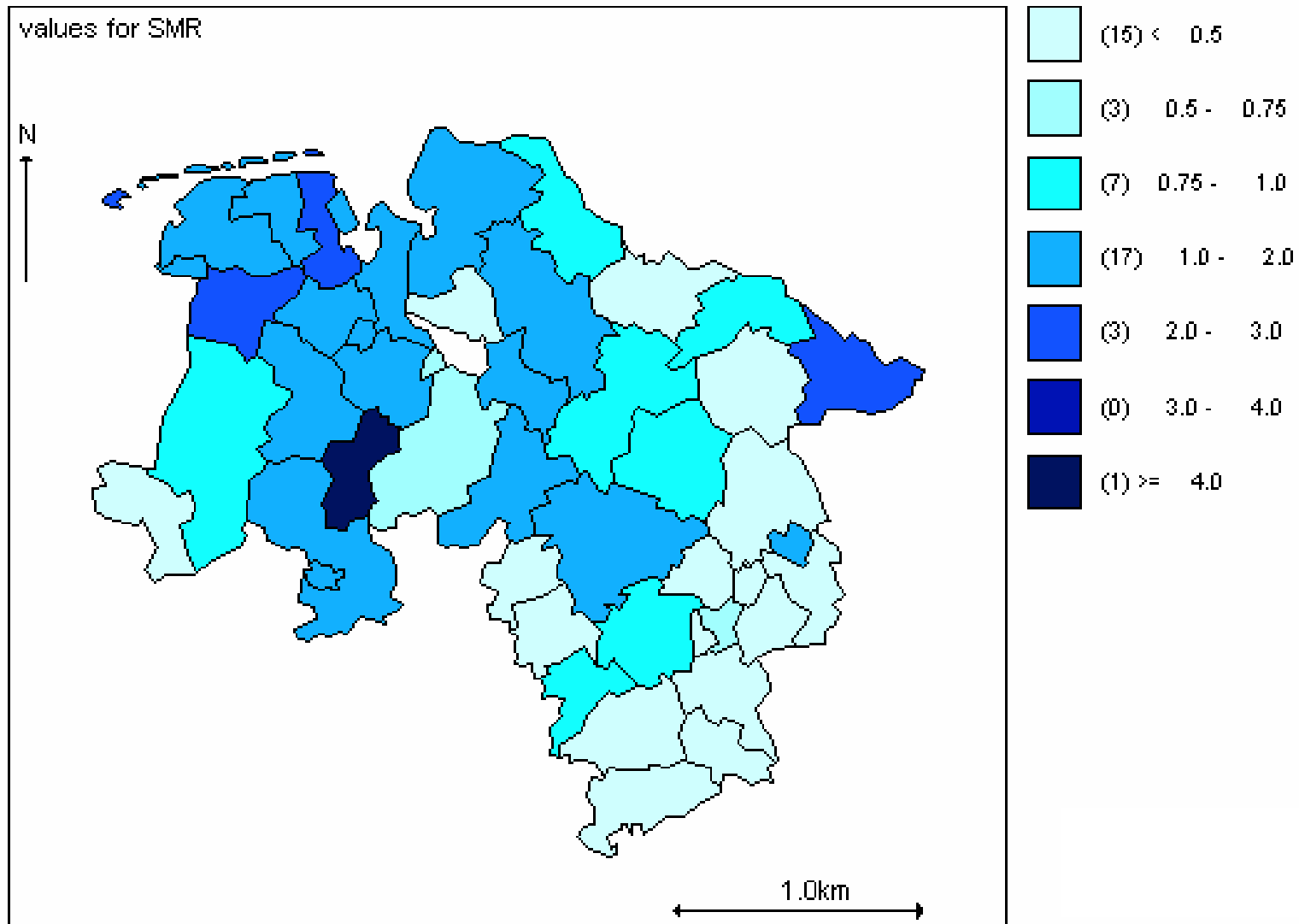
Definition der Nachbarschaft (GeoBUGS)



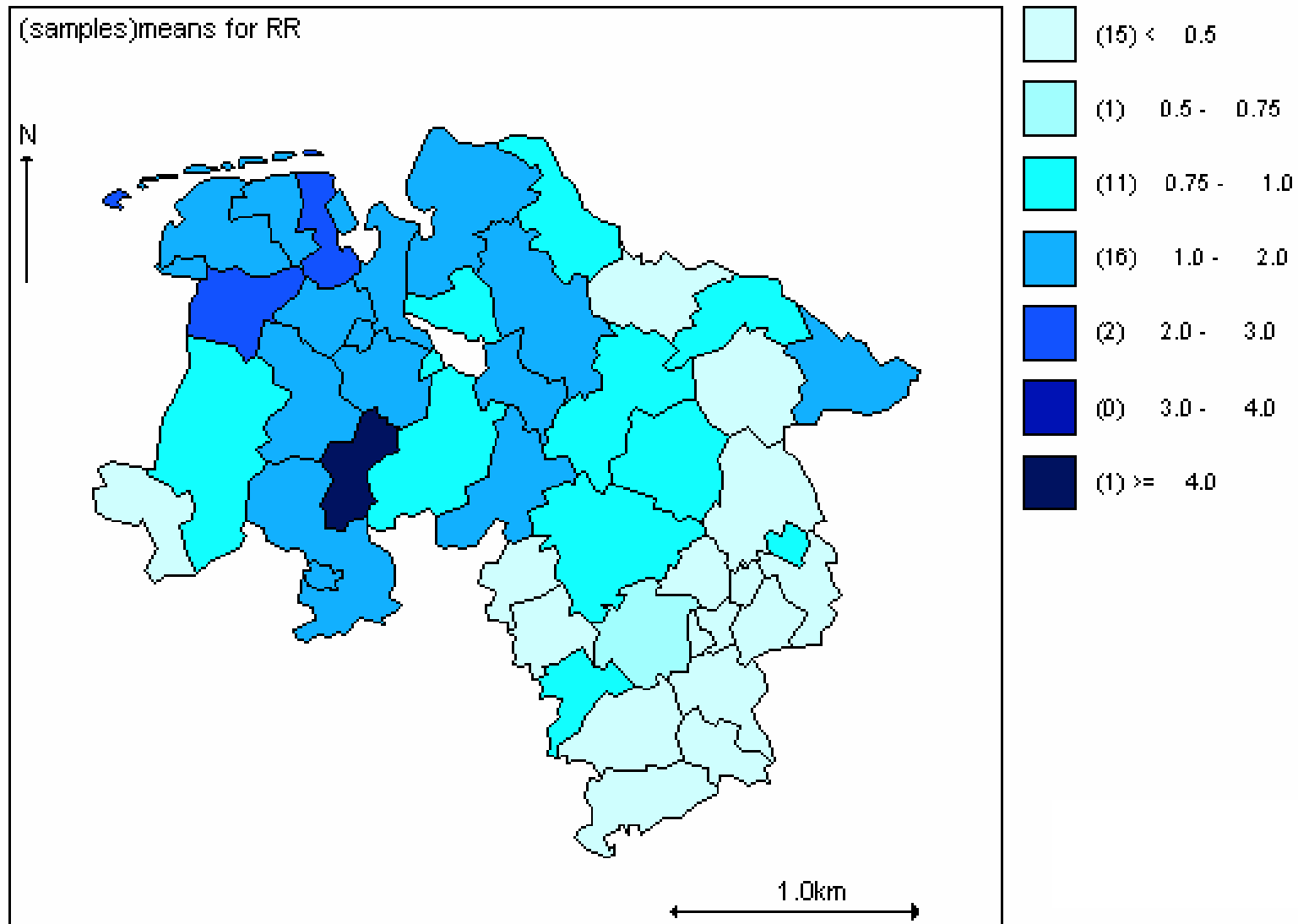
Umsetzung als Bayesianisches Modell mit der Software GeoBUGS

- Durch Berücksichtigung der wechselseitigen Nachbarn wird das Modell sehr komplex (Wechselwirkungen)
- Klassische Statistische Verfahren zur Parameterschätzung sind nicht mehr geeignet
- Bayesianische Verfahren lösen das Problem durch Simulation
- Dabei werden für alle unbekanntes Modellkomponenten (Parameter) Startwerte vorgegeben
- Iterativ wird jede Komponente in Abhängigkeit der aktuellen Werte der übrigen Komponenten aktualisiert (Gibbs Sampling)
- Aus den simulierten Werten eines Parameters wird durch Mittelwertbildung der plausibelste Wert abgeleitet
- Voraussetzung: Verteilung der simulierten Werte hat stationäres Phase erreicht

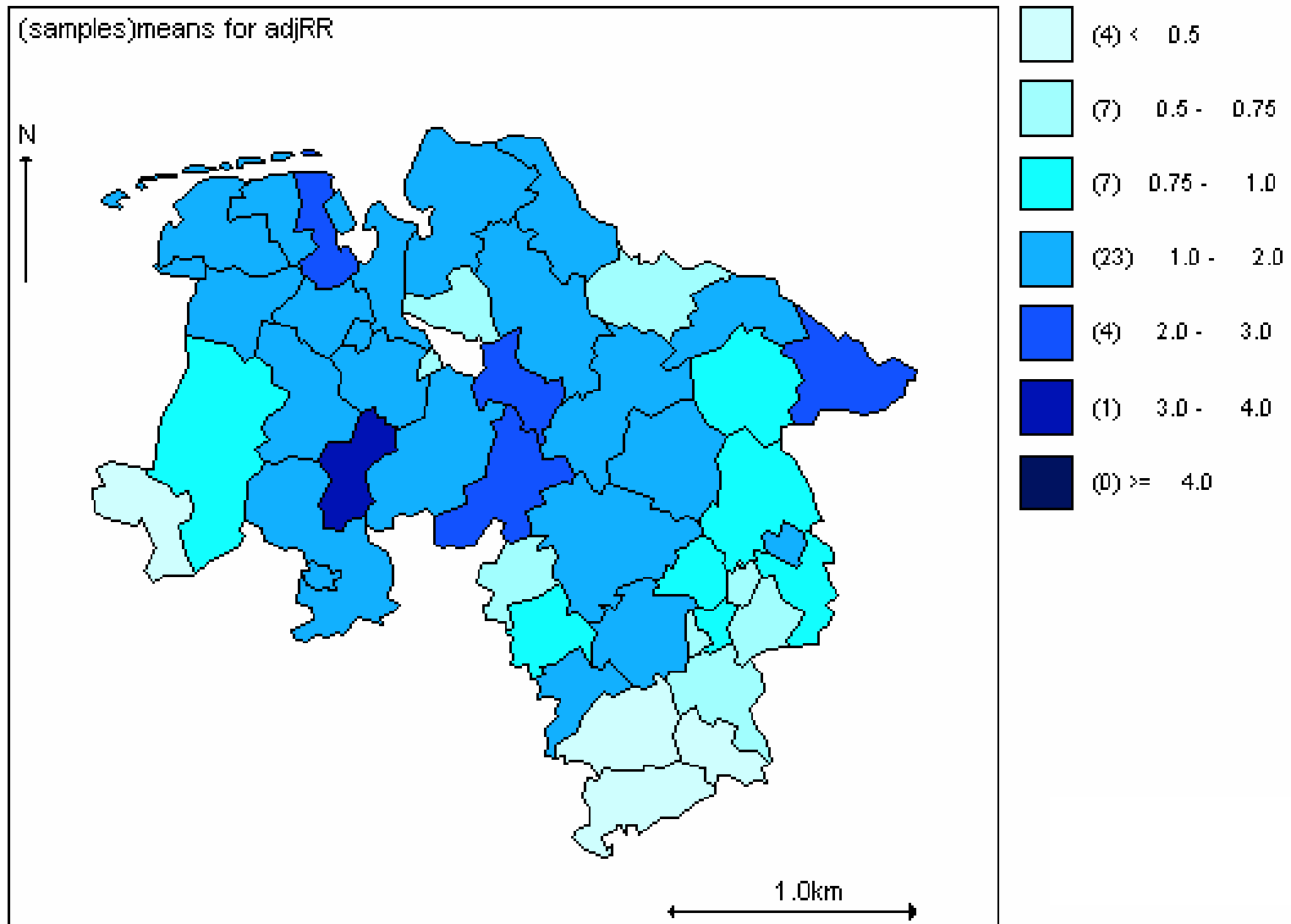
Regionale SMRs



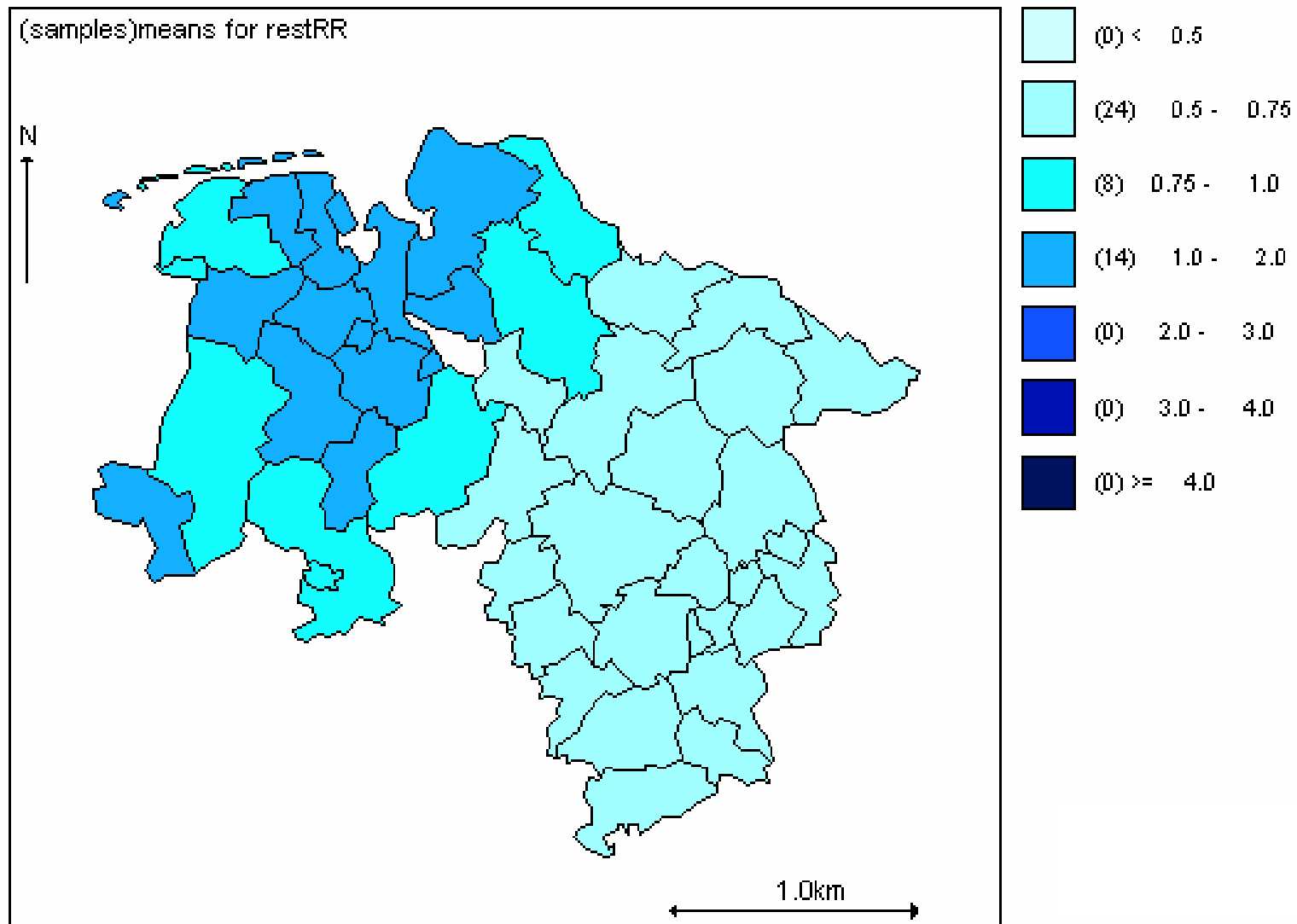
Posteriori Mittelwert für das regionale relative Risiko (RR)



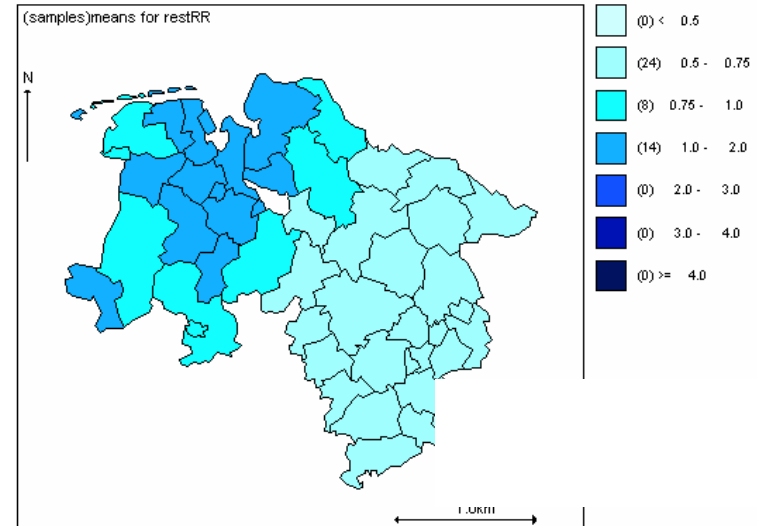
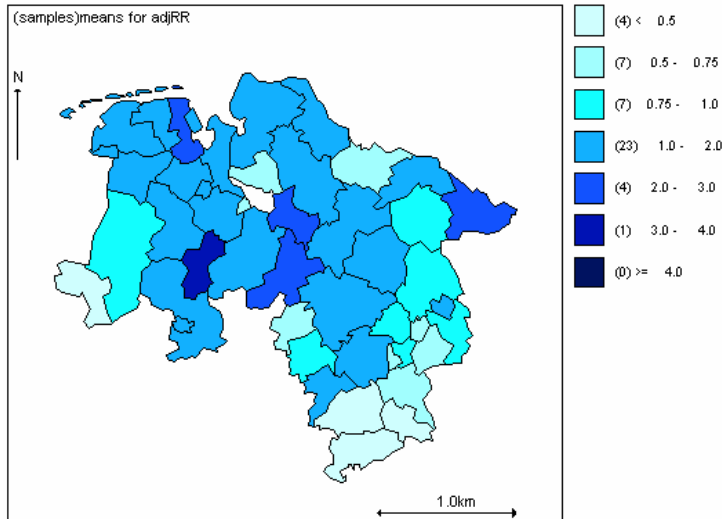
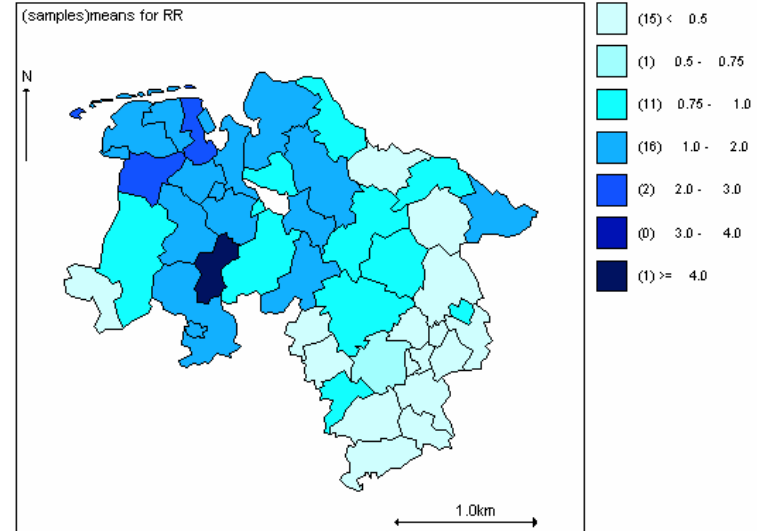
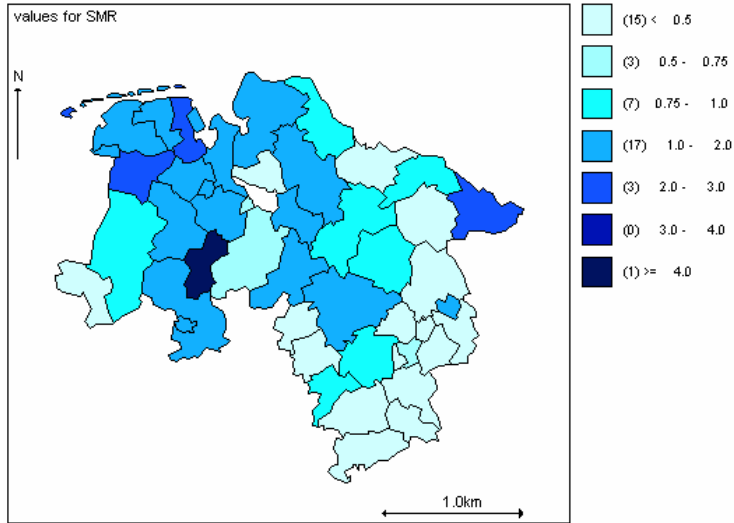
Posteriori Mittelwert für die räumlich strukturelle Komponente des RR



Posteriori Mittelwert für den Beitrag der Rinderdichte zum RR



Karten auf einen Blick: o.l.: SMR, o.r.: RR, u.l. strukturelle Komponente, u.r. Rinderdichte



Bayesianisches Modell (Y=Beobachtete Fallzahl, E=Erwartete Fallzahl, X=Rinderdichte)

$$y_i \sim \text{Poisson}(\eta_i)$$

$$\log(\eta_i) = \log(E_i) + \alpha + \beta X_i + \theta_i$$

$$\theta_i = u_i + \varepsilon_i$$

$$u_i \sim N\left(\frac{1}{\#(j \sim i)} \sum_{j \sim i} u_j, \tau^2\right)$$

$$\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$$

Schlussfolgerungen

- Bei klassischer regionaler Regressionsanalyse signifikanter Einfluss der Rinderdichte
- Kein Confounding durch Sozialfaktoren
- Im Bayesianischen Modell wird Effekt der Rinderdichte reproduziert ($p=0,01$)
- Bei Berücksichtigung einer räumlich strukturellen Fehlerkomponente schwächt sich der Effekt der Rinderdichte ab und ist nicht mehr signifikant ($p=0,15$)
- Problem der Trennbarkeit, da Regionen mit hoher Rinderdichte auch räumlich benachbart sind

Literatur

- Pulz, M, Vogelsang E, Fuchs T, Hinz S, von Hase U, Fritsch W, Windorfer A, Karch H: Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) in Weser-Ems kindergartens receiving certified raw milk supply. Abstract. 4th World Congress Foodborne Infections and Intoxications, Berlin/Germany 1998.
- Von Hase U, Pulz M, Windorfer A: EHEC-Infektionen in Niedersachsen – Januar 1995 bis August 1997. Nieders. Ärzteblatt 1997; 11: 20-23 u. 38-40.
- RKI: Häufung Sorbitol-fermentierender E.coli O157:H- in mehreren Bundesländern. Epid Bull 2002; 15: 123.
- RKI: Ein HUS-Ausbruch durch Sorbitol-fermentierende EHEC des Serovars O157:H-: Untersuchungsergebnisse und Lehren für die Surveillance. Epid Bull 2003; 22: 171-175.
- Michel P, Wilson JB, Martin SW, Clarke RC, McEwen SA, Gyles CL: Temporal and geographical distributions of reported cases of Escherichia coli O157:H7 infection in Ontario. Epidemiol Infect 1999; 122: 193-200.
- Morlock G: Infektionen mit enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC) in Bayern 1996-2002. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit 2002.
- NLS: Statistik Datenbank – Ausgabe 2002.
- GeoBUGS: <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/welcome.shtml>