

**POL-Kurs**

**Einführung in die**

**Infektionsepidemiologie**

- Grundbegriffe und praktische Übungen -

*IMISE Leipzig, Juni 2018*

*Holger Bogatsch, Dr. Peter Ahnert*

Download dieser Folien:

**www.imise.uni-leipzig.de**

Home | Suche | Inhaltsübersicht | Kontakt | Impressum

UNIVERSITÄT LEIPZIG

# imise.

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE INFORMATIK, STATISTIK UND EPIDEMIOLOGIE

English Website

> Home > Lehre > Humanmedizin > **Aktuelles Semester**

**Aktuelles**

---

**Institut**

---

**Forschung**

---

**Lehre**

Medizinische Informatik

Humanmedizin

▶ **Aktuelles Semester**

▶ Vergangene Semester

▶ Vorstellung der Lehrveranstaltungen

▶ Ansprechpartner

Bioinformatik

Sportwissenschaft

PC-Pool

Infos für Schüler

---

**Beratung**

---

**Weiterbildung**

---

**Publikationen**

---

**Links**

---

**Intern**

---

## Aktuelles Semester

**Dieser Abschnitt enthält eine Übersicht der angebotenen Lehrveranstaltungen, alle wichtigen Termine sowie weitere organisatorische Hinweise zum Ablauf des Sommersemesters 2010.**

### Ansprechpartner

**Bettina Hentschel**  
Sprechzeit: dienstags 16.00 Uhr bis 18.00 Uhr im Raum 241, Härtelstraße 16-18, oder nach persönlicher Vereinbarung

### Lehrveranstaltungen

Der Querschnittsbereich I "Epidemiologie, medizinische Biometrie und medizinische Informatik" wird wieder im Wintersemester 2010/11 angeboten. Über Neuigkeiten informieren wie Sie hier rechtzeitig.

### POL-Kurs

Letzte Änderung: 01.04.2010 Redakteur: Bettina Hentschel



## **Einführung**

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

## **"Praktischer Teil" - Modellsimulationen**

- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern

## **Schlusswort**

- Wie gefährlich ist Impfen?

“Wofür nützt mir dieses Wissen?”

Um zu verstehen, ...

- wie **Impfpläne** entwickelt werden.
- warum **Impfprogramme** nur sinnvoll sind, wenn sie konsequent durchgeführt werden.
- warum es die **Meldepflicht** gibt.
- Um Medienberichte **kritisch** bewerten zu können.
- Für ein Verständnis der **Ausbreitungsdynamik** von Infektionen wie AIDS, SARS, Neue Grippe, Ebola etc zu entwickeln.
- Zu Verstehen, nach welchen Prinzipien **(Simulations)modelle** entwickelt werden (Medizinische Forschung geht nicht mehr ohne!).
- Für **interessante Jobs** bei Organisationen wie der *WHO* oder *Ärzte ohne Grenzen*.

## Was ist 'Infektionsepidemiologie'?

Infektionskrankheit: durch Erreger oder deren Toxine hervorgerufene Erkrankung.

epi = auf/über, demos = Menschen/Volk, logos = Lehre

### Aspekte:

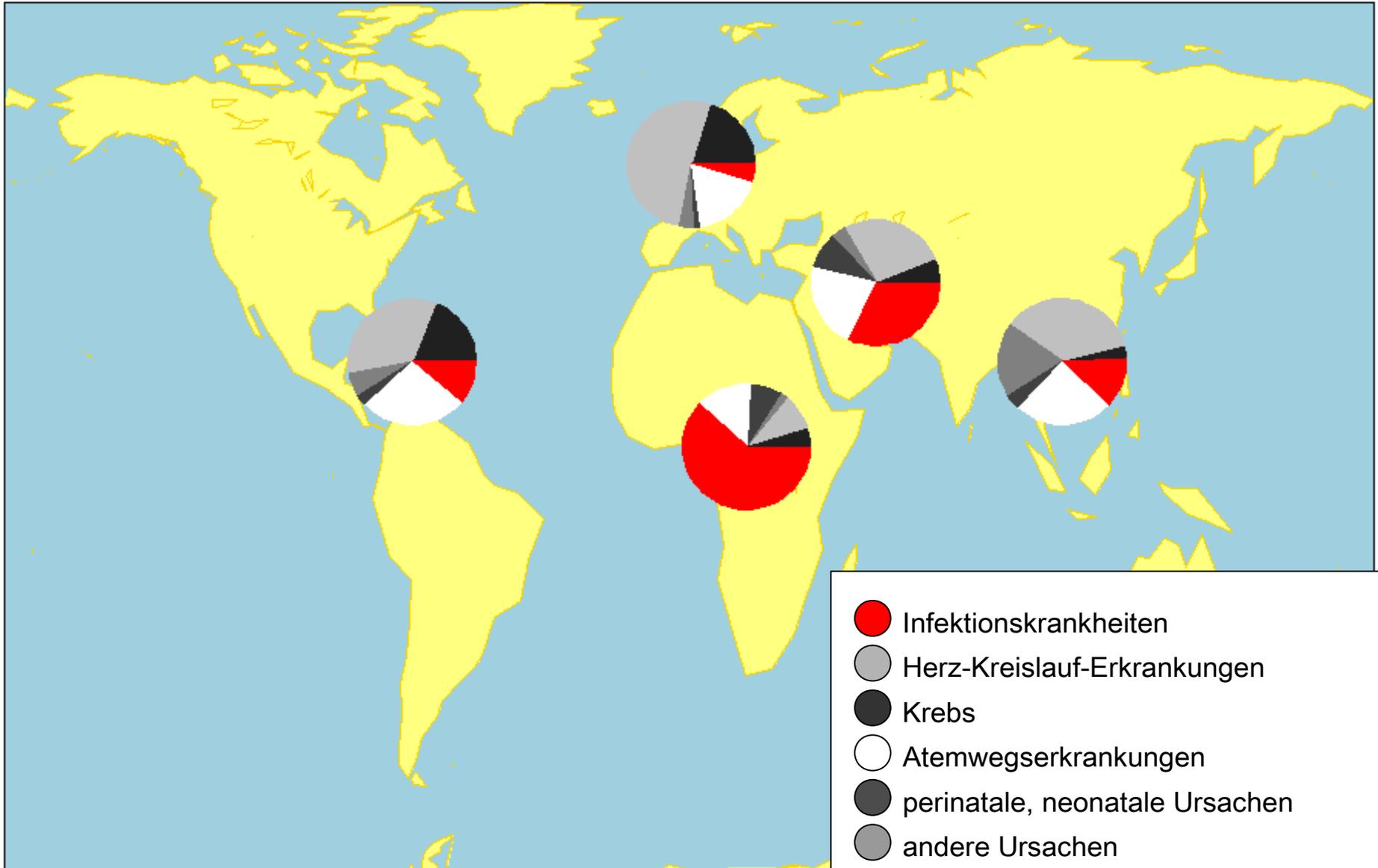
#### Analyse, Beschreibung, Vorhersage von...

- Ausbreitungsdynamik
- Verbreitungswegen
- Übertragungsart
- Risikofaktoren
- protektiven Faktoren
- vulnerablen Bevölkerungsgruppen



### Ziele:

Prävention!  
Intervention!  
Eradikation!?



## Beispiele:

H. pylori



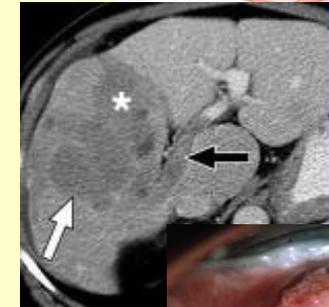
→ Ulcus ventriculi/duodeni



Hepatitis B/C



→ Hepatozelluäres CA



HPV 16/18

→ Zervix-CA

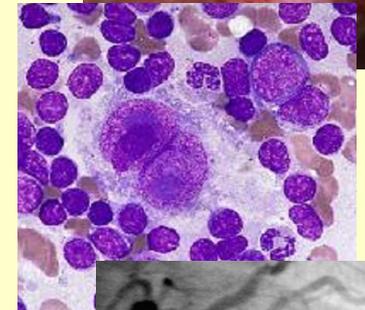


Epstein-Barr-Virus

→ M. Hodgkin, Burkitt-Lymphom

HIV

→ u.a. Kaposi-Sarkom, Burkitt-Lymphom



Campylobacter (jejuni)

→ Guillain-Barré-Syndrom

Chlamydia pneumoniae

→ KHK, Arteriosklerose





**Epidemie:** zeitliche und örtliche Häufung einer Infektionskrankheit innerhalb einer Population...



## Beispiele aus Deutschland

### 2013

- Masern (n=1769)

### 2007

- Hantavirus (n=1687)
- Norovirus (n>200.000)

### 2006

- Masern (NRW) (n>1100)

### 2005

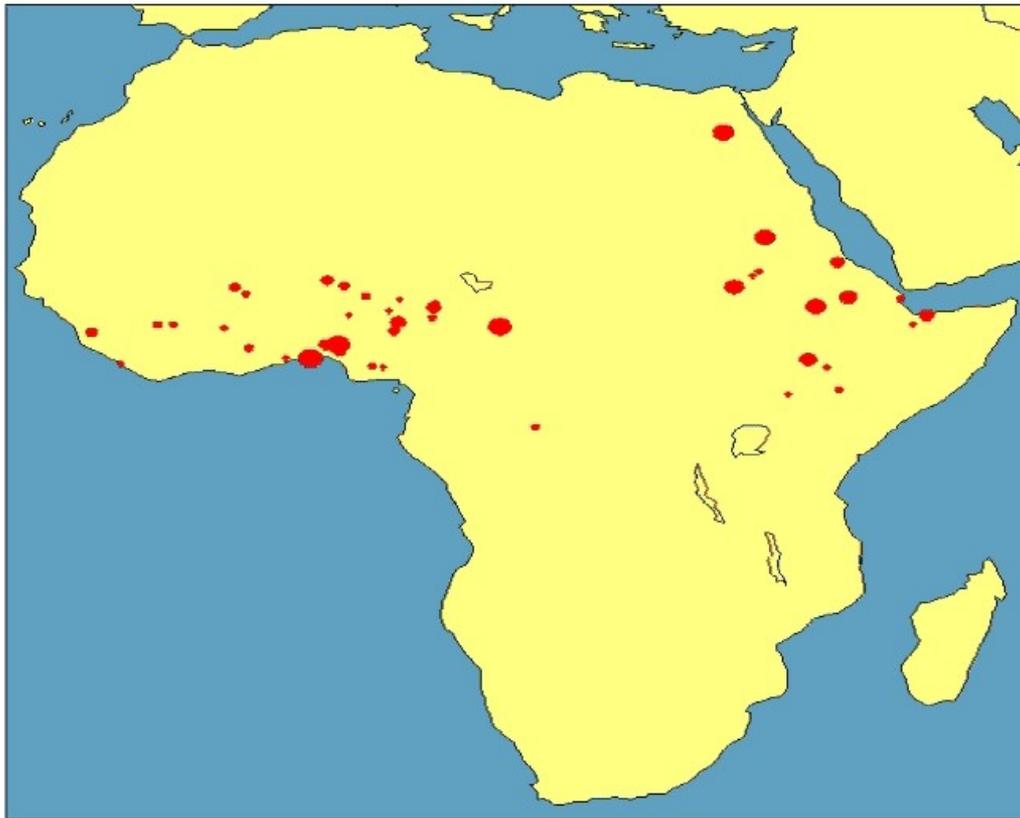
- Masern (Hessen) (n=223, bis Mai)
- Masern (Bayern) (n=279, bis Juli)

# Masern in Deutschland

	2012	2013	2014	2015
<b>Baden-Württemberg</b>	<b>20</b>	<b>64</b>	<b>12</b>	<b>111</b>
<b>Bayern</b>	<b>70</b>	<b>783</b>	<b>114</b>	<b>164</b>
<b>Berlin</b>	<b>18</b>	<b>492</b>	<b>135</b>	<b>1243</b>
<b>Brandenburg</b>	<b>0</b>	<b>59</b>	<b>12</b>	<b>103</b>
<b>Bremen</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>Hamburg</b>	<b>6</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>87</b>
<b>Hessen</b>	<b>18</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>64</b>
<b>Mecklenburg-Vorpommern</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>16</b>
<b>Niedersachsen</b>	<b>7</b>	<b>26</b>	<b>7</b>	<b>51</b>
<b>Nordrhein-Westfalen</b>	<b>18</b>	<b>128</b>	<b>59</b>	<b>70</b>
<b>Rheinland-Pfalz</b>	<b>4</b>	<b>15</b>	<b>8</b>	<b>6</b>
<b>Saarland</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Sachsen</b>	<b>0</b>	<b>56</b>	<b>6</b>	<b>271</b>
<b>Sachsen-Anhalt</b>	<b>0</b>	<b>41</b>	<b>11</b>	<b>71</b>
<b>Schleswig-Holstein</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	<b>41</b>	<b>41</b>
<b>Thüringen</b>	<b>0</b>	<b>50</b>	<b>0</b>	<b>169</b>
<b>Deutschland</b>	<b>165</b>	<b>1769</b>	<b>446</b>	<b>2467</b>

**Quellen:** *Epidemiologisches Bulletin*, 20. Januar 2014 / Nr. 3, Seite 31  
*Epidemiologisches Bulletin*, 19. Januar 2015 / Nr. 3, Seite 23  
*Epidemiologisches Bulletin*, 25. Januar 2016 / Nr. 3, Seite 29

**Endemie:** dauerhaft gehäuftes Auftreten einer Infektionskrankheit in einem begrenzten Gebiet ...



## Beispiele

- Meningokokken-Meningitis südlich der Sahara
- Borreliose: Süddeutschland
- Leishmaniose (viszerale): u.a. in Indien, Bangladesh, Brasilien
- Malaria: u.a. in Tansania, Kenia und Uganda

**Pandemie:** länder- und kontinentübergreifende Ausbreitung einer Infektionskrankheit...



## Beispiele

- AIDS
- SARS (Flugtourismus)
- Spanische Grippe, 1918-1920
- Pest (v.a. 13. - 17. JH, Handelsschiffe aus Asien)

## Eradikation:

- (a) "Ausrottung" eines Erregers
- (b) "Ausrottung" einer Krankheit

**Frage 1:** Warum konnten die Pocken so "leicht" eradiziert werden?

**Frage 2:** Können Masern, Röteln, Herpes zoster, HIV, Pest oder Influenza A eradiziert werden?

## Beispiele



- **Pocken (Variola):** zuletzt 1977 in Äthiopien; weltweite WHO-Impfprogramme
- **Polio:** eradiziert u.a. in Ghana (2006), Somalia (2008); 1341 Fälle in Nigeria Indien & Pakistan (2008). Schweiz: Poliovirus im Trinkwasser (2007)
- **Masern** (WHO-Ziel: 2020)
- **Malaria** (WHO, Ziel: ???)

## Eradikation:

- (a) "Ausrottung" eines Erregers
- (b) "Ausrottung" einer Krankheit

**Frage 1:** Warum konnten die Pocken so 'leicht' eradiziert werden?

**Frage 2:** Können Masern, Röteln, Herpes zoster, HIV, Pest oder Influenza A eradiziert werden?

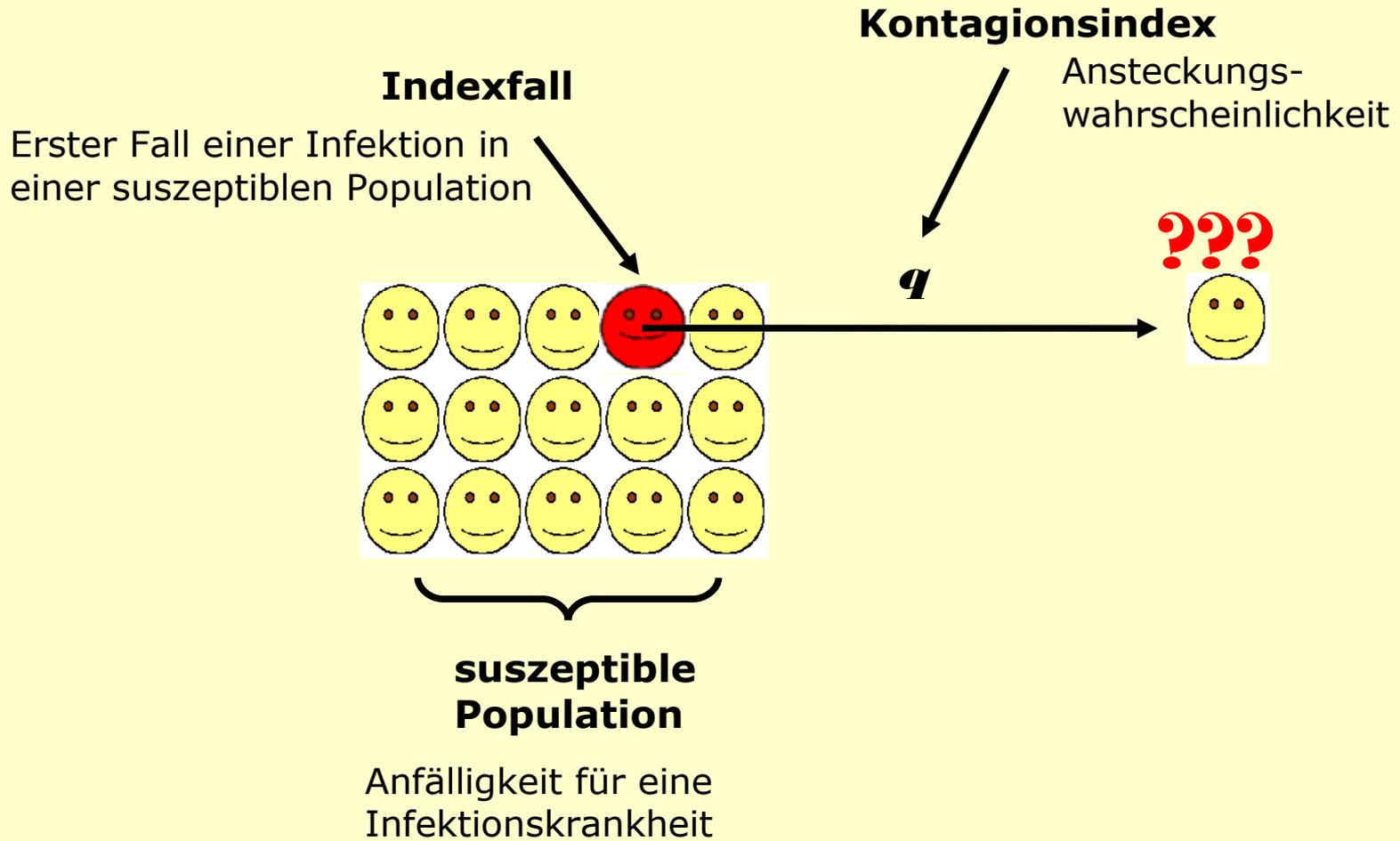


### Antwort 1:

- immer Krankheitsausbruch
  - > keine persistierenden, latenten Infektionen
- (fast) kein Reservoir im Tierreich, keine Vektoren
- virale Antigene unveränderlich
- Impfung -> langanhaltende Immunität

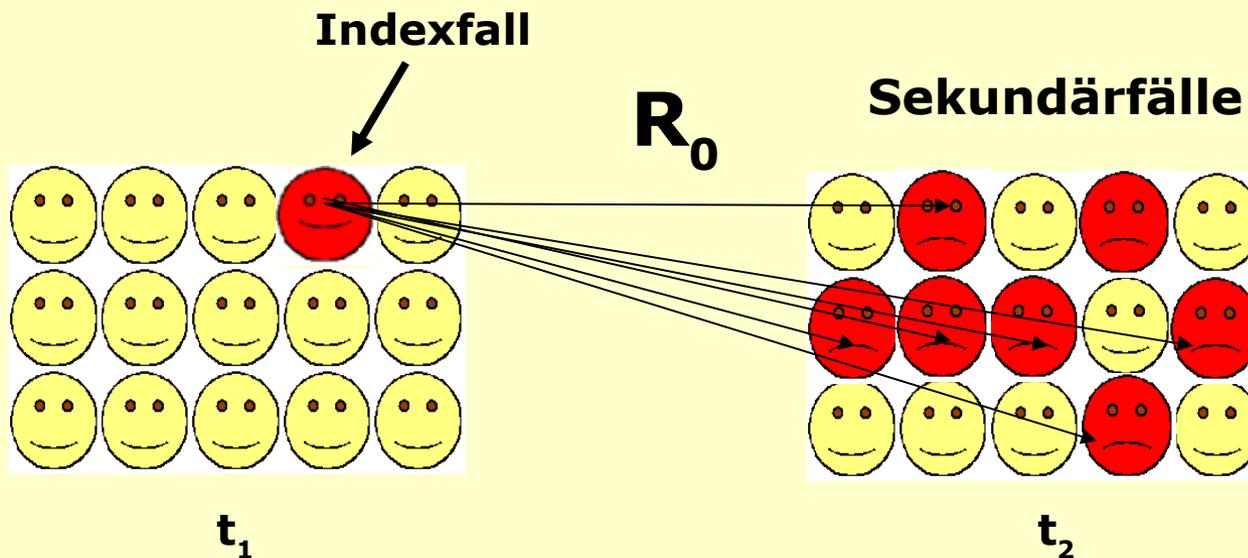
### Antwort 2:

- .....

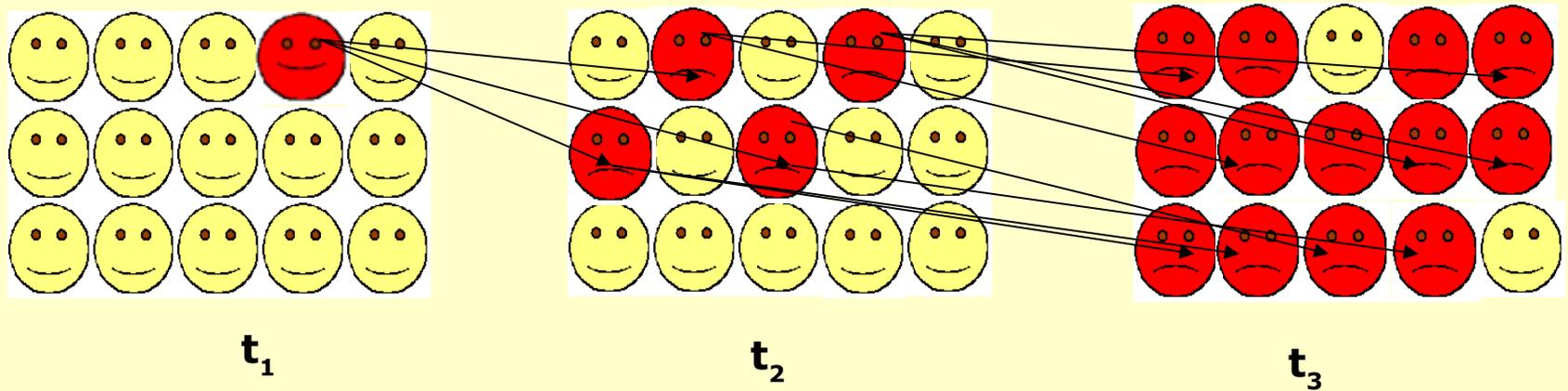


### Basisreproduktionszahl $R_0$

Die mittlere Zahl von Sekundärfällen, die ein Indexfall während seiner gesamten infektiösen Periode in einer Population verursacht.



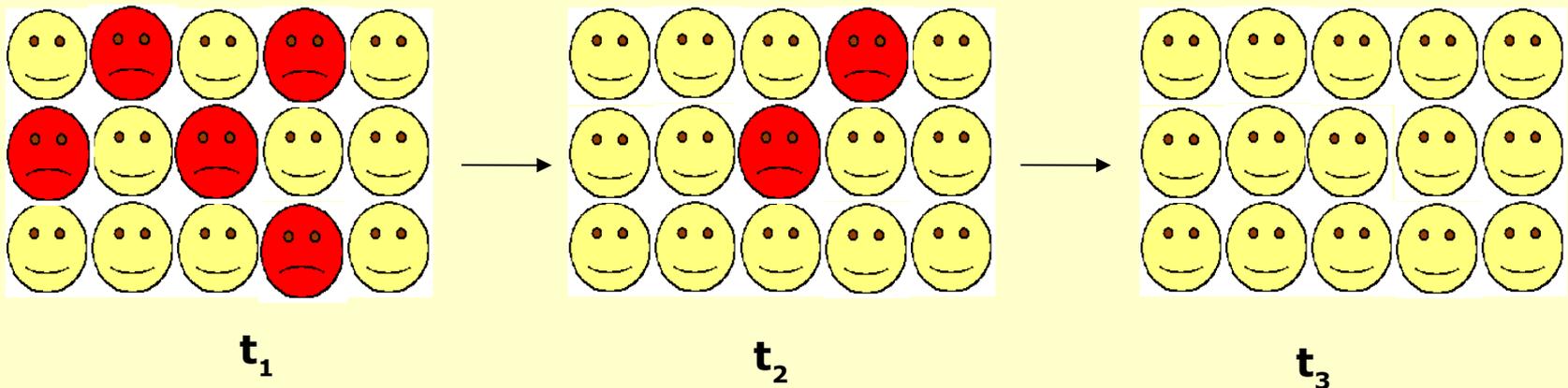
$$R_0 > 1$$



$$R_0 < 1$$

Krankheit	Hauptübertragungsweg	$R_0$
Masern	Luft	12-18
Pertussis	Luft, Tröpfchen	12-17
Diphtherie	Speichel	6-7
Pocken	sozialer Kontakt	5-7
Polio	Fäkal-oral	5-7
Röteln	Luft	5-7
Mumps	Luft	4-7
HIV/AIDS	sexueller Kontakt	2-5
SARS	Luft, Tröpfchen	2-5
Influenza*	Luft, Tröpfchen	2-3

\*1918-1920 (Spanische Grippe)

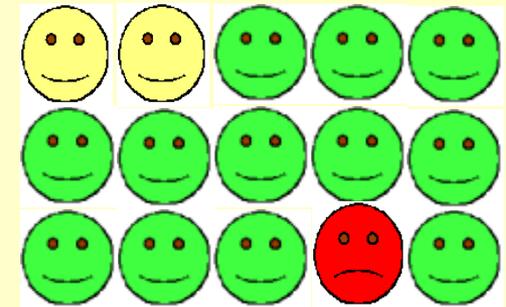
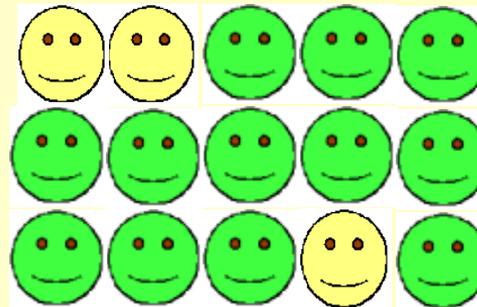
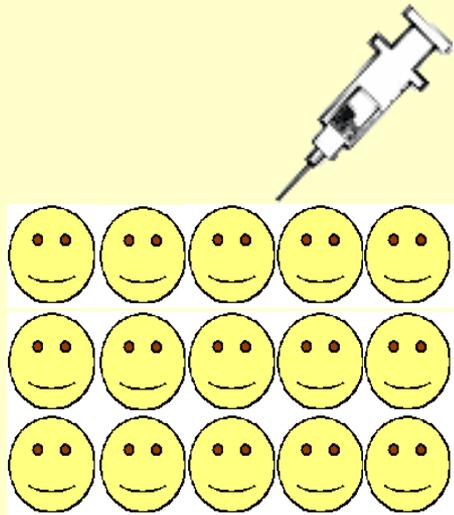


Ziele:

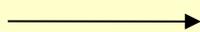
- individuelle Infektionsprophylaxe
- Prävention von Epidemien

Durchimpfungs-  
rate  $p$

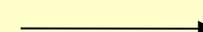
$$= \frac{\text{Green smiley}}{\text{Yellow smiley} + \text{Red smiley} + \text{Green smiley}}$$



**Immunisierung**



**Herd(en)immunität**  
("herd immunity")



**keine Epidemie**



## **Einführung**

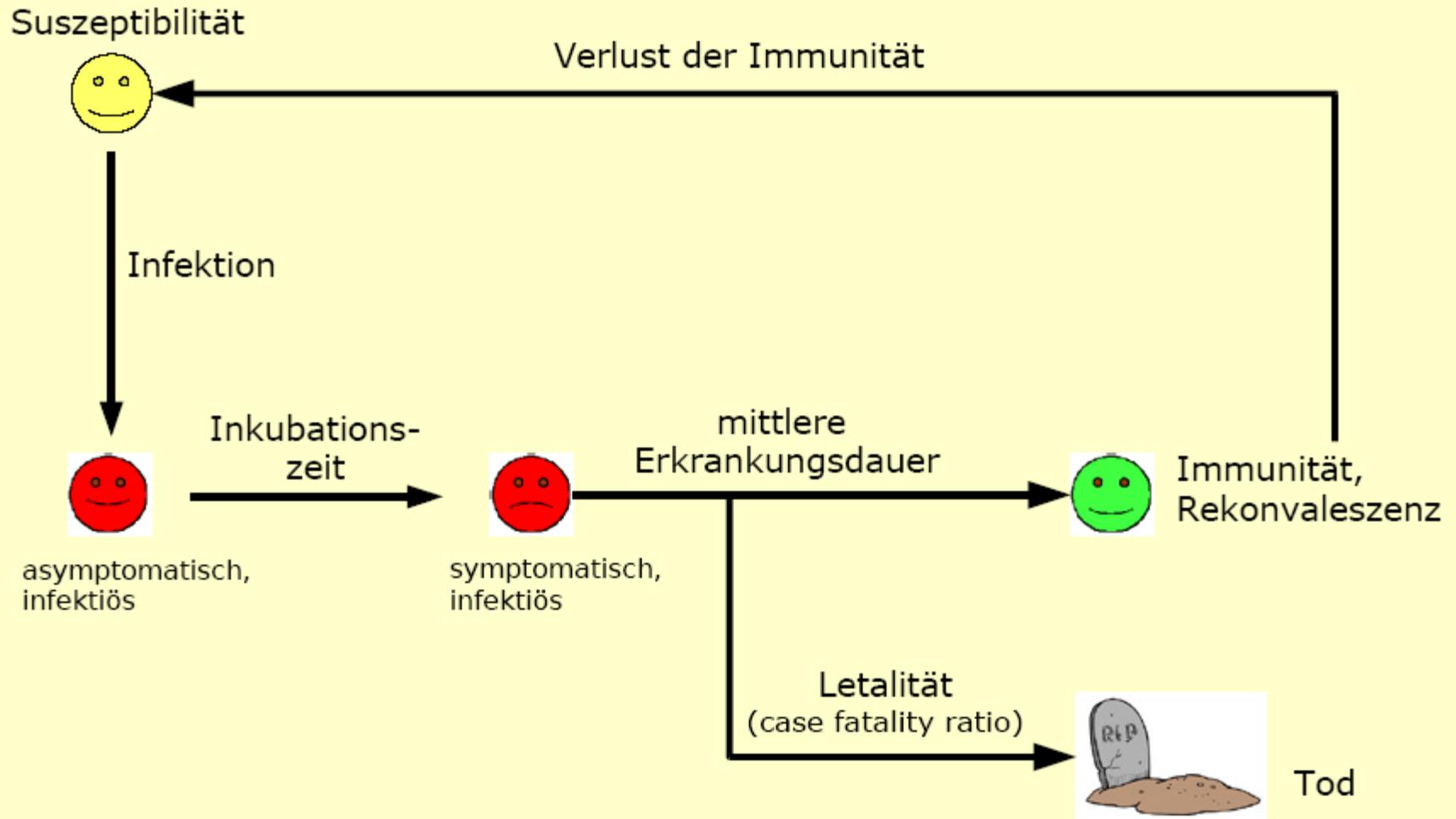
- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

## **"Praktischer Teil" - Modellsimulationen**

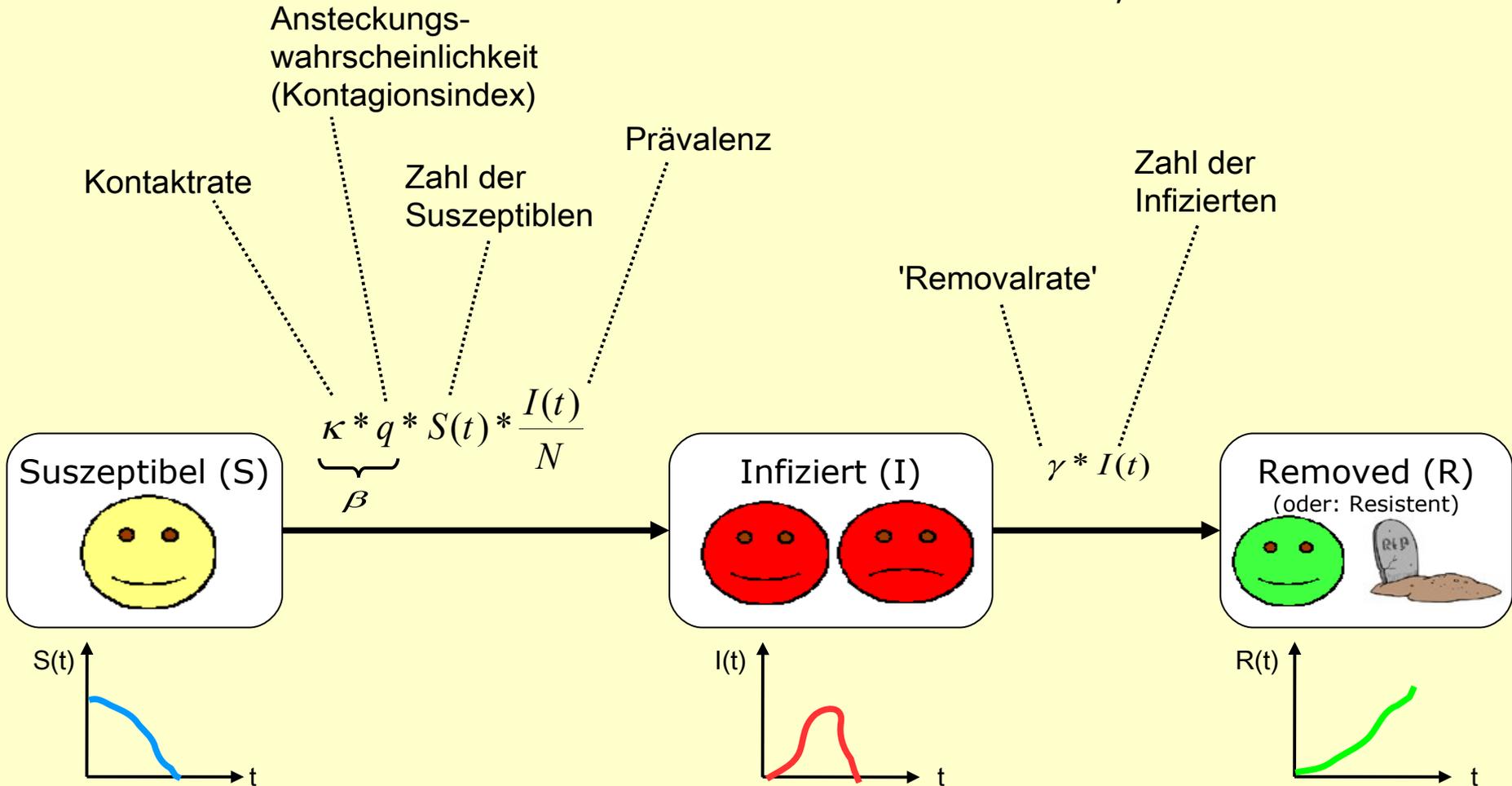
- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern

## **Schlusswort**

- Wie gefährlich ist Impfen?



- Einteilung der Gesamtpopulation (N) in drei "Kompartimente" (S, I, R)
- Berechnung der Kompartimentgrößen mittels Differenzialgleichungen (DGL)
- Kermack and McKendrick, 1927



## **Einführung**

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell



## **"Praktischer Teil" - Modellsimulationen**

- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern

## **Schlusswort**

- Wie gefährlich ist Impfen?

## Praktische Anwendung des SIR-Modells zur Beschreibung eines Epidemieverlaufs:

- Pestepidemie in England, 1665
- Stoffballen aus London, Rattenflöhe
- Dorf Eyam: 350 Einwohner
- William Mompesson isolierte das Dorf
- genaue Aufzeichnungen des Epidemieverlaufs
- nur 82 Überlebende



Zu der Beginn der zweiten Epidemiephase lebten noch 261 Personen, sieben waren bereits erkrankt ...

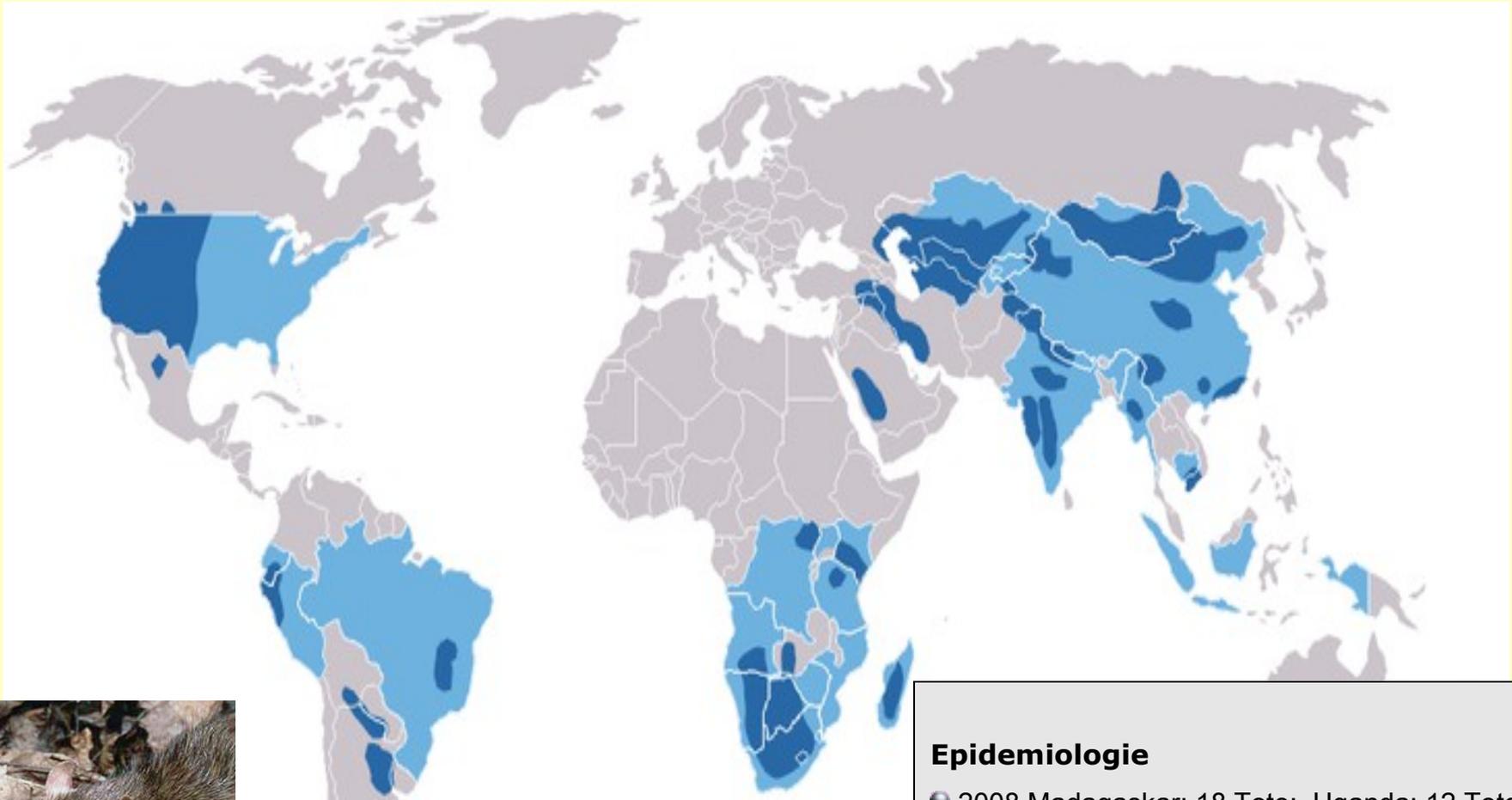


### Daten:

Tage	S	I
0	254	7
16	235	16
31	200	22
46	152	28
62	126	21
78	106	6
94	95	8
123	82	1

## Warum das Beispiel "Pest"?

- einmalig gut dokumentierte Daten
- Eyam war eine komplett isolierte Umgebung
  - Verständnis der idealtypischen Dynamik einer Epidemie
- (nachher gibt's noch aktuellere Beispiele)



## Epidemiologie

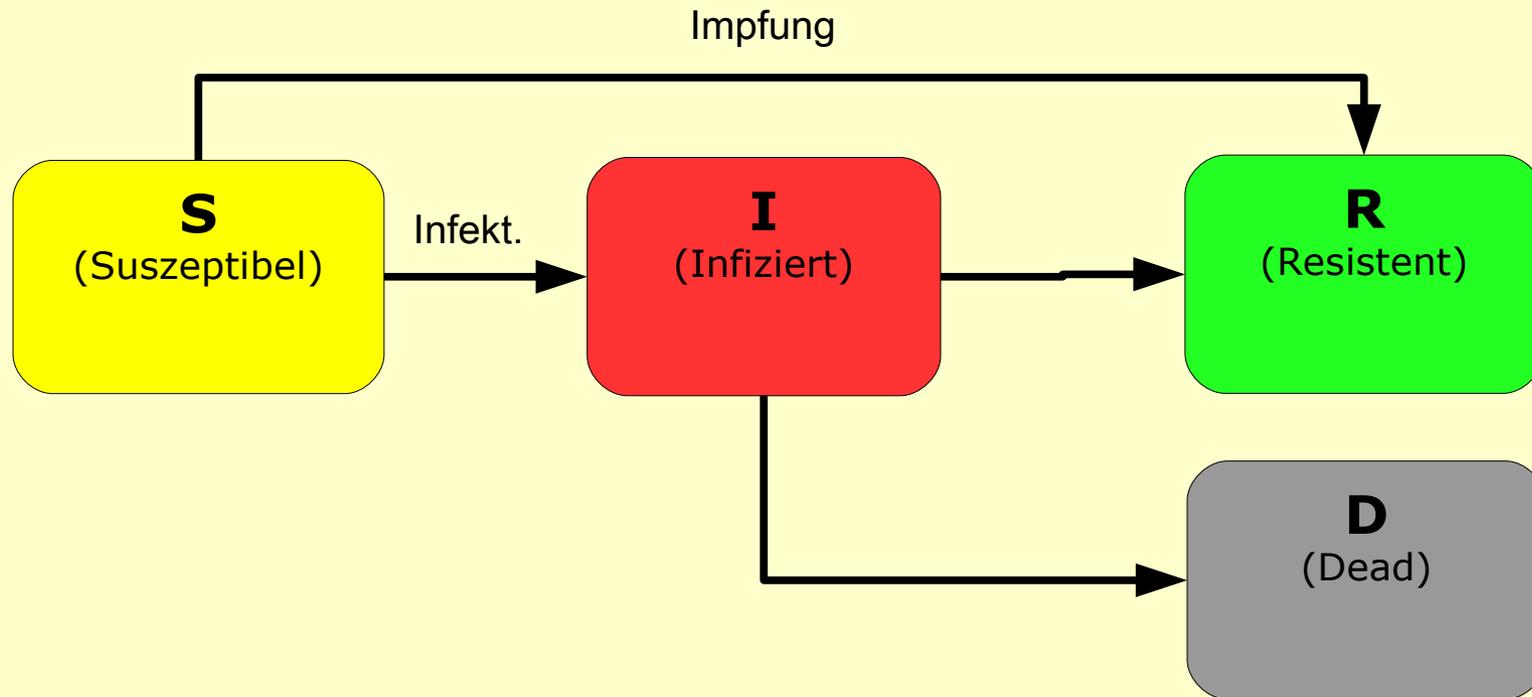
- 2008 Madagaskar: 18 Tote; Uganda: 12 Tote
- 2005 Lungenpest im Kongo, 100 Tote
- 1994 Pestepidemie in Indien
- 1979 - 1992: > 1500 Todesfälle in 21 Ländern (WHO)

Erweiterung des Modells ...

Berücksichtigung von:

- Tod durch Infektion
- Impfung
- Antibiotika





### Antibiotika

- Verkürzung der mittleren Erkrankungsdauer  
→ Erhöhung von gamma
- Verringerung der Letalität

### Impfung

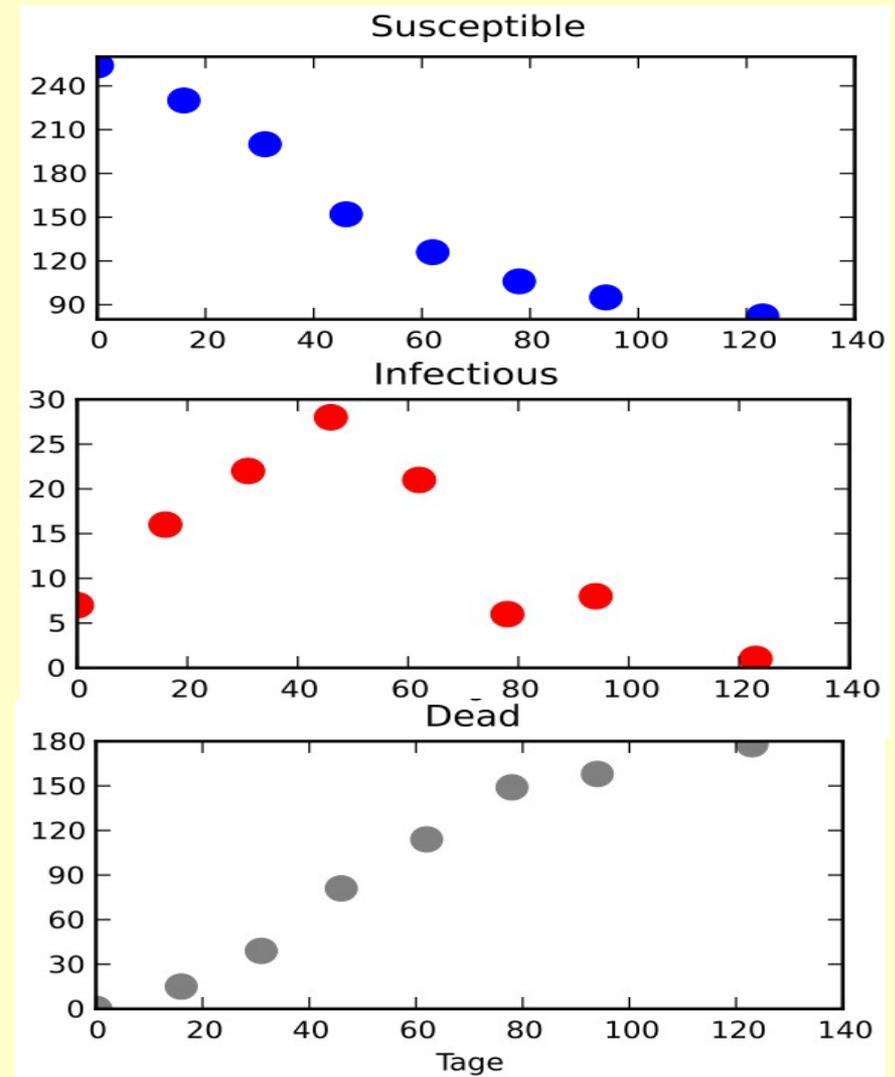
- entweder: Pfeil  $S \rightarrow R$
- oder: Veränderung der Anfangswerte von S und R

## Daten:

Tage	S	I
0	254	7
16	235	16
31	200	22
46	152	28
62	126	21
78	106	6
94	95	8
123	82	1

... jeder Erkrankte im Dorf ist an der Pest gestorben ...

=> 172 Tote



**Modellparameter:**

$$\beta = 0.146$$

$$\gamma = 0.088$$

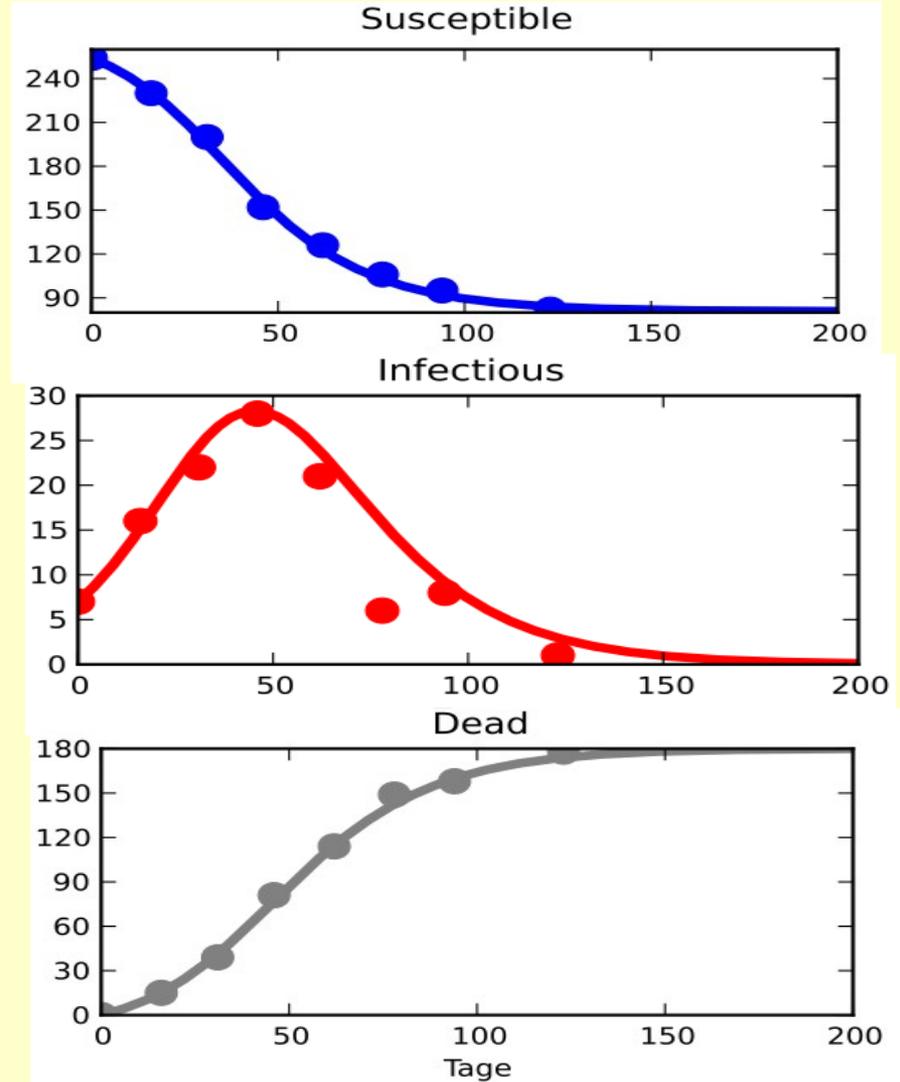
$$S_{t_0} = 254$$

$$I_{t_0} = 7$$

$$R_{t_0} = 0$$

wenn jeder Erkrankte stirbt  
(Letalität 100%), dann ...

=> 172 Tote (Simulation: 180)



**Berechnung der mittleren Erkrankungsdauer:**

$$\frac{1}{\gamma} = 11.4 \text{ Tage}$$

**Berechnung der Basisreproduktionszahl:**

$$\begin{array}{l} \beta = 0.146 \\ \gamma = 0.088 \end{array} \longrightarrow R_0 = \frac{\beta}{\gamma} = 1.66$$

Krankheit	Hauptübertragungsweg	$R_0$
Masern	Luft	12-18
Pertussis	Luft, Tröpfchen	12-17
Diphtherie	Speichel	6-7
Pocken	sozialer Kontakt	5-7
Polio	Fäkal-oral	5-7
Röteln	Luft	5-7
Mumps	Luft	4-7
HIV/AIDS	sexueller Kontakt	2-5
SARS	Luft, Tröpfchen	2-5
Influenza*	Luft, Tröpfchen	2-3

\*1918-1920 (Spanische Grippe)

Simulation  
starten



Modell-  
parameter



Simulations-  
ergebnis



epidemiologische  
Kennzahlen  
(nach unten scrollen)



Hinweise



imise - Infektionsepidemiologie

Programm

Epidemie/Endemie

Epidemiologie

Sim.-Dauer: 200 Tage

beta: 0.1460

gamma: 0.0880

letal: 1.0000

S(t<sub>0</sub>): 254

I(t<sub>0</sub>): 7

R(t<sub>0</sub>): 0

Impfung

Beginn: 150

Dauer: 30

Personen/Tag: 10000

Impfeffizienz: 0.90

Daten

Eyam-Daten

Niamey-Daten

keine

### SIR-Modell

The figure displays five subplots for the SIR model simulation:

- Susceptible:** A blue line with markers showing a decrease from approximately 254 at day 0 to near 0 by day 100.
- Infectious:** A red line with markers showing a bell-shaped curve that peaks at approximately 28 around day 50 and returns to 0 by day 150.
- Immune:** A green line with markers showing an increase from 0 at day 0 to approximately 0.055 by day 100, remaining constant thereafter.
- Dead:** A grey line with markers showing an S-shaped curve that increases from 0 at day 0 and levels off at approximately 180 by day 150.
- Interventionen:** An empty plot with axes labeled 'Tage' and 'Tage'.



**Aufgabe 1:** Bitte führen Sie eine Modellsimulation mit den Standardeinstellungen durch.



## Was denken Sie? Angenommen, ...

- es hätte 1665 in Eyam Antibiotika gegeben.
- die Hälfte des Dorfes wäre (vor Ausbruch der Krankheit!) geimpft gewesen.
- es hätte Antibiotika gegeben und die Hälfte des Dorfes wäre geimpft gewesen.
- es gäbe nur (a) entweder Antibiotika oder (b) die Impfung - welche Option würden Sie dann vorschlagen?

### Therapie der Pest heute

- Streptomycin (4g, 3g, 2g); Gesamtdosis 30 g
- Besserung der Symptome n. 3-5 Tagen
- Fortsetzung Antibiose: > 3 d nach Entfieberung

### Alternative AB

- Aminoglykoside (Gentamicin)
- Tetracycline (Doxycyclin)
- Sulfonamide (Trimethoprim-Sulfamethoxazol)
- Chloramphenicol

## ***Angenommen, es hätte 1665 in Eyam Antibiotika gegeben ...***

### **Modellannahmen:**

- mittlere Erkrankungsdauer = 7 Tage
- Letalität unter Antibiose 15%,  
dann ...



### **Modellparameter:**

???

=> ??? Infizierte

=> ??? Tote

## Angenommen, es hätte 1665 in Eyam Antibiotika gegeben ...

### Modellannahmen:

- mittlere Erkrankungsdauer = 7 Tage
- Letalität unter Antibiose 15%,  
dann ...

### Modellparameter:

$$\beta = 0.146$$

$$\gamma = 0.143$$

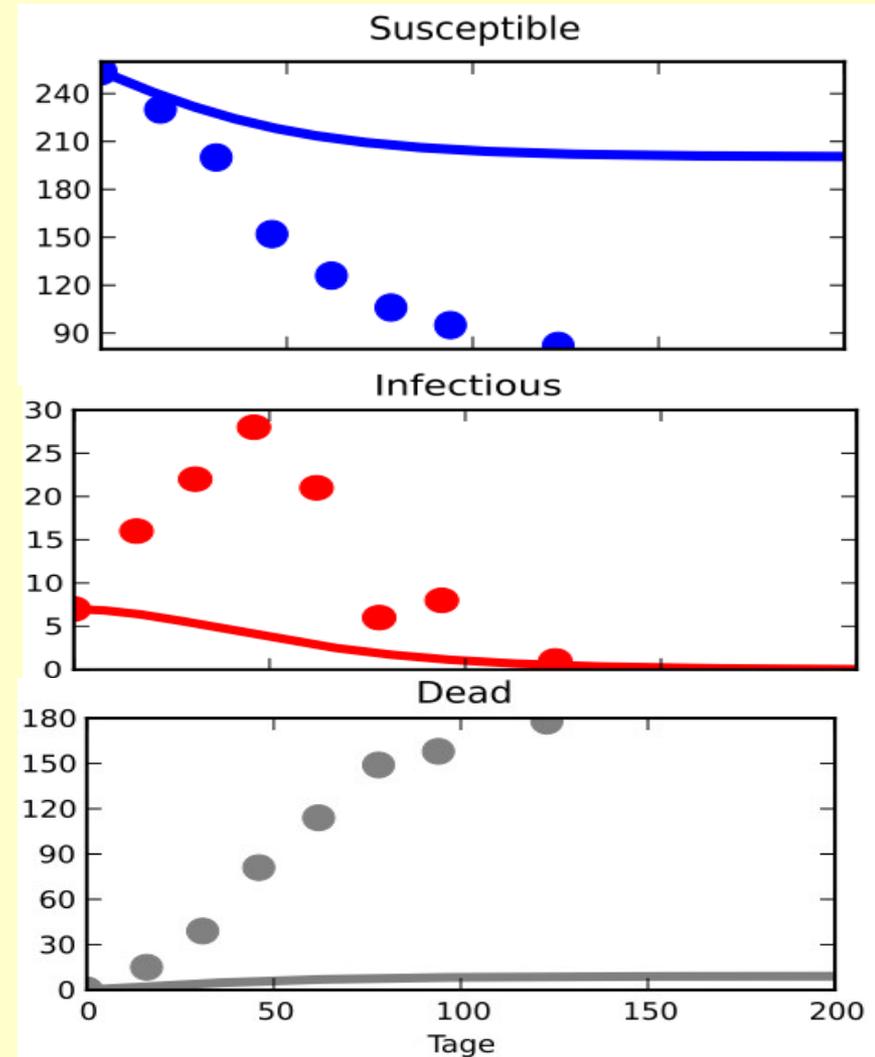
$$S_{t_0} = 254$$

$$I_{t_0} = 7$$

$$R_{t_0} = 0$$

=> 60 Infizierte

=> 9 Tote

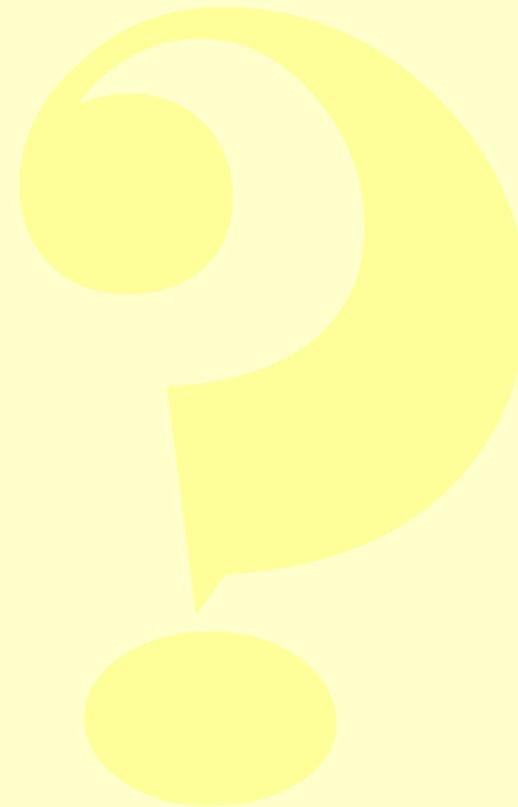


***Angenommen, die Hälfte des Dorfes wäre (vor Ausbruch der Krankheit!) geimpft gewesen ...***

**Modellannahmen:**

- mittlere Erkrankungsdauer = 11.4 Tage
- Letalität 100 %
- Durchimpfungsrate  $p = 50 \%$

dann ...



**Modellparameter:**

???

=> ??? Tote

**Angenommen, die Hälfte des Dorfes wäre (vor Ausbruch der Krankheit!) geimpft gewesen ...**

### Modellannahmen:

- mittlere Erkrankungsdauer = 11.4 Tage
  - Letalität 100 %
  - Durchimpfungsrate  $p = 50 \%$
- dann ...

### Modellparameter:

$$\beta = 0.146$$

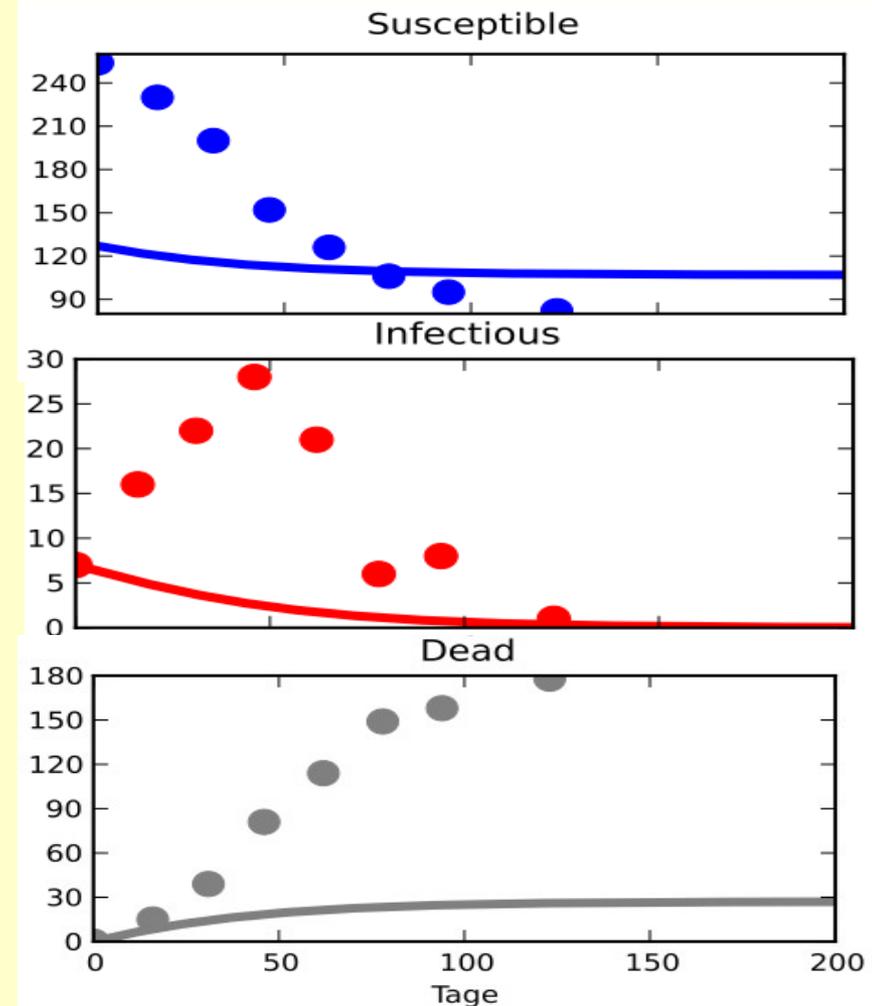
$$\gamma = 0.088$$

$$S_{t_0} = 127$$

$$I_{t_0} = 7$$

$$R_{t_0} = 127$$

=> 27 Infizierte/Tote



***Angenommen, es hätte Antibiotika gegeben und die Hälfte des Dorfes wäre (vor Ausbruch der Krankheit!) geimpft gewesen ...***

**Modellannahmen:**

- mittlere Erkrankungsdauer = 7 Tage
- Letalität 15 %
- Durchimpfungsrate  $p = 50 \%$

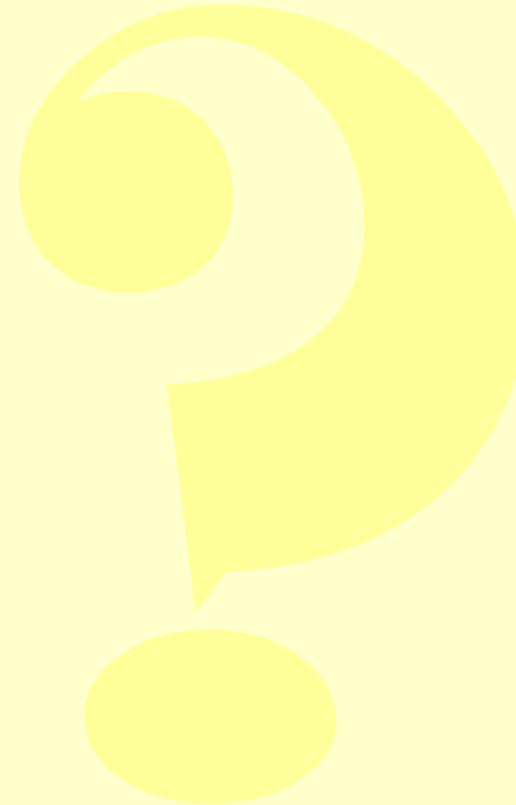
dann ...

**Modellparameter:**

???

=> ??? Infizierte

=> ??? Tote



**Angenommen, es hätte Antibiotika gegeben und die Hälfte des Dorfes wäre (vor Ausbruch der Krankheit!) geimpft gewesen ...**

**Modellannahmen:**

- mittlere Erkrankungsdauer = 7 Tage
- Letalität 15 %
- Durchimpfungsrate  $p = 50 \%$

dann ...

**Modellparameter:**

$$\beta = 0.146$$

$$\gamma = 0.143$$

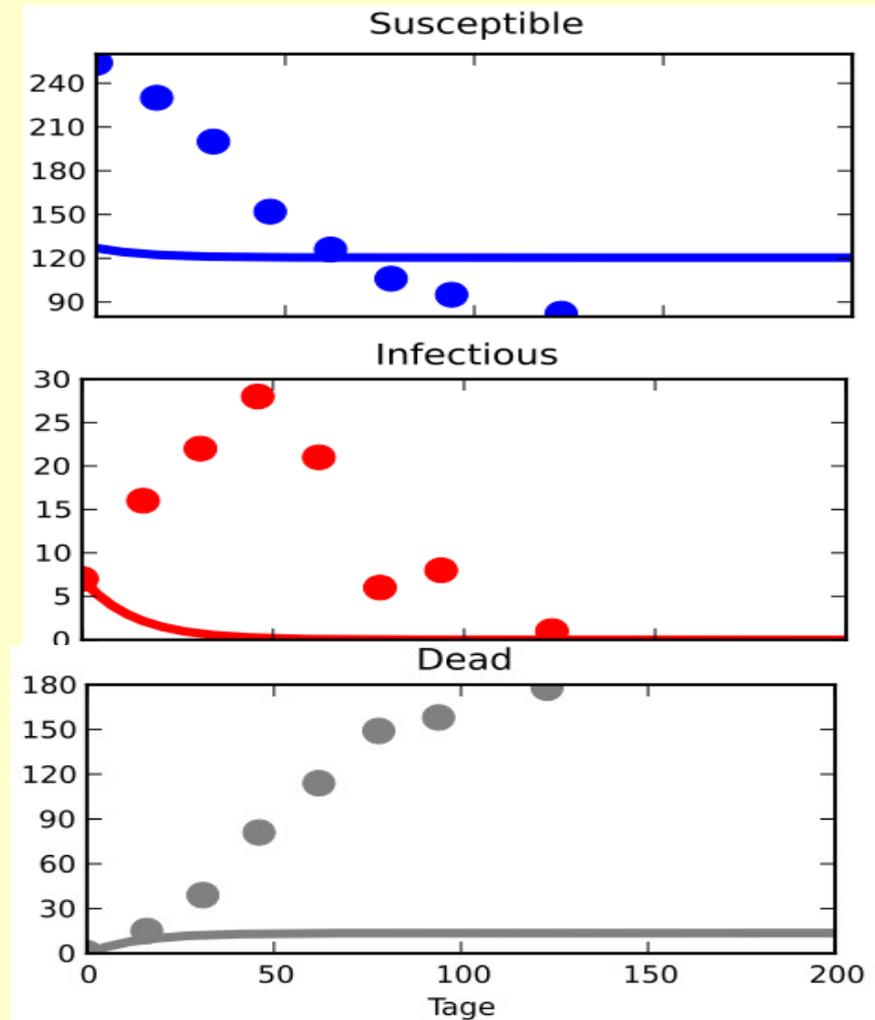
$$S_{t_0} = 127$$

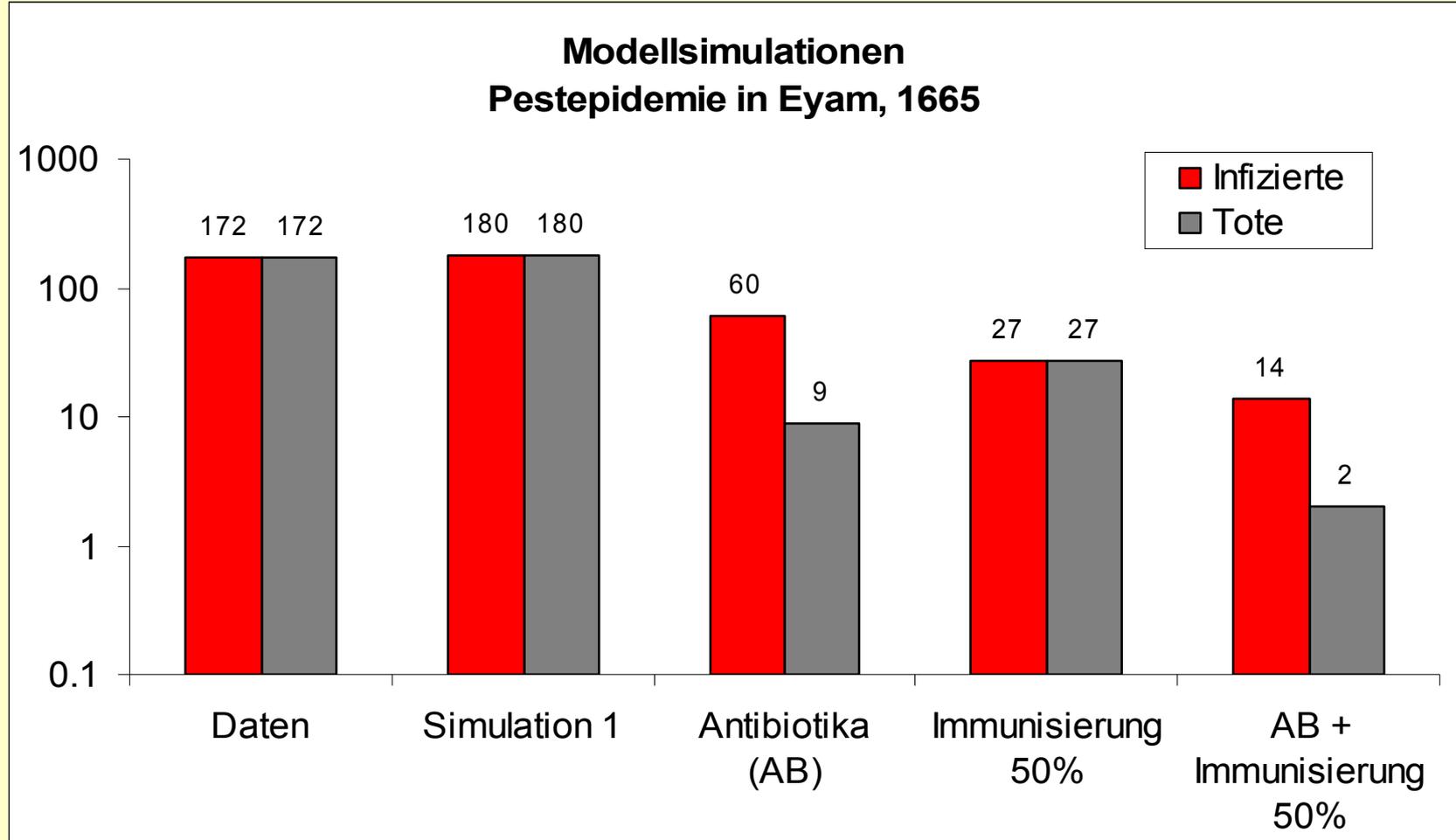
$$I_{t_0} = 7$$

$$R_{t_0} = 127$$

=> 14 Infizierte

=> 2 Tote



**Vergleich der Modellszenarien:**

## **Einführung**

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

## **"Praktischer Teil" - Modellsimulationen**



- Pest
- Meningokokken-Meningitis
- Masern

## **Schlusswort**

- Wie gefährlich ist Impfen?

## Ärzte ohne Grenzen (MSF):

### Meningokokkenmeningitis in Nigeria, 2009



Quelle: <http://doctorswithoutborders.org>

- Situation: 700 dead
- > 20 000 suspected cases
- Ziel: 3 Mio. Personen impfen
- 'mass vaccination will reduce number of new infections within 2 weeks'
- unbehandelt: Letalität 50%,
- Tod innerhalb von 48 h
- Therapie: AB-Einzeldosis (z.B. Ampicillin+Chloramphenicol)

## Ärzte ohne Grenzen (MSF) in Nigeria , 2009



Quelle: <http://doctorswithoutborders.org>

### Impfkriterien

- '[...] vaccinating people between 2 and 30 y of age in the areas most at risk'
- '[...] areas of Niger, Burkina Faso, Chad, Cameroon [...] MSF teams are evaluating the situation and ready to vaccinate, if necessary.'

- ORV: Impfen als Intervention bei einer bereits ausgebrochenen Epidemie.
- Ziel: Schadenbegrenzung bei Epidemien (v.a. in Entwicklungsländern).



## **Einführung**

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

## **"Praktischer Teil" - Modellsimulationen**

- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern

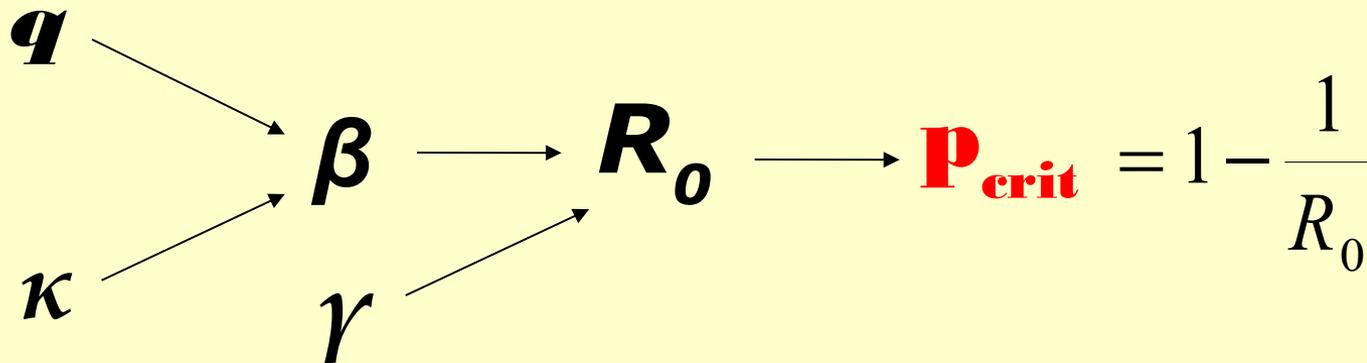


## **Schlusswort**

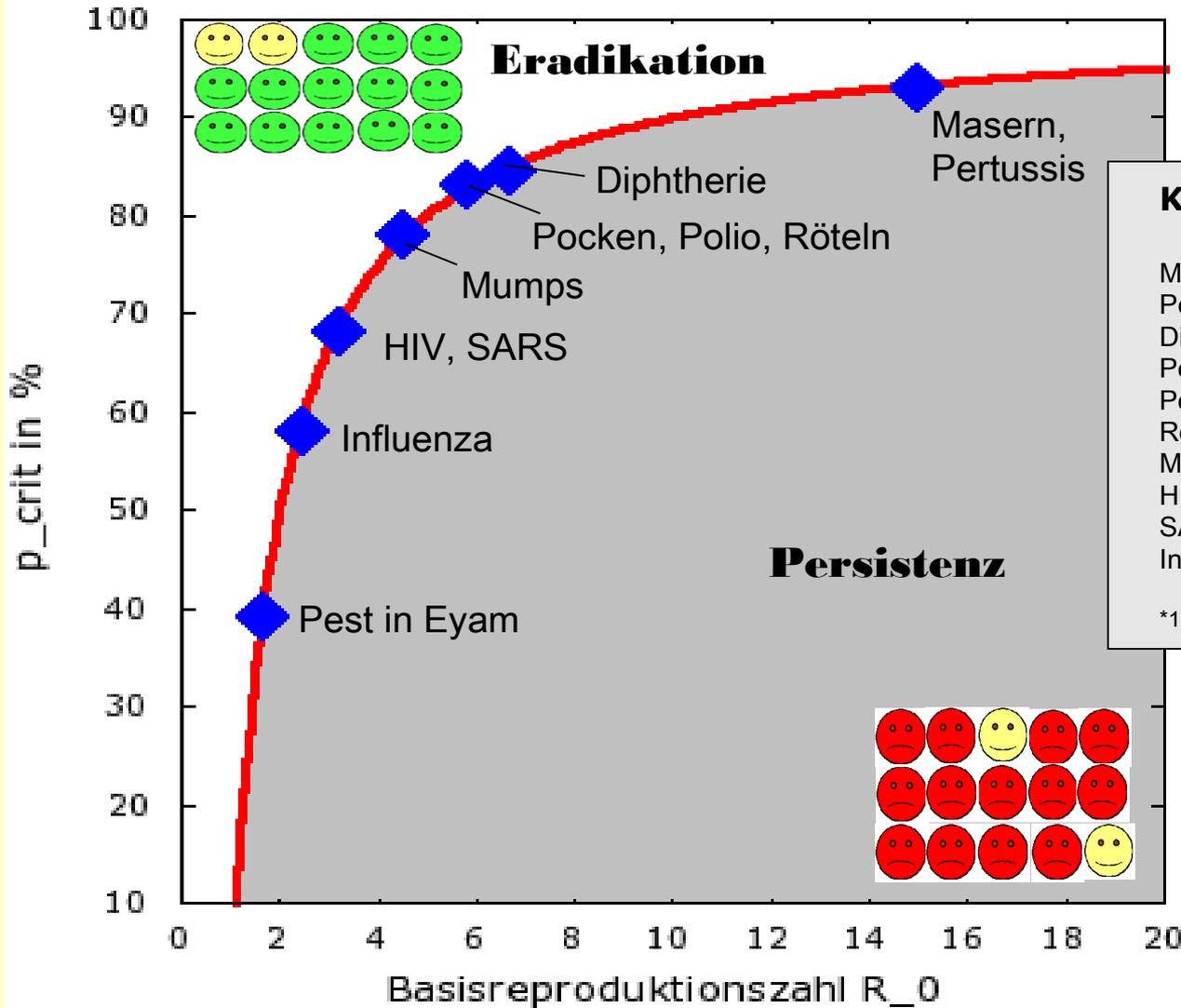
- Wie gefährlich ist Impfen?

Durchimpfungsrate  $p$  =  $\frac{\text{green smiley}}{\text{yellow smiley} + \text{red smiley} + \text{green smiley}}$

- kritische Durchimpfungsrate  $p_{\text{crit}}$  = die  $p$ , welche für eine Eradikation notwendig ist
- Eradikation nur, wenn:  $p \geq p_{\text{crit}}$



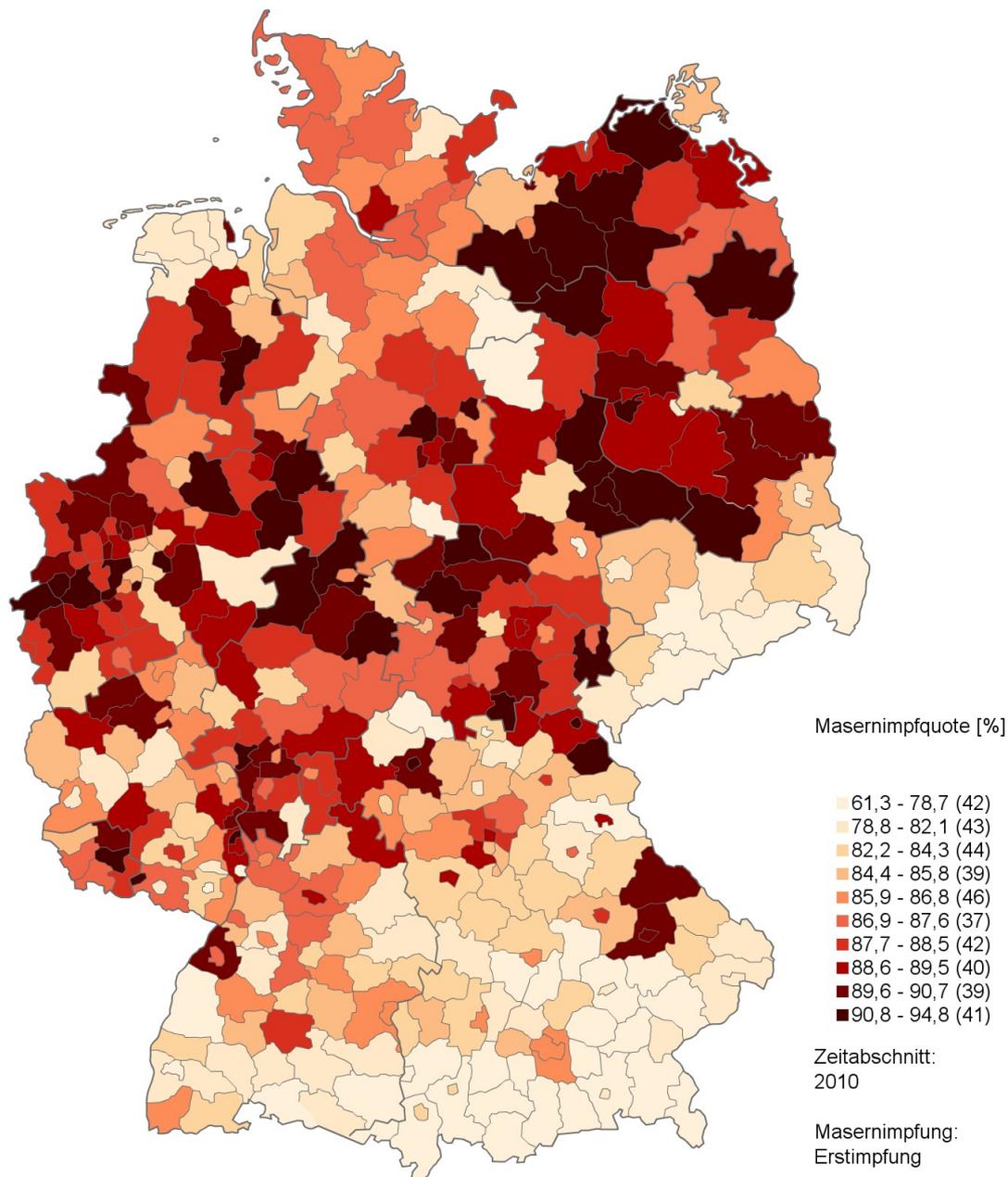
## Kritische Durchimpfungsrate



### Krankheit $R_0$ $p_{crit}$ (in%)

Krankheit	$R_0$	$p_{crit}$ (in%)
Masern	12-18	91,6 - 94,4
Pertussis	12-17	91,6 - 94,1
Diphtherie	6-7	83,3 - 85,7
Pocken	5-7	80 - 85,7
Polio	5-7	80 - 85,7
Röteln	5-7	80 - 85,7
Mumps	4-7	75 - 85,7
HIV/AIDS	2-5	50 - 80
SARS	2-5	50 - 80
Influenza*	2-3	50 - 66,7

\*1918-1920 (Spanische Grippe)



## Masernimpfung

- Ziel: 2 Impfungen bis Einschulung

- Immundefekt (v.a. T-Zell-Immunität) als absolute Kontraindikation

- chronische Erkrankungen / Abwehrschwäche: passive Impfung (Immunglobulin) möglich

- Vorsicht bei Allergie gegen Hühnereiweiß

Quelle:

<http://www.versorgungsatlas.de/themen/versorgungsprozesse/?tab=1&uid=43>

## Estimating transmission intensity for a measles epidemic in Niamey, Niger: lessons for intervention

R.F. Grais<sup>a,\*</sup>, M.J. Ferrari<sup>b</sup>, C. Dubray<sup>a</sup>, O.N. Bjørnstad<sup>b,c</sup>,  
B.T. Grenfell<sup>b,c</sup>, A. Djibo<sup>d</sup>, F. Fermon<sup>e</sup>, P.J. Guerin<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Epicentre, 8 rue Saint Sabin, 75011 Paris, France

<sup>b</sup> Department of Entomology, 501 ASI Bldg, Penn State University, University Park, PA 16802, USA

<sup>c</sup> Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA

<sup>d</sup> Ministry of Health, Niamey, Niger

<sup>e</sup> Médecins Sans Frontières, 8 rue Saint Sabin, 75011 Paris, France

Received 4 July 2005; received in revised form 17 October 2005; accepted 18 October 2005

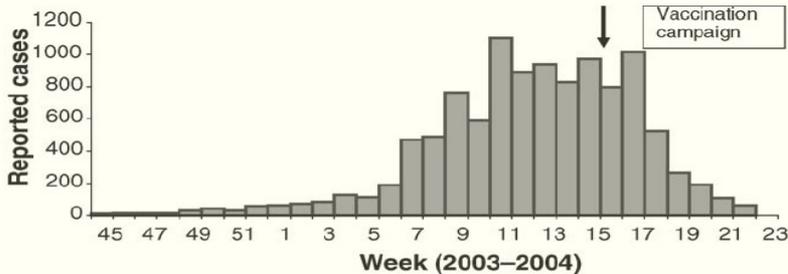
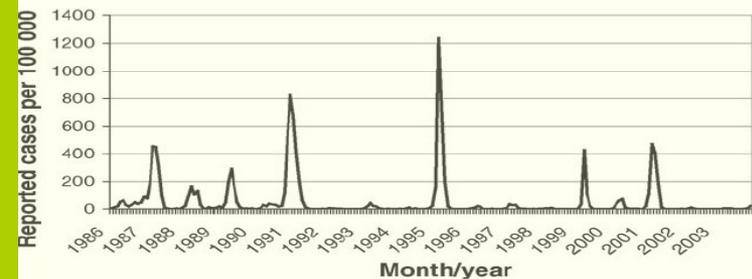
Available online 15 March 2006

### KEYWORDS

Measles;  
Vaccination;  
Epidemic modelling;  
Reproductive ratio

**Summary** The objective of this study is to estimate the effective reproductive ratio for the 2003–2004 measles epidemic in Niamey, Niger. Using the results of a retrospective and prospective study of reported cases within Niamey during the 2003–2004 epidemic, we estimate the basic reproductive ratio, effective reproductive ratio (RE) and minimal vaccination coverage necessary to avert future epidemics using a recent method allowing for estimation based on the epidemic case series. We provide these estimates for geographic areas within Niamey, thereby identifying neighbourhoods at high risk. The estimated citywide RE was 2.8, considerably lower than previous estimates, which may help explain the long duration of the epidemic. Transmission intensity varied during the course of the epidemic and within different neighbourhoods (RE range: 1.4–4.7). Our results indicate that vaccination coverage in currently susceptible children should be increased by at least 67% (vaccine efficacy 90%) to produce a citywide vaccine coverage of 90%. This research highlights the importance of local differences in vaccination coverage and the potential impact of epidemic control measures. The spatial–temporal spread of the epidemic from district to district in Niamey over 30 weeks suggests that targeted interventions in the city could have an impact.

© 2005 Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.



**Figure 3** Number of reported cases of measles in the urban community of Niamey, 1 November 2003 to 6 June 2004.

## Masern

- in vielen Ländern endemisch
- z.B. in Niamey (Niger): häufige Epidemien
  - im Jahr 2001: > 9000 Infektionen im Jahr
  - Durchimpfungsrate: 69% (1995), 71% (2003)

→ Wie hoch müsste die Durchimpfungsrate sein, um künftige Epidemien zu verhindern?

→ Wie könnte ein entsprechendes Impfprogramm aussehen?

## Epidemie 2004

- Einwohner: 750 000 (Daten)
- Durchimpfungsrate: 70% (Daten)
- Letalität: 10% (Annahme)
- mittl. Erkrankungsdauer: 20 Tage (Annahme)
- zu Beginn: 10 gemeldete Infektionen (Daten)

## Impfprogramm A

(Annahmen abgeleitet aus Artikel von Grais, et al.; 2005)

- Beginn 150 Tage nach dem ersten Anstieg der Infiziertenzahl (Daten)
- Dauer: 30 Tage (Annahme)
- geimpfte Personen/Tag: 10000 (Annahme)
- Impfeffizienz: 90% (Daten)

## Aufgaben

- Passen Sie die Modellkurve an die Daten an!
- Bestimmen Sie  $R_0$  &  $p_{crit}$
- Vorschlag für besseres Impfprogramm B?



## Epidemie 2004

- Einwohner: 750 000
- Durchimpfungsrate: 70%
- Letalität: 10%
- mittl. Erkrankungsdauer: 20 Tage
- zu Beginn: 10 gemeldete Inf.

## Parameter

- Impfparameter & Niamey-Daten
- Simulationsdauer: ~ 300 Tage
- $\gamma = 1/20 = 0,05$
- Letalität = ?
- $S(t_0) = ?$
- $I(t_0) = ?$
- $R(t_0) = ?$
- $\beta$ : so einstellen, dass Modellkurve zu Daten passt

## Epidemiologische Kennzahlen

- $R_0 = 5.4$
- $p_{crit} = 81\%$

beta = 0.2700;  
 letal = 0.1;  
 S(t0) = 225000;  
 I(t0)=10;  
 R(t0)= 525000



The screenshot shows the simulation software interface with the following settings:

- Epidemiologie:**
  - Sim.-Dauer: 300 Tage
  - beta: [cloud icon]
  - gamma: 0,05
  - letal: [cloud icon]
  - S(t0): [cloud icon]
  - I(t0): [cloud icon]
  - R(t0): [cloud icon]
- Impfung:**
  - Beginn: 150
  - Dauer: 30
  - Personen/Tag: 10000
  - Impfeffizienz: 0.90
- Daten:**
  - Eyam-Daten
  - Niamey-Daten (indicated by a red arrow)
  - keine



Welche Modifizierung hätte den größten Einfluss auf die Zahl der Neuinfektionen/Toten?

- a) besserer Impfstoff (z.B. Impfeffizienz 99%)
- b) mehr Personen/Tag impfen (z.B. doppelt so viele)
- c) früherer Beginn des Impfprogramms (z.B. nach 90 Tagen)
- d) längere Dauer des Impfprogramms (z.B. 90 Tage)

→ Bitte führen sie selbstständig Modellsimulationen durch und diskutieren Sie die Aspekte (a) bis (d) mit Ihren Kommilitonen / dem Dozenten.

Beachten sie die praktische Umsetzbarkeit & den finanziellen Aufwand Ihrer modellbasierten Vorschläge.

**a) besserer Impfstoff** (3641 Infizierte / 364 Tote)

= Entwicklung eines neuen Medikaments. Kosten: ~ 800 Mio €, ~ 12 Jahre Dauer; Chance auf Erfolg: ungewiss.; Auch bei Impfeffizienz von 99% nur geringe Verbesserung der Situation.

**b) mehr Personen/Tag impfen** (3186 Infizierte / 318 Tote)

Sinnvoll, aber limitiert, u.a. durch Infrastruktur des Landes, Lagerungsmöglichkeiten (gekühlt!), Anzahl der Mitarbeiter vor Ort

**c) früherer Beginn des Impfprogramms** (587 Infizierte / 59 Tote)

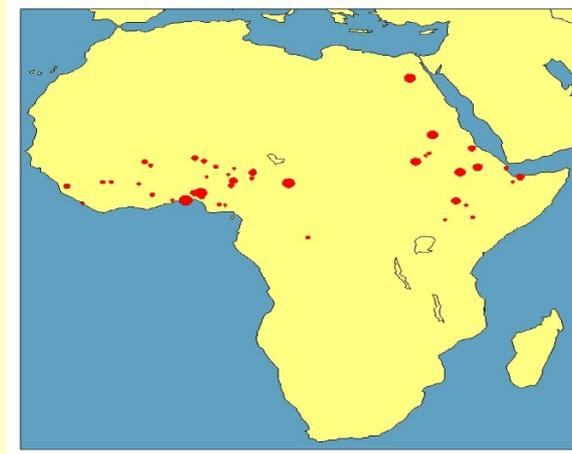
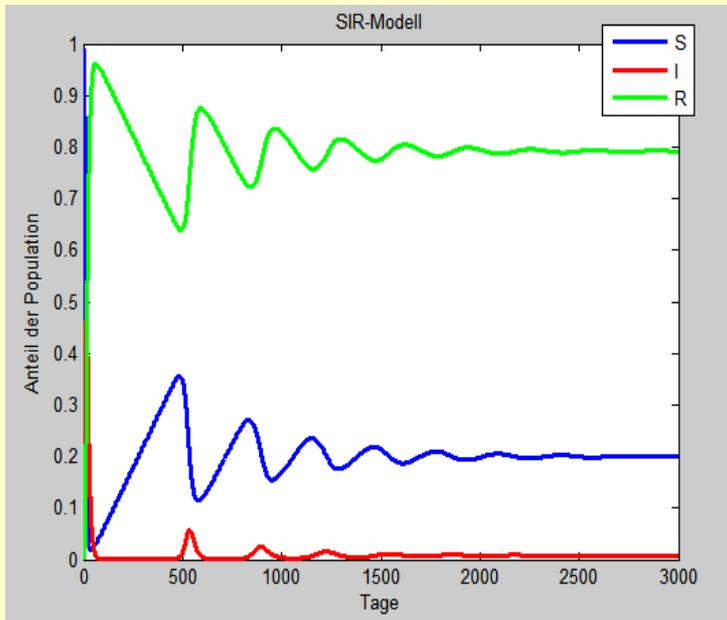
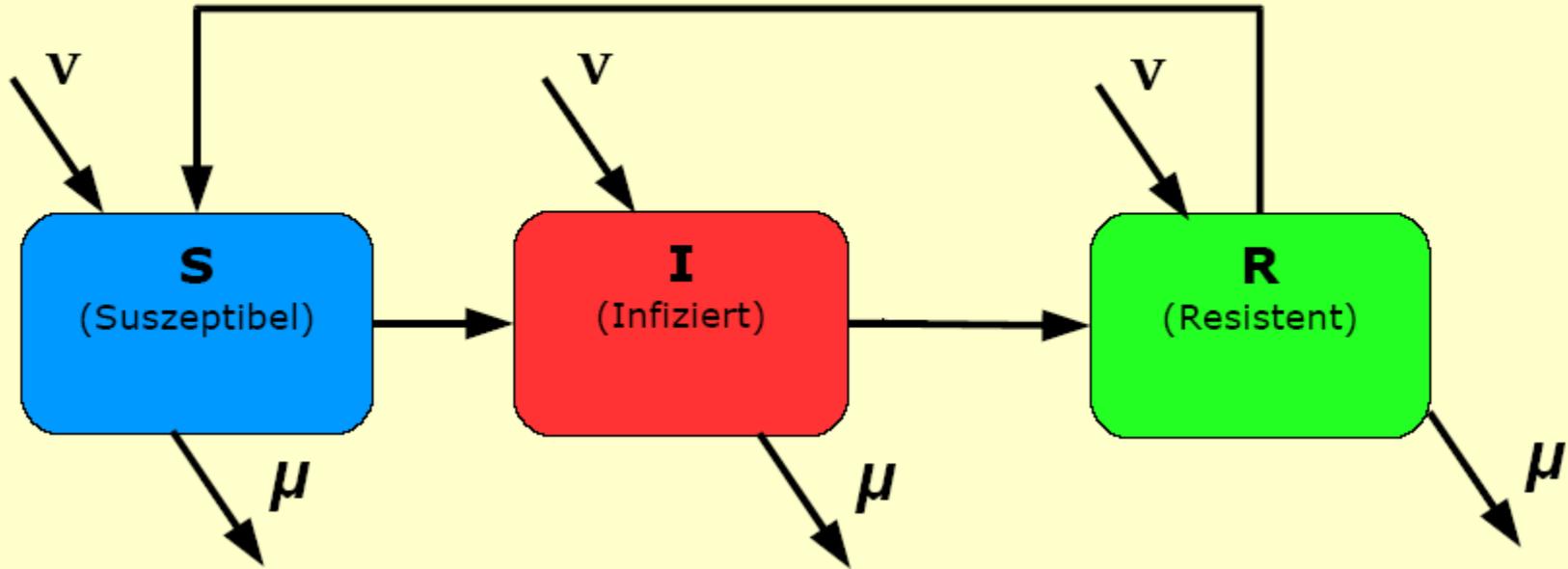
Impfstoff müsste rascher zur Verfügung gestellt werden; logistische Aspekte; Schwellenwert für "Epidemieausbruch" → Meldepflicht!

**d) längere Dauer des Impfprogramms** (3747 Infizierte / 375 Tote)

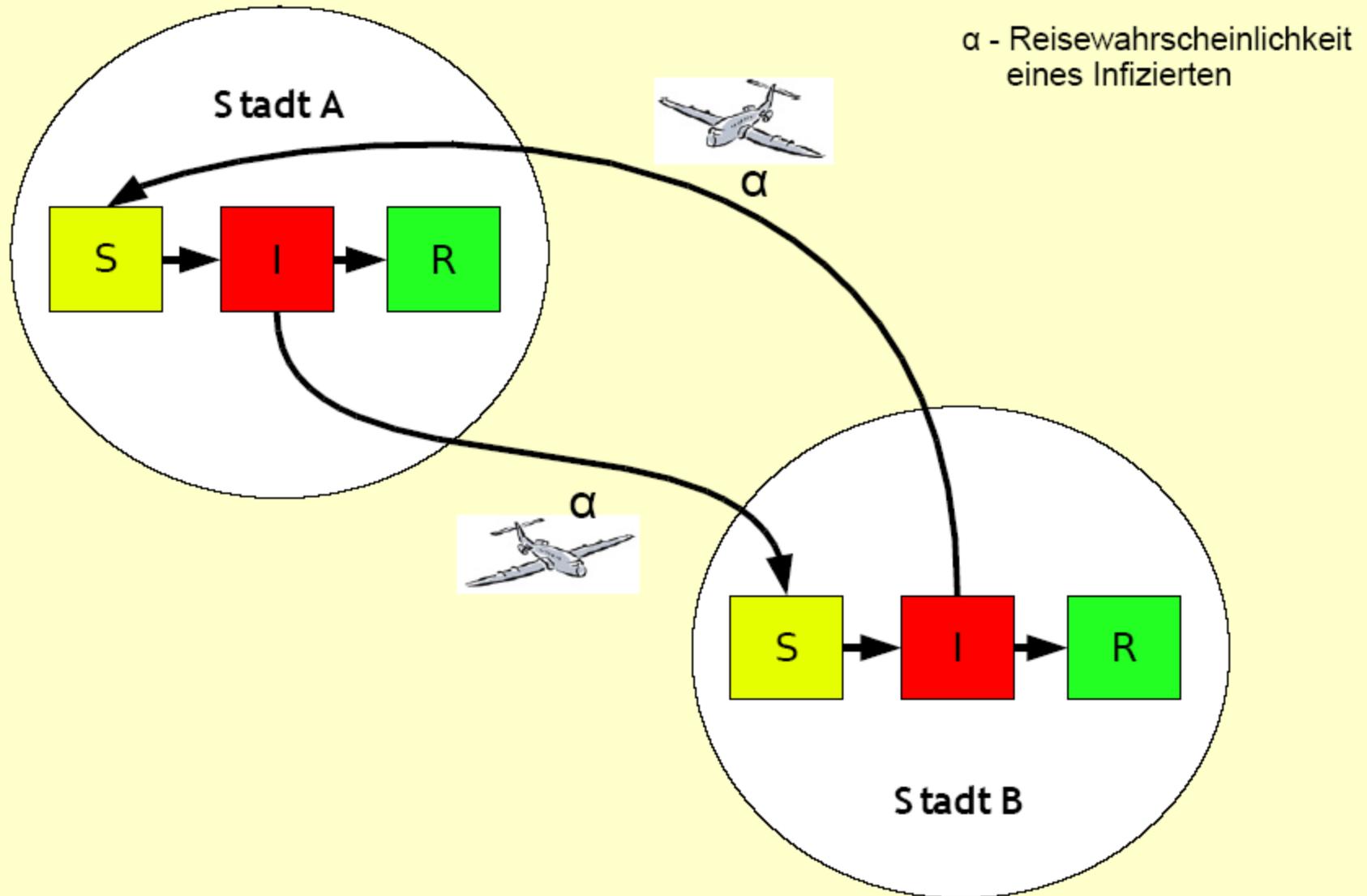
kein direkter Einfluss auf momentane Situation, aber: Steigerung der Seropositivrate → evtl. Durchbrechen des Endemie-Epidemie-Zyklus / Erreichen von Herdenimmunität. Wie müsste das Modell verändert werden, um diese Szenarien simulieren zu können?

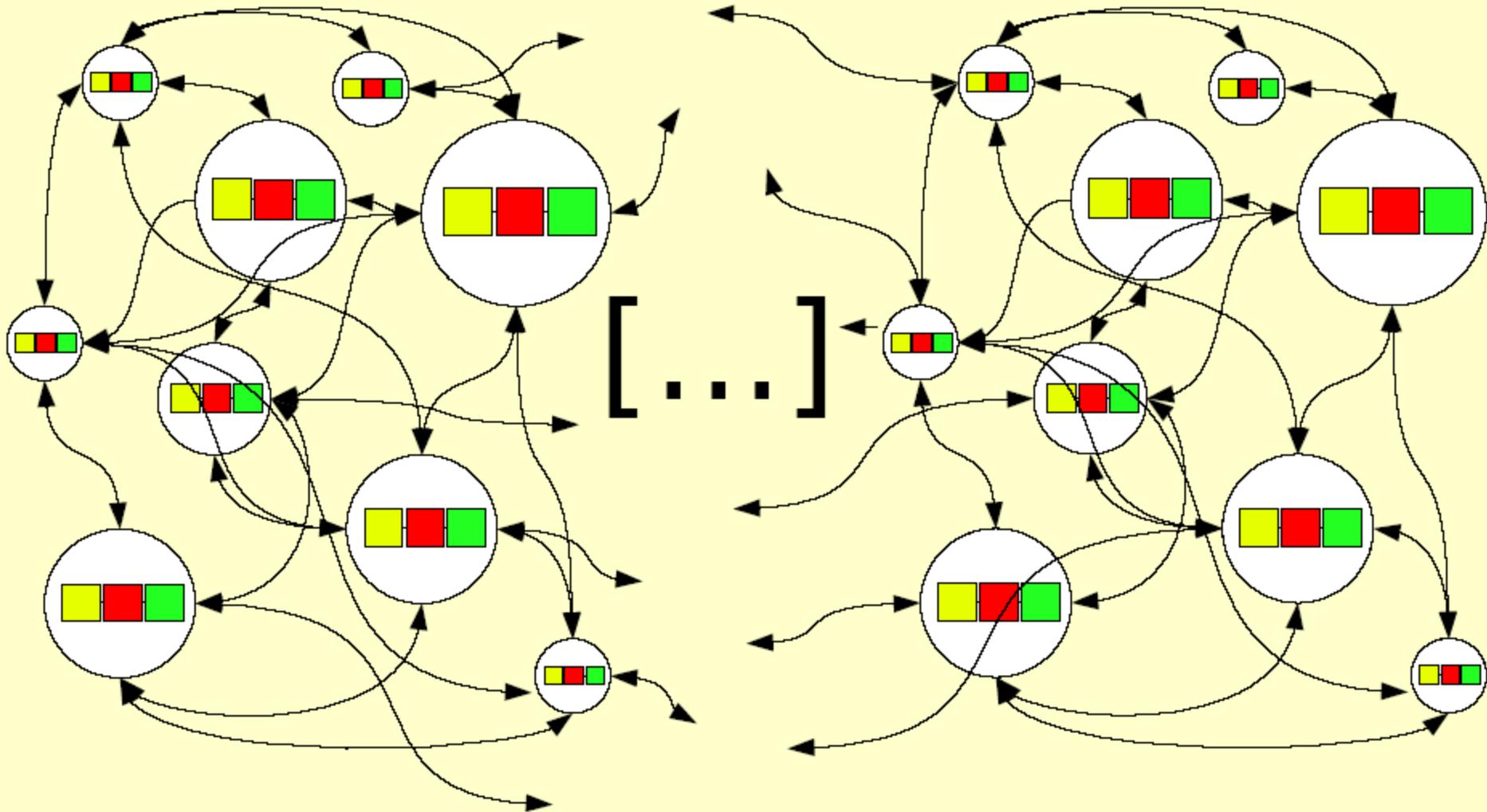
# Endemie

# Endemisches Gleichgewicht



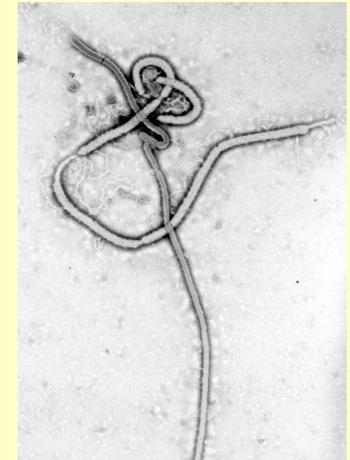
- Reduzierung der S durch Infektion
- Regeneration der S durch Geburten und durch R, die ihre Immunität verlieren
- erneute Epidemiewelle
- Einstellung eines Gleichgewichts





# Ebola

- erstmals 1976 in Sudan und Zaire (heute Demokratische Republik Kongo) nachgewiesen
- Epidemie in Westafrika 2014/2015
- Ausbreitung durch kulturelle Besonderheiten (z.B. rituelle Beerdigungen) massiv begünstigt
- 27181 Erkrankte und 11162 (41.1%) Todesfälle (Stand 31.05.2015)
- Erfahrungsbericht OFA Dr. med. Foroutan (BWK Berlin)



[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Biosicherheit/Schutzmassnahmen/Isolierung/Isolierung\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Biosicherheit/Schutzmassnahmen/Isolierung/Isolierung_node.html)



Map of Guinea Showing Initial Locations of the Outbreak of Ebola Virus Disease (NEJM 2014; 371:1418-1425; October 9, 2014; DOI: 10.1056/NEJMoa1404505)

Animation: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411100>

- mittlere Erkrankungsdauer: 10 Tage
- $\beta=0.18$
- $R_0=1.8$  (Guinea: 1.71 / Liberia: 1.83 / Sierra Leone: 2.02)
- Simulationsdauer: 122 Tage

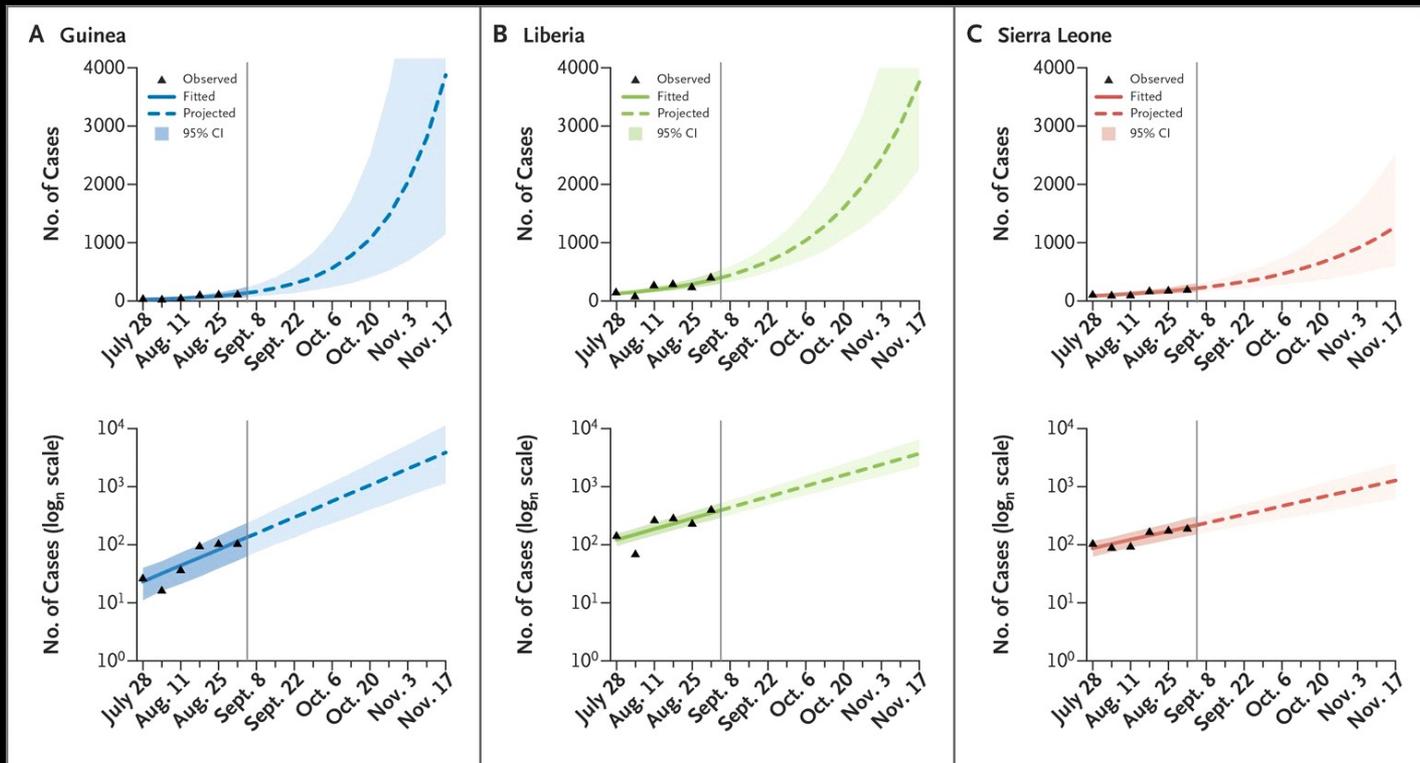
	27.07.2014	26.11.2014
erkrankt	1323	15935
gestorben	728	5689
Letalität	55.0%	35.7%

- Simulation für verschiedene Letalitäten

$\gamma=0.1$ ;  
 $S(t_0) = 20000$ ;  
 $I(t_0)=1323$ ;  
 $R(t_0)= 595$

# Ebola – prognostizierte Fälle

## Observed and Projected Case Incidence.



WHO Ebola Response Team. *N Engl J Med* 2014;371:1481-1495



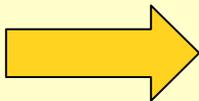
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

## **Einführung**

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

## **"Praktischer Teil" - Modellsimulationen**

- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern



## **Schlusswort**

- Wie gefährlich ist Impfen?

## ***"Ist Impfen gefährlich für mich?"***

### **Impfreaktionen**

- Rötung (postvakzinales Exanthem), Schwellung und Druckempfindlichkeit der Injektionsstelle
- Allgemeinsymptome: geringes Fieber, Gelenk- und Muskelschmerzen

### **Impfschäden**

- sind heute extrem selten!
- nach **Pocken**(Variola)schutzimpfung postvakzinale Enzephalitis
- Nach oraler **Poliomyelitis-Schutzimpfung (Sabin)**: Impfpoliomyelitis in 1:3,3 Mio Fällen → Salk-Impfung mit inaktivierten Polioerregern
- **Meldepflichtig** und **entschädigungspflichtig** (bei Impfungen, die von einer Gesundheitsbehörde empfohlen wurden; § 60 Infektionsschutzgesetz).

## “Wofür nützt mir dieses Wissen?”

Um zu verstehen, ...

- wie **Impfpläne** entwickelt werden.
- warum **Impfprogramme** nur sinnvoll sind, wenn sie konsequent durchgeführt werden.
- warum es die **Meldepflicht** gibt.
- Um Medienberichte **kritisch** bewerten zu können.
- Für ein Verständnis der **Ausbreitungsdynamik** von Infektionen wie AIDS, SARS, Neue Grippe, Ebola etc zu entwickeln.
- Zu Verstehen, nach welchen Prinzipien **(Simulations)modelle** entwickelt werden (Medizinische Forschung geht nicht mehr ohne!).
- Für **interessante Jobs** bei Organisationen wie der *WHO* oder *Ärzte ohne Grenzen*.

Vielen Dank  
für Ihre  
Aufmerksamkeit!

→ Bonusmaterial

### “Bonusmaterial”

- Weblinks & Buchtipps
- Impfplan
- Literaturangaben
- Modellgleichungen

# Zum weiterlesen...

# Weblinks & Buchtipps



ROBERT KOCH INSTITUT

Kontakt Inhalt Hilfe Impressum RSS English

Das Institut  
Gesundheit A - Z

Sie sind hier: Startseite

**Informationen zur Neuen Grippe (Influenza)**

24.06.2009 – In Deutschland sind 31 weitere Fälle der Neuen Grippe (Influenza A/H1N1) bestätigt worden. Die Gesamtzahl der seit 29. 06. 2009 in Deutschland bestätigten Fälle betrug damit 332. Nähere Informationen dazu mit der Verfeinerung der Fälle auf die einzelnen Bundesländer siehe die unten aufgeführte Situationserschätzung. In der Regel sind die Erkrankungen in Deutschland nach wie vor mild verläuflich. Mit weiteren Erkrankungen muss gerechnet werden. Angesichts der aus betroffenen Staaten eingeschleppten Infektionen und den neuartigen aus vor Ort („autochton“) aufgetretenen Infektionen steigt die Bedeutung der persönlichen Hygienemaßnahmen, insbesondere bei Kontakt zu Reisrückkehrern und bei vielen Kontakten zu anderen, eher in Schulen.

**Aktuelle Themen**

- Infektionsepidemiologie
- Jahrbuch 2009
- DOI-Pressemitteilung
- Bundeskanzlerin und Bundesgesundheitsministerin im RKI
- Zusammenhang RKI 2010
- KIGGS
- SIE: Risikogebiete in Deutschland
- Publikation „Gesundheit und Krankheiten in aller“ erschienen
- Ausgaben und Finanzierung des Gesundheitswesens
- GEH-Hat 45
- IRP-Infektion
- Publikationsserver RKI

Suche

Suchbegriff

Weitere Informationen

- Situationserschätzung (mit Fallzahlen)
- Informationen des RKI

**www.rki.de**



Paul-Ehrlich-Institut

Kontakt | English | Deutsch

Informationen für: Patienten und Verbraucher, Antiprattler und Verbraucher, Pharmazeutische Unternehmer, Ärzte und Apotheker, Tierärzte, Journalisten, Melder/epidemiologische 21. TFG

**Wichtiger Hinweis für Ärzte**

Online-Heldung für Verschreibung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen...

**Informationen zum neuen (mexikanischen) Virus "Influenza A/H1N1"**

Das Paul-Ehrlich-Institut bietet an dieser Stelle neben eigenen Informationen auch einige Links zu Informationen deutscher und internationaler Behörden.

**zum Artikel:**

- Influenza A/H1N1 (Schweinegrippe)

Erstellt: 29.04.2009 Aktualisiert: 05.05.2009

**Ausschreibung des Langener Wissenschaftspreis 2009**

Noch bis zum 11. Juli 2009 sind Bewerbungen für den Langener Wissenschaftspreis 2009 möglich.

**www.pei.de**



Paul-Ehrlich-Gesellschaft | Impressum | Kontakt

PEG Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. www.p-e-g.org

Mitgliederlogin

Suche

Startseite

100 Jahre Chemotherapie

**20th International Congress of Chemotherapy and Infection, 18.-21. Juni, Toronto**

**Kuhpocken bei Haltern von Farbratten**

Im Deutschen Arzteblatt berichten Mitarbeiter vom Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin am HIL-100-Klinikum in Krefeld über...

**www.p-e-g.de**



dgi DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFEKTOLOGIE e.V.

Startseite Aktuelles Weiterbildung Leitlinien & Fortbildung Forschung & Forschungsförderung Mitgliedschaft Kontakt

Welt-Tuberkulose-Tag 24. März 2009 Einladung zum KIT 2010 in Köln Forschungspreis Klinische Infektiologie 2009 Aktion Saubere Hände

**Startseite**

**DGI im Überblick**

Die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie ist die wissenschaftliche Fachgesellschaft, die das Gebiet der humanmedizinischen Infektionslehre in Klinik, Praxis und Forschung vertritt. Sie versteht sich als primär klinisch orientiertes Fach, befasst dabei jedoch dessen interdisziplinären Charakter wie auch die Relevanz der Infektionsmedizin für das öffentliche Gesundheitswesen und im Sinne internationaler Gesundheit.

Die DGI kooperiert mit vielen anderen...

**www.dgi-net.de**



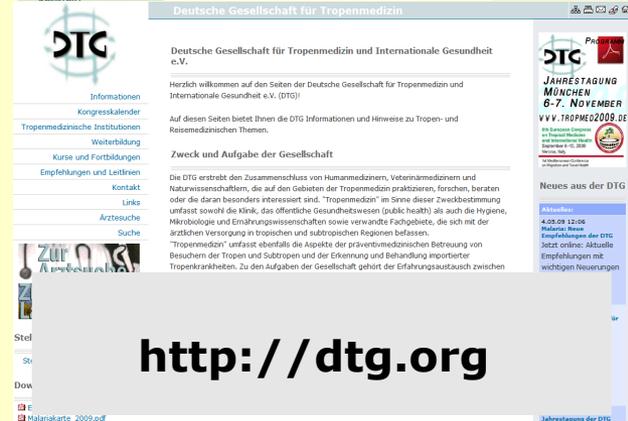
ESCMID EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

Dates & Events, News & Discussion, Research & Projects, ESCMID Library, Profession & Career, Membership & Organization

Welcome to the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases is a non-profit organization whose mission is to...

**www.escmid.org**



DTG Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V.

Herzlich willkommen auf den Seiten der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V. (DTG)

Auf diesen Seiten bieten Ihnen die DTG Informationen und Hinweise zu Tropen- und Infektionsmedizin.

**http://dtg.org**



World Health Organization

Home About WHO Countries Health topics Publications Data and statistics Programmes and projects

**KEY WHO INFORMATION**

**Influenza A(H1N1)**

What is phase 6? What about severity? Latest update: no. 53 Timeline of all cases (Requires Flash player) Full coverage

**Why the world needs global health initiatives**

22 June 2009 – Global health initiatives have unquestionably done great...

**www.who.int**



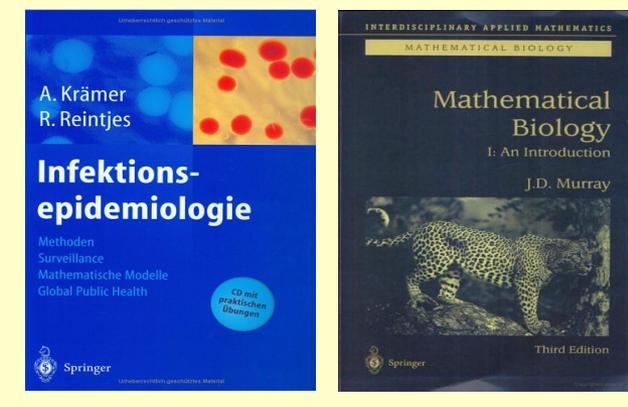
UNAIDS UN Joint Programme on HIV/AIDS

Uniting the world against AIDS

24th UNAIDS PCB meeting

UNAIDS Governing body, the Programme Coordinating Board (PCB), is holding its 24th meeting in Geneva from 22-24 June 2009 where Mr Michel Sidibé, addressing the board for the first time as UNAIDS Executive Director, will present progress made and his vision for future action.

**http://unaids.org**



**Infectious epidemiologie**

A. Krämer, R. Reintjes

Methoden Surveillance, Mathematische Modelle, Global Public Health

**Mathematical Biology: An Introduction**

J.D. Murray

Third Edition

**www.springer.com**

**Cliff, A. & Haggett, P.**

Time, travel and infection.

*Br Med Bull*, 2004, 69, 87-99

**Colizza, V.; Barrat, A.; Barthélemy, M. & Vespignani, A.**

The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics.

*Proc Natl Acad Sci*, 2006, 103, 2015-2020

**Colizza, V.; Barrat, A.; Barthelemy, M.; Valleron, A.-J. & Vespignani, A.**

Modeling the worldwide spread of pandemic influenza: baseline case and containment interventions.

*PLoS Med*, 2007, 4, e13

**Colizza, V. & Vespignani, A.**

Epidemic modeling in metapopulation systems with heterogeneous coupling pattern: theory and simulations.

*J Theor Biol*, 2008, 251, 450-467

**Hufnagel, L.; Brockmann, D. & Geisel, T.**

Forecast and control of epidemics in a globalized world.

*Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101, 15124-15129

**Iwami, S.; Suzuki, T. & Takeuchi, Y.**

Paradox of vaccination: is vaccination really effective against avian flu epidemics?

*PLoS One*, 2009, 4, e4915

**Kuo, C.-L. & Fukui, H.**

Geographical structures and the cholera epidemic in modern Japan: Fukushima prefecture in 1882 and 1895.

*Int J Health Geogr*, 2007, 6, 25

**Neerincx, S. B.; Peterson, A. T.; Gulinck, H.; Deckers, J. & Leirs, H.**

Geographic distribution and ecological niche of plague in sub-Saharan Africa.

*Int J Health Geogr*, 2008, 7, 54

## Modellparameter

Parameter	Erklärung	Erklärung
$\kappa$	Kontaktrate	Zahl der Kontakte pro Zeiteinheit zwischen allen Personen (N)
$q$	Kontagionsindex	Wahrscheinlichkeit, dass eine infizierte Person eine susceptible Person ansteckt.
$\frac{I}{N}$	Prävalenz	Anteil der infizierten Personen in einer Population. $\rightarrow$ Wahrscheinlichkeit, dass eine beliebige Person aus dieser Population infiziert ist.
$\lambda$	Infektionsrate	entspricht $\kappa * q * \frac{I}{N}$
$\alpha$	Reisewahrscheinlichkeit	festgelegt auf 0.0001 (pro zeiteinheit verreist unter 10000 Einwohnern genau eine Person)
$\gamma$	Removalrate	Genesung, Isolation, Tod

## Modellgleichungen SIR

Gleichung	Erklärung
$\frac{dS(t)}{dt} = S(t) - \kappa * q * S(t) * \frac{I(t)}{N}$	Inhalt von Kompartiment S
$\frac{dI(t)}{dt} = I(t) + \kappa * q * S(t) * \frac{I(t)}{N} - \gamma * I(t)$	Inhalt von Kompartiment I
$\frac{dR(t)}{dt} = R(t) + \gamma * I(t)$	Inhalt von Kompartiment R