

***VECTOR-BORNE INFECTIONS: RISK BASED AND COST EFFEC-
TIVE SURVEILLANCE SYSTEMS***

(VICE)

**Von Vektoren übertragene Infektionskrankheiten: Risikobasierte und kosteneffiziente
Surveillance Systeme**

Förderkennzeichen: 2811ERA247

Aktenzeichen: 514-06.01-2811ERA247

Förderzeitraum: 01.04.2012 - 31.12.2015

Bericht von: Dr. Jörn Gethmann und Maya Gussmann

Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Südufer 10, 17493

Greifswald - Insel Riems

Stand: 23. Juni 2016

Inhaltsverzeichnis

1	VICE: Projektbeschreibung.....	3
1.1	Übergeordnete Ziele, Projektpartner und <i>Work packages</i>	3
1.2	Projektziele und Verantwortlichkeiten am FLI	4
1.3	Kommunikation und Kooperation	6
1.3.1	Teilnahme an Konsortialtreffen	6
1.3.2	Teilnahme an weiteren Projekttreffen.....	6
1.3.3	Teilnahme an Telefonkonferenzen	6
1.3.4	Consortium agreement	7
1.3.5	Daten	7
1.3.6	Präsentation der Ergebnisse auf Konferenzen.....	7
1.3.7	Publikationen.....	8
1.4	Abweichungen von der ursprünglichen Projektplanung.....	8
1.4.1	Inhaltlicher/ zeitlicher Projektablauf	8
1.5	Ausgabenplanung / Verwendung der Mittel.....	8
2	Projektziele und Verantwortlichkeiten des FLI	10
2.1	Data exchange server	10
2.2	Überprüfung der aktiven Surveillance auf Kosten und Nutzen.....	10
2.2.1	Entwicklung des Simulationsmodells	10
2.2.2	Vergleich in Bezug auf Nutzen und Kosten	12
2.2.3	Erstellung eines Joint Risk Scores	17
3	Literatur.....	19
4	Final progress report: Zusammenfassung	20
5	Danksagung.....	22

1 VICE: Projektbeschreibung

1.1 Übergeordnete Ziele, Projektpartner und *Work packages*

Gesamtziel des Projekts war es, ein Grundgerüst für ein dynamisches, risikobasiertes Surveillance-System bei Vektor übertragenen Krankheiten (VBD) zu entwickeln, wie in Topic A5 des EMIDA-Projektes vorgegeben. Das mögliche Risiko von Ausbrüchen von VBD und die Ausbreitung dieser Krankheiten in der Population wird abgeschätzt. Dies ermöglicht 1) die aktive Surveillance auf die Risikoperioden zu beschränken und 2) die aktive Surveillance an die Ressourcen der EU und der MS anzupassen.

Das vorgeschlagene Surveillance-System basiert auf Computermodellen, welche anhand vorhandener Daten nach Risikoparametern suchen (z.B. Wetterdaten, Umweltdaten, Handelsdaten, Ergebnisse klinischer Untersuchungen), weshalb die Kosten für diese Auswertungen relativ gering sind. Nur im Zeitraum und in Regionen mit erhöhtem Risiko soll eine aktive Surveillance mit der vorgegebenen Sensitivität durchgeführt werden, um ein kosteneffektives System zu erhalten.

Dieser Grundrahmen für ein kontinuierliches, risikobasiertes Surveillance-System soll drei unabhängige Ziele abdecken: (1) das Risiko der Einschleppung der Krankheit, (2) die mögliche Ausbreitung einer eingeschleppten Krankheit und (3) eine syndromische Surveillance. Das Surveillance-System wird auf Basis des gegenwärtigen Wissensstandes über die Biologie der Krankheit und der Vektoren erstellt. Das System soll modular aufgebaut werden, um es bei neuen Erkenntnissen einfach aktualisieren zu können.

Ein weiteres Ziel des Projektes bestand in der Überprüfung etablierter Surveillance-Systeme auf ihre Effektivität und die durch sie verursachten Kosten.

Projektpartner

1. Dänemark, DTU - Technical University of Denmark (Projektkoordination)
2. Niederlande, WUR - Wageningen University & Research Centre
3. Norwegen, NVI - Norwegian Veterinary Institute (Department for Epidemiology)
4. Deutschland, FLI - Friedrich-Loeffler-Institut (Institut für Epidemiologie)
5. Deutschland, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg (AG Gewässerökologie)
6. Schweiz, VPHI - Veterinary Public Health Institute, Universität Bern
7. Schweden, SVA - National Veterinary Institute
8. Frankreich, INRA EpiA - Animal Epidemiology Unit
9. Belgien, CODA-CERVA - Veterinary and Agrochemical Research Centre

Work packages

Work package 0: Data collection, processing and data sharing

Leitung: Jörn Gethmann, FLI (DE)

Work package 1: Risk of introduction of disease

Leitung: Egil Fischer, CVI-WUR (NL)

Work package 2: Potential spread and establishment after introduction

Leitung: Ellen Kiel, UNI-OL (DE)

Work package 3: Syndromic surveillance

Leitung: Petter Hopp NVI (N)

Work package 4: Calculation and communication of risk

Leitung: Agnès Leblond, INRA EpiA (FR)

Work package 5: Surveillance sensitivity

Leitung: Yves Van der Stede CODA-CERVA (B)

Work package 6: Cost-effectiveness analyses and forecast of surveillance cost

Leitung: Martin Reist, VPHI (CH)

1.2 Projektziele und Verantwortlichkeiten am FLI

Das FLI hat **WP0** geleitet. Es wurde ein Datenaustauschserver eingerichtet, ein data sharing agreement entworfen und unterschrieben und technische Unterstützung bei Problemen beim Zugang zum Server gewährleistet (D1.1-D1.4). Der erste Meilenstein M1 wurde fristgemäß abgeschlossen, nachdem das „Data sharing agreement“ von allen Partnern unterzeichnet und FTP-Server eingerichtet wurde und den Projektpartnern Zugriff gewährt wurde. Im Rahmen von **WP1** hat das FLI Daten und Erfahrungswerte aus Deutschland geliefert. Im **WP2** wurde ein zeitlich räumliches Modell zur Ausbreitung von Vektor übertragenen Krankheiten am Beispiel von BTV entwickelt (D6.4, Meilenstein 6). Dieses Modell wurde in **WP5** (D6) und **WP6** (D11, D12) genutzt, um verschiedene Surveillance-Systeme miteinander zu vergleichen und auch die Kosten und den Nutzen dieser Systeme zu ermitteln. Des Weiteren wurden die Ergebnisse des Modells dazu genutzt, einen Vergleich zwischen der standardmäßig durchgeführten, aktiven Surveillance und der risikobasierten aktiven Surveillance durchzuführen (**WP4**, D9). Für andere work packages hat das FLI den Partnern Daten und Kenntnisse des deutschen Überwachungssystems

Kapitel 1: VICE: Projektbeschreibung

Deliverables		Status
Work package 0: Data collection, processing and data sharing (verantwortlich: FLI)		
D1	Relevant public data for disease biology, vector biology, animal density and movements, reporting systems, environmental and geographical risk factors and meteorological data available to partners.	
D1.1	A data exchange server will be set up at the FLI and a user manual will be developed	abgeschlossen
D1.2	A data sharing agreement will be prepared and verified with the partners. The agreement has to be signed by the partners before they get access to the database	abgeschlossen
M1	Data sharing agreement signed by partners and setup of the FTP-server finished	abgeschlossen
D1.3	The relevant and available data for the WPs is uploaded to the data exchange server	abgeschlossen
D1.4	Support to access the data exchange server	abgeschlossen
WP1:		
D2	A general method for ranking risk of introduction presented with spatio-temporal (monthly) maps of the relative risk of introduction in disease free areas will be created for a selection of diseases.	abgeschlossen
WP3		
D6	A generic R0 model (including a generic model for temporal spread in one outbreak season) for insect borne diseases and a generic model for tick borne diseases.	abgeschlossen
D6.4	Temporal and (if there is sufficient information) spatial SIR outbreak model of for vector borne diseases (example: bluetongue disease) driven by temperature	abgeschlossen
D9	A general method to calculate a single joint score for the 'risk of an outbreak'.	abgeschlossen
D 11	Report comparing the new surveillance system with current mass screening/blanket surveillance.	Teilweise abgeschlossen
D12	A calculation of the discounted costs of selected levels of surveillance activities over a five year period and a rank of individual VBD's according to cost efficiency.	Teilweise abgeschlossen

1.3 Kommunikation und Kooperation

1.3.1 Teilnahme an Konsortialtreffen

Die FLI nahm an allen Treffen des Steering committees teil:

1. Erstes Konsortialtreffen (kick-off-Meeting) im Juni 2012 in Brighton (2 Personen)
Programm: Konkrete Planung und Aufgabenverteilung in den work packages.
2. Zweites Konsortialtreffen, Oktober 2013, in Brüssel (2 Personen)
Programm: Austausch und Besprechung erster Ergebnisse, Planung der Kooperation und weiteren Vorgehensweise zur Erreichung der Projektziele in den einzelnen work packages.
3. Drittes Konsortialtreffen in Kopenhagen, September 2014, in Kopenhagen (2 Personen)
Programm: Austausch und Besprechung weiterer Ergebnisse und Planung abschließen der Schritte.
4. Viertes Konsortialtreffen, April 2015, in Brüssel (2 Personen)
Programm: Zusammenfassung und Vorstellung der Ergebnisse im Rahmen einer Präsentation für die Vertreter öffentlicher Einrichtungen und nationaler Geldgeber.

1.3.2 Teilnahme an weiteren Projekttreffen

Zusätzlich zu den Planungstreffen des Gesamtkonsortiums hat das FLI an folgenden internationalen Treffen teilgenommen:

1. Wageningen, Januar 2013 (2 Personen)
Koordinationstreffen zu WP5 und WP6 (
2. Lelystad, März 2013 (2 Personen)
Besprechung der der Modellentwicklung für WP2
3. Amsterdam, April 2013 (1 Person)
Koordinationstreffen zu WP4
4. Paris, Februar 2014 (1 Person)
Koordinationstreffen zu WP4
5. Paris, Februar 2015 (2 Personen)
Workshop zur Vorstellung und Besprechung des Konzepts des JRS

1.3.3 Teilnahme an Telefonkonferenzen

Wir haben an den Telefonkonferenzen des Steering committees und den uns betreffenden work packages teilgenommen. Als Leiter von WP2 führten wir darüber hinaus zwei zusätzliche WP2-interne Telefonkonferenzen durch. Die monatlich stattfindenden Telefonkonferenzen dienten insbesondere dazu, die gemeinsamen Tätigkeiten (Datenzusammenführung, Modellierung, etc.) untereinander zu koordinieren.

1.3.4 Consortium agreement

Koordiniert vom dänischen Projektpartner (DTU) wurde ein *Consortium agreement*, einschließlich eines *Data sharing agreement*, erstellt, von allen Projektpartnern unterzeichnet (Dezember 2012, Quartal 9) und der BLE am 19.12.2012 übermittelt.

1.3.5 Daten

Im Rahmen des Projektes wurden anonymisierte Daten zu Betrieben und Ausbrüchen der Blauzungenkrankheit und zur Surveillance in Deutschland den anderen Partnern zur Verfügung gestellt. Diese Daten wurden über den Datenaustauschserver mit den Partnern geteilt. Eine Nutzung der Daten war nur im Rahmen des „*data sharing agreements*“ (Nutzung nur für Fragestellungen innerhalb des Projektes und Löschung der Daten am Ende der Projektlaufzeit).

1.3.6 Präsentation der Ergebnisse auf Konferenzen

Modell zur Simulation des Ausbruchs von Vektor übertragenen Krankheiten (Bsp. Blauzungenkrankheit):

Die Ergebnisse des Modells zur Entwicklung des Ausbruchsmodells wurden 2014 von Frau Gussmann mittels eines mündlichen Vortrags auf dem *Junior Scientist Symposium* in Mariensee vorgestellt mit dem Titel:

Maya Gussmann
A simulation model for testing surveillance systems for Bluetongue disease
 Junior Scientist Symposium 2014

und auf der *DACH-Epidemiologie Tagung* 2014 mit dem Titel:

Maya Gussmann, Jörn Gethmann
 Simulationsmodell zur Überprüfung und Optimierung der Überwachungssysteme bei der Blauzungenkrankheit. Teil 1 – Das Modell und seine Grenzen
 DACH-Tagung 2014

Die vorläufigen Gesamtergebnisse des Projekts wurden auf der ISVEE XIV-Konferenz in Form eines Posters und zwei Vorträgen im November 2015 in Mexiko vorgestellt:

Maya Gussmann, Jörn Gethmann & Franz J. Conraths: *Comparison of different surveillance strategies for Bluetongue – Part 1: A simulation model for the spread of BTV-8 in Germany, Belgium and the Netherlands*. Proceedings of the 14th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics

Jörn Gethmann, Maya Gussmann, Franz J. Conraths *Comparison of different surveillance strategies for Bluetongue Part 2 - The effectiveness of active and passive clinical surveillance for early detection*. Proceedings of the 14th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics, 2015 Saturday, Nov 07, 2015, 5:45 PM - 6:00 PM

Fischer, Egil A. J.; Andersson, Mats Gunnar ; Faverjon, Celine ; Leblond, Agnes ; Gussmann, Maya ; Gethmann, Jörn ; Bødker, Rene: *The joint risk score for vector-*

borne diseases used for early detection Proceedings of the 14th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics, 2015

1.3.7 Publikationen

Wegen der Verzögerungen bei der Berechnung der Ergebnisse konnte bisher noch keine Publikation eingereicht werden, mehrere Publikationen sind aber in Vorbereitung.

1.4 Abweichungen von der ursprünglichen Projektplanung

1.4.1 Inhaltlicher/ zeitlicher Projektablauf

Die Konsortialtreffen 1, 2 und 4 fanden nicht, wie geplant, in Kopenhagen, sondern in Brighton (1) und Brüssel (2 und 4) statt. Dies wurde im Gesamtkonsortium entschieden, da während dieser Zeiträume jeweils die, für viele Projektteilnehmer relevante EPIZONE-Tagung stattfand (1 und 2) bzw. beim Abschlusstreffen (4) Vertreter öffentlicher Einrichtungen und nationaler Geldgeber mit Sitz in Brüssel eingeladen waren.

Dadurch, dass Frau Gussmann in dem Projekt erst ab dem 01.10.2012 beschäftigt werden konnte, haben wir beantragt, ihre Arbeitszeit im Zeitraum von 06/2013 bis 08/2013 von 50% auf 100% zu erhöhen, um mit der Programmierung der Modelle fertig zu werden und um den anderen Partnern die notwendigen Daten aus Deutschland zukommen lassen zu können.

Aufgrund der Tatsache, dass die Berechnung der Ausbruchssimulationen sowie der Surveillance-Maßnahmen deutlich länger dauert und der Tatsache, dass die einzige Internationale Konferenz zur Epidemiologie erst im November 2015 stattgefunden hat, wurde das Projekt kostenneutral bis zum 31.12.2015 verlängert. Ein weiterer Grund für die Verlängerung war die Tatsache, dass auch andere Partner in dem Konsortium eine Verlängerung beantragt haben und den Datenaustauschserver weiter benötigten. Um ihn weiter betreiben zu können, musste das FLI noch im Projekt aktiv sein.

Bei den inhaltlichen Zielen musste das Konsortium sich auf Mücken- und Gnitzen übertragene Krankheiten fokussieren, da zu den Zecken übertragenen Krankheiten nur wenig oder gar keine Informationen verfügbar waren.

Am FLI hat sich durch die Verzögerung in der Berechnung der Ergebnisse auch die Publikation deutlich verzögert.

1.5 Ausgabenplanung / Verwendung der Mittel

Im Rahmen des Projektes wurden insgesamt Mittel von 97.081,95 € verwendet. Der größte Teil davon wurde für die Finanzierung der Personalkosten von Frau Maya Gussmann verwendet (83.871,33 €). Ohne diese Stelle wäre die Durchführung des Projektes am FLI nicht möglich gewesen.

Kapitel 1: VICE: Projektbeschreibung

Der zweitgrößte Posten waren die Reisemittel (9.234,77€). Die Mittel wurden für die jährlichen Gesamtprojekttreffen, für Arbeitspakettreffen für das Abschlussmeeting und für die Vorstellung der Ergebnisse auf nationalen und internationalen Konferenzen verwendet. Dabei wurde darauf geachtet, die Meetings zeitlich und räumlich so zu legen, dass möglichst geringe Reisekosten anfallen.

Ein weiterer Posten war die Anschaffung eines Rechners sowie die Lizenz einer Software (Palisade Decision Tools). Der Rechner war notwendig um die Berechnungen während der Projekttreffen besprechen und überarbeiten zu können. Die Software wurde für einige Modelle im Projekt eingesetzt und auch von anderen Partnern verwendet, so dass ein Austausch von Ergebnissen möglich war.

Aufgrund der Verzögerungen in der Berechnung der Ergebnisse konnten die Publikationen nicht innerhalb des Projektzeitraumes fertiggestellt werden, so dass die dafür veranschlagten Mittel nicht abgerufen wurden. Des Weiteren konnte Frau Gussmann nicht an der internationalen Konferenz in Mexiko teilnehmen.

Alle im Projekt getätigten Ausgaben waren notwendig. Es wurde wirtschaftlich und sparsam mit den Mitteln umgegangen.

Tabelle 1: Finanzierungsübersicht

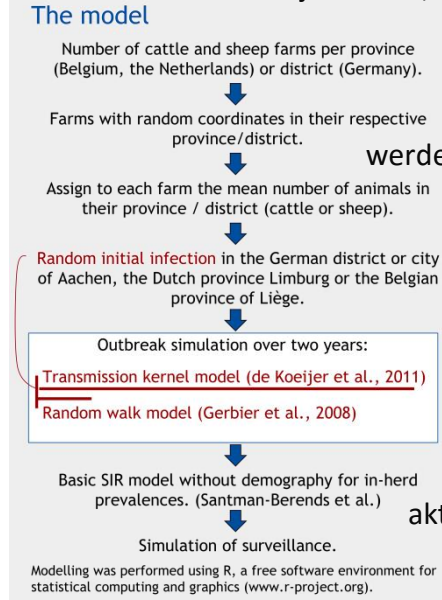
0812	Personalausgaben Maya Gussmann: Beschäftigungszeitraum 01.10.2012 – 30.04.2015		83.871,33
0843	sonst. sächliche Verwaltungsausgaben		177,43 €
0846	Dienstreisen		9.234,77 €
	11.-13.06.2012 – DR Brighton	Gethmann	464,35 €
	10.-11.01.2013 – DR Wageningen	Gethmann	209,71 €
	10.-11.01.2013 – DR Wageningen	Gussmann	181,72 €
	07.-08.03.2013 – DR Lelystad	Gethmann	327,65 €
	07.-08.03.2013 – DR Lelystad	Gussmann	158,00 €
	10.-11.04.2013 – DR Amsterdam	Gussmann	177,68 €
	30.09.-01.10.2013 – DR Brüssel	Gethmann	293,46 €
	30.09.-01.10.2013 – DR Brüssel	Gussmann	293,46 €
	21.-27.02.2014 – DR Paris	Gussmann	501,09 €
	19.-22.08.2014 – DR Mariensee– Junior Scientist Symposium	Gussmann	285,66 €
	29.08.-06.09.2014 – DR Zürich– DACH-Epidemiologie Tagung	Gussmann	733,60 €
	21.-24.09.2014 – DR Kopenhagen	Gethmann	460,45 €
	21.-24.09.2014 – DR Kopenhagen	Gussmann	350,89 €
	26.-27.02.2015 – DR Paris – Workshop JRS wp4	Gethmann	590,37 €
	26.-27.02.2015 – DR Paris – Workshop JRSwp4	Gussmann	436,89 €
	15.-16.04.2015 – DR Brüssel – Abschlusstreffen	Gethmann	575,98 €
	15.-17.04.2015 – DR Brüssel – Abschlusstreffen	Gussmann	437,38 €
	31.10.-09.11.2015 – DR Merida/Mexiko – ISVEE XIV-	Gethmann	2.756,43 €
0850	Gegenstände über 410 €		3.798,42 €
	Laptop		841,27 €
	Einzelplatzlizenz DecisionTools Suite 5.7 Industrial		2.957,15 €

2 Projektziele und Verantwortlichkeiten des FLI

2.1 Data exchange server

2.2 Überprüfung der aktiven Surveillance auf Kosten und Nutzen

Ziel des FLI in dem Projekt ist es, die Kosten und die Effektivität verschiedener Surveillance-



Strategien zu überprüfen. Insbesondere die

Früherkennung, die gemäß der Verordnung EG Nr.

1266/2007 mittels Sentinelprogramm durchgeführt

werden sollte, hat sich in der Praxis als schwierig erwiesen. Da im

Jahr 2007 der erste Neuausbruch mittels passiver

klinischer Surveillance entdeckt worden ist, sollte in

diesem Projekt ermittelt werden, ob ein

Sentinelprogramm (aktive Surveillance) überhaupt

sinnvoll ist.

Da die Angaben, die im Rahmen der Tierseuchenmeldung

an TSN gemacht wurden, alleine nicht ausreichen, um die

aktive (Sentinelprogramm) und passive klinische Surveillance

in Bezug auf Kosten und Nutzen zu überprüfen, wurde ein

Simulationsmodell entwickelt.

Abbildung 1: Ablauf des Modells

2.2.1 Entwicklung des Simulationsmodells

Im ersten Schritt wurde im Rahmen des „work package 2“ ein Ausbreitungsmodell für die

Blauzungenkrankheit entwickelt. Die Anfangsphase der Epidemie wurde mittels eines

„random walk“-Modell (Gerbier et al., 2008) simuliert. Für die Simulation der

Ausbruchsbetriebe wurde ein „Spatial Transmission Kernel“ (STK)-Modell (Boender et al.,

2014; de Koeijer et al., 2011) verwendet. Der Verlauf der Erkrankung innerhalb der Betriebe

wurde mittels eines SIR Modells und den Angaben von Inge Santman-Berends (Santman-

Berends, 2011) modelliert (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Die Kombination der drei verschiedenen Modelle war aus zwei Gründen notwendig:

- Da im Jahr 2006 die ersten BT-Ausbrüche nicht entdeckt worden sind, können die ersten Monate nicht vom STK-Modell abgebildet werden. Für diese Zeit wurde stattdessen das „random walk“ Modell verwendet.
- Da die Surveillance auf Tierebene durchgeführt werden soll, musste zusätzlich zur Ausbreitung zwischen den Betrieben auch die Ausbreitung innerhalb der betroffenen Betriebe simuliert werden. Dafür wurde das innerbetriebliche SIR-Modell verwendet.

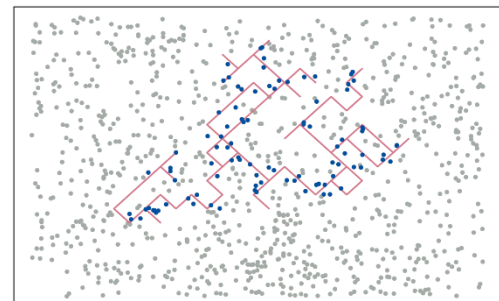


Abbildung 2: Random walk Modell

Es wurden alle Betriebe in Belgien, Deutschland und den Niederlanden in die Simulation mit einbezogen. Für jeden Betrieb wurde für jeden Tag über einen Zeitraum von zwei Jahren simuliert, ob er von einem Ausbruch betroffen ist.

Die Simulation wurde mit einem von de Koeijer et al. (2011) und Boender et al. (2014) entwickelten räumlich-zeitlichen Modell durchgeführt, welches einen Kernel benutzt, um die Übertragung der Krankheit in Zeit und Raum abzubilden („Spatial Transmission Kernel“ (STK)-Modell). Für die Vektorfreie Zeit im Winter wurde dabei auch die Temperatur berücksichtigt. Im Modell wird für jeden betroffenen Betrieb die Wahrscheinlichkeit für Folgeausbrüche mittels eines *kernel*s berechnet.

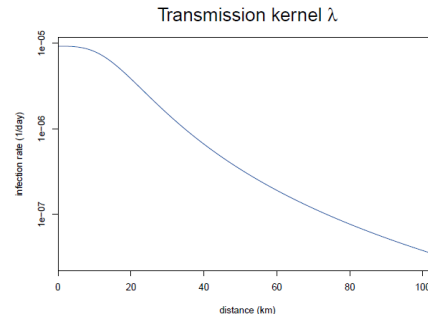


Abbildung 3: Transmission kernel für das räumlich zeitliche Modell

Im Modell von Gerbier et al. (2008) werden von einem initial betroffenen Betrieb per „random walk“ weitere Betriebe infiziert (siehe Abbildung 2). Dabei wurde die Anzahl

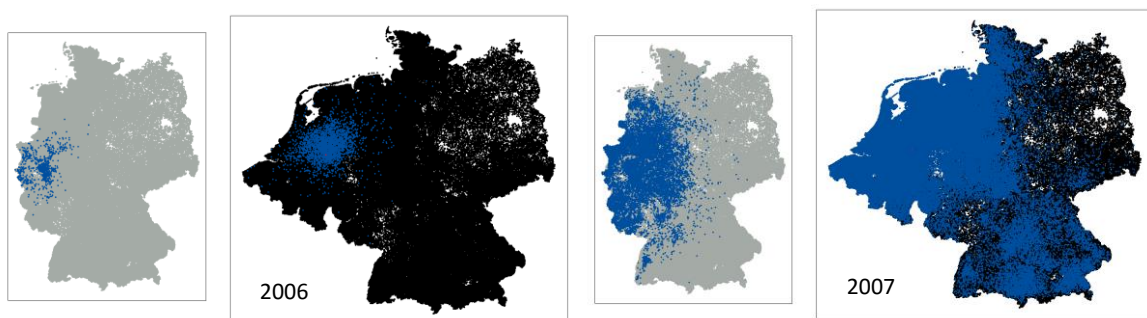


Abbildung 4: Ergebnis der Ausbruchssimulationen (grau: beobachtete Situation, schwarz: Ergebnis Modell)

Ausbrüche hochskaliert, da sich die Zahl der gemeldeten Ausbrüche von den tatsächlichen infizierten Betrieben stark unterschied (Méroc et al., 2008; Meroc et al., 2009). Insgesamt wurden 84 Simulationen der Ausbrüche durchgeführt.

Die Ergebnisse der Simulation zeigen im Mittel eine große Übereinstimmung mit den beobachteten Ausbrüchen mit dem Unterschied, dass die Anzahl der Ausbrüche größer ist. In Abbildung 4 sind die gemeldeten Ausbrüche (nur Deutschland) und die durch das Modell simulierten Ausbrüche (dargestellt für Deutschland, die Niederlande und Belgien) am Beispiel einer Ausbruchssimulation dargestellt. In Abbildung 5 ist der Verlauf der Epidemie zwischen der beobachteten Situation und dem Modell dargestellt.

Kapitel 2: Projektziele und Verantwortlichkeiten des FLI

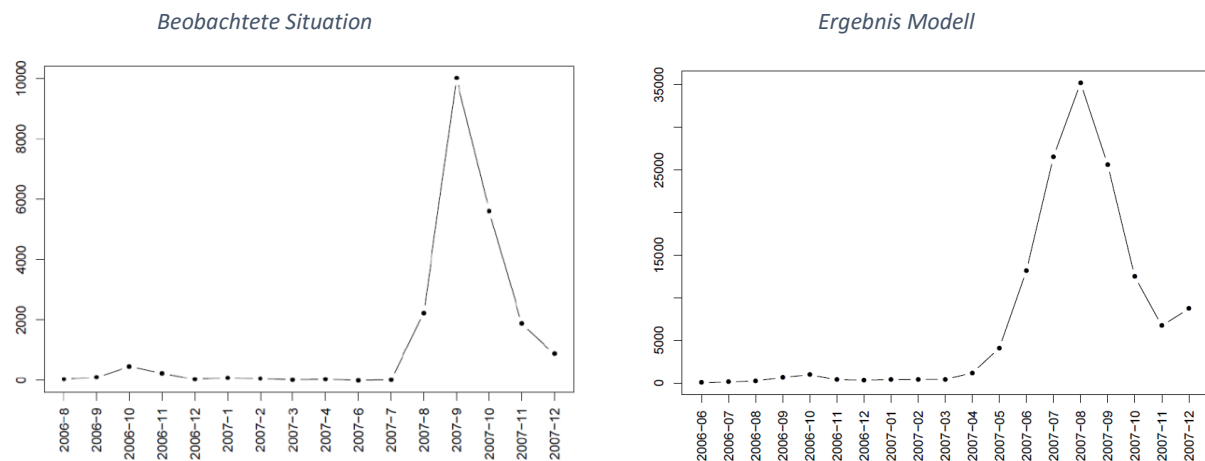


Abbildung 5: Ergebnis der Ausbruchssimulationen (eine Simulation)

2.2.2 Vergleich in Bezug auf Nutzen und Kosten

Im zweiten Schritt wurden die aktive und passive Surveillance in Bezug auf Nutzen und Kosten miteinander verglichen.

Nach der Verordnung (EG) Nr. 1266/2007 war vorgegeben, dass nach der ersten Saison, in der die BT aufgetreten ist, eine aktive Surveillance mittels eines Sentinelprogramms durchgeführt werden muss. Dazu mussten in jeder geographischen Einheit (Gebiet mit einer Fläche von ca. 2000 km²) monatlich 150 Rinder auf BT untersucht werden. Die geographischen Einheiten (gE) konnten entweder als grid oder nach Verwaltungseinheiten definiert werden. Im Jahr 2007 wurden im Mai und Juni etwa 6.500 Proben pro Monat auf BT untersucht. Danach wurde das Programm eingestellt. Insgesamt wurden in Deutschland im Jahr 2007 in den Monaten Mai und Juni ca. 13.000 Proben zur Untersuchung von Sentineltieren entnommen. Hinzu kommen die Proben im Rahmen einer Querschnittsstudie, die auch der Identifizierung von Sentineltieren gedient haben.

Im Rahmen von WP5 und WP6 wurden folgende Szenarien auf Effektivität (Nutzen) und Kosten getestet:

Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen Surveillance-Programme

Methode	aktive Surveillance (Sentinelprogramm)				Passive, klinische Surveillance	
	Rinder	Rinder	Rinder	Rinder	Rinder	Schafe
Tiere	Rinder	Rinder	Rinder	Rinder	Rinder	Schafe
Frequenz	monatlich	monatlich	monatlich	monatlich	täglich	täglich
Designprävalenz	0.5 %	1.0 %	2.0 %	5.0 %	-	-
Proben pro gE	598	299	149	59	-	-
Sensitivität	99 %	99 %	99 %	99 %	0,25 %	1,09 %
Spezifität	1	1	1	1	1	1

Bei der passiven klinischen Surveillance wurde die Annahme zugrunde gelegt, dass (1) ein infiziertes Tier mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit klinisch erkrankt ($p_{erkrankt}$), (2) jeder Tierhalter täglich seine Tiere kontrolliert und bei klinischen Symptomen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit einen Tierarzt ruft ($p_{ruft\ Tierarzt}$). Dieser wiederum führt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit bei kranken Tieren einen Test durch ($p_{Tier\ wird\ getestet}$), der abhängig von seiner Sensitivität ($p_{Test\ ist\ positiv}$) positiv ausfällt. So ergibt sich aus den einzelnen Wahrscheinlichkeiten folgende Sensitivität:

$$Se_{pks} = p_{erkrankt} * p_{ruft\ Tierarzt} * p_{Tier\ wird\ getestet} * p_{Test\ ist\ positiv}$$

Da die einzelnen Wahrscheinlichkeiten nicht bekannt waren, wurden mit den Programmen @Risk (Palisade Corporation) bzw. R (R Development Core Team, 2010) Wahrscheinlichkeitsfunktionen angenommen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Wahrscheinlichkeiten für die Untersuchung und Testung von klinisch erkrankten Tieren

Stufe	$p_{erkrankt}$	$p_{ruft\ Tierarzt}$	$p_{Tier\ wird\ getestet}$	$p_{Test\ ist\ positiv}$
Typ	Fest	Pert Verteilung mit Mittelwert von		fest
Rinder	0.025	0.212	0.479	0.99
Schafe	0.077	0.267	0.534	0.99

Pro Ausbruchssimulation wurde jedes Szenario 100-mal getestet. Aufgrund der großen Anzahl von Betrieben (>150.000 Betriebe), die täglich getestet werden mussten, sowie der großen Anzahl an Durchläufen, dauerten die Berechnungen sehr lange, wodurch es zu einer deutlichen Verzögerung des Projekts gekommen ist. Auch Optimierungsalgorithmen konnten die Dauer der Simulation nicht verkürzen. Deshalb können im Abschlussbericht nur vorläufige Ergebnisse einiger Simulationen gezeigt werden. Obwohl sich die einzelnen Simulationen deutlich voneinander unterscheiden, ist insgesamt die Wahrscheinlichkeit, die Erkrankung mit der passiven, klinischen Surveillance zu entdecken deutlich höher als mit der aktiven Surveillance. Dies trifft sogar dann zu, wenn bei der aktiven Surveillance die Erkennungsschwelle von 2 % auf 0,5 % Prävalenz herabgesetzt wird (siehe Abbildung 6). So wird ein BT-Neuausbruch mit der passiven klinischen Überwachung auch oft früher erkannt, als mit dem Sentinelprogramm. Da es sich jedoch um ein stochastisches Modell handelt, kann es auch vereinzelt vorkommen, dass die aktive Surveillance der Passiven in einzelnen Monaten überlegen ist. So zeigt beispielsweise die Abbildung 6, Mitte rechts, dass im Juli die Wahrscheinlichkeit, BT (0,5 % Schwellenprävalenz) mittels aktiver Surveillance zu entdecken, höher ist als mit der Passiven.

Kapitel 2: Projektziele und Verantwortlichkeiten des FLI

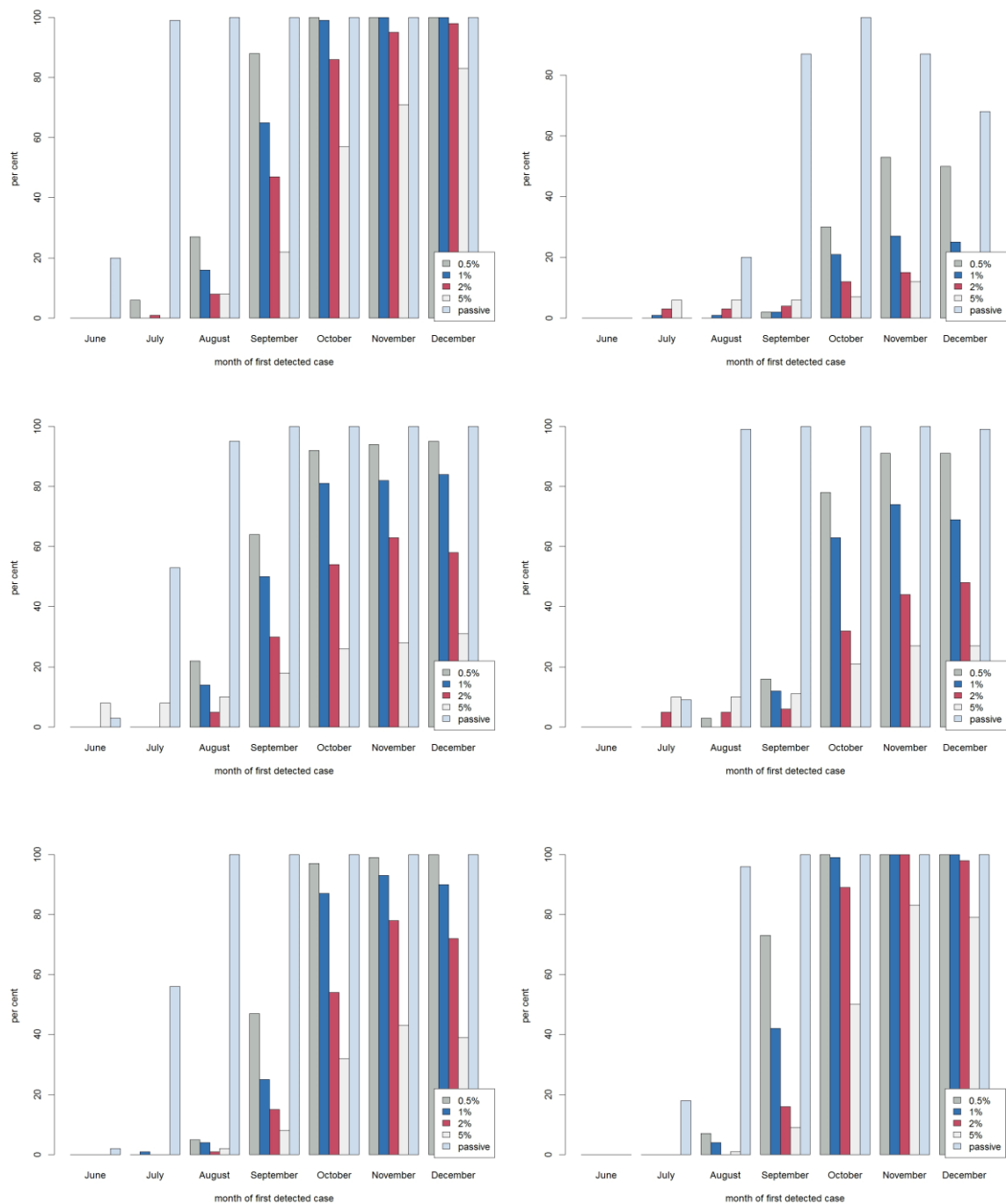


Abbildung 6 Vergleich der Entdeckungswahrscheinlichkeiten der passiven, klinischen Surveillance und der aktiven Surveillance (Ergebnis zu den Ausbruchssimulationen 46 (links oben), 45 (rechts oben), 20 (Mitte links) und 9 (Mitte rechts), 5 (links unten) und 3 (rechts unten))

Kosten der Surveillance

Bei den Kostenberechnungen konnte bisher nur die aktive klinische Surveillance abgeschlossen werden. Zur Kostenabschätzung wurden vorerst nur deterministische Modelle genutzt. Sobald alle Simulationsergebnisse vorliegen, sollen auch stochastische Modelle verwendet werden.

Die Kosten der aktiven Surveillance setzen sich aus den Kosten für Probennahme, Test, Personal und Logistik (Fahrten) zusammen.

$$C_{\text{Surveillance}} = C_{\text{Probennahme}} + C_{\text{Test}} + C_{\text{Fahrt}}$$

In Tabelle 4 sind die Kosten gemäß der Gebührenordnung für Tierärzte (GOT) aufgelistet.

Tabelle 4: Parameter zur Berechnung der monatlichen Kosten für ein Sentinelprogramm in ganz Deutschland nach GOT

Parameter	Wert	Einheit	Quelle
Blutprobennahme	3,44	€	GOT, einfacher Satz
Wegegeld pro Doppelkilometer	2,3	€	GOT, einfacher Satz
Bestandsgebühr	28,63	€	GOT, einfacher Satz
Testkosten	4	€	EU Kofinanzierung
Entfernung	10	km	geschätzt

Tabelle 5: Monatliche Kosten für ein Sentinelprogramm in ganz Deutschland nach GOT (Hoftierarzt)

Strategie	Anzahl Proben	Anzahl Betriebe	gU	Probennahme kosten	Testkosten	Wegekosten	Kosten pro gE	Kosten für D
5 %	59	10	180	489,26	236	230	955	171.947
2 %	159	10	180	833,26	636	230	1.699	305.867
1 %	298	20	180	1597,72	1.192	460	3.250	584.950
0,5 %	598	30	180	2916,02	2.392	690	5.998	1.079.644

Da in einigen Bundesländern die Beprobung auch von Amtstierärzten durchgeführt wird, wurde in diesem Fall die Berechnung anders durchgeführt: Es wurde die Gesamtzeit abgeschätzt, die die Amtstierärzte insgesamt für die Probennahme benötigen inklusive Fahrtzeit etc. Diese Zeit wurde mit dem durchschnittlichen Stundensatz eines Amtstierarztes multipliziert. Des Weiteren wurden die Kosten für Probennahme-Material, Tests und Anfahrten berücksichtigt.

$$C_{\text{Surveillance}} = C_{\text{Probennahme}} + C_{\text{Test}} + C_{\text{Personal}} + C_{\text{Fahrt}}$$

In Tabelle 6 sind die Parameter angegeben, die zur Berechnung geführt haben.

Tabelle 6: Parameter zur Berechnung der monatlichen Kosten für ein Sentinelprogramm in ganz Deutschland nach Personalkosten

Parameter	Wert	Einheit
Personal Amtstierarzt	77,00	€/h

mittlere Distanz zwischen Veterinäramt und Betrieb [km]	10,00	km
mittlere Fahrtzeit	0,50	h
Kilometergeld [ct/km]	0,33	€/km
Materialkosten für Probenahme (Rd) [€/Tier]	0,50	€/Tier
Testkosten € (Ø) ELISA (Rd)	4,00	€/Tier
Zeit Blutabnahme pro Tier	0,033	h/Tier
Blutentnahme Anzahl Tiere pro Stunde	30	n
Vorbereitungszeit pro Bestand	0,3	h/Bestand

Tabelle 7: Monatliche Kosten für ein Sentinelprogramm in ganz Deutschland (Amtstierarzt)

Strategie	Anzahl Proben	Anzahl Betriebe	Personal-kosten	Fahrt-kosten	Probe-nahme-kosten	Test-kosten	Kosten pro gE	Kosten für DE
5%	59	10	1.152	66	30	236	1.484	267.108
2%	159	10	1.409	66	80	636	2.191	394.308
1%	298	20	2.767	132	149	1.192	4.240	763.176
0,50%	598	30	4.538	198	299	2.392	7.427	1.336.836

In Tabellen 5 und 7 ist aufgelistet, welche monatlichen Kosten durch Hof- bzw. Amtstierärzte für die verschiedenen Strategien (Erkennungsschwellen 0,5 bis 5 %) verursacht werden. Insgesamt zeigt sich, dass bei der von der EU vorgegebenen Strategie (2 %) pro Monat und gE ca. 1.700 € bis 2.200 € Kosten verursacht werden. Überträgt man dies auf ganz Deutschland, fallen Kosten von ca. 300.000 € bis 400.000 € an. Nicht berücksichtigt sind die Kosten, die für die Findung der Sentineltiere aufgebracht werden müssen, sowie die Arbeitszeit der Landwirte. Da eine passive klinische Surveillance in jedem Fall durchgeführt werden muss, kann das Sentinelprogramm nur eine zusätzliche Maßnahme sein. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass trotz hoher Kosten durch das Sentinelprogramm nur ein geringer zusätzlicher Nutzen generiert wird.

Zusammenfassung

Das Modell zur Testung der Surveillance-Strategie wurde erfolgreich entwickelt. Da das Modell aufgrund der großen Datenmengen eine hohe Rechenkapazität erfordert, konnten bis Projektende nicht alle Simulationsläufe (insgesamt jeweils 8.400 für die aktive und passive Surveillance) abgeschlossen werden.

Die ersten Ergebnisse mit weniger Ausbruchssimulationen lassen jedoch vermuten, dass die aktive Surveillance bei hohen Kosten nur einen geringen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bringt.

Für die passive klinische Surveillance mussten eine Reihe von Annahmen getroffen werden, die im Modell durch Verteilungen angegeben wurden. Diese Annahmen wurden mit den Projektpartnern aus der Schweiz abgestimmt, die ein Entscheidungsbaummodell zur

Überprüfung der Surveillance entwickelt haben. Um festzustellen, welchen Einfluss die jeweiligen Parameter haben (z.B. die awareness der Landwirte und Tierärzte) soll nach Abschluss der Berechnungen eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden. Anhand dieser Analyse kann bestimmt werden, ab wann die passive Überwachung nicht mehr funktioniert und eine aktive Überwachung zur Früherkennung notwendig ist. Dies kann dann der Fall sein, wenn die zu entdeckende Krankheit nur geringe oder gar keine Symptome verursacht.

2.2.3 Erstellung eines Joint Risk Scores

Im Rahmen von work package 4 wurde in Kooperation mit den Projektpartnern exemplarisch der Joint Risk Score (JRS) für BT berechnet. Eine Besonderheit beim ersten Auftreten der BT im Jahr 2006 war, dass die Krankheit plötzlich in den Niederlanden aufgetreten ist, ohne dass vorher Fälle in anderen Mitgliedstaaten gemeldet wurden. Deshalb konnte im Modell das Risiko der Einschleppung nicht berücksichtigt werden. Eine weitere Einschränkung bei der Anwendung des Modells war die Tatsache, dass keine flächendeckenden Informationen zu den Krankheitssymptomen vorlagen und bezüglich der syndromischen Surveillance ausschließlich die Mortalität genutzt werden konnte.

Es hat sich gezeigt, dass der JRS für die BT zwischen einem Jahr mit Ausbrüchen (2007) und einem Jahr ohne Ausbrüche (2009) kaum Unterschiede aufweist (siehe Abbildung 7).

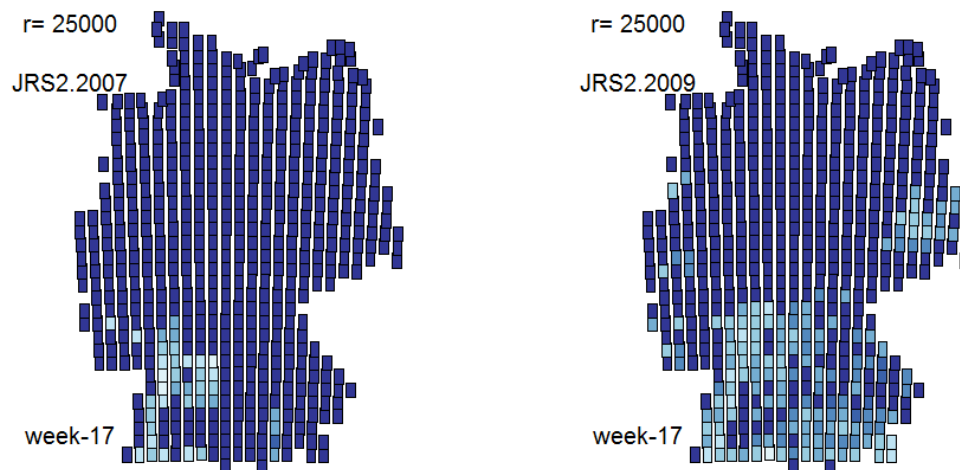


Abbildung 7: Vergleich des Risikoscores für die Blauzungenkrankheit im Jahr 2007 (Ausbruchsjahr) und 2009 (keine BT-Fälle).

Der JRS wurde anschließend in das Modell zur Überprüfung verschiedener Überwachungsstrategien integriert. Dazu wurden in jedem Monat jeweils nur in den 200 (JRS1) bzw. 20 (JRS2) Landkreisen Tests durchgeführt, die das höchste Risiko eines Ausbruchs hatten (höchster JRS). Dies wurde jeweils mit einer Schwellenprävalenz von 0,5 %, 1 % und 2 % durchgeführt. Im Standardverfahren wurde in allen Kreisen nach vorgegebenem Schema beprobt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Schema zur Testung der verschiedenen Surveillancestrategien mittels Joint Risk Score

Methode	aktive Surveillance (Sentinel-Programm)	aktive Surveillance (JRS)	
	Rinder	Rinder	Rinder
Tiere	Rinder	Rinder	Rinder
Frequenz	monatlich	monatlich	monatlich
Designprävalenz	1%, 2 % und 5 %	0,5%, 1 % und 2 %	0,5%, 1 % und 2 %
Proben pro gE	299, 149 bzw. 59 pro 2000 km ²	598, 299 bzw. 149 pro 2000 km ²	598, 299 bzw. 149 pro 2000 km ²
Sensitivität	99 %	99 %	99 %
Spezifität	1	1	1
Auswahl	In allen Kreisen wird beprobt	Die 200 Kreise mit dem höchsten JRS werden beprobt	Die 20 Kreise mit dem höchsten JRS werden beprobt

Beim Vergleich der Surveillance-Strategien hat sich gezeigt, dass die Berücksichtigung des JRS (risikobasierte Beprobung) teilweise schlechtere Ergebnisse lieferte als die (flächendeckende) Standard-Surveillance. So zeigt Abbildung 7 bei einem beispielhaften Ausbruchverlauf, dass zu Beginn des Geschehens im April das Standardverfahren teilweise über 10 % Erkennungswahrscheinlichkeit besitzt, während mit JRS 1 und JRS2 der Ausbruch nicht entdeckt worden wäre. In den Folgemonaten hingegen erzielt man mit dem JRS 1 zum Teil (Mai) bessere Ergebnisse als mit dem Standardverfahren.

Diese Ergebnisse sind anders, als man es für eine Beprobung auf Basis des JRS erwarten würde. Dies liegt zum Teil an der eingeschränkten Datenlage, die zur Berechnung des JRS zur Verfügung stand. Daraus ergibt sich, dass es essentiell ist, umfangreiche und zuverlässige Daten zur Verfügung zu haben, will man den JRS zur Verbesserung der Surveillance nutzen und somit auch die Kosten der Surveillance minimieren.

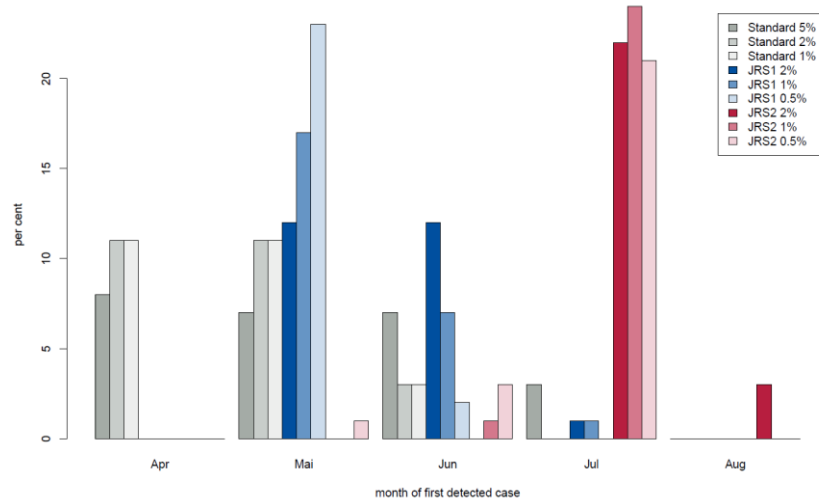


Abbildung 8: Vergleich Standard-Surveillance zum JRS

3 Literatur

- Boender, G., Hagens, T.J., Elbers, A., Gethmann, J.M., Meroc, E., Guis, H., de Koeijer, A.A., 2014. Confirmation of spatial patterns and temperature effects in Bluetongue virus serotype-8 transmission in NW-Europe from the 2007 reported case data. *Vet Res* 45, 75.
- de Koeijer, A.A., Boender, G.J., Nodelijk, G., Staubach, C., Meroc, E., Elbers, A.R.W., 2011. Quantitative analysis of transmission parameters for bluetongue virus serotype 8 in Western Europe in 2006. *Veterinary Research* 42.
- Gerbier, G., Baldet, T., Tran, A., Hendrickx, G., Guis, H., Mintiens, K., Elbers, A.R.W., Staubach, C., 2008. Modelling local dispersal of bluetongue virus serotype 8 using random walk. *Preventive Veterinary Medicine* 87, 119-130.
- Méroc, E., Faes, C., Herr, C., Staubach, C., Verheyden, B., Vanbinst, T., Vandenbussche, F., Hooyberghs, J., Aerts, M., De Clercq, K., Mintiens, K., 2008. Establishing the spread of bluetongue virus at the end of the 2006 epidemic in Belgium. *Veterinary Microbiology* 131, 133-144.
- Meroc, E., Herr, C., Verheyden, B., Hooyberghs, J., Houdart, P., Raemaekers, M., Vandenbussche, F., De Clercq, K., Mintiens, K., 2009. Bluetongue in Belgium: Episode II. *TRANSBOUNDARY AND EMERGING DISEASES* 56, 39-48.
- Santman-Berends, I.M.G.A., 2011. Transmission and impact of bluetongue virus serotype 8 in dairy cattle. *De Gezondheidsdienst voor Dieren b.v.*, Deventer, 208 p.

4 Final progress report: Zusammenfassung

Vector-borne Infections: risk based and cost effective surveillance systems (VICE)

Ziel des Projekts war es, ein Grundgerüst für ein dynamisches, risikobasiertes Surveillance-System bei Vektor übertragenen Krankheiten (VBD) zu entwickeln. Das mögliche Risiko der Einschleppung und der Ausbreitung von VBD in der Population wird abgeschätzt. Dies ermöglicht die aktive Surveillance auf die Risikoperioden zu beschränken und Ressourcen anzupassen. Im Fokus standen durch Stechmücken und Gnitzen (Culicoides) verursachte Krankheiten.

Dazu wurde in Kooperation von neun europäischen Partnern (DTU; WUR; NVI; FLI; CvO Oldenburg; VPHI; SVA; INRA EpiA und CODA-CERVA) (1) Daten koordiniert zusammengestellt und aufbereitet, (2) ein Modell zur Abschätzung des Risikos entwickelt sowie (3) vorhandene Überwachungssysteme auf ihre Eignung und Kosten überprüft.

Das Risikomodell berücksichtigt die Biologie der Krankheit, Gefahren der Einschleppung und die räumliche Ausbreitung der Krankheit sowie Ergebnisse einer syndromischen Surveillance. Die Ergebnisse des Modells werden in einem Risikoscore, dem ‚Joint Risk Score‘ (JRS), zusammenfasst. Während das Modell für African Horse Sickness und Equine Encephalitis gut funktionierte, erbrachte es für die Blauzungkrankheit (BTV) keine bessere Früherkennung. Allerdings standen nicht alle Daten für die Modelle zur Verfügung, weshalb einige Aspekte nicht berücksichtigt werden konnten. Für Stechmücken und Gnitzen resultierten differenzierte, auf Europa bezogene Abundanzkarten und Erkenntnisse über die Brutökologie. Ein zusätzlich geliefertes, über vektorgebundene Erreger hinaus anwendbares Kalkulationsprogramm verbessert die Entscheidungsfindung bei Fragen der Ressourcenverteilung für Surveillance-systeme. Die Überprüfung der Surveillance bei BTV zeigte eine schlechtere Performance kostenintensiver Sentinelprogramme im Vergleich zur passiven klinische Überwachung.

This project attempts to develop the basics structure for a dynamic risk based surveillance of vector born diseases (VBD). In order to restrict the active surveillance to mere risk periods and, thus, optimize resources, the potential risk of introduction and spread of VBD was estimated, for VDBs transmitted by mosquitoes and biting midges. A team of nine EU-partners (DTU; WUR; NVI; FLI; CvO Oldenburg; VPHI; SVA; INRA EpiA und CODA-CERVA) compiled and analyzed adequate data (1), developed a specific model for risk assessment (2), and evaluated the appropriateness and the costs of available surveillance system. The VICE-risk model includes biological characteristics of the diseases, the risk of introduction and its special spread, and the syndromic surveillance. So called “joint risk scores” (JRS) summarize the results of these risk models. While this model works well for African Horse Sickness (AHS) and Equine Encephalitis, it does not improve the early diagnosis of BTV. However, data were incomplete, thus restricting modelling to specific aspects. Moreover, European wide abundance maps and new ecological data on breeding sites were achieved for mosquitoes and biting midges. An economic evaluation by calculation of the costs is aided by a model in an Excel workbook. A comparison between active and passive

surveillance showed that active surveillance does not improve the early detection but is very expensive.

5 Danksagung

Die durchgeführten Studien wurde im Rahmen des von EMIDA-ERA-NET geförderten Projektes VICE (Vector-borne Infections: risk based and Cost Efficient surveillance systems) durch das Bundesamt für Landwirtschaft und Ernährung (BLE) finanziert (314-06.01-2811ERA248). Wir danken der BLE und unseren Projektpartnern für die gute Kooperation.