

PREISKAVA IZBRUHA



CENTER ZA NALEZLJIVE BOLEZNI

PREISKAVA IZBRUHA

Pri nastanku dokumenta so sodelovale: Manca Zorec, Tajda Šter, Maja Sočan, Nuška Čakš Jager

Oblikovanje: Kati Rupnik

Slika na naslovnici: Freepik

Izdajatelj: Nacionalni inštitut za javno zdravje, Zaloška 29, Ljubljana

Elektronski vir, dostopno na www.nijz.si

Besedilo ni lektorirano.

Uporaba in objava podatkov, v celoti ali deloma, dovoljena le z navedbo vira.

Kraj in leto izdaje: Ljubljana, 2025

Kazalo vsebine

1.	Uvod.....	1
2.	Namen in področje uporabe dokumenta.....	1
3.	Kaj je izbruh nalezljive bolezni, njegovi vzroki in vrste izbruhov	2
4.	Zakaj preiskujemo izbruhe?.....	5
5.	Kako zaznamo izbruh?	6
6.	Preiskava izbruha	7
1)	POTRDITEV IZBRUHA/ODLOČITEV ZA PREISKAVO	8
2)	POSTAVITEV/POTRDITEV DIAGNOZE	9
3)	POSTAVITEV DEFINICIJE PRIMERA	9
4)	PREPOZNAVA PRIMEROV IN OPIS IZBRUHA (čas, prostor, osebe).....	10
5)	OBLIKOVANJE IN VREDNOTENJE HIPOTEZE	19
6)	ZAKLJUČKI	24
7)	DODATNE PREISKAVE.....	24
8)	KOMUNIKACIJA Z JAVNOSTMI	24
9)	INTERVENTNI UKREPI	25
10)	POROČILO O IZBRUHU	26
7.	Priloge	27
	PRILOGA 1: BRADFORD-HILL KRITERIJI	27
	PRILOGA 2: SMERNICE ZA PISANJE POROČILA O IZBRUHIH	29
8.	Viri.....	32

Seznam kratic

NIJZ	Nacionalni inštitut za javno zdravje
OE NIJZ	Območna enota NIJZ
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija
ECDC	Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (The European centre for disease prevention and control)
EWRS	Sistem hitrega obveščanja Evropske Komisije (Early warning and response system)
IHR	Mednarodni zdravstveni pravilnik (International health regulations)
EpiPulse	Evropski portal za spremljanje nalezljivih bolezni (The European surveillance portal for infectious diseases)
DSO	Dom starejših občanov
EFSA	Evropska agencija za varnost hrane (The European food safety authority)
OMR	ošpice, mumps, rdečke
STEC	E. coli, ki izdelujejo toksine Šiga

Seznam orodij v preiskavi izbruha

- epidemiološke mere:
stopnja napada, stopnja sekundarnega napada, prag populacijske imunosti,
bazično in dejansko reprodukativno število, relativno tveganje, obeti,
razmerje obetov, serijski interval
- definicija primera
- seznam bolnikov
- epidemiološke ankete
- tabele, tortni/stolpčni diagrami, histogrami, točkovni diagrami, koropletna karte
- kohortne študije, študije primerov s kontrolami
- statistični testi oziroma statistični programi
- poročilo o preiskavi izbruha

1. Uvod

Pravočasna zaznava in obravnava izbruhov nalezljivih bolezni je ena od pomembnih nalog, ki jih opravljajo epidemiologi na območnih enotah NIJZ (Nacionalni inštitut za javno zdravje). S pregledom prijav, odjav in poročil ter s spremljanjem prijavljenih izbruhov pa se na nacionalni ravni ukvarja Center za nalezljive bolezni na NIJZ-u. O nekaterih izbruhih se poroča v EWRS (Sistem hitrega obveščanja Evropske Komisije) glede na možnost mednarodnega širjenja izbruha ter tudi v EpiPulse (Evropski portal za spremljanje nalezljivih bolezni). Redno se poročajo izbruhi povezani s hrano in vodo za letno poročilo EFSA (Evropska agencija za varnost hrane).

Obvladovanje izbruhov nalezljivih bolezni je pomembno, da preprečimo naraščanje stopenj obolevnosti in umrljivosti. Izbruhi lahko povzročijo resne gospodarske posledice na lokalnem in/ali nacionalnem nivoju.

2. Namen in področje uporabe dokumenta

Prenovili smo dokument “Preiskava izbruha” iz novembra 2012. Dokument je namenjen epidemiologom in vsem drugim strokovnjakom, ki sodelujejo v preiskavah, obravnavah in preprečevanju širjenja nalezljivih bolezni.

Dokument podaja poenoten in splošen prikaz delovanja v postopkih preiskave izbruha nalezljive bolezni, da bi zagotovili sistematičen pristop z izvedbo vseh potrebnih faz v postopku obravnave izbruha. Algoritmi delovanja v primeru izbruhov specifičnih nalezljivih bolezni so predstavljeni v drugih dokumentih. Obravnava izbruha specifične bolezni lahko nekatere korake izpusti oziroma smiselno predrugači.

3. Kaj je izbruh nalezljive bolezni, njegovi vzroki in vrste izbruhov

Izbruh (*angl.* outbreak) je pojav **večjega** števila primerov nalezljive bolezni **kot je pričakovano** v določeni zamejeni populaciji, v določenem zamejenem geografskem območju in v določenem časovnem obdobju. Izbruh je torej **nenaden porast incidence** primerov nalezljive bolezni znotraj **zamejenega časa, prostora in oseb**.

Pojavi se nepričakovano, zahteva nagel nadzor in obvladovanje (takojšnje ukrepanje in sistematičen pristop).

V preglednici so definirani pojmi, ki se pogosto uporabljajo v zvezi z izbruhi in preiskavo le-teh.

TABELA 1: PREGLED POJMOV, POVEZANIH S POJAVOM IZBRUHOV V SLOVENIJI

POJEM	DEFINICIJA
Sporadičen primer nalezljive bolezni	je pojav posameznega primera bolezni.
Dva povezana primera	sta časovno in prostorsko povezani pojav dveh primerov iste bolezni, ki je pri določenih nalezljivih boleznih lahko sprožilec epidemiološkega odziva.
Skupek ¹ (<i>angl.</i> cluster) primerov	je od 3 do 8 primerov nalezljive bolezni, ki so med seboj povezani v času, prostoru ali preko oseb.
Izbruh ¹	je več kot 8 primerov nalezljive bolezni, ki so med seboj povezani v času, prostoru ali preko oseb.
Endemija (<i>angl.</i> endemic)	je običajna, ustaljena prisotnost povzročitelja nalezljive bolezni na določenem geografskem območju ali v skupini prebivalstva.
Epidemija (<i>angl.</i> epidemic)	je pojav primerov nalezljive bolezni, ki po številu okuženih ali zbolelih oseb ali velikosti prizadetega območja bistveno presega običajno stanje. Epidemija je po obsegu (št. primerov, časovno in geografsko) veliko večja kot izbruh.
POJEM	DEFINICIJA

¹ V tuji literaturi je pričakovano pojavu kriterij, ki loči skupek primerov od izbruha primerov. V praktične namene in za lažjo odločitev, ali se odločiti za preiskavo izbruha ali ne, smo v dokumentu definiciji skupka dodali številčno opredelitev.

Pandemija (<i>angl. pandemic</i>)	je epidemija, ki zajame več celin in običajno prizadene precejšen delež prebivalcev.
Epizootija (<i>angl. epizootic disease</i>)	je porast zbolewnosti živali z določeno nalezljivo boleznijo nad pričakovanim.
Rezervoar (<i>angl. reservoir</i>)	je oseba, žival, rastlina, zemlja, v kateri povzročitelj nalezljive bolezni živi in se razmnožuje.
Gostitelj (<i>angl. host</i>)	je človek ali žival, ki omogoča povzročitelju nalezljive bolezni obstoj v naravnem okolju. Nekateri zajedavci potrebujejo za svoj razvoj in dozorevanje več gostiteljev.
Infestacija (<i>angl. infestation</i>)	je prisotnost in širjenje parazitov v človeškem organizmu.
Okužba (<i>angl. infection</i>)	je vstop, razvoj ali razmnoževanje povzročitelja nalezljive bolezni v telesu ali na koži, sluznicah.
Kontaminacija (<i>angl. contamination</i>)	je prisotnost povzročitelja infekcijske bolezni na predmetih, v okolici, vodi ali hrani.
Obdobje latence	je čas od okužbe do kužnosti.
Kužnost (<i>angl. infectivity</i>)	je sposobnost povzročitelja nalezljive bolezni, da vstopi, preživi in se razmnožuje v gostitelju.
Obdobje kužnosti (<i>angl. communicable period</i>)	je obdobje, ko se povzročitelj nalezljive bolezni lahko na neposreden ali posreden način prenese iz okužene osebe na drugo osebo ali žival.
Virulenca (<i>angl. virulence</i>)	je sposobnost povzročitelja nalezljive bolezni, da vdre v tkiva gostitelja in se razmnožuje; običajno označuje patogenost mikroba in se odraži v smrtnosti zaradi nalezljive bolezni.
Klicenosec (<i>angl. carrier</i>)	je oseba, ki je gostitelj patogenega mikroba in je brez kliničnih znakov bolezni ter je možen vir okužbe.

POJEM	DEFINICIJA
Inkubacijska doba (<i>angl. incubation period</i>)	je obdobje med prvim stikom s povzročiteljem nalezljive bolezni do pojava simptomov in/ali znakov bolezni.
Indeksni primer (<i>angl. index case</i>)	je prvi primer v skupini primerov z določeno nalezljivo boleznijo.
Kontakt (<i>angl. contact</i>)	je oseba, ki je bila izpostavljena okuženi osebi ali okolju in zaradi česar obstaja možnost, da se je okužila.
Prenos povzročitelja bolezni (<i>angl. transmission of infectious agent</i>):	
neposredni prenos	ob dotiku, ugrizu, poljubu, ob spolnem odnosu ali preko kužnih kapljic, ki nastanejo ob kihanju, kašljanju, govorjenju in prepotujejo kratke razdalje (<u>do enega metra</u>).
posredni prenos	preko materialov, predmetov, vode, hrane, krvi, telesnih tekočin (<i>angl. vehicle-borne</i>). preko členonožcev (<i>angl. vector-borne</i>), ki so lahko samo mehanski prenašalci ali pa rezervoar, v katerem se mikroorganizem razmnožuje. po zraku (<i>angl. air-borne</i>) – mikrobi so suspendirani v zraku v majhnih, nekaj mikronov velikih delcih, ki prepotujejo razdalje, <u>večje od enega metra</u>, in ob vdihu vstopijo v pljučne mešičke.

Vzroki, zaradi katerih pride do izbruhov, so:

- porast števila mikrobov;
- sprememba virulence/agresivnosti mikrobov;
- pojav novega povzročitelja nalezljive bolezni;
- intenziven prenos;
- sprememba v odpornosti/večja dovzetnost gostitelja;
- pojav novih načinov prenosa;
- migracije prebivalstva (npr. množične selitve zaradi vojn).

Vrste izbruhov so:

- izbruhi kapljično prenosljivih nalezljivih bolezni;
- izbruhi kontaktno prenosljivih bolezni;
- izbruhi, povezani s hrano (izbruhi nalezljivih bolezni zaradi onesnažene hrane);
- hidrični izbruhi (izbruhi nalezljivih bolezni zaradi onesnažene pitne vode, ki so ponavadi obsežni);
- izbruhi, povezani z zdravstvom (visoka smrtnost ob širjenju rezistentnih bakterij);
- izbruhi v posebnih okoljih (npr. na ladjah, letalih, domovih za ostarele itd.).

4. Zakaj preiskujemo izbruhe?

Izbruhe preiskujemo z naslednjimi nameni:

- prekinitev oziroma omejitev širjenja obsega izbruha;
- zaščita kontaktov z obolelimi;
- preprečevanje bodočih izbruhov;
- razumevanje izbruha (kaj in zakaj se je zgodilo);
- izboljšanje znanja (klinični znaki novih bolezni, inkubacijska doba in način prenosa, opredelitev najbolj ogroženih skupin prebivalstva, dejavniki tveganja, uporaba novih epidemioloških in laboratorijskih metod, izboljšanje preventivnih ukrepov);
- izboljšanje spremljanja bolezni in zaznavanja izbruhov;
- usposabljanje (teoretično znanje dopolnimo s praktičnimi izkušnjami);
- odziv na vprašanja javnosti, politična in pravna vprašanja.

Na odločitev o tem, ali raziskati izbruh in kako temeljito, vpliva tudi resnost obolenja in pričakovano širjenje. Če je bolezen huda in/ali lahko vpliva na zdravje večjega števila ljudi, je nujno, da se izbruh razišče in ob tem uvede preventivne ukrepe (npr. odstranitev vira oziroma nosilca okužbe, prekinitev poti širjenja, zaščita izpostavljenih oseb).

5. Kako zaznamo izbruh?

Izbruhe zaznavamo:

- S pomočjo analize podatkov, ki se rutinsko zbirajo v okviru stalnega epidemiološkega spremljanja ² nalezljivih bolezni. Uporaba standardnih opredelitev primerov ³ različnih nalezljivih bolezni in okužb zagotavlja primerljivost podatkov, zbranih pri različnih izvajalcih. Tak način spremljanja podatkov imenujemo **spremljanje na podlagi kazalnikov (angl. Indicator-based surveillance)**. Pristop je učinkovit pri spremljanju znanih nalezljivih bolezni in okužb, manj učinkovit pa je pri prepoznavanju novih nalezljivih bolezni. V Sloveniji se uporablja zbirka SURVIVAL ter prijava izbruhov prek prijavnih obrazcev, na evropski ravni je temu namenjen portal Epi Pulse.
- S pomočjo novejšega pristopa spremljanja podatkov - **spremljanje na podlagi dogodkov/epidemiološko preiskovanje informacij (angl. event-based surveillance)**. Uporablja napredno informacijsko tehnologijo, s pomočjo katere se nenehno pregleduje svetovni splet in druge medije z namenom, da bi se odkrilo kakršno koli informacijo, ki bi lahko kazala na pojav nove grožnje za zdravje prebivalstva. Uporablja nestrukturirane in pogosto nepreverjene podatke/informacije, ki jih ni mogoče povzeti v obliki kazalnikov in ki jih je pred uporabo potrebno najprej proučiti in preveriti.
- Prek obvestila zdravstvene službe (zdravniki, mikrobiologi) o povečanem številu podobnih obolenj ali posameznega primera težkega, nenadnega obolenja, neznane bolezni, nenavadnega povzročitelja.
- Prek drugih virov: veterinarska služba, zdravstveni inšpektorat, splošna javnost, mediji.
- Prek EWRS-ja.
- Prek SZO (Svetovna zdravstvena organizacija) v okviru IHR (Mednarodni zdravstveni pravilnik).
- Prek EpiPulse-a.

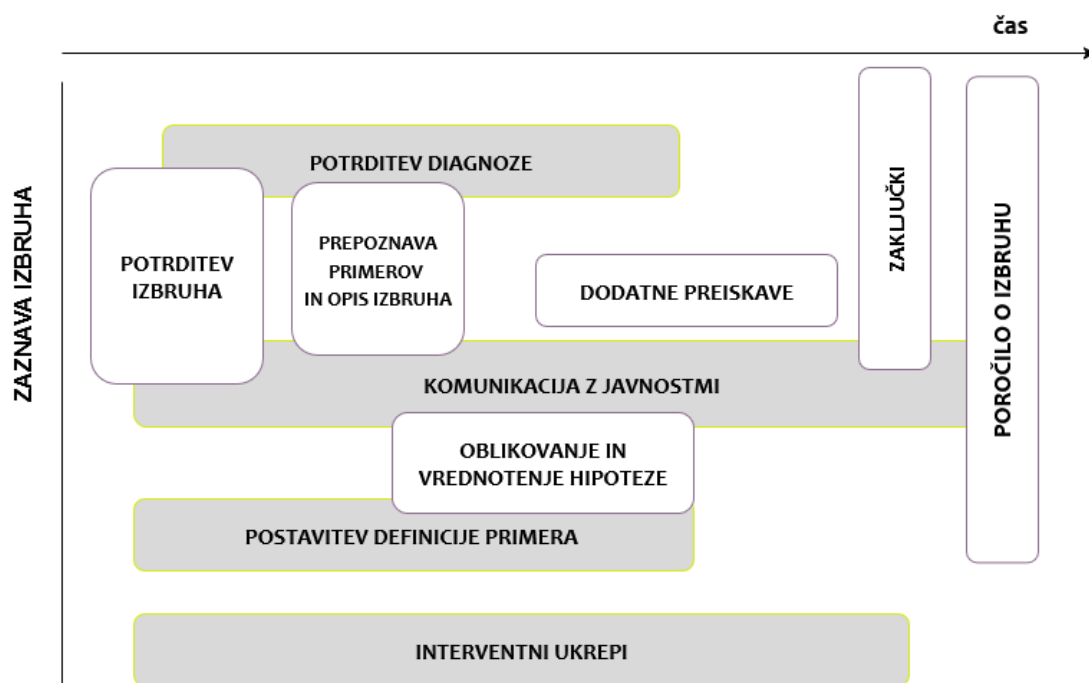
² V Sloveniji je v skladu z Zakonom o nalezljivih bolezni in Pravilnikom o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje obvezno prijavljanje štirih skupin nalezljivih bolezni, v katere so razvrščene glede na tveganje, ki ga predstavljajo za javno zdravje (kriteriji: kužnost, resnost obolenja, način prenosa, prizadet organski sistem ipd.).

Podatki za te bolezni se v Sloveniji rutinsko spremljajo prek prijav zdravnikov, ki jih elektronsko posredujejo terenskim epidemiologom na OE NIJZ (Območna enota NIJZ). Na evropskem nivoju je Evropska komisija z uredbo 2018/945 dopolnila seznam nalezljivih bolezni, ki se jih spremlja v okviru EpiPulse-a. V pripravi je izvedbena uredba Evropske komisije (nanašajoč se na že sprejeto uredbo 2022/2371) s posodobljenim seznamom nalezljivih bolezni, ki bo ob sprejetju razveljavila uredbo 2018/945.

³ V Sloveniji so te navedene v dokumentu DEFINICIJE PRIJAVLJIVIH NALEZLJIVIH BOLEZNI ZA NAMENE EPIDEMIOLOŠKEGA SPREMLJANJA (nazadnje posodobljen 2025).

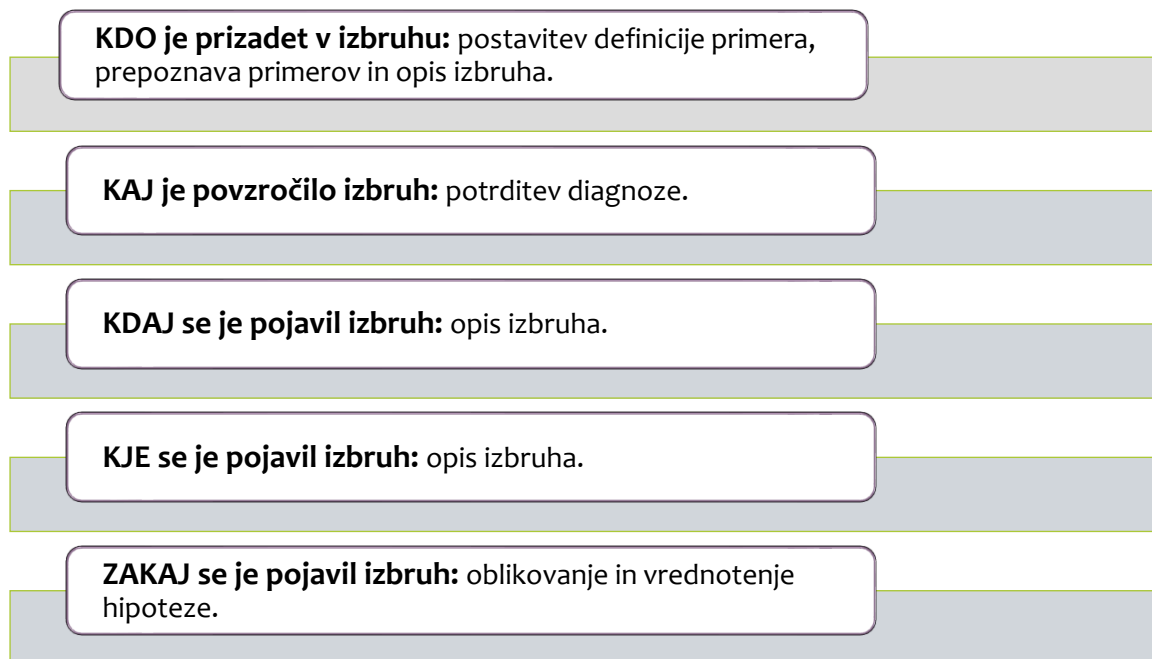
6. Preiskava izbruha

V tem poglavju so navedeni koraki preiskave izbruha, ki pa ni nujno, da si sledijo v tem vrstnem redu (npr. preventivni ukrepi se lahko uvedejo zelo hitro, takoj ko poznamo vir okužbe in način prenosa).



HEMA 2: PREPLETENOST FAZ PREISKAVE IZBRUHA

Ko preiskujemo izbruh, si želimo odgovoriti na naslednja vprašanja:



HEMA 3: KLJUČNA VPRAŠANJA PREISKAVE IZBRUHA

1) POTRDITEV IZBRUHA/ODLOČITEV ZA PREISKAVO

Epidemiološko poizvedovanje (običajno je to del preiskave izbruha) je treba izvesti tudi, kadar pojav ne ustreza kriterijem izbruha, posebej ob pojavu hudega obolenja in/ali z velikim potencialom širjenja med populacijo (npr. meningokokni meningitis, ošpice).

Če je bolezen redka in/ali potencialno resno ogroža zdravje oziroma življenje ljudi, je lahko že en primer te bolezni dovolj, da se odločimo za izvedbo nekaterih korakov preiskave izbruha. Če je bolezen pogosta, moramo presoditi, kaj je običajen in pričakovan pojav bolezni ter kdaj je povečanje števila primerov pomembno.

Pri ocenjevanju ali je pojav pričakovan ali ne, si lahko pomagamo z incidenco. Izrazimo jo lahko z absolutno ali z relativno mero. Relativna incidenca v preiskavi izbruha je stopnja obolevnosti oziroma stopnja napada (*angl.* attack rate), to je delež zbolelih med izpostavljenimi. Običajno je izražena v odstotkih.

$$SN = \frac{N_{\text{primeri}}}{N_{\text{vsi}}} \times 100$$

S_N = stopnja napada

N_{primeri} = število na novo zbolelih oseb v obdobju opazovanja

N_{vsi} = število vseh izpostavljenih oseb na začetku obdobja opazovanja

Kadar neka bolezen (primeri) ni tako pogosta in nimamo informacij o velikosti ogrožene populacije, lahko primerjamo absolutno število primerov v določenem obdobju in na določenem geografskem območju s primeri v preteklem obdobju na tem območju.

Informacijo o pogostosti pojava/nalezljive bolezni nam lahko da tudi gostota incidence oziroma stopnja incidence osebe-čas (*angl.* person-time incidence rate), to je število novih primerov pojava/nalezljive bolezni na količino osebe-čas (vsota časov, ki jih opazovanci, ogroženi za pojav/nalezljivo bolezen prispevajo).

$$GI = \frac{N_{\text{primeri}}}{\Sigma \text{t}_{\text{ogroženosti}}}$$

N_{primeri} = število na novo zbolelih oseb v obdobju opazovanja

$t_{\text{ogroženosti}}$ = čas, ko je posamezni opazovanec ogrožen za pojav bolezni oziroma izpostavljen tveganju za zbolet

GI = gostota incidence

Do napačnega vtisa, da gre za izbruh, lahko pride zaradi:

- a) povečanega števila primerov zaradi napake pri prijavi, beleženju nalezljivih bolezni, zaradi napake pri klasificiranju stanj, novih/napačnih diagnostičnih postopkov;
- b) premikov v populaciji (npr. priseljevanje, odseljevanje);
- c) naključnega nihanja v okviru pričakovanega števila primerov.

2) POSTAVITEV/POTRDITEV DIAGNOZE

Vzporedno s potrjevanjem, da gre res za izbruh, običajno poteka tudi že druga faza preiskave izbruha – faza postavljanja diagnoze. Epidemiolog, ki obravnava izbruh, mora poskrbeti, da so primeri pravilno diagnosticirani:

1. Zagotovi, da so **primeri pravilno laboratorijsko potrjeni**. Laboratorijska potrditev je lahko v obliki **tipizacije organizma** z uporabo molekularnih metod, mikroskopskih metod, mikrobioloških kultur, antibiogramov ali pa v obliki **preverjanja imunskega odziva** (nivo IgM in tudi IgG protiteles) na določenega povzročitelja.
2. Laboratorijske rezultate primerja s kliničnimi znaki (zaradi česar mora biti v stalnem stiku z zdravniki, ki zdravijo primere) in ves čas spremlja pogostost posameznih kliničnih znakov, kar mu pomaga pri pravilni postavitvi diagnoze in opredelitvi primera.
3. Dodatno potrdi **ustreznost oziroma kredibilnost diagnoze z epidemiološkim poizvedovanjem**⁴ (epidemiološko anketo). Z epidemiološko anamnezo (npr. katerim dejavnikom so bile osebe izpostavljene pred obolenjem, kaj sumijo kot vzrok za njihove težave idr.), pridobi namreč druge pomembne podatke o simptomih in znakih bolezni in podatke o tem, kaj imajo bolniki skupnega in koliko drugih podobnih primerov poznajo.

3) POSTAVITEV DEFINICIJE PRIMERA

Opredelitev primera je naslednji korak preiskave izbruha in obsega **standardni nabor** kriterijev za odločitev o tem ali bo oseba opredeljena oziroma razvrščena kot zbolela za boleznijo, ki jo preiskujemo ali ne. Ta nabor obsega klinične (določeni simptomi in znaki) in laboratorijske kriterije, ki opredeljujejo **bolezen, časovno obdobje** in kriterije, ki določajo populacijo - **osebe in prostor**.

Definicija primera v preiskavi izbruha je orodje za štetje primerov bolezni, ne pa za zdravljenje in je tudi drugačna od definicije primera za spremljanje nalezljivih bolezni.

Klinični kriteriji morajo biti enostavni in objektivni, torej merljivi (npr. telesna temperatura, titer protiteles, število odvajanj na dan idr.), laboratorijski kriteriji pa dovolj občutljivi (senzitivni) in specifični.

Definicija primera je delovna in se lahko tekom raziskave tudi prilagodi glede na novo dobljene informacije. Na začetku preiskave je značilna visoka senзитivnost definicije primera, tekom raziskave pa je značilna večja specifičnost. Na začetku preiskave namreč želimo vključiti čim več primerov in zbrati dovolj podatkov, v fazi testiranja hipoteze pa je pomembna visoka specifičnost podatkov, da dobimo čim bolj verodostojne podatke *.

Diagnoze primerov so lahko dvomljive, še posebej na začetku preiskave. Odvisne so od stopnje zanesljivosti in razpoložljivosti informacij, zato primere razdelimo v 3 kategorije:

- Potrjen primer - diagnoza je postavljena na podlagi (ustrezne) klinične slike in zanesljivega (mikrobiološkega) laboratorijskega testa.
- Verjeten primer - diagnoza je postavljena na podlagi (ustrezne) klinične slike in manj zanesljivega (mikrobiološkega) laboratorijskega testa ali pa epidemiološke povezave⁴.
- Možen primer - diagnoza je postavljena le na podlagi (ustrezne) klinične slike.

*Od potrjenega primera k možnemu se specifičnost manjša, občutljivost pa večja.

Običajno ni treba potrditi vseh primerov, dovolj je le delež mikrobiološko potrjenih primerov. Definicija primera ne sme vsebovati izpostavljenosti oziroma rizičnega dejavnika, ki bi ga želeli ovrednotiti.

4) PREPOZNAVANJE PRIMEROV IN OPIS IZBRUHA (čas, prostor, osebe)

Ta korak je potreben, da:

- dobimo informacijo o pravem obsegu izbruha;
- definiramo izpostavljeno populacijo;
- nam zagotovi več statistične moči pri odkrivanju faktorjev tveganja;
- sklepamo o povzročitelju, viru okužbe ali načinu prenosa, kar nam omogoča oblikovanje hipoteze;
- uvedemo primerne preventivne ukrepe.

V tej fazi tehtamo med tem, da na eni strani zberemo dovolj podatkov, na drugi strani pa ne upočasnimo preiskave zaradi iskanja podatkov. Zaradi teh se lahko spremeni tudi definicija primera.

Podatke zbiramo:

- s pomočjo zbolelih oseb – iščemo informacijo, če vedo, kdo je še zbolel;

⁴ Epidemiološka povezava s potrjenim primerom obstaja, kadar je v verigi prenosa laboratorijsko potrjen vsaj en primer.

- z evidencami osnovnega zdravstva in bolnišnic;
- z lokalnimi/nacionalnimi mediji;
- z informacijami inšpekcijskih služb;
- z **epidemiološkimi anketami**.

Ločimo tri vrste epidemioloških anket:

- splošne, ki jih lahko uporabimo na začetku preiskave, ko še ne vemo za kakšno bolezen gre;
- specifične, ki se osredotočajo na zbiranje podatkov, povezanih z določeno boleznijo;
- ankete za analitične študije, ko že imamo specifično hipotezo o viru okužbe in zbiramo podatke, potrebne za testiranje hipoteze.

Pri obravnavi in **epidemiološkem anketiranju** primerov zajamemo naslednje vrste podatkov:

- **Identifikacijske podatke** (ime, priimek, naslov, telefonska številka, elektronski naslov): omogočajo stik z bolniki in pridobivanje dodatnih podatkov (npr. prostorsko mapiranje primerov oziroma ugotavljanje geografske razpršenosti primerov).
- **Demografske podatke** (starost, spol, poklic): razkrivajo posebne karakteristike, ki omogočajo določitev bolj ogroženih skupin prebivalstva.
- **Klinične in epidemiološke podatke** na podlagi katerih postavimo definicijo primera (datum in čas začetka bolezenskih simptomov): omogočajo izdelavo časovne epidemične krivulje (histograma), izračun inkubacijske dobe, vključujejo tudi simptome bolezni, hospitalizacijo in smrt (za opis spektra oziroma resnosti obolenja).
- **Dejavnike tveganja**: posebna tveganja izpostavljenosti, ki je značilna za bolezen (npr. vrsta hrane, vodni viri za preskrbo s pitno vodo, kopanje v bazenu, piki klopov, potovanje v določene države...).

Podatke, pridobljene z anketo uredimo v **seznam bolnikov** (*angl.* line listing). Gre za obrazec, na katerem vsaka vrstica predstavlja en primer z bistvenimi podatki. Seznam bolnikov je nepogrešljiv pri obravnavi izbruha in omogoča, da se izognemo zamenjavam primerov, saj vsebuje edinstven identifikator za vsak zapis oziroma primer, kar zagotavlja zaupnost, vsebuje bistvene informacije o vsakem posameznem primeru (čas, kraj, oseba, druge podatke - npr. klinične in/ali laboratorijske podatke), omogoča sprotno posodabljanje in redno, avtomatizirano, računalniško analizo med preiskavo.

TABELA 1: PRIKAZ UREDITVE PODATKOV V SEZNAM BOLNIKOV

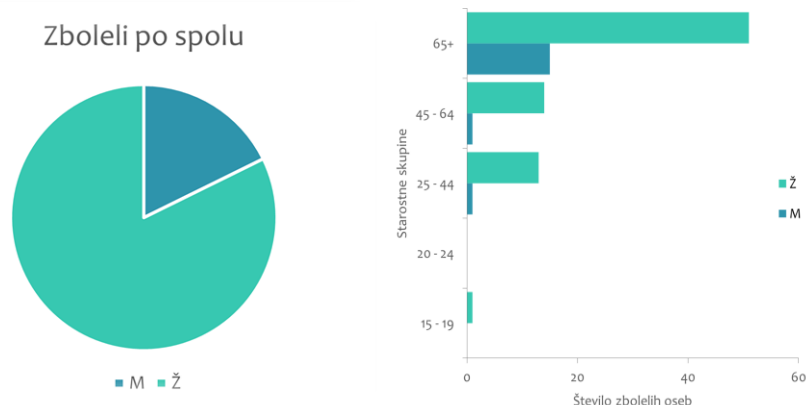
	Čas	Kraj	Oseba		Bolezen	
Identifikator	Datum začetka bolezni	Naslov	Starost	Spol	Klinični znaki	Laboratorijski znaki

Za prikaz podatkov uporabimo metode opisne epidemiologije in prikažemo, kdo so primeri (osebe), kdaj so zboleli (čas) in kje bivajo, se šolajo ali so zaposleni (kraj).

Podatke prikažemo s pomočjo epidemioloških mer, kot sta incidenca in incidenčna stopnja ([glej korak potrditev izbruha](#)). Orodja opisne epidemiologije so tabele in tortni diagrami s prikazom stopenj obolevnosti glede na spol, poklic in starost; epidemiološka krivulja, točkovni diagram in koropletna karta.

OSEBE

Opredelimo, koliko oseb je zbolelo, natančneje, zanima nas incidenca nalezljive bolezni. Običajno osebe v izbruhu opišemo tudi po starosti in spolu ter glede na izpostavljenost, poklic in druge aktivnosti glede na vrsto izbruha.



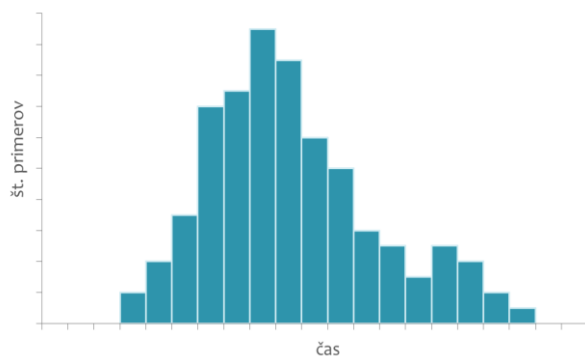
SLIKA 1: GRAFIČNI PRIKAZ OSEB GLEDE NA STAROST/SPOL

ČAS

Časovni potek izbruha najbolj nazorno prikažemo z epidemično krivuljo (*angl. epicurve*) v obliki histograma, ki prikazuje napredovanje izbruha skozi čas. Na vodoravno os nanašamo čas (datum, ko je oseba zbolela oziroma datum nastopa bolezni), običajno v dnevih, na navpično os pa število oseb, ki so zbolele v posameznem dnevu. Diagram se sproti posodablja z vnosom novih podatkov in je dinamičen.

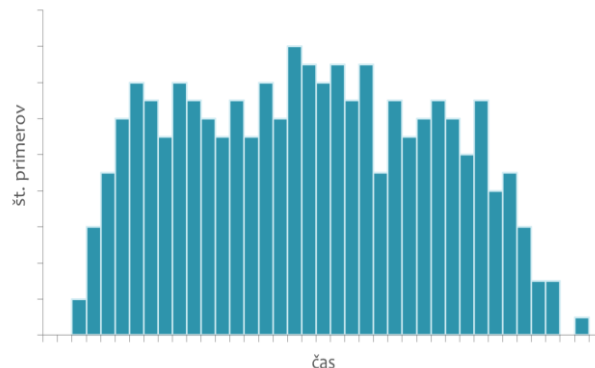
Epidemična krivulja je osnovno orodje v preiskavi izbruha. Iz oblike krivulje lahko sklepamo o izvoru in načinu širjenja okužbe, izračunamo čas izpostavljenosti ter izračunamo ali ocenimo inkubacijsko dobo.

Poznamo 4 osnovne oblike epidemičnih krivulj.



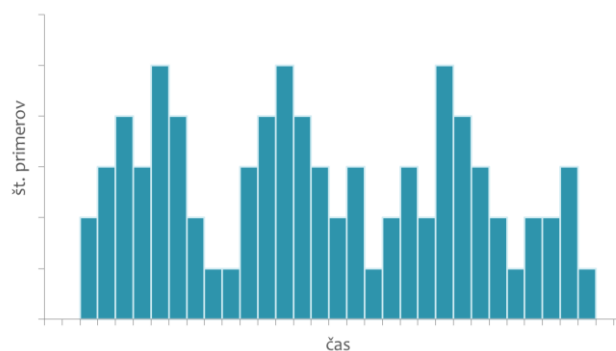
Skupen kratkotrajen vir okužbe

Krivulja se strmo dvigne in počasi spušča (nenaden porast večjega števila primerov). Vsi primeri so časovno zbrani okoli ene inkubacijske dobe.



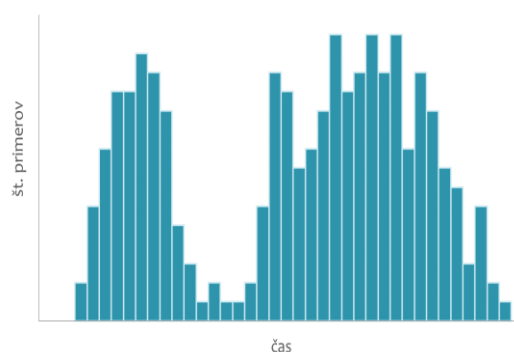
Skupen dolgotrajen vir okužbe

Krivulja ima plato namesto vrha.



Kontaktna okužba

Krivulja ima več manjših vrhov, med katerimi je obdobje ene inkubacijske dobe.



Skupen občasen vir okužbe

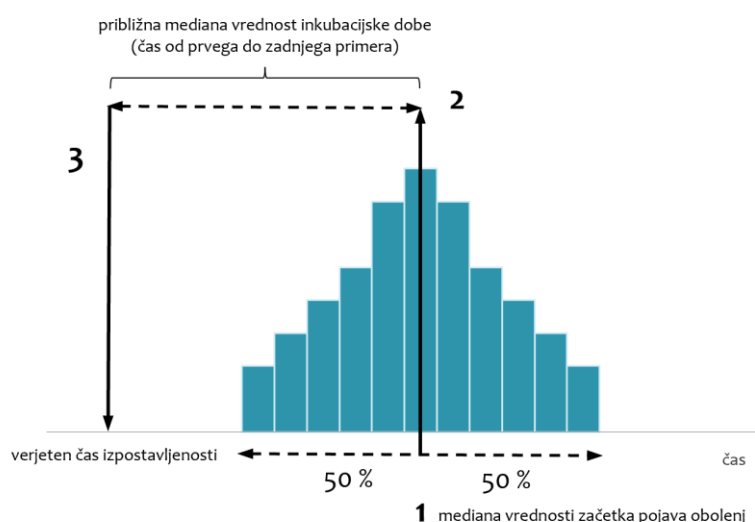
Krivulja ima nepravilno obliko zaradi neenakomerne oziroma sporadične izpostavljenosti povzročitelju.

SLIKA 2: RAZLIČNE EPIDEMIČNE KRIVULJE

Za prikaz epidemične krivulje moramo za vsak primer poznati začetek pojava znakov obolenja. Za večino obolenj zadošča datum, pri obolenjih z zelo kratko inkubacijsko dobo pa je običajno bolj primeren natančen čas (ura). Izbrati moramo tudi enoto, s katero bomo prikazali čas na vodoravni osi (x os). Priporočena enota predstavlja od ene osmine do ene tretjine inkubacijske dobe, približno eno četrtno inkubacijske dobe – t. i. pravilo »enega palca«.

Glede na to, s katerimi podatki o izbruhu razpolagamo, je uporaba epidemične krivulje različna. Če **poznamo čas izpostavljenosti in čas pojava bolezni**, lahko izračunamo posamezne inkubacijske dobe primerov in mediano⁵ inkubacijske dobe.

Če poznamo le **začetek pojava obolenj** in gre za izbruh, pri katerem po obliki histograma sklepamo na **skupen kratkotrajen vir okužbe** (npr. živilo), lahko iz epidemične krivulje ocenimo povprečno inkubacijsko dobo in približen čas izpostavljenosti.

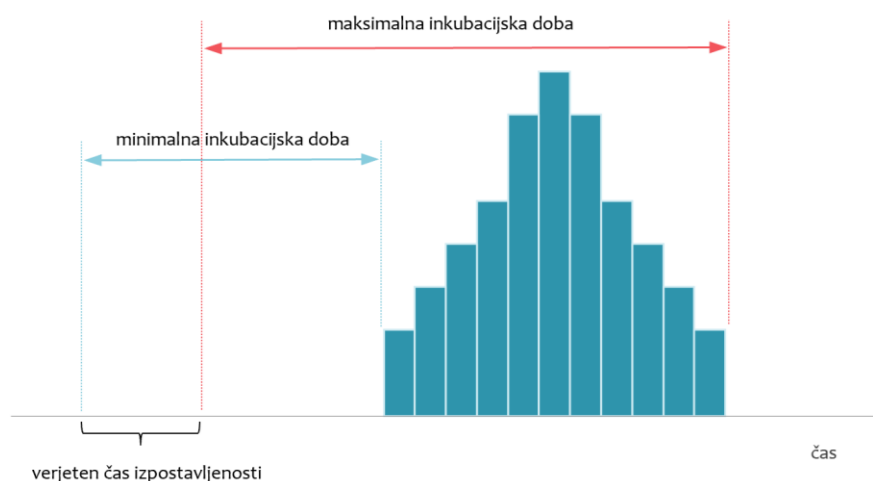


SLIKA 3: SKUPEN KRATKOTRAJEN VIR OKUŽBE, ZNAN ZAČETEK POJAVA OBOLENJ

Izračunamo (odčitamo) čas od pojava prvega in zadnjega primera v izbruhu (tj. širina epidemične krivulje). Od mediane inkubacijske dobe odštejemo čas med pojavom prvega in zadnjega primera ter tako dobimo verjeten čas izpostavljenosti.

⁵ Mediano inkubacijske dobe pri preiskavi izbruha pogosteje uporabljamo, saj nanjo ne vplivajo izjemno kratke ali dolge inkubacijske dobe. Predstavlja sredinsko vrednost med vrednostmi inkubacijskih dob, razvrščenimi po velikosti.

Kadar **poznamo povzročitelja** - s tem tudi inkubacijsko dobo - ter **začetek pojava obolenj** pri izbruhih s skupnim, kratkotrajnim virom okužbe, lahko iz epidemične krivulje izračunamo čas izpostavljenosti. Ko je ta čas znan, lahko obolele o njem natančneje sprašujemo in tako lažje pridemo do vira okužbe oziroma nosilca okužbe.



SLIKA 4: SKUPEN KRATKOTRAJEN VIR OKUŽBE, ZNAN ZAČETEK POJAVA OBOLENJ IN POVZROČITELJ

Poiščemo podatke o maksimalni in minimalni inkubacijski dobi za znanega povzročitelja, od časa zadnjega primera v izbruhu na x-osi odštejemo maksimalno inkubacijsko dobo, od prvega primera v izbruhu na x-osi odštejemo minimalno inkubacijsko dobo. V idealnem primeru bi dobili isto točko na x-osi, ker pa postopek ni povsem natančen, verjetni čas izpostavljenosti razširimo na obe strani za približno 20 do 50 %. V dobljenem obdobju poskusimo najti vir okužbe.

KRAJ

Opisovanje izbruha glede na kraj oziroma območje, kjer se pojavljajo primeri, je pogosto v pomoč pri ugotavljanju izvora in načina širjenja okužbe. Prikazovanje primerov glede na lokacijo pojavljanja pa nam lahko omogoči tudi vizualizacijo geografske razsežnosti izbruha, prepoznavanje skupkov oziroma »clustrov« bolezni, pokaže na ogroženo populacijo. Za prikaz razpršenosti primerov v prostoru uporabljamo zemljevide, lahko tudi skice prostorov in zgradb, v katere vnašamo podatke o zbolevanju. Prikaz je lahko v obliki **točkovnega diagrama**, **koropletne karte** ali stolpčnega diagrama.



SLIKA 5: TOČKOVNI DIAGRAM PRIMEROV KOLERE, NAKOPIČENIH OKROG ENE VODNE ČRPALKE (VIR: THE EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. INTRODUCTION TO OUTBREAK INVESTIGATION E-LEARNING.)

DODATNO

Pri opisovanju izbruha so nam lahko v pomoč tudi spodaj omenjene epidemiološke mere, ki nam pomagajo opisati dinamiko izbruha.

Bazično reprodukcijsko število (*angl.* basic reproductive number, R_0) je mera, ki odraža stopnjo prenosljivosti za dotični mikrob in je kazalnik hitrosti širjenja izbruha. Predstavlja povprečno število sekundarnih primerov, ki jih bo povzročila okužena oseba v populaciji, dovzetni za okužbo, kjer nihče ni imun. R_0 je odvisen tako od povzročitelja bolezni kot od vedenjskih in okoljskih dejavnikov. R_0 zato ni biološka konstanta in je ocenjen na podlagi različnih matematičnih modelov.

$$R_0 = k \times v \times T \times s$$

R_0 = bazično reprodukcijsko število

k = število tesnih stikov

v = verjetnost, da bo prišlo do prenosa ob stiku

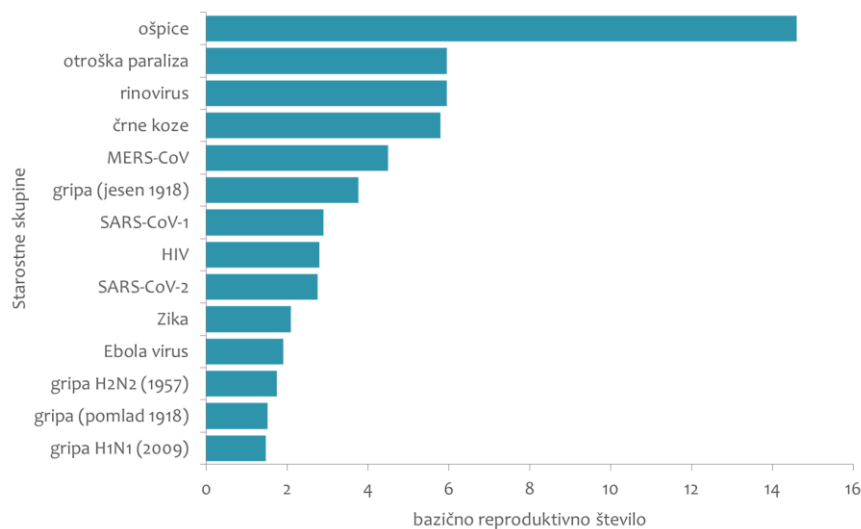
T = trajanje kužnosti

s = delež oseb, ki so dovzetne za nalezljivo bolezen

Z R_0 ocenimo, ali gre pri pojavu primerov bolezni za epidemični prag:

- če je $R_0 < 1$ – posamezen primarni primer povzroči manj kot 1 sekundarni primer (ne reproducira niti samega sebe), kar pomeni, da se bolezen ne širi in ugasne; ukrepi največkrat niso potrebni, možna je eliminacija;
- če je $R_0 = 1$ – posamezen primarni primer povzroči 1 sekundarni primer (reproducira samo samega sebe), kar pomeni, da bolezen ostane prisotna v endemični obliki;

- če je $R_0 > 1$ – posamezen primarni primer povzroči več kot 1 sekundarni primer, kar pomeni, da se bolezen širi bolj ali manj učinkovito po populaciji kot epidemija; potreben je nadzor nad boleznijo.



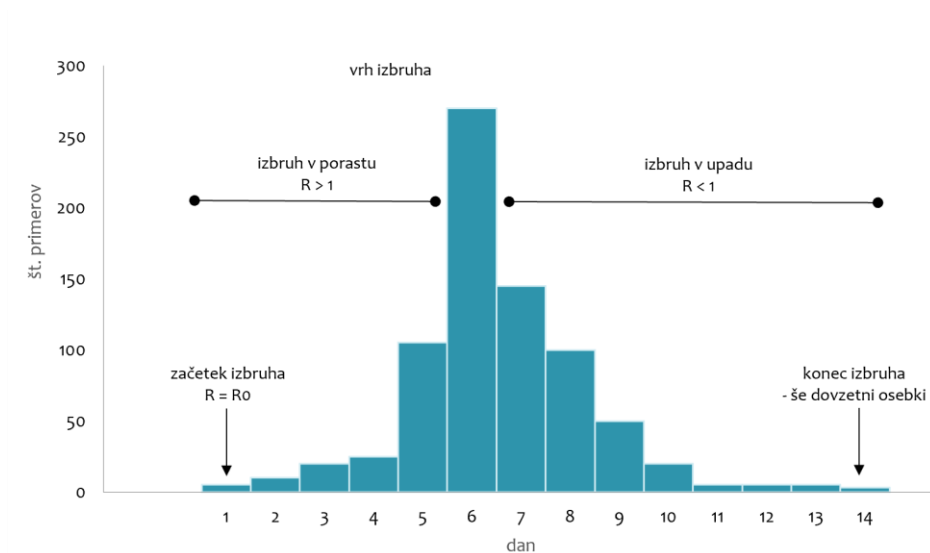
SLIKA 6: R_0 RAZLIČNIH NALEZLJIVIH BOLEZNI (12)

R_0 je pomembna mera tudi zato, saj z njeno pomočjo lahko izračunamo **prag populacijske imunosti (PPI)**, ki predstavlja delež populacije, ki mora biti imun na določeno nalezljivo bolezen, da se bolezen ne širi več.

$$PPI = \frac{(R_0 - 1)}{R_0}$$

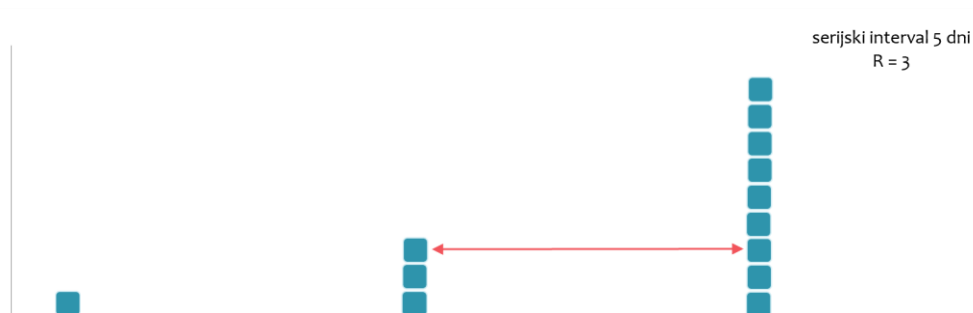
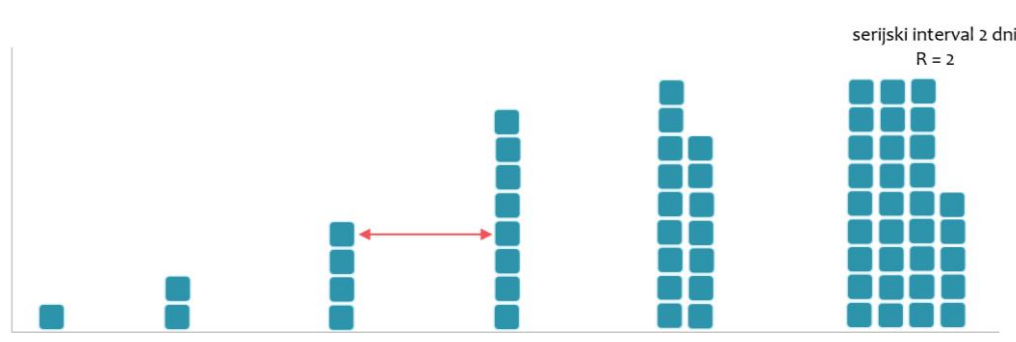
PPI=prag populacijske imunosti
 R_0 =bazično reprodukcijsko število

Dejansko reprodukcijsko število (angl. effective reproductive number, R_e/R_t) je mera, ki izraža povprečno število sekundarnih okužb, ki jih bo povzročila okužena oseba v populaciji, kjer del oseb ni več dovzeten za okužbo.



Slika 7: Spreminjanje R_e/R_t med izbruhom

Serijski interval je pretečen čas med pojavom simptomov bolezni pri primarno okuženi osebi in pojavom simptomov pri osebi, ki jo je okužila. Krajši kot je serijski interval, hitreje se bo izbruh širil.



SLIKA 8: PRIKAZ VPLIVA SERIJSKEGA INTERVALA IN R NA DINAMIKO IZBRUHA (3)

Pri opisu izbruha lahko izračunamo tudi **stopnjo sekundarnega napada**, ki prikazuje, kako pogosto se bolezen pojavi med stiki znanih primerov.

	$S_{SN} =$	stopnja sekundarnega napada
$SSN = \frac{N_{sekundarni\ primeri}}{N_{kontakti}} \times 100$	$N_{sekundarni\ primeri} =$	število na novo zbolelih oseb v obdobju opazovanja med osebami, ki so bile v kontaktu s primarno obolelo osebo
	$N_{kontakti} =$	število vseh oseb, ki so bile v kontaktu s primarno obolelo osebo

5) OBLIKOVANJE IN VREDNOTENJE HIPOTEZE

Na osnovi izsledkov opisne epidemiologije oblikujemo hipotezo ali več hipotez, ki jih po potrebi potrdimo ali ovržemo z analitičnim epidemiološkim preučevanjem.

Postavljena hipoteza mora vsebovati naslednje elemente: opredeljen **vir okužbe**, kaj je **vektor**, kakšen je **način prenosa**, **kdo je ogrožen**, za **katero bolezen** gre. Mora biti verjetna (podprta z dejstvi, ki smo jih odkrili), mora nakazovati razmerje med izpostavljenostjo dejavnikom tveganja in boleznijo, mora pojasniti večino primerov, mora biti natančna (vemo, kaj točno bo predmet testiranja). Postavimo jo s pomočjo podatkov, ki smo jih zbrali, uredili, prikazali v času, prostoru in osebi ter s pomočjo pregleda literature na temo predvidenega povzročitelja in njegovih običajnih poti prenosa, podobnih izbruhov ipd. ter tudi naknadnih razgovorov s primeri in drugimi strokovnjaki v primeru zahtevnih izbruhov.

V tej fazi je tudi pomembno, da se zavedamo, da nekatere izbruhe lahko povzročijo prej nepoznani povzročitelji ali pa je način prenosa le-teh do zdaj še nepoznan (npr. namerna povzročitev izbruha – bioterorizem, marihuana kot vir okužbe s salmonelami).

Epidemiološke hipoteze vrednotimo na dva načina:

- Primerjamo jih z znanimi dejstvi. Kadar epidemiološki, laboratorijski in okoljski rezultati močno podpirajo postavljeno hipotezo (npr. izolacija istega povzročitelja pri bolnikih in v inkriminiranem živilu), formalno testiranje hipoteze ni potrebno.
- Z uporabo orodij analitične epidemiologije. Pri vrednotenju hipoteze so nam v pomoč naslednja orodja analitične epidemiologije: epidemiološke mere, kot so stopnja napada in relativno tveganje, obeti izpostavljenosti in razmerje obetov, posebni vprašalniki in študije, s katerimi ugotavljamo dejavnike tveganja, merimo njihove učinke in preverjamo učinkovitost ukrepov. Za namen testiranja hipoteze lahko naredimo vprašalnik, s katerim pridobimo bolj podrobne podatke za uporabo v analitični študiji. Z analitično epidemiologijo testiramo hipotezo oziroma hipoteze in statistično ovrednotimo **povezavo med izpostavljenostjo dejavniku tveganja (npr. zaužitje določenega živila, pitje vode iz določenega vodnega vira, potovanje ...) in boleznijo.**

V analitičnem delu preiskave izbruha običajno uporabljamo retrospektivne kohortne študije in študije primerov in kontrol.

KOHORTNE ŠTUDIJE (RETROSPEKTIVNE)

Uporabimo jih, kadar imamo dobro definirano in majhno populacijo, v kateri je prišlo do primerov (npr. udeleženci poroke, šolski razred, zaporniki ...). Podatke z vprašalniki pridobimo od vsakega posameznika te populacije, kar je pri večjih populacijah lahko zamudno. V tem tipu raziskave tako populacijo na podlagi pridobljenih podatkov ločimo na tiste, ki so bili izpostavljeni dejavniku tveganja in tiste, ki tveganju niso bili izpostavljeni. Znotraj izpostavljene in neizpostavljene skupine pridobimo podatke o številu obolelih (primerov) in zdravih.



SLIKA 9: PONAŽORITEV KOHORTNE ŠTUDIJE (7)

Epidemiološke mere, ki jih uporabljamo v tem tipu študij, so **stopnja napada** za izpostavljeno in neizpostavljeno skupino - mera pogostosti pojavov) ter **relativno tveganje** (RR, *angl. relative risk/risk ratio*), kar predstavlja mero povezanosti med pojavi. RR nam pove, kolikokrat večje tveganje imajo izpostavljene osebe za bolezen v primerjavi z neizpostavljenimi.

$$RR = \frac{S_{Nizpostavljeni}}{S_{Nneizpostavljeni}}$$

$S_{Nizpostavljeni}$	= stopnja napada pri izpostavljenih primerih
$S_{Nneizpostavljeni}$	= stopnja napada pri neizpostavljenih primerih
RR	= relativno tveganje

Vrednosti izračunanega RR razdelimo na:

- $RR > 1$ – dejavnik tveganja lahko opredelimo kot škodljiv dejavnik tveganja (če je RR veliko večji od 1, obstaja močna povezava med izpostavljenostjo dejavniku in boleznijo).
- $RR = 1$ – ni povezave med dejavnikom tveganja in boleznijo
- $RR < 1$ – dejavnik tveganja lahko opredelimo kot zaščitni dejavnik (npr. umivanje rok).

— pomankljivosti kohortnih študij:
časovno in finančno obsežne

+ prednosti kohortnih študij:
opazovanje incidence opazovanega pojava in natančno merjenje izpostavljenosti

ŠTUDIJE PRIMEROV S KONTROLAMI

Uporabimo jih, kadar prizadeta populacija ni jasno definirana ali pa je zelo velika in bi bilo pridobivanje podatkov preveč zamudno. Na začetku imamo torej informacijo o tem, kdo so primeri (bolni). Te lahko na podlagi podatkov, pridobljenih z vprašalnikom, ločimo na tiste, ki so bili izpostavljeni, in na tiste, ki niso bili izpostavljeni.

Zbrati pa moramo kontrolno skupino, torej posameznike iz prizadete populacije, ki niso primeri - bolni. Izbira kontrolne skupine je lahko težka, paziti moramo, da je čim bolj podobna skupini primerov, a da nima bolezni, in je dovolj velika. Kontrole lahko poiščemo z naključno izbiro prebivalcev iz okoliša (iskanje števil v telefonskem imeniku), na primer iz podatkov o nakupu vstopnic za nek dogodek na spletu. Pri načrtovanju raziskave primerov s kontrolami je pomembno tudi število oseb, ki so vključene. Izbira kontrol je lahko povzroči sistematčne napake v analitični epidemiologiji ([glej razdelek sistematčne napake](#)).



SLIKA 10: PONAZORITEV ŠTUDIJ PRIMEROV S KONTROLAMI (7)

V tem tipu raziskav ne moremo računati stopnje napada in relativnega tveganja, ker nimamo podatka o velikosti ogrožene populacije. Epidemiološke mere, ki jih računamo, so **obeti**

izpostavljenosti (O, angl. odds) v skupini primerov in v skupini kontrol ter **razmerje obetov izpostavljenosti (OR, angl. odds ratio)**. OR nam pove, kolikšna je verjetnost, da so bili primeri izpostavljeni v primerjavi s kontrolami. Obeti izpostavljenosti se v epidemiologiji redko uporabljajo samostojno.

$$O = \frac{\frac{N_{izp}}{N_{ogr}}}{\frac{N_{neizp}}{N_{ogr}}} = \frac{N_{IZP}}{N_{NEIZP}}$$

O = obeti izpostavljenosti (angl. odd) :
O_{primeri}/O_{kontrola}

N_{izp} = število izpostavljenih primerov/kontrol

N_{neizp} = število neizpostavljenih primerov/kontrol

N_{ogr} = število vseh »za zbolet« ogroženih oseb na začetku obdobja opazovanja (število vseh primerov ali število vseh kontrol)

$$OR = \frac{O_{primeri}}{O_{kontrola}}$$

OR = razmerje obetov izpostavljenosti, relativni obeti izpostavljenosti

O_{primeri} = obeti izpostavljenosti med primeri

O_{kontrola} = obeti izpostavljenosti med kontrolami

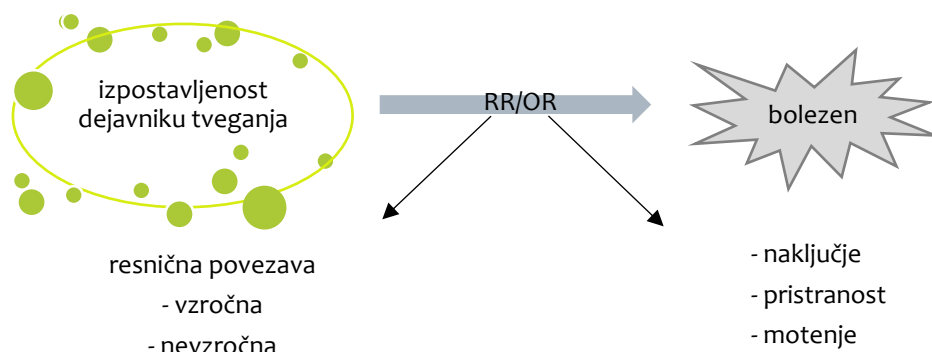
Izračunane vrednosti OR lahko razdelimo na enak način kot pri RR ter sklepamo na enak način o povezavi med dejavnikom tveganja in boleznijo.

- pomankljivosti študij primerov s kontrolami:
ne merimo incidence, temveč izpostavljenost, pogosto pomanjkljivi podatki o izpostavljenosti, težko najdemo skupino kontrol, so pogosto nereprezentativne, niso tako natančne
- + prednosti študij primerov s kontrolami:
lažja, hitrejša izvedba, lahko uporabimo kadar ne poznamo velikosti ogrožene populacije

Hipotezo statistično ovrednotimo, tj. matematično ocenimo, s kolikšno gotovostjo lahko trdimo, da dobljena vrednost epidemiološke mere (npr. RR ali OR) odraža realno stanje, s pomočjo različnih statističnih testov. Pri tem so nam lahko v pomoč različni statistični programi.

Za uporabo statističnih testov moramo našo hipotezo formulirati kot ničelno hipotezo. Ničelna hipoteza predpostavlja, da med izpostavljenostjo dejavniku tveganja in boleznijo ni povezave. V statističnih testih želimo ničelno hipotezo zavržiti in s tem potrditi alternativno hipotezo, ki pravi, da je povezava med izpostavljenostjo dejavniku tveganja in boleznijo. Če smo uspeli statistično dokazati povezavo med obema spremenljivkama, pa je povezavo treba oceniti še v kontekstu ostalih kriterijev vzročnosti po Bradford-Hillu ([glej prilogo 1](#)), saj je statistično pomembna povezava lahko tudi rezultat naključja.

Dobro je, da vemo, da do napačnih rezultatov pri analitičnem vrednotenju hipoteze lahko pride zaradi naključnih napak ali sistematičnih napak, kot so pristranost in motnje. Shema prikazuje, kaj vse lahko pomeni izračunana vrednost RR oziroma OR.



SLIKA 11: ALI GRE ZA RESNIČNO POVEZAVO, NAKLJUČJE ALI SISTEMSKO NAPAKO?

Sistematične napake v analitični epidemiologiji

Pristranosti delimo v dve skupini:

- pristranosti izbire (*angl.* selection bias), ki nastanejo zato, ker opazovane osebe niso reprezentativne za proučevano prebivalstvo. Te pristranosti so najbolj pogosto problem pri izbiri kontrol v študijah primerov s kontrolami in imajo manjši vpliv, kadar so bolezni redke, tj. kadar je njihova stopnja napada majhna. Pri izbiri kontrol je pomembno tudi, da izberemo dovolj velik vzorec. Obstajajo statistični programi, ki nam pomagajo določiti število kontrol za našo študijo. Lahko pa rečemo, da ni običajna izbira več kot 3 do 4 kontrole na primer.
- pristranosti razvrščanja (*angl.* information bias) so sistematične napake, ki nastajajo pri merjenju pojava. Primer tega je, da se oboleli boljše spomnijo dogodkov pred boleznijo kot zdravi.

Motenje je prisotno, kadar imamo nek pojav - spremenljivko, ki vpliva tako na dejavnik tveganja kot na bolezen in je lahko zaradi njega moč povezanosti med dejavnikom tveganja in boleznijo napačno ocenjena.

PRIMER MOTEČE SPREMENLJIVKE IZ ZGODOVINE EPIDEMIOLOGIJE

V sredini 19. stoletja je bila svetovno prisotna pandemija kolere. Izbruh kolere se je tako pojavil tudi v Londonu, kjer so sprva domnevali, da je za le-tega kriva izparina gnilih organskih snovi, kar naj bi podpirali tudi podatki. Več primerov kolere je bilo na nižjih nadmorskih višinah kot na višjih. Kasneje so ugotovili in dokazali, da je bila vzrok izbruha onesnažena pitna voda. Ljudje na višjih nadmorskih višinah so bili bolj premožni in so si lahko privoščili čistejšo vodo, zato je bilo manj primerov kolere tam. V tem primeru je bil ekonomski status ljudi moteča spremenljivka.

6) ZAKLJUČKI

Končne zaključke lahko naredimo, ko smo opravili statistične teste, če je bilo to potrebno, ovrednotili naše rezultate glede na Bradford-Hillove kriterije, razpravljali ostale možne razlage izbruha in še enkrat preverili, ali naša hipoteza pojasni vse izsledke deskriptivne epidemiologije.

7) DODATNE PREISKAVE

Med preiskavo izbruha se lahko pokaže potreba po dodatnih preiskavah, kot so:

- MIKROBIOLOŠKE PREISKAVE, npr. vzorcev hrane za preverjanje ujemanja z vzorci, odvzetimi pri primerih (dolge inkubacijske dobe nekaterih bolezni so lahko razlog, da to ni možno, ker hrane ni več na voljo);
- OKOLJSKE PREISKAVE, npr. proizvodnih linij v tovarnah hrane, kjer se odvzamejo brisi;
- »TRACE BACK« PREISKAVE, npr. sledenje poti živila od zaužitja nazaj preko restavracije, trgovine ali proizvodno-predelovalnega obrata;
- VETERINARSKE PREISKAVE, npr. živali na kmetijah, od koder je izviralo okuženo meso;
- PREGLED METEOROLOŠKIH PODATKOV, npr. hitrosti vetra, temperature, vlažnosti, ki lahko vplivajo na povzročitelje, prenašalce in gostitelje nalezljivih bolezni;
- ENTOMOLOŠKE PREISKAVE, npr. prenašalcev bolezni;

Izvedba dodatnih preiskav je odvisna tudi od prioritet preiskave izbruha in virov, ki jih imamo na voljo.

8) KOMUNIKACIJA Z JAVNOSTMI

Pri izbruhu gre običajno za urgentno situacijo, kar pogosto povzroči zaskrbljenost v javnosti, interes medijev in politikov je precejšen. Pomembna je odprta in zgodnja komunikacija, da se prepreči oziroma omeji vedenje ljudi, ki prispevajo k širjenju izbruha, opozori še posebej ogroženo populacijo in opozori sosednje države na možnost importiranih primerov, zagotovi pretok informacij ter omogoči pridobivanje znanja in izkušenj drugih držav.

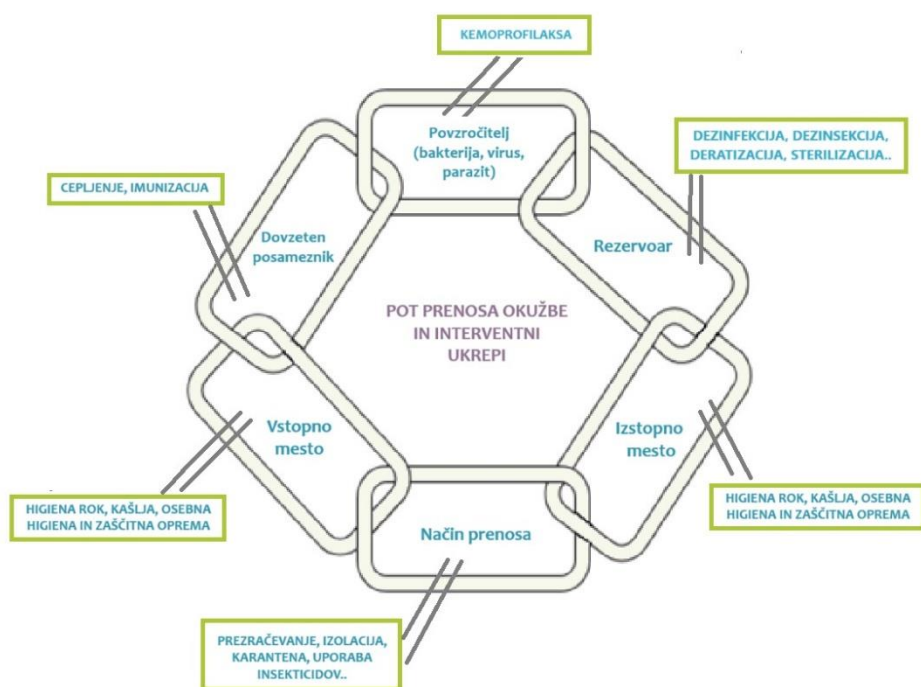
Na podlagi odprte in zgodnje komunikacije se gradi zaupanje v javnosti, kar pripomore k upoštevanju preventivnih ukrepov, pomiri splošno zaskrbljenost v javnosti. Pomembna je tudi transparentnost komunikacije, vendar mora biti uravnotežena z varstvom osebnih podatkov. Zavedati se moramo, koga naslavljamo (npr. strokovna, splošna javnost) in to upoštevati pri tem, kaj in kako bomo to povedali. Komunikacijo je smiselno vnaprej premisliti in načrtovati.

Deležnike, s katerimi se med preiskavo izbruha lahko komunicira, bi v splošnem lahko razdelili na 4 skupine:

- **epidemiološka služba**⁶ (ključni strokovnjaki, ki vodijo preiskavo in koordinirajo ukrepe);
- **znanstvena javnost** (strokovnjaki in raziskovalci, ki prispevanje k razumevanju izbruha ter izmenjavi znanja in izkušenj);
- **različni deležniki** (domovi za ostarele, organizatorji množičnih prireditev, zdravstvene ustanove, restavracije, letališča, pristanišča, policija ...);
- **splošna javnost** (prebivalstvo, ki mora biti obveščeno o tveganjih, preventivnih ukrepih in spremembah v vsakdanjem življenju).

9) INTERVENTNI UKREPI

Cilj interventnih ukrepov⁶ je preprečiti širjenje bolezni - želimo si prekiniti ali zmotiti pot prenosa okužbe. Interventne ukrepe lahko razdelimo na proaktivne (preventivni ukrepi) in reaktivne (kontrolni ukrepi). Vsak od teh ukrepov je lahko uveden na eni od kritičnih točk poti prenosa povzročitelja okužb.



SLIKA 12: POT PRENOSA OKUŽBE IN INTERVENTNI UKREPI

Preventivne ukrepe lahko nadalje razdelimo na primarne, ki so usmerjeni na zdrave posameznike s ciljem preprečiti okužbo, sekundarne preventivne ukrepe, ki so usmerjeni na okužene posameznike

⁶ V Zakonu o nalezljivih boleznih so v 9. členu navedeni splošni ukrepi, v 10. členu posebni ukrepi obvladovanja in preprečevanja nalezljivih bolezni, v 44. členu pa dolžnost izvajalcev zdravstvene dejavnosti za izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb.

s ciljem preprečiti nadaljnje širjenje in preprečiti bolezen, ter terciarne preventivne ukrepe, ki so usmerjeni na bolne posameznike s ciljem zmanjšati posledice bolezni.

10) POROČILO O IZBRUHU

Poročilo o izbruhu je dokument, v katerem so opisani vsi koraki, izsledki in priporočila preiskave izbruha. Je javni dokument, mora biti objektiven, jasen in pravočasen, da je možna povratna informacija in da priporočila dosežejo tiste, ki jih so v izbruh vključeni. Pomembno je, da ne razkriva osebnih podatkov primerov oziroma kontrol.

Poročilo o preiskavi izbruha pišemo, da:

- Sprejemamo in vodimo javnozdravstvene ukrepe in obveščamo odločevalce.
- Povzamemo, kako je bila preiskava opravljena, njene prednosti in omejitve, predstavljene naj bodo uporabljene metode in sprejeti preventivni ukrepi, tako lahko kadarkoli preverimo veljavnost rezultatov in ustreznost izvedenih ukrepov.
- Ga uporabimo, če se pojavijo pravna vprašanja.
- Imamo možnost pregleda svojih rezultatov in preverjanja napak.
- Ponudimo gradivo za učenje drugih.
- Pomagamo preprečiti bodoče izbruhe oziroma nam je pridobljeno znanje znotraj obravnave izbruha v pomoč pri preiskavi in obvladovanju bodočih izbruhov.

Poročila o izbruhu ni smiselno pisati, kadar obravnavamo izbruhe bolezni, ki so nam že poznane in so značilne za določena okolja (npr. izbruhi noroviroz v DSO-jih). V takih primerih so vse ključne informacije že navedene na obrazcih ZAPIS O PRIJAVI IZBRUHA NALEZLJIVE BOLEZNI in ZAPIS O ODJAVI IZBRUHA NALEZLJIVE BOLEZNI.

V primeru, da pride do izbruha nalezljive bolezni, ki nam ni poznana, ni značilna za prostor, v katerem se pojavlja, se pojavlja v veliki razsežnosti oziroma ima mednarodne razsežnosti in resno prizadene zdravje ljudi, je smiselno napisati poročilo o izbruhu.

Podatke o izbruhih bolezni, ki se prenašajo z živili ali vodo, se poroča EFSI, pisanje poročila je smiselno tudi v teh primerih.

7. Priloge

PRILOGA 1: BRADFORD-HILL KRITERIJI

Bradford-Hill kriteriji so smernice, ki nam lahko pomagajo ovrednotiti vzročno povezavo med dvema pojavoma v epidemiologiji, ni pa smiselno, da jih rigidno upoštevamo pri vrednotenju vzročnosti. Zavedati se moramo, da je od leta 1965, ko jih je napisal Austin Bradford Hill, napredek v znanosti (npr. razvoj genomike) in tehnologiji (npr. uporaba računalnikov, statističnih programov) omogočil razpoložljivost novih in raznolikih podatkov, ki v času nastanka kriterijev niso bili na voljo. Posledično imamo možnost potrjevanja oziroma vrednotenja vzročnosti tudi na druge načine, kljub temu pa nam Bradford-Hill kriteriji lahko služijo kot okvir, znotraj katerega lahko razmišljamo v preiskavi izbruha.

Bradford-Hill kriterije sestavlja devet kriterijev za vrednotenje vzročnosti. Od vseh spodaj naštetih so podčrtani kriteriji bolj prepričljivi v dokazovanju vzročnosti v primerjavi z ostalimi.

MOČ POVEZANOSTI

V primeru večjih vrednosti OR ali RR je bolj verjetno, da je povezanost med izpostavljenostjo dejavniku tveganja in boleznijo vzročna, kot v primeru manjših vrednosti OR ali RR. To pogosto drži, primer tega so izbruhi nalezljivih bolezni zaradi zaužitja živil, kjer so lahko vrednosti OR zelo velike. Ni pa nujno, da je močna povezanost vzročna, za kar je lahko vzrok motenje, ki lahko moč povezanosti zmanjša ali poveča.

KONSISTENCA

Večje število študij na različnih populacijah, na različnih geografskih območjih in z uporabo različnih metod kaže na to, da povezanost med izpostavljenostjo dejavniku tveganja in boleznijo ni naključna, saj je malo verjetno, da bi v vseh študijah nastopila enaka prostranost.

ČASOVNO SOSLEDJE (ANG. TEMPORALITY)

Izpostavljenost dejavniku tveganja se mora pojaviti pred boleznijo. Ta kriterij je sicer razumljiv, vendar se moramo zavedati, da nas lahko tudi zavede, na primer kadar v kratkem časovnem obdobju opazujemo pojav izpostavljenosti dejavniku tveganja in bolezni (npr. domneven pojav avtizma pri otrocih kmalu po cepljenju z OMR cepivom). Problematičen je lahko tudi primer, ko med izpostavljenostjo dejavniku tveganja in boleznijo preteče dolgo obdobje.

VERJETNOST

Povezanost med izpostavljenostjo dejavniku tveganja in boleznijo je bolj verjetno vzročna, če jo lahko pojasnimo s trenutnimi biološkimi spoznanji o vzroku in mehanizmu bolezni. Obstaja torej znanstvena podlaga (na molekularni, celični ali fiziološki ravni) za povezanost. Pomanjkljivost tega kriterija je, da izključuje možnost pojasnitve povezanosti z doslej še neznanimi spoznanji o bolezni.

BIOLOŠKI GRADIENT

Večja izpostavljenost dejavniku tveganja poveča incidenco oziroma resnost bolezni, pri tem gre za linearno razmerje med izpostavljenostjo dejavniku tveganja in boleznijo. Ta kriterij je uporaben pri npr. izbruhih bolezni zaradi zaužitja kontaminiranega živila, kjer lahko zaužita količina živila vpliva na inkubacijsko dobo, simptome, resnost obolenja. Temu kriteriju ne moremo zadostiti, kadar

imamo vzročna razmerja, kjer mora izpostavljenost dejavniku tveganja doseči prazno vrednost, da sploh pride do bolezni. Prav tako je biološki gradient lahko opazen tudi pri nevzročni povezanosti.

SPECIFIČNOST

Večja verjetnost vzročne povezanosti obstaja, če je povezanost specifična, kar pomeni, da izpostavljenost dejavniku tveganja lahko povzroči simptome in/ali znake ene bolezni. Pri vrednotenju vzročnosti se ta kriterij ne uporablja pogosto, saj pogosto izpostavljenost dejavniku tveganja povzroči simptome in/ali znake različnih bolezni.

KOHERENCA

Povezanost med izpostavljenostjo dejavniku tveganja in boleznijo je bolj verjetno vzročna, če so rezultati naše preiskave v skladu z doslej znanim epidemiološkim, kliničnim in tudi biološkim znanjem. Uporaba tega kriterija prav tako zahteva previdnost, saj prisotnost koherence ni nujno potrditev vzročnosti.

EKSPERIMENTALNI DOKAZI

Izidi, ki so posledica našega posega v razmerje med izpostavljenostjo dejavniku tveganja in boleznijo, lahko služijo kot potrditev vzročne povezanosti. Primer tega v preiskavah izbruhov so lahko interventni ukrepi, npr. s tem, ko omilimo ali preprečimo izpostavljenost dejavniku tveganja, je tudi incidenca bolezni manjša.

ANALOGNOST

Povezanost med izpostavljenostjo dejavniku tveganja in boleznijo je bolj verjetno vzročna, če že obstajajo podobne povezave med sorodnimi dejavniki tveganja in podobnimi boleznimi. Ta kriterij temelji na primerjavi in ne služi kot močan dokaz vzročnosti.

PRILOGA 2: SMERNICE ZA PISANJE POROČILA O IZBRUHIH

Poročilo o izbruhu naj vključuje naslednje točke:

Naslov

Naslov mora vsebovati ime povzročitelja, kraj in čas izbruha (mesec, leto), zaporedno številko izbruha. V poročilu je treba navesti imena avtorjev.

Povzetek

V poročilu je treba podati kratek povzetek: vrsta izbruha, kraj, čas izbruha (datumi trajanja izbruha: datum prvega primera - datum zadnjega primera), število okuženih oseb (ločeno po spolu: moški in ženske), hospitalizacije ali smrti (če so bile). V nadaljevanju navedemo, katere inštitucije so sodelovale pri preiskavi izbruha, kratko povzamemo, kako je potekala preiskava, kakšni zaključki so bili sprejeti in uvedena priporočila.

Potek in ozadje izbruha

Opisati je treba začetni problem in [namen preiskave izbruha](#). Navedemo, kakšna je bila situacija ob začetku preiskave: kraj izbruha, velikost ogrožene populacije, če je znana, čas obveščanja o prvih primerih, kakšni so bili začetni odzivi in ukrepi.

Navedemo tudi, kaj smo vedeli o povzročitelju, njegovi inkubacijski dobi, tipični klinični sliki, virih in načinu širjenja ob začetku preiskave.

Podati je treba delovno hipotezo, ki vključuje informacijo o viru okužbe, načinu širjenja, ogroženi populaciji, bolezni.

Metode preiskave izbruha

Uporabljene metode preiskave vključujejo:

- definicijo primera;
- epidemiološko poizvedovanje (način zbiranja podatkov, katere podatke smo zbrali, epidemiološka anketa se doda v priložilo);
- laboratorijske metode (število in vrsta vzorcev, vrsta mikrobioloških preiskav, morebitno tipiziranje izolatov);
- okoljske in veterinarske metode: npr. opis inšpekcijskega pregleda in odvzema vzorcev, število in vrsta vzorcev.

Rezultati

Predstavimo rezultate uporabljenih metod:

- [s pomočjo grafičnih prikazov](#) predstavimo primere (seznam bolnikov z identifikatorjem), čas izbruha (histogram) ter prostor izbruha (npr. stolpčni diagram, koropletna karta);

- število oziroma delež pozitivnih laboratorijskih vzorcev, rezultati tipiziranja;
- število oziroma delež pozitivnih vzorcev okoljske preiskave in njihovo ujemanje s humanimi vzorci;
- rezultati veterinarskih preiskav.

Razprava in zaključki

Navedemo glavne ugotovitve in omejitve epidemiološke preiskave, morebitne naključne ali sistemske napake, ali se naše ugotovitve skladajo s tem, kar je znanega o bolezni.

V zaključkih podamo jasno in jedrnato interpretacijo naših rezultatov, ujemanje/neujemanje le-teh z delovno hipotezo.

Javnozdravstveni ukrepi in priporočila

Navedemo, katere ukrepe in priporočila smo sprejeli.

Reference

Navedemo naše vire.

Priloge

- primeri uporabljenih anket
- zapis o prijavi oziroma odjavi izbruha nalezljive bolezni

Dodatno : Poročila o izbruhih bolezni, ki se prenašajo z živili

- Izbruhi bolezni, ki se prenašajo z živili ali vodo, se pri poročanju podatkov na EFSA, glede na dokaz o vzročni povezanosti med uživanjem živila ali pitjem vode in pojavom bolezni, delijo na izbruhe z močnimi dokazi in izbruhe s šibkimi dokazi.

Dokazi, ki jih lahko zbiramo med epidemiološko preiskavo so lahko:

- **Mikrobiološki;** močan mikrobiološki dokaz je identifikacija istega povzročitelja v humanem vzorcu in vzorcu hrane, kadar ni možno, da bi prišlo do navzkrižne kontaminacije ali kontaminacije vzorca hrane kasneje (npr. zaprta embalaža živila).
- **Deskriptivni;** npr. podatki, pridobljeni s sistematičnim anketiranjem primerov o zaužitih živilih in iz njih izračunane **OR/RR**.
- **Analitični;** statistično pomembna povezava med izpostavljenostjo in primerom v študiji, mora vključevati več kot 5 primerov.
- **Rezultati “trace-back” preiskav.**
- **Deskriptivni okoljski;** npr. ugotovitve inšpekcijskih pregledov.

- EFSI se lahko opcijsko poročajo podatki o molekularni tipizaciji za *Campylobacter*, STEC, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella*, MRSA, noroviruse, Hepatitis E virus, Hepatovirus A (16).

Če med epidemiološko preiskavo lahko zberemo zgoraj navedene dokaze, se jih vključi v poročilo o izbruhu.

8. Viri

1. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). (2012). Preiskava izbruha: Frelj T., Kraigher A., Učakar V., Čakš Jager N., Kustec T., Šubelj M., et al. Dostopno 12.3.2025 na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/11/preiskava_izbruha.pdf
2. Center for Diseases Control and Prevention. (2006, posodobljeno 2012). Principles of Epidemiology in Public Health Practice. Third Edition. An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics. Lesson Six: Investigating an Outbreak. Dostopno 12.3. 2025 na: https://stacks.cdc.gov/pdfjs/web/viewer.html?file=https://stacks.cdc.gov/view/cdc/6914/cdc_6914_DS1.pdf
3. Lessler J. Outbreaks and epidemics. John Hopkins University. Coursera. Dostopno 12.3. 2025 na: <https://www.coursera.org/learn/outbreaks-epidemics/home/info>
4. The European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction to Outbreak Investigation e-learning. Dostopno 12.3.2025 na: <https://learning.ecdc.europa.eu/course/view.php?id=179>
5. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. Break the Chain of Infection. Dostopno 12.3.2025 na: <https://infectionpreventionandyou.org/protect-your-patients/break-the-chain-of-infection/>
6. Albrecht T., Artnik B., Bilban M., Eržen I., Juričič M., Klavs I., et al. Zaletel-Kragelj, L., ur. Javno zdravje. Ljubljana, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje, Nacionalni inštitut za javno zdravje.; 2023.
7. Colorado Integrated Food Safety Center of Excellence. Applied Outbreak Investigation. Step 7: Evaluate your hypothesis. Dostopno 12.3.2025 na: <https://rmphctc.org/pages/aoit/evaluate-hypothesis/>
8. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). (2024). Definicije prijavljivih nalezljivih bolezni za namene epidemiološkega spremljanja: Sočan M., Šubelj M., Grilc E., Frelj T., Grmek Košnik I., Čakš-Jager N. Dostopno 12.3.2025 na: <https://nijz.si/publikacije/definicije-prijavljivih-nalezljivih-bolezni-za-namene-epidemioloskega-spremljanja/>
9. Državni zbor Republike Slovenije. Zakon o nalezljivih boleznih (ZNB). Ljubljana: Uradni list Republike Slovenije. Dostopno 12.3.2025 na: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO433>
10. The European Centre for Disease Prevention and Control. Field Epidemiology Manual Wiki. Dostopno 12.3.2025 na: <https://learning.ecdc.europa.eu/course/view.php?id=728>
11. The European Centre for Disease Prevention and Control. Guidelines for writing outbreak investigation reports. Dostopno 12.3.2025 na https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Annex%2005_Guide%20for%20writing%20outbreak%20investigation%20reports_2019.pdf

12. Centre for evidence based medicine. "When will it be over?": An introduction to viral reproduction numbers, Ro and Re. (2020). Dostopno 20.3.2025 na: <https://www.cebm.net/covid-19/when-will-it-be-over-an-introduction-to-viral-reproduction-numbers-ro-and-re/>
13. Europska komisija. Izvedbeni sklep komisije (EU) 2018/945. Uradni list Evropske unije. Dostopno 3.4.2025 na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/?uri=CELEX:32018D0945>
14. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol.* 2015 Sep 30;12:14. doi: 10.1186/s12982-015-0037-4. PMID: 26425136; PMCID: PMC4589117.
15. Grilc E., Rojko U., Vuzem S. Poročilo o izbruhu salmoneloze (*Salmonella Enteritidis*). Ljubljana. Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2023.
16. European Food Safety Authority (EFSA). (2025). Guidance for Reporting 2024 Data on Zoonoses, Foodborne Outbreaks and Antimicrobial Resistance: Amore G., Beloeil P., Boelaert F., Fierro R., Rizzi V., Rossi M., et al. Dostopno 12.5. na: <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2025.EN-9239>.