

Analyse einer heterogenen regionalen Verteilung gemeldeter Kryptosporidiosen in Niedersachsen: Realer Effekt oder diagnostischer Bias?

M. Dagmar C. Villarroel G., Johannes Dreesman
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover
Kontakt: Johannes.Dreesman@NLGA.niedersachsen.de

Kryptosporidiosen

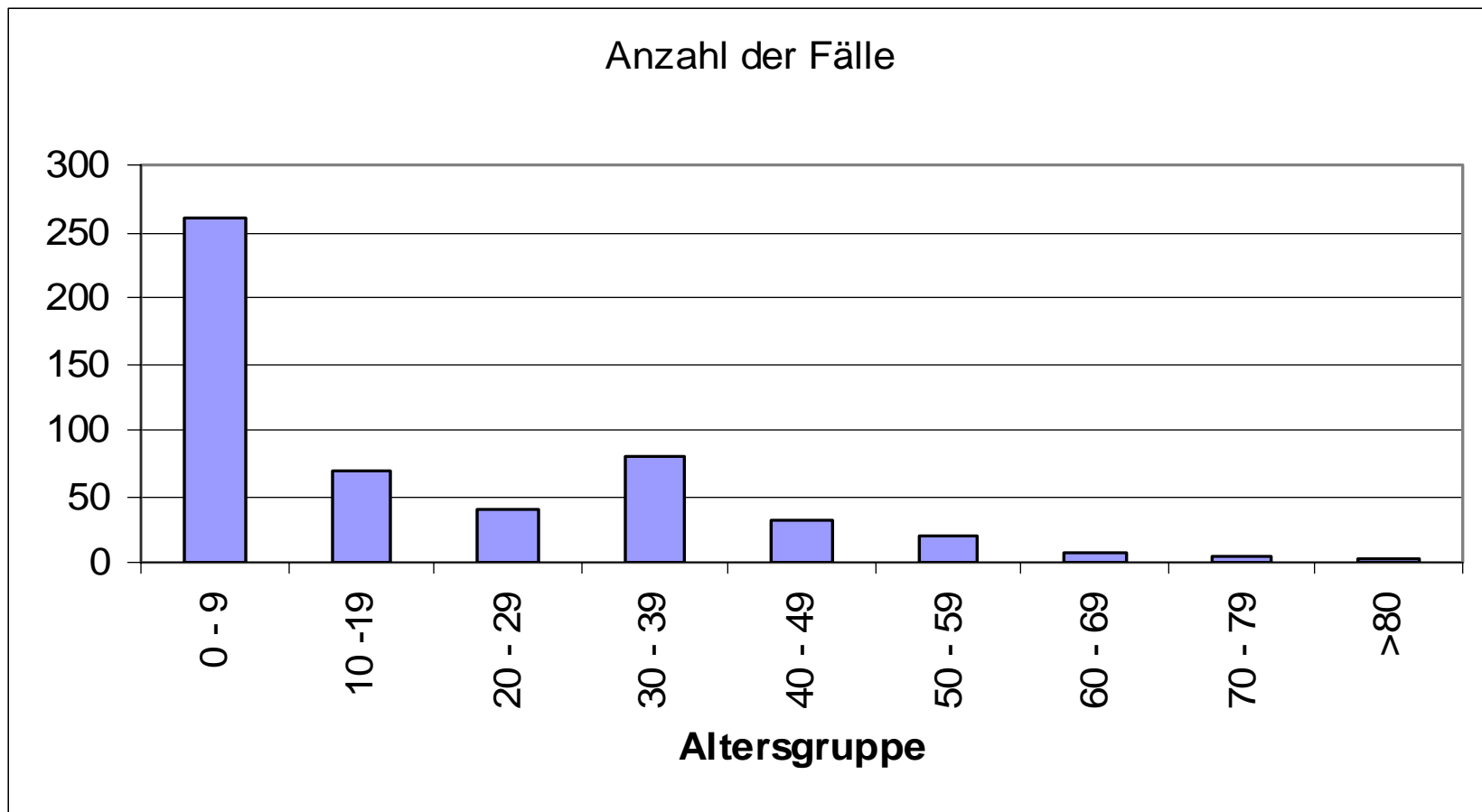
- Darminfektion, verursacht durch den Parasiten *Cryptosporidium parvum*
- Reservoir sind Rinder oder Haustiere und Menschen, die den Erreger mit dem Stuhl ausscheiden
- Übertragung durch kontaminiertes Wasser oder Lebensmittel
- Symptome: Bauchschmerzen und Durchfälle
- Schwere chronische und u.U. tödliche Verläufe bei abwehrgeschwächten Patienten, z.B. HIV-Infizierten
- Seit 2001 spezifische Meldepflicht für Labore nach §7 IfSG

Fallzahl und Inzidenz der gemeldeten Kryptosporidiosen in Niedersachsen 2001 – 6/2004

Jahr	Fallzahl	Inzidenz (pro 100.000 Einw.)
2001	196	2,46
2002	183	2,29
2003	106	1,33
2004, 1. Halbjahr	26	
Gesamt	511	

- Die Inzidenzen sind im Zeitverlauf gesunken
- Die Inzidenzen zwischen 1,33 und 2,46 liegen über dem Bundesdurchschnitt (1,1 in 2003)

Altersverteilung der gemeldeten Kryptosporidiosen in Niedersachsen 2001 – 6/2004

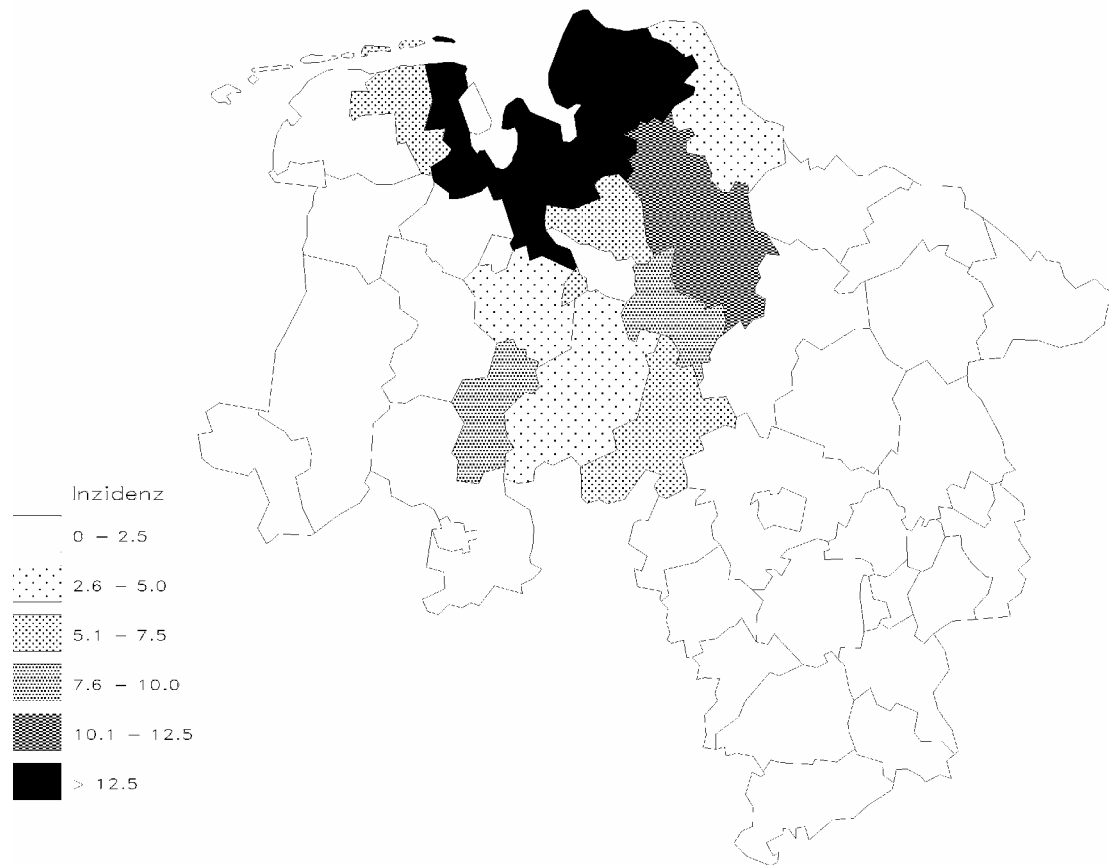


Diagnosestellung bei gemeldeten Kryptosporidiosen in Niedersachsen 2001 – 6/2004

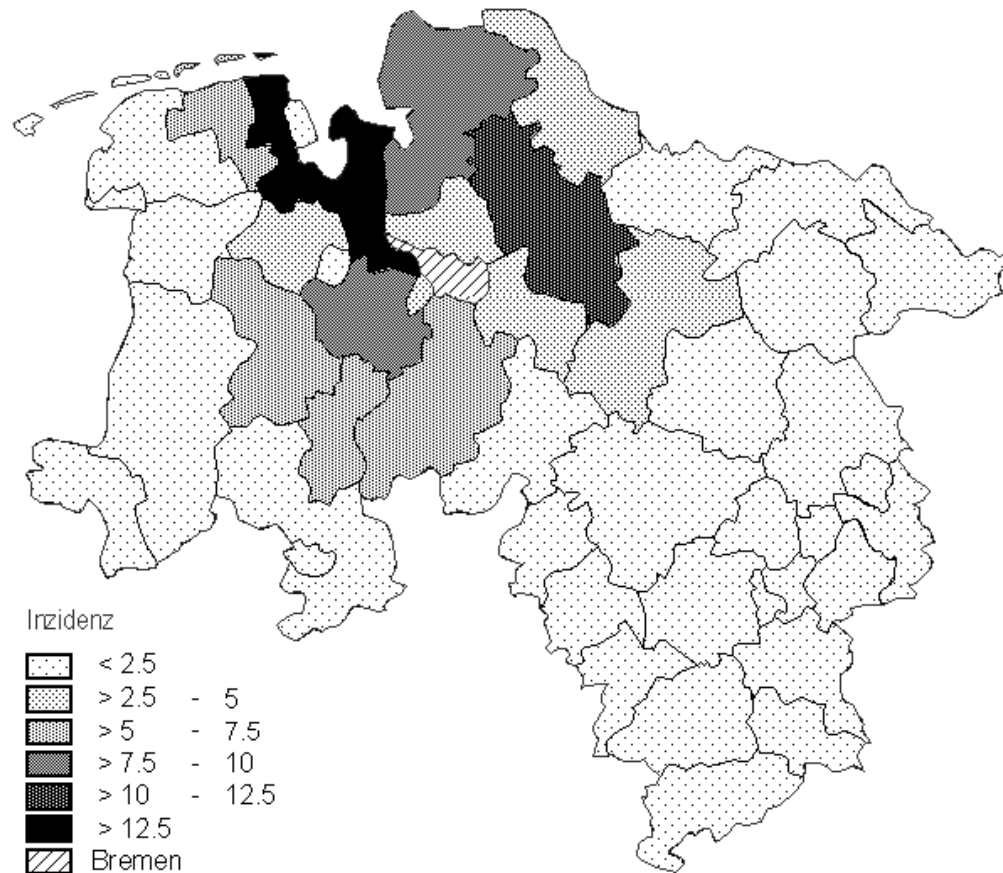
Klinisches Bild erfüllt	Labordiagnostischer Nachweis		Gesamt
	Ja	Nein	
Ja	452	7*	459
Nein	21		21
Unbekannt	31		31
Gesamt	504	7	511

* Epidemiologische Bestätigung und erfülltes klinisches Bild

Heterogene räumliche Verteilung 2001

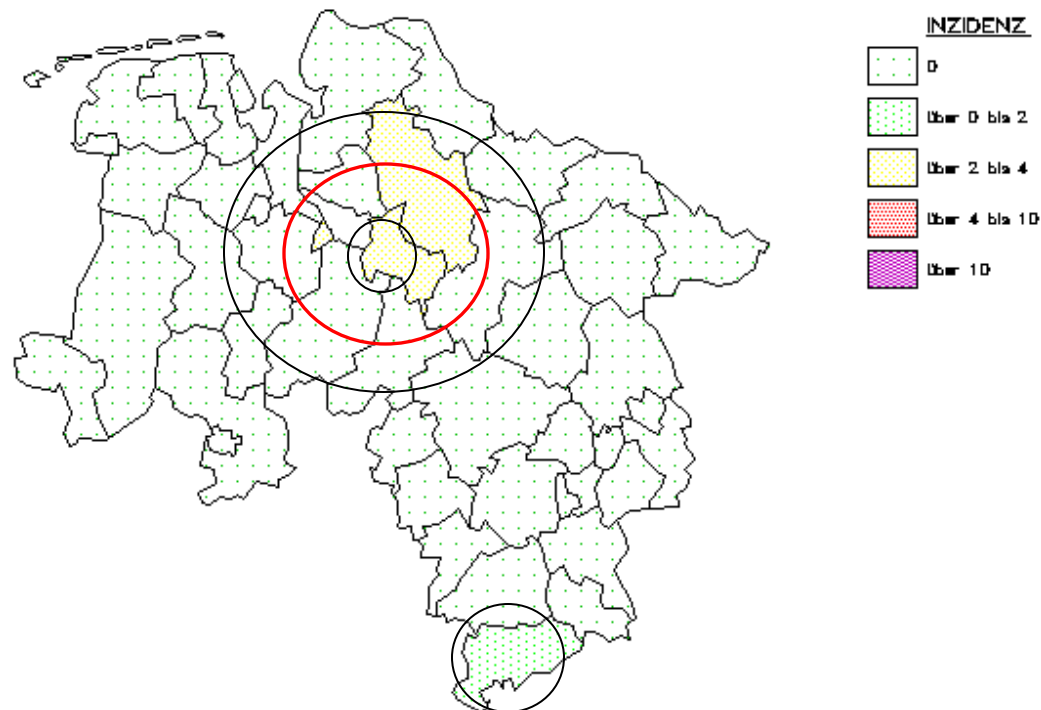


Heterogene räumliche Verteilung 2002



„Zufall“ oder signifikantes Cluster? - Anwendung der Scan-Statistik

Region	Beobachtet	Erwartet	P-Wert
VER, ROW, DEL	12	1	<0.001



(Beispiel: Masern in Niedersachsen 19.-22. KW 2003)

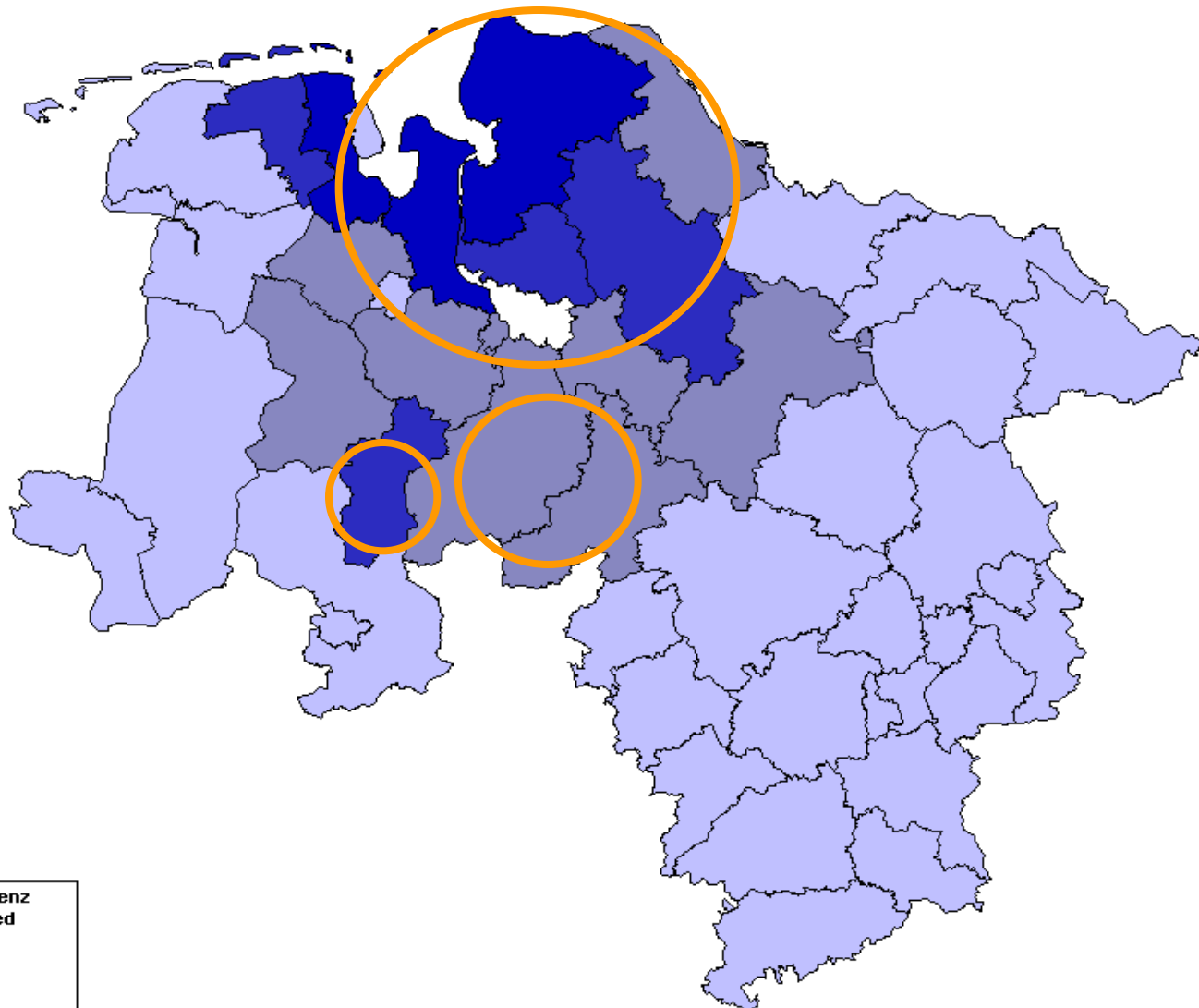
Prinzip der Scan-Statistik

- $\mathbf{Z} = \{\text{Kreise } Z \text{ mit unterschiedlicher Lokation und Größe}\}$
- Scan Statistik ist der Maximum Likelihood Quotient über alle Kreise Z :

$$S_Z = \frac{\max_{Z \in \mathbf{Z}} L(Z)}{L_0} = \max_{Z \in \mathbf{Z}} \frac{L(Z)}{L_0}$$

- Dabei ist $L(Z)$ die maximierte Likelihood, falls innerhalb Z eine andere Rate gilt als außerhalb, und L_0 ist die Likelihood bei homogener Rate
- Die Likelihood basiert auf der Poisson-Verteilung
- Der p-Wert wird durch Simulation unter Berücksichtigung des multiplen Testproblems bestimmt
- Quellen: Kulldorf & Nagarwalla (1995), Kulldorf (1997)
- Kostenlose Software SaTScan unter: <http://srab.cancer.gov/satcan/>

Anwendung der Scan-Statistik auf die Cryptosporidiose Fälle 2001 - 2003



Legend - Mittlere_Inzidenz

- Missing or Excluded
- 0,00 to 2,00
- 2,01 to 5,00
- 5,01 to 10,00
- 10,01 and Above

Drei signifikante Cluster

- Landkreise Cuxhaven, Friesland, Osterholz, Rotenburg (Wümme), Stade, Wesermarsch und kreisfreie Städte Delmenhorst und Wilhelmshaven: $p=0.00001$
- Landkreis Vechta: $p=0,0003$
- Landkreise Nienburg und Diepholz: $p=0,004$

Hypothesen

- Diagnostische Unterschiede könnten für die Heterogenität verantwortlich sein (Identifizierende Daten zu Untersuchungslaboren oder einsenden Ärzten werden nicht an das NGLA übermittelt)
- Hauptinfektionsquelle könnte der Kontakt zu Nutztieren sein (Rinder und Kälber), und diese sind in den betroffenen Regionen stärker vertreten
- Die Infektion könnten beim Schwimmen in kontaminierten Seen oder Schwimmbädern erworben worden sein
- Regionale Besonderheiten der Trinkwasserversorgung

Untersuchung

- Retrospektive Erhebung
- Die Gesundheitsämter liefern ausführlichere Information zu den Fällen der Jahre 2002 und 2003
 - Name des Labors (codiert)
 - Name des Arztes (codiert)
 - Wohngemeinde
 - Verdächtige Infektionsquelle
- Prospektive Erhebung
- Design einer Case-Crossover-Studie
- Fragebogen zu verschiedenen Expositionen
 - Tierkontakt
 - Rohmilchverzehr
 - Trinkwasser
 - Baden in Seen
- Vergleichsfragen in einem späteren Kontrollzeitraum

Teilnehmende Landkreise (mit den meisten Fällen 2001 – 2003)

Melde- jahr	LK Cux- haven	LK Weserm.	LK Rotenb.	LK Friesland	LK Vechta	Gesamt
2001	36 (17,5)	22 (23,3)	19 (11,6)	13 (12,7)	12 (9,2)	102
2002	24 (11,6)	20 (21,2)	18 (11,0)	19 (18,7)	7 (5,4)	88
2003	20 (9,6)	23 (24,3)	4 (2,4)	6 (5,9)	5 (3,8)	58
2004 1.HJ	5	5	2	1	4	17
Gesamt	85	70	43	39	28	265

In Klammern: Inzidenz = Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr

Verteilung der Labore, die den Cryptosporidien-Nachweis geführt haben

Labor	LK Cuxhaven	LK Weserm.	LK Rotenb.	LK Friesland	LK Vechta	Gesamt
A	43 (98)	39 (91)	16 (73)	24 (96)	10 (77)	132 (90)
B	0 (0)	3 (7)	6 (27)	0 (0)	3 (23)	12 (8)
Andere	1 (2)	1 (2)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	3 (2)
Gesamt	44	43	22	25	13	147

In Klammern: Prozent bezogen auf die Spalte (den Landkreis)

Fazit der retrospektiven Erhebung

- 90% der C.-Nachweise wurden in einem Labor geführt, 98% in nur zwei Laboratorien
- Bezüglich des einsendenden Arztes oder der Wohngemeinde ergaben sich keine Auffälligkeiten
- Problem bei dieser Erhebung: Codierung von Labor A und B waren identisch (1.+2. Buchstabe Labor und 1. Buchstabe Laborort) und Labor A hatte zwischenzeitlich seinen Namen geändert
- Fraglich ist, welchen Anteil diese Labore bei den sonstigen Meldungen in diesen Landkreisen innehaben

Erklärung für Labor-Bias

- Auf Nachfrage gaben Labor A und B an, dass Untersuchungen auf C. zum Standardprogramm bei der Enteritis-Diagnostik gehören
- Andere Labor führen den C.-Nachweis im Rahmen einer Stufendiagnostik nur bei bestimmten Indikationen durch, z.B. Immunsuppression

Stand der prospektiven Erhebung

- In Einzelfällen plausible Expositionen
- Bisher keine dominierenden Expositionsarten
- Case-Crossover-Design können für solche Zwecke gut geeignet sein
- Im Vergleich zum Case-Control-Design entfällt das Problem der Rekrutierung von Kontrollpersonen
- Die Verwendung eines späteren Zeitraums als Kontrollzeitraum erscheint problematisch
 - Reaktion auf vermutete Infektionsquellen
 - Immunität verhindert erneute Infektion bei gleicher Exposition

Schlussfolgerungen

- Deutliche Hinweise auf einen diagnostischen Bias durch bestimmte Labore
- Aufzuklärung wichtig, um andere Ursachen auszuschließen
- diagnostischer Bias liefert signifikante Cluster produziert
- Fraglich ist, ob im Untersuchungsgebiet der Labore die wahre Inzidenz ermittelt wird und wir in anderen Regionen eine Untererfassung haben

Literatur

- Infektionsberichte des Niedersächsischen Landesgesundheitsamtes
http://www.nlga.niedersachsen.de/infekt/infekt_dat
- D. Juranek (1995): Cryptosporidiosis: Sources of Infektion and Guidelines for Prevention. Clinical Infectious Diseases; 21(Suppl 1):S57-61
- M. Kulldorf, N. Nagarwalla (1995): Spatial disease clusters: detection and inference. Statistics in Medicine 14: S. 799-810
- M. Kulldorff (1997): A spatial scan statistic. Commun Statist Theory Methods 26: 1481 – 1496
- Robert Koch-Institut: EDV-technische Umsetzung des Meldewesens. Bundesgesundheitsbl 2000; 43: 880 – 881
- <http://www.cdc.gov/epiinfo/>
- S. Goh, M. Reacher, D. Casemore et al. (2004): Sporadic Cryptosporidiosis, North Cumbria, England, 1996-2000. Emerg Infect Dis 10(6); 1007-15
- B. Robertson, MI. Sinclair, AB. Forbes et al. (2002): Case-control studies of sporadic cryptosporidiosis in Melbourne and Adelaide, Australia. Epidemiol Infect 128(3); 419-31
- SL. Roy, SM DeLong, SA Stenzel, B. Shiferaw et al. (2004): Risk Factors for Sporadic Cryptosporidiosis among Immunocompetent Persons in the United States from 1999 to 2001. J Clin Microbiol. Jul;42(7)2944 – 51