

# Die Bedeutung von Sentinels für die Implementierung und Evaluation von Impfstrategien

**F**ür die Surveillance von Infektionskrankheiten spielen Sentinels schon seit vielen Jahren eine besondere Rolle. In der Funktion eines „Wachpostens“ erfüllt ein Sentinel 2 grundlegende Aufgaben: zum einen die kontinuierliche Beobachtung des laufenden Infektionsgeschehens und zum anderen die rasche Erfassung außergewöhnlicher Ereignisse. Die Ergebnisse dieser Beobachtungen werden als Grundlage für Entscheidungen über die Implementierung, aber auch zur Evaluation von Impfstrategien genutzt. In der internationalen Literatur findet sich eine Reihe von Beispielen für die Anwendung von Sentinels zur Surveillance impfpräventabler Krankheiten. So wurde in den USA bereits 1982 in 4 Landkreisen, die als „typisch“ für ihr jeweiliges Bundesland galten, mit einer intensivierten Überwachung akuter Hepatitis-B-Infektionen begonnen. Ziel war es, Trends in der Hepatitis-B-Inzidenz sowie Risikofaktoren für eine Infektion zu ermitteln, um damit Entscheidungsgrundlagen für Impfprogramme zu schaffen [1]. In Frankreich beteiligen sich seit Mitte der 80er-Jahre praktische Ärzte an einem elektronischen Meldernetzwerk, mit dem z. B. das Auftreten von Masern (seit 1985), Hepatitis B (seit 1990) und Windpocken (1991–1995) erfasst wird. Beobachtet werden hier insbesondere die Häufigkeit, die Altersverteilung und die Saisonalität sowie bei Masern und HBV auch der Impfstatus, um mögliche Auswirkungen von Impfprogrammen und Durchimpfungsraten aufzeigen zu können [2, 3, 4]. Auch im „Sentinella-System“ der Schweiz werden bereits seit 1986 Masern, Mumps und Röteln sowie Influenza, seit 1991 auch Pertussis von niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen, Internisten und Pädiatern gemeldet [5].

## ➤ Für die Surveillance von Infektionskrankheiten spielen Sentinels schon seit vielen Jahren eine wichtige Rolle

In Deutschland erfährt die Surveillance von Infektionskrankheiten erst seit etwa 10 Jahren verstärkte Aufmerksamkeit. Entsprechend spät wurden diesbezügliche Sentinels etabliert. Im Jahr 2001 wurden diese aber mit dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) auf eine gesetzliche Grundlage gestellt und somit in ihrer Bedeutung erheblich aufgewertet: In den §§ 13 und 14 IfSG wird die Möglichkeit der Durchführung von Sentinel-Erhebungen durch das Robert Koch-Institut (RKI) oder die obersten Landesgesundheitsbehörden eingeräumt. Ziel ist es, die Verbreitung relevanter übertragbarer Krankheiten sowie den Anteil der Personen, die keine Immunität gegen bestimmte Erreger aufweisen, zu ermitteln [6].

Die folgenden Ausführungen über Sentinels, an denen das RKI beteiligt ist, sollen die vielfältigen Möglichkeiten aber auch die Grenzen dieser Form der Surveillance im Hinblick auf die Implementierung und Evaluation von Impfstrategien in Deutschland beschreiben.

### 1. Beispiel: Arbeitsgemeinschaft Influenza

Die längsten Erfahrungen mit einem Sentinelsystem zu Infektionskrankheiten gibt es in Deutschland für die Überwachung der Influenza. Mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) wurde im Jahr 1992 ein System etabliert, das vom RKI (Federführung seit 2001), dem Deutschen Grünen Kreuz (DGK) und den Nationalen Referenzzentren für Influenza (NRZ) in

Berlin (am RKI) und in Hannover<sup>1</sup> betrieben wird. Die AGI wird von 5 pharmazeutischen Herstellern finanziell unterstützt. Hiervon ausgenommen sind jedoch alle Leistungen des RKI, die ausschließlich vom Bund getragen werden. Ein 9-köpfiger Beirat berät die AGI in wissenschaftlichen Fragen. Die AGI ist der nationale Partner im Europäischen Influenza-Netzwerk (European Influenza Surveillance Scheme, EISS) und im Influenza-Netzwerk der Weltgesundheitsorganisation (FluNet). Virusisolate werden dem WHO-Referenzzentrum Mill Hill, London, als Referenzisolate und zur Antikörperproduktion zur Verfügung gestellt.

Wesentlicher Bestandteil der AGI ist das Praxissentinel, in dem 950 niedergelassene Allgemeinmediziner/Internisten und Pädiater aus allen 16 Bundesländern (etwa 1% der primär versorgenden Ärzte) jeweils im Winterhalbjahr (40.–15. Kalenderwoche) über akute respiratorische Erkrankungen (ARE<sup>2</sup>) in ihrer Praxis berichten. Etwa ein Viertel der Ärzte entnimmt darüber hinaus Rachenabstriche bei Patienten mit definierten Influenza-ähnlichen Symptomen (ILI<sup>3</sup>). Diese werden zur Untersuchung an die NRZ übermittelt.

Alle Sentinelärzte notieren täglich auf Erhebungsbögen die Anzahl der ARE sowie die Anzahl der Praxiskontakte, jeweils stratifiziert in 6 Altersgruppen. Diese Da-

<sup>1</sup> Hannover wird in der nächsten Saison nicht mehr als NRZ tätig sein.

<sup>2</sup> ARE sind definiert als Pharyngitis, Bronchitis oder Pneumonie mit oder ohne Fieber.

<sup>3</sup> ILI sind durch einen akuten Beginn, Fieber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , Husten und Kopfschmerzen gekennzeichnet.

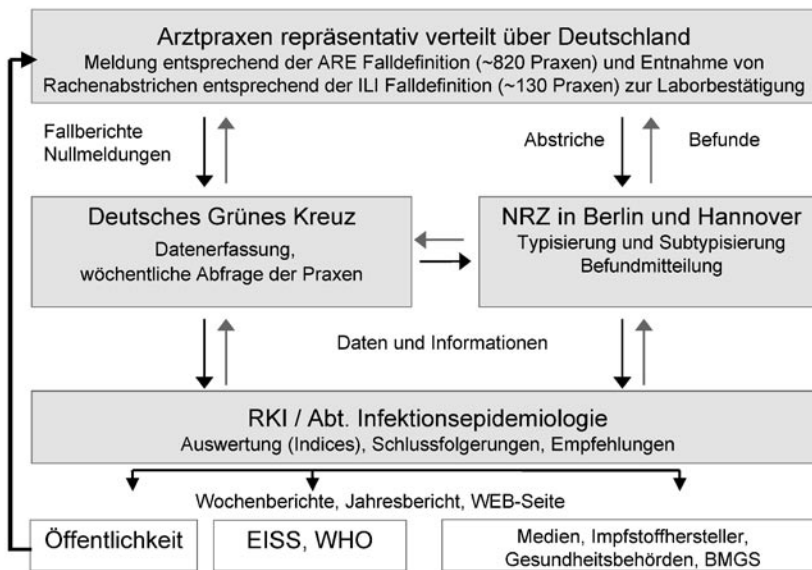


Abb. 1 ▲ Aufbau und Arbeitsweise der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI). ARE Akute respiratorische Erkrankung, ILI Influenza-ähnliche Symptome, NRZ Nationales Referenzzentrum, RKI Robert Koch-Institut, EISS European Influenza Surveillance Scheme, WHO Weltgesundheitsorganisation, BMGS Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

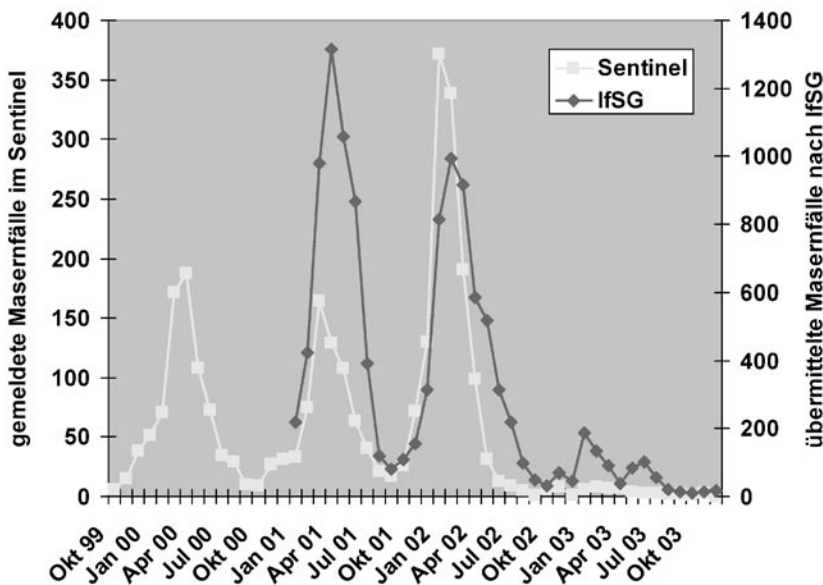


Abb. 2 ▲ Masernmeldungen aus dem Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Masern (AGM) und übermittelte Masernfälle nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) im zeitlichen Verlauf

ten werden wochenweise aggregiert und gemeinsam mit der (altersstratifizierten) Anzahl der ARE-bedingten Hospitalisierungen, der Arbeits-/Schulunfähigkeiten (bei nicht Berufstätigen auch Erkrankungen, die häusliche Pflege erfordern) sowie der Todesfälle an das DGK übermittelt. Wöchentlich werden daraus u. a. folgende Indizes errechnet:

- der Praxisindex, d. h. die über alle Praxen gemittelte relative Abweichung der beobachteten ARE gegenüber einem für jede Praxis ermittelten „Normalniveau“;
- die Konsultationsinzidenz, d. h. die wöchentliche Anzahl von ARE-Ersterkrankungen, die bei einem Arzt zur Vorstellung kommen, bezogen auf die

Bevölkerung. So z. B. 1000 Konsultationen wegen ARE pro 100.000 Bevölkerung pro Woche,

- der EISS-Index als Indikator für die „Stärke“ der Influenzasaison, der sich aus dem Vergleich zu den über mehrere Jahre gemittelten Werten der jeweiligen 3 stärksten Wochen „üblicher“ Influenzawellen ergibt,
- die Positivenrate, d. h. der Anteil an Rachenabstrichen, bei denen Influenzaviren nachgewiesen wurden.

Abbildung 1 zeigt die Struktur und die Arbeitsweise der AGI schematisch. Die Ergebnisse der Auswertungen (Übersichtskarte und Zusammenfassung der Influenzasituation in Deutschland, Wochenberichte, Darstellungen zur regionalen Influenzaaktivität und Informationen zur Übereinstimmung des Impfstoffs mit den zirkulierenden Viren) werden wöchentlich aktualisiert und sind für die Öffentlichkeit leicht verständlich auf der AGI-Webseite [7] zu finden. Darüber hinaus wird im Epidemiologischen Bulletin des RKI berichtet [8].

Eine Kernfrage im Hinblick auf die Bewertung der erhobenen Daten ist die Falldefinition, die der Meldung (ARE) bzw. der Probenentnahme (ILI) zugrunde liegt [9]. Das Meldesystem erfasst den saisonalen Verlauf der Influenza und die Altersverteilung von akuten respiratorischen Erkrankungen sehr präzise. Dies ist für ein „Frühwarnsystem“ und für zeitnah zu aktualisierende Impfpfehlungen besonderes wichtig. Die erfassten ARE können jedoch aufgrund der geringen Spezifität ihrer Symptome auch auf andere Ursachen respiratorischer Erkrankungen (z. B. auf RSV<sup>4</sup>) hinweisen. Für die Einschätzung der Influenza-Viruszirkulation und die Ermittlung der Positivenrate werden daher spezifischere Auswahlkriterien benötigt. Entsprechend basiert die Entnahme von Untersuchungsmaterial auf der Falldefinition von Influenza-ähnlichen Symptomen.

Die mit diesem Meldesystem ermittelten Parameter haben sich als zuverlässige Indikatoren für die Verbreitung der Influenza erwiesen. Die Daten weisen eine gute Übereinstimmung mit der Todesursachenstatistik und anderen Referenzdaten,

<sup>4</sup> RSP: Respiratory Syncytial Virus.

wie z. B. mit den seit 2001 nach IfSG meldepflichtigen direkten Nachweisen von Influenzaviren, auf.

➔ **Seit Etablierung der Arbeitsgemeinschaft Influenza hat sich die Zahl der pro Saison verabreichten Influenza-Impfstoffdosen von 3 auf 20 Millionen erhöht**

Das Beobachtungssystem erlaubt es, erste lokale Influenzaaktivitäten zu erkennen und auf diese Weise bereits mehrere Wochen vor dem Gipfel der Erkrankungswelle auf eine steigende Aktivität aufmerksam zu machen. Ungewöhnlich hohe Morbiditäten oder vermehrte Krankenhauseinweisungen in bestimmten Altersgruppen können frühzeitig entdeckt und es können noch kurzfristig Impfungen umgesetzt werden, da sich der Influenzaimpfeschutz innerhalb von 1–2 Wochen aufbaut. Die virologische Surveillance basiert auf der Isolierung, Typisierung und Subtypisierung der zirkulierenden Influenzaviren sowie auf ihrer umfassenden serologischen und molekularen Charakterisierung. Sie erlaubt neben der Beschreibung der zirkulierenden Typen, dem Erkennen von neuen Virustypen und Subtypen sowie der Erfassung der Kozirkulation von Viren auch eine Abschätzung der Wirksamkeit des Impfstoffes. Die Ergebnisse der virologischen Surveillance bilden die Grundlage der Entscheidung über die Impfstoffzusammensetzung für die folgende Influenzasaison. Die erhobenen Daten und die regelmäßige Information der Öffentlichkeit und der Ärzte können dazu beitragen, die Akzeptanz der Impfung als wirksame Prophylaxe zu verbessern. Einen diesbezüglichen Hinweis liefert die Zahl der verimpften Impfstoffdosen: Sie hat sich seit Etablierung der AGI im Winter 1992/1993 von ca. 3 Millionen auf etwa 20 Millionen Dosen in der Saison 2003/2004 erhöht. Die über die Jahre stabile Zahl der teilnehmenden Meldepraxen sowie die Konstanz der Einsendungen über die Saison (mit Ausnahme der Schließzeit vieler Praxen über Weihnachten und den Jahreswechsel) sind Beleg für die Stabilität des Praxisnetzwerkes. Der Bevölkerungsbezug der Daten aus Sentinelpraxen kann u. a. wegen der freien Arztwahl nur näherungsweise ge-

schätzt werden (Nennerproblem). Bei der gegebenen Stabilität der Meldestellen bieten die aus den AGI-Daten generierten Indizes und der Bezug auf die Konsultationszahlen in den Praxen jedoch eine valide Möglichkeit des Vergleichs über die Zeit.

## 2. Beispiel: Arbeitsgemeinschaft Masern

Im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Masern (AGM) als einer gemeinsamen Initiative von Impfstoffherstellern (Glaxo Smith Kline, Aventis Pasteur MSD und bis 2003 Chiron Vaccines) und dem RKI mit Beteiligung des DGK wurde 1999 ein laborgestütztes Masernsentinel als Praxisnetzwerk niedergelassener Ärzte eingerichtet. Die genannten Firmen unterstützen die Datenerhebung durch das DGK finanziell. Alle Beiträge des RKI (Laboruntersuchungen, Datenauswertungen) werden, wie bei der AGI, unabhängig von dieser Finanzierung geleistet. Die Teilnahme am Sentinel ist freiwillig und unentgeltlich. Die entsprechenden Anmeldungen erfolgten nach Ankündigungen in den Fachgesellschaften und Fachzeitschriften, die Teilnehmer erhalten ein Gratisabonnement für das Epidemiologische Bulletin des RKI. Die im Sentinel registrierten Ärzte berichten monatlich über Konsultationen aufgrund von Masern. Zu Beginn waren 1175 Ärzte (überwiegend Pädiater) registriert, 29 Ärzte schieden im weiteren Verlauf aus, und 116 kamen hinzu. Damit wirken etwa 18% der niedergelassenen Pädiater und ca. 1% der praktischen Ärzte am Sentinel mit. Die Verteilung der Sentinelärzte nach regionalen Gesichtspunkten (bezogen auf Bundesländer) und auch nach soziodemografischen Aspekten (bezogen auf Kreistypen demografischer Dichte) entspricht der Verteilung aller niedergelassenen Pädiater und praktischen Ärzte in Deutschland. Beim DGK wurde ein automatisches Faxmeldesystem installiert, über das die überwiegende Zahl der Meldungen (Einzelfallbeschreibungen anhand eines Fragebogens, Nullmeldungen zur Erfassung der Teilnahme, wenn keine Masernkonsultationen im Referenzmonat vorlag) erfolgt. Der Fragebogen für die Einzelfallmeldung umfasst das Alter und Geschlecht des Patienten, wesentliche Angaben zum Krankheitsverlauf, zur Impfana-

mnese, zur Infektionsquelle sowie zur Probenentnahme. Er ist faxgerecht auf eine Seite beschränkt. Die Ärzte wurden außerdem gebeten, bei Einzelfällen, bei geimpften Patienten sowie den ersten Fällen aus einer Häufung, Laboruntersuchungen zu veranlassen. Das Nationale Referenzzentrum für Masern, Mumps und Röteln am RKI (NRZ MMR) bietet die entsprechende Diagnostik kostenfrei an und gibt darüber hinaus Unterstützung bei der Materialentnahme und -einsendung (Bereitstellung von Entnahmesets).

Von Oktober 1999 bis Dezember 2003 wurden insgesamt 3225 Masernverdachtsfälle gemeldet, bei 1200 Fällen (37%) wurde eine Laboruntersuchung veranlasst. In 673 Fällen (56%) wurde die Masern diagnose im Labor bestätigt. Das laborgestützte Sentinel lieferte wichtige epidemiologische Daten zur Häufigkeit und zur Saisonalität der Masern, zur Altersverteilung, zu Komplikationen bei Masernerkrankung, zu Erkrankungsfällen bei Geimpften sowie zur Verbreitung von Masernvirus-Genotypen. Über diese Ergebnisse wurde jeweils im Epidemiologischen Bulletin des RKI berichtet, um den im Sentinel beteiligten Ärzten eine aktuelle Rückmeldung zu geben [10].

Mit den ermittelten Daten über die Häufigkeit und die Altersverteilung der Masernerkrankungen konnte belegt werden, dass die Masernimpfungen nicht ausreichend und nicht rechtzeitig in Anspruch genommen wurden [11, 12]. Das ist bei Änderungen oder Anpassungen von Impfstrategien zu berücksichtigen und zu prüfen. Die im Rahmen der Impfanamnese angegebenen Gründe für eine Nichtimpfung zeigten Informationsdefizite und Argumentationslücken auf. Zur Erhöhung der Impfkzeptanz ist daher eine Verbesserung der Kommunikation von Impfeempfehlungen und Impfzielen ein wichtiger Ansatzpunkt [12, 13].

Deutliche Unterschiede in den Raten der Laborbestätigungen bei Geimpften und Nichtgeimpften haben unterstrichen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Masernerkrankung trotz regelgerechter Impfung (insbesondere nach 2 Dosen) verschwindend gering ist. Sie sind damit ein Beleg für die Wirksamkeit der Masernimpfung [12, 14]. Unterschiedliche Erkrankungshäufigkeiten in den alten und neuen Bundes-

ländern (ABL/NBL) korrespondierten mit den gefundenen Genotypen der Masernviren: Während in den ABL bei höheren Erkrankungsraten endemisch zirkulierende einheimische MV-Genotypen auftraten, wurden in den NBL fast ausschließlich importierte Genotypen gefunden. Dies spricht für die weitgehende Eliminierung der einheimischen Masern in den NBL [15, 16]. Seit Mitte 2002 wurde im Sentinel ein Rückgang der Masernmeldungen beobachtet. Gleichzeitig stieg die Nachfrage nach Laboruntersuchungen (Untersuchungsrate 2003: 79%), und der prozentuale Anteil der laborbestätigten Masern ging zurück (Bestätigungsrate 2003: 23%). Dieser Trend ist bei einem Rückgang der Maserninzidenz zu erwarten und unterstreicht die Notwendigkeit der Labordiagnostik für die Masernsurveillance.

► **Zur Erhöhung der Impfakzeptanz ist eine Verbesserung der Kommunikation von Impfpfehlungen und Impfzielen erforderlich**

Da die Zusammensetzung des Sentinels im Untersuchungszeitraum im Wesentlichen stabil war (etwa 2% Aussteiger und 9% Neuzugänge über den gesamten Zeitraum) und eine durchgängig hohe Beteiligung bestand (Durchschnitt 86%, Median 88%), können Trends in der Häufigkeit und Verteilung der Masernfälle verlässlich beobachtet werden. Die Sentinel-daten stellten bis zur Einführung der Masernmeldepflicht nach IfSG die einzige aktuelle Datenquelle zur Häufigkeit der Erkrankung in Deutschland dar. Auf dieser Grundlage wurde eine Hochrechnung der Sentinelergebnisse (Fälle pro Sentinelarzt) auf die Gesamtpopulation (Fälle pro Arzt in Deutschland) zur Abschätzung der Inzidenz vorgenommen. Hier zeigten sich aber auch die Grenzen dieses Erhebungsinstrumente: Neben einer Reihe von idealisierten Annahmen, die getroffen werden müssen (z. B. jeder Fall kommt zum Arzt; jeder Fall, der zum Arzt kommt, wird gemeldet; die Melderstichprobe besteht aus durchschnittlich engagierten Impfpärzten usw.), ist vor allem das Nennerproblem nicht gelöst [17]. Darüber hinaus kommt es bei regionalen Masernausbrüchen zu starken Verzerrungen (Überbewertung,

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsf - Gesundheitsschutz 2004 · 47:1136–1143  
DOI 10.1007/s00103-004-0947-8  
© Springer Medizin Verlag 2004

A. Siedler · K. Leitmeyer

**Die Bedeutung von Sentinels für die Implementierung und Evaluation von Impfstrategien**

**Zusammenfassung**

Ein Sentinel ist ein Instrument der Surveillance, mit dem über spezifische Ereignisse aus dem Vollzug der gesundheitlichen Betreuung zumeist in einer Stichprobe berichtet wird. Im Infektionsschutzgesetz (IfSG) wird die Bedeutung von Sentinels für die Surveillance von Infektionskrankheiten in Deutschland hervorgehoben. Dem Robert Koch-Institut (RKI) wird bei ihrer Durchführung eine besondere Rolle zugewiesen. Unter Beteiligung des RKI werden z. B. die Praxisnetzwerke der Arbeitsgemeinschaft Influenza und der Arbeitsgemeinschaft Masern sowie das Laborsentinel zur Erfassung mikrobiologischer Befunde bei Kindern durchgeführt. Die mit diesen Systemen erhobenen Daten tragen zur Formulierung von Impfpfehlungen und Impfzielen bei, unterstützen die Argumentation zur Förderung der Impfbereitschaft und dienen der Erfolgskontrolle bei der Umsetzung von Empfehlungen sowie zur Überprüfung und Anpassung

von Impfstrategien. Die Daten ermöglichen Trendbeobachtungen (z. B. Erkrankungshäufigkeiten nach Saison, Alter und Region), liefern aber auch sehr spezifische Informationen (z. B. zur Definition von Risikogruppen, zur Verteilung und Ausbreitung von Erregertypen). Methodische Probleme von Sentinel-erhebungen (Auswahl stabiler Stichproben, Hochrechnung auf die Grundgesamtheit) können durch geeignete Auswertungs- und Analyseverfahren berücksichtigt und ausgeglichen werden. Die im IfSG genannte Rolle von RKI und Sentinelsurveillance ließe sich wirkungsvoller mit einem Gesamtkonzept umsetzen, das die begrenzt vorhandenen Ressourcen bündelt und Strukturen schafft, in denen inhaltliche und organisatorische Fragen aktuell und flexibel gehandhabt werden können.

**Schlüsselwörter**

Sentinel · Surveillance · Impfstrategien

**Relevance of sentinel surveillance systems for the implementation and evaluation of vaccination strategies**

**Abstract**

In sentinel surveillance a prearranged sample of reporting sources – often healthcare providers – agrees to report all cases of defined conditions. The German “Protection Against Infection Act” (IfSG) provides a mandate to the Robert Koch-Institute (RKI) to establish sentinel surveillance of not notifiable diseases relevant to public health. Sentinel systems with RKI involvement include two networks of private practitioners reporting cases of influenza and measles (within the Working Groups on Influenza and Measles, respectively). In addition a laboratory-based sentinel system reports cases of certain bacterial infections in children. Results from these systems serve as a basis for framing vaccination recommendations and goals as well as for the evaluation, adjustment and promotion of

vaccination strategies. The data indicate time trends (e.g. number of cases by season, age and region) and supply specific information (e.g. for determination of risk factors, distribution of pathogens). Methodological problems of sentinel surveys (e.g. selection of appropriate samples, population-based estimates) can be accounted for with appropriate methods of analysis. More effective implementation of sentinel surveillance in Germany could be achieved through better coordination of existing structures. This would make more effective use of limited resources and better enable timely and flexible investigation of conceptual and organisational questions.

**Keywords**

Sentinel · Surveillance · Vaccination strategy



Tabelle 1

**Anzahl der Meldungen invasiver Pneumokokkeninfektionen (1997–Juni 2003) und invasiver Haemophilus-influenzae-Infektionen (1998–Juni 2003) bei Kindern**

Studie	Fallmeldungen gesamt	Darunter aus Labor	% Labor von gesamt	Darunter aus Klinik	% Klinik von gesamt
Pneumokokken	2932	2465	84%	1474	50%
Haemophilus influenzae	291	254	87%	158	54%

wenn es meldende Sentinelärzte in der Ausbreitsregion gibt; Unterbewertung, wenn es in der entsprechenden Region keine meldenden Ärzte gibt). Da praktische Ärzte im Sentinel deutlich weniger vertreten sind als Pädiater, werden Masern bei Erwachsenen kaum erfasst.

Die dem Meldesystem zugrunde liegende klinische Falldefinition ist für exanthematische Erkrankungen mit Fieber sensitiv. Die Mehrzahl der Fallmeldungen beruhte daher allein auf dem klinischen Masernverdacht. Um eine Aussage über den Anteil wirklicher Masern bei den nicht im Labor überprüften Fällen zu treffen, wurde ein Prädiktionsmodell auf der Basis der laborkontrollierten Fälle entwickelt und validiert, das jedoch nur eine befriedigende Vorhersagegüte besaß [18]. Im zeitlichen Verlauf des Sentinels nahmen bei zurückgehenden Fallzahlen sowohl die Spezifität der Erfassung (es wurden andere exanthematische Erkrankungen als Masern gemeldet) als auch die Möglichkeit des Systems, Fälle überhaupt zu erfassen (Melderichte ist für wenig Fälle zu gering) ab. Die **Abb. 2** zeigt den saisonalen Verlauf von Masernerkrankungen, wie er sich sowohl nach Sentinel- als auch nach IfSG-Meldungen darstellt. Mit Rückgang der Erkrankungshäufigkeit lassen sich saisonale Schwankungen aus den Sentineldaten nicht mehr abbilden. Zudem nimmt der Aussagewert der Einzelmeldungen über das Gesamtgeschehen ab.

Die Ergebnisse aus dem laborgestützten Masernsentinel stellen somit in idealer Weise eine Ergänzung der Surveillance-daten aus anderen Quellen (Masernmeldepflicht nach IfSG seit 2001, Impfratenübermittlung zum Schuleingang nach IfSG, Krankenhausdiagnostik) dar. Der große Vorteil dieses Sentinels besteht in

der Unterstützung durch das NRZ MMR. Für die teilnehmenden Ärzte bietet sie die Möglichkeit der Befundabklärung. Nur mithilfe des Labors und einer über die Routine hinausgehenden Diagnostik (molekulargenetische Untersuchungen) können epidemiologisch wichtige Parameter und Aussagen, wie z. B. über die Bestätigungsrate, Herkunft und Ausbreitung von Virustypen, getroffen werden.

Bisher sind verlässliche Informationen zur Untersuchungs- und Bestätigungsrate, zum Krankheitsverlauf und zur Impfanamnese nur über das Sentinel verfügbar. Diese Daten sind für die Einschätzung des erreichten Standes bei der Maserneliminierung als erklärtem Gesundheitsziel von großer Bedeutung. Die Maserneliminierung erfordert nicht nur hohe Impfraten, sondern darüber hinaus auch die Erfolgskontrolle durch eine geeignete Surveillance [19].

Aufgrund der positiven Erfahrungen wurde die Nutzung dieses Sentinels auch für andere impfpräventable Krankheiten angeregt. Im Vordergrund stehen hier die Varizellen, um die Einführung der diesbezüglichen allgemeinen Impfeempfehlung durch eine entsprechende Surveillance zu begleiten. So soll die Häufigkeit der Erkrankung beobachtet werden, um mögliche Auswirkungen der Impfeempfehlung auf die Anzahl der Erkrankungsfälle sowie auf die Altersverteilung, die Fälle trotz Impfung usw. feststellen zu können.

### 3. Beispiel: Sentinel zu invasiven bakteriellen Infektionen im Kindesalter

Seit 1997 ist das RKI gemeinsam mit der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) an der Erfassung ausgewählter invasiver bak-

terieller Erkrankungen im Kindesalter beteiligt. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Sentinels werden hier nicht häufige Erkrankungen stichprobenartig erfasst, sondern seltene Ereignisse vollständig erhoben (Totalerhebung). Entsprechend unterscheidet sich das Vorgehen. Anstelle einer Stichprobe meldender Einrichtungen sind alle relevanten Kliniken und Laboratorien einbezogen. Nach einer einheitlichen Falldefinition werden parallel und unabhängig sowohl in den Kinderkliniken (durch die ESPED) als auch in den sie versorgenden mikrobiologischen Laboratorien (durch das RKI) entsprechende Befunde monatlich aktiv abgefragt. Es wird zudem die Teilnahme der Meldestellen („Nullmeldung“) erfasst.

Gegenstand der Erhebung sind unter anderem invasive Pneumokokken-erkrankungen (seit 1997) und invasive Erkrankungen durch Haemophilus influenzae (seit 1998). Die Falldefinition ist durch den Nachweis des entsprechenden Keimes mittels Anzucht aus normalerweise sterilem Probenmaterial von Patienten im Alter von <16 Jahre erfüllt. Da invasive Erkrankungen im Kindesalter in der Regel immer zur Einweisung in die Klinik führen, ist die Zielgruppe vollständig erfassbar und der Bezug auf die Gesamtbevölkerung gegeben (kein Nennerproblem!). In beiden Studien wird die Laborsurveillance durch die Einbeziehung von Referenzlaboren unterstützt. Zuständig sind das NRZ für Streptokokken in Aachen und das Konsiliarlabor für Haemophilus influenzae in Mainz. Die Laborärzte werden gebeten, entsprechende Patientenisolat an diese beiden Zentren zur Kapseltypisierung, die nicht zur Routinediagnostik in den Laboren zählt, einzusenden. Bei gleichem Vorgehen unterscheiden sich diese beiden Sentinelansätze von den oben geschilderten durch ihre Zielstellung im Hinblick auf die Implementation und Bewertung von Impfeempfehlungen.

**Pneumokokkenstudie.** Die Pneumokokkenstudie begann vor der Zulassung eines neuen Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes für die Impfung von Kleinkindern. Ziel war zunächst die Bestimmung der Krankheitslast durch invasive Pneumokokkeninfektionen bei Kindern

(altersspezifische Inzidenzen, Folgeschäden, Sterblichkeit), die Ermittlung von Risikogruppen sowie die Kapseltypenverteilung in Relation zur Abdeckung durch den Impfstoff. Die publizierten Daten [20, 21] bildeten zusammen mit anderen Daten die Grundlage für die Indikationsempfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) zur Impfung mit dem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff für Kinder unter 2 Jahre. Nach dieser Entscheidung ging es um die weitere Beobachtung der epidemiologischen Situation. Beantwortet werden sollte die Frage, ob die Indikationsimpfungen Auswirkungen auf die Inzidenz und Kapseltypenverteilung (Shiftphänomene) zeigen oder ob es Impfdurchbrüche gibt. Seit Mitte 2003 ist die Befragung in den Kliniken auf die Erfassung von invasiven Pneumokokkenkrankungen bei geimpften Kindern beschränkt, die Laborerhebung läuft hingegen uneingeschränkt weiter.

**Haemophilusstudie.** Die Haemophilusstudie diente von Anfang an zur Überprüfung der Umsetzung und Wirksamkeit der allgemeinen Empfehlung zur Hib-Impfung und speziell der Wirksamkeit von Kombinationsimpfstoffen mit Hib-Komponente. Daher sind die Fallzahlen und altersspezifischen Inzidenzen, die genaue Impfanamnese und der Kapseltyp die wesentlichen zu ermittelnden Größen. Kombinationsimpfstoffe kamen seit Mitte der 90er-Jahre in Deutschland immer stärker zum Einsatz. Sie sind von der STIKO auch ausdrücklich empfohlen, um die Anzahl der Injektionen im Säuglingsalter gering zu halten. Klinische Studien hatten eine geringere Immunogenität der Hib-Komponente im Vergleich zum Monoimpfstoff vermuten lassen, sodass die Frage der Effektivität von Kombinationsimpfstoffen mit Hib-Komponente im Vordergrund stand. Diese Frage erhielt im Studienverlauf noch eine besondere Relevanz, da nicht nur neue Impfstoffe mit zusätzlichen Konjugierungen (von 4- bis 5- zu 6-valentem Impfstoff) eingeführt wurden, sondern in Großbritannien und den Niederlanden ein Inzidenzanstieg bzw. in Großbritannien Impfdurchbrüche beobachtet wurden [22, 23]. Die in der deutschen Studie erhobenen Daten zeigten aber keinen Inzidenzanstieg über die Zeit und er-

gaben auch keinen Hinweis auf eine Verschiebung bei den Kapseltypen. Sie belegen vielmehr (zusammen mit erhobenen Durchimpfungsraten) die hohe Wirksamkeit der Hib-Impfung auch als Kombinationsimpfung [24].

Sowohl die Pneumokokken- als auch die Haemophilusstudie waren zunächst die einzige Informationsquelle zur Ermittlung epidemiologischer Parameter dieser Erkrankungen in Deutschland. Der Nachweis invasiver Haemophilus-influenzae-Infektionen wurde im Jahr 2001 nach § 7 IfSG meldepflichtig. Die Angaben zum Impfstatus und zum Kapseltyp aus dieser Quelle sind jedoch unvollständig, zumal die Typisierung keine Standardlaboruntersuchung ist, sodass die IfSG-Daten keine Aussagen über durch Impfungen vermeidbare Infektionen ermöglichen.

In beiden Studien steht die Inzidenzschätzung im Mittelpunkt. Da es sich um eine Vollerfassung von seltenen Ereignissen handelt, spielt die Vollständigkeit eine besondere Rolle („Zählerproblem“). Um diese zu gewährleisten, ist die wichtigste Voraussetzung zunächst die Einbeziehung aller Kliniken, in denen Kinder mit entsprechenden Erkrankungen betreut werden. Mit der Nutzung einer zweiten Meldequelle, d. h. aller Labore, die die Diagnostik für diese Kliniken betreiben, konnte von einer insgesamt hohen Vollständigkeit ausgegangen werden. Es bestand nach Abgleich und Linking der Daten aus beiden Quellen zudem die Möglichkeit der gegenseitigen Validierung der Meldungen. Auch konnten die Fallzahlen mittels Capture-recapture-Analyse hochgerechnet werden. Dabei hat sich gezeigt, dass trotz hoher Akzeptanz beider Meldesysteme (Rücksenderaten der Kliniken und Labore jeweils ~95%) durch die Labore mehr Meldungen erbracht werden (ca. 84–87%) als durch die Kliniken (ca. 50–54%) (■ **Tabelle 1**).

Da über die Labore außerdem der direkte Zugriff auf Untersuchungsmaterial möglich ist und damit in den Referenzzentren weitergehende Analysen durchgeführt werden können, ist das Laborsentinel für die Erfassung wesentlicher epidemiologischer Parameter (Häufigkeit, Inzidenz, Alter, Region, Erregertypen) ausreichend. Für weitergehende Fragestellungen, die für die Inhalte von Indikationsimpfempfehlungen von Bedeutung sind

(Risikogruppen, Krankheitsverlauf und Krankheitsfolgen, Therapieansätze), sind allerdings klinische Angaben notwendig, die über die Labore nicht erfragt werden können. Während die Klinikerhebung, die zusätzlichen Befragungen zur Durchimpfung und Impfanamnese sowie die Referenzdiagnostik in den beiden Zentren zumindest teilweise von Impfstoffherstellern finanziert werden, wird die Datenerhebung über das Laborsentinel ausschließlich durch das RKI getragen.

## Zusammenfassung und Diskussion

Es ist unzweifelhaft, dass die Entwicklung und Umsetzung von Impfstrategien und die Surveillance in einem engen Zusammenhang stehen. Ziel, Gegenstand und Instrumentarium der Surveillance variieren dabei je nach epidemiologischer Situation und der Umsetzungsphase von Impfprogrammen: Interessieren vor der Einführung einer Impfung insbesondere Daten zur Häufigkeit und Verbreitung einer Krankheit sowie die Definition möglicher Zielgruppen, werden nach der breiten Anwendung einer Impfung Daten zur Wirksamkeit von Impfprogrammen benötigt. Sentinels bieten – wie die vorgestellten Beispiele zeigen – in jedem Stadium eine geeignete Möglichkeit, die jeweils erforderlichen Daten zu generieren. ■ **Tabelle 2** fasst die wesentlichen Inhalte, Ziele, Ergebnisse und Probleme der vorgestellten Sentinelsysteme noch einmal zusammen.

Ein „Wachposten“ muss sich mitten im Geschehen aufhalten, um seine Funktion zu erfüllen. Daher gibt es bei allen unterschiedlichen Sentinelansätzen auch eine Gemeinsamkeit: Die Beobachtung von Ereignissen und die Erhebung der Daten erfolgen im Verlauf der gesundheitlichen Betreuung, bei der die Datengenerierung nicht der primäre Zweck ist. Die im Betreuungsprozess anfallenden Informationen werden zusammengeführt und einer spezifischen Bewertung zugänglich gemacht. Damit bieten Sentinels nicht nur eine sehr kostengünstige Möglichkeit der Datenerhebung, die Daten liegen auch zeitnah und zuverlässig vor.

Mögliche Sentinelansätze berücksichtigen alle Akteure der gesundheitlichen

Tabelle 2

**Übersicht über Sentinels zu impfpräventablen Erkrankungen, an denen das RKI beteiligt ist**

Gegenstand	Zielsetzung in Bezug auf Impfen	Wesentliche Merkmale/Ergebnisse	Probleme
<i>Arbeitsgemeinschaft Influenza</i>	Rechtzeitige Information über impfrelevante Aspekte der Saison (z. B. günstigster Impfzeitpunkt, spez. Altersgruppen)	Frühwarnsystem	Bevölkerungsbezug für Inzidenzschätzung („Nennerproblem“)
1. Praxis-Sentinel: ARE-Erfassung	Impfstoffzusammensetzung für die nächste Saison	Stabiles Meldernetzwerk	Saisonal sehr arbeitsintensiv
2. NRZ: virolog. Untersuchung von ILI (Abstriche durch Ärzte aus Praxis-Sentinel)	Förderung der Akzeptanz und Impfbereitschaft bei Ärzten und Patienten	Trendbeobachtung  Häufigkeit, Alters- und regionale Verteilung  Indizes über Ausprägung/Stärke der jeweiligen Influenza-Saison  Internationaler Vergleich  Beteiligung an internat. Netzwerken	Finanzierung der Datenerhebung (private-public-partnership mit Impfstoffherstellern)  Einzige Quelle für impfrelevante Daten zur Influenza
<i>Arbeitsgemeinschaft Masern</i>	Erfolgskontrolle der Umsetzung bestehender Impfempfehlungen	Stabiles Meldernetzwerk	Bevölkerungsbezug für Inzidenzschätzung („Nennerproblem“, Ausbrüche)
Laborgestütztes Praxis-Sentinel zur Erfassung von Masernfällen	Überprüfung von Impfstrategien  Förderung der Akzeptanz der Masernimpfung und der Impfbereitschaft bei Ärzten und Eltern  Einschätzung des erreichten Standes der Maserneliminierung als erklärtem Gesundheitsziel	Trendbeobachtung (Häufigkeit, Alters- und regionale Verteilung)  Laborergebnisse (Bestätigungsrate, Genotypenverteilung) als Parameter für Stand der Maserneliminierung  Informationen über Krankheitsverlauf und Impfstatus als Argumentationshilfen für das Impfen	Bei zurückgehenden Fallzahlen:  Rückgang von Spezifität und Sensitivität der Meldungen  Finanzierung der Datenerhebung (private-public-partnership mit Impfstoffherstellern)  Sentinel als derzeit einzige Quelle für systematische Laboruntersuchungen
<i>Laborsentinel</i>	Basisdaten für Impfempfehlung	Totalerhebung parallel in Kliniken und Laboratorien unter Einbeziehung von Referenzlaboren	Laborerhebung allein für Erfassung klinischer Angaben nicht ausreichend
Zu bakteriellen Infektionen im Kindesalter	Erfolgskontrolle der Umsetzung bestehender Impfempfehlungen	Hohe Vollständigkeit	Ergänzende Labordiagnostik ist kostenintensiv (Industriesponsoring)
1. Invasive Pneumokokkeninfektionen	Überprüfung von Impfstrategien	Ermittelte Parameter: Inzidenz, Kapseltypenverteilung, Krankheitslast, Anamnese (Klinik und Impfanamnese) der Erkrankten	Einzige Quelle für entsprechende impfrelevante Daten bei Kindern
2. Invasive Infektionen durch Haemophilus influenzae	Wirksamkeit (efficacy) der Hib-Impfung	Internat. Vergleich und Beteiligung an internat. Netzwerken	

ARE akute respiratorische Erkrankungen, NRZ Nationales Referenzzentrum, ILI Influenza-ähnliche Symptome.

Vorsorge und Versorgungseinrichtungen, d. h. sowohl Personen und Einrichtungen, die Leistungen der Gesundheitsbetreuung anbieten, als auch die Personen, die diese in Anspruch nehmen. Beim einrichtungsbezogenen Ansatz berichten ausgewählte Arztpraxen, Krankenhäuser und Laboratorien über definierte Ereignisse

(Arztkonsultationen bei bestimmten Erkrankungen, diagnostische Leistungen und Befunde, Therapien usw.). Diese liefern Informationen über die Häufigkeit, die Verteilung und die Ausbreitung (räumlich und zeitlich) von Erkrankungen oder von Krankheitserregern. Stichproben von Meldern sind insbesondere bei häufigen

Erkrankungen angezeigt, da hier die Erfassung jedes Einzelfalles ein Meldesystem überfordern würde. Problematisch ist in diesem Fall allerdings die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung. Bei stabilen und wohl verteilten Messstellen sind jedoch grundsätzliche Aussagen über Häu-

figkeiten, Verteilungen und Trends möglich.

### ► Das Beispiel der Sentinel-Surveillance verdeutlicht, dass sich Epidemiologie und Labordiagnostik in der Zusammenführung und Bewertung von Informationen sehr gut ergänzen

Seltene Erkrankungen erfordern eine Totalerhebung. Soll diese über ein Sentinel erfolgen, muss durch die Wahl der Meldestellen und eine entsprechende Falldefinition gesichert werden, dass dort auch alle relevanten Fälle zu finden sind.

Im populationsbezogenen Sentinelansatz werden die bei Routineuntersuchungen bestimmter Bevölkerungsgruppen (Schwangere, Blutspender, Rekruten, Schulanfänger oder Neugeborene) anfallenden infektionsepidemiologisch relevanten Informationen zusammengeführt und bewertet. Ein solcher Ansatz ist z. B. für die Ermittlung von Durchimpfungsraten in bestimmten Kohorten besonders geeignet und wird insofern auch für die Erarbeitung und Überprüfung von Impfstrategien und Impfpfehlungen genutzt. An dieser Stelle wird auf eine ausführliche Erläuterung von Sentinelpopulationen verzichtet und diesbezüglich auf den Beitrag von S. Reiter im vorliegenden Heft verwiesen, in dem Sentinelkohorten, wie z. B. Kinder zum Zeitpunkt der Einschulung, im Zusammenhang mit der Ermittlung von Impfdaten beschrieben werden.

Die Erfassung und Bewertung der routinemäßig anfallenden Daten (durch geeignete Abfragen, Meldebögen usw.) kann bei Sentinelerhebungen durch zusätzliche Untersuchungen, z. B. an vorhandenen Patientenproben, ergänzt werden. Durch Nutzung bereits bestehender infrastruktureller Voraussetzungen (Meldelogs, Referenzlaboratorien) können über die Routine hinausgehende Untersuchungen wie spezielle Erregernachweise, Genotypisierungen, Kapseltypbestimmungen durchgeführt werden. Diese besitzen einen erheblichen zusätzlichen Aussagewert. Das Beispiel der Sentinel-Surveillance verdeutlicht damit sehr gut, wie sich Epidemiologie und Labordiagnostik in der Zusammenführung und Bewertung von Informationen ergänzen. Auf diese Weise werden

wesentliche Entscheidungsgrundlagen für Impfpfehlungen bzw. für die Kontrolle von Impferfolgen geschaffen.

Durch das IfSG werden Sentinels in ihrer Bedeutung zwar hervorgehoben, die strukturellen und finanziellen Gegebenheiten lassen derzeit aber wenig Spielraum für die inhaltliche Gestaltung. Die beschriebenen, mit RKI-Beteiligung durchgeführten Sentinels beruhen eher auf einer öffentlich-privaten Partnerschaft. So werden z. B. bei den Praxissentinels die sehr kostenintensiven Laboruntersuchungen durch die NRZ am RKI durchgeführt, die Datenerhebung jedoch beim DGK. Umgekehrt erfolgt die Datenerhebung beim Laborsentinel auf Kosten und durch das RKI, die Laboruntersuchungen in den beiden Referenzlaboren werden aber durch industrielle Fördergelder mitgetragen. Wünschenswert wäre hier ein Gesamtkonzept, das Strukturen schafft und die begrenzt vorhandenen Ressourcen bündelt, um inhaltliche und organisatorische Fragen künftiger Sentinels, die Entscheidungsgrundlagen für Impfstrategien und damit für wesentliche gesundheitspolitische Entscheidungen liefern, nachhaltig zu regeln.

### Korrespondierender Autor

**Dr. A. Siedler**

Abt. für Infektionsepidemiologie/  
FG Respiratorische Erkrankungen  
und Impfprävention,  
Robert Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin  
E-Mail: siedlera@rki.de

### Literatur

1. Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT et al. (2002) Incidence and risk factors for acute Hepatitis B in the United States, 1982–1998: implications for vaccination programs. *JID* 185: 713–719
2. Mary M, Garnerin P, Roure C et al. (1992) Six years of public health surveillance of measles in France. *Int J Epidemiol* 21: 163–168
3. Massari V, Maison P, Desenclos JC, Flahault A (1998) Six years of sentinel surveillance of hepatitis B in general practice in France. *Eur J Epidemiol* 14: 765–767
4. Deguen S, Phong Chau N, Flahault A (1998) Epidemiology of chickenpox in France (1991–1995). *J Epidemiol Community Health* 52 [Suppl 1]:46S–49S
5. Matter HC, Cloetta J, Zimmermann H (1995) The sentinella reporting system in Switzerland exemplified by pertussis monitoring from 1991 to 1993. Sentinel work group (Artikel in Deutsch). *Schweiz Rundsch Med Prax.* 84: 690–697

6. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG). In: Gesetz zur Neuordnung Seuchenrechtlicher Vorschriften (SeuchRNeuG). BGBl., Teil I, Nr. 33 vom 25.7.2000: 1045–1078
7. <http://www.influenza.rki.de/agi>
8. Epidemiologisches Bulletin des RKI: <http://www.rki.de/INFEKT/EPIDULL/EPI.HTM>
9. Uphoff H, Cohen JM (2002) Some aspects regarding the interpretation of influenza surveillance data. *Med Microbiol Immunol* 191: 145–149
10. Epidemiologisches Bulletin des RKI 49/2000: 387–390; 14/2001: 98–100; 39/2001: 295–298; 32/2002: 269–273
11. Siedler A, Hermann M, Schmitt HJ, von Kries R (2002) Consequences of delayed measles vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 21: 826–830
12. Tischer A, Siedler A, Santibanez S et al. (2002) Sind Masern in Deutschland noch ein Problem? *Monatsschr Kinderheilkd* 150: 1077–1086
13. Siedler A (2002) Masern-Epidemie in Coburg. Warum es dazu kommen konnte. *Kinderärztliche Praxis [Sonderheft Impfen]*: 13–14
14. Tischer A, Siedler A (2002) Elimination der Masern auch in Deutschland – was ist erreicht, was bleibt zu tun? *Impfdialog* 2: 53–60
15. Santibanez S, Tischer A, Heider A et al. (2002) Rapid replacement of endemic measles virus genotypes. *J Gen Virol* 83: 2699–2708
16. Tischer A, Santibanez S, Siedler A et al. (2004) Laboratory investigations are indispensable to monitor the progress of measles elimination – results of the German Measles Sentinel 1999–2003. *JCV* (in press)
17. Schlaud M (1999) Comparison and Harmonisation of Denominator Data for Primary Health Care Research in Countries of the European Community (the European Denominator Project). *Biomed Health Res* 35: 129
18. Schlaud M, Siedler A, Tischer A et al. (2004) Schätzung der Diagnose-Validität klinischer Masernmeldungen über ein Prädiktionsmodell. DAE-Kongress in Heidelberg (Poster)
19. WHO (2003) Surveillance guidelines for measles and congenital rubella infection in the WHO European region. WHO Europe
20. von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR (2000) Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by Pneumococcal conjugate vaccines. *CID* 31: 482–487
21. von Kries R, Hermann M, Al-Lahham A et al. (2002) Will the 7-valent pneumococcal vaccine have a similar impact on all invasive pneumococcal infections in children in Germany as in the Kaiser Permanente Trial? *Eur J Pediatr* 161:S140–S143
22. McVernon J, Andrews N, Slack MPE, Ramsay ME (2003) Risk of vaccine failure after Haemophilus influenzae type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet* 361: 1521–1523
23. Rijkers GT, Vermeer de Boldt PE, Spanjaard L et al. (2003) Return of Haemophilus influenzae type b infections. *Lancet* 361: 1563–1564
24. Schmitt HJ, von Kries R, Hassenpflug B et al. (2001) Haemophilus influenzae type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/H. influenzae type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 20: 767–774