

Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:404–414
<https://doi.org/10.1007/s00103-020-03114-x>
 Online publiziert: 17. März 2020
 © Der/die Autor(en) 2020



Max J Hassenstein^{1,2} · Ghazal Aarabi³ · Peter Ahnert^{4,5,6} · Heiko Becher⁷ · Claus-Werner Franzke⁸ · Julia Fricke⁹ · Gérard Krause^{1,10,11} · Stephan Glöckner^{1,10} · Cornelia Gottschick¹² · André Karch¹³ · Yvonne Kemmling¹ · Tobias Kerrinnes^{1,10} · Berit Lange^{1,10} · Rafał Mikolajczyk¹² · Alexandra Nieters^{14,15} · Jördis J Ott^{1,10} · Wolfgang Ahrens^{16,17} · Klaus Berger¹³ · Claudia Meinke-Franze¹⁸ · Sylvia Gastell¹⁹ · Kathrin Günther¹⁶ · Karin Halina Greiser²⁰ · Bernd Hollecsek²¹ · Johannes Horn¹² · Lina Jaeschke²² · Annika Jagodzinski^{23,24,25} · Lina Jansen²⁶ · Carmen Jochem²⁷ · Karl-Heinz Jöckel²⁸ · Rudolf Kaaks²⁹ · Lilian Krist⁹ · Oliver Kuß³⁰ · Susan Langer¹² · Nicole Legath¹³ · Michael Leitzmann²⁷ · Wolfgang Lieb³¹ · Markus Loeffler^{4,5} · Nina Mangold^{32,33} · Karin B. Michels⁸ · Christa Meisinger^{34,35} · Nadia Obi⁷ · Tobias Pischon^{22,36,37,38} · Tamara Schikowski³⁹ · Sabine Schipf¹⁸ · Matthias B. Schulze¹⁹ · Andreas Stang²⁸ · Sabina Waniek³¹ · Kerstin Wirkner^{4,5} · Stefan N. Willich⁹ · Stefanie Castell^{1,10}

Selbst berichtete Infektionen in der NAKO Gesundheitsstudie – Einordnung in die gegenwärtige Forschungslandschaft

Zusatzmaterial online

Die englischsprachige Version dieses Beitrags ist im Zusatzmaterial online (<https://doi.org/10.1007/s00103-020-03114-x>) enthalten.

Einleitung

Infektionskrankheiten spielen für das individuelle Krankheitsempfinden, für gesundheitsökonomische Überlegungen und Public Health in Deutschland weiterhin eine wichtige Rolle, auch wenn sie nicht mehr die wesentlichen Treiber für Morbidität und Mortalität darstellen. Sie tragen beachtlich zu verlorenen gesunden Lebensjahren bei [1]. Infektionskrankheiten sind für die allgemeine Gesundheit aufgrund ihrer Übertragbarkeit und der Prävention durch Hygienemaßnahmen und Impfungen wichtig und in der öffentlichen Diskussion präsent. Darüber hinaus wurden Infektionskrankheiten in den letzten Jahren im komplexen Zusammenspiel

von Immunsystem, Psyche, Mikrobiom, Genetik sowie Lebensstilfaktoren mit der Entstehung von nichtübertragbaren Erkrankungen in Zusammenhang gebracht [2, 3]. Die Bedeutung bestimmter Infektionen bei der Entstehung bestimmter Krebserkrankungen wie etwa dem Leberzellkarzinom bei Hepatitis B oder dem Zervixkarzinom bei Infektion mit dem humanen Papillomvirus ist bekannt [4]. Die Daten und Bioproben der NAKO Gesundheitsstudie können diesbezüglich weiterführende Erkenntnisse liefern und zielgenaueren Ansätzen in der Prävention den Weg bereiten. Insbesondere der Einsatz mehrerer *Omic*s-Technologien in *Multiomics*-Analysen unterschiedlicher Bioproben wird dabei eine Rolle spielen. Dieser Ansatz zielt z. B. auf die gemeinsame Auswertung genetischer Daten zusammen mit Daten aus umfassenden Transkriptom-, Protein- oder Mikrobiomanalysen. In Kombination mit selbst berichteten Infektionsereignissen kann so ein Paradigmenwechsel hin zu einer personalisierten Prävention und Medizin unterstützt werden.

Zentrale Erhebungsinstrumente in der NAKO sind das computergestütz-

te Interview („face-to-face“) sowie die Selbstaussfüllerfragebögen, die im Studienzentrum an Desktopcomputern (Touchscreenmodul) von den Teilnehmenden selbstständig ausgefüllt werden [5]. Fragen zu Infektionskrankheiten für beide Instrumente wurden ab 2009 von Expert/innen aus den Bereichen Infektionen und Immunsystem zusammengestellt. Fragen zu Infektionskrankheiten, deren Erfassung sich auf die gesamte Lebensspanne bezieht und welche chronische Verläufe aufweisen können, wurden im Interview gestellt. Diese Erkrankungen wurden so abgefragt, dass Selbstdiagnosen nicht als Antwort in Betracht kommen, während im Touchscreenmodul abgefragte transiente, d. h. zumeist nur vorübergehend auftretende Infektionskrankheiten wie Atemwegsinfektionen auch sinnvoll als Selbstdiagnosen angegeben werden können. Die Selbstaussfüllerfragebögen des Touchscreenmoduls wurden in beiden Pretestphasen der NAKO zwischen 2011 und 2013 evaluiert. Dabei zeigte sich der infektionsspezifische Fragebogen als geeignetes Instrument zur Ermittlung der Zielerkrankungen und konnte

Weitere Informationen zu den Affiliations der Autoren befinden sich auf der letzten Artikelseite.

Tab. 1 Fragen und Antwortmöglichkeiten der NAKO-Erhebungsinstrumente

Frage	(Infektions-)Erkrankungen	Antwortmöglichkeiten
<i>Interview</i>		
Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine der folgenden Infektionskrankheiten diagnostiziert?	Tuberkulose	Ja Nein Keine Angabe Weiß nicht
	Herpes Zoster	
	Post-Zoster-Neuralgie (bei Angabe von Herpes Zoster)	
	HIV/Aids	
	Hepatitis B	
	Hepatitis C	
Wurden Sie jemals wegen einer Blutvergiftung, auch Sepsis genannt, stationär in einem Krankenhaus behandelt?	–	Ja Nein Keine Angabe Weiß nicht
<i>Infektionsfragen im Touchscreenmodul</i>		
Wie häufig hatten Sie in den vergangenen 12 Monaten eine Infektion der oberen Atemwege (z. B. Schnupfen oder Infektionen von Nasennebenhöhlen, Mandeln, Mittelohr, Rachen, Kehlkopf)?	Niemals 1-mal 2-mal 3- bis 4-mal 5- bis 6-mal Mehr als 6-mal Keine Angabe Weiß nicht
	... eine Infektion der unteren Atemwege (z. B. Bronchitis oder Lungenentzündung)?	
	... einen Magen-Darm-Infekt mit Durchfall (Durchfall ist definiert als mindestens 3-mal flüssiger/breiiger Stuhlgang innerhalb von 24 h)?	
	... eine Blasenentzündung?	
	... Fieber (>38 °C)?	

gleichzeitig eine annehmbare Reliabilität vorweisen [6, 7].

Ziel dieses Artikels ist es, die verwendeten NAKO-Instrumente zur Erhebung von selbst berichteten Infektionskrankheiten zu beschreiben, erste verfügbare Daten zur Häufigkeit dieser Infektionskrankheiten zu berichten und die Erhebungsinstrumente in Bezug zu den Erhebungsarten in anderen Studien oder im deutschen Meldesystem auf Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) zu setzen. Damit sollen die Instrumente in die bestehende Forschungslandschaft eingeordnet werden.

Methoden

Die vorgestellten Daten stammen von den ersten 101.791 Teilnehmenden, die vom 14.03.2014 bis 17.03.2017 in den 18 NAKO-Studienzentren untersucht wurden. Bei der NAKO Gesundheitsstudie handelt es sich um eine populationsbasierte deutsche Kohortenstudie, die eine Gesamtteilnehmerzahl von 200.000 Erwachsenen im Alter von 20 bis 69 Jahren anstrebt. Die Basisrekrutierung erfolgte von 2014–2019; das Follow-up ist für 20–30 Jahre geplant [8].

Die Fragen zum Themengebiet Infektionskrankheiten waren für alle Teilnehmenden vorgesehen (sogenannte Level-1-Untersuchung). Das Studienprotokoll der NAKO wurde von den zuständigen Ethikkommissionen und Datenschutzbeauftragten geprüft. Von allen Teilnehmenden lag vor Studieneinschluss eine schriftliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung vor [4]. Die dem vorliegenden Artikel zugrunde liegenden Daten (Alter, Geschlecht) sind nicht qualitätsgesichert. Die Angaben zu den untersuchten Diagnosen wurden nicht anhand von ärztlichen Angaben validiert.

Die berücksichtigten Infektionsfragen und Antwortmöglichkeiten im Interview sowie im Selbstausfüllerfragebogen werden in **Tab. 1** dargestellt. Im Interview wurde nach dem Vorliegen einer ärztlichen Diagnose gefragt bzw. im Fall von Sepsis nach Hospitalisierung, während die Angaben im Touchscreenmodul auf Selbstdiagnosen beruhen. Für den vorliegenden Artikel wurden die Interviewfragen nur nach dem Alter bei Studienzentrumsbesuch ausgewertet; weitere Auswertungen, z. B. nach Alter bei Diagnosestellungen, sind spezifischen

zukünftigen Analysen vorbehalten. Das heißt, die alterstratifizierten Abbildungen geben die Häufigkeiten nach Alter beim Besuch im Studienzentrum wieder. Im Touchscreenmodul wurden die Antwortmöglichkeiten zum Auftreten der Infektionskrankheiten zusammengefasst, es wird das mindestens einmalige Vorliegen der Infektionskrankheit/des Symptoms berichtet. In beiden Instrumenten wurden die Antwortmöglichkeiten „keine Angabe“, „weiß nicht“ sowie fehlende Werte bei der Berechnung der Anteile nicht berücksichtigt; sie werden separat berichtet. Einige Teilnehmende hatten zum Zeitpunkt ihres ersten Besuchs im Studienzentrum bereits das maximale Rekrutierungsalter von 69 Jahren überschritten. Somit ergibt sich für die alterstratifizierten Analysen die Altersgruppe ≥ 70 Jahre. Des Weiteren wurden vier Teilnehmende aufgrund unplausibler bzw. fehlender Altersangaben aus den Analysen ausgeschlossen. Zudem wurden Angaben zu Herpes Zoster und Post-Zoster-Neuralgie nicht in die Häufigkeitsberechnung eingeschlossen, wenn das angegebene Diagnosealter unter 21 Jahren lag, da

Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:404–414 <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03114-x>
 © Der/die Autor(en) 2020

M. J. Hassenstein · G. Aarabi · P. Ahnert · H. Becher · C.-W. Franzke · J. Fricke · G. Krause · S. Glöckner · C. Gottschick · A. Karch · Y. Kemmling · T. Kerrinnes · B. Lange · R. Mikolajczyk · A. Nieters · J. J. Ott · W. Ahrens · K. Berger · C. Meinke-Franze · S. Gastell · K. Günther · K. H. Greiser · B. Holleczeck · J. Horn · L. Jaeschke · A. Jagodzinski · L. Jansen · C. Jochem · K.-H. Jöckel · R. Kaaks · L. Krist · O. Kuß · S. Langer · N. Legath · M. Leitzmann · W. Lieb · M. Loeffler · N. Mangold · K. B. Michels · C. Meisinger · N. Obi · T. Pischon · T. Schikowski · S. Schipf · M. B. Schulze · A. Stang · S. Waniek · K. Wirkner · S. N. Willich · S. Castell

Selbst berichtete Infektionen in der NAKO Gesundheitsstudie – Einordnung in die gegenwärtige Forschungslandschaft

Zusammenfassung

Hintergrund. Infektionen spielen für das Krankheitsempfinden, für gesundheitsökonomische Überlegungen sowie Public Health in Deutschland weiterhin eine wichtige Rolle. Sie wurden in den letzten Jahren außerdem mit der Entstehung von nichtübertragbaren Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Die NAKO Gesundheitsstudie kann Erkenntnisse auf diesem Gebiet vertiefen und damit zielgenaueren präventiven Ansätzen den Weg bereiten.

Ziel. Die infektionsbezogenen Erhebungsinstrumente sollen beschrieben und in Bezug zu Erhebungsarten anderer deutscher Studien gesetzt werden. Zudem werden erste Daten zur Häufigkeit von Infektionskrankheiten berichtet.

Methoden. Fragen zu Infektionskrankheiten wurden in der NAKO-Basiserhebung sowohl im Interview als auch im Selbstausfüllerfragebogen (Touchscreen) gestellt. Es wurden die Daten der ersten 101.787 Teilnehmenden ausgewertet.

Ergebnisse. Das Auftreten von Herpes Zoster (HZ), Post-Zoster-Neuralgie (bei Angabe von HZ), Hepatitis B/C, HIV/Aids und Tuberkulose im Sinne einer ärztlichen Diagnose bzw. von Sepsis als Grund für eine stationäre Behandlung wurde von 0,2% (HIV/Aids) bis 8,6% (HZ) der Befragten im Interview angegeben. Im Touchscreenmodul wurde das mindestens einmalige Auftreten einer Infektion der oberen Atemwege (IOA), der unteren Atemwege, des Magen-Darm-Traktes, der Harnblase oder von Fieber in den letzten

12 Monaten von 12% (Zystitis) bis 81% (IOA) berichtet.

Ausblick. Weitere Ergebnisse anhand von Daten aus den hier vorgestellten Fragebögen sind im Querschnittsdesign – beispielsweise zu Determinanten der Anfälligkeit für selbst berichtete Infektionen – ab 2021 zu erwarten. Die Bearbeitung darüber hinausgehender Forschungsfragen der Infektionsepidemiologie wird insbesondere nach Analysen von NAKO-Bioproben möglich sein.

Schlüsselwörter

Infektionskrankheiten · Infektionsepidemiologie · NAKO Gesundheitsstudie (NAKO) · Kohortenstudie · Übertragbare Krankheiten · Epidemiologie

Self-reported infections in the German National Cohort (GNC) in the context of the current research landscape

Abstract

Background. Infectious diseases continue to play an important role for disease perception, health-economic considerations and public health in Germany. In recent years, infectious diseases have been linked to the development of non-communicable diseases. Analyses of the German National Cohort (GNC) may provide deeper insights into this issue and pave the way for new targeted approaches in disease prevention.

Objectives. The aim was to describe the tools used to assess infectious diseases and to present initial data on infectious disease frequencies, as well as to relate the GNC assessment tools to data collection methods in other studies in Germany.

Methods. As part of the baseline examination, questions regarding infectious diseases were administered using both an interview and a self-administered touchscreen questionnaire. Data from the initial 101,787 GNC participants were analysed.

Results. In the interview, 0.2% (HIV/AIDS) to 8.6% (shingles) of respondents reported ever having a medical diagnosis of shingles, postherpetic neuralgia (in cases where shingles was reported), hepatitis B/C, HIV/AIDS, tuberculosis or sepsis if treated in hospital. In the questionnaire, 12% (cystitis) to 81% (upper respiratory tract infections) of respondents reported having experienced at least one occurrence of upper or lower respiratory tract infections, gastrointestinal

infections, cystitis or fever within the past 12 months.

Outlook. The cross-sectional analyses of data and tools presented here – for example on determinants of susceptibility to self-reported infections – can be anticipated from the year 2021 onward. Beyond that, more extensive research into infectious disease epidemiology will follow, particularly once analyses of GNC biological materials have been performed.

Keywords

Infectious diseases · Infectious disease epidemiology · German National Cohort (GNC) · Cohort study · Communicable diseases · Epidemiology

dies aus medizinischer Sicht unplausibel ist.

Es wurde R (R Core Team), Version 3.6.0, inklusive des Pakets „tidyverse“ verwendet.

Ergebnisse

Die 101.787 NAKO-Teilnehmenden, welche in die vorliegende Auswertung eingeschlossen werden konnten, waren zum Befragungszeitpunkt im Median 53 Jahre alt (Interquartilsabstand

45–62 Jahre); 53,6% (54.526/101.787) davon waren weiblich. In der Altersgruppe 70 Jahre und älter befanden sich 2971 Personen (2,9%). Im Interview wurde das Auftreten von Herpes Zoster, Post-Zoster-Neuralgie (bei Angabe von Herpes Zoster), Hepatitis B und C,

Tab. 2 Häufigkeiten der selbst berichteten Infektionen im NAKO-Interview und Touchscreen

	Angabe der Erkrankung: n (%)	Berücksichtigte Antworten: n	Fehlende Antworten, „keine Angabe“, „weiß nicht“: n
<i>Interview (Selbstangabe zur ärztlichen Diagnose im Laufe des Lebens)</i>			
Tuberkulose	1423 (1,4)	101.453	334
HIV/Aids	156 (0,2)	101.652	135
Hepatitis B	1615 (1,6)	100.499	1288
Hepatitis C	557 (0,6)	100.710	1077
Herpes Zoster	8518 (8,6)	98.793	345
Post-Zoster-Neuralgie	587 (7)	8418	100
Sepsis als Grund für stationären Aufenthalt	2434 (2,4)	101.366	421
<i>Infektionsfragen im Touchscreenmodul (Selbstbericht zu den letzten 12 Monaten)</i>			
Mindestens eine Infektion der oberen Atemwege (URTI)	75.380 (81,2)	92.853	8934
Mindestens eine Infektion der unteren Atemwege (LRTI)	19.892 (21,7)	91.829	9958
Mindestens ein Magen-Darm-Infekt	35.111 (38,0)	92.293	9494
Mindestens eine Blasenentzündung	11.227 (12,2)	92.232	9555
Mindestens einmal Fieber (>38 °C)	23.250 (25,4)	91.609	10.178

HIV/Aids, Tuberkulose im Sinne einer ärztlichen Diagnose bzw. von Sepsis als Grund für eine stationäre Behandlung erfragt. Zwischen 0,2 % (HIV/Aids) und 8,6 % (Herpes Zoster) der Befragten berichteten, dass im Laufe ihres Lebens bei ihnen eine entsprechende Infektionserkrankung ärztlich diagnostiziert worden war (Tab. 2).

Im Touchscreenmodul wurde das mindestens einmalige Auftreten einer Infektion der oberen Atemwege (IOA), der unteren Atemwege, des Magen-Darm-Traktes, der Harnblase oder Fieber (>38 °C) innerhalb der vergangenen 12 Monate von 12,2 % (Zystitis) bis 81,2 % (IOA) der Ausfüllenden berichtet (Tab. 2). Am häufigsten wurden dabei Erkrankungen der oberen Atemwege genannt, gefolgt von Magen-Darm-Infektionen, Fieber und Erkrankungen der unteren Atemwege. Abb. 1, 2 und 3 geben die Anteile der Teilnehmenden in den jeweiligen Alters- und Geschlechtsstrata wieder, die eine entsprechende Erkrankung (bzw. Symptom) in der bisherigen Lebenszeit (Interview) bzw. in den vergangenen 12 Monaten (Touchscreenmodul) berichtet haben. Hepatitis C sowie HIV/Aids wurden am seltensten berichtet und sind zur besseren Darstellung zusätzlich in Abb. 2 mit angepasster Skala abgebildet. HIV/Aids wurde hauptsächlich von Männern

berichtet, Blasenentzündung dagegen mehrheitlich von Frauen. Wenn man die Datenqualität betrachtet, fällt auf, dass der Anteil der auswertbaren Antworten bei den Interviewfragen sehr hoch ist (97,1 % und mehr, Tab. 2), während dieser Anteil bei den Fragen im Touchscreenmodul deutlich geringer (90,0–91,2 %, Tab. 2) ausfällt.

Diskussion

Der vorliegende Artikel präsentiert erstmalig Ergebnisse zu den in der NAKO erfragten Infektionskrankheiten bzw. deren Symptomen. Die NAKO bietet aufgrund ihrer langjährigen Follow-up-Zeit ein großes Potenzial für die Erforschung von Risikofaktoren oder Prädiktoren für Infektionserkrankungen sowie deren Folgen. Die Einlagerung von Bioproben ermöglicht in Zukunft die Erforschung von Biomarkern, die mit erhöhten Infektionsrisiken assoziiert sind, oder von biologischen Mechanismen im Kontext von Infektionen und nichtübertragbaren Erkrankungen [8].

Standardisierte Maße zum Auftreten der Erkrankungen im Sinne von Prävalenzen oder Inzidenzen sind aus den hier vorgestellten Zahlen nicht unmittelbar abzuleiten. Um die NAKO entsprechend zu charakterisieren, ist die Berechnung derartiger Maße

in zukünftigen krankheitsspezifischen Forschungsarbeiten vorgesehen. Dabei sollte beachtet werden, dass Erkrankungen nur von überlebenden Personen berichtet werden und somit die Maßzahlen unterschätzt werden könnten. Die Diskussion der in der NAKO ermittelten Häufigkeiten im Kontext von entsprechenden Angaben aus anderen Studien oder dem Meldesystem wird daher in den jeweiligen krankheitsbezogenen Publikationen erfolgen, während der hier vorgestellte Übersichtsartikel lediglich die Fragebogeninstrumente der NAKO in die Forschungslandschaft einordnet und damit das Potenzial der NAKO deutlich macht.

Die altersspezifischen Häufigkeiten von in der NAKO erfassten Infektionskrankheiten, wie sie im vorliegenden Artikel berechnet werden, sind aus zwei Gründen nur eingeschränkt mit Meldedaten, Abrechnungsdaten oder Studien, die spezifisch auf Prävalenz- oder Inzidenzerfassung ausgerichtet sind, zu vergleichen. Einerseits beziehen sich diese im vorliegenden Artikel grafisch dargestellten Häufigkeiten der Angaben aus dem Interview (Abb. 1 und 2) nicht auf das Lebensalter, in welchem die Infektion aufgetreten ist, sondern geben als Lebenszeiterfassung wieder, ob die jeweilige Infektionskrankheit jemals diagnostiziert wurde. Die Al-

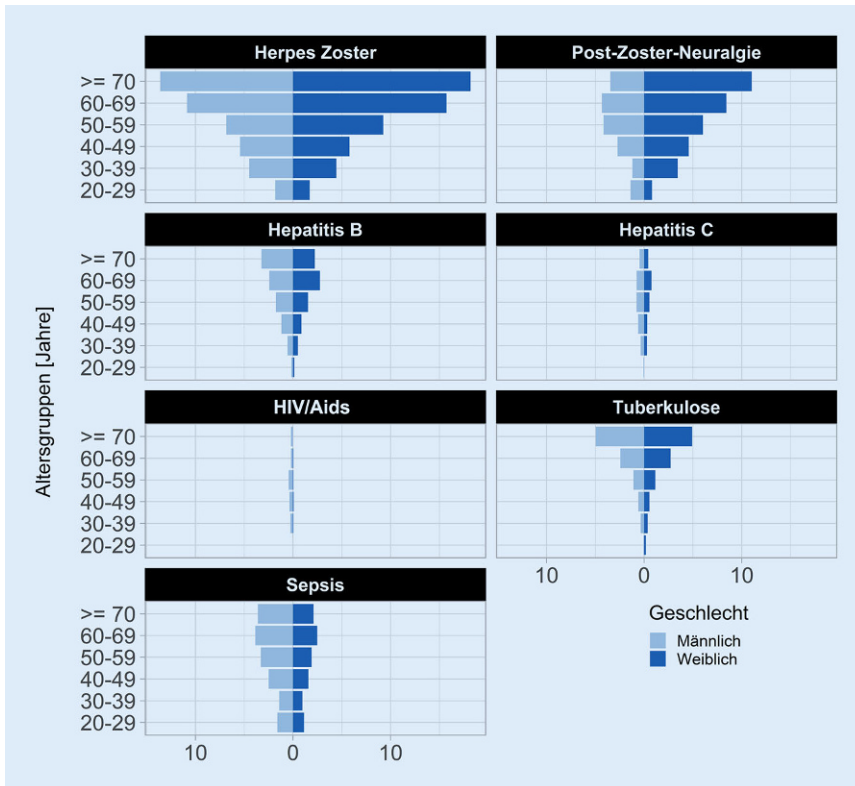


Abb. 1 ▲ Alters- und geschlechtsspezifische Häufigkeiten (in Prozent) von im Interview berichteten niemals ärztlich diagnostizierten Infektionen. Die Altersangaben sind in 10-Jahres-Gruppen aggregiert. Anteile bezogen auf alle Personen in den entsprechenden Alters- und Geschlechtsgruppen

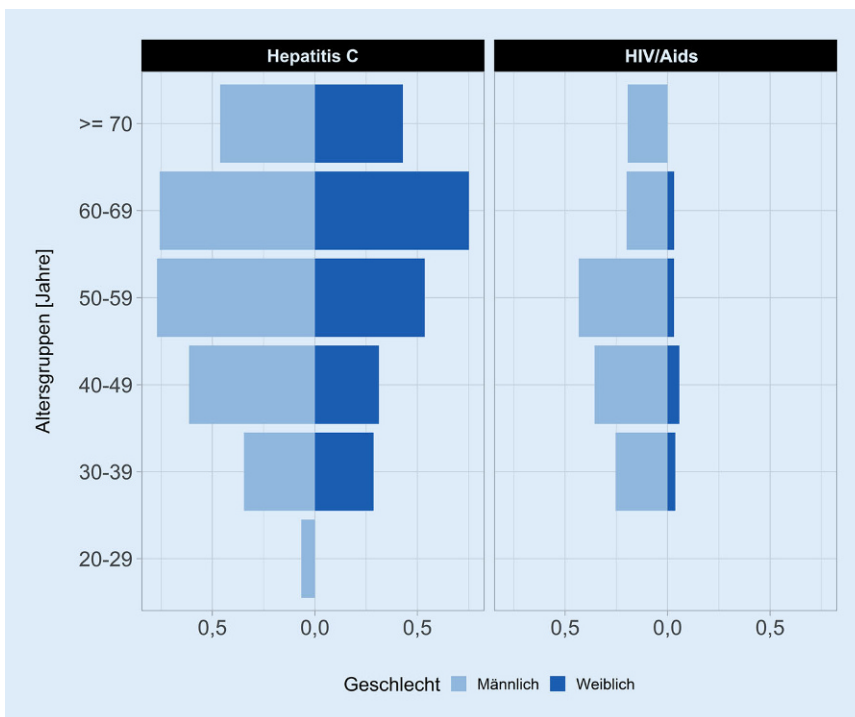


Abb. 2 ▲ Ausschnitt aus **Abb. 1** mit veränderter Skala zur besseren Darstellung. Alters- und geschlechtsspezifische Häufigkeiten (in Prozent) von im Interview berichteten niemals ärztlich diagnostizierten Hepatitis C und HIV/Aids. Die Altersangaben sind in 10-Jahres-Gruppen aggregiert. Anteile bezogen auf alle Personen in den entsprechenden Alters- und Geschlechtsgruppen

tersdarstellung gibt also nur das Alter bei Erfassung der Erkrankung im Studienzentrum wieder. Andererseits ist bekannt, dass es schwierig ist, medizinische Ereignisse korrekt zu erinnern, insbesondere wenn diese länger zurückliegen [9, 10]. Die im Touchscreenmodul abgefragten Infektionskrankheiten bzw. Symptome (**Abb. 3**) dürften in der altersspezifischen Darstellung genauer die Erkrankungshäufigkeiten in den jeweiligen Altersgruppen darstellen, da nach dem Auftreten innerhalb der vergangenen 12 Monate vor Studienteilnahme gefragt wurde. Grundsätzlich wäre eine Validierung der Selbstangaben sinnvoll; diese kann in der Zukunft zumindest teilweise mittels Krankenkassendaten erfolgen. Hierbei sollte beachtet werden, dass Personen mit entsprechender Symptomatik ggf. nicht immer einen Arzt aufsuchen.

Während die Interviewfragen eine sehr gute Datenqualität bzgl. gültiger Antworten aufweisen, ist dieser Anteil im Touchscreenmodul deutlich ungünstiger (**Tab. 2**). Es kann nicht ermittelt werden, ob eine fehlende Antwort möglicherweise dem Nichtvorhandensein einer Infektionskrankheit entspricht und damit eine Verzerrung der Ergebnisse vorliegt. Die in **Tab. 2** angegebenen relativen Häufigkeiten beziehen sich auf die Gesamtheit der Personen mit einer eindeutigen Antwort (ohne fehlende Werte und der Angabe von „weiß nicht“ oder „keine Angabe“), daher können die ermittelten Anteile einen Bias aufweisen. Dies wäre in weiteren Analysen mit entsprechenden Methoden, bspw. einer multiplen Imputation aufzufangen [11].

Im Folgenden finden sich zu allen berichteten Infektionskrankheiten bzw. Symptomen eine Einordnung in die Forschungslandschaft sowie ein Ausblick auf Forschungsfragen, die zukünftig anhand von Daten der NAKO beantwortet werden können.

Tuberkulose

Eine Tuberkuloseerkrankung ist in Deutschland gemäß IfSG zu melden. Die entsprechenden Daten werden deutschlandweit jährlich im Rahmen des Tuberkuloseberichtes des Robert Koch-Insti-

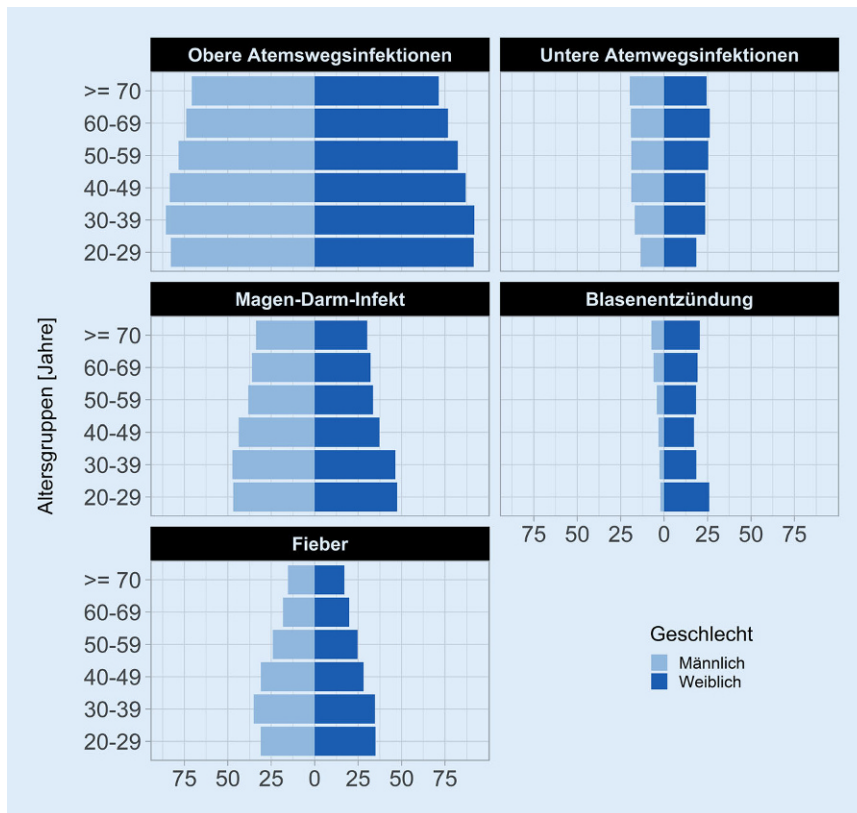


Abb. 3 ▲ Alters- und geschlechtsspezifische Häufigkeiten (in Prozent) der im Touchscreenmodul berichteten Infektionskrankheiten bzw. Infektionssymptome der letzten 12 Monate. Die Altersgruppen sind in 10-Jahres-Gruppen aggregiert. Anteile bezogen auf alle Personen in den entsprechenden Alters- und Geschlechtsgruppen

tutes (RKI) veröffentlicht [12]. Das deutsche Meldesystem nach IfSG entspricht international festgelegten Qualitätsstandards [13], dennoch sind Meldelücken möglich. Vorstellbar sind diese bei vulnerablen Bevölkerungsgruppen oder rein klinisch diagnostizierten Formen der Tuberkulose ohne mikrobiologischen Nachweis. Weitere Forschungsdaten zu Tuberkulose (TB) in Deutschland wären Abrechnungsdaten der Krankenkassen. Historische Datensammlungen zu bestimmten Bevölkerungsgruppen, die entweder einer aktiven Surveillance für aktive oder latente Tuberkulose unterzogen wurden, z. B. aus beruflichen Gründen [14], oder die von Röntgenreihenuntersuchungen betroffen waren [15], stellen eine andere Art der Vergleichsmöglichkeit dar [16].

Neben den oben genannten Limitationen der Selbstangaben zu Infektionskrankheiten in der NAKO besteht bei TB die Herausforderung, dass möglicherweise eine latente TB als Tuberkulose

berichtet wird. Hinweise auf eine latente TB ergeben sich durch positive Testverfahren (z. B. Tuberkulintest), allerdings liegen im Gegensatz zur aktiven Tuberkulose keinerlei Krankheitssymptome vor und der mikrobiologische Nachweis des *M. tuberculosis*-Komplexes ist negativ. Dies kann zu einer Überschätzung der in der NAKO berichteten Erkrankungshäufigkeiten führen. Aus unserer Sicht ergeben sich daher insbesondere dann Nutzungsmöglichkeiten für die NAKO-Daten, wenn die Diagnose einer aktiven bzw. latenten TB durch Informationen z. B. aus Biomaterialien untermauert wird. In diesem Fall könnten wichtige Fragestellungen hinsichtlich des Verlaufes nach einer Tuberkuloseerkrankung und die möglichen Folgen (z. B. Einschränkung der Lungenfunktion) untersucht werden. Dies würde über das zeitliche Follow-up der meisten bisherigen internationalen Kohorten hinausgehen [17, 18].

Herpes Zoster und Post-Zoster-Neuralgie

Trotz der hohen mit Herpes Zoster verbundenen Krankheitslast [19] besteht aufgrund der geringen Infektiosität keine Meldepflicht in Deutschland. Studien, die sich mit der Epidemiologie der Erkrankung beschäftigen, basieren deshalb zumeist auf Sekundärdaten [20, 21]. Diese Studien konnten dazu beitragen, bisher unbekannte kardio- und zerebrovaskuläre Folgen einer Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Reaktivierung zu ermitteln und zu quantifizieren [22, 23]. Für Herpes Zoster und die Post-Zoster-Neuralgie erfolgte bereits eine Evaluation der Validität von NAKO-Pretest-Daten mit dem Ergebnis, dass länger zurückliegende Herpes-Zoster-Episoden vermutlich mit geringerer Wahrscheinlichkeit als kürzer zurückliegende berichtet wurden [24]. Dies verdeutlicht im Konkreten eine wesentliche Limitation der Selbsterberichte von Infektionskrankheiten, wie bereits oben erwähnt.

Die Baseline- und Follow-up-Erhebungen der NAKO fallen in einen epidemiologisch interessanten Zeitraum, da in Deutschland seit 2004 eine Impfpflicht gegen Varizellen (Windpocken; [25]) und seit 2019 gegen Herpes Zoster ausgesprochen wird [26]. Anders als Studien, die allein auf Sekundärdaten basieren, ermöglichen das longitudinale Design der NAKO mit wiederholter Bioprobengewinnung und die Verknüpfung mit den in der NAKO erfassten Impfdaten eine genauere Untersuchung möglicher Risikofaktoren und Biomarker für eine VZV-Reaktivierung sowie Einblicke in molekulare Ursachen eines Impferfolgs. Diese Ergebnisse könnten für die Entwicklung personalisierter Impfstrategien genutzt werden.

HIV/Aids

Verschiedene Instrumente ermöglichen in Deutschland eine Einschätzung der Krankheitslast durch HIV/Aids. Seit 1982 besteht ein Fallregister basierend auf freiwilliger und anonymer Meldung von Patienten mit HIV-Infektionen durch die behandelnden Ärzte [27]. Seit 1987 besteht bei positivem HIV-Bestätigungs-

test eine anonyme Labormeldepflicht – aktuell nach § 7 Abs. 3 IfSG. Weiterhin gehen Meldungen aus einer routinemäßigen Testung aller Blutspender über die Häufigkeit von HIV ein [27]. Aus diesen Daten in Zusammenhang mit der Todesursachenstatistik der statistischen Landesämter sowie Verkaufsdaten zur antiretroviralen Therapie aus Apothekenabrechnungszentren erfolgen Schätzungen des RKI zu HIV-Neuinfektionen [28]. Daneben bestehen mehrere Patientenregister bzw. -kohorten, so z. B. die HIV-1-Serokonverterstudie, die bereits seit 1997 vom RKI betreut wird [29], sowie Register mit klinischen Patientendaten ([30], www.tp-hiv.de). Die Translationale Plattform HIV (TP-HIV) hat eine Biobankfunktion integriert und erlaubt damit molekulargenetische Transmissionsuntersuchungen [31, 32]. Aufgrund der geringen Fallzahlen sind weniger spezifische Fragestellungen zu dieser Erkrankung innerhalb der NAKO untersuchbar, vielmehr sind die Informationen zur HIV-Infektion als Ausschlusskriterium oder ggf. Confounder für immunologische und infektiologische Analysen der NAKO-Daten von Relevanz.

Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus-Infektionen

Im Fall von Hepatitis-B- und -C-Viren (HBV/HCV) sind die lange Latenzzeit zwischen Ansteckung und klinisch erfassbarer Erkrankung sowie die häufig asymptomatischen Verläufe mit Herausforderungen für die epidemiologische Forschung verbunden. Dies zeigt sich bereits in der Todesursachenstatistik und der Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten. Gemäß aktualisierter Falldefinition werden z. B. akute HBV-Fälle unabhängig vom klinischen Bild und Infektionsstadium registriert [33]; dies kann Unterschätzungen von HBV in der Meldestatistik adressieren, da nun auch asymptotische Fälle gemeldet werden können. Außerdem werden Blutspender/innen auf beide Viren getestet [34]. Das Screening schwangerer Frauen generiert weitere Daten zu chronischer HBV-Infektion [35] ebenso wie Studien in Hochrisikopopulationen [36]

und unter HIV-Infizierten [37]. Wie bei anderen Infektionen können Daten von z. B. Krankenkassen im Sinne von Sekundäranalysen wissenschaftlich analysiert werden. Diese beschränken sich allerdings auf Versicherte und beinhalten meist nur Behandlungsparameter (z. B. [38]). Auch bei Patientenregistern und -studien handelt es sich um spezifische Daten, z. B. zu Krankheitsverläufen (www.deutsche-leberstiftung.de). Ähnlich wie bei HIV/Aids werden Angaben zu Hepatitiden in der NAKO aufgrund der Tatsache, dass NAKO-Teilnehmende relativ selten betroffen sind, insbesondere als Ausschlusskriterien eine Rolle spielen. Sobald ein langjähriges Follow-up vorliegt, wäre allerdings vorstellbar, dass die Folgen chronischer Hepatitiden untersucht werden können. Durch den im Falle von HBV verfügbaren serologischen Impfmarker bietet die Impfdatenerhebung der NAKO Optionen für eine Vergleichsanalyse anamnestisch und serologisch erhobener HBV-Immunität. Auch besteht die Möglichkeit einer explorativen Untersuchung von Anteil und Prädiktoren möglicher HBV-Impf-Non-Responder.

Infektionen der oberen Atemwege

Infektionen der oberen Atemwege gehören zu den häufigsten Infektionserkrankungen des Menschen [39], was sich in den im Touchscreenmodul erfassten Häufigkeiten widerspiegelt (■ **Tab. 2**). Des Weiteren führte z. B. Influenza in den Jahren 2005–2007 zu 33.116 verlorenen gesunden Lebensjahren („disability-adjusted life years“ [DALYs]) in Deutschland [40]. Aus den NAKO-Erhebungen können – ggf. zusammen mit Krankenkassendaten – Erkenntnisse zur (respiratorischen) Infektanfälligkeit der NAKO-Teilnehmenden abgeleitet werden. Dies ermöglicht die Untersuchung eines ganzen Spektrums nachfolgender immunvermittelter Phänotypen und stellt somit eine wichtige probandenspezifische Information für longitudinale Fragestellungen dar. Das übergeordnete Konstrukt Infektanfälligkeit kann dabei unter Integration aller Informationen zu Infektionskrankheiten, insbesondere auch in Zukunft aus der Analyse

von Bioproben (z. B. Serostatus), als globales Maß in diese Fragestellungen integriert werden. Weiterhin kann die Analyse der Daten zu Infektionen der oberen Atemwege dazu beitragen, Erkenntnisse aus spezialisierten lokalen bevölkerungsbezogenen Studien (AWIS: [3, 41], LIFE-Adult: [42]) oder nur auf akute Infektionen der Atemwege ausgerichteten Studien wie GrippeWeb [43] zu bestätigen bzw. zu erweitern.

Infektionen der unteren Atemwege

Pneumonie ist die Ursache für über 250.000 Krankenhauseinweisungen pro Jahr in Deutschland, mit einer Letalität von ca. 13% [44]. Weltweit führen Infektionen der unteren Atemwege zu etwa 103 Mio. DALYs [45]. Durch die Daten der NAKO können z. B. die Aussagen dezidiert Studien zu Pneumonien im klinischen Kontext (CAPNETZ [46], PROGRESS [47]) um Analysen molekularer Faktoren und Lebensstildaten erweitert und auf eine breitere Datenbasis gestellt werden. Außerdem können durch die longitudinale Datenerfassung langfristige Folgen von Atemwegsinfektionen, wie z. B. kardiovaskuläre Ereignisse, untersucht werden [48]. Im Rahmen dieser Publikationen wird auch eine Bewertung der Datenbasis der NAKO vorgenommen werden. Es ist z. B. vorstellbar, dass Atemwegserkrankungen wie Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit Infektionen der unteren Atemwege verwechselt wurden, sodass eine Überschätzung vorliegt. Die umfangreiche Datenbasis der NAKO mit Angaben z. B. zur eingenommenen Medikation ermöglicht hier zukünftig eine differenziertere Betrachtung.

Gastrointestinale Infektionen

Akute Magen-Darm-Erkrankungen führten zu geschätzt 63,2 Mio. krankheitsbedingt verpassten Arbeitstagen innerhalb eines Jahres [49]. In Deutschland gehören Magen-Darm-Erkrankungen zu den am häufigsten beim RKI gemeldeten Infektionserkrankungen; dies gilt insbesondere für Infektionen mit No-

ro- und Rotaviren sowie Campylobacter und Salmonellen [50]. Leichte bis moderate Verläufe gastrointestinaler Infekte, insbesondere bei Erwachsenen, werden oftmals nicht gemeldet [51]. Dafür sprechen auch die Ergebnisse internationaler Studien [52–55]. Je nach Studie suchten nur etwa 20–40% der Erkrankten einen Arzt auf; Stuhlproben mit Erregerdiagnostik waren nur für einen geringen Teil dieser Patienten verfügbar. Es gibt für Deutschland nur wenige epidemiologische Studien zu gastrointestinalen Infektionen jenseits von Ausbruchuntersuchungen. Wilking et al. befragten im Jahr 2009 einmalig mehr als 20.000 Personen zu akuten Magen-Darm-Erkrankungen bzw. deren Symptomatik, bezogen auf die vorangegangenen vier Wochen [49]. In den Jahren 2009/2010 untersuchte ein Pilotprojekt des Nationalen Referenznetzwerkes für Enterale Infektionen (NEI) 185 Stuhlproben von ambulanten und hospitalisierten Diarrhöpatienten auf unterschiedliche gastrointestinale Pathogene, wobei nur in 51% aller Proben potenzielle Enteropathogene nachgewiesen wurden. Durch diese Studie sollte eine einheitliche Vorgehensweise zur systematischen Erfassung relevanter Erreger aus dem Stuhl etabliert werden [56]. Anschließend sollte dies in epidemiologischen Studien von NEI angewandt werden. Im Kontext der NAKO bietet die Abfrage von Durchfallerkrankungen die Möglichkeit, in Zusammenschau mit den weiteren abgefragten Infektionen das Konstrukt Infektanfälligkeit näherungsweise zu definieren und in Bezug zu anderen in der Kohorte (longitudinal) erfassten Erkrankungen zu setzen. Die Möglichkeit, erregerbezogene Fragestellungen zu beantworten, ergäbe sich bei Durchführung von Zusatzstudien, sogenannten Level-3-Studien, welche inzidente Ereignisse zeitnah erfassen. Dies wäre zum Beispiel innerhalb des Projektes „Integrierte Infektionsforschungskohorte des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) in der NAKO Gesundheitsstudie“ (ZIFCO) möglich (www.info-pia.de).

Harnwegsinfektionen

Zu Harnwegsinfektionen liegen für Deutschland keine vergleichbaren Studien mit entsprechenden Erhebungen vor; eine Meldepflicht nach IfSG besteht nicht. In Deutschland ermittelte die damalige Barmer-GEK-Krankenkasse für das Jahr 2013 unter ihren Versicherten in der Altersgruppe ab 12 Jahren die Prävalenz von Harnwegsinfektion [57]. Hierbei handelte es sich allerdings um eine Sekundärdatenanalyse; erfasst wurden also nur diejenigen Harnwegsinfektionen, bei welchen ein Arzt/eine Ärztin aufgesucht wurde. Die europäische ARES-Studie mit Studienzentren in Deutschland analysierte das Erregerspektrum zur Bewertung der Resistenzsituation, um schließlich eine Empfehlungsevaluierung bei unkomplizierter Zystitis abzugeben [58]. Die NAKO-Daten können hier also eine Lücke füllen. Außerdem können die Daten für das Konstrukt Infektanfälligkeit unter Berücksichtigung des Geschlechts herangezogen werden (s. oben Abschnitt zu Infektionen der oberen Atemwege). Zudem stammen in internationalen Studien Selbstangaben zu Harnwegsinfektionen überwiegend aus rein weiblichen Studienpopulationen [59, 60]. Die Selbstangaben männlicher Teilnehmer in der NAKO könnten diese Daten ergänzen, um so ein umfassenderes Bild der Epidemiologie von transienten Infektionskrankheiten zu liefern. Letztlich können anhand der NAKO langfristige Folgen häufiger Harnwegsinfektionen bei Frauen untersucht werden, z. B. unspezifische Folgen wie eine verkürzte Lebenserwartung.

Fieber

Das Infektionssymptom Fieber wird zu meist in Studien als Symptom z. B. einer Atemwegsinfektion abgefragt, um eine Influenza im Sinne der symptomatisch erfassten akuten grippeähnlichen Erkrankung („influenza like illness“) von einer Erkältung anderer Ursache zu unterscheiden („common cold“; [61]). Dies betrifft insbesondere Studien, die im Sinne einer ergänzenden Surveillance die Daten des Meldesystems komplementie-

ren, wie z. B. GrippeWeb [43]. Auch in klinischen Studien zu Erkrankungen der unteren Atemwege oder Sepsis wird Fieber, ggf. auch Hypothermie miteingefasst [47]. Allerdings unterscheidet sich die definierende Temperatur oft von Studie zu Studie, was eine kohortenübergreifende Auswertung einschränkt (z. B. LIFE-Adult: >38,5 °C, wenn ein Infekt vorliegt [42]; PROGRESS: ≥38,3 °C rektal oder ≥37,8 °C oral [47]; NAKO separate Abfrage: >38 °C). Die Daten der NAKO Gesundheitsstudie können in zukünftigen Studien in das Konstrukt Infektanfälligkeit einfließen und in der Zusammenschau mit molekularen Untersuchungen des Immunsystems berücksichtigt werden.

Sepsis

Sepsis ist eine häufige Komplikation verschiedener Erkrankungen, welche insbesondere im Krankenhaus und auf Intensivstationen auftritt. Sie tritt mit einer Inzidenz von etwa 110 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr auf und ist mit hoher Letalität verbunden [62]. Bei einer Sepsis weitet sich eine initial gezielte Immunreaktion des Körpers systemisch aus, was zu erheblichen Organschädigungen und zum Tod führen kann. Daher ist die Sepsis ein wichtiges Forschungsgebiet der Medizin. Erhebungen in einer großen Bevölkerungskohorte wie der NAKO mit Informationen zu Risikofaktoren, umfangreichen molekularen Daten und Krankenkassendaten können die Sepsisforschung zusammen mit Daten aus klinischen Kohorten (AlertsNet [63], SepNet-Studiengruppe (www.sepsis-stiftung.eu/sepnet/), PROGRESS (www.capnetz.de/html/progress/project), [47, 64]), populationsbasierten Kohorten (LIFE-Adult [42]) sowie Krankenkassendaten unterstützen. Die NAKO liefert dabei auch Daten zu den Personen, welche eine Sepsis überstanden haben und zur Studienteilnahme gesundheitlich fähig sind.

Zusammenfassend lässt sich bilanzieren, dass für jede der abgefragten Infektionserkrankungen zahlreiche und sehr unterschiedliche Forschungsfragen zukünftig in der NAKO untersucht werden können. Die NAKO ergänzt dabei auf

vielfältige Weise die bereits existierende Forschungslandschaft.

Ausblick

Publikationen zu Forschungsergebnissen der NAKO im Bereich Infektionskrankheiten sind im Querschnittsdesign – beispielsweise zu Determinanten der Anfälligkeit für bestimmte selbst berichtete Infektionen – ab 2021 zu erwarten. Insbesondere können z. B. die Verteilungen der Infektionen nach Sozialschicht untersucht werden. Die Bearbeitung weiterer Forschungsfragen der Infektionsepidemiologie wird nach Analysen der im Rahmen der NAKO gesammelten Bioproben möglich sein. Separat finanzierte serologische Bestimmungen von Antikörpern gegen z. B. den Erreger der Lyme-Borreliose und Untersuchungen des Stuhl- oder Nasenmikrobioms bis hin zu hochdimensionalen *Multiomics*-Analysen seien beispielhaft erwähnt. Eine zusätzliche Finanzierung benötigen auch Infektionssubkohorten mit zeitnaher Erfassung von Daten und symptomatischen Bioproben zu akuten Infektionen sowie Sammlung viabler Blutzellen für Charakterisierungen des Immunsystems (www.info-pia.de). Derartige Untersuchungen wurden in der NAKO Gesundheitsstudie bisher nicht durchgeführt. Zukünftige Auswertungen im Bereich Infektionsepidemiologie werden sich daher auf diese Zusatzprojekte oder -analysen fokussieren.

Korrespondenzadresse

Dr Stefanie Castell

Abteilung für Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH (HZI)
Inhoffenstraße 7, 38124 Braunschweig,
Deutschland
Stefanie.Castell@helmholtz-hzi.de

Danksagung. Wir danken allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern der NAKO Gesundheitsstudie sowie den beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, insbesondere auch den Expertinnen und Experten, die an der Entwicklung von Fragen zu Infektionskrankheiten beteiligt waren.

Förderung. Dieses Projekt wurde mit Daten der NAKO Gesundheitsstudie durchgeführt (www.nako.de). Die NAKO Gesundheitsstudie wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, Förderkennzeichen 01ER1301A/B/C und 01ER1511D), die Bundesländer und die Helmholtz-Gemeinschaft

gefördert sowie durch die beteiligten Universitäten und Institute der Leibniz-Gemeinschaft finanziell unterstützt. Max Hassenstein erhält ein Stipendium von der Life Science-Stiftung zur Förderung von Wissenschaft und Forschung.

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.J. Hassenstein, G. Aarabi, P. Ahnert, H. Becher, C.-W. Franzke, J. Fricke, G. Krause, S. Glöckner, C. Gottschick, A. Karch, Y. Kemmling, T. Kerrinnes, B. Lange, R. Mikolajczyk, A. Nieters, J.J. Ott, W. Ahrens, K. Berger, C. Meinke-Franze, S. Gastell, K. Günther, K.H. Greiser, B. Holleczeck, J. Horn, L. Jaeschke, A. Jagodzinski, L. Jansen, C. Jochem, K.-H. Jöckel, R. Kaaks, L. Krist, O. Kuß, S. Langer, N. Legath, M. Leitzmann, W. Lieb, M. Loeffler, N. Mangold, K.B. Michels, C. Meisinger, N. Obi, T. Pischon, T. Schikowski, S. Schipf, M.B. Schulze, A. Stang, S. Waniek, K. Wirkner, S.N. Willich und S. Castell geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen oder an menschlichem Gewebe wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Plass D, Vos T, Hornberg C, Scheidt-Nave C, Zeeb H, Krämer A (2014) Trends in disease burden in Germany: results, implications and limitations of the global burden of disease study. *Dtsch Arztebl Int* 111(38):629–638. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0629>
2. Lynch SV, Pedersen O (2016) The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J*

Med 375(24):2369–2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>

3. Maccioni L, Weber S, Elgizouli M et al (2018) Obesity and risk of respiratory tract infections: results of an infection-diary based cohort study. *BMC Public Health* 18(1):271. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5172-8>
4. Moore PS, Chang Y (2010) Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat Rev Cancer* 10(12):878–889. <https://doi.org/10.1038/nrc2961>
5. German National Cohort (GNC) Consortium (2014) The German national cohort: aims, study design and organization. *Eur J Epidemiol* 29(5):371–382. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9890-7>
6. Sievers C, Akmatov MK, Kreienbrock L et al (2014) Evaluation of a questionnaire to assess selected infectious diseases and their risk factors: findings of a multicenter study. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 57(11):1283–1291. <https://doi.org/10.1007/s00103-014-2052-y>
7. Castell S, Akmatov MK, Obi N et al (2014) Test-retest reliability of an infectious disease questionnaire and evaluation of self-assessed vulnerability to infections: findings of pretest 2 of the German national cohort. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 57(11):1300–1307. <https://doi.org/10.1007/s00103-014-2045-x>
8. Schipf S, Schöne G, Schmidt B et al (2020) Die Basiserhebung der NAKO Gesundheitsstudie: Teilnahme an den Untersuchungsmodulen, Qualitätssicherung und Nutzung von Sekundärdaten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz*. <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03093-z>
9. Hess LM, Method MW, Stehman FB, Weathers TD, Gupta P, Schilder JM (2012) Patient recall of health care events and time to diagnose a suspected ovarian cancer. *Clin Ovarian Other Gynecol Cancer* 5(1):17–23. <https://doi.org/10.1016/j.cogc.2012.04.001>
10. Kjellsson G, Clarke P, Gerdtham U-G (2014) Forgetting to remember or remembering to forget: a study of the recall period length in health care survey questions. *J Health Econ* 35:34–46. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2014.01.007>
11. Sterne JAC, White IR, Carlin JB et al (2009) Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 338:b2393. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2393>
12. Robert Koch-Institut (2018) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2018. Robert Koch-Institut, Berlin
13. Hauer B, Fiebig L, Brodhun B, Haas W (2012) Tuberculosis surveillance and control in Germany—an application of the Berlin declaration monitoring and evaluation framework. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2(4):287–291. <https://doi.org/10.1556/EuJMI.2.2012.4.7>
14. Nienhaus A, Schablon A, Preisser AM, Ringshausen FC, Diel R (2014) Tuberculosis in healthcare workers—a narrative review from a German perspective. *J Occup Med Toxicol* 9(1):9. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-9-9>
15. Staatsanzeiger Baden-Württemberg (1982) Röntgenreihenuntersuchungen werden eingestellt (Nr. 96 vom 04.12.1982)
16. Statistisches Amt des Vereinigten Wirtschaftsgebietes (1949) Statistische Berichte VIII/3/1-17. Erkrankungen an aktiver Tuberkulose 1949-2.Vj.1952. <https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/>

- DEHeft_derivate_00023654/StatBer-8-03-001.pdf. Zugegriffen: 30. Aug. 2019
17. Fox GJ, Nguyen VN, Dinh NS et al (2019) Post-treatment mortality among patients with tuberculosis: a prospective cohort study of 10 964 patients in Vietnam. *Clin Infect Dis* 68(8):1359–1366. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy665>
 18. Mkoko P, Naidoo S, Mbangi LC, Nomvete F, Muloiwa R, Dlamini S (2019) Chronic lung disease and a history of tuberculosis (post-tuberculosis lung disease): clinical features and in-hospital outcomes in a resource-limited setting with a high HIV burden. *S Afr Med J* 109(3):169–173. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i3.13366>
 19. Ultsch B, Köster I, Reinhold T et al (2013) Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *Eur J Health Econ* 14(6):1015–1026. <https://doi.org/10.1007/s10198-012-0452-1>
 20. Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, Garbe E (2015) Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005–2009. *J Infect* 70(2):178–186. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.08.018>
 21. Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O (2011) Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis* 11:173. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-173>
 22. Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL (2014) Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis* 58(11):1497–1503. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu098>
 23. Minassian C, Thomas SL, Smeeth L, Douglas I, Brauer R, Langan SM (2015) Acute cardiovascular events after herpes zoster: a self-controlled case series analysis in vaccinated and unvaccinated older residents of the United States. *PLoS Med* 12(12):e1001919. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001919>
 24. Caputo M, Horn J, Karch A et al (2019) Herpes zoster incidence in Germany—an indirect validation study for self-reported disease data from pretest studies of the population-based German national cohort. *BMC Infect Dis* 19(1):99. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3691-2>
 25. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2004) Varizellen (Windpocken). *Epidemiol Bull* 49:421–426
 26. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2018) Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim RKI: Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. *Epidemiol Bull* 50:555–562
 27. Robert Koch-Institut (2017) HIV/AIDS-Surveillance. AIDS-Fallregister. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Surveillance/surveillance_inhalt.html. Zugegriffen: 30. Aug. 2019
 28. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2017) Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland. *Epidemiol Bull* 47:533:534
 29. Robert Koch-Institut (2017) HIV/AIDS. HIV-1 Sero-konverterstudie. <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/SeroKon/SeroKon-tab-gesamt.html>. Zugegriffen: 30. Aug. 2019
 30. Robert Koch-Institut (2012) Klinische Surveillance der HIV-Erkrankung (ClinSurv). <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Surveillance/ClinSurv/ClinSurvHIV.html>. Zugegriffen: 30. Aug. 2019
 31. Stecher M, Schommers P, Schmidt D et al (2019) Antiretroviral treatment indications and adherence to the German-Austrian treatment initiation guidelines in the German ClinSurv HIV cohort between 1999 and 2016. *Infection* 47(2):247–255. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1248-8>
 32. Stecher M, Hoenigl M, Eis-Hübinger AM et al (2019) Hotspots of transmission driving the local human immunodeficiency virus epidemic in the Cologne-Bonn region, Germany. *Clin Infect Dis* 68(9):1539–1546. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy744>
 33. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2015) Auswirkung der Falldefinitionsänderungen auf die Fallzahlen von Hepatitis B und Hepatitis C im Jahr 2015. *Epidemiol Bull* 49:528
 34. Offergeld R, Ritter S, Quabeck L, Hamouda O (2010) Infektionsepidemiologische Daten von Blutspendern in Deutschland 2007 (Epidemiological data on infections among blood donors in Germany 2007). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 53(11):1188–1196. <https://doi.org/10.1007/s00103-010-1152-6>
 35. Knorr B, Maul H, Schnitzler P (2008) Prevalence of hepatitis B virus infection among women at reproductive age at a German university hospital. *J Clin Virol* 42(4):422–424. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.03.009>
 36. Zimmermann R, Marcus U, Schäffer D et al (2014) A multicentre sero-behavioural survey for hepatitis B and C, HIV and HTLV among people who inject drugs in Germany using respondent driven sampling. *BMC Public Health* 14:845. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-845>
 37. Jansen K, Thamm M, Bock C-T et al (2015) High prevalence and high incidence of coinfection with hepatitis B, hepatitis C, and syphilis and low rate of effective vaccination against hepatitis B in HIV-positive men who have sex with men with known date of HIV seroconversion in Germany. *PLoS ONE* 10(11):e142515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142515>
 38. Westermann C, Wendeler D, Nienhaus A (2018) Hepatitis C in healthcare personnel: secondary data analysis of therapies with direct-acting antiviral agents. *J Occup Med Toxicol* 13:16. <https://doi.org/10.1186/s12995-018-0197-6>
 39. James SL, Abate D, Abate KH et al (2018) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet* 392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
 40. Plass D, Mangen M-JJ, Kraemer A et al (2014) The disease burden of hepatitis B, influenza, measles and salmonellosis in Germany: first results of the burden of communicable diseases in Europe study. *Epidemiol Infect* 142(10):2024–2035. <https://doi.org/10.1017/S0950268813003312>
 41. Nieters A, Blagitko-Dorfs N, Peter H-H, Weber S (2019) Psychophysiological insomnia and respiratory tract infections: results of an infection-diary-based cohort study. *Sleep* 42(8):zsz98. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz098>
 42. Loeffler M, Engel C, Ahnert P et al (2015) The LIFE-adult-study: objectives and design of a population-based cohort study with 10,000 deeply phenotyped adults in Germany. *BMC Public Health* 15:691. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1983-z>
 43. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2011) Bevölkerungs-basierte Erhebung der Häufigkeit von akuten Atemwegserkrankungen. Erste Ergebnisse aus dem neuen Online-Portal GrippeWeb. *Epidemiol Bull* 37:343–347
 44. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) (2015) PNEU – Ambulant erworbene Pneumonie. Qualitätsindikatoren. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014. https://www.sgg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_PNEU_2014.pdf. Zugegriffen: 30. Aug. 2019
 45. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC et al (2017) Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet Infect Dis* 17(11):1133–1161. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)
 46. Suttorp N, Welte T, Marre R et al (2016) CAPNETZ. Das Kompetenzzentrum für ambulant erworbene Pneumonie (CAPNETZ). The competence network for community-acquired pneumonia (CAP). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 59(4):475–481. <https://doi.org/10.1007/s00103-016-2318-7>
 47. Ahnert P, Creutz P, Scholz M et al (2016) PROGRESS—prospective observational study on hospitalized community acquired pneumonia. *BMC Pulm Med* 16(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0255-8>
 48. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA et al (2015) Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 313(3):264–274. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18229>
 49. Wilking H, Spitznagel H, Werber D, Lange C, Jansen A, Stark K (2013) Acute gastrointestinal illness in adults in Germany: a population-based telephone survey. *Epidemiol Infect* 141(11):2365–2375. <https://doi.org/10.1017/S0950268813000046>
 50. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2019) Infektions-epidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. Robert Koch-Institut, Berlin, S 35–39. <https://doi.org/10.25646/5978>
 51. Manthey C, Stallmach A, Lohse A (2018) Gastro-intestinale Infektionen – Aktuelles. *Gastroenterol up2date* 14(02):187–203. <https://doi.org/10.1055/s-0043-124882>
 52. Scallan E, Fitzgerald M, Collins C et al (2004) Acute gastroenteritis in northern Ireland and the Republic of Ireland: a telephone survey. *Commun Dis Public Health* 7(1):61–67
 53. Van Cauteren D, De Valk H, Vaux S, Le Strat Y, Vaillant V (2012) Burden of acute gastroenteritis and healthcare-seeking behaviour in France: a population-based study. *Epidemiol Infect* 140(4):697–705. <https://doi.org/10.1017/S0950268811000999>
 54. Grilc E, Sočan M (2014) Population based self-reported acute gastrointestinal infection in slovenia: multiplier study. *Zdr Varst* 53(2):125–132. <https://doi.org/10.2478/sjph-2014-0013>
 55. Baumann-Popczyk A, Sadkowska-Todys M, Rogalska J, Stefanoff P (2012) Incidence of self-reported acute gastrointestinal infections in the community in Poland: a population-based study. *Epidemiol Infect* 140(7):1173–1184. <https://doi.org/10.1017/S0950268811001853>
 56. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2011) Gastro-intestinale Infektionen. Zur Prävalenz von Enteropathogenen im Einzugsbereich Wernigerode (Pilotprojekt des NEI). *Epidemiol Bull* 20:170–175
 57. Glaeske G, Schickanz C (2015) BARMER GEK Arzneimittelreport 2015. Auswertungsergebnisse

- der BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2013 bis 2014
58. Wagenlehner FME, Wagenlehner C, Savov O, Gualco L, Schito G, Naber KG (2010) Klinik und Epidemiologie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen. Deutsche Ergebnisse der ARESC-Studie (Clinical aspects and epidemiology of uncomplicated cystitis in women. German results of the ARESC Study). *Urologe A* 49(2):253–261. <https://doi.org/10.1007/s00120-009-2145-7>
 59. Butler CC, Francis N, Thomas-Jones E et al (2017) Variations in presentation, management, and patient outcomes of urinary tract infection: a prospective four-country primary care observational cohort study. *Br J Gen Pract* 67(665):e830–e841. <https://doi.org/10.3399/bjgp17X693641>
 60. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD (2000) Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 10(8):509–515. [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(00\)00072-7](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(00)00072-7)
 61. Fitzner J, Qasmieh S, Mounst AW et al (2018) Revision of clinical case definitions: influenza-like illness and severe acute respiratory infection. *Bull World Health Organ* 96(2):122–128. <https://doi.org/10.2471/BLT.17.194514>
 62. Hagel S, Brunkhorst F (2011) Sepsis. *Intensivmed* 48(1):57–73. <https://doi.org/10.1007/s00390-010-0249-3>
 63. Karch A, Schmitz RP, Reißner F et al (2015) Bloodstream infections, antibiotic resistance and the practice of blood culture sampling in Germany: study design of a Thuringia-wide prospective population-based study (AlertsNet). *BMJ Open* 5(12):e9095. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009095>
 64. Ahnert P, Creutz P, Horn K et al (2019) Sequential organ failure assessment score is an excellent operationalization of disease severity of adult patients with hospitalized community acquired pneumonia—results from the prospective observational PROGRESS study. *Crit Care* 23(1):110. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2316-x>

Affiliations

¹ Abteilung für Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig, Deutschland; ² PhD Programme „Epidemiology“ Braunschweig-Hannover, Braunschweig, Deutschland; ³ Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁴ Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; ⁵ LIFE – Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; ⁶ PROGRESS – Assoziiertes Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Gießen, Deutschland; ⁷ Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁸ Institut für Prävention und Tumorepidemiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland; ⁹ Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ¹⁰ Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Braunschweig, Deutschland; ¹¹ Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Deutschland; ¹² Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland; ¹³ Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland; ¹⁴ Institut für Immundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; ¹⁵ Zentrum für Biobanking, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; ¹⁶ Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen, Deutschland; ¹⁷ Institut für Statistik, Fachbereich Mathematik und Informatik, Universität Bremen, Bremen, Deutschland; ¹⁸ Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; ¹⁹ Abteilung Molekulare Epidemiologie, Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Deutschland; ²⁰ Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland; ²¹ Krebsregister Saarland, Saarbrücken, Deutschland; ²² Forschergruppe Molekulare Epidemiologie, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC), Berlin, Deutschland; ²³ Epidemiologisches Studienzentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ²⁴ Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ²⁵ Deutsches Zentrum für Herzkreislaufforschung, Standort Hamburg/Lübeck/Kiel, Hamburg, Deutschland; ²⁶ Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ²⁷ Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland; ²⁸ Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; ²⁹ Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ³⁰ Institut für Biometrie und Epidemiologie, Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ³¹ Institut für Epidemiologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, Deutschland; ³² Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland; ³³ Universitätsklinikum Augsburg (UKA), Augsburg, Deutschland; ³⁴ SFG Klinische Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland; ³⁵ Lehrstuhl für Epidemiologie, am UNIKA-T Augsburg, Ludwig-Maximilians-Universität München, Augsburg, Deutschland; ³⁶ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ³⁷ Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), Partnerstandort Berlin, Berlin, Deutschland; ³⁸ MDC/BIH Biobank, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC) und Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Deutschland; ³⁹ IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung, Düsseldorf, Deutschland