

Aus der Kinderklinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. C.P. Speer, FRCPE

**Influenza-assoziierte Hospitalisierungen bei Kindern  
und Erwachsenen am Universitätsklinikum Würzburg  
in den Jahren 2010-2013**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Vorgelegt von  
Larissa Westfahl  
aus Tutzing

Würzburg, Januar 2019



**Referent:** Prof. Dr. med. Johannes Liese  
**Korreferent:** Prof. Dr. rer. nat. Carsten Scheller  
**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch  
**Mitbetreuung:** Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Andrea Streng

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2020

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Eltern

Einige Ergebnisse dieser Studie wurden auf folgenden Kongressen publiziert:

Abstract:

L. Westfahl, A. Streng, R. Muellenbach, T. Wurmb, M. Rehn, J. Liese (2016),  
Influenza A(H1N1)pdm09 verursacht seltene, aber schwere Komplikationen in  
der Schwangerschaft, 13. Kongress für Infektionskrankheiten und  
Tropenmedizin, Juni 2016, Würzburg

Abstract:

A. Streng, L. Westfahl, B. Weissbrich, J. Liese (2016), Frequency, severity and  
direct medical costs of influenza-associated hospitalizations by influenza  
subtype in children and adults at a tertiary hospital in Germany, 2010-2013,  
13. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Juni 2016,  
Würzburg

und

34<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases,  
May 2016, Brighton

Abstract:

A. Streng, L. Westfahl, B. Weissbrich, J. Liese (2017), Schweregrad und direkte  
medizinische Kosten von Influenza-assoziierten Hospitalisierungen pro  
Influenza(sub)typ bei Kindern, Erwachsenen und Senioren an einem  
Universitätsklinikum in Deutschland, 2010-2013, 5. Nationale Impfkonzferenz,  
Mai 2017, Oldenburg

# Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG .....	1
1.1.	Bedeutung der Influenzaerkrankung.....	1
1.1.1.	Das Influenzavirus.....	1
1.1.2.	Saisonalität und Subtypenverteilung .....	2
1.1.3.	Epidemiologie der Influenzaerkrankung .....	4
1.1.4.	Klinische Manifestation der Influenzaerkrankung .....	5
1.1.5.	Risikogruppen für einen schweren Verlauf einer Influenzaerkrankung.....	6
1.2.	Prävention .....	10
1.2.1.	Jährliche Impfung.....	10
1.2.2.	Expositionsprophylaxe .....	12
1.3.	Diagnostik.....	12
1.3.1.	Influenzaschnelltest.....	13
1.3.2.	Nachweis mit Immunfluoreszenz.....	13
1.3.3.	Nachweis mit Polymerase-Kettenreaktion.....	13
1.4.	Therapie .....	14
1.4.1.	Symptomatische Therapie.....	14
1.4.2.	Spezifische Therapie.....	14
1.4.3.	Intensivmedizinische Therapie .....	15
1.5.	Offene Fragen .....	15
2.	STUDIENZIELE.....	16
2.1.	Primärziele .....	16
2.2.	Sekundärziele.....	16
3.	PATIENTEN UND METHODEN .....	18
3.1.	Studienpopulation.....	18
3.2.	Falldefinitionen .....	18
3.3.	Datenerhebung.....	19
3.4.	Weitere Definitionen zur klinischen Stratifizierung der Influenzafälle anhand von ICD-10-basierten Diagnosecodes.....	22
3.4.1.	Grunderkrankung .....	23
3.4.2.	Komplikation.....	23

3.4.3.	Koinfektion.....	24
3.4.4.	Sonstige ICD-10-Codes .....	24
3.4.5.	Schwere der Influenzainfektion .....	25
3.5.	Datenauswertung und Statistik.....	25
3.6.	Ethikkommission und Datenschutz.....	26
3.7.	Finanzielle Förderung.....	26
4.	ERGEBNISSE .....	27
4.1.	Häufigkeit und klinische Charakteristika von Influenza-assoziierten Hospitalisierungen (IAH).....	27
4.1.1.	Basischarakteristika der hospitalisierten Patienten .....	30
4.1.2.	Saisonale Verteilung .....	31
4.1.3.	Erregerverteilung.....	35
4.1.4.	Klinische Merkmale der Patienten .....	36
4.2.	Influenza-assoziierte Hospitalisierungen in den verschiedenen Altersgruppen .....	48
4.2.1.	Influenza bei Säuglingen .....	48
4.2.2.	Influenza bei Kleinkindern .....	53
4.2.3.	Influenza bei Schulkindern und Jugendlichen .....	59
4.2.4.	Influenza bei Erwachsenen bis 60 Jahre .....	65
4.2.5.	Influenza bei Erwachsenen über 60 Jahre .....	74
4.3.	Vergleich der verschiedenen Altersgruppen.....	80
4.3.1.	Krankenhausaufenthaltsdauer.....	80
4.3.2.	Erregerverteilung.....	80
4.3.3.	Vorerkrankungen.....	82
4.3.4.	Komplikationen.....	84
4.3.5.	Therapie .....	86
4.3.6.	Verlauf und Outcome der Erkrankung .....	86
4.4.	Nosokomiale Influenzainfektionen.....	88
4.4.1.	Basischarakteristika der Patienten .....	88
4.4.2.	Altersverteilung.....	88
4.4.3.	Saisonale Verteilung .....	89
4.4.4.	Erregerverteilung.....	89
4.4.5.	Klinische Merkmale der Patienten .....	90
4.5.	Analyse der direkten Kosten der Influenzafälle .....	93

4.5.1.	Direkte Kosten nach Altersgruppen und Erregerssubtypen .....	93
4.5.2.	Direkte Kosten bei Patienten mit und ohne Vorerkrankungen .....	95
4.5.3.	Direkte Kosten bei Schwangeren .....	95
4.5.4.	Direkte Kosten bei intensivmedizinischer Behandlung .....	95
4.5.5.	Direkte Kosten bei Todesfällen.....	96
4.5.6.	Direkte Kosten bei nosokomialen Fällen .....	96
5.	DISKUSSION .....	97
5.1.	Vergleich der Influenzasaisons.....	97
5.2.	Verteilung der Influenza(sub)typen.....	98
5.3.	Verlauf und Charakteristika der Erkrankung in den unterschiedlichen Altersgruppen .....	100
5.4.	Aufgetretene Komplikationen .....	104
5.5.	Einfluss von Vorerkrankungen auf den Verlauf der Influenzaerkrankung .....	106
5.6.	Einsatz von Neuraminidasehemmern.....	108
5.7.	Todesfälle .....	109
5.8.	Influenza bei Schwangeren .....	110
5.9.	Direkte Kosten der Influenza-assoziierten Hospitalisierungen.....	113
5.9.1.	Direkte Kosten in den verschiedenen Altersgruppen.....	113
5.9.2.	Direkte Kosten für Infektionen mit dem Erreger A(H1N1)pdm09	114
5.10.	Bedeutung der Influenzaimpfung.....	111
5.11.	Methodenkritik – Stärken und Limitationen.....	114
5.11.1.	Arztbrief- und Labordateneinsicht zur Validierung der ICD-10-Diagnosecodes.....	114
5.11.2.	Limitation einer retrospektiven Fallauswertung .....	116
5.11.3.	Potentielle Selektion des Patientenkollektivs .....	117
6.	AUSBLICK.....	118
7.	ZUSAMMENFASSUNG.....	120
	LITERATURVERZEICHNIS .....	123
	ANHANG.....	129
	Danksagung	
	Curriculum Vitae	

## **1. EINLEITUNG**

### **1.1. Bedeutung der Influenzaerkrankung**

#### **1.1.1. Das Influenzavirus**

Die Influenzainfektion wird durch ein Virus aus der Gruppe der Orthomyxoviren ausgelöst (Haas 2009). Diese lassen sich in drei Typen unterteilen: Die Influenzavirustypen A, B und C, von denen für den Menschen jedoch nur die Typen A und B relevant sind (Robert Koch-Institut 2016b).

Im Virusinneren befindet sich das segmentierte Genom aus acht einzelsträngigen RNA-Segmenten (Haas 2009). Auf der Virusoberfläche sind die Virusantigene Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) lokalisiert, von denen 18 verschiedene HA und 9 verschiedene NA bekannt sind, anhand derer die Influenzaviren des Typs A weiter in Subtypen unterteilt werden können (Robert Koch-Institut 2016b). Durch das Hämagglutinin werden die Viren an die Oberfläche von Körperzellen gebunden und es kommt zur Fusion der Virusmembran mit der Zellmembran (Haas 2009). Durch die Neuraminidase wird die Freisetzung neu gebildeter Viruspartikel aus der Zelle ermöglicht (Haas 2009).

Die Influenzaviren unterliegen einer hohen Variabilität, die durch drei Mechanismen bedingt ist: Durch Antigendrift, Reassortment und Antigen shift (Haas 2009). Der Antigendrift bezeichnet eine Punktmutation im Genom, aus der schnell und kontinuierlich Veränderungen der antigenen Eigenschaften der Oberflächenproteine resultieren (Robert Koch-Institut 2016b). Kommt es zu einer Entstehung von neuen humanpathogenen Subtypen, die bislang nicht zirkulierten, wird dies als Antigen shift bezeichnet (Robert Koch-Institut 2016b). Voraussetzung für diesen ist das Reassortment, wobei es zu einer Doppelinfektion einer Zelle mit zwei unterschiedlichen Virussubtypen kommt, die im Folgenden Teile ihres segmentierten Genoms austauschen können (Robert Koch-Institut 2016b).

## Einleitung

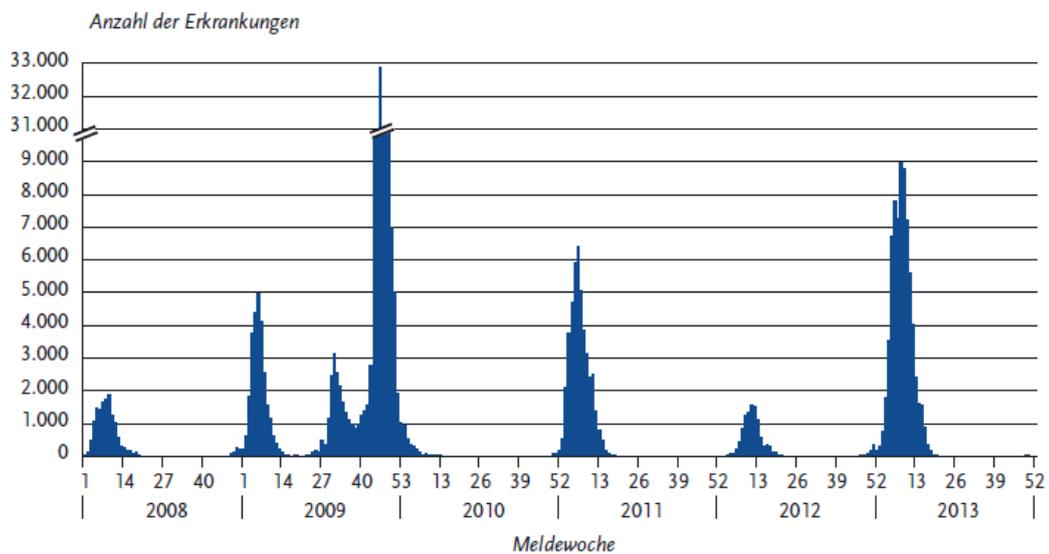
Die Influenza B Viren werden nicht in Subtypen unterteilt, sondern zwei sogenannten Linien zugeordnet: Der Yamagata- und der Victoria-Linie (Tan et al. 2018).

Bis zum Jahr 2009 dominierten das Influenzavirus A(H3N2), das Influenzavirus A(H1N1) und das Influenzavirus B die saisonale Influenzawelle. Seit April 2009 zirkuliert das pandemische Virus A(H1N1)pdm09, der Erreger der sogenannten „Schweinegrippe“, der sich in seinen antigenen Eigenschaften wesentlich von dem bisherigen Erreger A(H1N1) unterscheidet und diesen nahezu vollständig verdrängt hat (Robert Koch-Institut 2016b).

### 1.1.2. Saisonalität und Subtypenverteilung

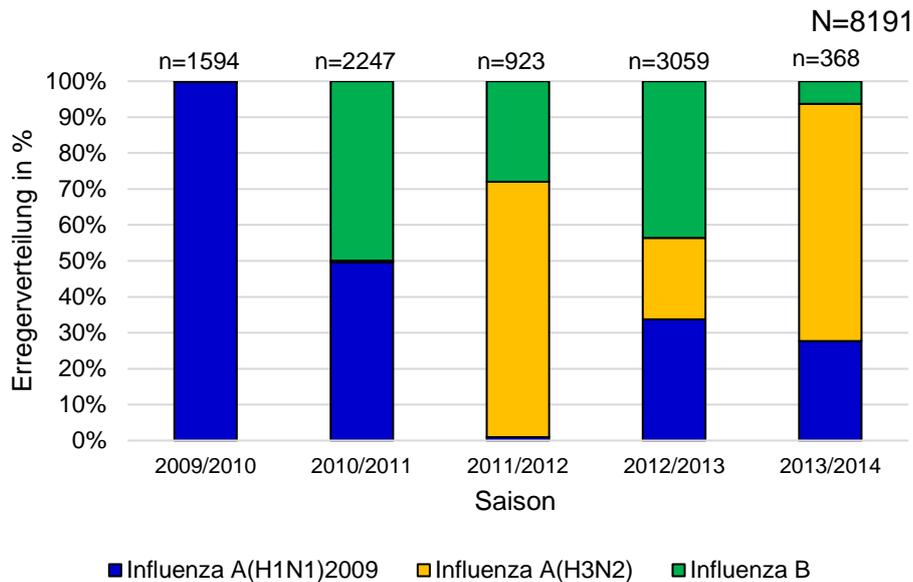
Influenzainfektionen unterliegen in Deutschland einer ausgeprägten Saisonalität (Robert Koch-Institut 2016b). So kommt es in der Regel in den Wintermonaten nach Jahreswechsel zu einer Grippewelle, die ca. acht bis zehn Wochen anhält (Robert Koch-Institut 2016b). Das Robert Koch-Institut (RKI) schätzt die jährliche Infektionsrate auf 5-20 % der Bevölkerung, wobei die Stärke von Saison zu Saison sehr unterschiedlich ist (Robert Koch-Institut 2016b). So wurden in der Pandemie-Saison 2009/2010 deutlich mehr Fälle von Influenzaerkrankungen und über einen weitaus längeren Zeitraum als in den Vor- und Folgejahren an das RKI übermittelt. 2009 gab es zudem bereits einen ersten Erkrankungsgipfel in den Sommermonaten (Robert Koch-Institut 2011b). Dies ist auf den damals erstmals neu zirkulierenden pandemischen Erreger A(H1N1)pdm09 zurückzuführen (Robert Koch-Institut 2011b). In den Saisons 2010/2011 und 2011/2012 war die Anzahl der gemeldeten Influenzafälle deutlich reduziert, wohingegen es in der Saison 2012/2013 mit über 66.000 gemeldeten Fällen zu einer weiteren starken Saison kam (Robert Koch-Institut 2013a, 2014c) (Abb.1).

## Einleitung



**Abb. 1:** Übermittelte Influenzaerkrankungen an das Robert Koch-Institut nach Meldewoche, Deutschland, 2008-2013 (Robert Koch-Institut 2014c)

In der Saison 2009/2010 dominierte das pandemische Virus A(H1N1) 2009 mit 99,7 % der an das Robert Koch-Institut gemeldeten nachgewiesenen Erreger (Robert Koch-Institut 2010). In der Saison 2010/2011 waren der Virussubtyp A(H1N1)pdm09 mit 49,7 % und Virustyp B mit 49,9 % in etwa gleich häufig vertreten (Robert Koch-Institut 2011a). In der folgenden Saison dominierte im Gegensatz dazu der Subtyp A(H3N2) mit 71,1 %, Influenza B war mit 28,9 % der Nachweise vertreten, wohingegen das pandemische Influenzavirus A(H1N1)2009 lediglich bei 0,9 % der gemeldeten Fälle nachgewiesen wurde (Robert Koch-Institut 2012a). In der Saison 2012/2013 waren alle drei Virustypen relativ ausgewogen vorhanden: A(H1N1)pdm09 mit 33,7 %, A(H3N2) mit 22,7 % und Influenza B mit 43,6 % (Robert Koch-Institut 2013c). In der Saison 2013/2014 wurde am häufigsten Influenza A(H3N2) mit 66 %, Influenza A(H1N1)pdm09 mit 27,7 % und Influenza B mit 6,3 % nachgewiesen (Robert Koch-Institut 2014a) (Abb. 2).



**Abb. 2:** Erregerverteilung der nachgewiesenen Influenza(sub)typen in Deutschland in den Saisons 2009/2010 bis 2013/2014 nach Meldung des Robert Koch-Instituts (Robert Koch-Institut 2010, 2011a, 2012a, 2013a, 2014b)

### 1.1.3. Epidemiologie der Influenzaerkrankung

Die Influenzaerkrankung ist eine weltweit auftretende Infektion, die jährlich zu drei bis fünf Millionen schweren Krankheitsfällen und zu 250.000 bis 500.000 Todesfällen führt (World Health Organisation 2014). In Deutschland kam es in den Jahren 2010 bis 2013 zu 3.468 bis 70.222 gemeldeten Influenzaerkrankungen und zu 21 bis 188 geschätzten Todesfällen, die sich direkt auf die Influenzaerkrankung zurückführen ließen (Robert Koch-Institut 2011b, 2012b, 2013c, 2014c, 2015, 2016a). In Deutschland wurden im Jahr 2009 19.959 Patienten, im Jahr 2010 3.132 Patienten, im Jahr 2011 9.961 Patienten, 2012 4.764 Patienten und im Jahr 2013 14.027 Patienten mit einem ICD-10-Code für Influenza als Hauptdiagnose stationär behandelt (Statistisches Bundesamt). In den Jahren 2010 bis 2013 lag der höchste Anteil der hospitalisierten Patienten mit einem ICD-10-Code für Influenza als Hauptdiagnose in der Altersgruppe der 18- bis 59-Jährigen mit 31,7 % bis 42,9 %. Säuglinge, die aufgrund einer Influenza hospitalisiert wurden, stellten einen Anteil zwischen 6,6 % und 7,6 %

## Einleitung

an allen Patienten mit einem ICD-10-Code als Hauptdiagnose. Kinder im Alter von 1-4 Jahren stellten einen Anteil von 16,6 % bis 20,2 %. 16,9 % bis 24,4 % der Patienten waren Kinder von 5-17 Jahren und Patienten über 59 Jahren stellten einen Anteil zwischen 10,3 % und 24,4 % der hospitalisierten Patienten in den Jahren 2010 bis 2013 (Statistisches Bundesamt).

### 1.1.4. Klinische Manifestation der Influenzaerkrankung

Das Influenzavirus wird von Mensch zu Mensch durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion übertragen (Haas 2009). Die Inkubationszeit vor dem abrupten Krankheitsbeginn beträgt durchschnittlich zwei Tage (Haas 2009). Die infektiöse Phase hält in etwa vier bis fünf Tage an (Carrat et al. 2008).

Bei erwachsenen Patienten entwickeln sich zunächst zügig Allgemeinsymptome wie hohes Fieber, Schüttelfrost und Abgeschlagenheit, zudem kommt es häufig zu Kopf- und Muskelschmerzen sowie Husten und Halsschmerzen (Haas 2009; Robert Koch-Institut 2016b). Im Kleinkindesalter stehen häufig eine stenosierende Laryngotracheitis oder eine akute Otitis media im Vordergrund (Haas 2009). Ebenso kommt es gehäuft zu Fieberkrämpfen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall (Haas 2009).

Gefürchtet sind vor allem die möglicherweise auftretenden Komplikationen der Influenzaerkrankung. In diesem Zusammenhang ist in erster Linie die Pneumonie zu nennen. Diese kann primär durch das Influenzavirus selbst ausgelöst werden oder sich als sekundäre bakterielle Pneumonie manifestieren und bis zu einem akuten Lungenversagen, einem sogenannten acute respiratory distress syndrome (ARDS) führen (Haas 2009; Haas et al. 2013). Weitere seltene Komplikationen sind zum Beispiel Myokarditis, Perikarditis, Enzephalitis, Myelitis oder Myositis (Haas et al. 2013), die zum Teil einer intensivstationären Behandlung bedürfen.

Des Weiteren ist die Sepsis eine gefürchtete Komplikation einer schweren Influenzaerkrankung. So kann zum einen eine bakterielle Superinfektion zu einer Sepsis führen, zum anderen kann aber auch die Virusinfektion selbst über eine Dysregulation des Immunsystems zu Endothelschäden, Gerinnungsstörungen,

## Einleitung

Gewebeödem und Schock zum klinischen Syndrom einer Sepsis führen (Florescu und Kalil 2014).

Ebenso kann es zu einer Exazerbation bestehender Grunderkrankungen kommen (Haas et al. 2013). Zu diesen gehören vor allem Krankheiten, die zu einer eingeschränkten Lungenfunktion führen, wie beispielsweise Asthma bronchiale und Mukoviszidose (Haas et al. 2013). Aber auch chronische Herz- und Nierenkrankheiten, sowie neurologische und neuromuskuläre Krankheiten können unter der Infektion exazerbieren (Haas et al. 2013).

### 1.1.5. Risikogruppen für einen schweren Verlauf einer Influenzaerkrankung

Da die Verschlechterung bestehender Vorerkrankungen eine wesentliche Komplikation der Infektion ist, stellen Personen mit entsprechenden Grunderkrankungen eine Risikogruppe für einen schweren Verlauf der Erkrankung dar.

So weisen vor allem immunsupprimierte Patienten sowohl ein erhöhtes Risiko für Influenza-assoziierte Komplikationen, für eine verlängerte Virusausscheidung als auch für eine Resistenzbildung gegen antivirale Arzneimittel auf (Lapinsky 2010). Die Entwicklung schwerer Komplikationen durch Immunsuppression vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation, nach solider Organtransplantation oder durch den Erhalt einer Chemotherapie spielt eine bedeutende Rolle (Lapinsky 2010). Beispielsweise tritt bei Patienten mit einer Influenzainfektion, die durch eine Chemotherapie immunsupprimiert sind, in 80 % der Fälle eine Pneumonie auf. Die mit einer Influenza-Pneumonie assoziierte Mortalität beträgt bei solchen Patienten 33 % (Yousuf et al. 1997).

Personen mit einer vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankung sind ebenso gefährdet, einen schweren Verlauf einer Influenzaerkrankung zu erleiden. So besteht beispielsweise allgemein ein deutlich höheres Risiko (Odds Ratio (OR) 2,01) dafür, während einer Influenzainfektion an einem Myokardinfarkt zu erkranken (Barnes et al. 2015). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Infektionen einen direkten inflammatorischen Effekt auf arteriosklerotische Plaques haben und so zu einer Thrombusbildung im Gefäß beitragen können (Corrales-Medina et al. 2010). Hinzu kommen die durch die Influenzainfektion

## Einleitung

verursachte Tachykardie und Hypoxie, die die Entstehung eines Myokardinfarktes begünstigen (Barnes et al. 2015). Patienten, die bereits an arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße leiden sind entsprechend stärker gefährdet.

Des Weiteren sind Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung, wie beispielsweise Asthma bronchiale oder Chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) von Komplikationen stärker betroffen (Griffin et al. 2002). Respiratorische Virusinfektionen, somit auch die Influenzainfektion, führen bei diesen Patienten häufig zu einer Exazerbation ihrer Grunderkrankung. Je nach Studie wird davon ausgegangen, dass 76-85 % der Exazerbationen eines Asthma bronchiale auf respiratorische Infektionen zurückzuführen sind (Wark et al. 2002; Johnston et al. 1996), in einer Studie konnte bei etwa einem Drittel dieser Patienten das Influenzavirus nachgewiesen werden (Wark et al. 2002).

Auch bei einer COPD ist die Ursache einer Exazerbation mit 40-60 % auf eine virale Infektion der Atemwege zurückzuführen (Mallia und Johnston 2007). In einer Studie kam es bei 56 % der Patienten mit einer akuten Exazerbation einer COPD signifikant häufiger zu einem Nachweis respiratorischer Viren als in der Kontrollgruppe der Patienten mit stabiler Erkrankung (19 %). Bei 25 % dieser Patienten konnte eine Influenzainfektion nachgewiesen werden (Rohde et al. 2003).

Eine weitere Patientengruppe, die gefährdet ist, an schweren Komplikationen zu erkranken, betrifft die Patienten mit neurologischer oder neuromuskulärer Grunderkrankung (Keren et al. 2005). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass 16 % der mit Influenza hospitalisierten Kinder, die eine neurologische Grunderkrankung aufwiesen, beatmungspflichtig wurden (Keren et al. 2005). Patienten mit neurologischen Erkrankungen haben häufig einen veränderten Muskeltonus und Schwierigkeiten mit dem Abhusten von Sekreten, was die Entstehung von pulmonalen Komplikationen erhöht, was wiederum häufiger zu einer Beatmungspflichtigkeit führen kann (Keren et al. 2005). Liegt eine Multiple Sklerose vor, so besteht das Risiko von Infekt-getriggerten Schüben, die zudem zu einem verlängerten neurologischen Defizit führen können (Buljevac et al. 2002).

## Einleitung

Eine weitere Risikogruppe sind Patienten, die an Diabetes mellitus Typ I oder II erkrankt sind (Diepersloot et al. 1990). Diese Patienten sind gefährdet, einen schweren Verlauf der Influenza zu erleiden, zum einen durch die erhöhte Gefahr der infektbedingten metabolischen Dysregulation im Sinne einer Ketoazidose, zum anderen durch die mit der Grunderkrankung einhergehende beeinträchtigte Immunabwehr, was die Entstehung einer bakteriellen Pneumonie bei einer Influenzainfektion begünstigen kann (Bouter et al. 1991). Es wird vermutet, dass auch Patienten mit anderen Stoffwechselerkrankungen, wie beispielsweise einer Adipositas, ein erhöhtes Risiko aufweisen mit einer Influenzaerkrankung hospitalisiert zu werden beziehungsweise auf eine Intensivstation aufgenommen zu werden (Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) Virus Infection 2010).

Des Weiteren können Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, wie beispielsweise einer Leberzirrhose, schwere Verläufe der Influenzainfektion erleiden (Marzano et al. 2013). Diese Erkrankung ist häufig mit dem sogenannten Hepatopulmonalen Syndrom assoziiert, welches eine portale Hypertension sowie eine pulmonale vaskuläre Dilatation bewirkt, die zu einer pulmonalen Hypoxämie führen kann (Mimidis et al. 1998). Eine zusätzliche symptomatische Infektion mit einem Influenzavirus kann also schneller zu einem schlechten Outcome mit Verschlechterung der Sauerstoffsättigung führen als bei Gesunden (Marzano et al. 2013). Zudem wurde beobachtet, dass es bei Patienten mit chronischer Leberzirrhose zu hepatischer Dekompensation während einer Infektion mit dem Influenza A Virus gekommen ist, wodurch bei den Betroffenen Aszites, Ödeme und Enzephalopathie entstehen können (Duchini et al. 2000).

Ebenso führen Infektionen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zu einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität (Naqvi und Collins 2006; Dalrymple und Go 2008). Die jährliche Mortalität durch Pneumonie bei dialysepflichtigen Patienten ist etwa zehnfach höher als in der Normalbevölkerung (Dalrymple und Go 2008). Des Weiteren entsteht zum einen durch die Infektion bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko, nach der Infektion ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (Naqvi und Collins 2006). Aufgrund der Entzündung kann es zur Progression arteriosklerotischer Erkrankungen

## Einleitung

kommen, wodurch diese ohnehin schon kardiovaskulär gefährdeten Patienten ein noch höheres Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall bekommen (Naqvi und Collins 2006). Zum anderen weisen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung häufig eine Urämie, Anämie sowie Mangelernährung auf, was zu Veränderungen des Immunsystems führt, weshalb diese Patienten anfälliger für schwere Infektionen werden (Naqvi und Collins 2006; Dalrymple und Go 2008). Hinzu kommt der häufige Einsatz von Immunsuppressiva in der Therapie der chronischen Nierenerkrankung, was eine Infektion noch wahrscheinlicher macht (Naqvi und Collins 2006).

Da bei älteren Personen gehäuft eine oder mehrere der oben genannten Vorerkrankungen und Risikofaktoren vorliegen, gehören Personen über 60 Jahre zu einer stark gefährdeten Risikogruppe, für die eine schwere Influenzaerkrankung eine hohe Morbidität und Mortalität bedeuten kann (Ramos et al. 2016). So ist beispielsweise das Risiko für diese Altersgruppe, wegen einer Influenzainfektion hospitalisiert zu werden im Vergleich zu Personen unter 60 Jahren deutlich erhöht und steigt mit zunehmendem Alter weiter an (Ramos et al. 2016). Ebenso steigt das Risiko, an einer Influenzainfektion zu versterben mit steigendem Lebensalter an (Ramos et al. 2016).

Eine weitere Risikogruppe sind schwangere Frauen, insbesondere diejenigen, die mit dem pandemischen Erreger Influenza A(H1N1) 2009 infiziert sind (Doyle et al. 2013). In der Schwangerschaft wird das Immunsystem der Frau modifiziert, damit der Fötus nicht abgestoßen wird. Durch diese Immunsuppression werden schwere Manifestationen von Infektionserkrankungen wie der Influenza begünstigt (Lapinsky 2010). So kann im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung für Schwangere mit einer Infektion mit Influenza A(H1N1)pdm09 ein vierfach erhöhtes Risiko beobachtet werden, wegen pulmonaler Komplikationen hospitalisiert zu werden, wobei das Risiko mit dem Gestationsalter ansteigt (Lapinsky 2010). Schwangere haben zudem ein stark erhöhtes Risiko, aufgrund einer Influenzainfektion intensivmedizinischer Behandlung zu bedürfen (Doyle et al. 2013), wobei die Mortalität der betroffenen Frauen ebenfalls erhöht ist (Jamieson et al. 2009). Für die Kinder dieser Frauen besteht ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburtlichkeit, eine Geburt per Sectio caesarea, geringes

## Einleitung

Geburtsgewicht, schlechter Adaptation nach der Geburt, Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation sowie an den Folgen zu versterben (Doyle et al. 2013).

### 1.2. Prävention

Aufgrund des potenziell schweren Verlaufes, den eine Influenzaerkrankung nehmen kann und der zahlreichen Risikogruppen ist die Prävention dieser Erkrankung von hoher Bedeutung.

#### 1.2.1. Jährliche Impfung

In diesem Zusammenhang ist in erster Linie die jährliche Influenzaimpfung mit einem Impfstoff mit aktueller Antigenkombination zu nennen (Robert Koch-Institut 2014b). Aufgrund der kontinuierlichen Änderung der zirkulierenden Antigene der Influenzaviren, muss diese Impfung jährlich aufgefrischt werden, bevorzugt im Oktober oder November noch vor Beginn der Influenzasaison (Haas et al. 2013). Es stehen zwei Impfstofftypen zur Verfügung, zum einen ein inaktivierter Totimpfstoff und zum anderen seit der Saison 2012/2013 ein attenuierter Lebendimpfstoff, der nasal verabreicht werden kann und für Kinder und Jugendliche zwischen zwei und 18 Jahren zugelassen ist (Haas et al. 2013).

Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut gab 2014 die Empfehlung zur jährlichen Influenzaimpfung für folgende Personengruppen (Robert Koch-Institut 2017):

#### 1. Risikogruppen

- Personen  $\geq$  60 Jahre
- Schwangere ab dem 2. Trimenon, bei bestehender Vorerkrankung ab dem 1. Trimenon
- Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit chronischen Vorerkrankungen der Atmungsorgane, Herz-, Kreislauf-, Leber- oder Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus oder anderen Stoffwechselerkrankungen, chronischen neurologischen Erkrankungen, immunsupprimierte Personen
- Bewohner von Alters- und Pflegeheimen

## Einleitung

2. Personen mit erhöhter Gefährdung der Übertragung oder Ansteckung
  - Personen im gleichen Haushalt von Personen, bei denen aufgrund einer Grunderkrankung von einer reduzierten Wirkung des Influenzaimpfstoffes auszugehen ist und somit eine erhöhte Ansteckungsgefahr besteht
  - Medizinisches Personal
  - Personen mit direkten Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln
3. Entsprechend den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden bei drohender oder aufgrund deutlichem Antigenshift oder –drift zu erwartender Epidemie, wenn der Impfstoff die neue Variante enthält

Aufgrund der jährlich neu herausgegebenen Impfstoffe und der hohen Variabilität der antigenen Eigenschaften der Influenzaviren ist die Übereinstimmung des Impfstoffes mit den zirkulierenden Viren von Jahr zu Jahr unterschiedlich (Robert Koch-Institut 2013b). So betrug beispielsweise in der Saison 2012/2013 die Wirksamkeit der Influenzaimpfung je nach Erregertyp zwischen 27 % und 59 %, was als eher moderater Impferfolg gewertet wird (Robert Koch-Institut 2013b). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Impfung, die gegebenenfalls nicht vor einer Ansteckung schützen kann, dennoch vor schweren Verläufen bei Risikopersonen präventiv wirken kann (Robert Koch-Institut 2013b). Obwohl die allgemeine Empfehlung des Robert Koch-Institutes zur Impfung für Personen über 60 Jahre und Patienten mit Vorerkrankungen besteht, nehmen nur wenige betroffene Erwachsene diese Empfehlung an (Bödeker et al. 2015). So wiesen in Deutschland in der Saison 2013/2014 nur 49 % der Personen über 60 Jahren und nur 23 % der Patienten mit chronischen Vorerkrankungen einen aktuellen Impfschutz gegen Influenza auf (Bödeker et al. 2015). In der Saison 2012/2013 waren unter den Schwangeren beispielsweise nur 23 % gegen Influenza geimpft (Bödeker et al. 2014).

## Einleitung

### 1.2.2. Expositionsprophylaxe

Neben der Prävention durch Impfung spielt vor allem im klinischen Umfeld die Prävention vor Ansteckung und Übertragung der Influenzainfektion eine große Rolle. Hospitalisierte Patienten mit Verdacht auf Influenza sollten für etwa eine Woche während der Gefahr der Übertragung isoliert sein (Haas et al. 2013). Bei bekannter Erkrankung, beruflicher Exposition und engem Kontakt sollte zudem ein Mund-Nasen-Schutz sowie Handschuhe zum Schutz vor der Übertragung durch Tröpfcheninfektion getragen werden (Haas et al. 2013; Haas 2009). Ebenso wichtig, nicht nur unter stationären Bedingungen, ist eine ausreichende Händehygiene mit regelmäßigem Waschen und Vermeidung des Händekontaktes vor allem in den Wintermonaten (Haas 2009).

Ebenso besteht die Möglichkeit der prä- und postexpositionellen Chemoprophylaxe mit Neuraminidasehemmern (Robert Koch-Institut 2016b). Die präexpositionelle Chemoprophylaxe steht für Personen mit Risikofaktoren zur Verfügung, für die eine Kontraindikation für die Impfung besteht, also beispielsweise Patienten mit Hühnereiweißallergie (Robert Koch-Institut 2016b; Harper et al. 2009). Ebenso können immunkompromittierte Personen, bei denen bei einer Impfung von einer eingeschränkten Wirksamkeit ausgegangen werden kann, auf diese Weise geschützt werden. Die postexpositionelle Chemoprophylaxe wird eingesetzt, wenn es zu lokalen Influenzaausbrüchen beispielsweise in einem Altenheim oder Krankenhaus kommt (Robert Koch-Institut 2016b).

### 1.3. Diagnostik

Um eine Influenzainfektion zu diagnostizieren, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Bei klinischem Verdacht auf eine Influenzainfektion sollte bei Risikopatienten oder bei Auftreten von Komplikationen sowie bei stationär behandelten Patienten mit entsprechenden Symptomen ein Virusnachweis angestrebt werden (Harper et al. 2009). Für den Nachweis von Influenzaviren besteht eine Meldepflicht (Haas 2009). Für den Labornachweis werden Abstriche und Sekrete aus dem oberen Nasen- und Rachenraum verwendet,

## Einleitung

beispielsweise Nasenabstriche, Rachenabstriche, Nasenspülwasser oder Rachenspülwasser sowie Absaugsekrete aus Nasen- und Rachenraum (Haas 2009).

### 1.3.1. Influenzaschnelltest

Aufgrund der einfachen und schnellen Durchführung sind vor allem im ambulanten Bereich die Influenzaschnelltests von großer Bedeutung (Haas 2009). Hierbei handelt es sich um Enzymimmunoassays, die in 10-30 Minuten ein Ergebnis liefern (Haas 2009). Diese Tests können zwischen den Virustypen A und B unterscheiden und besitzen eine hohe Spezifität von beinahe 100 % (Haas et al. 2013), allerdings nur eine niedrige Sensitivität von 40-90 % je nach Probenmaterial und Virustyp (Harper et al. 2009). Ein positives Testergebnis kann also eine Influenzainfektion bestätigen, ein negatives Ergebnis schließt die Infektion jedoch nicht aus.

### 1.3.2. Nachweis mit Immunfluoreszenz

Eine weitere Möglichkeit, Influenzaviren nachzuweisen, besteht in der direkten oder indirekten Immunfluoreszenz (Harper et al. 2009). Hierbei binden spezifische Antikörper direkt oder indirekt an Influenzaviren und erzeugen so eine Immunfluoreszenz, die nachgewiesen werden kann (Haas 2009). Diese Methode kann als Screeningmethode verwendet werden, ist einfach durchführbar und auch in kleinen Laboratorien verfügbar (Haas 2009; Harper et al. 2009).

### 1.3.3. Nachweis mit Polymerase-Kettenreaktion

Die spezifischste und sensitivste Methode des Influenzanachweises besteht in der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (Harper et al. 2009). Diese Methode weist das Genom der Influenzaviren nach, liefert in 4-6 Stunden ein Ergebnis und ist in der Lage, zwischen den verschiedenen Influenzotypen und –subtypen zu unterscheiden (Harper et al. 2009; Haas 2009). Allerdings ist diese Methode nur in Speziallaboren verfügbar (Haas et al. 2013).

## 1.4. **Therapie**

### 1.4.1. Symptomatische Therapie

In den meisten Fällen handelt es sich bei der Influenzaerkrankung um eine selbstlimitierende Erkrankung, die ohne Komplikationen oder Krankheitsfolgen verläuft (Haas et al. 2013). In diesen Fällen ist eine symptomatische Therapie mit reichlich Flüssigkeitszufuhr und fiebersenkenden Maßnahmen wie die Gabe von Ibuprofen oder Paracetamol ausreichend. Eine stationäre Behandlung ist in diesen Fällen nicht erforderlich (Haas et al. 2013).

### 1.4.2. Spezifische Therapie

Zur spezifischen antiviralen Therapie werden Neuraminidasehemmer eingesetzt (Robert Koch-Institut 2016b). Diese hemmen auf den Viren das Oberflächenantigen Neuraminidase und verhindern somit die Freisetzung neu gebildeter Viren aus dem Zellinneren (Haas 2009). Zu diesen Wirkstoffen gehören in erster Linie das oral einzunehmende Oseltamivir und das inhalativ applizierte Zanamivir (Robert Koch-Institut 2016b; Haas 2009). Diese Wirkstoffe sollen die Dauer der Erkrankung vermindern, sowie Schweregrad und Komplikationen reduzieren und können vermutlich die Letalität vermindern (Robert Koch-Institut 2016b). Diese Therapie sollte allen hospitalisierten Patienten oder Personen mit Risikofaktoren für Komplikationen verabreicht werden (Harper et al. 2009). Das beste Ergebnis wird erreicht, wenn diese Wirkstoffe innerhalb von 24-48 Stunden nach Auftreten erster Symptome eingesetzt werden (Robert Koch-Institut 2016b). Bei schweren Verläufen kann aber auch über diesen Zeitraum hinaus noch eine Therapie versucht werden (Robert Koch-Institut 2016b).

### 1.4.3. Intensivmedizinische Therapie

Bei schweren Verläufen der Erkrankung mit dem Auftreten insbesondere respiratorischer Komplikationen ist nicht selten eine intensivmedizinische Therapie indiziert. So erfordert die auftretende Hypoxämie eine mechanische Beatmung und engmaschige Kontrolle aufgrund der Gefahr der Entwicklung eines ARDS (Merchant et al. 2011). Bei progredienten Verläufen mit therapierefraktärer Hypoxämie kann eine Therapie mit veno-venöser extracorporaler Membran-Oxygenierung (ECMO) nötig werden (Merchant et al. 2011). Dieses Verfahren schafft einen Umgehungsblutkreislauf für die Lunge, bei dem sauerstoffarmes und kohlenstoffdioxidreiches Blut aus einer Vene aus dem Körper ausgeleitet wird (Kulkarni et al. 2016). Das Blut wird schließlich über eine semipermeable Membran geleitet, über der es zum Austausch von Kohlenstoffdioxid und Sauerstoff kommt, so dass schließlich sauerstoffreiches und kohlenstoffdioxidarmes Blut in den rechten Herzvorhof zurückgeleitet wird (Kulkarni et al. 2016).

### 1.5. Offene Fragen

Es liegen aktuell Studien vor (Beck et al. 2017), die nahelegen, dass das pandemische Influenzavirus A(H1N1)pdm09 zu schweren Komplikationen und Verläufen führen kann. Jedoch gibt es bisher wenige Daten zu den Unterschieden hinsichtlich anderer saisonaler Influenzaerreger und den Verläufen in den unterschiedlichen Alters- und Risikogruppen für schwere Verläufe. Zudem gibt es bislang keine Daten für Deutschland bezüglich der direkten Krankheitskosten bei den unterschiedlichen Erregern und Altersgruppen.

## **2. STUDIENZIELE**

### **2.1. Primärziele**

Das primäre Ziel dieser Arbeit war die Erfassung von Schweregrad und Verlauf von Influenza-assoziierten Hospitalisierungen bei Kindern und Erwachsenen in den postpandemischen Saisons 2010/2011, 2011/2012 sowie 2012/2013 am Universitätsklinikum Würzburg.

Des Weiteren wurden Schweregrad und Verlauf der Erkrankung zwischen den verschiedenen nachgewiesenen Influenzaerregern sowie zwischen den verschiedenen Altersgruppen verglichen.

### **2.2. Sekundärziele**

Sekundäre Fragestellungen waren die Häufigkeit von Influenza-assoziierten Hospitalisierungen insgesamt, sowie von Komplikationen, von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Erkrankung sowie von nosokomialen Infektionen. Als Beispiel für eine Patientengruppe mit hoher Gefährdung für das Auftreten von Komplikationen wurden schwangere Patientinnen mit Influenza-assoziiertes Hospitalisierung im Detail analysiert.

#### **Fragestellungen der Studie:**

1. Häufigkeit der Erkrankung
  - Wie viele Patienten wurden in den Jahren 2010 bis 2013 in der Universitätsklinik Würzburg wegen Influenza bzw. einer Influenza-assoziierten Komplikation hospitalisiert?
  - Wie hoch war die Häufigkeit der Influenza-assoziierten Hospitalisierungen in verschiedenen Altersstufen?
  - Wie häufig waren nosokomiale Influenzainfektionen? (Erkrankung nach  $\geq 3$  Tage nach Beginn des Krankenhausaufenthaltes)

## Studienziele

- Wie hoch war der Anteil laborbestätigter und klinisch bestätigter Influenza-assoziierten Hospitalisierungen bei in der Krankenhausdatenbank dokumentierten Patienten mit einem Diagnosecode für Influenza (J09-J11) gemäß der International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10 Code)?

### 2. Komplikationen der Erkrankung

- Wie schwer waren die hospitalisierten Patienten erkrankt (hinsichtlich Aufenthaltsdauer, Häufigkeit von Intensivstationsaufnahmen, Outcome)?
- Wie häufig bildeten Influenza-assoziierte Komplikationen die Hauptdiagnose?
- Welche Hauptdiagnosen wurden gestellt?
- Welche Komplikationen traten in den verschiedenen Altersstufen auf?
- Wie häufig waren diese Komplikationen?
- Welche Grunderkrankungen lagen als Risikofaktoren für schwere Verläufe bei Kindern und Erwachsenen vor?
- Wie hoch war der Anteil der Erwachsenen und Kinder ohne Vorerkrankungen an den schweren Verläufen?

### 3. Kosten

- Wie hoch waren die Influenza-assoziierten Hospitalisierungskosten insgesamt und in Abhängigkeit von Alter und Subtyp?
- Welche zusätzlichen Faktoren führten zu hohen Kosten?

### 4. Influenza bei Schwangeren

- Wie viele Schwangere wurden aufgrund einer Influenza-Erkrankung hospitalisiert?
- Wie verliefen Influenzainfektionen bei Schwangeren?
- Welche Folgen hat die Infektion in der Schwangerschaft für den Verlauf der Schwangerschaft und für den Fetus?

### **3. PATIENTEN UND METHODEN**

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine retrospektive, monozentrische Studie zur Erfassung der Influenza-assoziierten Hospitalisierungen am Universitätsklinikum Würzburg für vier postpandemische Jahre durchgeführt.

#### **3.1. Studienpopulation**

Die in diese Studie aufgenommenen Patienten stammen größtenteils aus dem Raum Würzburg. Dieser unterteilt sich in die Stadt Würzburg und den Landkreis Würzburg. Laut dem Bayerischen Landesamt für Statistik lebten in den Jahren 2010-2013 zwischen 124.449 und 133.799 Menschen in der Stadt und zwischen 158.026 und 159.788 Menschen im Landkreis Würzburg (Bayerisches Landesamt für Statistik 2010, 2011, 2012, 2013).

Die Einwohner des Raums Würzburg werden größtenteils in den drei Würzburger Kliniken versorgt: im Universitätsklinikum Würzburg, im Juliusspital und in der Missionsärztlichen Klinik (die beiden letzteren wurden 2017 vereint als „Klinikum Würzburg Mitte“, mit insgesamt 663 Betten). In der vorliegenden Arbeit werden nur Patienten aus dem Universitätsklinikum Würzburg erfasst. Das Universitätsklinikum stellte in den Jahren 2010-2013 zwischen 1.382 und 1.399 Betten zur Verfügung und behandelte zwischen 52.147 und 55.350 stationäre Patienten (Universitätsklinikum Würzburg 2010, 2011, 2012, 2013).

#### **3.2. Falldefinitionen**

Final in die Auswertung eingeschlossen wurden Patienten aller Altersgruppen, die zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2013 für mindestens einen Tag stationär am Universitätsklinikum Würzburg behandelt wurden, mindestens einen ICD-10-Code für Influenza aufwiesen, für die ein labordiagnostischer Influenzavirusnachweis mittels PCR oder Immunfluoreszenz vorlag und eine klinische Influenzainfektion im Entlassungsbrief bestätigt war.

Aus der Hauptanalyse ausgeschlossen wurden Patienten trotz einem ICD-10-Code für Influenza, in deren Entlassungsbrief kein Hinweis auf eine Influenzainfektion zu finden war, die keinen Labornachweis für Influenza aufwiesen oder die nicht primär aufgrund ihrer Influenzainfektion hospitalisiert waren. Dabei wurden Patienten, deren Influenzainfektion rein zufällig gleichzeitig mit dem eigentlichen Grund für die Hospitalisierung auftrat, ebenso ausgeschlossen wie Patienten mit einer nosokomialen Influenzaerkrankung.

Nosokomiale Influenzainfektionen wurden separat analysiert. Eine nosokomiale Influenzainfektion wurde definiert als Symptombeginn mehr als 72 Stunden nach Krankenhausaufnahme. Diese Information wurde so weit möglich aus den stationären Entlassungsbriefen der Patienten gewonnen.

Bei Patienten, die in dem untersuchten Zeitraum mehrfach im Universitätsklinikum Würzburg hospitalisiert werden mussten, wurden die Aufenthalte wie zu einer einzigen Erkrankungsepisode gehörig betrachtet, falls zwischen Entlass- und Aufnahmedatum bis zu 14 Tage lagen. Betrug der Zeitraum zwischen zwei Aufnahmen mehr als 14 Tage, wurden die Aufenthalte als zwei getrennte Fälle betrachtet.

### **3.3. Datenerhebung**

Über das Medizincontrolling des Universitätsklinikums Würzburg wurden alle Patienten erfasst, die in dem genannten Zeitraum mindestens einen Tag stationär am Universitätsklinikum Würzburg behandelt wurden und mindestens einen ICD-10-Code für Influenza als Haupt- (HD) oder Nebendiagnose (ND) erhalten hatten.

Das aktuelle ICD-10-System (International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Revision) ist die 10. Auflage eines internationalen Klassifikationssystems der Krankheiten und wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegeben. Es dient der spezifischen Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung (World Health Organization 2016). Es wird unterschieden zwischen Haupt- und Nebendiagnosen. Dabei gibt es stets eine Hauptdiagnose, die den Grund für die Aufnahme in die Klinik darstellt. Des

Weiteren können beliebig viele Nebendiagnosen vergeben werden, mit denen alle zusätzlichen Krankheitsbilder und Diagnosen des Patienten eindeutig codiert werden.

**Tab. 1:** ICD-10-Codes für Influenza (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) Version 2016)

ICD-10-Code	Bezeichnung
J09	Grippe durch zoonotische oder pandemische nachgewiesene Influenzaviren
J10.0	Grippe mit Pneumonie, saisonale Influenzaviren nachgewiesen
J10.1	Grippe mit sonstigen Manifestationen an den Atemwegen, saisonale Influenzaviren nachgewiesen
J10.8	Grippe mit sonstigen Manifestationen, saisonale Influenzaviren nachgewiesen
J11.0	Grippe mit Pneumonie, Viren nicht nachgewiesen
J11.1	Grippe mit sonstigen Manifestationen an den Atemwegen, Viren nicht nachgewiesen
J11.8	Grippe mit sonstigen Manifestationen, Viren nicht nachgewiesen

Das ICD-10-Code-System untergliedert Influenzaerkrankungen zum einen nach dem nachgewiesenen Erreger (J09, J10, J11), zum anderen nach der klinischen Manifestation der Erkrankung (J10.0, J10.1, J10.8, J11.0, J11.1, J11.8) (Tab.1) (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) Version 2016).

Für Patienten, die einen ICD-10-Code für Influenza als Haupt- oder Nebendiagnose hatten, wurden außerdem die klinikinterne Fallnummer, demographische Daten (Alter, Geschlecht, Postleitzahl), Datum der Krankenhausaufnahme sowie der Entlassung, die behandelnde Station und der Entlass-Status (lebend oder verstorben) erfasst. Des Weiteren wurden alle bei Entlassung gestellten ICD-10-Diagnosen erfasst. Lagen für einen Patienten mehrere verschiedene ICD-10-Codes für Influenza vor, so wurde bei Patienten mit Influenza als Hauptdiagnose derjenige Code als entscheidend angesehen, der als Hauptdiagnose verschlüsselt war. Bei Patienten mit Influenza als

Nebendiagnose wurde derjenige Influenza-Code, der die schwerste Manifestation der Influenza beschreibt, gewählt.

Für alle Patienten, die mindestens einen ICD-10-Code für Influenza als Haupt- oder Nebendiagnose aufwiesen, wurde Einsicht in den stationären ärztlichen Entlassungsbericht genommen, um den Fall als Influenzafall zu verifizieren. Patienten, in deren Arztbrief kein Hinweis auf Influenza vorlag oder ausschließlich andere Erreger nachgewiesen wurden, wurden ausgeschlossen, ebenso wie Mehrfachaufnahmen innerhalb von 14 Tagen.

Für Fälle, die sowohl einen ICD-10-Code für Influenza als auch nach Einsicht des Entlassberichtes als Influenzafall verifiziert werden konnten, wurde über eine Abfrage der virologischen Labornachweise über das Institut für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg, in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Benedikt Weißbrich, überprüft, ob ein Influenzavirus nachgewiesen werden konnte sowie die Typisierung erfragt. Zudem wurde Einsicht in die übrigen Virusnachweise im Zeitraum des stationären Aufenthaltes genommen. Die Virusnachweise erfolgten mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR).

Bei Patienten, die sowohl nach Arztbriefeinsicht als Influenzafall gewertet wurden, als auch einen positiven Labornachweis für Influenza aufwiesen, wurden zudem die Haupt- und Nebendiagnosen durch diese Arztbriefeinsicht verifiziert. Patienten, die einen ICD-10-Code für Influenza als Hauptdiagnose hatten, wurden nach Verifizierung durch Arztbriefeinsicht als Influenzafall gewertet.

Bei Patienten mit einem ICD-10-Code für Influenza als Nebendiagnose wurde durch Arztbriefeinsicht beurteilt, ob es sich um ein zufälliges gleichzeitiges Vorliegen der Infektion oder um eine nosokomiale Infektion handelte. Stellte die Hauptdiagnose eine Komplikation oder eine Diagnose im Zusammenhang mit der Influenzainfektion dar, so wurde der Fall als Influenzafall bewertet. Ebenso wurden Patienten als Influenzafall zugeordnet, wenn ihre Hauptdiagnose zwar keine Komplikation von Influenza war, aus dem Arztbrief aber dennoch hervorging, dass diese Patienten als Folge ihrer Influenza hospitalisiert worden waren.

Alle durch Arztbriefeinsicht bestätigten Influenzafälle, die zusätzlich einen positiven Labornachweis aufwiesen und wegen ihrer Influenzainfektion stationär

aufgenommen wurden, wurden als Influenza-assoziierte Hospitalisierung gewertet (IAH).

Für alle Influenzafälle wurden zudem sämtliche OPS-Prozeduren-Codes (Operationen- und Prozeduren-Schlüssel) erfasst. Mit diesen Codes werden alle Eingriffe oder medizinischen Maßnahmen im Krankenhaus codiert (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) Version 2016), die bei einem Patienten durchgeführt werden. Von besonderem Interesse für die vorliegende Studie waren Codes für den Aufenthalt auf der Intensivstation (OPS-Code: 8-980) oder Codes für Beatmung (8-70, 8-71, 8-72) sowie besondere Formen der Beatmung wie beispielsweise der ECMO-Therapie (OPS-Code: 8-852).

Die gestellten ICD-10-Diagnose-Codes und die OPS-Prozeduren-Codes sind die Grundlage für die Berechnung der direkten Krankheitskosten über die DRG-Erlöse (Diagnosis Related Groups). Das DRG-System ist das Abrechnungssystem der Krankenkassen. Abhängig von den Diagnosen eines Patienten und den durchgeführten Prozeduren, steht dem Krankenhaus ein bestimmter Betrag zur Behandlung des Patienten zur Verfügung. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde eine Kostenanalyse über diese DRG-Erlöse für alle Influenza-assoziierten Hospitalisierungen durchgeführt. Somit konnten die direkten Krankheitskosten der eingeschlossenen Fälle analysiert werden.

### **3.4. Weitere Definitionen zur klinischen Stratifizierung der Influenzafälle anhand von ICD-10-basierten Diagnosecodes**

Zur Auswertung der Daten bezüglich Grunderkrankungen, Komplikationen und Verlauf der Influenzaerkrankung bei Influenza-assoziierten Hospitalisierungen wurden die gestellten ICD-10-Codes per Definition bestimmten Gruppen zugeordnet (siehe Zuordnungslisten für Grunderkrankungen und Komplikationen im Anhang).

### 3.4.1. Grunderkrankung

Als Grunderkrankung wurden diejenigen ICD-10-Codes definiert, die Krankheiten beschreiben, die bereits vor dem Beginn der Influenzainfektion vorliegen und potenziell zu einem komplizierten Verlauf der Influenzaerkrankung führen können. Die Grunderkrankungen wurden in folgenden Gruppen zusammengefasst:

- Onkologische Grunderkrankung
- Grunderkrankung des Herz-Kreislaufsystems und der Lunge
- Grunderkrankung des Stoffwechsels
- Endokrinologische Grunderkrankung
- Neurologische Grunderkrankung
- Nephrologische und urologische Grunderkrankung
- Grunderkrankung aus dem Hals-Nasen-Ohren-Bereich
- Grunderkrankung des Immunsystems
- Hämatologische Grunderkrankung
- Rheumatologische Grunderkrankung
- Gastrointestinale Grunderkrankung
- Angeborene Fehlbildung und Entwicklungsstörung
- Gynäkologische Grunderkrankung
- Grunderkrankung der Haut
- Psychiatrische Grunderkrankung
- Andere Grunderkrankung

Zusätzlich wurde die aus den Arztbriefen übernommene Diagnose „Frühgeborenes“ oder „ehemaliges Frühgeborenes“ auch ohne vorhandenen ICD-10-Code als eigene Gruppe einer Grunderkrankung klassifiziert.

### 3.4.2. Komplikation

Als Komplikation wurden diejenigen ICD-10-Codes definiert, die Zustände beschreiben, die im Rahmen einer Influenzaerkrankung entstehen können und zu einem komplizierten Verlauf der Infektion führen können.

Die Komplikationen wurden in folgenden Gruppen zusammengefasst:

- Komplikation des unteren Respirationstraktes
- Komplikation des Herz-Kreislaufsystems
- Neurologische Komplikation
- Systemische Komplikation (z.B. Sepsis)
- Komplikation des Wasser- und Elektrolythaushaltes und des Stoffwechsels
- Komplikation des oberen Respirationstraktes, des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches und der Augen
- Nephrologische und urologische Komplikation
- Komplikation der Schwangerschaft
- Hämatologische und immunologische Komplikation
- Gastrointestinale Komplikation
- Komplikation der Haut
- Andere Komplikationen

### 3.4.3. Koinfektion

Als Koinfektion wurden alle ICD-10-Codes definiert, die einen Erreger kennzeichnen, der zu einer bekannten Komplikation der Influenzainfektion führen kann (d.h. mindestens ein weiterer Erreger außer das Influenzavirus ist beteiligt, der zu einem klinischen Krankheitsbild führen kann, z.B. *Streptococcus pneumoniae*).

### 3.4.4. Sonstige ICD-10-Codes

Die übrigen ICD-10-Codes wurden folgenden Kategorien zugeordnet:

- Zieldiagnose Influenza (J09-J11)
- Symptom der Influenzaerkrankung
- Zusätzlich nachgewiesene Erreger, nicht mit Influenza assoziiert
- Nicht mit Influenza assoziierte Grunderkrankungen oder Komplikationen
- Weder Grunderkrankung noch Komplikation

#### 3.4.5. Schwere der Influenzainfektion

Um die Schwere des Verlaufs der Influenzafälle zu beurteilen wurden folgende Definitionen erstellt:

- Nicht schwere Influenzaerkrankung: Nachgewiesene Virusinfektion mit Influenza-assoziierten Symptomen, ohne Influenza-assoziierte Komplikationen
- Schwere Influenzaerkrankung: Hospitalisierung des Patienten aufgrund schwerer Grunderkrankungen oder aufgrund des Auftretens von Influenza-assoziierten Komplikationen
- Sehr schwere Influenzaerkrankung: Schwere Influenzaerkrankung mit Aufenthalt auf der Intensivstation, mit eventueller Beatmungs- oder ECMO-Therapie oder Tod durch Influenza

#### 3.5. Datenauswertung und Statistik

Die Erfassung der Daten erfolgte über eine Datenabfrage der Klinikdatenbank durch das Medizincontrolling des Universitätsklinikums Würzburg. Die Verifizierung der Daten durch Arztbriefeinsicht erfolgte durch die Verfasserin dieser Arbeit. Die Abfrage der Labordaten erfolgte über das Institut für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg.

Die Einsicht in die stationären Entlassungsbriefe wurde über das klinische Informationssystem SAP des Universitätsklinikums Würzburg vorgenommen.

Für die Datenauswertung wurden alle erhobenen Daten in das Programm IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 23 überführt.

Mit SPSS wurden Analysen zu Alter, Geschlecht, saisonaler Verteilung, Krankenhausaufenthaltsdauer, Erregerverteilung, ICD-10-Diagnosen, klinischen Charakteristika, Vorerkrankungen und Komplikationen, klinischem Verlauf, Outcome, behandelnder Klinik und durchgeführten Behandlungsmaßnahmen vorgenommen.

Zu einer Influenzasaison gehörende Erkrankungen wurden dabei definiert als Infektionen, die im Zeitraum vom 01. Oktober eines Jahres bis zum 30. September des Folgejahres auftraten.

Die deskriptiv dargestellten Daten sind mit Median und Interquartile Range (IQR: 25. – 75. Perzentile) dargestellt. Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Exact-Test verglichen, kontinuierliche (nicht normal verteilte) Daten mittels Mann-Whitney-U-Test oder Kruskal-Wallis-Test. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von  $\leq 0,05$  festgelegt.

Die Decodierung der ICD-10-Codes und OPS-Prozeduren-Codes erfolgte über das Nachschlagewerk des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) Version 2016).

### **3.6. Ethikkommission und Datenschutz**

Das Studienprotokoll wurde vom Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Würzburg und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät geprüft und genehmigt. Es wurden folgende Maßnahmen zum Datenschutz getroffen:

- Pseudonymisierung der elektronischen Daten
- Die Aufbewahrung und Auswertung der Daten erfolgte ausschließlich in den Räumen der Arbeitsgruppe für Infektionsepidemiologie im Bereich der pädiatrischen Infektiologie und Immunologie
- Zugriff auf die Daten hatten ausschließlich die Verfasserin dieser Arbeit sowie die Mitbetreuerin

### **3.7. Finanzielle Förderung**

Diese Doktorarbeit wurde im Rahmen eines größeren Projektes zu IAH durchgeführt; das Gesamtprojekt (Studienleitung Prof. Liese, Dr. Streng) wurde finanziell von der Firma GlaxoSmithKline (GSK) unterstützt. Es wurde kein Einfluss auf Datenerfassung, Auswertung oder Ergebnisse von Seiten der Firma GSK genommen.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. Häufigkeit und klinische Charakteristika von Influenza-assoziierten Hospitalisierungen (IAH)

Insgesamt wurden vom Medizincontrolling 445 Fälle mit einer der ICD-10-Diagnosen J09-J11 für Influenza identifiziert. Nach Arztbriefeinsicht wurden 73 Fälle ausgeschlossen. Bei 61 dieser Fälle wurde laut Arztbrief ein anderer Erreger als das Influenzavirus nachgewiesen, davon in 56 Fällen Parainfluenzaviren, in zwei Fällen Rhinoviren und in je einem Fall Metapneumovirus, *Streptococcus pneumoniae* und *Escherichia coli*. Diese Fälle erhielten irrtümlich einen ICD-10-Code für Influenza.

In fünf Fällen gab es im Arztbrief keinen Hinweis auf eine Influenzaerkrankung. Sieben weitere Fälle wurden wegen Mehrfachaufnahme ausgeschlossen.

Von den 372 durch Arztbriefeinsicht bestätigten Influenzafällen mussten weitere 83 Fälle wegen eines fehlenden Labornachweises des Influenzavirus ausgeschlossen werden. In vier Fällen handelte es sich dabei um Kinder, bei denen bei einem Geschwisterkind im gleichen Zeitraum eine Influenzainfektion laborchemisch nachgewiesen worden war und so aufgrund der Klinik und der Ansteckungswahrscheinlichkeit auf einen Labornachweis verzichtet wurde. In 79 Fällen war kein Virusnachweis dokumentiert; es handelte sich hier zumeist um Patienten mit einer Komplikation im HNO-Bereich (akute Otitis media).

Bei den 289 durch Labordaten- und Arztbriefeinsicht bestätigten Fällen handelte es sich bei 207 Fällen um Patienten, bei denen Influenza als Hauptdiagnose vorlag, daher wurden diese bereits als Influenza-assoziierte Hospitalisierung gewertet. Von den 82 Fällen, bei denen Influenza als Nebendiagnose vorlag, wurden 42 Fälle ausgeschlossen, da es sich nach Arztbriefeinsicht um keine Influenza-assoziierte Hospitalisierung handelte. Bei 17 dieser Fälle handelte es sich vermutlich um eine nosokomiale Infektion mit Symptombeginn über 72 Stunden nach Krankenhausaufnahme und bei 25 Fällen trat die Influenzaerkrankung laut Arztbrief nur zufällig gleichzeitig mit der

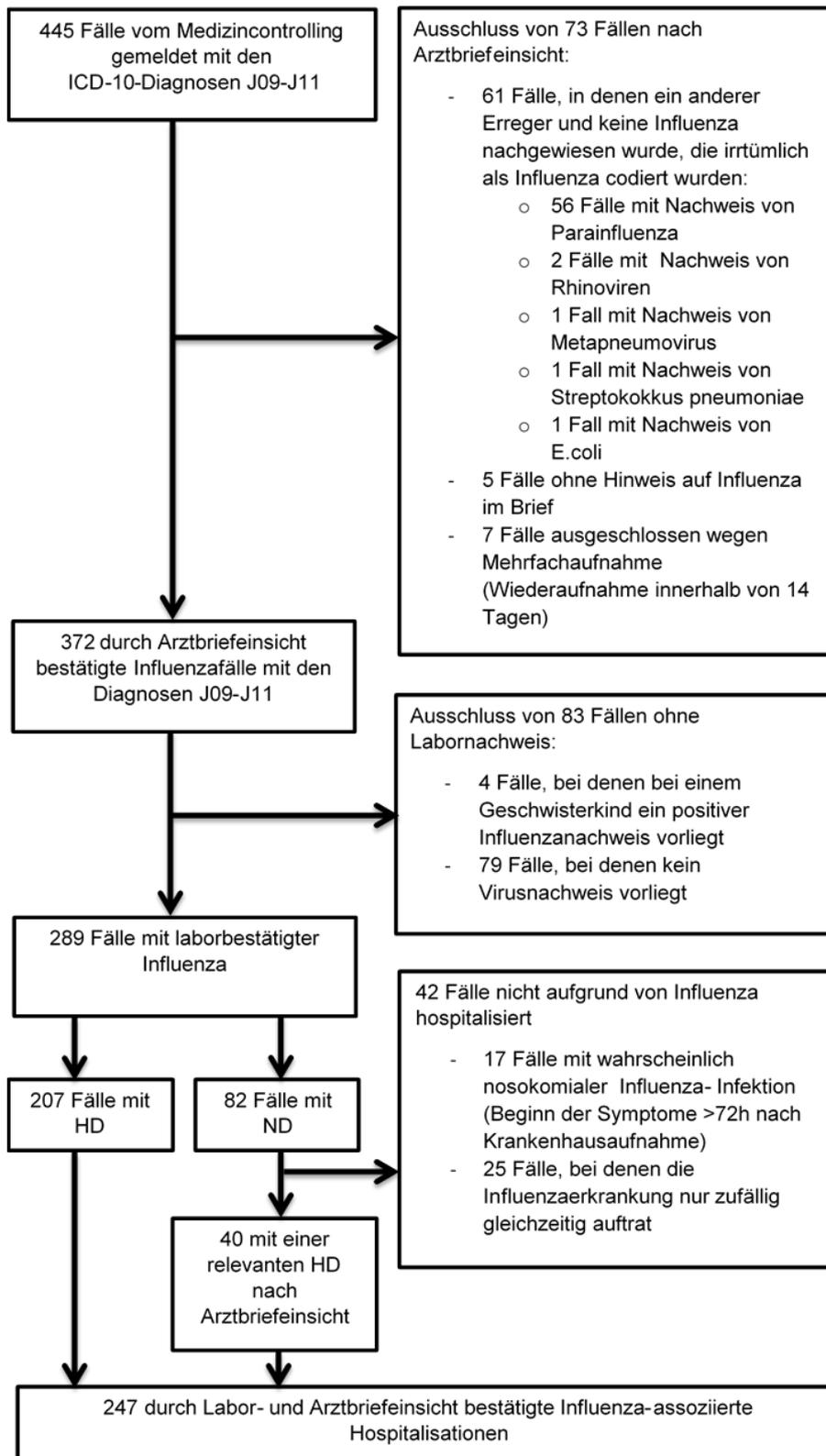
## Ergebnisse

Hospitalisierung auf; der Aufnahmegrund war hier erkennbar eine Diagnose, die nicht Influenza-assoziiert war.

Insgesamt wurden also 247 Patienten mit durch Labordaten- und Arztbriefeinsicht bestätigter Influenza-assoziiertes Hospitalisierung in diese Studie eingeschlossen und analysiert (Abb. 3).

Für die 17 nosokomialen Influenza-Erkrankungen wurde eine separate Analyse durchgeführt.

## Ergebnisse

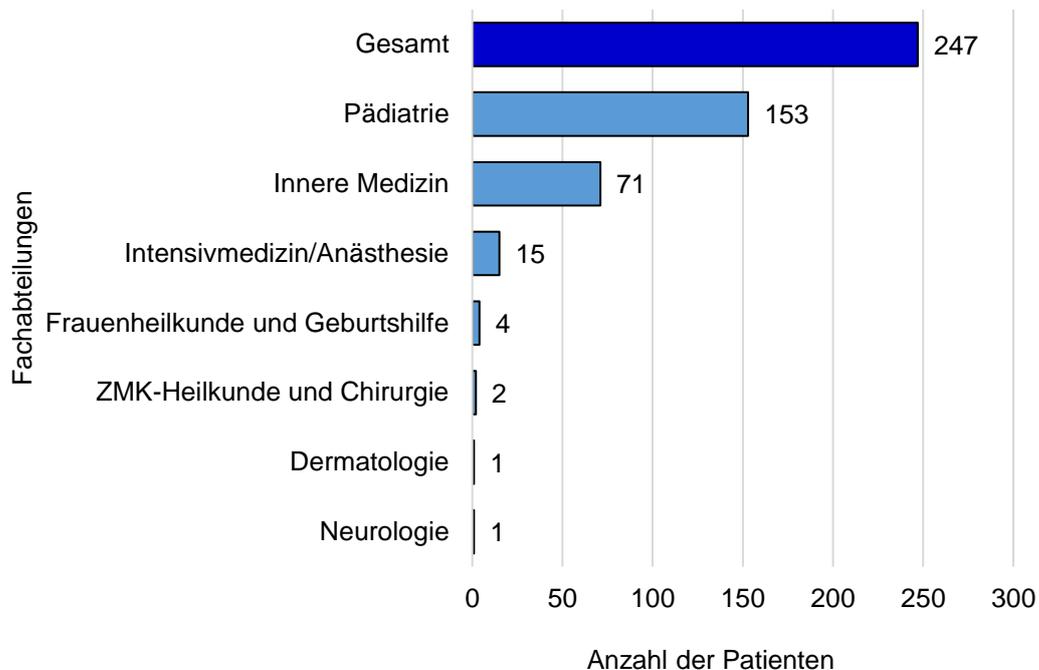


**Abb. 3:** Flow-Chart zur Identifizierung Influenza-assoziiierter Hospitalisierungen und nosokomialer Fälle

## Ergebnisse

### 4.1.1. Basischarakteristika der hospitalisierten Patienten

Die 247 Patienten mit IAH wurden je nach Alter und Grunderkrankungen innerhalb des Universitätsklinikums Würzburg in verschiedenen Fachabteilungen behandelt (Abb.4).



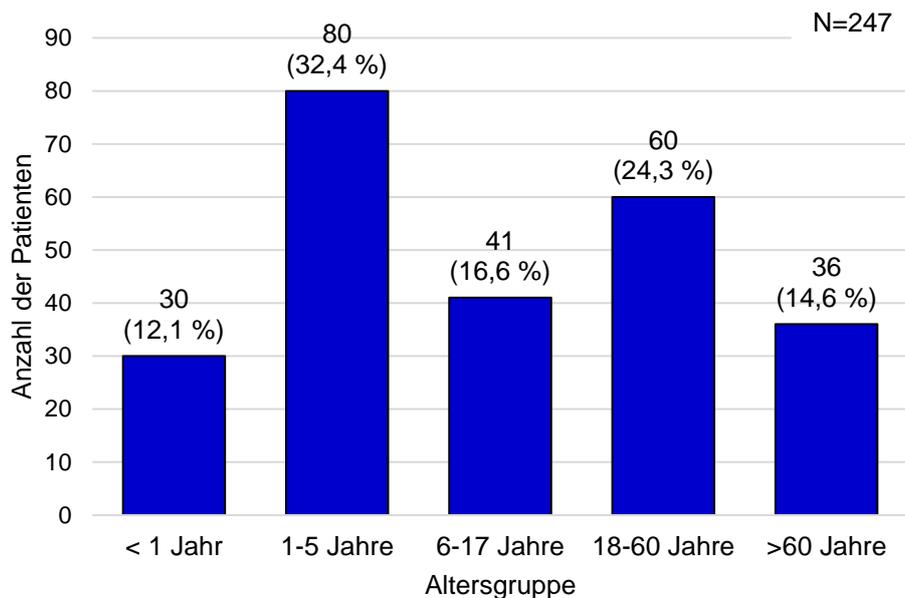
**Abb. 4:** Verteilung der 247 Patienten mit IAH innerhalb der Fachabteilungen des Universitätsklinikums Würzburg

Da die meisten Patienten unter 18 Jahre alt waren, wurden diese 153 (61,9 %) Patienten in der Kinderklinik und Poliklinik behandelt. Bei den Erwachsenen wurden die meisten Patienten (N=71, 28,7 %) in den internistischen Abteilungen behandelt. 15 (6,1 %) Patienten mussten vorwiegend intensivmedizinisch versorgt werden. Vier (1,6 %) Patienten wurden vorwiegend gynäkologisch, zwei (0,8 %) chirurgisch oder zahnmedizinisch und je einer (0,4 %) vorwiegend dermatologisch und neurologisch behandelt.

Von den 247 Patienten waren 148 (59,9 %) männlich, das Alter lag im Median bei 7,0 Jahren (IQR: 2,0-49,0). Im Median waren die Patienten für 4,0 (IQR: 3,0-9,0) Tage in stationärer Behandlung. Im Verlauf des Klinikaufenthaltes verstarben 16 (6,5 %) Patienten.

## Ergebnisse

30 (12,1 %) Patienten waren bei Klinikaufnahme jünger als ein Jahr, 80 (32,4 %) befanden sich im Kleinkindesalter zwischen 1 und 5 Jahren. 41 (16,6 %) waren Schulkinder oder Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und 60 (24,3 %) Patienten waren Erwachsene bis zum Alter von 60 Jahren. Weitere 36 (14,6 %) Patienten waren zum Zeitpunkt des Klinikaufenthaltes älter als 60 Jahre (Abb. 5).

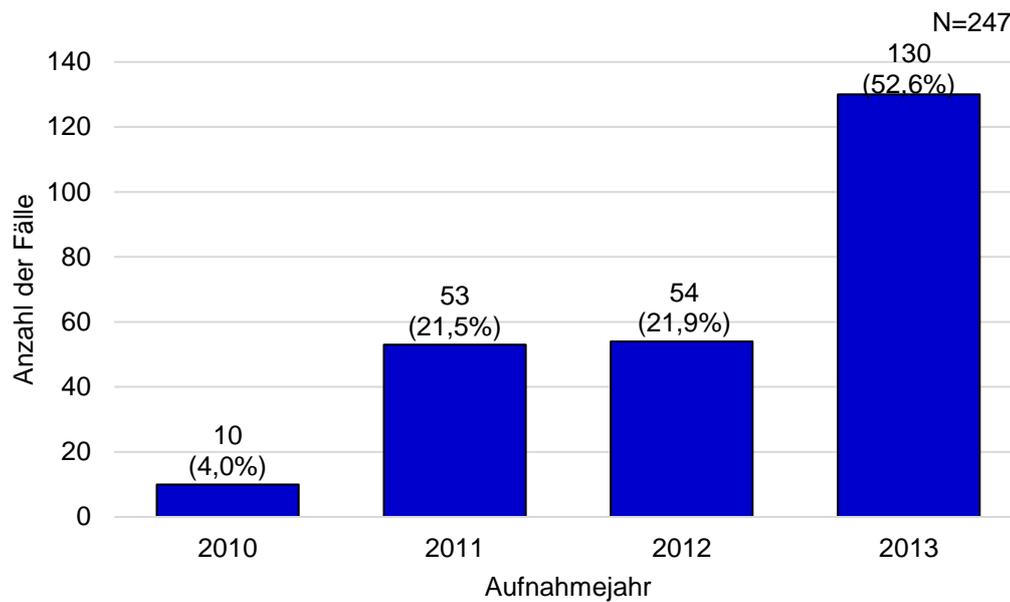


**Abb. 5:** Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten mit IAH (N=247)

### 4.1.2. Saisonale Verteilung

In die Auswertung gingen alle vier Erhebungsjahre 2010 – 2013 ein. Im Jahr 2010 wurden 10 (4,0 %) der insgesamt 247 Patienten hospitalisiert. Im Jahr 2011 kam es mit 53 (21,5 %) beinahe zu der gleichen Anzahl an Aufnahmen wie im Jahr 2012 mit 54 (21,9 %) Fällen. Im Jahr 2013 kam es hingegen mit 130 (52,6 %) Fällen zu der Aufnahme von über der Hälfte aller in diesen vier Jahren eingeschlossenen Patienten (Abb. 6).

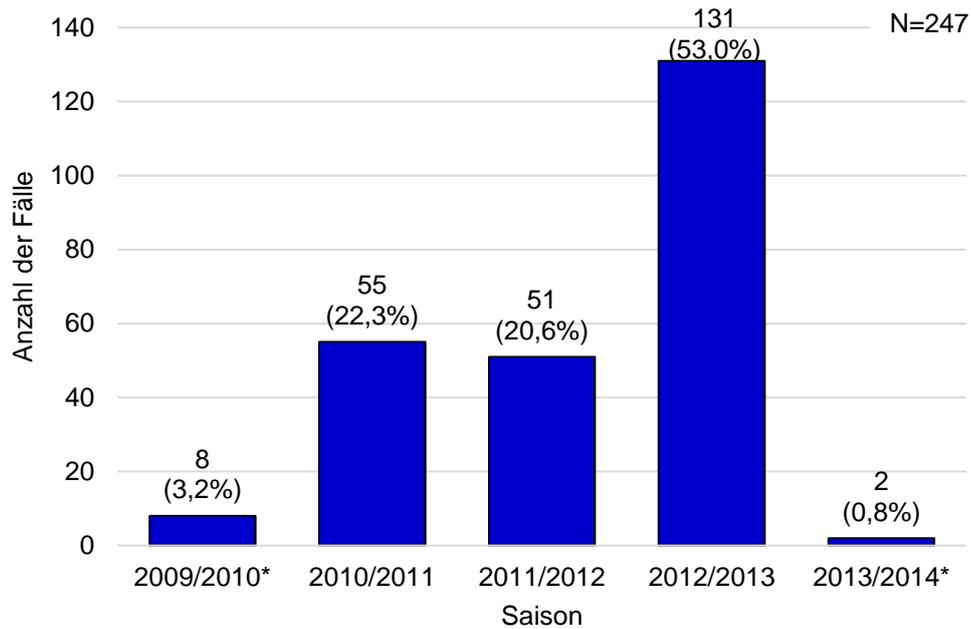
## Ergebnisse



**Abb. 6:** Verteilung der Influenza-assoziierten Hospitalisierungen nach Aufnahmejahr (N=247)

Da das Influenzavirus typischerweise saisonal auftritt, wird in der Regel bei Analysen zu dieser Infektion die saisonale Betrachtung bevorzugt. Teilt man die eingeschlossenen Patienten nach Influenzasaisons auf (jeweils von Oktober bis September des Folgejahres), lagen Fälle aus fünf Influenza-Saisons vor. In der nur teilweise erfassten Saison 2009/2010 wurden insgesamt 8 (3,2 %) der 247 eingeschlossenen Patienten hospitalisiert. In der Saison 2010/2011 kam es zu 55 (22,3 %) Klinikaufnahmen, in der Saison 2011/2012 zu 51 (20,6 %) Aufnahmen. In der Saison 2012/2013 kam es mit 131 (53,0 %) Fällen zu mehr als der Hälfte der Aufnahmen aller eingeschlossenen Patienten. In der nur teilweise erfassten Saison 2013/2014 wurden 2 (0,8 %) Patienten hospitalisiert (Abb. 7).

## Ergebnisse

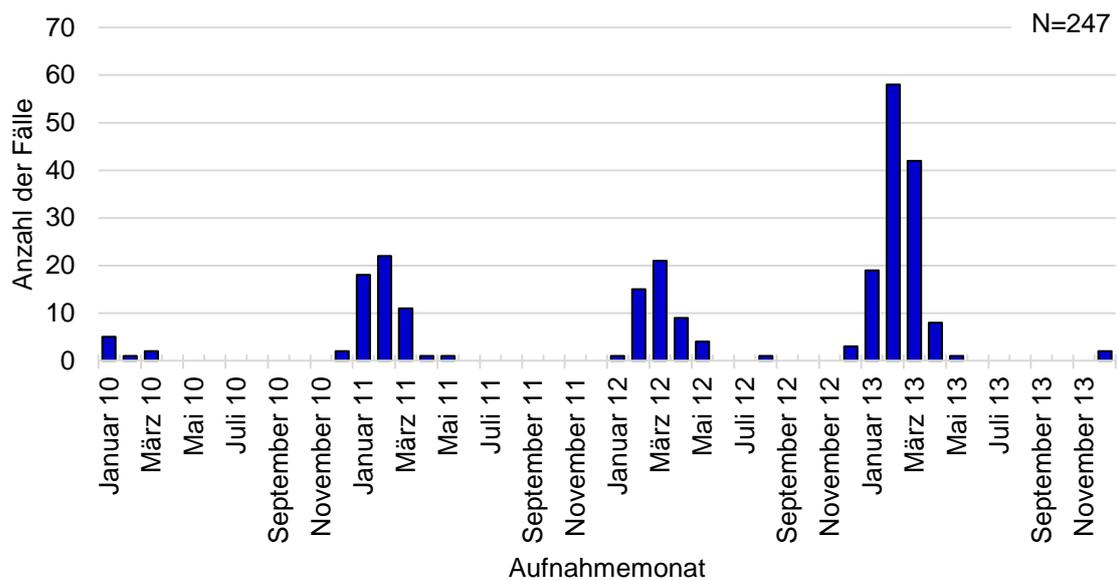


**Abb. 7:** Verteilung der 247 Influenza-assoziierten Hospitalisierungen nach Saison (\*Saison 2009/2010 und Saison 2013/2014 nur teilweise erfasst)

Aufgrund der Kalenderjahre, nach denen die Patienten eingeschlossen wurden, sind in der ersten Saison 2009/2010 und der letzten Saison 2013/2014 jeweils nur diejenigen wenigen Patienten erfasst, die zu Beginn des Jahres 2010 bzw. zum Ende des Jahres 2013 hospitalisiert wurden, so dass diese beiden Saisons in den folgenden Analysen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Es wurden vor allem die drei vollständig erfassten Saisons 2010/2011, 2011/2012 und 2012/2013 weiter analysiert.

Betrachtet man die Aufnahmen der Patienten nach Aufnahmemonat, so wird ein deutlicher saisonaler Anstieg der Influenzafälle in den Wintermonaten ersichtlich. Die ersten Klinikaufnahmen erfolgten im Dezember bis Januar und die Saisons reichten bis etwa April bis Mai. Ein Gipfel wird in allen drei Saisons etwa im Februar bis März erreicht. Mit einer Ausnahme im August 2012 kam es in den Sommer- und Herbstmonaten zu keinen hospitalisierten Influenzafällen (Abb. 8).

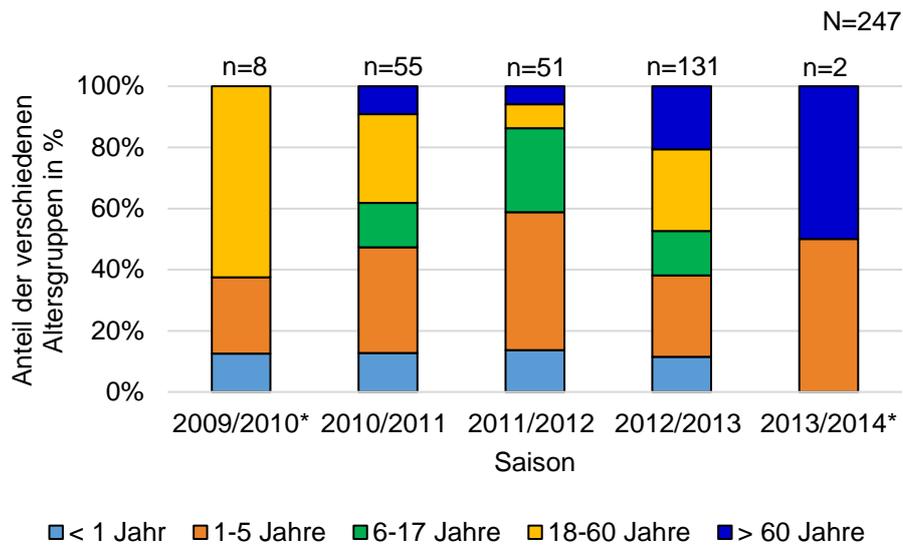
## Ergebnisse



**Abb. 8:** Verteilung der Influenza-assoziierten Hospitalisierungen nach Aufnahmemonat (N=247)

Betrachtet man die Anteile der IAH-Patienten in den unterschiedlichen Altersgruppen in den verschiedenen Saisons, so fällt auf, dass vor allem in der Saison 2011/2012 vergleichsweise weniger erwachsene Patienten hospitalisiert wurden. Im Alter von 18-60 Jahren wurden 4 (7,8 % von 51 IAH-Patienten in dieser Saison) Patienten und im Alter über 60 Jahren 3 (5,9 % von 51 IAH-Patienten in dieser Saison) Patienten hospitalisiert. Hingegen nimmt der Anteil der Patienten im Alter über 60 Jahren in der Saison 2012/2013 mit 27 (20,6 % von 131 IAH-Patienten in dieser Saison) Patienten stark zu (Abb. 9). Diese unterschiedliche Altersverteilung über die verschiedenen Erhebungssaisons gibt ein signifikantes Ergebnis (p-Wert: 0,009).

## Ergebnisse

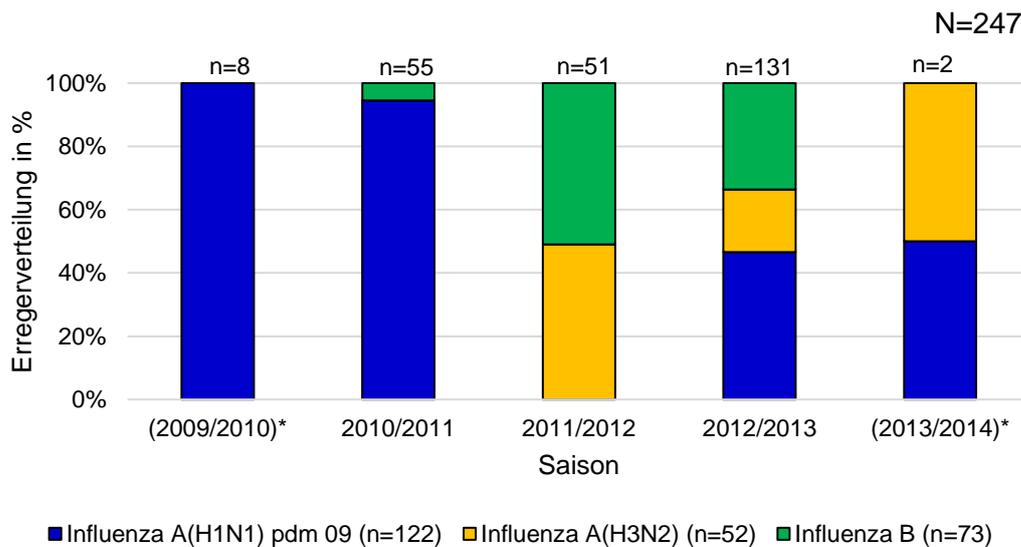


**Abb. 9:** Anteile der verschiedenen Altersgruppen an IAH-Patienten in den unterschiedlichen Saisons (\*die Saisons 2009/2010 und 2013/2014 sind nur teilweise erfasst)

### 4.1.3. Erregerverteilung

Insgesamt wurde bei den 247 Patienten in 122 (49,4 %) Fällen Influenza A(H1N1)pdm09, bei 52 (21,1 %) Patienten Influenza A(H3N2) und Influenza B bei 73 (29,6 %) Patienten nachgewiesen. Die Verteilung der nachgewiesenen Erreger war von Saison zu Saison sehr unterschiedlich. Bei den Patienten in der Saison 2009/2010 wurde nur der Erreger A(H1N1)pdm09 nachgewiesen. In der Saison 2010/2011 trat der Erreger A(H1N1)pdm09 in 52 (94,5 %) von insgesamt 55 Fällen sehr häufig auf. Influenza B wurde in nur 3 (5,5 %) Fällen nachgewiesen während Influenza A(H3N2) nicht auftrat. In der Saison 2011/2012 konnte Influenza A(H1N1)pdm09 in keinem einzigen Fall nachgewiesen werden, die Erreger A(H3N2) mit 25 (49,0 %) von insgesamt 51 Fällen und Influenza B mit 26 (51,0 %) Fällen traten hingegen nahezu gleich häufig auf. In der folgenden starken Saison 2012/2013 traten wiederum alle drei Erreger zu großen Anteilen auf: A(H1N1)pdm09 mit 61 (46,6 %) von insgesamt 131 Fällen, A(H3N2) mit 26 (19,8 %) Fällen und Influenza B mit 44 (33,6 %) Fällen. In der folgenden unvollständig erfassten Saison 2013/2014 wurde bei den beiden hospitalisierten Patienten je einmal Influenza A(H1N1)pdm09 und einmal Influenza A(H3N2) nachgewiesen (Abb. 10).

## Ergebnisse



**Abb. 10:** Nachgewiesene Erreger bei 247 Patienten mit Influenza-assoziiierter Hospitalisierung nach Saison  
(\*Saison 2009/2010 und Saison 2013/2014 nur teilweise erfasst)

### 4.1.4. Klinische Merkmale der Patienten

#### 4.1.4.1. *ICD-10-Diagnosen*

Insgesamt war bei den 247 Patienten in 207 (83,8 %) Fällen ein ICD-10-Code für Influenza als Hauptdiagnose vorhanden, in 40 (16,2 %) Fällen als Nebendiagnose bei relevanter Hauptdiagnose (Tab. 2).

Am häufigsten wurde der ICD-10-Code J09 (Grippe durch zoonotische oder pandemische nachgewiesene Influenzaviren) bei 125 (50,6 %) Fällen vergeben, bei 109 (44,1 %) Patienten als Haupt- und bei 16 (6,5 %) Patienten als Nebendiagnose. Ebenfalls häufig wurde der Code J10.0 (Grippe mit Pneumonie, saisonale Influenzaviren nachgewiesen) für 60 (24,3 %) Fälle vergeben, 48 (19,4 %) mal als Haupt- und 12 (4,9 %) mal als Nebendiagnose. Weiterhin wurde der Code J10.1 (Grippe mit sonstigen Manifestationen an den Atemwegen, saisonale Influenzaviren nachgewiesen) verwendet, insgesamt bei 59 (23,9 %) Patienten, in 48 (19,4 %) Fällen als Haupt- und in 11 (4,5 %) als Nebendiagnose. Die Codes J10.8 (Grippe mit sonstigen Manifestationen, saisonale Influenzaviren nachgewiesen) und J11.1 (Grippe mit sonstigen Manifestationen an den

## Ergebnisse

Atemwegen, Viren nicht nachgewiesen) wurden nur zweimal beziehungsweise einmal verwendet. Die Codes J11.0 (Grippe mit Pneumonie, Viren nicht nachgewiesen) und J11.8 (Grippe mit sonstigen Manifestationen, Viren nicht nachgewiesen) wurden nicht verwendet (Tab. 2).

**Tab. 2:** Häufigkeit der verschiedenen ICD-10-Codes für Influenza als Haupt- oder Nebendiagnose (N=247), Angabe in N (%), jeweils bezogen auf alle 247 Patienten

ICD-10-Codes für Influenza	Alle Influenzafälle		Influenza als HD		Influenza als ND	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
alle ICD-10-Codes	247	(100,0)	207	(83,8)	40	(16,2)
<i>J09</i>	125	(50,6)	109	(44,1)	16	(6,5)
<i>J10.0</i>	60	(24,3)	48	(19,4)	12	(4,9)
<i>J10.1</i>	59	(23,9)	48	(19,4)	11	(4,5)
<i>J10.8</i>	2	(0,8)	1	(0,4)	1	(0,4)
<i>J11.0</i>	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
<i>J11.1</i>	1	(0,4)	1	(0,4)	0	(0,0)
<i>J11.8</i>	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Stellte Influenza die Nebendiagnose dar, wurden folgende Hauptdiagnosen gestellt, die nach Arztbriefeinsicht als in Zusammenhang mit der Influenza stehend gewertet wurden oder aber es wurde die Influenza als eigentlicher Grund der Klinikeinweisung bei einer vorbestehenden Grunderkrankung angesehen (Tab. 3):

## Ergebnisse

**Tab. 3:** Gestellte ICD-10-Codes als Hauptdiagnose bei 40 Patienten mit IAH, mit Influenza als Nebendiagnose

ICD-Code	Bezeichnung	N	(%)
A08.0	Enteritis durch Rotaviren	1	(2,5)
A41.52	Sepsis durch Pseudomonas	1	(2,5)
A41.8	Sonstige näher bezeichnete Sepsis	4	(10,0)
B44.1	Sonstige Aspergillose der Lunge	1	(2,5)
B99	Sonstige und nicht näher bezeichnete Infektionskrankheiten	2	(5,0)
C34.8	Bösartige Neubildung des Bronchus und der Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	1	(2,5)
C81.1	Nodulär-sklerosierendes (klassisches) Hodgkin-Lymphom	1	(2,5)
C90.00	Multipl. Myelom	1	(2,5)
C91.10	Akute lymphatische Leukämie	1	(2,5)
C91.50	Adulte(s) T-Zell-Lymphom/Leukämie (HTLV-a-assoziiert)	1	(2,5)
E84.0	Zystische Fibrose mit Lungenmanifestation	2	(5,0)
G40.4	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	1	(2,5)
G41.2	Status epilepticus mit komplexfokalen Anfällen	1	(2,5)
I50.14	Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden in Ruhe, NYHA-Stadium IV	1	(2,5)
J04.2	Akute Laryngotracheitis	1	(2,5)
J15.4	Pneumonie durch sonstige Streptokokken	1	(2,5)
J20.5	Akute Bronchitis durch Respiratory-Syncytial-Viren	2	(5,0)
J20.6	Akute Bronchitis durch Rhinoviren	2	(5,0)
J21.0	Akute Bronchiolitis durch Respiratory-Syncytial-Viren	1	(2,5)
J44.02	Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege, FEV1 $\geq$ 50 % und $<$ 70 % des Sollwertes	1	(2,5)
J44.09	Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege, FEV1 nicht näher bezeichnet	2	(5,0)
J80	Atemnotsyndrom des Erwachsenen [ARDS]	4	(10,0)
L50.8	Sonstige Urtikaria	1	(2,5)
N10	Akute tubulointerstitielle Nephritis	1	(2,5)
O99.5	Krankheiten des Atmungssystems, die Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett komplizieren	3	(7,5)
S02.4	Fraktur des Jochbeins und des Oberkiefers*	1	(2,5)
T86.04	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, ausgeprägte Form	1	(2,5)
Gesamt		40	(100,0)

\*Ein Patient wurde ursprünglich wegen dieser Fraktur hospitalisiert, litt jedoch gleichzeitig an einer Influenza. In Folge entwickelte er so starke Komplikationen, dass er schließlich an der Influenzainfektion verstarb.

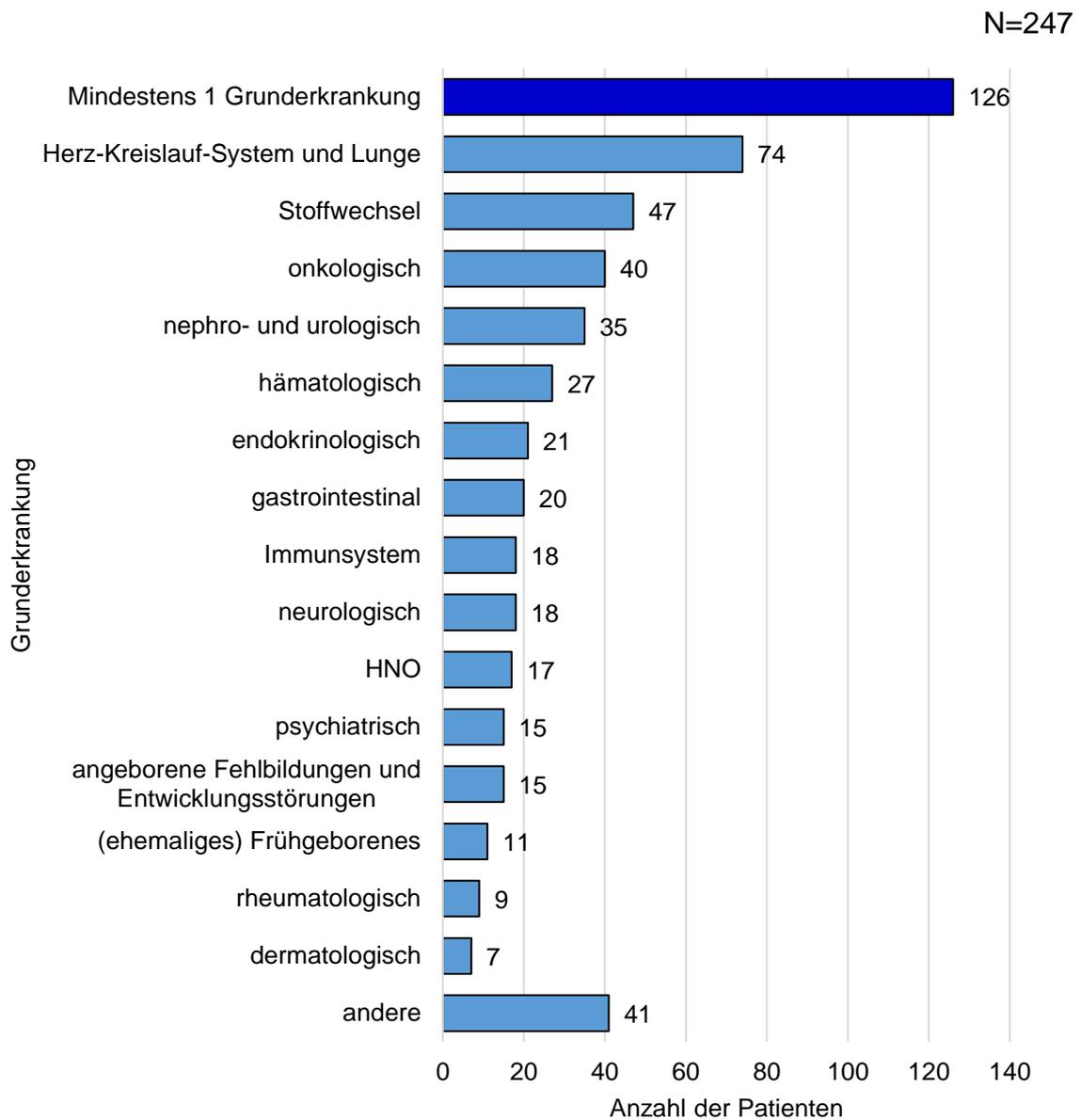
Bei den 247 Patienten mit IAH lagen insgesamt 374 verschiedene ICD-10-Diagnosen für Grunderkrankungen und 266 ICD-10-Codes für mögliche Komplikationen vor.

## Ergebnisse

### 4.1.4.2. Chronische Vorerkrankungen

Insgesamt lag bei 126 (51,0 %) Patienten mindestens eine chronische Grunderkrankung vor. Am häufigsten mit 74 (30,0 %) Fällen handelte es sich dabei um Herz-Kreislauf- oder Lungenerkrankungen. Ebenso lagen Stoffwechselerkrankungen in 47 (19,0 %) Fällen, onkologische Erkrankungen in 40 (16,2 %) Fällen und nephro- oder urologische Grunderkrankungen in 35 (14,2 %) Fällen vor. Seltener lagen hämatologische, endokrinologische, gastrointestinale, immunologische und neurologische Grunderkrankungen vor.

Des Weiteren traten Grunderkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs (HNO) auf, sowie psychiatrische Grunderkrankungen, angeborene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen sowie rheumatologische und dermatologische Grunderkrankungen. Zudem handelte es sich bei 11 (4,5 %) Fällen um (ehemalige) Frühgeborene (Abb. 11).



**Abb. 11:** Chronische Grunderkrankungen bei 247 Patienten mit IAH (Mehrfachnennung möglich)

Patienten mit zugrundeliegenden Vorerkrankungen waren mit im Median 47,0 (IQR: 9,8-63,0) Jahren signifikant älter (p-Wert: < 0,001) und bedurften einer signifikant längeren stationären Behandlung mit im Median 8,0 (IQR: 4,0-16,0) Tagen (p-Wert: < 0,001) als Patienten ohne Vorerkrankungen. Zudem bekamen sie signifikant häufiger eine antivirale Therapie (p-Wert: < 0,001) und wurden

## Ergebnisse

häufiger intensivstationär behandelt (p-Wert: < 0,001). Mit einer Ausnahme lag bei allen beatmungsbedürftigen Patienten und bei allen ECMO-pflichtigen Patienten eine Vorerkrankung vor. Ebenso lagen bei allen verstorbenen Patienten Grunderkrankungen vor (Tab. 4).

**Tab. 4:** Patientencharakteristika für 247 Patienten mit IAH, mit und ohne Vorerkrankungen, Angabe in N (%) oder Median (IQR)

Patienten- charakteristika	Alle Patienten (N=247), N (%) oder Median (IQR)	Patienten ohne Vorerkrankungen (N=121), N (%) oder Median (IQR)	Patienten mit mindestens einer Vorerkrankung (N=126), N (%) oder Median (IQR)	p-Wert*
männlich	148 (59,9)	73 (60,3)	75 (59,5)	1,000
Alter (in Jahren)	7,0 (2,0-49,0)	3,0 (1,0-5,0)	47,0 (9,8-63,0)	< 0,001
Aufenthaltsdauer (in Tagen)	4,0 (3,0-9,0)	3,0 (2,0-4,0)	8,0 (4,0-16,0)	< 0,001
antivirale Therapie	77 (31,2)	14 (11,6)	63 (50,0)	< 0,001
intensivstationäre Behandlung	43 (17,4)	2 (1,7)	41 (32,5)	< 0,001
Beatmungs- therapie	38 (15,4)	1 (0,8)	37 (29,4)	< 0,001
ECMO-Therapie	12 (4,9)	0 (0,0)	12 (9,5)	< 0,001
Todesfälle	16 (6,5)	0 (0,0)	16 (12,7)	< 0,001

\*exakter Test nach Fisher oder Mann-Whitney-U-Test

Im Vergleich der drei nachgewiesenen Erreger wird deutlich, dass der Anteil von Patienten mit einer Grunderkrankung bei Patienten mit Influenza A(H1N1)pdm09 höher war (mit 72 (59,0 %) von 122 Fällen mit diesem Erreger) als bei den anderen Erregern: Grunderkrankungen lagen bei 21 (40,4 %) von 52 Influenza A(H3N2)-Erkrankungen und bei 33 (45,2 %) von 73 Influenza B-Erkrankungen vor (p-Wert 0,039). Signifikante Ergebnisse wurden bei Grunderkrankungen des Stoffwechsels, nephro- und urologischen, hämatologischen und gastrointestinalen Vorerkrankungen sowie Grunderkrankungen des HNO-Bereiches beobachtet, mit zumeist jeweils mehr Nachweisen des Erregers A(H1N1)pdm09 als die Erreger A(H3N2) und Influenza B (Tab. 5).

## Ergebnisse

**Tab. 5:** Grunderkrankungen bei 126 Patienten mit IAH, stratifiziert nach Erreger(sub)typ, Angabe in N (%) (Mehrfachnennung möglich)

Grunderkrankung	Alle Influenza-typen (N=247)		Influenza A(H1N1) pdm09 (N=122)		Influenza A(H3N2) (N=52)		Influenza B (N=73)		p-Wert*
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
mindestens 1 Grunderkrankung	126	(51,0)	72	(59,0)	21	(40,4)	33	(45,2)	0,039
Herz-Kreislauf-System und Lunge	74	(30,0)	44	(36,1)	15	(28,8)	15	(20,5)	0,071
Stoffwechsel	47	(19,0)	31	(25,4)	8	(15,4)	8	(11,0)	0,034
onkologisch	40	(16,2)	23	(18,9)	6	(11,5)	11	(15,1)	0,464
nephro- und urologisch	35	(14,2)	20	(16,4)	11	(21,2)	4	(5,5)	0,029
hämatologisch	27	(10,9)	20	(16,4)	0	(0,0)	7	(9,6)	0,006
endokrinologisch	21	(8,5)	12	(9,8)	7	(13,5)	2	(2,7)	0,080
gastrointestinal	20	(8,1)	16	(13,1)	2	(3,8)	2	(2,7)	0,017
Immunsystem	18	(7,3)	11	(9,0)	1	(1,9)	6	(8,2)	0,241
neurologisch	18	(7,3)	8	(6,6)	5	(9,6)	5	(6,8)	0,766
HNO	17	(6,9)	13	(10,7)	0	(0,0)	4	(5,5)	0,034
psychiatrisch	15	(6,1)	9	(7,4)	4	(7,7)	2	(2,7)	0,363
angeborene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen	15	(6,1)	5	(4,1)	4	(26,7)	6	(8,2)	0,436
(ehemaliges) Frühgeborenes	11	(4,5)	4	(3,3)	2	(3,8)	5	(6,8)	0,490
rheumatologisch	9	(3,6)	5	(4,1)	2	(3,8)	2	(2,7)	0,883
dermatologisch	7	(2,8)	5	(4,1)	1	(1,9)	1	(1,4)	0,488
andere	41	(16,6)	22	(18,0)	10	(19,2)	9	(12,3)	0,496

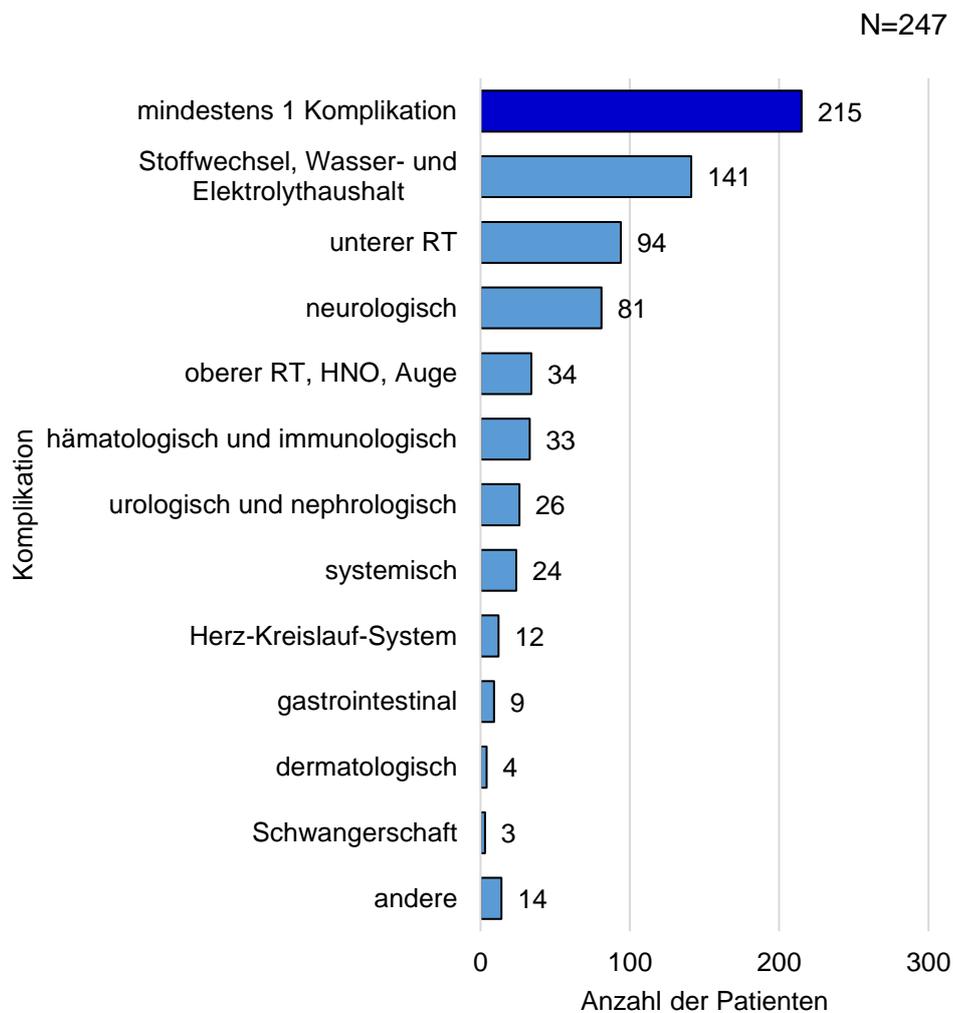
\*Chi-Quadrat-Test

### 4.1.4.3. Komplikationen

Eine Komplikation trat bei insgesamt 215 (87,0 %) Patienten auf. Am häufigsten kam es in 141 (57,1 %) Fällen zu einer akuten Stoffwechsellentgleisung oder zu einer Störung des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Bei 94 (38,1 %) Patienten traten Komplikationen des unteren Respirationstraktes (RT) auf. Neurologische Komplikationen wurden bei 81 (32,8 %) Patienten beobachtet. Zudem traten Komplikationen des oberen Respirationstraktes, des HNO-Bereiches und der Augen, hämatologische und immunologische Komplikationen, nephro- und

## Ergebnisse

urologische Komplikationen sowie systemische Komplikationen auf. Seltener kam es zu Komplikationen des Herz-Kreislaufsystems, zu gastrointestinalen und dermatologischen Komplikationen sowie zu Komplikationen im Rahmen einer Schwangerschaft (Abb. 12).



**Abb. 12:** Aufgetretene Komplikationen bei 247 Patienten mit IAH (Mehrfachnennung möglich)

Betrachtet man die unterschiedlichen Erreger, bei deren Nachweis es zu Komplikationen im Krankheitsverlauf kam, so führten bei diesem Patientenkollektiv alle drei Erreger häufig zu Komplikationen im Krankheitsverlauf: Influenza A(H1N1)pdm09 in 103 (84,4 % von 122) Fällen,

## Ergebnisse

Influenza A(H3N2) in 46 (88,5 % von 52) Fällen und Influenza B in 66 (90,4 % von 73) Fällen. Signifikant unterschiedliche Ergebnisse ergaben sich für Komplikationen des unteren Respirationstraktes, für nephro- und urologische Komplikationen sowie systemische Komplikationen, die bei einem Erregernachweis von A(H1N1)pdm09 häufiger auftraten. Neurologische Komplikationen traten hingegen signifikant häufiger bei Nachweis des Erregers Influenza A(H3N2) auf (Tab. 6).

**Tab. 6:** Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen nach Erreger(sub)typ bei 247 Patienten mit IAH, Angabe in N (%), Mehrfachnennung möglich

Komplikation	Alle Erreger (N=247)		Influenza A(H1N1) pdm09 (N=122)		Influenza A(H3N2) (N=52)		Influenza B (N=73)		p-Wert*
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
mindestens 1 Komplikation	215	(87,0)	103	(84,4)	46	(88,5)	66	(90,4)	0,457
Stoffwechsel, Wasser- und Elektrolythaushalt	141	(57,1)	66	(54,1)	32	(61,5)	43	(58,9)	0,618
unterer RT	94	(38,1)	59	(48,4)	15	(28,8)	20	(27,4)	0,004
neurologisch	81	(32,8)	33	(27,0)	25	(48,1)	23	(31,5)	0,025
oberer RT, HNO, Auge	34	(13,8)	16	(13,1)	6	(11,5)	12	(16,4)	0,705
hämatologisch und immunologisch	33	(13,4)	20	(16,4)	3	(5,8)	10	(13,7)	0,168
urologisch und nephrologisch	26	(10,5)	21	(17,2)	2	(3,8)	3	(4,1)	0,003
systemisch	24	(9,7)	22	(18,0)	1	(1,9)	1	(1,4)	< 0,001
Herz-Kreislaufsystem	12	(4,9)	8	(6,6)	3	(5,8)	1	(1,4)	0,249
gastrointestinal	9	(3,6)	6	(4,9)	0	(0,0)	3	(4,1)	0,276
dermatologisch	4	(1,6)	2	(1,6)	0	(0,0)	2	(2,7)	0,489
Schwangerschaft	3	(1,2)	3	(2,5)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,211
andere	14	(5,7)	10	(8,2)	1	(1,9)	3	(4,1)	0,207

\*Chi-Quadrat-Test

## Ergebnisse

### 4.1.4.4. Koinfektionen

Zusätzlich zu den Influenzaviren wurden in einigen Fällen noch andere Erreger nachgewiesen.

Laut Arztbrief und Labornachweisen wurde bei insgesamt 49 (19,8 %) Patienten ein zusätzlicher Erreger nachgewiesen, wobei bei einigen Patienten mehrere unterschiedliche Erreger vorlagen. Am häufigsten lagen virale Koinfektionen vor. In 10 (4,0 %) Fällen Infektionen mit dem Respiratory-Syncytial-Virus (RSV), in 8 (3,2 %) Fällen mit Adenovirus und in 7 (2,8 %) Fällen mit Bocavirus. Bakterielle Erreger konnten in 6 (2,4 %) Fällen nachgewiesen werden und in einem Fall (0,4 %) wurde zusätzlich ein Pilz, *Aspergillus nidulans*, nachgewiesen.

### 4.1.4.5. Therapie

Insgesamt erhielten 77 (31,2 %) Patienten eine spezifische antivirale Therapie. 76 (30,8 %) Patienten erhielten den Neuraminidaseinhibitor Oseltamivir, 1 (0,4 %) Patient erhielt Zanamivir.

Die 77 (31,2 %) Patienten, die mit einer spezifischen antiviralen Therapie behandelt wurden, waren im Median mit 50,0 (IQR: 26,0-60,5) Jahren signifikant älter als die Patienten ohne antivirale Therapie. Diese 77 Patienten hatten mit 63 (81,8 %) Fällen häufiger eine bestehende Vorerkrankung und bedurften häufiger mit 31 (40,3 %) Fällen einer intensivstationären Behandlung. Zudem war die Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant länger bei diesen Patienten mit im Median 11,0 (IQR: 5,0-18,5) Tagen als bei Patienten ohne diese spezifische Therapie. Unter diesen Patienten befanden sich 30 (39,0 %), die beatmet werden mussten, 11 (14,3 %) benötigten eine ECMO-Therapie, 14 (18,2 %) verstarben im Laufe ihres Klinikaufenthaltes. All diese Ergebnisse sind signifikant (p-Werte: <0,001) und zeigen einen schwereren bis sehr schweren Krankheitsverlauf bei den Patienten, die eine antivirale Therapie erhielten (Tab. 7).

## Ergebnisse

**Tab. 7:** Klinische Charakteristika der IAH-Patienten mit antiviraler Therapie im Vergleich zu Patienten ohne antivirale Therapie (N=247)

Patientencharakteristika	antivirale Therapie erhalten (N=77), N (%) oder Median (IQR)		keine antivirale Therapie erhalten (N=170), N (%) oder Median (IQR)		p-Wert*
männlich	50	(64,9)	98	(57,6)	0,327
Alter (Jahre)	50,0	(26,0-60,5)	4,0	(2,0-9,0)	< 0,001
bestehende Vorerkrankungen	63	(81,8)	63	(37,1)	< 0,001
aufgetretene Komplikationen	70	(90,9)	145	(85,3)	0,306
Aufenthaltsdauer (Tage)	11,0	(5,0-18,5)	3,0	(2,0-5,0)	< 0,001
intensivstationäre Behandlung	31	(40,3)	12	(7,1)	< 0,001
Beatmungstherapie	30	(39,0)	8	(4,7)	< 0,001
ECMO-Therapie	11	(14,3)	1	(0,6)	< 0,001
Todesfälle	14	(18,2)	2	(1,2)	< 0,001

\*Exakter Test nach Fisher oder Mann-Whitney-U-Test

Bei 43 (17,4 %) der 247 Patienten wurde eine intensivmedizinische Behandlung durchgeführt. Diese Patienten waren im Median mit 53,0 (IQR: 39,0-61,0) Jahren deutlich älter und litten häufiger, in 41 (95,3 %) Fällen, unter einer chronischen Vorerkrankung. Es kam bei all diesen Patienten zu mindestens einer Komplikation und die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug im Median 16,0 (IQR: 11,0-30,0) Tage, was signifikant länger war, als bei Patienten ohne intensivstationäre Behandlung. Zudem erfolgte bei 37 (86,0 %) Patienten eine Beatmungstherapie, 12 (27,9 %) benötigten eine ECMO-Therapie und 15 (34,9 %) Patienten verstarben (p-Werte: < 0,001) (Tab. 8).

## Ergebnisse

**Tab. 8:** Klinische Charakteristika der IAH-Patienten mit intensivstationärer Behandlung im Vergleich zu Patienten ohne intensivstationäre Behandlung (N=247)

Patientencharakteristika	Patienten mit intensivstationärer Behandlung (N=43), N (%) oder Median (IQR)		Patienten ohne intensivstationäre Behandlung (N=204), N (%) oder Median (IQR)		p-Wert*
männlich	23	(53,5)	125	(61,3)	0,393
Alter (Jahre)	53,0	(39,0-61,0)	5,0	(2,0-26,8)	< 0,001
bestehende Vorerkrankungen	41	(95,3)	85	(41,7)	< 0,001
aufgetretene Komplikationen	43	(100,0)	172	(84,3)	0 002
Aufenthaltsdauer (Tage)	16,0	(11,0-30,0)	4,0	(2,0-6,0)	< 0,001
Beatmungstherapie	37	(86,0)	1	(0,5)	< 0,001
ECMO-Therapie	12	(27,9)	0	(0,0)	< 0,001
Todesfälle	15	(34,9)	1	(0,5)	< 0,001

\*Exakter Test nach Fisher oder Mann-Whitney-U-Test

### 4.1.4.6. Outcome

Insgesamt verstarben 16 (6,5 %) der 247 Patienten im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes. Diese waren im Median 57 (IQR: 46,3-62,5) Jahre alt; der Altersbereich lag zwischen 39 und 73 Jahren. Diese Patienten wurden im Median für 12,5 (IQR: 9,5-22,5) Tage stationär behandelt. Bei allen verstorbenen Patienten lag mindestens eine chronische Vorerkrankung vor, am häufigsten lag eine Immunsuppression vor. 14 (87,5 %) dieser 16 Patienten erhielten eine antivirale Therapie. 15 (93,8 %) Patienten wurden auf der Intensivstation behandelt, 14 (87,5 %) erhielten eine Beatmungstherapie, 5 (31,3 %) Patienten erhielten eine ECMO-Therapie. Die häufigste Komplikation war eine Pneumonie, die als häufigste Todesursache zu einer Sepsis mit Multiorganversagen führte (Eine tabellarische Fallbeschreibung der Todesfälle befindet sich im Anhang).

## **4.2. Influenza-assoziierte Hospitalisierungen in den verschiedenen Altersgruppen**

Im Folgenden werden die 247 IAH-Patienten in verschiedenen Altersgruppen unterteilt und pro Altersgruppe analysiert: < 1 Jahr (Säuglinge), 1-5 Jahre (Kleinkinder), 6-17 Jahre (Schulkinder und Jugendliche), 18-60 Jahre (Erwachsene bis 60 Jahre) und > 60 Jahre (Erwachsene über 60 Jahre).

### **4.2.1. Influenza bei Säuglingen**

Insgesamt waren 30 (12,1 %) von 247 Patienten bei Aufnahme jünger als ein Jahr.

#### ***4.2.1.1. Basischarakteristika der Patienten***

Die Patienten waren im Median 217 (IQR: 141-293) Tage alt (7,2 Monate). 21 (70,0 %) von 30 Patienten waren männlich. Im Median mussten die Säuglinge 4,0 (IQR: 2,8-4,3) Tage stationär behandelt werden (Tab. 9).

**Tab. 9:** Basischarakteristika der 30 IAH-Patienten < 1 Jahr, Angabe in N (%) oder Median (IQR)

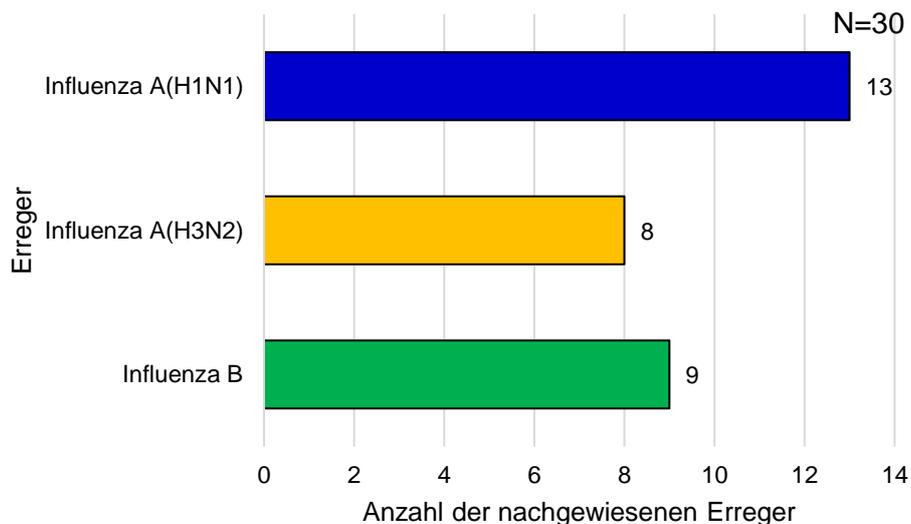
Basischarakteristika der Patienten	alle Patienten < 1 Jahr (N=30), N (%) oder Median (IQR)	
Alter (Tage)	217	(141-293)
männlich	21	(70,0)
Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)	4,0	(2,8-4,3)

## Ergebnisse

Zu Beginn des Jahres 2010 war 1 (12,5 % von 8 Patienten insgesamt in der Saison 2009/2010) Patient dieser Altersgruppe in stationärer Behandlung. In der Saison 2010/2011 stellten Patienten dieser Altersgruppe einen Anteil von 12,7 % (n=7), in der Saison 2011/2012 einen Anteil von 13,7 % (n=7) der Patienten mit IAH. In der Saison 2012/2013 wurden 15 (11,5 % der 131 Patienten mit IAH in dieser Saison) Patienten dieser Altersgruppe behandelt. Ende des Jahres 2013 wurde kein Säugling hospitalisiert.

### 4.2.1.2. Erregerverteilung

Am häufigsten wurde in dieser Altersgruppe der Erreger A(H1N1)pdm09 in 13 (43,3 %) Fällen nachgewiesen. Influenza B wurde 9 (30,0 %) mal und Influenza A(H3N2) wurde 8 (26,7 %) mal nachgewiesen (Abb. 13).

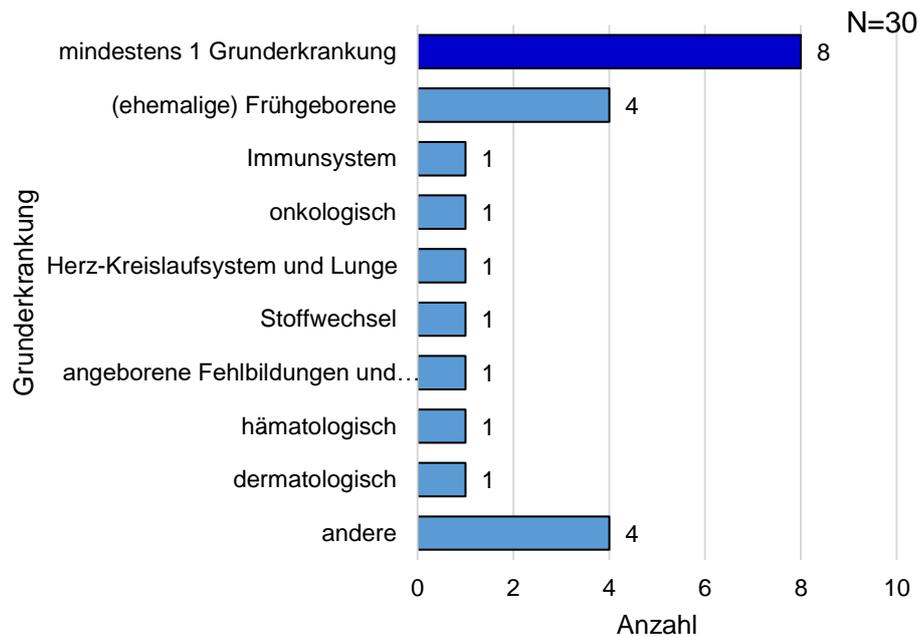


**Abb. 13:** Nachgewiesene Erreger bei 30 IAH-Patienten in der Altersgruppe der < 1-Jährigen

## Ergebnisse

### 4.2.1.3. Vorerkrankungen

Insgesamt lag bei 8 (26,7 %) von 30 Säuglingen mindestens eine Grunderkrankung vor. Am häufigsten handelte es sich mit 4 (13,3 %) Fällen um (ehemalige) Frühgeborene (Abb. 14).



**Abb. 14:** Chronische Grunderkrankungen bei 30 Säuglingen mit IAH (Mehrfachnennung möglich)

Die 8 (26,7 % von 30) Säuglinge mit Grunderkrankungen waren im Median mit 264 (IQR: 146-326) Tagen (8,8 Monate) älter als die 22 Säuglinge ohne Grunderkrankungen, was statistisch jedoch kein signifikantes Ergebnis ergab (p-Wert: 0,373) (Tab. 10).

## Ergebnisse

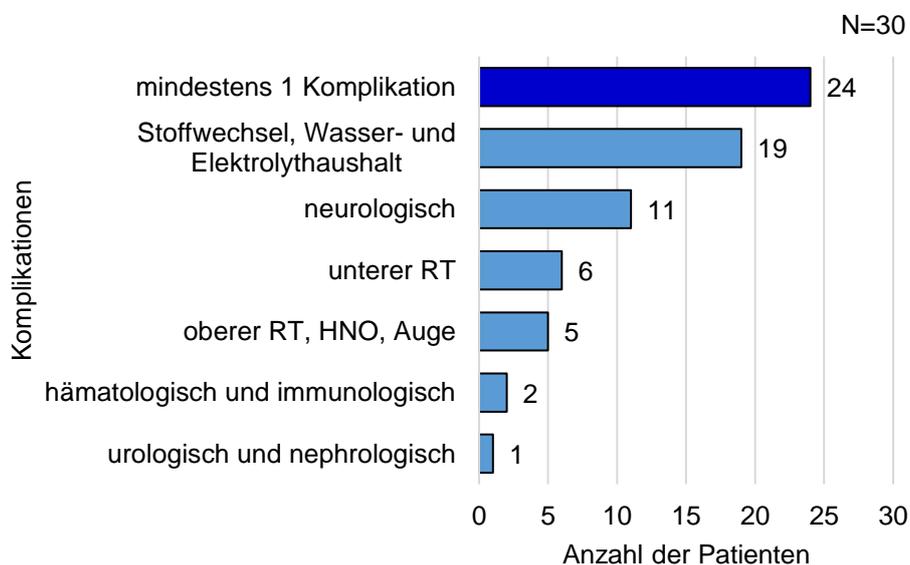
**Tab. 10:** Patientencharakteristika der 30 Säuglinge mit IAH mit und ohne Vorerkrankungen

Patientencharakteristika	Patienten mit mindestens einer Vorerkrankung (N=8), N (%) oder Median (IQR)		Patienten ohne Vorerkrankungen (N=22), N (%) oder Median (IQR)		p-Wert*
	N	(%)	N	(%)	
männlich	6	(75,0)	15	(68,2)	1,000
Alter (Tage)	264	(171-312)	204	(120-289)	0,393
Aufenthaltsdauer (Tage)	4,0	(3,0-4,0)	3,5	(2,0-5,0)	0,836
antivirale Therapie	1	(12,5)	0	(0,0)	0,267
intensivstationäre Behandlung	1	(12,5)	0	(0,0)	0,267

\*Exakter Test nach Fisher oder Mann-Whitney-U-Test

### 4.2.1.4. Komplikationen

Insgesamt ist bei 24 (80,0 % von 30) Säuglingen mindestens eine Komplikation aufgetreten. Am häufigsten kam es in 19 (63,3 %) Fällen zu Störungen des Stoffwechsels, des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Bei 11 (36,7 %) Patienten traten neurologische Komplikationen auf (Abb. 15).



**Abb. 15:** Aufgetretene Komplikationen bei 30 Patienten mit IAH im Alter < 1 Jahr (Mehrfachnennung möglich)

## Ergebnisse

**Tab. 11:** Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen bei IAH-Patienten <1 Jahr nach Erreger (N=30), Angabe in N (%), Mehrfachnennung möglich

Komplikation	Alle Erreger (N=30)		Influenza A(H1N1) pdm09 (N=13)		Influenza A(H3N2) (N=8)		Influenza B (N=9)		p-Wert*
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
mindestens 1 Komplikation	24	(80,0)	10	(76,9)	7	(87,5)	7	(77,8)	0,825
Stoffwechsel, Wasser- und Elektrolythaushalt	19	(63,3)	7	(53,8)	7	(87,5)	5	(55,6)	0,253
neurologisch	11	(36,7)	4	(30,8)	3	(37,5)	4	(44,4)	0,806
unterer RT	6	(20,0)	2	(15,4)	4	(50,0)	0	(0,0)	0,031
oberer RT, HNO, Auge	5	(16,7)	4	(30,8)	0	(0,0)	1	(11,1)	0,160
hämatologisch und immunologisch	2	(6,7)	2	(15,4)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,246
urologisch und nephrologisch	1	(3,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(11,1)	0,299

\*Chi-Quadrat-Test

Zwischen den verschiedenen Erregern gibt es in dieser Altersgruppe hinsichtlich der Häufigkeit von Komplikationen insgesamt keinen signifikanten Unterschied. Jedoch kamen Komplikationen des unteren Respirationstraktes signifikant häufiger bei Influenza A(H3N2) vor als bei den anderen Erregern (p-Wert: 0,031) (Tab. 11).

### 4.2.1.5. Therapie

In der Altersgruppe der Säuglinge erhielt eines (3,3 %) der 30 Kinder eine spezifische antivirale Therapie mit Oseltamivir. Dieser Säugling war bei Aufnahme 320 Tage alt (10,7 Monate), wurde in der Saison 2012/2013 hospitalisiert und war mit dem Erreger Influenza B infiziert. Zudem kam es zu einer Koinfektion mit dem Respiratory-Syncytial-Virus (RSV). Es lag eine onkologische Grunderkrankung vor und das Kind war immunsupprimiert. Das Kind wurde für drei Tage stationär behandelt, eine intensivmedizinische Behandlung wurde nicht durchgeführt.

## Ergebnisse

1 (3,3 %) anderes Kind bedurfte einer intensivstationären Behandlung. Dieser Säugling war bei Aufnahme 357 Tage alt (11,9 Monate) und war in der Saison 2012/2013 mit dem Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 infiziert. Zudem lag eine Koinfektion mit RSV vor. Das Kind hatte eine chronische Vorerkrankung des Herz-Kreislauf-Systems und der Lunge, es erhielt keine spezifische antivirale Therapie. Nach vier Tagen Behandlungsdauer konnte das Kind entlassen werden.

### 4.2.1.6. Outcome

Innerhalb der Gruppe dieser 30 (100 %) Säuglinge traten keine Todesfälle auf.

### 4.2.2. Influenza bei Kleinkindern

Es wurden in den erfassten Jahren 80 (32,4 %) von 247 Kinder im Alter zwischen 1 und 5 Jahren, die aufgrund einer Influenzaerkrankung hospitalisiert wurden, in die Studie eingeschlossen.

#### 4.2.2.1. Basischarakteristika der Patienten

Die Kleinkinder waren im Median 3,0 (IQR: 2,0-4,0) Jahre alt. 45 (56,3 %) Kinder waren männlich und ihre Aufenthaltsdauer lag im Median bei 3,0 (IQR: 2,0-4,0) Tagen (Tab. 12).

**Tab. 12:** Basischarakteristika der 80 Patienten mit IAH im Alter 1-5 Jahre, Angabe in N (%) oder Median (IQR)

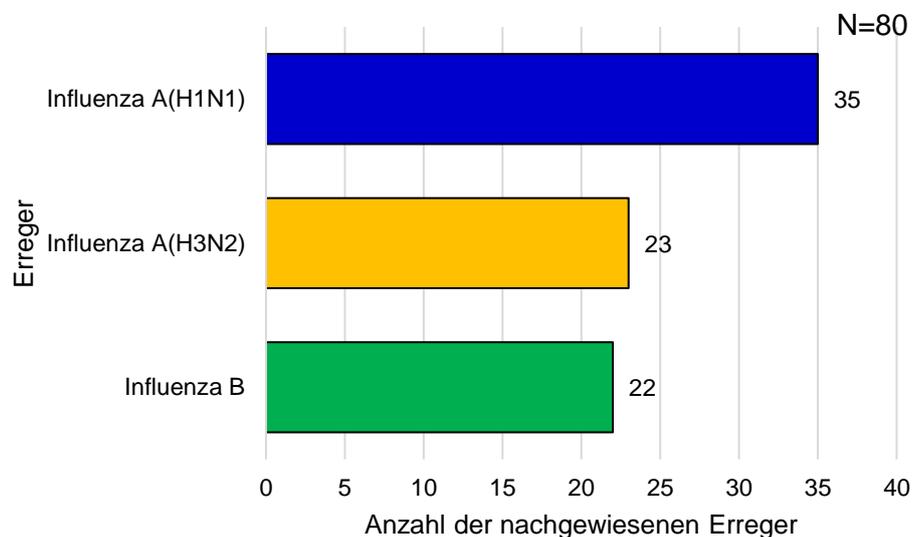
Basischarakteristika der Patienten	Alle Patienten im Alter 1-5 Jahre (N=80), N (%) oder Median (IQR)	
Alter (Jahre)	3,0	(2,0-4,0)
männlich	45	(56,3)
Aufenthaltsdauer (Tage)	3,0	(2,0-4,0)

## Ergebnisse

In der Saison 2010/2011 stellten die Kleinkinder mit 19 (34,5 % aller Patienten mit IAH in dieser Saison) den größten Anteil der hospitalisierten Patienten dieser Saison. Ebenso war dies in der Saison 2011/2012 mit 23 (45,1 % der Fälle dieser Saison) Patienten der Fall. In der Saison 2012/2013 wurden sowohl Kinder dieser Altersgruppe als auch Erwachsene zwischen 18-60 Jahre in 35 (26,7 % aller in dieser Saison hospitalisierten Patienten) Fällen hospitalisiert. 2 (25,0 % der Patienten dieser Saison) Patienten wurden zu Beginn des Jahres 2010 und 1 (50,0 % der Fälle dieser Saison) Patient wurde Ende 2013 stationär aufgenommen.

### 4.2.2.2. Erregerverteilung

Am häufigsten wurde bei diesen Kindern der Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen (n=35 (43,8 %)). Die anderen beiden Influenzaerreger wurden mit 23 (28,8 %) Fällen bei Influenza A(H3N2) und 22 (27,5 %) Fällen bei Influenza B etwas seltener nachgewiesen (Abb. 16).

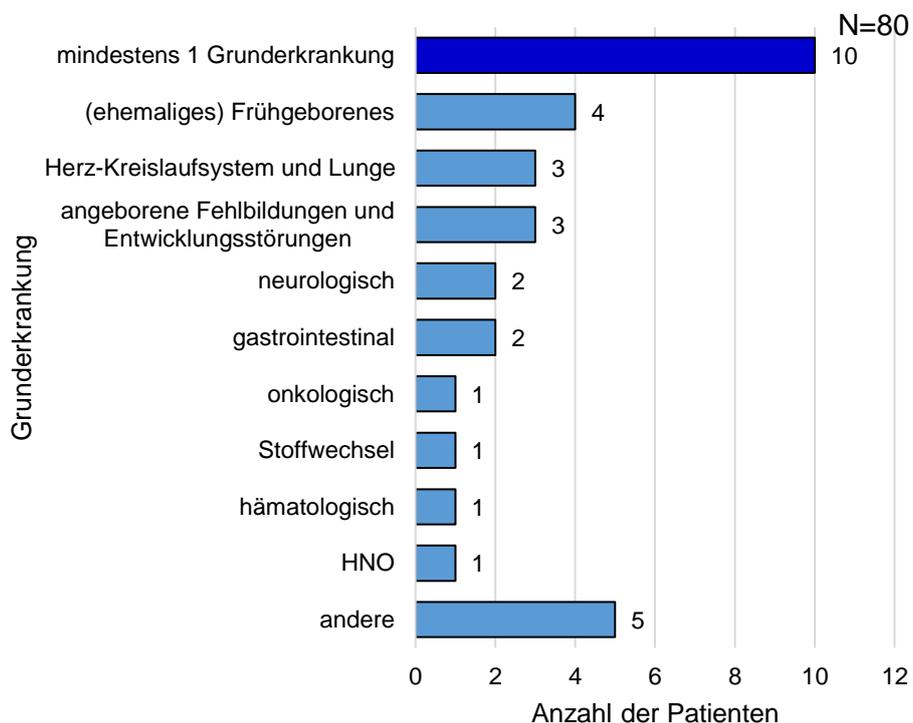


**Abb. 16:** Nachgewiesene Erreger bei 80 Kindern mit IAH im Alter 1-5 Jahre

## Ergebnisse

### 4.2.2.3. Vorerkrankungen

Von den 80 Kindern bestand bei 10 (12,5 %) Kindern mindestens eine chronische Vorerkrankung. Am häufigsten handelte es sich bei 4 (5,0 %) Kindern um ehemalige Frühgeborene. In jeweils 3 (3,8 %) Fällen handelte es sich um eine Vorerkrankung des Herz-Kreislauf-Systems und der Lunge sowie um angeborene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen (Abb. 17).



**Abb. 17:** Chronische Grunderkrankungen bei 80 Kindern mit IAH im Alter 1-5 Jahre (Mehrfachnennung möglich)

Die Kinder in dieser Altersgruppe mit einer zugrundeliegenden Vorerkrankung waren im Median mit 4,0 (IQR: 2,8-11,3) Tagen etwas länger in der Klinik als Kinder ohne Vorerkrankungen. Von den 10 Kindern mit Vorerkrankungen erhielt 1 (10,0 %) Kind eine antivirale Therapie und 1 (10,0 %) Kind musste intensivstationär behandelt werden. Unter den 70 Kindern ohne Vorerkrankungen erhielten 6 (8,6 %) eine antivirale Therapie und kein Kind bedurfte einer Behandlung auf der Intensivstation (Tab. 13).

## Ergebnisse

**Tab. 13:** Vergleich der Patientencharakteristika von Kleinkindern (1-5 Jahre) mit IAH mit und ohne Vorerkrankungen (N=80)

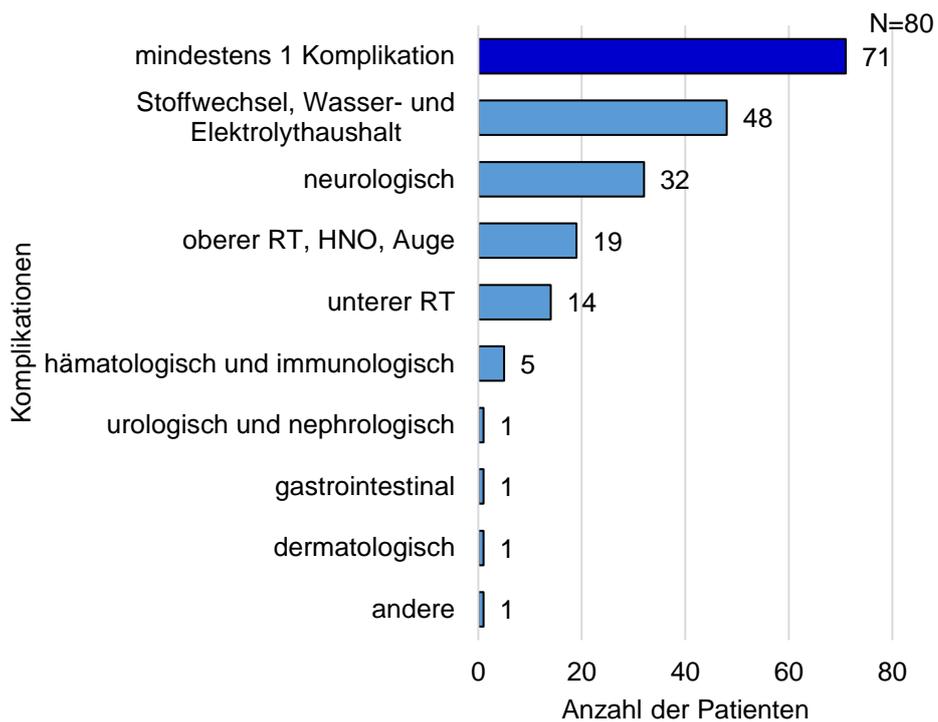
Patientencharakteristika	Patienten mit mindestens einer Vorerkrankung (N=10), N (%) oder Median (IQR)		Patienten ohne Vorerkrankungen (N=70), N (%) oder Median (IQR)		p-Wert*
männlich	4	(40,0)	41	(58,6)	0,320
Alter (Jahre)	3,5	(2,0-4,0)	3,0	(2,0-4,0)	0,268
Aufenthaltsdauer (Tage)	4,0	(2,8-11,3)	3,0	(2,0-4,0)	0,023
antivirale Therapie	1	(10,0)	6	(8,6)	1,000
intensivstationäre Behandlung	1	(10,0)	0	(0,0)	0,125

\*Exakter Test nach Fisher oder Mann-Whitney-U-Test

### 4.2.2.4. *Komplikationen*

In der Altersgruppe der 1-5 Jahre alten Kinder trat bei insgesamt 71 (88,8 %) Kindern mindestens eine Komplikation auf (Abb. 18). Am häufigsten kam es in 48 (60,0 %) Fällen zu Störungen des Stoffwechsels, des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Häufig waren zudem neurologische Komplikationen (n=32 (40,0 %)) sowie Komplikationen des oberen Respirationstraktes, des HNO-Bereiches und der Augen (n=19 (23,8 %)) sowie in 14 (17,5 %) Fällen des unteren Respirationstraktes (Abb. 18).

## Ergebnisse



**Abb. 18:** Aufgetretenen Komplikationen bei 80 Kindern mit IAH im Alter 1-5 Jahre, (Mehrfachnennung möglich)

Die Verteilung der Komplikationen in dieser Altersgruppe über die unterschiedlichen Virus(sub)typen war nicht signifikant unterschiedlich. Auch zwischen den einzelnen Komplikationen gab es keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Erreger (Tab. 14).

## Ergebnisse

**Tab. 14:** Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen nach Erreger (N=80) bei IAH-Patienten im Alter 1-5 Jahre, Angabe in N (%), Mehrfachnennung möglich

Komplikation	Alle Erreger (N=80)		Influenza A(H1N1) pdm09 (N=35)		Influenza A(H3N2) (N=23)		Influenza B (N=22)		p-Wert*
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
mindestens 1 Komplikation	71	(88,8)	30	(85,7)	21	(91,3)	20	(90,9)	0,750
Stoffwechsel, Wasser- und Elektrolythaushalt	48	(60,0)	19	(54,3)	13	(56,5)	16	(72,7)	0,354
neurologisch	32	(40,0)	12	(34,3)	13	(56,5)	7	(31,8)	0,157
oberer RT, HNO, Auge	19	(23,8)	7	(20,0)	4	(17,4)	8	(36,4)	0,257
unterer RT	14	(17,5)	7	(20,0)	4	(17,4)	3	(13,6)	0,827
hämatologisch und immunologisch	5	(6,3)	3	(8,6)	0	(0,0)	2	(9,1)	0,340
urologisch und nephrologisch	1	(1,3)	0	(0,0)	1	(4,3)	0	(0,0)	0,285
gastrointestinal	1	(1,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(4,5)	0,263
dermatologisch	1	(1,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(4,5)	0,263
andere	1	(1,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(4,5)	0,263

\*Chi-Quadrat-Test

### 4.2.2.5. Therapie

Ein Kind in dieser Altersgruppe erhielt eine antivirale Therapie mit Oseltamivir. Dieses Kind wurde in der Saison 2012/2013 hospitalisiert und war zu diesem Zeitpunkt 2 Jahre alt. Es handelte sich um ein ehemaliges Frühgeborenes von 36+0 Schwangerschaftswochen mit einer Grunderkrankung des Herz-Kreislauf-Systems. Es wurde der Erreger Influenza A(H3N2) nachgewiesen und es entwickelte sich eine Komplikation des oberen Respirationstraktes, des HNO-Bereiches und der Augen. Das Kind war für 53 Tage in stationärer Behandlung. Ein anderes Kind musste intensivstationär behandelt werden. Dieses ebenfalls 2-jährige Kind wurde in der Saison 2010/2011 stationär mit einem Status epilepticus aufgenommen. Es konnte der Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen werden. Dieses Kind war ein ehemaliges Frühgeborenes von 30+6 Schwangerschaftswochen und hatte eine onkologische Grunderkrankung.

## Ergebnisse

Es entwickelte zusätzlich zu der neurologischen Komplikation noch Komplikationen des unteren Respirationstraktes sowie hämatologische Komplikationen. Es verblieb für 11 Tage in der Klinik.

### 4.2.2.6. Outcome

In der Gruppe der Kleinkinder mit IAH kam es zu keinen Todesfällen.

### 4.2.3. Influenza bei Schulkindern und Jugendlichen

41 (16,6 %) der hospitalisierten Patienten waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Universitätsklinikum zwischen 6 und 17 Jahre alt.

#### 4.2.3.1. Basischarakteristika der Patienten

Die 41 Patienten in dieser Altersgruppe waren im Median 9,0 (IQR: 7,0-10,5) Jahre alt. 27 (65,9 %) Kinder waren männlich und im Median waren sie für 3,0 (IQR: 2,0-4,5) Tage hospitalisiert (Tab. 15).

**Tab. 15:** Basischarakteristika der 41 Patienten mit IAH im Alter 6-17 Jahre, Angabe in N (%) oder Median (IQR)

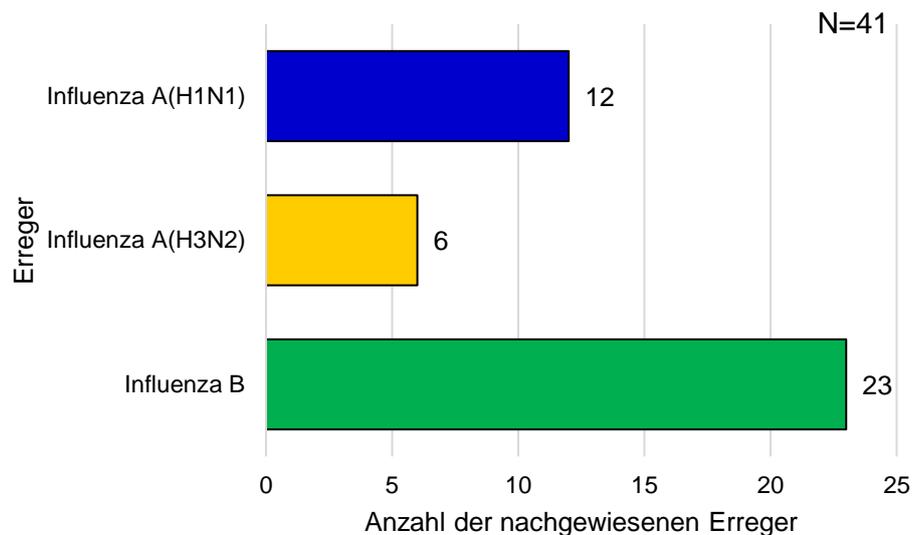
Basischarakteristika der Patienten	Alle Patienten im Alter 6-17 Jahre (N=41), N (%) oder Median (IQR)	
Alter (Jahre)	9,0	(7,0-10,5)
männlich	27	(65,9)
Aufenthaltsdauer (Tage)	3,0	(2,0-4,5)

## Ergebnisse

In der Saison 2011/2012 stellte diese Altersgruppe mit 14 Patienten (27,5 % der Fälle mit IAH in dieser Saison) nach den Kleinkindern die zweitgrößte Gruppe dar. In der Saison 2010/2011 wurden 8 (14,5 % der Fälle dieser Saison) Patienten und in der Saison 2012/2013 19 (14,5 % der Fälle dieser Saison) Patienten hospitalisiert. Zu Beginn des Jahres 2010 und zum Ende des Jahres 2013 kam es zu keinen Fällen mit IAH in dieser Altersgruppe.

### 4.2.3.2. Erregerverteilung

Am häufigsten lag in 23 (56,1 %) von 41 Fällen eine Infektion mit dem Influenzavirus Typ B vor. Influenza A(H1N1)pdm09 wurde in 12 (29,3 %) Fällen und Influenza A(H3N2) in 6 (14,6 %) Fällen nachgewiesen (Abb. 19).

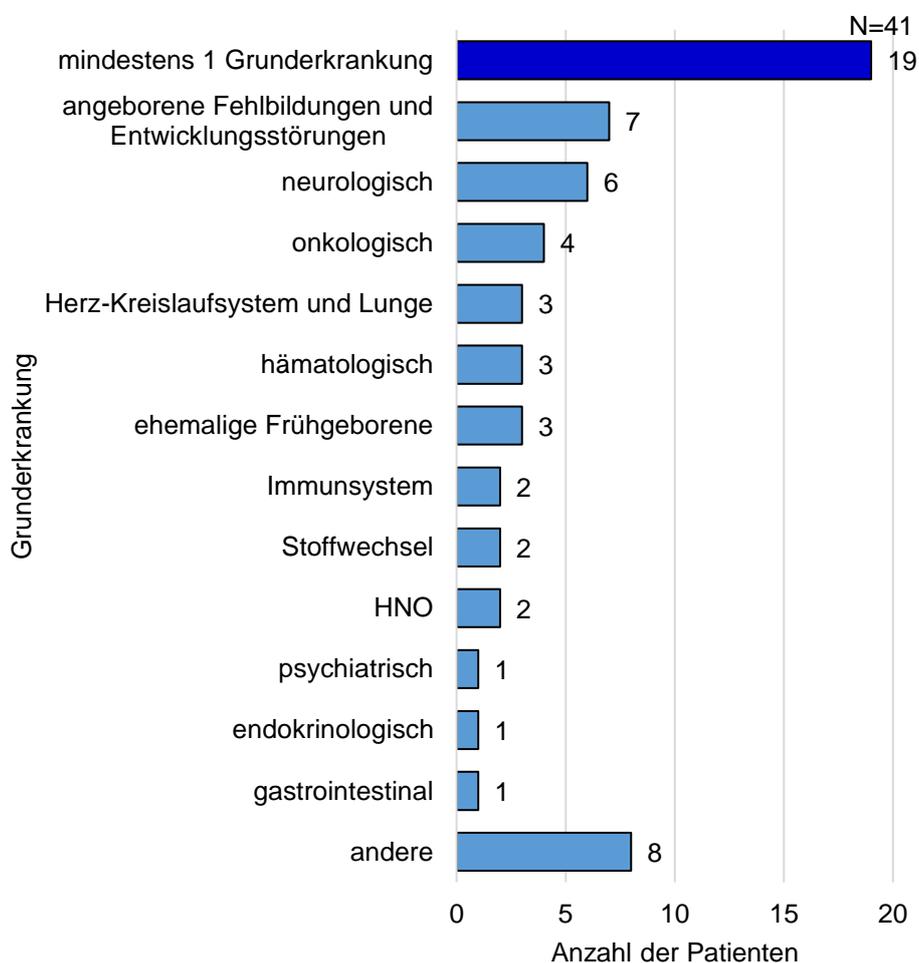


**Abb. 19:** Nachgewiesene Erreger bei 41 Kindern und Jugendlichen im Alter 6-17 Jahre mit IAH

## Ergebnisse

### 4.2.3.3. Vorerkrankungen

Insgesamt lag in dieser Altersgruppe bei 19 (46,3 %) von 41 Kindern mindestens eine chronische Vorerkrankung vor. Am häufigsten handelte es sich dabei um angeborene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen (n=7 (17,1 %)) und in 6 (14,6 %) Fällen um neurologische Grunderkrankungen. Zudem traten in 4 (9,8 %) Fällen onkologische Grunderkrankungen und bei je 3 (7,3 %) Patienten Vorerkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und der Lunge oder hämatologische Grunderkrankungen auf (Abb. 20).



**Abb. 20:** Chronische Grunderkrankungen bei 41 Patienten im Alter von 6-17 Jahren mit IAH (Mehrfachnennung möglich)

## Ergebnisse

In dieser Altersgruppe waren Patienten mit Vorerkrankungen im Median 8,0 (IQR: 6,0-13,0) Jahre alt und 4,0 (IQR: 3,0-5,0) Tage hospitalisiert. Patienten ohne Vorerkrankungen waren im Median 9,0 (IQR: 7,0-10,3) Jahre alt und für 3,0 (IQR: 2,0-4,0) Tage in stationärer Behandlung. Eine antivirale Therapie erhielten 2 (10,5 %) von 19 Kindern mit und 3 (13,6 %) von 22 ohne Vorerkrankungen. 1 (5,4 %) Kind mit einer Vorerkrankung musste intensivstationär behandelt werden (Tab. 16).

**Tab. 16:** Vergleich der Patientencharakteristika von 41 Schulkindern und Jugendlichen mit und ohne Vorerkrankungen mit IAH, Angabe in N (%) oder Median (IQR)

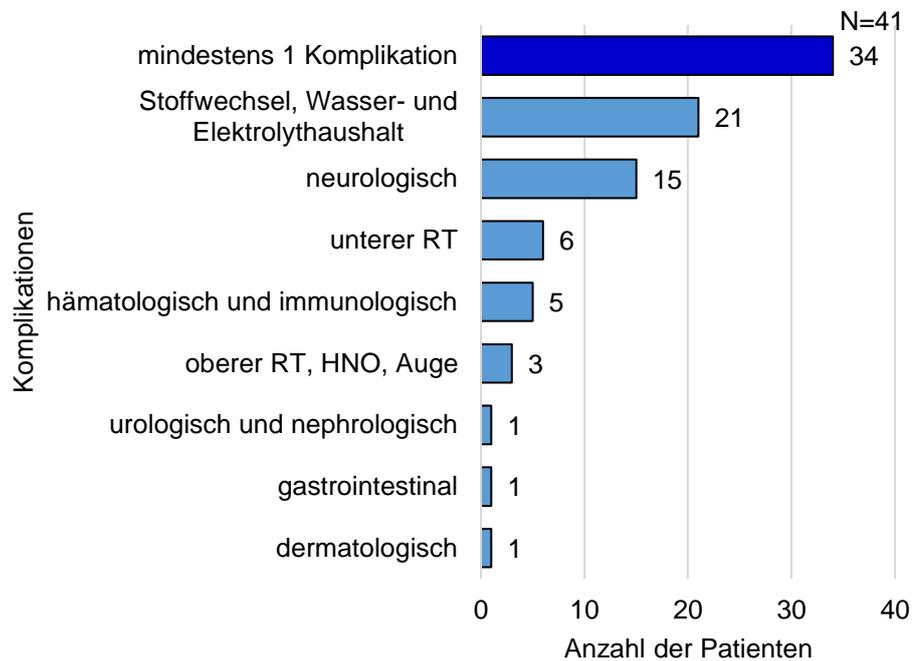
Patientencharakteristika	Patienten mit mindestens einer Vorerkrankung (N=19), N (%) oder Median (IQR)		Patienten ohne Vorerkrankungen (N=22), N (%) oder Median (IQR)		p-Wert*
männlich	12	(63,2)	15	(68,2)	0,754
Alter (Jahre)	8,0	(6,0-13,0)	9,0	(7,0-10,3)	0,552
Aufenthaltsdauer (Tage)	4,0	(3,0-5,0)	3,0	(2,0-4,0)	0,102
antivirale Therapie	2	(10,5)	3	(13,6)	1,000
intensivstationäre Behandlung	1	(5,3)	0	(0,0)	0,463

\*Exakter Test nach Fisher oder Mann-Whitney-U-Test

### 4.2.3.4. *Komplikationen*

Es kam bei 34 (82,9 %) von 41 Kindern und Jugendlichen zu mindestens einer Komplikation. Am häufigsten traten Störungen des Stoffwechsels, des Wasser- und Elektrolythaushaltes auf (n=21 (51,2 %)). In 15 (36,6 %) Fällen kam es zu neurologischen Komplikationen (Abb. 21).

## Ergebnisse



**Abb. 21:** Aufgetretene Komplikationen bei 41 Patienten mit IAH im Alter 6-17 Jahre (Mehrfachnennung möglich)

Die Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen war über die unterschiedlichen Influenza(sub)typen signifikant verschieden (p-Wert: 0,023). So kam es in dieser Altersgruppe signifikant seltener zu Komplikationen durch das pandemische Influenzavirus mit 7 (58,3 % der 12 nachgewiesenen Fälle) Fällen. Im Gegensatz dazu traten bei Influenza A(H3N2) in allen 6 (100,0 %) Fällen und bei Influenza B bei 21 (91,3 % der 23 nachgewiesenen Fälle) Patienten Komplikationen auf. Die Verteilung der einzelnen Komplikationen über die verschiedenen Erreger ist jedoch nicht signifikant unterschiedlich (Tab. 17).

## Ergebnisse

**Tab. 17:** Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen nach Erreger (N=41), Angabe in N (%), Mehrfachnennung möglich

Komplikation	Alle Erreger (N=41)		Influenza A(H1N1) pdm09 (N=12)		Influenza A(H3N2) (N=6)		Influenza B (N=23)		p-Wert*
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
mindestens 1 Komplikation	34	(82,9)	7	(58,3)	6	(100,0)	21	(91,3)	0,023
Stoffwechsel, Wasser- und Elektrolythaushalt	21	(51,2)	4	(33,3)	4	(66,7)	13	(56,5)	0,306
neurologisch	15	(36,6)	3	(25,0)	4	(66,7)	8	(34,8)	0,216
unterer RT	6	(14,6)	1	(8,3)	1	(16,7)	4	(17,4)	0,763
hämatologisch und immunologisch	5	(12,2)	2	(16,7)	0	(0,0)	3	(13,0)	0,585
oberer RT, HNO, Auge	3	(7,3)	1	(8,3)	0	(0,0)	2	(8,7)	0,757
urologisch und nephrologisch	1	(2,4)	1	(8,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,290
gastrointestinal	1	(2,4)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(4,3)	0,670
dermatologisch	1	(2,4)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(4,3)	0,670

\*Chi-Quadrat-Test

### 4.2.3.5. Therapie

Insgesamt erhielten 5 (12,2 %) der 41 hospitalisierten Kinder und Jugendlichen dieser Altersgruppe eine spezifische antivirale Therapie mit Oseltamivir. 2 (40,0 %) dieser Kinder litten unter einer chronischen Vorerkrankung. Das eine Kind wurde in der Saison 2012/2013 hospitalisiert und war zu diesem Zeitpunkt 13 Jahre alt. Es wurde der Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen. Das Kind litt unter einer onkologischen und hämatologischen Grunderkrankung und war immunsupprimiert. Es traten hämatologische Komplikationen auf. Es wurde Oseltamivir verabreicht und das Kind verblieb für 11 Tage in stationärer Behandlung. Das andere Kind mit Vorerkrankung wurde in der Saison 2010/2011 aufgenommen im Alter von 13 Jahren. Bei diesem Patienten wurde ebenfalls der Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen und das Kind litt ebenfalls unter einer onkologischen und hämatologischen Vorerkrankung und war immunsupprimiert. Es traten ebenfalls hämatologische Komplikationen auf und das Kind erhielt Oseltamivir und wurde 5 Tage lang stationär behandelt.

## Ergebnisse

Drei Kinder ohne Vorerkrankung, bei denen es zu Komplikationen kam, erhielten ebenfalls Oseltamivir. Bei diesen Kindern wurde in zwei Fällen Influenza B, in einem Fall Influenza A(H3N2) nachgewiesen.

Bei einem weiteren Kind war eine intensivmedizinische Behandlung nötig. Dieses Kind wurde in der Saison 2011/2012 im Alter von 8 Jahren hospitalisiert. Es lag eine neurologische Grunderkrankung sowie eine angeborene Fehlbildung und Entwicklungsstörung vor. Bei dem Kind wurde der Erreger Influenza B nachgewiesen und das Kind entwickelte eine Komplikation des unteren Respirationstraktes. Der Patient wurde für 5 Tage stationär behandelt, eine spezifische antivirale Therapie wurde nicht verabreicht.

### 4.2.3.6. *Outcome*

In der Gruppe der 41 (100,0 %) Kinder und Jugendlichen kam es zu keinem Todesfall.

### 4.2.4. Influenza bei Erwachsenen bis 60 Jahre

In dieser Altersgruppe wurden insgesamt 60 Patienten (24,3 % von 247 insgesamt) aufgrund einer Influenzaerkrankung hospitalisiert.

#### 4.2.4.1. *Basischarakteristika der Patienten*

Die Patienten waren im Median 45,0 (IQR: 34,0-54,8) Jahre alt und verblieben im Median für 12,0 (IQR: 4,0-21,0) Tage in stationärer Behandlung (Tab. 18).

## Ergebnisse

**Tab. 18:** Basischarakteristika der 60 IAH -Patienten im Alter 18-60 Jahre, Angabe in N (%) oder Median (IQR)

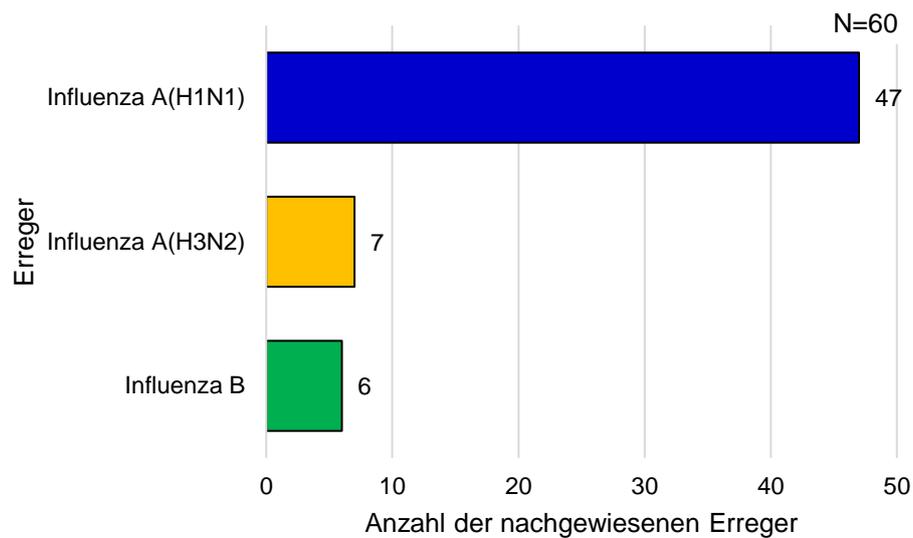
Basischarakteristika der Patienten	Alle Patienten im Alter 18-60 (N=60), N (%) oder Median (IQR)	
Alter (Jahre)	45,0	(34,0-54,8)
männlich	33	(55,0)
Aufenthaltsdauer (Tage)	12,0	(4,0-21,0)

In der Saison 2010/2011 stellten Patienten dieser Altersgruppe mit 16 (29,1 % aller Fälle in dieser Saison) Hospitalisierungen die zweitgrößte Gruppe hinter den Kleinkindern dar. In der Saison 2012/2013 stellten sie mit 35 (26,7 % aller Patienten in dieser Saison) mit den Kleinkindern die größte Gruppe dar. In der Saison 2011/2012 wurden aus dieser Gruppe mit 4 (7,8 % der Fälle dieser Saison) Patienten weniger Patienten hospitalisiert. Zu Beginn des Jahres 2010 war dies jedoch die größte Gruppe mit 5 (62,5 % der Fälle der partiell erfassten Saison 2009/2010) Patienten. Ende 2013 wurde kein Patient dieser Altersgruppe hospitalisiert.

### 4.2.4.2. Erregerverteilung

Bei Patienten dieser Altersgruppe wurde am häufigsten das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 in 47 (78,3 %) der 60 Fälle nachgewiesen. Die Erreger Influenza A(H3N2) wurden mit 7 (11,7 %) und Influenza B mit 6 (10,0 %) Fällen seltener nachgewiesen (Abb. 22).

## Ergebnisse

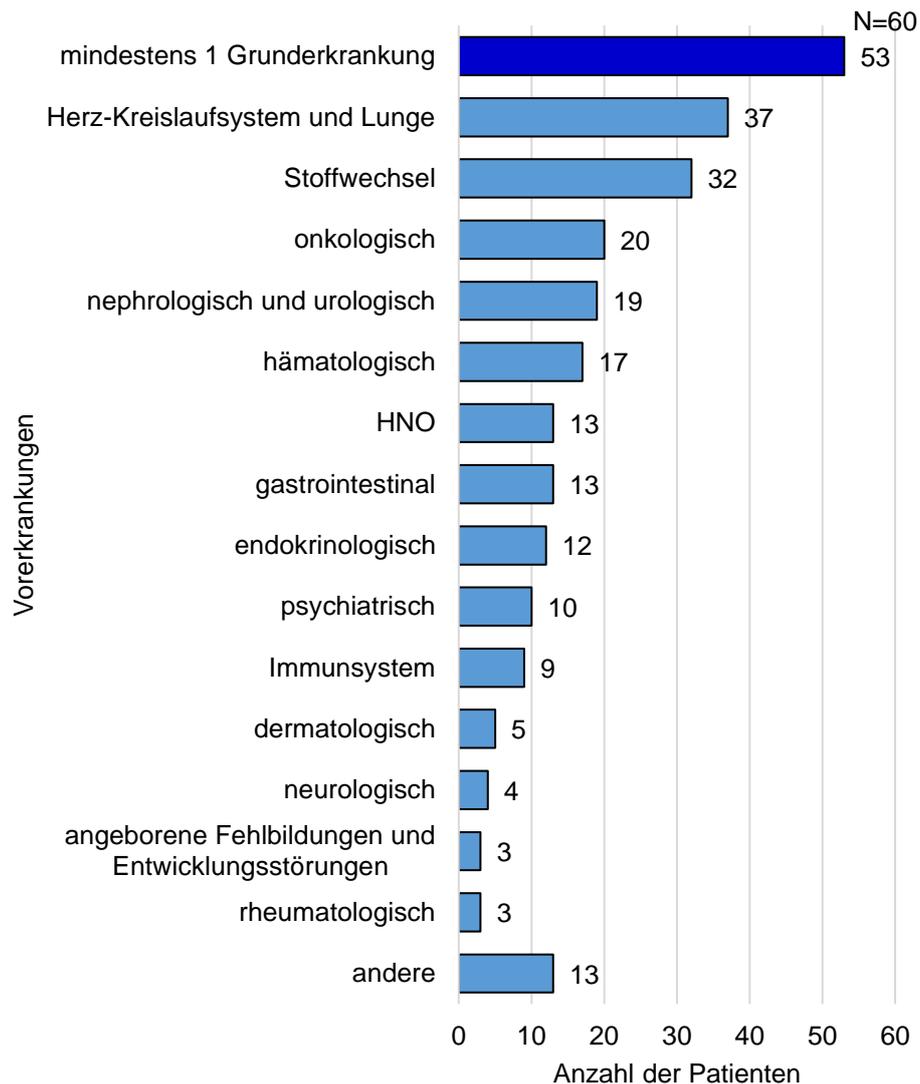


**Abb. 22:** Nachgewiesene Erreger bei 60 IAH-Patienten im Alter 18-60 Jahre

### 4.2.4.3. Vorerkrankungen

Es lag bei 53 (88,3 %) Patienten dieser Altersgruppe mindestens eine chronische Vorerkrankung vor. Am häufigsten handelte es sich dabei in 37 (61,7 %) Fällen um Vorerkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und der Lunge. In 32 (53,3 %) Fällen bestand eine chronische Stoffwechselerkrankung. Onkologische Grunderkrankungen lagen bei 20 (33,3 %) Patienten vor, nephro- und urologische Erkrankungen bei 19 (31,7 %) Patienten (Abb. 23).

## Ergebnisse



**Abb. 23:** Chronische Grunderkrankungen bei 60 IAH Patienten im Alter 18-60 Jahre (Mehrfachnennung möglich)

Das mediane Alter der Patienten mit Vorerkrankungen lag bei 47,0 (IQR: 42,0-55,0) Jahren und war damit signifikant höher als das der Patienten ohne Vorerkrankungen. Zudem lag die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten mit Vorerkrankungen bei 12,0 (IQR: 5,0-24,0) Tagen und war damit ebenfalls signifikant länger als bei Patienten ohne Vorerkrankungen. Von den 53 Patienten mit Vorerkrankungen benötigten 27 (50,9 %) Patienten eine intensivstationäre Behandlung, 26 (49,1 %) eine Beatmungstherapie, 12 (22,6 %) eine ECMO-Therapie und 11 (20,8 %) Patienten verstarben in Folge der Influenzaerkrankung (Tab. 19).

## Ergebnisse

**Tab. 19:** Vergleich der Patientencharakteristika von 60 Erwachsenen mit IAH bis 60 Jahre mit und ohne Vorerkrankungen, Angabe in N (%) oder Median (IQR)

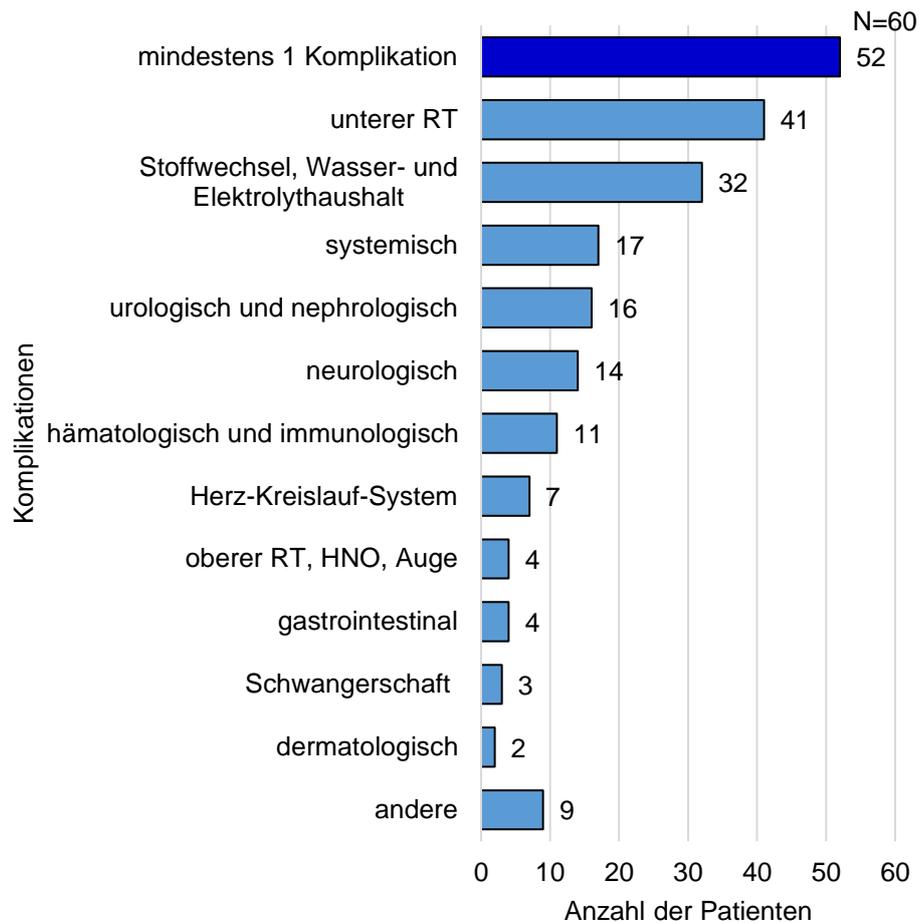
Patientencharakteristika	Patienten mit mindestens einer Vorerkrankung (N=53), N (%) oder Median (IQR)		Patienten ohne Vorerkrankungen (N=7), N (%) oder Median (IQR)		p-Wert*
männlich	31	(58,5)	2	(28,6)	0,226
Alter (Jahre)	47,0	(42,0-55,0)	28,0	(26,0-30,0)	0,001
Aufenthaltsdauer (Tage)	12,0	(5,0-24,0)	2,0	(1,0-3,0)	<0,001
antivirale Therapie	40	(75,5)	5	(71,4)	1,000
intensivstationäre Behandlung	27	(50,9)	2	(28,6)	0,426
Beatmungstherapie	26	(49,1)	1	(14,3)	0,116
ECMO-Therapie	12	(22,6)	0	(0,0)	0,326
Todesfälle	11	(20,8)	0	(0,0)	0,330

\*Exakter Test nach Fisher oder Mann-Whitney-U-Test

### 4.2.4.4. Komplikationen

Es traten in dieser Altersgruppe bei 52 (86,7 %) der 60 Patienten Komplikationen auf. Am häufigsten kam es zu Komplikationen des unteren Respirationstraktes bei 41 (68,3 %) Patienten, Störungen des Stoffwechsels, des Wasser- und Elektrolythaushaltes traten ebenfalls mit 32 (53,3 %) Fällen häufig auf. Bei 17 (28,3 %) Patienten kam es zu systemischen Komplikationen, in 16 (26,7 %) Fällen zu urologischen und nephrologischen Problemen (Abb. 24).

## Ergebnisse



**Abb. 24:** Aufgetretene Komplikationen bei 60 IAH- Patienten im Alter 18-60 Jahre (Mehrfachnennung möglich)

Die Häufigkeit von Komplikationen bei den unterschiedlichen Erregern insgesamt war in dieser Altersgruppe nicht signifikant verschieden. Jedoch kam es signifikant häufiger zu Komplikationen des unteren Respirationstraktes durch Influenza A(H1N1)pdm09 bei 37 (78,7 % der Patienten mit diesem Erreger) Patienten als durch die anderen nachgewiesenen Erreger (p-Wert: 0,004). Zudem kam es signifikant häufiger zu systemischen Komplikationen durch das pandemische Influenzavirus in 17 (36,2 % der Patienten mit diesem Erreger) Fällen. Bei den anderen Erregern traten keine systemischen Komplikationen auf (p-Wert: 0,038) (Tab. 20).

## Ergebnisse

**Tab. 20:** Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen nach Erreger bei IAH-Patienten im Alter 18-60 Jahre (N=60), Angabe in N (%), Mehrfachnennung möglich

Komplikation	Alle Erreger (N=60)		Influenza A(H1N1) pdm09 (N=47)		Influenza A(H3N2) (N=7)		Influenza B (N=6)		p-Wert*
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
mindestens 1 Komplikation	52	(86,7)	42	(89,4)	5	(71,4)	5	(83,3)	0,415
unterer RT	41	(68,3)	37	(78,7)	2	(28,6)	2	(33,3)	0,004
Stoffwechsel, Wasser- und Elektrolythaushalt	32	(53,3)	25	(53,2)	3	(42,9)	4	(66,7)	0,692
systemisch	17	(28,3)	17	(36,2)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,038
urologisch und nephrologisch	16	(26,7)	15	(31,9)	0	(0,0)	1	(16,7)	0,173
neurologisch	14	(23,3)	11	(23,4)	2	(28,6)	1	(16,7)	0,880
hämatologisch und immunologisch	11	(18,3)	10	(21,3)	0	(0,0)	1	(16,7)	0,396
Herz-Kreislaufsystem	7	(11,7)	5	(10,6)	2	(28,6)	0	(0,0)	0,249
oberer RT, HNO, Auge	4	(6,7)	3	(6,4)	1	(14,3)	0	(0,0)	0,581
gastrointestinal	4	(6,7)	4	(8,5)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,553
Schwangerschaft	3	(5,0)	3	(6,4)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,646
dermatologisch	2	(3,3)	2	(4,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,751
andere	9	(15,0)	9	(19,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,231

\*Chi-Quadrat-Test

### 4.2.4.5. Therapie

45 (75,0 %) der 60 Patienten im Alter von 18-60 Jahre erhielten eine spezifische antivirale Therapie. 44 (73,3 %) Patienten erhielten Oseltamivir, 1 (1,7 %) Patient erhielt Zanamivir. Bei 40 (88,9 %) der 45 Patienten mit antiviraler Therapie lag eine chronische Vorerkrankung vor.

29 (48,3 %) der 60 Patienten bedurften einer intensivmedizinischen Behandlung. 27 (45,0 %) Patienten benötigten eine Beatmungstherapie, bei 12 (20,0 %) Patienten wurde eine ECMO-Therapie nötig. Bei allen ECMO-Patienten lag mindestens eine chronische Grunderkrankung vor.

## Ergebnisse

### 4.2.4.6. Outcome

In dieser Altersgruppe verstarben 11 (18,3 %) Patienten im Verlauf ihrer Influenzaerkrankung. Diese Patienten waren im Median 55,0 (IQR: 45,0-58,0) Jahre alt. Bei allen 11 Patienten wurde der Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen, und es lag bei allen Patienten mindestens eine chronische Vorerkrankung vor. Im Median wurden die Patienten für 12,0 (IQR: 4,0-17,0) Tage behandelt. 10 (90,9 %) Patienten erhielten eine antivirale Therapie, wurden intensivstationär behandelt und benötigten eine Beatmungstherapie. 5 (45,5 %) Patienten wurden im Verlauf mittels ECMO-Therapie behandelt (Tab. 21).

**Tab. 21:** Charakteristika der 11 verstorbenen Patienten mit IAH im Alter von 18-60 Jahren, Angabe in N (%) oder Median (IQR)

Patientencharakteristika	Alle verstorbenen Patienten (N=11), N (%) oder Median (IQR)	
männlich	7	(63,6)
Alter (Jahre)	55,0	(45,0-58,0)
nachgewiesener Erreger		
<i>Influenza A(H1N1)pdm09</i>	11	(100,0)
<i>Influenza A(H3N2)</i>	0	(0,0)
<i>Influenza B</i>	0	(0,0)
mindestens 1 Grunderkrankung	11	(100,0)
Aufenthaltsdauer (Tage)	12,0	(4,0-17,0)
antivirale Therapie	10	(90,9)
intensivstationäre Behandlung	10	(90,9)
Beatmungstherapie	10	(90,9)
ECMO-Therapie	5	(45,5)

Als Todesursache wurde in 5 (45,5 %) von 11 Fällen Multiorganversagen angegeben. 2 (18,2 %) Patienten verstarben an einem ARDS, 1 (9,1 %) Patient verstarb an respiratorischer Insuffizienz. Einmal wurde ein Nierenversagen als Todesursache angegeben, einmal eine Hirnblutung und einmal ein hypoxischer Hirnschaden, jeweils nach einer Reanimation bei ARDS (Eine tabellarische Fallbeschreibung der verstorbenen Patienten befindet sich im Anhang).

### 4.2.4.7. *Influenza bei Schwangeren*

In die vorliegende Studie wurden 5 (2,0 % von 247 IAH-Patienten insgesamt) Patientinnen eingeschlossen, die zum Zeitpunkt ihrer Influenzainfektion schwanger waren. Diese Patientinnen waren bei Aufnahme in die Klinik im Median 26,0 (IQR: 22,0-34,0) Jahre alt und verblieben im Median für 16,0 (IQR: 8,5-28,5) Tage in stationärer Behandlung.

Bei allen diesen 5 (100 %) Patientinnen wurde der Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen. Alle 5 (100 %) Patientinnen erhielten eine spezifische antivirale Therapie mit Oseltamivir.

Bei 2 (40,0 %) der Schwangeren bestand als Grunderkrankung eine Adipositas. 4 (80,0 %) der Patientinnen entwickelten Komplikationen des unteren Respirationstraktes. Dabei handelte es sich vor allem um Pneumonien, 3 davon mit einem ARDS, eine Patientin entwickelte zusätzlich einen Pleuraerguss sowie eine Sepsis.

Bei diesen vier Patientinnen mit Komplikationen war eine intensivstationäre Behandlung erforderlich, alle Patientinnen wurden zunächst beatmet, drei benötigten im Verlauf eine ECMO-Therapie. Bei diesen drei Patientinnen wurde die Schwangerschaft mittels Sectio caesarea frühzeitig beendet. Zwei der Feten zeigten vor Entbindung ein pathologisches Cardiotokogramm (CTG).

Alle 5 (100 %) Patientinnen überlebten die Influenzainfektion. Die Kinder der Patientinnen wurden zwischen 33+6 Schwangerschaftswochen und 39+4 Schwangerschaftswochen entbunden, wobei alle Kinder überlebten. Ein Kind zeigte sonographisch kurze Röhrenknochen, ein Polyhydramnion und eine Pyelektasie. Die übrigen Kinder zeigten in den für diese Studie verfügbaren Daten keine Folgen der Influenzaerkrankung (Eine tabellarische Fallbeschreibung der schwangeren Patientinnen befindet sich im Anhang).

## Ergebnisse

### 4.2.5. Influenza bei Erwachsenen über 60 Jahre

Es wurden insgesamt 36 (14,6 % von insgesamt 247 IAH) Patienten in der Altersgruppe der über 60-Jährigen hospitalisiert.

#### 4.2.5.1. *Basischarakteristika der Patienten*

Die Patienten waren im Median 68,5 (IQR: 64,0-74,8) Jahre alt. 22 (61,1 % von 36) Patienten waren männlich und die mediane Aufenthaltsdauer lag bei 9,0 (IQR: 7,0-17,8) Tagen (Tab. 22).

**Tab. 22:** Basischarakteristika der 36 IAH-Patienten im Alter über 60 Jahre, Angabe in N (%) oder Median (IQR)

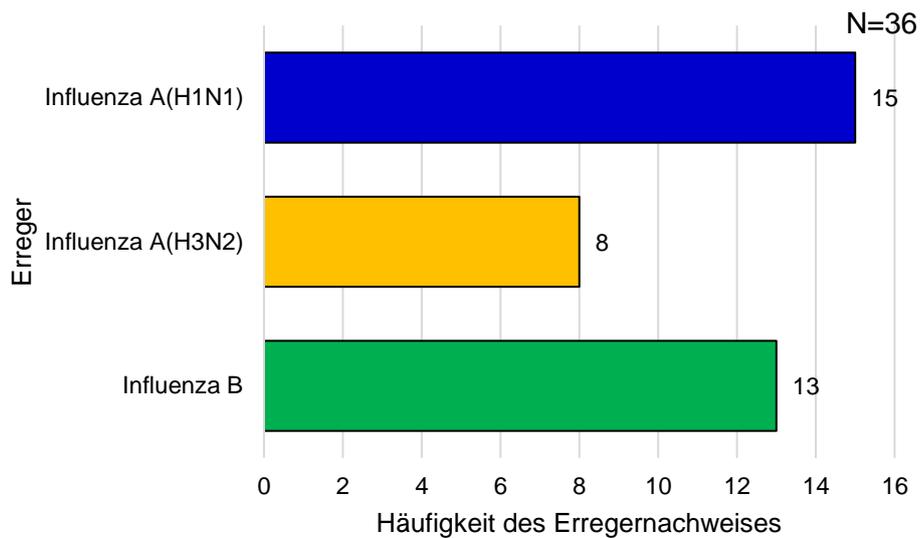
Basischarakteristika der Patienten	Patienten über 60 Jahre (N=36), N (%) oder Median (IQR)	
Alter (Jahre)	68,5	(64,0-74,8)
männlich	22	(61,1)
Aufenthaltsdauer (Tage)	9,0	(7,0-17,8)

Die meisten Patienten dieser Altersgruppe wurden in der Saison 2012/2013 mit 27 (20,6 % der IAH-Patienten in dieser Saison) Fällen hospitalisiert. In der Saison 2010/2011 wurden 5 (9,1 % der Patienten in dieser Saison) Patienten und in der Saison 2011/2012 wurden 3 (5,9 % der Patienten in dieser Saison) Patienten hospitalisiert. Zu Beginn des Jahres 2010 kam es zu keinem Fall in dieser Altersgruppe, Ende 2013 war 1 (50,0 % der Patienten dieser partiell erfassten Saison 2013/2014) Patient dieser Altersgruppe hospitalisiert.

#### 4.2.5.2. *Erregerverteilung*

Am häufigsten wurde der Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 in 15 (41,7 %) Fällen nachgewiesen. Der Erreger Influenza B wurde 13 (36,1 %) mal nachgewiesen und der Erreger A(H3N2) bei 8 (22,2 %) Patienten (Abb. 25).

## Ergebnisse

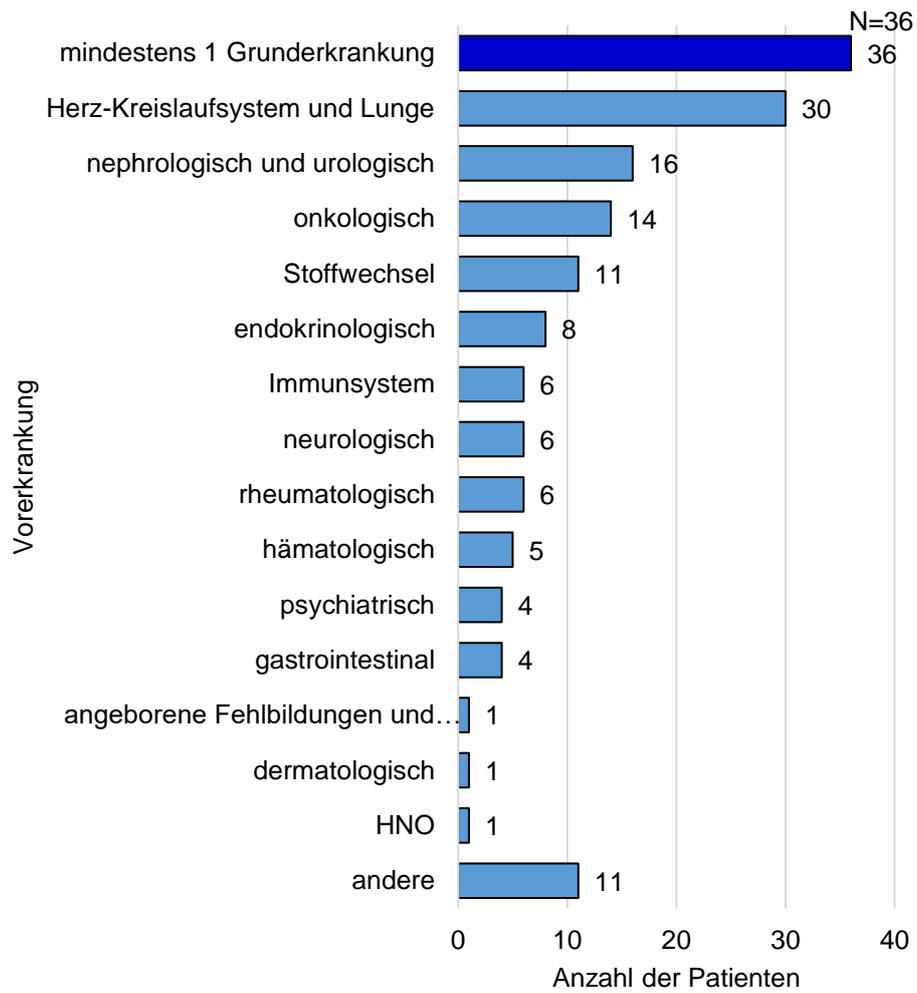


**Abb. 25:** Nachgewiesene Erreger bei 36 IAH-Patienten über 60 Jahre

### 4.2.5.3. Vorerkrankungen

Es lag bei allen 36 (100,0 %) Patienten mindestens eine chronische Vorerkrankung vor. Am häufigsten handelte es sich bei 30 (83,3 %) Patienten um Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und der Lunge. Nephrologische und urologische Vorerkrankungen lagen bei 16 (44,4 %) Patienten vor, onkologische Grunderkrankungen bei 14 (38,9 %) Patienten. Je 11 (30,6 %) Patienten litten unter Stoffwechselerkrankungen (Abb. 26).

## Ergebnisse



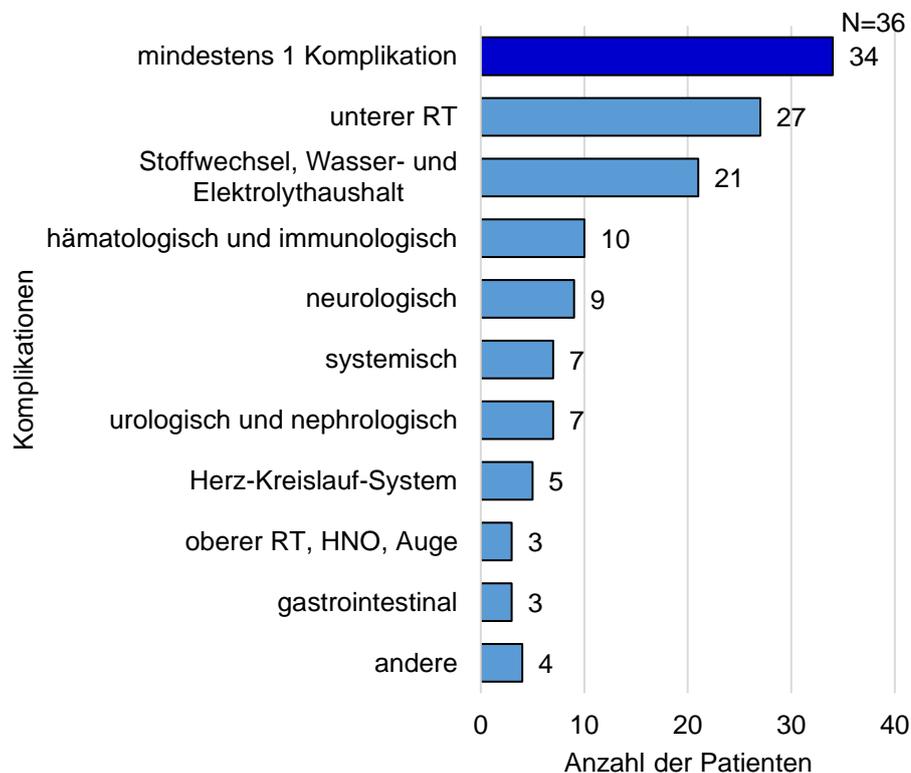
**Abb. 26:** Chronische Grunderkrankungen bei 36 IAH-Patienten im Alter über 60 Jahre (Mehrfachnennung möglich)

## Ergebnisse

### 4.2.5.4. Komplikationen

Es trat bei 34 (94,4 %) Patienten mindestens eine Komplikationen der Influenzaerkrankung auf. Am häufigsten kam es in 27 (75,0 %) Fällen zu Komplikationen des unteren Respirationstraktes und in 21 (58,3 %) Fällen zu akuten Stoffwechsellentgleisungen sowie zu Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Abb. 27).

Die Häufigkeit von Komplikationen bei den verschiedenen Influenzaerregern war in dieser Altersgruppe nicht signifikant verschieden (Tab. 23).



**Abb. 27:** Aufgetretene Komplikationen bei 36 IAH-Patienten im Alter über 60 Jahre (Mehrfachnennung möglich)

## Ergebnisse

**Tab. 23:** Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen nach Erreger bei IAH-Patienten > 60 Jahre (N=36), Angabe in N (%), Mehrfachnennung möglich

Komplikation	Alle Erreger (N=36)		Influenza A(H1N1) pdm09 (N=15)		Influenza A(H3N2) (N=8)		Influenza B (N=13)		p-Wert*
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
mindestens 1 Komplikation	34	(94,4)	14	(93,3)	7	(87,5)	13	(100,0)	0,464
unterer RT	27	(75,0)	12	(80,0)	4	(50,0)	11	(84,6)	0,173
Stoffwechsel, Wasser- und Elektrolythaushalt	21	(58,3)	11	(73,3)	5	(62,5)	5	(38,5)	0,169
hämatologisch und immunologisch	10	(27,8)	3	(20,0)	3	(37,5)	4	(30,8)	0,642
neurologisch	9	(25,0)	3	(20,0)	3	(37,5)	3	(23,1)	0,640
urologisch und nephrologisch	7	(19,4)	5	(33,3)	1	(12,5)	1	(7,7)	0,198
systemisch	7	(19,4)	5	(33,3)	1	(12,5)	1	(7,7)	0,198
Herz-Kreislaufsystem	5	(13,9)	3	(20,0)	1	(12,5)	1	(7,7)	0,638
oberer RT, HNO, Auge	3	(8,3)	1	(6,7)	1	(12,5)	1	(7,7)	0,885
gastrointestinal	3	(8,3)	2	(13,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0,542
andere	4	(11,1)	1	(6,7)	1	(12,5)	2	(15,4)	0,757

\*Chi-Quadrat-Test

### 4.2.5.5. Therapie

Bei 19 (52,8 %) der 36 Patienten im Alter über 60 Jahre wurde eine spezifische antivirale Therapie mit Oseltamivir eingesetzt. 12 (33,3 %) Patienten bedurften im Verlauf einer intensivstationären Behandlung, von denen 11 (30,6 %) eine Beatmungstherapie benötigten. Eine ECMO-Therapie wurde bei keinem dieser Patienten durchgeführt.

### 4.2.5.6. Outcome

Im Verlauf ihres Klinikaufenthaltes verstarben 5 (13,9 %) der 36 Patienten. Diese Patienten waren im Median 67,0 (IQR: 62,0-73,0) Jahre alt. Bei je 2 (40,0 %) der 5 Patienten lag eine Infektion mit dem Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 und Influenza A(H3N2) vor, einmal wurde der Erreger Influenza B nachgewiesen. Bei

## Ergebnisse

allen 5 Patienten lag mindestens eine chronische Vorerkrankung vor. Die mediane Aufenthaltsdauer lag bei 18,0 (IQR: 13,0-50,0) Tagen. 4 (80,0 %) Patienten erhielten eine antivirale Therapie, alle Patienten wurden intensivstationär behandelt, 4 (80,0 %) erhielten eine Beatmungstherapie (Tab. 24).

**Tab. 24:** Charakteristika der 5 verstorbenen Patienten mit IAH > 60 Jahre, Angabe in N (%) oder Median (IQR)

Patientencharakteristika	Alle verstorbenen Patienten (N=5), N (%) oder Median (IQR)	
männlich	3	(60,0)
Alter (Jahre)	67,0	(62,0-73,0)
nachgewiesener Erreger		
<i>Influenza A(H1N1)pdm09</i>	2	(40,0)
<i>Influenza A(H3N2)</i>	2	(40,0)
<i>Influenza B</i>	1	(20,0)
mindestens 1 Grunderkrankung	5	(100,0)
Aufenthaltsdauer (Tage)	18,0	(13,0-50,5)
antivirale Therapie	4	(80,0)
intensivstationäre Behandlung	5	(100,0)
Beatmungstherapie	4	(80,0)

Als Todesursache wurde bei 3 (60,0 %) der 5 Patienten ein septischer Schock angegeben. Bei 2 (40,0 %) Patienten kam es zu einer respiratorischen Insuffizienz (eine tabellarische Fallbeschreibung der verstorbenen Patienten befindet sich im Anhang).

### 4.3. Vergleich der verschiedenen Altersgruppen

Im Folgenden werden wichtige Daten in Bezug auf Verlauf und Erregerverteilung zwischen den fünf verschiedenen Altersgruppen verglichen.

#### 4.3.1. Krankenhausaufenthaltsdauer

Die Krankenhausaufenthaltsdauer war zwischen den verschiedenen Altersgruppen signifikant verschieden (Tab. 25). So blieben vor allem Patienten zwischen 18-60 Jahren im Median mit 12,0 (IQR: 4,0-21,0) Tagen wesentlich länger in stationärer Behandlung als die Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren. Patienten über 60 Jahre blieben mit 9,0 (IQR: 7,0-17,8) Tagen kürzer in der Klinik als die jüngeren Erwachsenen, jedoch ebenfalls deutlich länger als die Kinder und Jugendlichen (Tab. 25).

**Tab. 25:** Vergleich der Aufenthaltsdauer der 247 IAH-Patienten in den verschiedenen Altersgruppen, Angabe in Median (IQR)

	Gesamt (N=247), Median (IQR)	<1 Jahr (N=30), Median (IQR)	1-5 Jahre (N=80), Median (IQR)	6-17 Jahre (N=41), Median (IQR)	18-60 Jahre (N=60), Median (IQR)	>60 Jahre (N=36), Median (IQR)	p-Wert*
Auf- ent- halts- dauer (Tage)	4,0 (3,0-9,0)	4,0 (2,75-4,25)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,5)	12,0 (4,0-21,0)	9,0 (7,0-17,75)	< 0,001

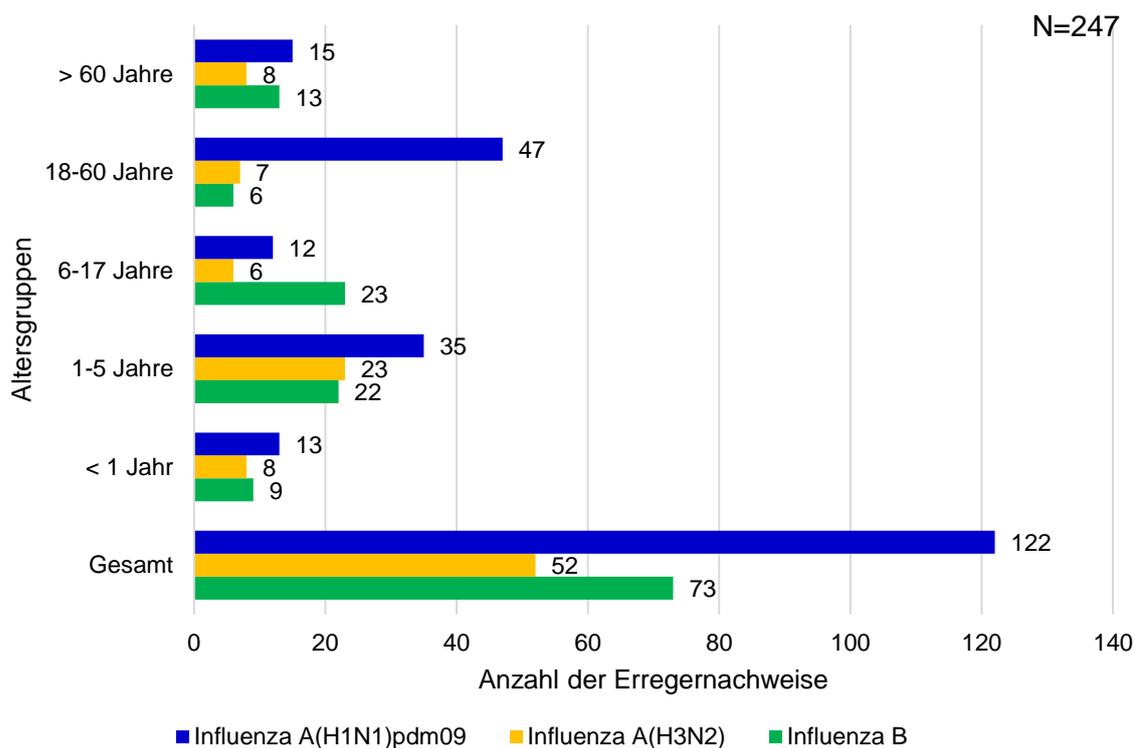
\*Kruskal-Wallis-Test

#### 4.3.2. Erregerverteilung

Insgesamt wurde der Erreger A(H1N1)pdm09 häufiger nachgewiesen als die anderen beiden Erreger, Influenza B wurde am seltensten nachgewiesen. In den verschiedenen Altersgruppen gab es eine unterschiedliche Erregerverteilung (p-Wert: < 0,001). In der Altersgruppe der unter Einjährigen wurde das Virus Influenza A(H1N1)pdm09 am häufigsten nachgewiesen, ebenso handelte es sich in der Gruppe der 1 bis 5-Jährigen mit 35 (43,8 %) von 80 Fällen um den am häufigsten nachgewiesenen Erreger. Unter den 6- bis 17-Jährigen wurde

## Ergebnisse

Influenza B mit 23 (56,1 %) von 41 Fällen am häufigsten, Influenza A(H3N2) mit 6 (14,6 %) Fällen am seltensten nachgewiesen. In der Gruppe der 18- bis 60-Jährigen handelte es sich meistens mit 47 (78,3 %) von 60 Patienten um Infektionen mit Influenza A(H1N1)pdm09. Patienten über 60 Jahre waren häufig mit dem Erreger A(H1N1)pdm09 oder Influenza B, am seltensten mit dem Erreger A(H3N2) infiziert (Abb. 28).



**Abb. 28:** Erregerverteilung bei 247 Patienten mit IAH in den unterschiedlichen Altersgruppen

## Ergebnisse

### 4.3.3. Vorerkrankungen

Das Vorliegen von chronischen Grunderkrankungen war über die Altersgruppen signifikant unterschiedlich verteilt ( $p$ -Wert:  $< 0,001$ ). Am häufigsten lagen Grunderkrankungen bei den 18- bis 60-Jährigen und den über 60-Jährigen vor. Auch der jeweilige Anteil der spezifischen chronischen Vorerkrankungen war in diesen beiden Altersgruppen am höchsten. Neurologische Grunderkrankungen traten hingegen vor allem bei den 6- bis 17-Jährigen und den über 60-Jährigen auf. Angeborene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen lagen ebenfalls vor allem bei den 6- bis 17-Jährigen vor. Eine Angabe zu (ehemaliger) Frühgeburtlichkeit lag nur bei Patienten unter 18 Jahren vor (Tab. 26).

## Ergebnisse

**Tab. 26:** Vergleich der Häufigkeit von chronischen Grunderkrankungen bei 247 IAH-Patienten in den unterschiedlichen Altersgruppen, Angabe in N (%) (Mehrfachnennung möglich)

Grunderkrankungen	Gesamt (N=247)		<1 Jahr (N=30)		1-5 Jahre (N=80)		6-17 Jahre (N=41)		18-60 Jahre (N=60)		> 60 Jahre (N=36)		p-Wert*
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
<b>mindestens 1 Grunderkrankung</b>	<b>126</b>	<b>(51,0)</b>	<b>8</b>	<b>(26,7)</b>	<b>10</b>	<b>(12,5)</b>	<b>19</b>	<b>(46,3)</b>	<b>53</b>	<b>(88,3)</b>	<b>36</b>	<b>(100,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Herz-Kreislaufsystem und Lunge	74	(30,0)	1	(3,3)	3	(3,8)	3	(7,3)	37	(61,7)	30	(83,3)	
Stoffwechsel	47	(19,0)	1	(3,3)	1	(1,3)	2	(4,9)	32	(53,3)	11	(30,6)	
onkologisch	40	(16,2)	1	(3,3)	1	(1,3)	4	(9,8)	20	(33,3)	14	(38,9)	
nephro- und urologisch	35	(14,2)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	19	(31,7)	16	(44,4)	
hämatologisch	27	(10,9)	1	(3,3)	1	(1,3)	3	(7,3)	17	(28,3)	5	(13,9)	
endokrinologisch	21	(8,5)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,4)	12	(20,0)	8	(22,2)	
gastrointestinal	20	(8,1)	0	(0,0)	2	(2,5)	1	(2,4)	13	(21,7)	4	(11,1)	
Immunsystem	18	(7,3)	1	(3,3)	0	(0,0)	2	(4,9)	9	(15,0)	6	(16,7)	
neurologisch	18	(7,3)	0	(0,0)	2	(2,5)	6	(14,6)	4	(6,7)	6	(16,7)	
HNO	17	(6,9)	0	(0,0)	1	(1,3)	2	(4,9)	13	(21,7)	1	(2,8)	
psychiatrisch	15	(6,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,4)	10	(16,7)	4	(11,1)	
angeborene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen	15	(6,1)	1	(3,3)	3	(3,8)	7	(17,1)	3	(5,0)	1	(2,8)	
(ehemalige) Frühgeborene	11	(4,5)	4	(13,3)	4	(5,0)	3	(7,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	
rheumatologisch	9	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(5,0)	6	(16,7)	
dermatologisch	7	(2,8)	1	(3,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	5	(8,3)	1	(2,8)	
andere	41	(16,6)	4	(13,3)	5	(6,3)	8	(19,5)	13	(21,7)	11	(30,6)	

\*Chi-Quadrat-Test

### 4.3.4. Komplikationen

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer Komplikation unterschied sich nicht signifikant zwischen den Altersgruppen; auf Signifikanztestungen für spezifische Komplikationen wurde aufgrund der zumeist niedrigen Fallzahlen in den einzelnen Altersgruppen verzichtet. Im Vergleich der verschiedenen Altersgruppen traten Komplikationen am häufigsten bei den Patienten über 60 Jahre auf. Komplikationen des unteren Respirationstraktes, hämatologische und immunologische, urologische und nephrologische, systemische und gastrointestinale Komplikationen sowie Komplikationen des Herz-Kreislaufsystems und der Lunge traten in dieser Altersgruppe sowie bei den 18- bis 60-Jährigen am häufigsten auf. Kinder unter einem Jahr zeigten hingegen Komplikationen des Stoffwechsels, des Wasser- und Elektrolythaushaltes häufiger als jede andere Altersgruppe. Bei Kindern mit 1-5 Jahren lagen neurologische Komplikationen sowie Komplikationen des oberen Respirationstraktes, des HNO-Bereiches und der Augen tendenziell häufiger vor als in den anderen Altersgruppen (Tab. 27).

Innerhalb der verschiedenen Altersgruppen traten jedoch je nach Erreger(sub)typ unterschiedliche Komplikationen auf.

Bei den Säuglingen mit Influenza A(H3N2) traten signifikant häufiger Komplikationen des unteren Respirationstraktes auf als bei anderen nachgewiesenen Erregern (siehe Tab. 11).

Bei Kindern von 1-5 Jahren sowie bei Schulkindern und Jugendlichen gab es hinsichtlich der Komplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Erregern (Tab. 14 und 17).

Bei Erwachsenen bis 60 Jahre traten Komplikationen des unteren Respirationstraktes signifikant häufiger durch das Virus Influenza A(H1N1)pdm09 auf. Ebenso führte ausschließlich dieser Erreger zu systemischen Komplikationen (Tab. 20).

Bei Patienten über 60 Jahren gab es wiederum keinen signifikanten Unterschied im Auftreten der Komplikationen zwischen den verschiedenen Erreger(sub)typen (Tab. 23).

## Ergebnisse

**Tab. 27:** Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen bei 247 IAH-Patienten in den verschiedenen Altersgruppen, Angabe in N (%) (Mehrfachnennung möglich)

Komplikation	Gesamt (N=247)		< 1 Jahr (N=30)		1-5 Jahre (N=80)		6-17 Jahre (N=41)		18-60 Jahre (N=60)		> 60 Jahre (N=36)		p-Wert*
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
<b>mindestens 1 Komplikation.</b>	<b>215</b>	<b>(87,0)</b>	<b>24</b>	<b>(80,0)</b>	<b>71</b>	<b>(88,8)</b>	<b>34</b>	<b>(82,9)</b>	<b>52</b>	<b>(86,7)</b>	<b>34</b>	<b>(94,4)</b>	<b>0,420</b>
Stoffwechsel, Wasser- und Elektrolythaushalt	141	(57,1)	19	(63,3)	48	(60,0)	21	(51,2)	32	(53,3)	21	(58,3)	
unterer RT	94	(38,1)	6	(20,0)	14	(17,5)	6	(14,6)	41	(68,3)	27	(75,0)	
neurologisch	81	(32,8)	11	(36,7)	32	(40,0)	15	(36,6)	14	(23,3)	9	(25,0)	
oberer RT, HNO, Auge	34	(13,8)	5	(16,7)	19	(23,8)	3	(7,3)	4	(6,7)	3	(8,3)	
hämatologisch und immunologisch	33	(13,4)	2	(6,7)	5	(6,3)	5	(12,2)	11	(18,3)	10	(27,8)	
urologisch und nephrologisch	26	(10,5)	1	(3,3)	1	(1,3)	1	(2,4)	16	(26,7)	7	(19,4)	
systemisch	24	(9,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	17	(28,3)	7	(19,4)	
Herz-Kreislaufsystem	12	(4,9)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	7	(11,7)	5	(13,9)	
gastrointestinal	9	(3,6)	0	(0,0)	1	(1,3)	1	(2,4)	5	(8,3)	3	(8,3)	
dermatologisch	4	(1,6)	0	(0,0)	1	(1,3)	1	(2,4)	2	(3,3)	0	(0,0)	
Schwangerschafts-assoziiert	3	(1,2)	-	-	-	-	0	(0,0)	3	(5,0)	0	(0,0)	
andere	14	(5,7)	0	(0,0)	1	(1,3)	0	(0,0)	9	(15,0)	4	(11,1)	

\*Chi-Quadrat-Test

## Ergebnisse

### 4.3.5. Therapie

Kinder und Jugendliche erhielten deutlich seltener eine antivirale Therapie als Erwachsene. Vor allem Erwachsene im Alter von 18-60 Jahren erhielten in 45 (75,0 %) Fällen eine spezifische antivirale Therapie (p-Wert: < 0,001). Diese Patientengruppe benötigte zudem im Vergleich am häufigsten eine intensivstationäre Behandlung und eine Beatmungstherapie. Unter den Kindern und Jugendlichen wurde dieses hingegen selten nötig (p-Werte: < 0,001). Die ECMO-Behandlung wurde ausschließlich in der Gruppe der 18- bis 60-Jährigen angewandt (p-Wert: < 0,001) (Tab. 28).

**Tab. 28:** Vergleich der angewandten Therapien bei 247 IAH-Patienten in den verschiedenen Altersgruppen, Angabe in N (%)

Therapie	Gesamt (N=247) N (%)	< 1 Jahr (N=30) N (%)	1-5 Jahre (N=80) N (%)	6-17 Jahre (N=41) N (%)	18-60 Jahre (N=60) N (%)	> 60 Jahre (N=36) N (%)	p-Wert*
antivirale Therapie	77 (31,2)	1 (3,3)	7 (8,8)	5 (12,2)	45 (75,0)	19 (52,8)	< 0,001
intensiv- stationäre Behandlung	44 (17,8)	1 (3,3)	1 (1,3)	1 (2,4)	29 (48,3)	12 (33,3)	< 0,001
Beatmungs- Therapie	38 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	27 (45,0)	11 (30,6)	< 0,001
ECMO- Therapie	12 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (20,0)	0 (0,0)	< 0,001

\*Chi-Quadrat-Test

### 4.3.6. Verlauf und Outcome der Erkrankung

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass sich die verschiedenen Altersgruppen im Schweregrad der Erkrankung deutlich voneinander unterscheiden. Bei den Säuglingen, Kleinkindern sowie den Schulkindern und Jugendlichen bis 17 Jahren kam es pro Altersgruppe zu jeweils nur einem Fall mit einem sehr schweren Verlauf der Erkrankung, der eine intensivstationäre Behandlung erforderte, obwohl in 80,0 % bis 88,8 % der pädiatrischen Fälle Komplikationen vorlagen.

Bei Kindern und Jugendlichen mit IAH ereigneten sich keine Todesfälle.

## Ergebnisse

In der Gruppe der Erwachsenen bis 60 Jahre kam es hingegen bei 30 (50,0 %) Fällen zu einem sehr schweren Verlauf, 29 (48,3 %) der Patienten erhielten eine intensivmedizinische Therapie, 12 (20,0 %) Patienten benötigten eine ECMO-Therapie. Ein weiterer Patient mit schwerer Grunderkrankung verstarb in Folge der Influenzainfektion ohne intensivstationäre Behandlung. Vor allem systemische und urologische bzw. nephrologische Komplikationen traten häufiger auf als in den anderen Altersgruppen (Tab. 27). Vor allem Patienten, bei denen Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen wurde, erkrankten in dieser Altersgruppe schwerer als jüngere oder ältere Patienten. Insgesamt verstarben 11 (18,3 %) Patienten dieser Altersgruppe.

In der Gruppe der über 60-Jährigen trifft die Definition eines schweren Krankheitsverlaufes auf 12 (33,3 %) Patienten zu, von denen 5 (13,9 %) während ihres Krankenhausaufenthaltes verstarben. Alle Patienten dieser Altersgruppe litten unter chronischen Vorerkrankungen, die die Infektion verkomplizierten.

Der Anteil der Todesfälle in den verschiedenen Altersgruppen war signifikant unterschiedlich (p-Wert: < 0,001).

(Eine tabellarische Listung der Todesfälle befindet sich im Anhang.)

#### 4.4. Nosokomiale Influenzainfektionen

In der vorliegenden Studie ist bei insgesamt 17 der 445 erfassten Patienten anhand der Informationen aus den ärztlichen Entlassungsbriefen von einer nosokomialen Influenzainfektion mit Symptombeginn später als 72 Stunden nach Aufnahme in die Klinik auszugehen. Diese Patienten wurden für die Hauptfragestellungen der Arbeit (IAH) ausgeschlossen, werden im Folgenden aber ebenfalls charakterisiert.

##### 4.4.1. Basischarakteristika der Patienten

Die 17 Patienten waren im Median 52,0 (IQR: 44,0-65,0) Jahre alt und damit älter und mit im Median 20,0 (IQR: 14,5-31,5) Tagen länger in der Klinik als Patienten mit ambulant erworbener Influenzaerkrankung, die im Median 4,0 (IQR: 2,0-49,0) Jahre alt waren und 4,0 (IQR: 3,0-9,0) Tage stationär behandelt wurden (Tab. 29).

**Tab. 29:** Basischarakteristika der 17 Patienten mit einer nosokomialen Influenzainfektion, Angabe in N (%) oder Median (IQR)

Basischarakteristika der Patienten	Patienten mit nosokomialer Influenzainfektion (N=17), N (%) oder Median (IQR)	
männlich	13	(76,5)
Alter (Jahre)	52,0	(44,0-65,0)
Aufenthaltsdauer (Tage)	20,0	(14,5-31,5)

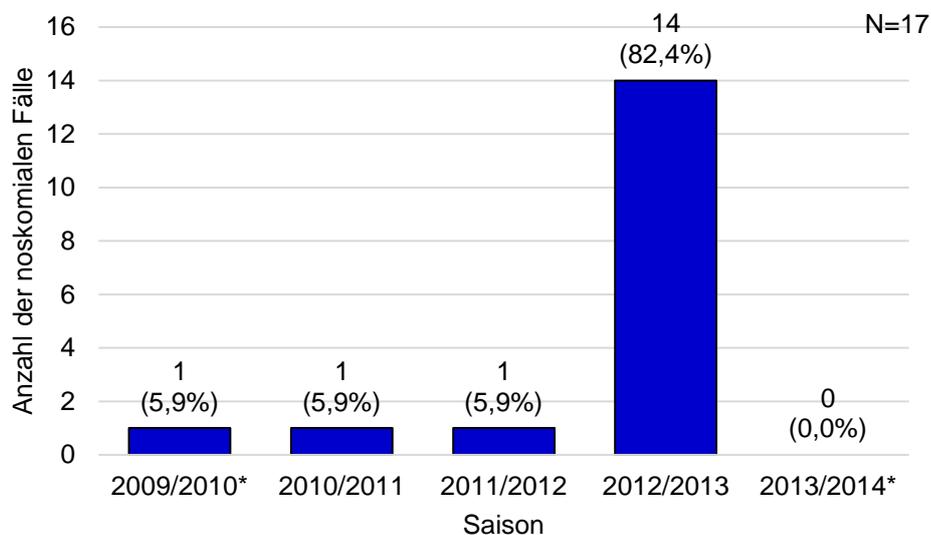
##### 4.4.2. Altersverteilung

Ein (5,9 % von 17) Patient mit nosokomialer Infektion war bei Aufnahme jünger als ein Jahr, 2 (11,8 %) waren im Alter von 6-17 Jahren. Der Großteil der Patienten war mit 8 (47,1 %) Fällen zwischen 18-60 Jahren alt und 6 (35,3 %) Patienten waren älter als 60 Jahre.

## Ergebnisse

### 4.4.3. Saisonale Verteilung

In den Saisons 2009/2010, 2010/2011 und 2011/2012 kam es jeweils nur in 1 (5,9 %) Fall zu einer nosokomialen Infektion. In der Saison 2012/2013 kam es bei 14 (82,4 %) Patienten zu einer Influenzainfektion während eines Krankenhausaufenthaltes. In der nur teilweise erfassten Saison 2013/2014 kam es zu keinem Fall (Abb. 29).

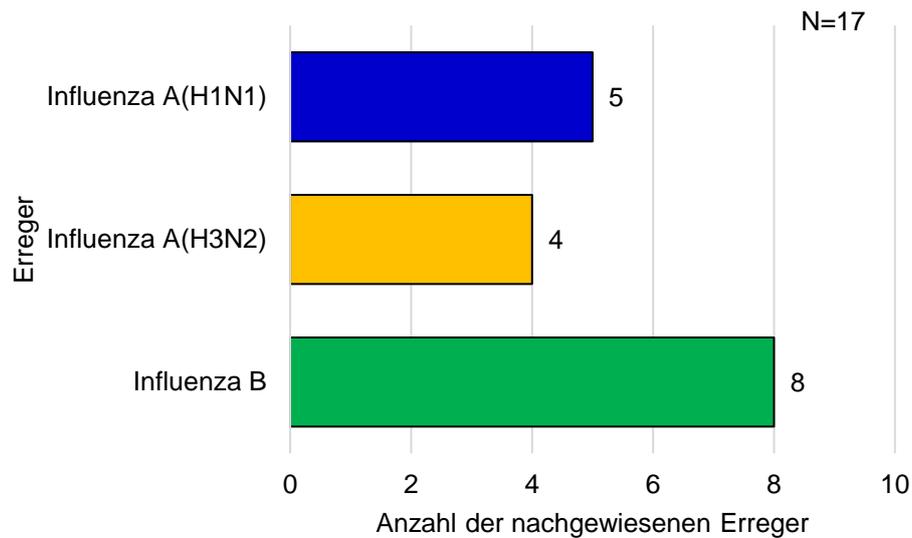


**Abb. 29:** Verteilung der 17 nosokomialen Influenzafälle über die Saisons (\*die Saisons 2009/2010 und 2013/2014 wurden nur teilweise erfasst)

### 4.4.4. Erregerverteilung

Unter den Patienten mit nosokomialer Influenzainfektion wurde am häufigsten Influenza B mit 8 (47,1 %) Fällen nachgewiesen. Influenza A(H3N2) lag am seltensten vor mit 4 (23,5 %) nachgewiesenen Fällen (Abb. 30).

## Ergebnisse



**Abb. 30:** Nachgewiesene Erreger bei 17 Patienten mit nosokomialer Influenzainfektion

### 4.4.5. Klinische Merkmale der Patienten

Eine tabellarische Einzelfallbeschreibung der Patienten mit nosokomialer Influenzainfektion befindet sich im Anhang.

#### 4.4.5.1. *ICD-10-Codes*

Bei den Patienten mit nosokomialer Influenzainfektion wurden 14 verschiedene ICD-10-Codes als Hauptdiagnose gestellt (Tab. 30). Am häufigsten waren die Patienten aufgrund eines Multiplen Myeloms in stationärer Behandlung.

## Ergebnisse

**Tab. 30:** ICD-10-Codes als Hauptdiagnose bei 17 Patienten mit nosokomialer Influenzainfektion

ICD-10-Code	Bedeutung	N	(%)
A41.0	Sepsis durch Staphylococcus aureus	1	(5,9)
C82.1	Follikuläres Lymphom Grad II	1	(5,9)
C90.00	Multiples Myelom	4	(23,5)
C91.00	Lymphatische Leukämie	1	(5,9)
I35.0	Aortenklappenstenose	1	(5,9)
J21.0	Akute Bronchiolitis durch Respiratory-Syncytial-Virus	1	(5,9)
J69.0	Pneumonie durch Nahrung oder Erbrochenes	1	(5,9)
L93.2	Sonstiger lokalisierter Lupus erythematodes	1	(5,9)
L97	Ulcus cruris, anderenorts nicht klassifiziert	1	(5,9)
M00.05	Arthritis und Polyarthritis durch Staphylokokken, Beckenregion und Oberschenkel	1	(5,9)
N18.4	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4	1	(5,9)
R10.1	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	1	(5,9)
T81.4	Infektion nach einem Eingriff, anderenorts nicht klassifiziert	1	(5,9)
T86.04	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, ausgeprägte Form	1	(5,9)
Gesamt		17	(100,0)

Unter den 17 Patienten mit einer nosokomial auftretenden Influenzaerkrankung waren 10 (58,8 %) Patienten, die immunsupprimiert waren. Die häufigste Komplikation war in 8 (47,1 %) Fällen die Pneumonie.

### 4.4.5.2. Therapie

12 (70,6 %) dieser 17 Patienten erhielten eine spezifische antivirale Therapie mit einem Neuraminidaseinhibitor. Bei 11 (64,7 %) Patienten wurde Oseltamivir, bei 1 (5,9 %) Patient wurde Zanamivir eingesetzt.

3 (17,6 %) Patienten benötigten eine intensivstationäre Behandlung.

Keiner der 17 Patienten mit nosokomialer Influenzainfektion erhielt eine Beatmungs- oder ECMO-Therapie.

## Ergebnisse

### 4.4.5.3. *Outcome*

Es verstarb 1 (5,9 %) der 17 Patienten während seines Krankenhausaufenthaltes. Dieser Patient wurde in der Saison 2012/2013 im Alter von 46 Jahren aufgrund eines Multiplen Myeloms hospitalisiert. Er war bereits immunsupprimiert nach einer Stammzelltherapie, die er wegen seiner Grunderkrankung erhalten hatte. Während seines stationären Aufenthaltes entwickelte der Patient eine Pneumonie. Es konnte das Virus Influenza B nachgewiesen werden, woraufhin er eine Therapie mit Oseltamivir erhielt und auf der Intensivstation weiter behandelt wurde. Er entwickelte im Verlauf eine respiratorische Insuffizienz, sowie eine Sepsis mit Multiorganversagen und verstarb nach 36 Tagen stationärer Behandlung.

#### **4.5. Analyse der direkten Kosten der Influenzafälle**

Im Folgenden wird eine Übersicht über die DRG-basierte Analyse der direkten Kosten der Influenzafälle nach verschiedenen Kriterien gegeben.

##### **4.5.1. Direkte Kosten nach Altersgruppen und Erregersubtypen**

Insgesamt betrugen die direkten Kosten pro Patient im Mittelwert 7.744 (SD 16.503) Euro und im Median 2.253 (IQR: 1.737-3.841) Euro. Die direkten Krankheitskosten unterschieden sich in den verschiedenen Altersgruppen. Am geringsten waren die Kosten in der Gruppe der 6- bis 17-Jährigen mit im Mittelwert 1.935 (SD 1.005) Euro und im Median 1.910 (IQR: 1.248-2.230) Euro. Am höchsten waren die direkten Kosten in der Gruppe der 18- bis 60-Jährigen mit im Mittelwert 18.084 (SD 23.410) Euro und im Median 5.269 (IQR: 2.264-31.382) Euro (Tab. 31).

Des Weiteren unterschieden sich die direkten Krankheitskosten innerhalb der Altersgruppen nach Erreger(sub)typen. In der Altersgruppe der Ein- bis Fünfjährigen ergaben sich für Patienten mit Influenza A(H1N1)pdm09 direkte Krankheitskosten von im Mittelwert 2.140 (SD 904) Euro und im Median 2.127 (IQR: 2.127-2.253) Euro. Bei Patienten mit Influenza A(H3N2) ergaben sich Kosten von im Mittelwert 2.543 (SD 2.061) Euro und im Median von 2.207 (IQR: 2.207-2.253) Euro. Bei Influenza B waren in dieser Altersgruppe die Kosten mit im Mittelwert 1.865 (SD 1.005) Euro und im Median von 1.910 (IQR: 1.248-2.230) Euro am niedrigsten. Dieser Unterschied ist signifikant (p-Wert 0,003) (Tab. 31). In allen anderen Altersgruppen ergaben sich im Mittelwert bei Patienten mit dem Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 signifikant höhere direkte Krankheitskosten als bei Patienten, bei denen ein anderer Erreger nachgewiesen werden konnte (Tab. 31). Die insgesamt höchsten direkten Kosten ergaben sich bei Patienten mit dem nachgewiesenen Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 im Alter von 18-60 Jahren (Mittelwert 21.881 (SD 25.095) Euro, Median 9.688 (IQR: 3.177-35.856) Euro) und im Alter von über 60 Jahren (Mittelwert 22.070 (SD 35.802) Euro, Median 3.603 (IQR: 2.253-24.287) Euro) (Tab. 31).

## Ergebnisse

**Tab. 31:** Direkte Kosten in Euro bei 247 IAH-Patienten nach Altersgruppe und Influenzasubtyp, Angabe in Mittelwert (Standardabweichung) und Median (IQR)

Influenza-assoziierte Hospitalisationen (N=247) nach Altersgruppe und Influenzotyp	Anzahl Patienten	Direkte Kosten der Influenza-assoziierten Hospitalisationen				p-Wert*
		Mittelwert	(SD)	Median	(IQR)	
<b>&lt; 1 Jahr</b>	<b>30</b>	<b>2.441</b>	<b>(1.194)</b>	<b>2.327</b>	<b>(1.954-2.335)</b>	<b>0,002</b>
Influenza A(H1N1)	13	3.159	(1.427)	2.327	(2.285-4.468)	
Influenza A(H3N2)	8	2.331	(4)	2.331	(2.327-2.335)	
Influenza B	9	1.501	(525)	1.378	(1.378-1.763)	
<b>1-5 Jahre</b>	<b>80</b>	<b>2.180</b>	<b>(1.445)</b>	<b>2.207</b>	<b>(1.378-2.253)</b>	<b>0,003</b>
Influenza A(H1N1)	35	2.140	(904)	2.127	(2.127-2.253)	
Influenza A(H3N2)	23	2.543	(2.061)	2.207	(2.207-2.253)	
Influenza B	22	1.865	(1.352)	1.378	(1.253-2.207)	
<b>6-17 Jahre</b>	<b>41</b>	<b>1.935</b>	<b>(1.005)</b>	<b>1.910</b>	<b>(1.248-2.230)</b>	<b>0,019</b>
Influenza A(H1N1)	12	2.550	(1.107)	2.253	(2.127-3.606)	
Influenza A(H3N2)	6	2.160	(885)	2.207	(1.823-2.520)	
Influenza B	23	1.555	(822)	1.248	(1.248-1.910)	
<b>18-60 Jahre</b>	<b>60</b>	<b>18.084</b>	<b>(23.410)</b>	<b>5.269</b>	<b>(2.264-31.382)</b>	<b>0,007</b>
Influenza A(H1N1)	47	21.881	(25.095)	9.688	(3.177-35.856)	
Influenza A(H3N2)	7	3.245	(4.035)	1.737	(1.248-3.458)	
Influenza B	6	5.649	(4.903)	4.190	(3.014-7.870)	
<b>&gt; 60 Jahre</b>	<b>36</b>	<b>13.910</b>	<b>(25.029)</b>	<b>3.603</b>	<b>(2.253-10.076)</b>	<b>0,529</b>
Influenza A(H1N1)	15	22.070	(35.802)	3.603	(2.253-24.287)	
Influenza A(H3N2)	8	13.119	(14.192)	4.164	(2.386-30.195)	
Influenza B	13	4.981	(6.653)	3.544	(2.253-4.336)	
<b>Gesamt</b>	<b>247</b>	<b>7.744</b>	<b>(16.503)</b>	<b>2.253</b>	<b>(1.737-3.841)</b>	<b>&lt; 0,001</b>

\*Kruskal-Wallis-Test

## Ergebnisse

### 4.5.2. Direkte Kosten bei Patienten mit und ohne Vorerkrankungen

Bei den 126 Patienten, bei denen mindestens eine chronische Vorerkrankung vorlag, entstanden im Mittelwert direkte Kosten von 13.022 (SD 21.536) Euro und im Median von 3.603 (IQR: 2.207-12.425) Euro.

Bei den 121 Patienten ohne chronische Vorerkrankung entstanden direkte Kosten im Mittelwert von 1.974 (SD 960) Euro und im Median 2.176 (IQR: 1.254-2.253) Euro. Der Unterschied zwischen diesen beiden Patientengruppen ist signifikant (p-Wert: < 0,001).

### 4.5.3. Direkte Kosten bei Schwangeren

Bei den fünf schwangeren Patientinnen lagen die direkten krankheitsbezogenen Kosten im Mittelwert bei 26.205 (SD 28.704) Euro und im Median bei 19.521 (IQR: 2.291-53.462) Euro.

### 4.5.4. Direkte Kosten bei intensivmedizinischer Behandlung

Für die 43 Patienten mit intensivstationärer (ITS) Behandlung fielen im Mittelwert direkte Kosten von 28.226 (SD 25.883) Euro und im Median von 24.380 (IQR: 4.591-38.088) Euro an. Damit lagen die direkten Kosten in dieser Patientengruppe signifikant höher als bei Patienten ohne intensivstationäre Behandlung (p-Wert: <0,001) (Tab. 32).

**Tab. 32:** Vergleich der direkten Kosten von 43 Patienten mit IAH mit Intensivstationärer (ITS) Behandlung mit denen von 204 Patienten mit IAH ohne intensivstationäre Behandlung (Angabe in Euro)

ITS-Behandlung	N	Direkte Kosten in Euro				p-Wert*
		Mittelwert	(SD)	Median	(IQR)	
Patienten mit ITS-Behandlung	43	28.226	(25.883)	24.380	(4.591-38.088)	<b>&lt;0,001</b>
Patienten ohne ITS-Behandlung	204	3.304	(8.823)	2.207	(1.381-2.335)	

\*Mann-Whitney-U-Test

## Ergebnisse

Bei den 12 Patienten, die zusätzlich einer ECMO-Therapie bedurften, lagen die direkten Kosten im Mittelwert bei 42.540 (SD 20.684) Euro und im Median bei 38.486 (IQR: 31.552-59.497) Euro.

### 4.5.5. Direkte Kosten bei Todesfällen

Bei den 16 Patienten, die im Verlauf ihres Klinikaufenthaltes verstarben, ergaben sich direkte Kosten im Mittelwert von 27.057 (SD 18.637) Euro und im Median von 31.644 (IQR: 9.436-38.088) Euro.

### 4.5.6. Direkte Kosten bei nosokomialen Fällen

Für die 17 Patienten mit nosokomialer Influenzainfektion entstanden direkte Kosten im Mittelwert von 13.446 (SD 12.194) Euro und im Median von 6.809 (IQR: 4.008-22.735) Euro.

## **5. DISKUSSION**

### **5.1. Vergleich der Influenzasaisons**

In der vorliegenden Studie verteilten sich die 247 eingeschlossenen Patienten mit Influenza-assoziiertes Hospitalisierung über drei vollständig erfasste Saisons in den Wintermonaten der Jahre 2010/2011, 2011/2012 und 2012/2013. Aus der sogenannten pandemischen Saison 2009/2010 wurden nur 8 Patienten erfasst. Die Saisons 2010/2011 und 2011/2012 waren in etwa gleich stark mit 55 beziehungsweise 51 aufgenommenen Patienten. In der Saison 2012/2013 wurden hingegen mit 131 Patienten mehr als doppelt so viele Patienten hospitalisiert (siehe Abb. 7).

Vergleicht man diese Daten mit den Erkrankungsdaten, die an das Robert Koch-Institut für die entsprechenden Saisons gemeldet wurden (Abb. 1), so wird deutlich, dass in der Saison 2009/2010 mit der Pandemie durch A(H1N1)pdm09 bereits früher als üblich Fälle von Influenza gemeldet wurden und ein Peak zum Jahresende des Jahres 2009 erreicht wird. Zu Beginn des Jahres 2010 gibt es nur noch vereinzelt Fälle. Dies erklärt die wenigen Patienten in dieser Saison in der vorliegenden Studie.

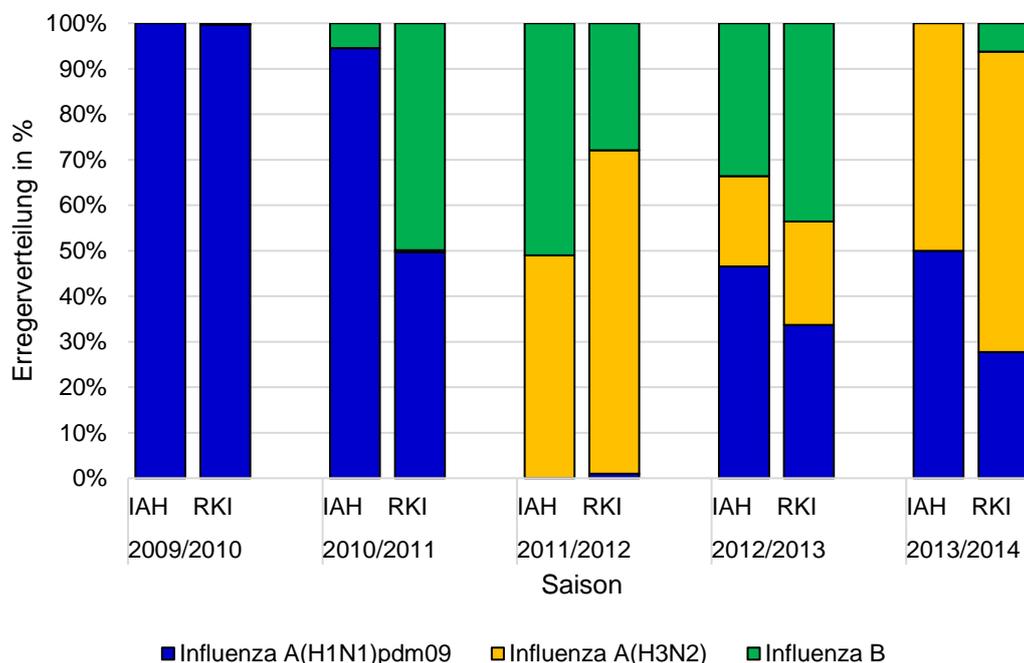
Ebenso wird deutlich, dass in der Saison 2010/2011 die Anzahl der gemeldeten Fälle im Vergleich zu den anderen Saisons moderat war, wohingegen in der Saison 2011/2012 ebenfalls weniger Fälle gemeldet wurden. In der folgenden Saison 2012/2013 wurden jedoch auch an das Robert Koch-Institut deutlich mehr Fälle als in den beiden vorhergehenden Saisons gemeldet (siehe Abb. 1) (Robert Koch-Institut 2013c).

In der ersten sogenannten postpandemischen Saison 2010/2011 erkrankten zwar mehr Personen an Influenza als in der Folgesaison 2011/2012, es mussten jedoch nach Schätzungen des RKI in der Saison 2010/2011 verhältnismäßig weniger Patienten hospitalisiert werden als in der Saison 2011/2012 (Robert Koch-Institut 2011a, 2012a). In der Saison 2012/2013 kam es deutschlandweit zu deutlich mehr Hospitalisierungen als in der Vorsaison (Robert Koch-Institut 2013a). Die vorliegenden Daten zu am Universitätsklinikum Würzburg

hospitalisierten Patienten stimmen also hinsichtlich der Verteilung auf die untersuchten Saisons gut mit den Berichten des RKIs zu den betreffenden Saisons überein.

## 5.2. Verteilung der Influenza(sub)typen

In der vorliegenden Studie zeigten sich Unterschiede in der Verteilung der drei Influenza(sub)typen in den verschiedenen Saisons. So wurde in der Saison 2010/2011 hauptsächlich der Subtyp Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen, wohingegen Influenza B nur selten nachgewiesen wurde und Influenza A(H3N2) nicht vorkam. Im Gegensatz dazu wurden in dieser Saison an das Robert Koch-Institut Infektionen mit den Erregern A(H1N1)pdm09 und Influenza B zu etwa gleichen Anteilen gemeldet. Infektionen mit Influenza A(H3N2) konnten deutschlandweit nur sehr selten nachgewiesen werden (Robert Koch-Institut 2011a) (Abb. 31).



**Abb. 31:** Vergleich der Verteilung der Erreger(sub)typen zwischen gemeldeten Fällen an das Robert Koch- Institut (RKI) und Patienten mit IAH am Universitätsklinikum Würzburg (IAH) in den Saisons 2009/2010 bis 2012/2013

## Diskussion

In der Saison 2011/2012 wurden sowohl in dieser Studie als auch laut Robert Koch- Institut hauptsächlich Influenza A(H3N2) und Influenza B nachgewiesen (Robert Koch-Institut 2012a). Ebenso stimmen die Daten für die Saison 2012/2013 überein, es lagen sowohl in dieser Studie als auch laut Robert Koch-Institut alle drei Virus(sub)typen häufig vor (Robert Koch-Institut 2013a) (Abb.31). Ein Grund für das unterschiedliche Auftreten der Erreger in der Saison 2010/2011 könnte zum einen in den unterschiedlichen lokalen Erregerspektren begründet sein. Das Robert Koch-Institut sammelt die Daten deutschlandweit, die Patienten in der vorliegenden Studie kommen zum Großteil aus Stadt und Landkreis Würzburg, was zu einer lokalen Häufung von Influenza A(H1N1)pdm09 führen könnte, während deutschlandweit dieser Erreger seltener nachgewiesen werden konnte.

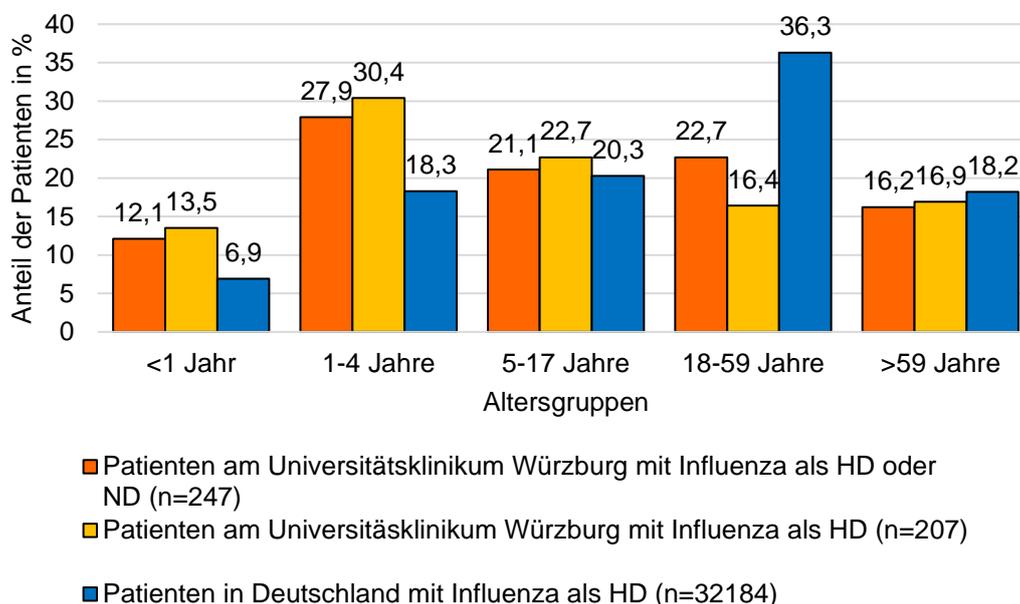
Zum anderen sammelt das Robert Koch-Institut Daten aus sogenannten Sentinel-Praxen, die alle Erregernachweise melden. In diese Datenbank gehen also ebenfalls alle Patienten ein, die nur eine leichte Erkrankung durchmachen ohne hospitalisiert zu werden. In einer Studie im Universitätsklinikums Heidelberg wurden in der Saison 2010/2011 nur 4 Patienten mit Influenza B hospitalisiert, wohingegen 76 Patienten mit Influenza A(H1N1)pdm09 hospitalisiert wurden (Lehners et al. 2013). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem aus der vorliegenden Studie, was darauf schließen lässt, dass Influenza B im Vergleich zu A(H1N1)pdm09 in dieser ersten postpandemischen Saison zu eher milden Verläufen und zu weniger Komplikationen geführt hat, so dass die betroffenen Patienten nicht hospitalisiert wurden und somit in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurden.

In den beiden darauffolgenden Saisons stimmen die vorliegenden Daten jedoch gut mit denen des RKI überein.

### 5.3. Verlauf und Charakteristika der Erkrankung in den unterschiedlichen Altersgruppen

In der vorliegenden Studie wurden hauptsächlich Kinder und Jugendliche hospitalisiert. Auch die Erwachsenen bis 59 Jahre stellten mit 22,7 % einen relevanten Anteil. Im Gegensatz hierzu machten Patienten über 59 Jahre mit 16,2 % einen kleinen Anteil der hospitalisierten Patienten aus (Abb. 32).

Deutschlandweit zeigte sich in den Jahren 2010-2013 laut statistischem Bundesamt eine geringfügig andere Altersverteilung (Abb. 32).



**Abb. 32:** Altersverteilung der stationären Patienten mit einem ICD-10-Code (J09-J11) für Influenza als Haupt- oder Nebendiagnose am Universitätsklinikum Würzburg im Vergleich zu Patienten mit Influenza als Hauptdiagnose am Universitätsklinikum Würzburg und Patienten mit Influenza als Hauptdiagnose in Deutschland in den Jahren 2010-2013 (Datenquelle für Anzahlen der Patienten in Deutschland: Statistisches Bundesamt)

So wurden weniger Kinder im Alter von 1-4 Jahren und mehr Erwachsene bis 59 Jahre aufgrund einer Influenza hospitalisiert als in der vorliegenden Studie (Statistisches Bundesamt). Allerdings gehen in die Daten des statistischen Bundesamtes nur Patienten mit Influenza als Hauptdiagnose ein, wohingegen in der vorliegenden Studie auch Patienten mit Influenza als Nebendiagnose

## Diskussion

berücksichtigt wurden. Patienten, bei denen eine Komplikation der Influenza im Vordergrund steht und diese die ICD-10-Hauptdiagnose bildet, werden in den Daten des statistischen Bundesamtes also nicht berücksichtigt. Vergleicht man die Daten des statistischen Bundesamtes mit den Daten der vorliegenden Studie von Patienten mit Influenza als Hauptdiagnose, so vergrößert sich der Unterschied bezüglich dieser beiden Altersgruppen weiter. In der vorliegenden Studie erhielten verhältnismäßig mehr Patienten zwischen 1 und 4 Jahren einen ICD-10-Code für Influenza als Hauptdiagnose, wohingegen bei Erwachsenen bis 59 Jahre die Influenza eher eine Nebendiagnose darstellte. Dies deutet darauf hin, dass in der vorliegenden Studie in dieser höheren Altersgruppe die Komplikationen im Vordergrund standen, so dass diese die Hauptdiagnose darstellten, wohingegen bei den Kleinkindern die Influenza selbst im Vordergrund stand. Unabhängig davon wurden dennoch am Universitätsklinikum Würzburg mehr Kleinkinder und weniger jüngere Erwachsene hospitalisiert als deutschlandweit.

Hier könnte die lokale Klinikverteilung in Würzburg eine Rolle spielen. Das Universitätsklinikum bietet neben der deutlich kleineren Kinderklinik am Mönchberg (als Teil des Klinikum Würzburg Mitte) die einzige stationäre Versorgung für Kinder und Jugendliche im Landkreis Würzburg. Daher könnte der Anteil der Patienten am Universitätsklinikum höher als im Bundesdurchschnitt gewesen sein. Erwachsenen hingegen bietet neben dem Universitätsklinikum auch das Klinikum Würzburg Mitte, bestehend aus der Missioklinik und dem Juliusospital, eine internistische stationäre Versorgung an, weshalb der Anteil dieser Patienten am Würzburger Universitätsklinikum geringer als im Bundesdurchschnitt sein könnte.

Obwohl die Altersgruppe der über 59-Jährigen zu einer Risikogruppe für schwere Verläufe gehört, stellten diese Patienten einen verhältnismäßig kleinen Anteil der hospitalisierten Patienten sowohl in dieser Studie als auch deutschlandweit.

In der vorliegenden Studie waren viele der Patienten, bei denen kein Labornachweis des Erregers vorlag und die deshalb aus dieser Studie ausgeschlossen wurden, in der Altersgruppe der über 60-Jährigen. Es handelte sich hierbei häufig um Patienten mit leichten Symptomen einer

## Diskussion

Influenzaerkrankung, die daher häufig nur symptomatisch therapiert wurde, da ein Erregernachweis keine Konsequenz gehabt hätte. Zudem deuten die Ergebnisse darauf hin, dass auch die eingeschlossenen Patienten dieser Altersgruppe insgesamt einen leichteren Verlauf der Erkrankung zeigten.

Auch in anderen Studien wird ein erhöhter Schweregrad der Erkrankung, vor allem in den postpandemischen Saisons in den jüngeren Altersgruppen beschrieben (Miller et al. 2010).

Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, die vor 1950 geboren sind, bereits in Kontakt mit einem anderen Erreger gekommen sind, der dem neuen Influenzavirus A(H1N1)pdm09 ähnlich ist, und die somit eine zumindest partielle Immunität gegen dieses Virus besitzen, so dass die Erkrankung in diesen Fällen häufig milder verläuft und eine Hospitalisierung somit nicht erforderlich wird (Pérez-Trallero et al. 2009).

So ließe sich auch das unterschiedliche Auftreten der Erreger(sub)typen in den verschiedenen Altersgruppen erklären. Bei Kindern und Jugendlichen wurden alle drei Erregersubtypen zu etwa gleichen Teilen nachgewiesen (Abb. 28). Patienten dieser Altersgruppen kamen bisher seltener mit Influenzaerregern in Kontakt, so dass noch keine Immunität aufgebaut werden konnte. Daher erkrankten diese Patienten an allen Erregern häufig zumindest so schwer, dass sie hospitalisiert werden müssen.

Influenza B wurde bei Kindern und Jugendlichen verhältnismäßig häufiger nachgewiesen als bei Erwachsenen. Eine Studie aus den USA kommt zu dem Ergebnis, dass eine Infektion durch diesen Erreger bei Kindern und Jugendlichen zum einen häufiger auftritt als bei Erwachsenen und dass zum anderen die Mortalität dieser Patienten stark erhöht ist (Centers for Disease Control and Prevention 2011).

Im Gegensatz dazu wurde bei einem Großteil der Erwachsenen im Alter von 18-60 Jahren Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen. Patienten dieser Altersgruppe konnten bereits eine gute Immunität gegen die saisonalen Influenzaviren aufbauen, sie sind jedoch zu jung, um bereits mit Viren, die dem pandemischen Virus immunologisch ähnlich sind, in Kontakt gekommen zu sein, so dass dieses Virus in dieser Altersgruppe tendenziell schwerere Verläufe

## Diskussion

verursachen kann und somit häufiger zu Hospitalisierungen führt. Dadurch wurde dieses Virus in dieser Studie am häufigsten nachgewiesen.

Der klinische Verlauf der Erkrankung stellte sich in den verschiedenen Altersgruppen ebenfalls unterschiedlich dar. Während Kinder und Jugendliche im Median 4,0 (IQR: 3,0-9,0) Tage stationär blieben, wurden Erwachsene zwischen 18 und 60 Jahren im Median 12 (IQR: 4,0-21,0) Tage behandelt.

Es handelt sich bei allen Patienten zumindest um schwere Verläufe der Influenzainfektion, da eine Hospitalisierung nötig wurde. Es zeigt sich jedoch, dass der Anteil an sehr schweren Verläufen, bei denen eine intensivstationäre Behandlung, eine Beatmungstherapie oder ECMO-Therapie nötig wurde oder die Erkrankung zum Tod führte, in der Altersgruppe der 18- bis 60-Jährigen am größten war. In dieser Altersgruppe wurde hauptsächlich das Virus Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen.

Eine Studie aus Kanada kommt zu dem Ergebnis, dass mehr junge Erwachsene schwer an einer Influenza, vor allem an dem Erreger Influenza A(H1N1)pdm09, erkranken und die Sterblichkeit in dieser Altersgruppe im Vergleich zu den Vorjahren erhöht ist. Es handelte sich in dieser Studie um relativ gesunde Jugendliche und Erwachsene zwischen 10 und 60 Jahren. Ebenso wird beschrieben, dass wenige Patienten über 60 Jahre intensivstationär behandelt werden mussten (Kumar et al. 2009). Diese Ergebnisse stimmen mit denen der vorliegenden Studie überein.

Eine deutschlandweit durchgeführte Studie kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Hospitalisierte Patienten zwischen 15 und 34 Jahren benötigten signifikant häufiger eine mechanische Beatmung und verstarben signifikant häufiger an der Erkrankung, wenn das pandemische Influenzavirus nachgewiesen wurde (Beck et al. 2017).

#### **5.4. Aufgetretene Komplikationen**

Insgesamt wurde bei knapp 90 % aller hospitalisierten Patienten mindestens eine Komplikation berichtet; hierbei unterschieden sich die verschiedenen Altersgruppen nicht signifikant (Tab. 27).

Hinsichtlich der verschiedenen Komplikationen in den einzelnen Altersgruppen wurde aufgrund geringer Fallzahlen zwar auf eine Signifikanztestung verzichtet, tendenziell kam es aber bei Patienten von 18-60 und > 60 Jahren häufiger zu Komplikationen des unteren Respirationstraktes, zu hämatologischen (z.B. Anämie) bzw. immunologischen, urologischen bzw. nephrologischen (z.B. akutes Nierenversagen) und systemischen Komplikationen (z.B. Sepsis) sowie zu Komplikationen des Herz-Kreislaufsystems als bei Kindern und Jugendlichen.

Vor allem schwere Komplikationen wie ein ARDS, Sepsis oder Komplikationen des Herz-Kreislaufsystems traten ausschließlich bei Erwachsenen auf, hier war vor allem die Gruppe der 18- bis 60-Jährigen betroffen mit zum Teil ECMO-pflichtigen Patienten, in der jedoch 88,3 % (N=53 von 60 Patienten in dieser Altersgruppe) der Patienten eine Grunderkrankung aufwiesen. Hier handelte es sich größtenteils um Patienten mit einer zugrundeliegenden Herz-Kreislauf- bzw. Lungenerkrankung sowie Patienten mit einer Stoffwechselerkrankung. Bei diesen Patienten besteht bekanntermaßen ein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt (Barnes et al. 2015) oder eine Exazerbation einer COPD (Griffin et al. 2002). Zudem kann eine beeinträchtigte Immunabwehr den Krankheitsverlauf bei Patienten mit Diabetes mellitus verkomplizieren (Diepersloot et al. 1990). Auch andere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer Adipositas ein erhöhtes Risiko für Influenza-assoziierte Hospitalisierungen aufweisen (Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) Virus Infection 2010).

Im Gegensatz dazu kam es bei Säuglingen, Kleinkindern sowie Schulkindern und Jugendlichen tendenziell häufiger zu neurologischen Komplikationen sowie zu Komplikationen des oberen Respirationstraktes, des HNO-Bereiches und der Augen.

## Diskussion

Hier sind vor allem fieberassoziierte Krampfanfälle sowie die Otitis media als häufigste Komplikationen in diesen Bereichen zu nennen.

Eine Studie aus den USA beschreibt Krampfanfälle, und bei Kindern am häufigsten fieberassoziierte Krampfanfälle, als häufige Komplikation bei Influenzainfektionen (Newland et al. 2007).

Die häufige Manifestation der Influenzaerkrankung durch eine akute Otitis media ist ebenfalls gut beschrieben (Haas 2009; Haas et al. 2016).

Des Weiteren fallen deutliche Unterschiede im Auftreten der verschiedenen Komplikationen bei unterschiedlichen Erregern auf (Tab. 6).

So wurden Komplikationen des unteren Respirationstraktes sowie urologische bzw. nephrologische Komplikationen und systemische Komplikationen signifikant häufiger durch Influenza A(H1N1)pdm09 hervorgerufen. Hier handelt es sich in den meisten Fällen um Pneumonien bzw. Bronchitiden, akutes Nierenversagen und Sepsis.

Diese Komplikationen in Zusammenhang mit Influenza A(H1N1)pdm09 sind auch in anderen Studien gut beschrieben (Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) Virus Infection 2010).

Bei neurologischen Komplikationen lag hingegen signifikant häufiger Influenza A(H3N2) vor. In einer Studie zu neurologischen Komplikationen durch Influenza bei Kindern wurde in den 14 untersuchten Fällen elfmal Influenza A(H1N1)pdm09, zweimal Influenza A(H3N2) und einmal Influenza B nachgewiesen (Paksu et al. 2018).

In der vorliegenden Studie waren neurologische Komplikationen zwar insgesamt signifikant häufiger mit Influenza A(H3N2) assoziiert, dies dürfte jedoch darauf beruhen, dass neurologische Komplikationen insgesamt bei Kindern häufiger waren, bei denen der Erreger A(H3N2) deutlich häufiger vorkam als bei Erwachsenen. Auch in anderen Studien wird ein vermehrtes Auftreten neurologischer Komplikationen bei Kindern mit Influenza-assoziiertes Hospitalisation im Gegensatz zu Erwachsenen berichtet (Glaser et al. 2012).

Bei den Säuglingen (Tab. 11) und Kleinkindern (Tab. 14) war insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Erreger(sub)typen hinsichtlich des generellen Auftretens von Komplikationen nachweisbar. Es ergab sich zwar

ein signifikant häufigerer Nachweis von Influenza A(H3N2) für Komplikationen des unteren Respirationstraktes bei Säuglingen, doch dieses Ergebnis könnte bei geringen Fallzahlen auch auf Zufall beruhen (Tab. 11).

Bei Schulkindern und Jugendlichen kam es durch Influenza A(H1N1)pdm09 signifikant seltener zu Komplikationen als bei den anderen nachgewiesenen Influenza-Erregern. Innerhalb der einzelnen Komplikationsgruppen ließ sich jedoch wiederum kein signifikanter Unterschied feststellen (Tab. 17). Auch hier lagen eher geringe Fallzahlen in den einzelnen Untergruppen vor, so dass das Ergebnis auch auf Zufall beruhen könnte.

Bei Erwachsenen von 18-60 Jahren fiel wiederum insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Erreger(sub)typen bezüglich des Auftretens von Komplikationen auf (Tab. 20). Jedoch konnte bei Komplikationen des unteren Respirationstraktes sowie systemischen Komplikationen signifikant häufiger Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen werden.

Diesen Zusammenhang konnten auch andere Studien nachweisen. So kommen Beck et al. zu dem Ergebnis, dass vor allem Patienten unter 60 Jahren mit Influenza A(H1N1)pdm09 einer mechanischen Beatmung bedurften, was auf Komplikationen des unteren Respirationstraktes hindeutet (Beck et al. 2017).

Bei Patienten über 60 Jahren sind in der vorliegenden Studie wiederum keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Erregern nachweisbar. Jedoch ist auch hier die Fallzahl gering.

### **5.5. Einfluss von Vorerkrankungen auf den Verlauf der Influenzaerkrankung**

Unter den in die Studie eingeschlossenen Patienten litt etwa die Hälfte (51,0 %) unter mindestens einer chronischen Vorerkrankung. Am häufigsten handelte es sich um Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und der Lunge sowie um Stoffwechsel- und onkologische Erkrankungen. Diese Erkrankungen stellen bekannte Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Influenza-Erkrankung

## Diskussion

dar, entweder durch eine Exazerbation der Grunderkrankung oder durch eine bestehende Immunsuppression (Mallia und Johnston 2007; Yousuf et al. 1997). Dieser schwere Verlauf bei Patienten mit einer chronischen Vorerkrankung zeigt sich in der signifikant längeren Aufenthaltsdauer, der häufiger notwendigen intensivstationären Behandlung, sowie der Beatmungs- und ECMO-Therapie. Todesfälle traten in dieser Studie nur bei Patienten mit chronischen Vorerkrankungen auf.

Betrachtet man die Altersgruppen getrennt voneinander, so zeigt sich, dass vor allem bei den Erwachsenen häufiger Grunderkrankungen vorlagen als bei Kindern und Jugendlichen.

Patienten mit Grunderkrankung wurden signifikant länger stationär behandelt als zuvor gesunde Patienten und häufiger intensivstationär und mit Beatmungstherapie behandelt. Die ECMO-Therapie und letale Verläufe kamen nur bei Patienten mit Vorerkrankungen vor (Tab. 4).

Dies bestätigt die These aus vorangegangenen Studien, dass Patienten mit Vorerkrankungen ein deutlich erhöhtes Risiko aufweisen, schwere Verläufe der Influenzaerkrankung zu erleiden (Robert Koch-Institut 2016b).

Dennoch erkrankte ca. die Hälfte der untersuchten Patienten ohne chronische Vorerkrankung immerhin so schwer, dass sie stationär behandelt werden mussten. In diesem Zusammenhang sind vor allem die Säuglinge ohne Vorerkrankungen zu nennen, die ohne bestehende Risikofaktoren zwar keine sehr schweren Verläufe erlitten, aber dennoch aufgrund der aufgetretenen Komplikationen (z.B. Exsikkose, fieberassoziierter Krampfanfall) nicht weiter ambulant behandelt werden konnten.

## **5.6. Einsatz von Neuraminidasehemmern**

Patienten, die eine antivirale Therapie erhielten waren signifikant älter und hatten signifikant häufiger eine Vorerkrankung. Zwar traten insgesamt in dieser Gruppe Komplikationen nicht häufiger auf, jedoch war die Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant länger, die Patienten mussten signifikant häufiger intensivstationär behandelt werden und bedurften signifikant häufiger einer Beatmungs- oder ECMO-Therapie. Ebenso waren tödliche Verläufe in dieser Gruppe signifikant häufiger (Tab. 7).

Insgesamt erhielten also Patienten mit sehr schweren Verläufen häufiger eine antivirale Therapie als Patienten mit leichteren Verläufen. Dieses Ergebnis entspricht der Empfehlung des Robert Koch-Institutes, wonach bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht sowie bei Patienten, die einen schweren Verlauf zeigen, eine antivirale Therapie erfolgen sollte (Robert Koch-Institut 2016b).

Des Weiteren fällt auf, dass bei Erwachsenen generell die antivirale Therapie signifikant häufiger angewandt wurde als bei Kindern (Tab. 28).

Es wird empfohlen, Oseltamivir innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn einzunehmen. Nur in diesem Zeitraum konnte in Studien eine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden (Harper et al. 2009).

Bei Patienten, die über diesen Zeitraum hinaus hospitalisiert wurden und keine sehr schweren Verläufe erlitten, wurde vermutlich häufig auf diese Therapie verzichtet.

Die wenigen Kinder, die eine antivirale Therapie erhielten, hatten ausnahmslos Vorerkrankungen oder es traten Komplikationen auf. Auch die meisten Erwachsenen mit antiviraler Therapie litten unter chronischen Vorerkrankungen. Es wird vermutet, dass Patienten mit schweren Verläufen auch nach 48 Stunden nach Symptombeginn noch von einer Behandlung profitieren könnten (Robert Koch-Institut 2016b, Harper et al. 2009). So lässt sich dieser Unterschied zum Teil durch die häufiger bestehenden Vorerkrankungen und schweren Verläufe bei Erwachsenen erklären.

Des Weiteren ist die Wirkung von Oseltamivir bei Kindern nach wie vor umstritten. Die Studienlage ist diesbezüglich noch nicht ausreichend (Committee on Infectious Diseases 2016), so dass der zurückhaltende Einsatz der antiviralen Therapie bei Kindern auch durch diese Unsicherheit zu erklären ist. Dennoch ist Oseltamivir für Kinder ab einem Jahr in gewichtsadaptierter Dosierung zugelassen (Harper et al. 2009). Der Einsatz sollte also stets im Einzelfall erwogen werden, um die Krankheitsdauer zu verkürzen und die Zahl potentieller Komplikationen zu reduzieren (Committee on Infectious Diseases 2016).

### **5.7. Todesfälle**

In der vorliegenden Studie kam es bei insgesamt 16 (6,5 %) von 247 Patienten zu einem letalen Verlauf.

Eine deutschlandweit durchgeführte Studie zu IAH-Patienten in den Jahren 2005-2012 kommt zu dem Ergebnis, dass in diesem Zeitraum 872 von 34493 aufgrund von Influenza hospitalisierten Patienten (2,5 %) an den Folgen einer Influenza-Erkrankung verstorben sind (Beck et al. 2017). In diesem Zusammenhang erscheint die Anzahl der Todesfälle in der vorliegenden Studie sehr hoch zu sein. Bei den Patienten des Universitäts-Klinikum Würzburg handelt es sich jedoch ausschließlich um Patienten mit chronischen Vorerkrankungen, am häufigsten lag eine Immunsuppression vor. Alle Patienten entwickelten eine Pneumonie, die meisten Patienten starben schließlich an einer respiratorischen Insuffizienz durch ARDS bzw. durch Multiorganversagen. Fünf dieser Patienten erhielten eine ECMO-Therapie.

Zum einen handelt es sich also um schwer kranke Patienten, zum anderen ist auf das Universitätsklinikum Würzburg als Maximalversorger und ECMO-Zentrum zu verweisen. Im Verhältnis werden in dieser Klinik schwerer erkrankte Patienten behandelt, so dass es in der Folge auch zu mehr Todesfällen kommen kann. Die Bedeutung von Vorerkrankungen auf den Verlauf der Erkrankung wird dadurch sehr deutlich.

### **5.8. Influenza bei Schwangeren**

In dem untersuchten Zeitraum wurden 5 (2,0 %) Patientinnen aufgrund einer Influenza-Infektion während der Schwangerschaft hospitalisiert. Bei allen Patientinnen wurde das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 nachgewiesen. Keine der Patientinnen litt unter einer schwerwiegenden Vorerkrankung, bei zwei Patientinnen bestand eine Adipositas, 4 (80,0 %) der 5 Patientinnen entwickelten jedoch schwere Komplikationen des unteren Respirationstraktes, die eine intensivstationäre Behandlung erforderlich machten, von denen 3 Patientinnen im Verlauf per ECMO-Therapie behandelt werden mussten.

Die 4 intensivpflichtigen Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Hospitalisierung alle im dritten Trimenon der Schwangerschaft, die fünfte Patientin befand sich im zweiten Trimenon. Alle Patientinnen überlebten die Infektion. Bei den drei Patientinnen mit ECMO-Therapie wurden die Kinder zuvor per Sectio caesarea entbunden.

In einer 2009 publizierten Studie aus den USA werden Schwangere als Hochrisikogruppe für schwere Komplikationen im Rahmen einer Infektion mit dem Influenzavirus A(H1N1)pdm09 beschrieben (Jamieson et al. 2009). In jener Studie mussten 3 von 31 (9,7 %) schwangeren Patientinnen im Verlauf intensivstationär behandelt werden. 6 Patientinnen, bei denen zuvor keine schweren Grunderkrankungen bekannt waren, verstarben während ihrer Erkrankung, je eine im ersten und zweiten Trimenon, vier im dritten Trimenon. Mit Ausnahme des Feten im ersten Trimenon wurden alle Kinder per Sectio caesarea lebend entbunden (Jamieson et al. 2009).

Eine andere Studie aus den USA beschreibt Adipositas ebenfalls als Risikofaktor für einen schweren Verlauf bei Schwangeren mit Influenza (Doyle et al. 2013).

In einer weiteren Studie wurde das Outcome von Schwangeren mit einer Infektion durch Influenza A(H1N1)pdm09 untersucht, die aufgrund eines ARDS einer ECMO-Therapie bedurften. Es ergab sich eine Überlebensrate von 74,6 % der Mütter und von mehr als 70 % der Kinder (Saad et al. 2016), wohingegen in der vorliegenden Studie alle Mütter mit ECMO-Therapie überlebten, ebenso deren Kinder.

Um solche schweren Komplikationen und Verläufe zu vermeiden oder zu reduzieren empfiehlt das Robert Koch-Institut allen Schwangeren die jährliche Impfung gegen Influenza ab dem zweiten Trimenon, bei Vorerkrankungen ab dem ersten Trimenon (Robert Koch-Institut 2014b). Dennoch waren einer Studie zufolge in der Saison 2012/2013 nur 23 % der schwangeren Frauen gegen Influenza geimpft (Bödeker et al. 2014). Der Impfstoff ist auch bei Schwangeren gut untersucht, in den letzten Jahren ist keine schwerwiegende Komplikation für Mütter, Feten oder Neugeborene aufgetreten (Macias et al. 2015).

Die Impfung ist erst für Säuglinge ab 6 Monaten zugelassen. Durch eine Impfung der Mutter während der Schwangerschaft besteht die Möglichkeit des intrauterinen Antikörpertransfers von der Mutter auf den Feten, so dass die Neugeborenen in den ersten Lebensmonaten einen gewissen Schutz gegen die Influenzainfektion besitzen (Macias et al. 2015). Es konnte gezeigt werden, dass eine Influenzaimpfung bei Schwangeren dazu führt, dass weniger Säuglinge unter sechs Monaten an Influenza erkranken und aufgrund dieser Infektion hospitalisiert werden müssen (Macias et al. 2015).

### **5.9. Bedeutung der Influenzaimpfung**

Der Impfstatus der Patienten in dieser Studie war nicht systematisch in den Patientenunterlagen dokumentiert und konnte daher nicht ausgewertet werden. Betrachtet man jedoch Studien zu Impfquoten in Deutschland, so kann davon ausgegangen werden, dass lediglich eine Minderheit der untersuchten Patienten die saisonale Influenzaimpfung erhalten hat. In der Saison 2013/2014 waren in Deutschland nur 49 % der Patienten über 59 Jahren und lediglich 23 % der Patienten mit chronischer Grunderkrankung im Alter von 18-59 Jahre gegen Influenza geimpft (Bödeker et al. 2015). Laut Robert Koch- Institut lag in den untersuchten Jahren bei 94-96 % der gemeldeten Patienten mit Influenza keine aktuelle Impfung gegen Influenza vor (Robert Koch-Institut 2011b, 2012b, 2013c, 2014c).

## Diskussion

Im Gegensatz zu Deutschland wird in den Niederlanden oder in England eine Impfquote für Risikopatienten von über 75 % erreicht (Bödeker et al. 2015).

Bödeker et al. kommen zu dem Schluss, dass hauptsächlich diejenigen Patienten schwere bis letale Verläufe erleiden, für die laut Robert Koch- Institut eine Impfung indiziert ist. Man kann vermuten, dass einige dieser sehr schweren Verläufe verhindert werden könnten, wenn die aktuelle Impfempfehlung konsequent umgesetzt würde. Hierzu bedarf es allerdings mehr Information und Aufklärungsarbeit in der Bevölkerung. Viele Betroffene wissen nicht, dass die Impfung für sie empfohlen ist oder haben Vorurteile gegenüber der Impfung beziehungsweise sehen für sich selbst das Risiko als gering an, schwer zu erkranken (Bödeker et al. 2015).

Die hohe Zahl der Patienten ohne chronische Grunderkrankung in der vorliegenden Studie, vor allem in der Altersgruppe der Säuglinge und Kinder unter 18 Jahren, zeigt jedoch, dass auch Patienten ohne Risikofaktoren, für die bislang keine Impfung empfohlen wird, schwer erkranken können. Eine deutschlandweit durchgeführte Studie zu Influenzapatienten auf pädiatrischen Intensivstationen kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass 45 % der Patienten mit schwerer Influenzaerkrankung vormals gesunde Kinder waren, für die bislang keine Impfung empfohlen wurde (Streng et al. 2011).

Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass Kinder eine entscheidende Rolle bei der Ausbreitung der saisonalen Influenza spielen und sich nicht nur gegenseitig, sondern auch Erwachsene mit diesem Virus anstecken (Thors et al. 2013). Eine Impfung der Kinder, die häufig die Hauptansteckungsquelle in einem Haushalt sind, da sie im Kindergarten in engem Kontakt mit Gleichaltrigen stehen, kann also nicht nur die Kinder, sondern indirekt auch die Erwachsenen und andere Mitglieder des Haushaltes schützen und Arbeitsausfälle der Eltern reduzieren (Antonova et al. 2012). Der direkte und indirekte Nutzen einer Impfung auch gesunder Kinder sollte daher in kommenden Impfempfehlungen erwogen werden.

## **5.10. Direkte Kosten der Influenza-assoziierten Hospitalisierungen**

### **5.10.1. Direkte Kosten in den verschiedenen Altersgruppen**

In der vorliegenden Studie traten bei den Kindern im Vergleich geringe Kosten für Influenza-assoziierte Hospitalisierungen auf. Je nach Altersgruppe bei den Kindern und Jugendlichen entstanden im Median direkte Kosten von 1.910-2.327 Euro. In der Gruppe der 18- bis 60-Jährigen entstanden hingegen die höchsten direkten Kosten von im Median 5.269 Euro und lagen damit um das 1,5- bis 2,8 fache über den Kosten der anderen Altersgruppen. Die Kosten bei den über 60-Jährigen waren mit 3.603 Euro ebenfalls höher als bei den Kindern.

In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Studie erklären sich die hohen Kosten bei den Erwachsenen im Alter 18-60 Jahren durch deren längere stationäre Behandlung, häufigere antivirale Therapie, häufigere intensivstationäre Behandlung oder der Notwendigkeit einer Beatmungs- oder sogar ECMO-Therapie. Die ebenfalls höheren Kosten bei den über 60-Jährigen lassen sich durch ähnliche Faktoren erklären, auch diese Gruppe wurde häufig mit einer spezifischen antiviralen Therapie, intensivstationär und per Beatmungstherapie behandelt. Die verhältnismäßig geringen Kosten bei den Kindern und Jugendlichen lassen sich wiederum durch vergleichbar kurze stationäre Aufenthalte, seltene antivirale Therapie, und sehr seltene intensivstationäre Behandlung erklären.

Nicht erfasst werden in dieser Studie die indirekten Krankheitskosten, die beispielsweise durch ein Fernbleiben vom Arbeitsplatz entstehen, die jedoch sozioökonomisch von Bedeutung sind.

Eine 2012 veröffentlichte Studie vergleicht in verschiedenen Studien die direkten und indirekten Kosten von Influenzainfektionen bei Kindern in Westeuropa (Antonova et al. 2012). Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass eine Influenzainfektion eines Kindes häufig auch die Eltern betrifft, da diese entweder zu Hause bleiben, um das erkrankte Kind zu pflegen oder sich aber anstecken und dadurch ebenfalls der Arbeit fernbleiben, wodurch es zu indirekten sozioökonomischen Kosten durch Arbeitsausfall kommt. In jener Studie werden die medianen Kosten von Influenza-Hospitalisierungen in Deutschland bei

## Diskussion

Kindern zwischen 0 und 36 Monaten auf 2.585 Euro pro Fall im Jahr 2002 geschätzt, an indirekten Kosten wurden weitere 110 Euro pro Fall berechnet (Antonova et al. 2012).

### 5.10.2. Direkte Kosten für Infektionen mit dem Erreger A(H1N1)pdm09

In allen Altersgruppen waren die medianen direkten Kosten für eine Influenzainfektion mit dem Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 höher als für eine Infektion mit den Erregern Influenza A(H3N2) oder Influenza B. Am höchsten waren die Kosten bei diesem Erreger in der Altersgruppe der 18- bis 60-Jährigen mit im Median 12.691 Euro. Da eben diese Altersgruppe unter einer Infektion mit diesem Erreger die schwersten Verläufe aufwies, lassen sich die sehr hohen Kosten dadurch erklären.

## 5.11. Methodenkritik – Stärken und Limitationen

### 5.11.1. Arztbrief- und Labordateneinsicht zur Validierung der ICD-10-Diagnosecodes

In der vorliegenden Studie wurden 198 (44.5 %) der 445 durch das Medizincontrolling gemeldeten Patienten mit einem ICD-10-Code für Influenza aus verschiedenen Gründen aus der Studie ausgeschlossen. Aus diesen Zahlen wird deutlich, dass bei einer reinen ICD-10-Codeabfrage zu Influenza-assoziierten Hospitalisierungen ohne Akteneinsicht und Laborbestätigung eine gewisse Unschärfe besteht. Durch die Maßnahme der Arztbriefeinsicht wurden 73 (16,4 %) Fälle identifiziert, die aufgrund eines anderen Erregers als eines Influenzavirus stationär behandelt wurden, obwohl ein ICD-10-Code für Influenza vorlag. Dies könnte zum einen daran liegen, dass in diesen Fällen aufgrund der Symptome vielleicht zunächst von einer Influenza ausgegangen worden ist und die Diagnose unter dem sogenannten „grippalen Infekt“ geführt wurde. Viele der nachgewiesenen Erreger verursachen recht ähnliche Symptome wie die Influenza, so dass erst der laborchemische Virusnachweis den Unterschied

## Diskussion

zwischen den verschiedenen Infektionen erbringen kann, was jedoch keinen Eingang in die ICD-Codierung fand. Zum anderen fällt auf, dass gerade die Infektion mit dem Parainfluenzavirus häufig fälschlich mit einem ICD-10-Code für Influenza versehen wurde; dies legt eine Verwechslung während des Codier-Vorgangs nahe. Unter Umständen spielt hier auch das fehlende Wissen um den Unterschied zwischen diesen Viren und dem Influenzavirus eine Rolle bei der hohen Anzahl der falsch codierten Fälle.

Es wurden 83 (18,7 %) Patienten von den 445 Fällen aufgrund eines gänzlich fehlenden Virusnachweises ausgeschlossen. Hierbei handelte es sich hauptsächlich um Patienten, die eine milde Symptomatik zeigten und häufig nur einen kurzen stationären Aufenthalt benötigten. Bei hoher Wahrscheinlichkeit einer Influenzainfektion mit klinisch eindeutigen Symptomen (z.B. einer Grippe-Otitis) wurde bei fehlender Konsequenz eines laborchemischen Virusnachweises sowie möglicherweise aus Kostengründen auf einen Labornachweis verzichtet. Der ICD-10-Code für Influenza wurde dennoch vergeben; dies erscheint gerechtfertigt, da es sich aus dem klinischen und epidemiologischen Zusammenhang mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Tat um Influenza-Fälle handelte.

Schließlich wurden 42 (9,4 %) Fälle ausgeschlossen, da es sich nicht um Influenza-assoziierte Hospitalisierungen handelte. Zum einen wurden nosokomiale Fälle ausgeschlossen, zum anderen Fälle, die aufgrund einer anderen Erkrankung stationär behandelt werden mussten und nur zufällig gleichzeitig einen positiven Labornachweis für Influenza aufwiesen.

Eine der Stärken der vorliegenden Studie ist daher die Arztbrief- und Labordateneinsicht als wesentlicher Bestandteil der Validierung von ICD-10-Code-basierten Datenbankabfragen zu Influenza-assoziierten Hospitalisierungen. Nur mit der Arztbriefeinsicht lassen sich Aussagen über mögliche nosokomiale Infektionen treffen und Fälle, bei denen die Influenza nicht der Grund für die Hospitalisierung ist, ausschließen. Andererseits senkt dieses Vorgehen die Sensitivität der Erhebungsmethode; „echte“ Influenzafälle ohne Labornachweis (oft leichtere Formen) werden so nicht erfasst, was zu einer Unterschätzung der Krankheitslast durch IAH führen könnte. Ebenso können

über Arztbriefeinsicht Fälle identifiziert werden, bei denen die Influenzainfektion ursächlich für die Hospitalisierung ist, aber als Hauptdiagnose beispielsweise eine Komplikation der Influenza gestellt wird, da diese im Vordergrund der Erkrankung steht, so dass auch Fälle, bei denen Influenza die Nebendiagnose darstellte, mit in die Erhebung eingeschlossen werden konnten. Durch die Labordateneinsicht wird die Spezifität der Methode weiter erhöht, indem wichtige Informationen zu Virus(sub)typen gewonnen werden sowie Fälle identifiziert werden, für die kein Labornachweis vorliegt.

Die über das Internet für jedermann mögliche Abfrage von IAH-Fällen aus der Datenbank der deutschen Krankenhausstatistik erlaubt nur die Abfrage von Fällen, bei denen Influenza die Hauptdiagnose darstellt, ohne weitere Aktenkontrolle. Zum einen wird auf diese Weise ein relevanter Anteil an IAH-Fällen übersehen, bei denen Influenza die Nebendiagnose darstellt. Zum anderen werden Fälle miteingeschlossen, bei denen eventuell kein Labornachweis der Viren vorliegt, es sich um andere Erreger handelt oder es sich aber um nosokomiale Fälle handelt. Bei diesem Vorgehen könnte die Sensitivität höher als in der vorliegenden Studie sein, die Spezifität hingegen dürfte deutlich niedriger sein.

### 5.11.2. Limitation einer retrospektiven Fallauswertung

Die generellen Limitationen einer retrospektiven Studie treffen auch im vorliegenden Fall zu. Am Universitätsklinikum Würzburg sind viele Kliniken in die Behandlung der Influenza involviert. Es konnte vor der Behandlung kein standardisiertes Vorgehen festgelegt werden bezüglich Anamneseerhebung und durchzuführender Untersuchungen. So kann zu einigen wichtigen Punkten in dieser Studie keine Aussage gemacht werden wie beispielsweise dem Influenzaimpfstatus. Ebenso mussten aus diesem Grund viele Patienten aufgrund eines fehlenden Labornachweises ausgeschlossen werden, da dieser nicht zuvor festgelegt werden konnte.

5.11.3. Potentielle Selektion des Patientenkollektivs

Möglicherweise ist es bei dieser Studie zu einer Selektion des Patientenkollektivs gekommen.

In diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die am Universitätsklinikum Würzburg stationär behandelt wurden. Erwachsene werden in Würzburg stationär auch am Klinikum Würzburg Mitte behandelt. Es ist davon auszugehen, dass die schweren Fälle bevorzugt im Universitätsklinikum behandelt werden, einem Haus der Maximalversorgung und zudem einem ECMO-Zentrum. Vor allem Patienten, bei denen eine solche Therapie im Verlauf erforderlich werden könnte, wurden vermutlich früher in diese Klinik gebracht als Patienten mit leichteren Verläufen.

Dadurch könnte es bei der Auswertung der Daten zu einer Selektion von Patienten mit eher schwereren Verläufen gekommen sein, wodurch die Schwere der Erkrankung von Influenza-assoziierten Hospitalisierungen insgesamt eher überschätzt werden würde.

## 6. AUSBLICK

Bisher ist die Influenza-Impfung in Deutschland durch das RKI als Standardimpfung für alle Personen über 60 Jahren empfohlen. Darüber hinaus besteht eine Indikationsempfehlung für Kinder und Erwachsene mit bestimmten chronischen Vorerkrankungen sowie für Schwangere und andere Risikogruppen (Robert Koch-Institut 2014b). Die vorliegende Studie zeigt, dass vor allem Erwachsene zwischen 18 und 60 Jahren mit chronischer Vorerkrankung (aber z.T. auch ansonsten gesunde Erwachsene dieser Altersgruppe), die sich z.B. mit dem Erreger A(H1N1)pdm09 infizieren, unter schweren Verläufen mit häufig gravierenden Komplikationen leiden. Verbunden mit diesen schweren Erkrankungen in dieser Altersgruppe sind zudem hohe direkte und vermutlich auch indirekte Krankheitskosten. Aber auch viele Kinder und Jugendliche ohne Vorerkrankungen mussten stationär aufgrund einer Influenza-Erkrankung behandelt werden.

Unter diesen Gesichtspunkten ist es sinnvoll, die bestehenden Impfempfehlungen konsequenter umzusetzen und eventuell eine Ausweitung der Empfehlung auch für Personen, zumindest Kinder ohne chronische Vorerkrankung zu diskutieren. Zudem bedarf es weiterer Aufklärung über Risiken und Nutzen des Impfstoffes, damit mehr Personen, für die bereits eine Empfehlung besteht, diese Impfung auch in Anspruch nehmen. In diesem Zusammenhang sind vor allem schwangere Frauen zu nennen, für die ein hohes Risiko für schwere Komplikationen besteht. Eine Empfehlung zur Impfung besteht bereits, jedoch wird diese derzeit in Deutschland nur von einem sehr geringen Teil der Schwangeren angenommen. Die vorliegende Studie konnte das hohe Risiko für einen schweren Verlauf bei Schwangeren mit Influenza belegen. Es liegen aktuell nur wenige Informationen zum langfristigen Outcome und zu eventuellen Folgeschäden der Erkrankung sowohl der Mütter als auch der Kinder vor. Hierzu bedarf es weiterer Studien.

Die saisonale Influenza bleibt eine oft unterschätzte Infektion, die zu schweren bis tödlichen Komplikationen führen kann und jedes Jahr aufs Neue Kliniken und

## Ausblick

Unternehmen vor die Herausforderung stellt, zum einen die zahlreichen isolationspflichtigen Patienten zu versorgen, zum anderen krankheitsbedingte Ausfälle des Personals zu kompensieren. Die Influenza ist mit erheblichen Kosten sowohl für das Gesundheitswesen als auch in sozioökonomischer Hinsicht verbunden. Ein umfassenderer Einsatz der Impfung und die bessere Umsetzung der bestehenden Impfeempfehlungen könnte dazu beitragen, viele Hospitalisierungen zu vermeiden und schwere Krankheitsverläufe mit ihren potenziellen Folgen zu reduzieren.

## **7. ZUSAMMENFASSUNG**

Influenza-assoziierte Atemwegserkrankungen führen jedes Jahr zu zahlreichen Hospitalisierungen und Todesfällen. Besonders schwer von Influenza betroffen sind in der Regel ältere Patienten, Personen mit chronischen Vorerkrankungen sowie Schwangere und Kinder. Der während der Pandemie 2009 zirkulierende Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 führte zu zahlreichen, zum Teil schweren Komplikationen, insbesondere auch bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen.

Ziel dieser Dissertation war die Untersuchung von Schweregrad, Verlauf und Kosten der Influenzainfektion bei Patienten mit Influenza-assoziiierter Hospitalisierung (IAH) während der ersten postpandemischen Jahre in verschiedenen Altersgruppen sowie bei den drei postpandemisch zirkulierenden Influenzaerregern A(H1N1)pdm09, A(H3N2) sowie Influenza B.

In die Analyse der IAH-Fälle eingeschlossen wurden Patienten aller Altersgruppen mit einer ICD-10-codierten Haupt- oder Nebendiagnose für Influenza bei Entlassung, die in den postpandemischen Jahren 2010 bis 2013 stationär im Universitätsklinikum Würzburg aufgrund einer Influenza hospitalisiert wurden, und die sowohl einen positiven PCR-bestätigten Erregernachweis für Influenza als auch, laut den Angaben im Entlassungsbrief, eine klinische Influenza-Erkrankung aufwiesen.

Die vorliegende Dissertation umfasst drei vollständige Influenza-Saisons (2010/2011, 2011/2012, 2012/2013). In dem untersuchten Zeitraum wurden 247 Patienten aufgrund nachgewiesener Influenza stationär behandelt. Bei den meisten (32,4 %) Patienten handelte es sich um Kinder im Alter von 1-5 Jahren, insgesamt lag das Alter im Median bei 7 (IQR: 2-49) Jahren. Erwachsene über 60 Jahren stellten mit 14,6 % nur einen geringen Anteil der IAH.

Die Patienten wurden im Median 4 (IQR: 3-9) Tage stationär behandelt. Die Erregerverteilung war über die drei Saisons und in den unterschiedlichen Altersgruppen verschieden. Der Virussubtyp A(H1N1)pdm09 war in den Saisons 2010/2011 und 2012/2013 stark vertreten, in der Saison 2011/2012 konnte er

## Zusammenfassung

nicht nachgewiesen werden. Bei Erwachsenen im Alter von 18-60 Jahren dominierte deutlich Influenza A(H1N1)pdm09, in den pädiatrischen Altersgruppen konnten alle Influenzaerreger zu ähnlichen Anteilen nachgewiesen werden. Bei Kindern und Jugendlichen verliefen die IAH zumeist mit weniger Komplikationen als bei Erwachsenen.

Bei insgesamt 126 (51 %) Patienten lag eine chronische Grunderkrankung vor. Am häufigsten handelte es sich um Vorerkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und der Lunge, sowie Stoffwechsel- und onkologische Erkrankungen. Patienten mit Grunderkrankungen waren im Median signifikant älter, waren häufiger mit Influenza A(H1N1)pdm09 infiziert und zeigten einen schwereren Verlauf der Erkrankung als Patienten ohne Vorerkrankung. Bei 215 (87 %) Patienten traten Komplikationen auf. Bei Kindern und Jugendlichen traten häufiger neurologische Komplikationen sowie Komplikationen des oberen Respirationstraktes, des HNO-Bereiches und der Augen auf, wohingegen bei Erwachsenen Komplikationen des unteren Respirationstraktes im Vordergrund standen. Schwere Komplikationen wie z.B. systemische Komplikationen (z.B. Sepsis) traten bei Erwachsenen ebenfalls häufiger auf. 43 (17,4 %) Patienten benötigten eine intensivstationäre Behandlung, 12 (4,9 %) eine ECMO-Therapie, 16 (6,5 %) Patienten verstarben. Einen besonders schweren Verlauf zeigten Erwachsene mit Grunderkrankung zwischen 18-60 Jahren, die überwiegend (zu 78 %) mit dem Erreger Influenza A(H1N1)pdm09 infiziert waren. Patienten dieser Altersgruppe hatten mit im Median 12 Tagen die längste stationäre Behandlungsdauer, wurden am häufigsten (48 %) intensivstationär behandelt, benötigten am häufigsten eine Beatmungstherapie, und waren die einzigen Patienten, die eine ECMO-Therapie benötigten (12 Patienten). Elf der insgesamt 16 Todesfälle ereigneten sich in dieser Altersgruppe.

Ebenso waren die fünf schwangeren Patientinnen mit IAH mit dem Erreger A(H1N1)pdm09 infiziert; vier dieser fünf Patientinnen wurden intensivstationär behandelt, alle vier wurden beatmet, drei entwickelten im Verlauf ein ARDS und benötigten schließlich eine ECMO-Therapie. Die Schwangerschaft bei diesen drei Patientinnen wurde frühzeitig zwischen der 36. und 39. Schwangerschaftswoche per Sectio beendet, alle Kinder und Mütter überlebten.

## Zusammenfassung

Damit entstanden bei Patienten von 18-60 Jahren die höchsten direkten Kosten im Vergleich zu den anderen Altersgruppen. Besonders hohe Kosten entstanden bei 18- bis 60-jährigen Patienten, die mit Influenza A(H1N1)pdm09 infiziert waren. Durch die hohe Anzahl an schweren Verläufen lagen die direkten Kosten in dieser Altersgruppe im Median bei 5.269 Euro und betrugen damit das 1,5- bis 2,8-fache der anderen Altersgruppen.

Damit hat dieser Erreger A(H1N1)pdm09 auch in den ersten Jahren nach der Pandemie 2009 in spezifischen Patientengruppen noch besonders schwere Erkrankungen hervorgerufen. Die Epidemiologie als auch die spezifische Krankheitslast dieses Erregers, insbesondere für Risikogruppen sollte auch in den nachfolgenden Jahren weiter beobachtet werden.

Die Erkrankung mit A(H1N1)pdm09 verlief bei Erwachsenen zwischen 18-60 Jahren vermutlich deswegen schwerer als bei älteren Erwachsenen, da diese wahrscheinlich zuvor noch keinen Kontakt zu einem A(H1N1)pdm09 verwandten Erreger hatten. Dagegen ist davon auszugehen, dass ältere Patienten vermutlich bereits durch frühere Exposition mit Influenza A(H1N1) eine Teilimmunität erworben hatten und somit seltener erkrankten.

Oseltamivir als Neuraminidasehemmer wurde hauptsächlich bei Erwachsenen mit schweren Verläufen eingesetzt. Bei Kindern war der Einsatz hingegen sehr zurückhaltend. Eine umfassende Information und weitere Studien zum Einsatz dieses Medikamentes auch bei Kindern sind notwendig, um die Indikation der antiviralen Therapie besser stellen zu können.

Ebenso enthielt diese Altersgruppe schwangere Patientinnen, eine bekanntermaßen gefährdete Gruppe für schwere Verläufe der Influenzainfektion, insbesondere bei Infektion mit A(H1N1)pdm09.

Es bedarf weiterer Studien zum langfristigen Verlauf von Kindern und Müttern bei Influenzainfektionen in der Schwangerschaft, um potenzielle Langzeitfolgen besser einschätzen zu können. Ebenso wäre eine konsequente Umsetzung der Impfpflicht sowie eine verstärkte Aufklärung über Nutzen der Impfung vor allem für Schwangere sinnvoll.

## **LITERATURVERZEICHNIS**

Antonova, E. N.; Rycroft, C. E.; Ambrose, C. S.; Heikkinen, T.; Principi, N. (2012): Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. In: *BMC Public Health* (12), S. 968. DOI: 10.1186/1471-2458-12-968.

Barnes, M; Heywood, AE; Mahimbo, A; et al. (2015): Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. In: *Heart* (101), S. 1738–1747.

Bayerisches Landesamt für Statistik (2010): Bevölkerungsstand und -bewegung in den Gemeinden Bayerns. Stand: 31. Dezember 2010. Online verfügbar unter <https://www.statistik.bayern.de/veroeffentlichungen>, zuletzt aufgerufen am 02.10.2016.

Bayerisches Landesamt für Statistik (2011): Bevölkerungsstand und -bewegung in den Gemeinden Bayerns. Stand: 31. Dezember 2011. Online verfügbar unter <https://www.statistik.bayern.de/veroeffentlichungen>, zuletzt aufgerufen am 02.10.2016.

Bayerisches Landesamt für Statistik (2012): Bevölkerungsstand und -bewegung in den Gemeinden Bayerns. Stand: 31. Dezember 2012. Online verfügbar unter <https://www.statistik.bayern.de/veroeffentlichungen>, zuletzt aufgerufen am 02.10.2016.

Bayerisches Landesamt für Statistik (2013): Bevölkerungsstand und -bewegung in den Gemeinden Bayerns. Stand: 31. Dezember 2013. Online verfügbar unter <https://www.statistik.bayern.de/veroeffentlichungen>, zuletzt aufgerufen am 02.10.2016.

Beck, Daniel von der; Seeger, Werner; Herold, Susanne; Günther, Andreas; Löh, Benjamin (2017): Characteristics and outcomes of a cohort hospitalized for pandemic and seasonal influenza in Germany based on nationwide inpatient data. In: *PloS ONE* 12 (7), e0180920. DOI: 10.1371/journal.pone.0180920.

Bödeker, B.; Remschmidt, C.; Schmich, P.; Wichmann, O. (2015): Why are older adults and individuals with underlying chronic diseases in Germany not vaccinated against flu? A population-based study. In: *BMC Public Health* 15, S. 618. DOI: 10.1186/s12889-015-1970-4.

Bödeker, B.; Walter, D.; Reiter, S.; Wichmann, O. (2014): Cross-sectional study on factors associated with influenza vaccine uptake and pertussis vaccination status among pregnant women in Germany. In: *Vaccine* 32, S. 4131–4139.

Bouter, K. P.; Diepersloot, R. J.A.; van Romunde, L. K.J.; et al. (1991): Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia and death in diabetes mellitus: a hospital register survey of 1976-1979 in The Netherlands. In: *Diabetes Research and Clinical Practice*, zuletzt aufgerufen am 09.10.2016.

Buljevac, D.; Flach, H. Z.; Hop, W. C. J.; Hijdra, D.; Laman, J. D.; Savelkoul, H. F. J.; et al. (2002): Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. In: *Brain* 125, S. 952–960.

Carrat, F.; Vergu, E.; Ferguson, N. M.; Lemaître, M.; Cauchemez, S.; Leach, S.; et al. (2008): Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza. A Review of Volunteer Challenge Studies. In: *American Journal of Epidemiology* 167 (7), S. 775–785. DOI: 10.1093/aje/kwm375.

Centers for Disease Control and Prevention (2011): Influenza-Associated Pediatric Deaths - United States, September 2010 - August 2011. In: *MMWR* 60 (36), S. 1233–1238.

Corrales-Medina, V F.; Madjid, M; Musher, D M. (2010): Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. In: *The Lancet Infectious Diseases* 10 (2), S. 83–92. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70331-7.

Dalrymple, L. S.; Go, A. S. (2008): Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 3 (5), S. 1487–1493. DOI: 10.2215/CJN.01290308.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Version 2016): ICD-10-GM. Köln. Online verfügbar unter <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/index.htm>, zuletzt aufgerufen am 27.09.2016.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Version 2016): ICD-10-GM. Köln. Online verfügbar unter [www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/index.htm](http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/index.htm), zuletzt aufgerufen am 27.09.2016.

Diepersloot, R. J. A.; Bouter, K. P.; Hoekstra, J. B. L. (1990): Influenza Infection and Diabetes Mellitus. Case for Annual Vaccination. In: *Diabetes Care*, S. 876–882, zuletzt aufgerufen am 09.10.2016.

Doyle, T. J.; Goodin, K.; Hamilton, J. J. (2013): Maternal and Neonatal Outcomes among Pregnant Women with 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Illness in Florida, 2009-2010: A Population-Based Cohort Study. In: *PloS ONE* 8 (10).

Duchini, A.; Viernes, E.; Nyberg, L.; Hendry, R. M.; Pockros, P. J. (2000): Hepatic Decompensation in Patients With Cirrhosis During Infection With Influenza A. In: *Archives of Internal Medicine* 160, S. 113–115.

Florescu, D. F.; Kalil, A. C. (2014): The complex link between influenza and severe sepsis. In: *Virulence* 5 (1), S. 137–142.

Griffin, M R.; Coffey, C S.; Neuzil, K M.; et al. (2002): Winter Viruses. Influenza- and Respiratory Syncytial Virus-Related Morbidity in Chronic Lung Disease. In: *Arch Intern Med* (11), S. 1229. DOI: 10.1001/archinte.162.11.1229.

Haas, W. (Hrsg.) (2009): *Influenza. Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit*. 1. Auflage. München: Elsevier GmbH.

Haas, W. H.; Berner, R.; Forster, J.; et al. (2013): *Influenza*. In: *DGPI Handbuch (Hg.): Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie*. 6. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, S. 338–346.

Harper, S. A.; Bradley, J. S.; Englund, J. A.; File, T. M.; Gravenstein, S.; Hayden, F. G.; et al. (2009): Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. In: *Clinical Infectious Diseases : an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* (48), S. 1003–1032.

Jamieson, D. J.; Honein, M. A.; Rasmussen, S. A.; Williams, J. L.; Swerdlow, D. L.; Biggerstaff, M. S.; et al. (2009): H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. In: *The Lancet* 374, S. 451–458.

Johnston, S. L.; Pattemore, P. K.; Sanderson, G.; Smith, S.; Campbell, M. J.; Josephs, L. K.; et al. (1996): The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 154, S. 654–660.

Keren, R.; Zaoutis, T. E.; Bridges, C. B.; Herrera, G.; Watson, B. M.; Wheeler, A. B.; et al. (2005): Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. In: *The Journal of the American Medical Association* 294 (17), S. 2188–2194.

Kulkarni, T.; Sharma, N. S.; Diaz-Guzman, E. (2016): Extracorporeal membrane oxygenation in adults: A practical guide for internists. In: *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 83 (5).

Kumar, A.; Zarychanski, R.; Pinto, R.; Cook, D. J.; Marshall, J.; Lacroix, J.; et al. (2009): Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. In: *JAMA* 302 (17), S. 1872–1879. DOI: 10.1001/jama.2009.1496.

Lapinsky, S. E. (2010): H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. In: *Critical Care Medicine* 38 (4), S. 1–6.

Lehners, N.; Geis, S.; Eisenbach, C.; Neben, K.; Schnitzler, P. (2013): Changes in Severity of Influenza A(H1N1)pdm09 Infection from Pandemic to First Postpandemic Season, Germany. In: *Emerging Infectious Diseases* 19 (5), S. 748–755.

Macias, A. E.; Precioso, A. R.; Falsey, A. R. (2015): The Global Influenza Initiative recommendations for the vaccination of pregnant women against seasonal influenza. In: *Influenza and Other Respiratory Viruses* 9 (Suppl. S1), S. 31–37.

Mallia, P.; Johnston, S. L. (2007): Influenza infection and COPD. In: *International Journal of COPD* 2 (1), S. 55–64.

- Marzano, A.; Marengo, A.; Ruggiero, T.; Alice, T.; Sanna, C.; Alessandria, C.; et al. (2013): Clinical impact of A/H1/N1/09 influenza in patients with cirrhosis: experience from a nosocomial cluster of infection. In: *Journal of medical virology* 85, S. 1–7.
- Merchant, A. M.; Marcolini, E. G.; Winters, M. E. (2011): Treating Critical Illness Caused by the 2009 H1N1 Influenza A Virus. In: *The Journal of Emergency Medicine* 40 (5), S. 522–527.
- Miller, R.; Markewitz, B.; Rolfs, R.; Brown, S. M.; Dascomb, K. K.; Grissom, C. K.; et al. (2010): Clinical findings and demographic factors associated with ICU admission in Utah due to novel 2009 influenza A(H1N1) infection. In: *Chest* 137 (4), S. 752–758. DOI: 10.1378/chest.09-2517.
- Mimidis, K. P.; Karatza, C.; Spiropoulos, K. V.; Toulgaridis, T.; Charokopos, N. A.; Thomopoulos, K. C.; et al. (1998): Prevalence of Intrapulmonary Vascular Dilatations in Normoxaemic Patients with Early Liver Cirrhosis. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 33 (9), S. 988–992.
- Naqvi, S. B.; Collins, A. J. (2006): Infectious Complications in Chronic Kidney Disease. In: *Advances in Chronic Kidney Disease* 13 (3), S. 199–204.
- Newland, J. G.; Laurich, V. M.; Rosenquist, A. W.; et al. (2007): Neurologic Complications in Children Hospitalized with Influenza: Characteristics, Incidence and Risk Factors. In: *The Journal of Pediatrics* 150, S. 306–310.
- Pérez-Trallero, E.; Pineiro, L.; Vicente, D.; Montes, M.; Cilla, G. (2009): Residual Immunity in older people against the Influenza A(H1N1) - recent Experience in Northern Spain. In: *Euro Surveillance* 14 (39).
- Ramos, J. M.; García-Navarro, M. M.; González de la Aleja, M. P.; Sánchez-Martinez, R.; Gimeno-Gascón, A.; Reus, S.; et al. (2016): Seasonal influenza in octogenarians and nonagenarians admitted to a general hospital: epidemiology, clinical presentation and prognostic factors. In: *Revista Española de Quimioterapia*.
- Robert Koch-Institut (2010): Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2009/2010. Online verfügbar unter <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2009.pdf>.
- Robert Koch-Institut (2011a): Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2010/2011. Online verfügbar unter <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2010.pdf>.
- Robert Koch-Institut (2011b): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2010, S. 126–133.
- Robert Koch-Institut (2012a): Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2011/2012. Online verfügbar unter <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2011.pdf>.

## Literaturverzeichnis

Robert Koch-Institut (2012b): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2011 (Stand: 1. März 2012), S. 111–117.

Robert Koch-Institut (2013a): Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. Online verfügbar unter <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2012.pdf>.

Robert Koch-Institut (2013b): Epidemiologisches Bulletin 38/2013. Zur Effektivität der Influenza-Impfung gegen saisonale Influenza in der Saison 2012/2013.

Robert Koch-Institut (2013c): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2012 (Stand: 1. März 2013), S. 118–125.

Robert Koch-Institut (2014a): Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2013/2014. Online verfügbar unter <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2013.pdf>.

Robert Koch-Institut (2014b): Epidemiologisches Bulletin 34/2014. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut.

Robert Koch-Institut (2014c): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013 (Datenstand: 1. März 2014), S. 120–127.

Robert Koch-Institut (2015): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für meldepflichtige Krankheiten für 2014, S. 278–279. DOI: 10.1016/j.khinf.2015.10.008.

Robert Koch-Institut (2016a): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015, S. 178–183. DOI: 10.1016/j.khinf.2016.07.003.

Robert Koch-Institut (2016b): RKI-Ratgeber für Ärzte, Influenza (Saisonale Influenza, Influenza A(H1N1) 2009, Aviäre Influenza). Online verfügbar unter [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Influenza\\_saisonal.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html), zuletzt aufgerufen am 01.11.2016.

Robert Koch-Institut (2017): Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts (RKI) Ausgabe 34/2017.

Rohde, G; Wiethage, A; Borg, I; et al. (2003): Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. In: *Thorax* (58), S. 37–42. DOI: 10.1136/thorax.58.1.37.

Saad, A. F.; Mahbubur, R.; Maybauer, D. M.; Fraser, J. F.; Costantine, M. M.; Pacheco, L. D.; et al. (2016): Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pregnant and Postpartum Women With H1N1-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. In: *Obstetrics & Gynecology* 127 (2), S. 241–247.

Statistisches Bundesamt. Wiesbaden. Online verfügbar unter [www.destatis.de](http://www.destatis.de), zuletzt aufgerufen am 07.02.2017.

Tan, Jessica; Asthagiri Arunkumar, Guha; Krammer, Florian (2018): Universal influenza virus vaccines and therapeutics: where do we stand with influenza B virus? In: *Current Opinion in Immunology* 53, S. 45–50. DOI: 10.1016/j.coi.2018.04.002.

Universitätsklinikum Würzburg (2010): Geschäftsbericht des Universitätsklinikums Würzburg 2010, zuletzt aufgerufen am 09.10.2016.

Universitätsklinikum Würzburg (2011): Geschäftsbericht des Universitätsklinikums Würzburg 2011, zuletzt aufgerufen am 09.10.2016.

Universitätsklinikum Würzburg (2012): Geschäftsbericht des Universitätsklinikums Würzburg 2012, zuletzt aufgerufen am 09.10.2016.

Universitätsklinikum Würzburg (2013): Geschäftsbericht des Universitätsklinikums Würzburg 2013, zuletzt aufgerufen am 09.10.2016.

Wark, P.A.B.; Johnston, S. L.; Moric, I.; et al. (2002): Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. In: *Eur Respir J*, S. 68–75. DOI: 10.1183/09031936.02.00226302.

World Health Organisation (2014): Influenza (Seasonal). Fact Sheet N°211. Online verfügbar unter <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>, zuletzt aufgerufen am 01.11.2016.

World Health Organization (2016): International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. ICD-10. Online verfügbar unter [www.who.int/classifications/icd/en/](http://www.who.int/classifications/icd/en/).

Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) Virus Infection (2010): Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. In: *The New England Journal of Medicine*, S. 1708–1719, zuletzt aufgerufen am 09.10.2016.

Yousuf, H. M.; Englund, J.; Couch, R.; Rolston, K.; Luna, M.; Goodrich, J.; et al. (1997): Influenza Among Hospitalized Adults with Leukemia. In: *Clinical Infectious Diseases* 24, S. 1095–1099.

**ANHANG**

Fallbeschreibung der schwangeren Patientinnen mit IAH.....	130
Fallbeschreibung der verstorbenen Patienten mit IAH.....	132
Fallbeschreibung der nosokomialen Fälle.....	135
Zuordnungsliste der ICD-10-Codes für Grunderkrankungen.....	139
Zuordnungsliste der ICD-10-Codes für Komplikationen.....	151
Abkürzungsverzeichnis.....	161

**Fallbeschreibungen der schwangeren Patientinnen mit IAH, 2010-2013**

Patient	Alter (Jahre)	Schwangerschaftsalter	Diagnosecode	Erreger	Aufenthaltsdauer (Tage)	Grunderkrankung	Komplikationen	Intensivstation	ECMO	Besonderheiten Kind	Outcome
1	21	Sectio 11 Tage vor Aufnahme in der 36. SSW	J09 als ND (J80 – ARDS als HD)	A(H1N1)pdm09	16	Adipositas	ARDS, Pleuraerguss, Sepsis	ja	ja, 11 Tage nach Sectio	36. SSW, sekundäre Sectio caesarea	lebend
2	28	38 + 0 SSW	J10.0 als ND (=99.5 – Krankheiten des Atmungssystems, die Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett komplizieren als HD)	A(H1N1)pdm09	14	nein	Pneumonie, resp. Insuffizienz, nicht-invasive Beatmung	ja	nein	spontane Geburt in 38 + 0 SSW, abnorme fetale Herzfrequenz mit Mekonium im Fruchtwasser bei Entbindung	lebend
3	40	33 + 6 SSW	J10.0 als ND (O99.5 – Krankheiten des Atmungssystems, die Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett komplizieren als HD)	A(H1N1)pdm09	31	nein	Pneumonie, ARDS, Anämie	ja	ja, ein Tag nach Sectio	Sectio in 36 + 6 SSW	lebend

# Anhang

Patient	Alter (Jahre)	Schwangerschaftsalter	Diagnosecode	Erreger	Aufenthaltsdauer (Tage)	Grunderkrankung	Komplikationen	Intensivstation	ECMO	Besonderheiten Kind	Outcome
4	23	26+5 SSW	J09 als ND (O99.5 – Krankheiten des Atmungssystems, die Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett komplizieren als HD)	A(H1N1)pdm09	3	nein	nein	nein	nein	Im Verlauf Entbindung in 39 + 2 SSW nach vorzeitigem Blasensprung, Kind sonographisch mit kurzen Röhrenknochen, Polyhydramnion, Pyelektasie	lebend
5	26	Primäre Sectio vor 3 Tagen in 39 + 4 SSW	J09 als HD	A(H1N1)pdm09	26	Adipositas	Pneumonie, ARDS, akutes Nierenversagen, Coinfektion mit CMV	ja	ja, 3 Tage nach Sectio	Primäre Sectio bei pathologischem CTG in 39 + 4 SSW	lebend

**Fallbeschreibung der verstorbenen Patienten mit IAH, 2010-2013**

Patient	Alter (Jahre)	Influenza-code	Influenza-typ	Aufenthaltsdauer (Tage)	Grund-erkrankung	Ko-infektion	Komplikation	Antivirale Therapie	Intensiv-station	ECMO	Todesursache
1	60	J09 als HD	A(H1N1) pdm09	12	Adipositas, COPD, Chron. Niereninsuffizienz	nein	Pneumonie, ARDS, Sepsis, Leber- und Nierenversagen	Oseltamivir	ja	ja	Septisches Multiorganversagen
2	45	J10.0 als ND (A41.52 – Sepsis durch Pseudomonas als HD)	A(H1N1) pdm09	11	Immunsuppression bei B-ALL, Multiresistenter Pseudomonas	nein	Pneumonie, Sepsis durch Pseudomonas, GVHD	nein	ja	nein	Multiorganversagen
3	58	J09 als HD	A(H1N1) pdm09	17	Ataxie, Epilepsie	nein	Pneumonie, ARDS, Delir	Oseltamivir	ja	ja	ARDS
4	58	J09 als ND (J80 – ARDS als HD)	A(H1N1) pdm09	3	Immunsuppression bei M. Wegener, COPD, Chron. Niereninsuffizienz	nein	ARDS, HIT-2, Sepsis, Rechtsherzversagen mit akutem Cor pulmonale	Oseltamivir	ja	ja	Multiorganversagen bei septischem Schock
5	42	J09 als ND (C91.10 – CLL als HD)	A(H1N1) pdm09	61	Immunsuppression bei CLL, Diabetes mellitus	Adenovirus	Pneumonie, Sepsis	Zanamivir	Nein	Nein	Multiorganversagen

# Anhang

Patient	Alter (Jahre)	Influenza-code	Influenza-typ	Aufenthaltsdauer (Tage)	Grund-erkrankung	Ko-infektion	Komplikation	Antivirale Therapie	Intensiv-station	ECMO	Todesursache
6	67	J10.0 als HD	A(H3N2)	17	Immunsuppression bei Z.n. Nierentransplantation nach chron. Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1	nein	Pneumonie, Sepsis, Hirnblutung, Asystolie mit Reanimation	Oseltamivir	ja	nein	Globale respiratorische Insuffizienz
7	39	J10.0 als ND (C90.00 als HD – multiples Myelom)	A(H1N1)pd m09	24	Immunsuppression bei multiplem Myelom	Corona 229E	Pneumonie, Sepsis, Herzstillstand mit Reanimation, ARDS, Hirnblutung	Oseltamivir	ja	ja	Hirn-blutung
8	63	J10.0 als ND (A41.8 – Sepsis) als HD	A(H1N1)pd m09	9	Adipositas	nein	Pneumonie, ARDS, Sepsis, Nieren- und Kreislaufversagen	Oseltamivir (mit Verzögerung)	Ja	nein	Septischer Schock mit Multiorgan-versagen
9	55	J10.0 als HD	A(H1N1)pd m09	13	Myotones Syndrom	nein	Pneumonie, ARDS, Kreislaufinsuffizienz	Oseltamivir	ja	ja	Lungenversagen
10	45	J09 als ND (C91.50 – T-Zell-Lymphom als HD)	A(H1N1)pd m09	12	Immunsuppression nach SZT bei T-Zell-Lymphom	nein	Pneumonie, Sepsis, resp. Insuffizienz	Oseltamivir	Ja	nein	Resp. Insuffizienz, Sepsis
11	73	J10.0 als HD	A(H1N1)pd m09	18	COPD, Silikose	nein	Pneumonie, Resp. Insuffizienz	Oseltamivir	Ja	nein	Resp. Insuffizienz

## Anhang

Patient	Alter (Jahre)	Influenza-code	Influenza-typ	Aufenthaltsdauer (Tage)	Grund-erkrankung	Ko-infektion	Komplikation	Antivirale Therapie	Intensiv-station	ECMO	Todesursache
12	61	J09 als HD	A(H3N2)	47	Immunsuppression bei Z.n. SZT bei Multiplem Myelom, Adipositas, Chron. Niereninsuffizienz	Corona NL63	Pneumonie, Sepsis, Akute resp. Insuffizienz, akutes Nierenversagen	Oseltamivir	Ja	nein	Septischer Schock und resp. Insuffizienz
13	73	J10.0 als HD	Influenza B	54	Immunsuppression bei M. Wegener, Chron. Niereninsuffizienz	Corona OC43, RSV, Metapneumovirus	Pneumonie, Septischer Schock	nein	ja	nein	Septischer Schock
14	50	J10.1 als ND (S02.4 – Fraktur des Jochbeins und des Oberkiefer als HD)	A(H1N1) pdm09	12	alkoholische Leberzirrhose	nein	Pneumonie, Sepsis, bradykarde Herzrhythmusstörungen, Akutes Nierenversagen	Oseltamivir	Ja	nein	Nierenversagen
15	56	J10.0 als HD	A(H1N1) pdm09	4	Chron. Niereninsuffizienz	nein	Pneumonie, ARDS, hypoxischer Hirnschaden nach Reanimation	Oseltamivir	Ja	nein	Hypoxischer Hirnschaden
16	56	J10.0 als ND (A41.8 – Sepsis als HD)	A(H1N1) pdm09	3	Immunsuppression nach Chemotherapie bei CLL	nein	Pneumonie, akutes Leber- und Nierenversagen, pseudomembranöse Kolitis, Sepsis	Oseltamivir	Ja	nein	Septisches Multiorganversagen

**Fallbeschreibung der nosokomialen Fälle mit Influenza, 2010-2013**

Patient	Alter (Jahre)	Hauptdiagnose-code	Erreger	Aufenthaltsdauer (Tage)	Grunderkrankung	Ko-infektion	Komplikation	Antivirale Therapie	Intensivstation	ECMO	Outcome
1	< 1 (5 Mon.)	J21.0 (akute Bronchiolitis durch RSV)	A(H1N1) pdm09	25	Frühgeborenes 24+1 SSW	RSV	Apnoen und Bradykardien	nein	ja	nein	lebend
2	48	C82.1 (Follikuläres Lymphom) mit anhaltender Leuko- und Thrombozytopenie	A(H1N1) pdm09	11	Immunsuppression bei Follikulärem Lymphom	MPV, S. pneumoniae	nein	Oseltamivir	nein	nein	lebend
3	54	T86.04 (chron. GvHD)	Influenza B	30	Immunsuppression nach SZT bei Myelofibrose	nein	Pneumonie	Zanamivir	nein	nein	lebend
4	6	C91.00 (ALL)	A(H1N1) pdm09	33	Immunsuppression nach Chemotherapie bei ALL	nein	nein	Oseltamivir	nein	nein	lebend
5	66	C90.00 (Multiples Myelom)	Influenza B	23	Immunsuppression nach Chemotherapie bei Multiplem Myelom, COPD, Chron. Niereninsuffizienz	nein	Pneumonie, Resp. Insuffizienz	Oseltamivir	nein	nein	lebend

## Anhang

Patient	Alter (Jahre)	Hauptdiagnose-code	Erreger	Aufenthaltsdauer (Tage)	Grunderkrankung	Ko-infektion	Komplikation	Antivirale Therapie	Intensivstation	ECMO	Outcome
6	53	L93.2 (Lupus erythematodes)	A(H1N1) pdm09	20	Immunsuppression bei Lupus erythematodes und Multipler Sklerose	nein	nein	Osetamivir	nein	nein	lebend
7	11	T81.4 (Infektion nach Eingriff)	Influenza B	17	Pilozytisches Astrozytom	nein	nein	Osetamivir	nein	nein	lebend
8	80	L97 (Ulcus cruris)	A(H1N1) pdm09	16	Immunsuppression bei rheumatoider Arthritis, Herzinsuffizienz	nein	nein	Osetamivir	nein	nein	lebend
9	89	J69.0 (Pneumonie durch Nahrung oder Erbrochenes)	A(H3N2)	10	Urothelkarzinom der Harnblase, Diabetes mellitus Typ 2, Z.n. Apoplex	Nein	Pneumonie	Osetamivir	nein	nein	lebend
10	71	I35.0 (Aortenklappenstenose)	Influenza B	22	Immunsuppression nach Chemotherapie bei Multiplem Myelom, Diabetes mellitus Typ 2, chron. Niereninsuffizienz	nein	Pneumonie	Osetamivir	nein	nein	lebend

## Anhang

Patient	Alter (Jahre)	Hauptdiagnose-code	Erreger	Aufenthaltsdauer (Tage)	Grunderkrankung	Ko-infektion	Komplikation	Antivirale Therapie	Intensivstation	ECMO	Outcome
11	45	C90.00 (Multiples Myelom)	Influenza B	36	Immunsuppression nach Chemotherapie bei multiplem Myelom	Nein	Pleuraerguss, resp. Insuffizienz	Oseltamivir	Nein	Nein	lebend
12	61	A41.0 (Sepsis durch S. aureus)	A (H3N2)	76	Alkoholische Leberzirrhose, Enterokolitis durch C. difficile, chron. Niereninsuffizienz	S. aureus, C. difficile	Pneumonie, hepatorenales Syndrom	Nein	Ja	Nein	lebend
13	43	R 10.1 (Schmerzen im Oberbauch)	Influenza B	13	Chron. Niereninsuffizienz	nein	nein	nein	nein	nein	lebend
14	46	C90.00 (Multiples Myelom)	Influenza B	36	Immunsuppression nach SZT bei Multiplem Myelom	Adenovirus	Pneumonie, resp. Insuffizienz, Sepsis, Leber- und Nierenversagen	Oseltamivir	ja	nein	Verstorben (resp. Insuffizienz und Multiorganversagen)

## Anhang

Patient	Alter (Jahre)	Hauptdiagnose-code	Erreger	Aufenthaltsdauer (Tage)	Grunderkrankung	Koinfektion	Komplikation	Antivirale Therapie	Intensivstation	ECMO	Outcome
15	64	C90.00 (Multiples Myelom)	Influenza B	17	Immunsuppression nach Chemotherapie bei Multiplem Myelom, Asthma bronchiale, chron. Niereninsuffizienz	nein	Pneumonie	Oseltamivir	nein	nein	lebend
16	52	N18.4 (chron. Niereninsuffizienz)	A(H3N2)	16	Chron. Niereninsuffizienz	nein	Pneumonie	nein	nein	nein	lebend
17	46	M00.05 (Arthritis durch Staphylokokken)	A(H3N2)	12	Asthma bronchiale	Staphylokokken	nein	nein	nein	nein	lebend

**Zuordnungsliste der ICD-10-Codes für Grunderkrankungen**

Grunderkrankung	ICD-10-Diagnose	Diagnose Text
Immunsystem	B24	Nicht näher bezeichnete HIV-Krankheit
	D80.8	Sonstige Immundefekte mit vorherrschendem Antikörpermangel
	D83.8	Sonstige variable Immundefekte
	D90	Immunkompromittierung nach Bestrahlung, Chemotherapie u. sonst. immunsuppressiven Maßnahmen
	T86.01	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad I und II
	T86.03	Abstoßung eines Knochenmarktransplantates
	T86.04	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, ausgeprägte Form
	T86.09	Graft-versus-host-Krankheit, nicht näher bezeichnet
	B24	Nicht näher bezeichnete HIV-Krankheit
	D80.8	Sonstige Immundefekte mit vorherrschendem Antikörpermangel
	D83.8	Sonstige variable Immundefekte
	D90	Immunkompromittierung nach Bestrahlung, Chemotherapie u. sonst. immunsuppressiven Maßnahmen
	T86.01	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad I und II
	T86.03	Abstoßung eines Knochenmarktransplantates
	T86.04	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, ausgeprägte Form
T86.09	Graft-versus-host-Krankheit, nicht näher bezeichnet	
onkologisch	C34.3	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge im Unterlappen
	C34.8	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge in Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend
	C34.9	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge, Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
	C40.2	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels der Extremitäten, lange Knochen der unteren Extremität
	C43.5	Bösartiges Melanom des Rumpfes
	C44.3	Sonstige bösartige Neubildungen der Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes
	C47.1	Bösartige Neubildung der peripheren Nerven und des autonomen Nervensystems, Periphere Nerven der oberen Extremität, einschließlich Schulter
	C50.4	Bösartige Neubildung der Brustdrüse, oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
	C50.9	Bösartige Neubildung der Brustdrüsen, Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
	C65	Bösartige Neubildung des Nierenbeckens

C68.9	Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane, Harnorgan, nicht näher bezeichnet
C71.6	Bösartige Neubildung des Gehirns - Zerebellum
C71.9	Bösartige Neubildung des Gehirns - Gehirn, n.n. bez.
C73	Bösartige Neubildung der Schilddrüse
C78.0	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C78.2	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura
C78.7	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C79.0	Sekundäre bösartige Neubildung der Niere und des Nierenbeckens
C79.3	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute
C79.5	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C80.0	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C81.1	Nodulär-sklerosierendes (klassisches) Hodgkin-Lymphom
C82.0	Follikuläres Lymphom Grad I
C82.1	Follikuläres Lymphom Grad II
C83.3	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, großzellig
C90.00	Multipl. Myelom ohne Angabe einer kompletten Remission
C90.10	Plasmazellenleukämie, ohne Angabe einer kompletten Remission
C91.00	Akute lymphoblastische Leukämie, ohne Angabe einer kompletten Remission
C91.01	Akute lymphoblastische Leukämie, in kompletter Remission
C91.10	Chronische lymphatische Leukämie, ohne Angabe einer kompletten Remission
C91.50	Adulte(s) T-Zell-Lymphom/Leukämie (HTLV-1-assoziiert) ohne Angabe einer kompletten Remission
C92.00	Akute myeloische Leukämie, ohne Angabe einer kompletten Remission
D46.5	Refraktäre Anämie mit Mehrlinien-Dysplasie
D46.7	Sonstige myelodysplastische Syndrome
D47.1	Chronische myeloproliferative Krankheit
D47.4	Osteomyelofibrose
D47.7	Sonstige näher bezeichnete Neubildungen unsicheren oder unbekanntes Verhaltens des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes
D48.5	Neubildung unsicheren oder unbekanntes Verhaltens an der Haut
D48.7	Neubildung unsicheren oder unbekanntes Verhaltens an sonstigen näher bezeichneten Lokalisationen
U51.00	Keine oder leichte kognitive Funktionseinschränkung, erweiterter Barthel-Index: 70-90 Punkte
U51.10	Mittlere kognitive Funktionseinschränkung: Erweiterter Barthel-Index: 20-65 Punkte

Anhang

	Z92.6	Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese
neurologisch	F00.2	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form
	F03	Nicht näher bezeichnete Demenz
	G11.8	Sonstige hereditäre Ataxien
	G20.00	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung Ohne Wirkungsfluktuation
	G25.81	Restless-Legs-Syndrom
	G30.8	Sonstige Alzheimer-Krankheit
	G31.0	Umschriebene Hirnatrophie
	G35.30	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf, Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
	G35.9	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
	G40.1	Lokalisationsbezogene symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen
	G40.2	Lokalisationsbezogene symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen
	G40.4	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome
	G40.8	Sonstige Epilepsien
	G50.0	Trigeminusneuralgie
	G71.1	Myotone Syndrome
	G81.0	Schlaffe Hemiplegie
	G81.1	Spastische Hemiplegie
	G91.1	Hydrocephalus occlusus
	G93.1	Anoxische Hirnschädigung, anderenorts nicht klassifiziert
	G95.0	Syringomyelie und Syringobulbie
	H53.4	Gesichtsfelddefekte
	I65.2	Verschluss und Stenose der A. carotis
	I67.88	Sonstige näher bezeichnete zerebrovaskuläre Krankheiten
	I69.0	Folgen einer Subarachnoidalblutung
	I69.3	Folgen eines Hirninfarktes
	I69.4	Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
	R47.8	Sonstige und nicht näher bezeichnete Sprech- und Sprachstörungen
	R52.2	Sonstiger chronischer Schmerz
	Z86.6	Krankheiten des Nervensystems oder der Sinnesorgane in der Eigenanamnese
psychiatrisch	F06.8	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
	F07.9	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns
	F09	Nicht näher bezeichnete organische oder symptomatische psychische Störung

Anhang

	F10.2	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol, Abhängigkeitssyndrom
	F13.3	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika, Entzugssyndrom
	F17.1	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak, Schädlicher Gebrauch
	F17.2	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak, Abhängigkeitssyndrom
	F25.8	Sonstige schizoaffektive Störungen
	F31.8	Sonstige bipolare affektive Störungen
	F32.0	Leichte depressive Episode
	F32.1	Mittelgradige depressive Episode
	F32.8	Sonstige depressive Episoden
	F33.8	Sonstige rezidivierende depressive Störungen
	F41.0	Panikstörung
	F41.9	Angststörung, nicht näher bezeichnet
	F45.8	Sonstige somatoforme Störungen
	F90.0	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
	F95.2	Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]
Herzkreislaufsystem und Lunge	E84.0	Zystische Fibrose mit Lungenmanifestationen
	G47.30	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
	G47.31	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
	G47.38	Sonstige Schlafapnoe
	G47.39	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet
	I07.1	Trikuspidalklappeninsuffizienz
	I10.00	Benigne essentielle Hypertonie, Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
	I10.01	Benigne essentielle Hypertonie, mit Angabe einer hypertensiven Krise
	I11.00	Hypertensive Herzkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz, Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
	I11.01	Hypertensive Herzkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz, mit Angabe einer hypertensiven Krise
	I11.90	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet, Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
	I25.0	Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Krankheit, so beschrieben
	I25.11	Atherosklerotische Herzkrankheit, Ein-Gefäß-Erkrankung
	I25.13	Atherosklerotische Herzkrankheit, Drei-Gefäß-Erkrankung
	I25.19	Atherosklerotische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
	I25.20	Alter Myokardinfarkt, 29 Tage bis unter 4 Monate zurückliegend
	I25.22	Alter Myokardinfarkt, 1 Jahr und länger zurückliegend
	I25.3	Herz (-Wand) -Aneurysma

I27.28	Sonstige näher bezeichnete sekundäre pulmonale Hypertonie
I34.0	Mitralklappeninsuffizienz
I34.2	Nichtrheumatische Mitralklappenstenose
I35.0	Nichtrheumatische Aortenklappenstenose
I35.2	Nichtrheumatische Aortenklappenstenose mit Insuffizienz
I36.1	Nichtrheumatische Trikuspidalklappeninsuffizienz
I42.0	Dilatative Kardiomyopathie
I42.88	Sonstige Kardiomyopathien
I44.0	Atrioventrikulärer Block 1. Grades
I48.0	Vorhofflimmern, paroxysmal
I48.1	Vorhofflimmern, persistierend
I48.10	Vorhofflimmern, paroxysmal
I48.11	Vorhofflimmern, chronisch
I48.2	Vorhofflimmern, permanent
I50.01	Sekundäre Rechtsherzinsuffizienz
I50.12	Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden bei stärkerer Belastung, NYHA-Stadium II
I50.13	Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden bei leichter Belastung, NYHA-Stadium III
I50.14	Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden in Ruhe, NYHA-Stadium IV
I51.6	Herz-Kreislauf-Krankheit, nicht näher bezeichnet
I51.8	Sonstige ungenau bezeichnete Herzkrankheiten
I70.20	Atherosklerose der Extremitätenarterien, Becken-Bein-Typ, ohne Beschwerden
I70.24	Atherosklerose der Extremitätenarterien, Becken-Bein-Typ, mit Ulzeration
I99	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krankheiten des Kreislaufsystems
J41.0	Einfache chronische Bronchitis
J44.01	Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege, FEV1 $\geq$ 35 % und $<$ 50 % des Sollwertes
J44.02	Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege, FEV1 $\geq$ 50 % und $<$ 70 % des Sollwertes
J44.09	Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege, FEV1 nicht näher bezeichnet
J44.11	Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet, FEV1 $\geq$ 35 % und $<$ 50 % des Sollwertes
J44.19	Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet, FEV1 nicht näher bezeichnet
J44.81	Sonstige näher bezeichnete chronische obstruktive Lungenkrankheit, FEV1 $\geq$ 35 % und $<$ 50 % des Sollwertes

	J44.82	Sonstige näher bezeichnete chronische obstruktive Lungenkrankheit, FEV1 $\geq$ 50 % und $<$ 70 % des Sollwertes
	J44.89	Sonstige näher bezeichnete chronische obstruktive Lungenkrankheit, FEV1 n.n. bez.
	J44.99	Chronische obstruktive Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet, FEV1 nicht näher bezeichnet
	J45.0	Vorwiegend allergisches Asthma bronchiale
	J45.8	Mischformen des Asthma bronchiale
	J45.9	Asthma bronchiale, n.n.bez.
	J47	Bronchiektasen
	J62.8	Pneumokoniose durch sonstigen Quarzstaub
	J84.1	Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose
	J96.1	Chronische respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert
	J96.10	Chronische respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert, Typ I [hypoxisch]
	J98.2	Interstitielles Emphysem
	J99.1	Krankheiten der Atemwege bei sonstigen diffusen Bindegewebskrankheiten
	Z86.7	Krankheiten des Kreislaufsystems in der Eigenanamnese
	Z87.0	Krankheiten des Atmungssystems in der Eigenanamnese
	Z92.1	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzen in der Eigenanamnese
	Z94.1	Zustand nach Herztransplantation
	Z95.0	Vorhandensein eines kardialen elektronischen Geräts
	Z95.1	Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses
Stoffwechsel	E41	Alimentärer Marasmus
	E44.0	Mäßige Energie- und Eiweißmangelernährung
	E55.9	Vitamin-D-Mangel, nicht näher bezeichnet
	E66.01	Adipositas durch übermäßige Kalorienzufuhr, Body-Mass-Index von 35 bis unter 40
	E66.02	Adipositas durch übermäßige Kalorienzufuhr, Body-Mass-Index von 40 und mehr
	E66.09	Adipositas durch übermäßige Kalorienzufuhr - BMI n.n. bez.
	E66.80	Sonstige Adipositas, BMI von 30 bis unter 35
	E66.82	Sonstige Adipositas, BMI von 40 und mehr
	E66.99	Adipositas, nicht näher bezeichnet, BMI nicht näher bezeichnet
	E71.3	Störungen des Fettsäurestoffwechsels
	E74.1	Störungen des Fruktosestoffwechsels
	E74.4	Störungen des Pyruvatstoffwechsels und der Glukoneogenese
	E77.8	Sonstige Störungen des Glykoproteinstoffwechsels
	E78.0	Reine Hypercholesterinämie
	E78.1	Reine Hypertriglyzeridämie
	E78.2	Gemischte Hyperlipidämie
	E78.5	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet

Anhang

	E79.0	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht
	E80.4	Gilbert-Meulengracht-Syndrom
	E83.38	Sonstige Störungen des Phosphorstoffwechsels
	E83.4	Störungen des Magnesiumstoffwechsels
	E83.59	Störungen des Kalziumstoffwechsels, n.n. bez.
	M10.40	Sonstige sekundäre Gicht, mehrere Lokalisationen
endokrinologisch	E03.8	Sonstige näher bezeichnete Hypothyreose
	E04.1	Nichttoxischer solitärer Schilddrüsenknoten
	E10.11	Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-1-Diabetes], mit Ketoazidose, als entgleist bezeichnet
	E10.21	Diabetes mellitus Typ 1, Mit Nierenkomplikationen, Als entgleist bezeichnet
	E11.21	Diabetes mellitus, Typ 2, mit Nierenkomplikationen, als entgleist bezeichnet
	E11.90	Diabetes mellitus Typ 2, Ohne Komplikationen, Nicht als entgleist bezeichnet
	E11.91	Diabetes mellitus Typ 2, Ohne Komplikationen, als entgleist bezeichnet
	E13.90	Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus, ohne Komplikationen, nicht als entgleist bezeichnet
	E13.91	Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus, ohne Komplikationen, als entgleist bezeichnet
	E23.0	Hypopituitarismus
	E27.4	Sonstige und nicht näher bezeichnete Nebennierenrindeninsuffizienz
	E34.3	Sonstige endokrine Störungen - Kleinwuchs, anderenorts nicht klassifiziert
	O99.2	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten, die Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett komplizieren
angeborene Fehlbildung und Entwicklungsstörung	F71.9	Mittelgradige Intelligenzminderung, Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
	F72.0	Schwere Intelligenzminderung : Keine oder geringfügige Verhaltensstörung
	F73.0	Schwerste Intelligenzminderung, Keine oder geringfügige Verhaltensstörung
	F79.9	N.n. bez. Intelligenzminderung - ohne Angabe einer Verhaltensstörung
	F80.1	Rezeptive Sprachstörung
	F80.8	Sonstige Entwicklungsstörungen des Sprechens oder der Sprache
	F83	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörung
	G71.2	Angeborene Myopathien
	G80.0	Spastische Zerebralparese
	G80.8	Sonstige infantile Zerebralparese
	M41.34	Thoraxbedingte Skoliose, Thorakalbereich
	M41.45	Neuromyopathische Skoliose, Thorakolumbalbereich
	Q02	Angeborene Fehlbildung des Nervensystems: Mikrozephalie

	Q03.8	Sonstiger angeborener Hydrozephalus
	Q04.0	Angeborene Fehlbildungen des Corpus callosum
	Q21.1	Vorhofseptumdefekt
	Q22.1	Angeborene Pulmonalklappenstenose
	Q65.0	Angeborene Luxation des Hüftgelenkes, einseitig
	Q76.1	Klippel-Feil-Syndrom
	Q79.8	Sonstige angeborene Fehlbildungen des Muskel-Skelett-Systems
	Q82.8	Sonstige näher bezeichnete angeborene Fehlbildungen der Haut
	Q89.7	Multiple angeborene Fehlbildungen, andernorts nicht klassifiziert
	Q93.6	Deletionen der Autosomen, die nur in der Prometaphase sichtbar werden
	Q99.8	Sonstige näher bezeichnete Chromosomenanomalien
	R62.8	Sonstiges Ausbleiben der erwarteten physiologischen Entwicklung
	R62.9	Ausbleiben der erwarteten physiologischen Entwicklung, nicht näher bezeichnet
	Z87.7	Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten oder Chromosomenanomalien in der Eigenanamnese
nephro- und urologisch	I12.01	Hypertensive Nierenkrankheit mit Niereninsuffizienz, Mit Angabe einer hypertensiven Krise
	N03.1	Chronisches nephritisches Syndrom, Fokale und segmentale glomeruläre Läsionen
	N04.8	Nephrotisches Syndrom, sonstige morphologische Veränderungen
	N08.3	Glomeruläre Krankheiten bei Diabetes mellitus
	N08.5	Glomeruläre Krankheiten bei Systemkrankheiten des Bindegewebes
	N13.3	Sonstige und nicht näher bezeichnete Hydronephrose
	N13.7	Uropathie in Zusammenhang mit vesikoureteralem Reflux
	N16.1	Tubulointerstitielle Nierenkrankheiten bei Neubildungen
	N18.1	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 1
	N18.2	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 2
	N18.3	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
	N18.4	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4
	N18.5	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
	N25.8	Sonstige Krankheiten infolge Schädigung der tubulären Nierenfunktion
	N28.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Niere und des Ureters
	N31.0	Ungehemmte neurogene Blasenentleerung, anderenorts nicht klassifiziert
	N40	Prostatahyperplasie
	N47	Vorhauthypertrophie, Phimose und Paraphimose
	N48.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Penis
	Q61.4	Zystische Nierenkrankheit: Nierendysplasie
	T86.19	Sonstige und nicht näher bezeichnete Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Nierentransplantates
	Z94.0	Zustand nach Nierentransplantation

Anhang

	Z99.2	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
hämatologisch	D57.1 D61.10 D61.9 D63.0 D63.8  D68.26 D70.10 D70.11 D70.13 D70.14 D75.9 T86.00 Z94.80 Z94.81	Sichelzellenanämie ohne Krisen Aplastische Anämie infolge zytostatischer Therapie Aplastische Anämie, n.n. bez. Anämie bei Neubildungen Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten Hereditärer Faktor-XIII-Mangel Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, kritische Phase unter 4 Tage Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, kritische Phase 10 Tage bis unter 20 Tage Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, kritische Phase 4 bis unter 7 Tage Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, kritische Phase 7 Tage bis unter 10 Tage Krankheit des Blutes und der blutbildenden Organe, nicht näher bezeichnet Versagen eines Transplantates hämatopoetischer Stammzellen Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ohne gegenwärtige Immunsuppression Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression
rheumatologisch	D86.9 L93.0 L93.2 M06.80 M06.99 M17.9 M19.85 M19.94 M19.99 M31.3 M35.0 M35.1	Sarkoidose, nicht näher bezeichnet Diskoider Lupus erythematoses Sonstiger lokalisierter Lupus erythematoses Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritiden, mehrere Lokalisationen Chronische Polyarthritiden, nicht näher bezeichnet, Nicht näher bezeichnete Lokalisation Gonarthrose, nicht näher bezeichnet Sonstige näher bezeichnete Arthrose, Beckenregion und Oberschenkel Arthrose, nicht näher bezeichnet an der Hand Arthrose, nicht näher bezeichnet, nicht näher bezeichnete Lokalisation Wegener-Granulomatose Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom] Sonstige Overlap-Syndrome
HNO	H65.2 H65.4 H66.1 H71 H90.3 H90.5 H91.0 H93.1	Chronische seröse Otitis media Sonstige chronische nichteitrigige Otitis media Chronische mesotympanale eitrige Otitis media Cholesteatom des Mittelohres Beidseitiger Hörverlust durch Schallempfindungsstörung Hörverlust durch Schallempfindungsstörung, n.n. bez. Ototoxischer Hörverlust Tinnitus aurium

## Anhang

	J32.1	Chronische Sinusitis frontalis
	J32.4	Chronische Pansinusitis
	J32.8	Sonstige chronische Sinusitis
	J33.0	Polyp der Nasenhöhle
	J35.2	Hypertplasie der Rachenmandeln
	J35.3	Hypertrophie der Gaumenmandeln mit Hypertrophie der Rachenmandeln
	J38.03	Lähmung der Stimmlippen und des Kehlkopfes, beidseitig, partiell
	J95.0	Funktionsstörung eines Tracheostomas
dermatologisch	L20.8	Sonstiges atopisches Exzem
	L40.0	Psoriasis vulgaris
	L40.8	Sonstige Psoriasis
	L53.8	Sonstige näher bezeichnete erythematöse Krankheiten
	L57.0	Aktinische Keratose
	L85.3	Xerosis cutis
	L89.05	Dekubitus 1. Grades am Sitzbein
	L89.14	Dekubitus 2. Grades am Kreuzbein
	L89.18	Dekubitus 2. Grades, Sonstige Lokalisationen der unteren Extremität
	L89.19	Dekubitus 2. Grades, Sonstige und nicht näher bezeichnete Lokalisationen
	L89.24	Dekubitus 3. Grades am Kreuzbein
	L89.27	Dekubitus 3. Grades am Trochanter
	L89.35	Dekubitus 4. Grades am Sitzbein
	L97	Ulcus cruris, anderenorts nicht klassifiziert
	L98.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Haut und der Unterhaut
	L99.11	Stadium 1 der akuten Haut-Graft-versus-host-Krankheit
	R02	Gangrän, andernorts nicht klassifiziert
gastrointestinal	K63.5	Polyp des Kolons
	K70.3	Alkoholische Leberzirrhose
	K71.0	Toxische Leberkrankheit mit Cholestase
	K71.8	Toxische Leberkrankheit mit sonstigen Affektionen der Leber
	K74.6	Sonstige und nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber
	K76.0	Fettleber, anderenorts nicht klassifiziert
	K76.1	Chronische Stauungsleber
	K76.7	Hepatorenales Syndrom
	K76.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Leber
	K77.11	Beteiligung der Leber bei der akuten Graft-versus-host-Krankheit, Stadium 1
	K87.1	Krankheiten des Pankreas bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
	K91.80	Generalisierte Mukositis bei Immunkompromittierung
	K93.21	Stadium 1 der akuten Verdauungstrakt-Graft-versus-host-Krankheit
	R64	Kachexie
	Z43.1	Versorgung eines Gastrostomas
	Z93.1	Vorhandensein eines Gastrostomas
	Z94.4	Zustand nach Lebertransplantation

## Anhang

gynäkologisch	N92.4	Zu starke Blutung in der Prämenopause
andere	H02.1	Ektropium des Augenlides
	H25.8	Sonstige senile Kataraktformen
	H35.0	Retinopathie Augenhintergrund und Veränderung Netzhautgefäße
	H40.1	Primäres Weitwinkelglaukom
	H40.2	Primäres Engwinkelglaukom
	H50.8	Sonstiger näher bezeichneter Strabismus
	H51.9	Störung der Blickbewegungen, nicht näher bezeichnet
	H54.4	Blindheit und hochgradige Sehbehinderung, monokular
	H54.5	Schwere Sehbeeinträchtigung, monokular
	K04.5	Chronische apikale Parodontitis
	K08.88	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Zähne und des Zahnhalteapparates
	M43.6	Tortikollis
	M62.85	Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten, Beckenregion und Oberschenkel
	M62.89	Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten, n.n. bez. Lokalisationen
	M79.84	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Weichteilgewebes an der Hand
	M81.89	Sonstige Osteoporose, nicht näher bezeichnete Lokalisation
	M87.85	Sonstige Knochennekrose, Beckenregion und Oberschenkel
	M89.50	Osteolyse, mehrere Lokalisationen
	M89.58	Osteolyse, Sonstige Lokalisation
	M90.70	Knochenfraktur bei Neubildungen, mehrere Lokalisationen
	M95.2	Sonstige erworbene Deformität des Kopfes
	R15	Stuhlinkontinenz
	R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
	U50.10	Leichte motorische Funktionseinschränkung, Barthel-Index: 80-95 Punkte
	U50.20	Mittlere motorische Funktionseinschränkung, Barthel-Index: 60-75 Punkte
	U50.40	Schwere motorische Funktionseinschränkung, Barthel-Index: 20-35 Punkte
	Z86.1	Infektiöse oder parasitäre Krankheiten in der Eigenanamnese
	Z87.6	Bestimmte in der Perinatalperiode entstandene Zustände in der Eigenanamnese
	Z87.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten oder Zustände in der Eigenanamnese
	Z88.0	Allergie gegenüber Penicillin in der Eigenanamnese
	Z88.8	Allergie gegenüber sonstigen Arzneimitteln, Drogen oder biologisch aktiven Substanzen in der Eigenanamnese
Z90.7	Verlust eines oder mehrerer Genitalorgane	
Z92.2	Dauertherapie (gegenwärtig) mit anderen Arzneimitteln in der Eigenanamnese	
Z92.3	Bestrahlung in der Eigenanamnese	

## Anhang

	Z94.88	Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation
	Z95.81	Vorhandensein eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems
	Z96.1	Vorhandensein eines intraokularen Linsenimplantates
	Z96.6	Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten
	Z97.8	Vorhandensein sonstiger und nicht näher bezeichneter medizinischer Geräte oder Hilfsmittel

**Zuordnungsliste der ICD-10-Codes für Komplikationen**

Komplikation	ICD-10-Diagnose	Diagnose Text
Herz-Kreislaufsystem	I21.1	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Hinterwand
	I26.0	Lungenembolie mit Angabe eines akuten Cor pulmonale
	I46.0	Herzstillstand mit erfolgreicher Wiederbelebung
	I46.9	Herzstillstand, nicht näher bezeichnet
	I47.1	Supraventrikuläre Tachykardie
	I47.2	Ventrikuläre Tachykardie
	I49.0	Kammerflattern und Kammerflimmern
	I49.3	Ventrikuläre Extrasystolie
	I49.8	Sonstige näher bezeichnete kardiale Arrhythmien
	I80.81	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis tiefer Gefäße der oberen Extremitäten
	I82.88	Embolie und Thrombose sonstiger näher bezeichneter Venen
	I95.8	Sonstige Hypotonie
	I95.9	Hypotonie, n.n. bez.
	I97.8	Sonstige Kreislaufkomplikationen nach medizin. Maßnahmen, andernorts nicht klassifiziert
R57.0	Kardiogener Schock	
Neurologisch	A85.8	Sonstige näher bezeichnete Virusenzephalitis
	F05.0	Delir ohne Demenz
	F05.8	Sonstige Formen des Delirs
	G04.8	Sonstige Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis
	G05.1	Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis bei andernorts klassifizierten Viruskrankheiten
	G05.8	Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten
	G41.0	Grand-mal-Status
	G41.2	Status epilepticus mit komplexfokalen Anfällen
	G47.0	Hyposomnie
	G47.8	Sonstige Schlafstörungen
	G51.0	Fazialisparese
	G62.80	Critical-illness-Polyneuropathie
	G62.88	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien

## Anhang

	G94.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Gehirns bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
	H55	Nystagmus und sonstige abnorme Augenbewegungen
	H57.0	Pupillenfunktionsstörungen
	I63.4	Hirnfarkt durch Embolie zerebraler Arterien
	R26.0	Ataktischer Gang
	R26.1	Paretischer Gang
	R26.8	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität
	R27.0	Ataxie, n.n.bez.
	R29.1	Meningismus
	R29.6	Sturzneigung, anderenorts nicht klassifiziert
	R40.0	Somnolenz
	R40.2	Koma, nicht näher bezeichnet
	R41.0	Orientierungsstörung, nicht näher bezeichnet
	R41.8	Sonstige und nicht näher bezeichnete Symptome, die das Erkennungsvermögen und das Bewusstsein betreffen
	R42	Schwindel und Taumel
	R45.1	Ruhelosigkeit und Erregung
	R46.4	Verlangsamung und herabgesetztes Reaktionsvermögen
	R47.1	Dysarthrie und Anarthrie
	R52.9	Schmerz, nicht näher bezeichnet
	R55	Synkope und Kollaps
	R56.0	Fieberkrämpfe
	R56.8	Sonstige und n.n.bez. Krämpfe
	R94.0	Abnorme Ergebnisse von Funktionsprüfungen des Zentralnervensystems
Systemisch	A41.8	Sonstige näher bezeichnete Sepsis
	R57.1	Hypovolämischer Schock
	R57.2	Septischer Schock
	R65.0	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS] infektiöser Genese ohne Organkomplikationen
	R65.1	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS] infektiöser Genese mit Organkomplikationen
Wasser- und Elektrolythaushalt, Stoffwechsel	E16.1	Sonstige Hypoglykämie
	E16.2	Hypoglykämie, n.n. bez.
	E86	Dehydratation
	E87.0	Hyperosmolalität und Hyponatriämie
	E87.1	Hypoosmolalität und Hyponatriämie

Anhang

	E87.2	Azidose
	E87.5	Hyperkaliämie
	E87.6	Hypokaliämie
	E87.7	Flüssigkeitsüberschuss
	E88.0	Störungen des Plasmaprotein-Stoffwechsels, anderenorts nicht klassifiziert
	R73.9	Hyperglykämie, nicht näher bezeichnet
	T68	Hypothermie
Oberer RT, HNO, Auge	H01.0	Blepharitis
	H02.4	Ptosis des Augenlides
	H05.0	Akute Orbitaentzündung
	H10.2	Sonstige akute Konjunktivitis
	H13.8	Sonstige Affektionen der Konjunktiva bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
	H60.3	Sonstige infektiöse Otitis externa
	H60.8	Sonstige Otitis externa
	H65.0	Akute seröse Otitis media
	H65.1	Sonstige akute nichteitrigige Otitis media
	H66.0	Akute eitrigige Otitis media
	H66.4	Eitrigige Otitis media, n.n.bez.
	H66.9	Otitis media, n.n.bez.
	H67.1	Otitis media bei anderenorts klassifizierten Viruskrankheiten
	H70.0	Akute Mastoiditis
	H72.0	Zentrale Perforation des Trommelfells
	H72.8	Sonstige Trommelfellperforationen
	H74.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Mittelohres und des Warzenfortsatzes
	H90.1	Einseitiger Hörverlust durch Schalleitungsstörung bei nicht eingeschränktem Hörvermögen der anderen Seite
	H90.2	Hörverlust durch Schalleitungsstörung, nicht näher bezeichnet
	H90.8	Kombinierter Hörverlust durch Schalleitungs- und Schallempfindungsstörung, nicht näher bezeichnet
	H92.1	Otorrhoe
	I88.8	Sonstige unspezifische Lymphadenitis
	J01.0	Sinusitis maxillaris akut
	J01.4	Akute Pansinusitis
	J01.8	Sonstige akute Sinusitis

## Anhang

	J02.8	Akute Pharyngitis durch sonstige näher bezeichnete Erreger
	J03.8	Akute Tonsillitis durch sonstige näher bezeichnete Erreger
	J04.2	Akute Laryngotracheitis
	J06.0	Akute Laryngopharyngitis
	J06.8	Sonstige akute Infektionen an mehreren Lokalisationen der oberen Atemwege
	J06.9	Akute Infektion der oberen Atemwege, n.n. bez.
	J38.4	Larynxödem
	J39.88	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der oberen Atemwege
	K11.2	Sialadenitis
Unterer RT	J12.8	Pneumonie durch sonstige Viren
	J16.8	Pneumonie durch sonstige näher bezeichnete Infektionserreger
	J17.1	Pneumonie bei anderenorts klassifizierten Viruskrankheiten
	J18.1	Lobärpneumonie, n.n.bez.
	J18.8	Sonstige Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet
	J20.8	Akute Bronchitis durch sonstige näher bezeichnete Erreger
	J20.9	Akute Bronchitis, n.n.bez.
	J21.9	Akute Bronchiolitis, n.n.bez.
	J22	Akute Infektion der unteren Atemwege, n.n.bez.
	J40	Bronchitis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet
	J69.0	Pneumonie durch Nahrung oder Erbrochenes
	J80	Adult respiratory distress syndrome (ARDS)
	J81	Lungenödem
	J84.0	Alveoläre und parietoalveoläre Krankheitszustände
	J86.9	Pyothorax ohne Fistel
	J90	Pleuraerguß, anderenorts nicht klassifiziert
	J91	Pleuraerguß bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
	J93.1	Sonstiger Spontanpneumothorax
	J96.0	Akute respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert
	J96.00	Akute respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert, Typ I [hypoxisch]

## Anhang

	J96.01	Akute respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert, Typ II [hyperkapnisch]
	J96.09	Akute respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert, Typ nicht näher bezeichnet
	J96.90	Respiratorische Insuffizienz, nicht näher bezeichnet, Typ nicht näher bezeichnet
	J96.91	Respiratorische Insuffizienz, nicht näher bezeichnet, Typ II [hyperkapnisch]
	J98.1	Lungenkollaps
	J98.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Atemwege
	J99.8	Krankheiten der Atemwege bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten
	U69.00	Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie bei Patienten von 18 Jahren und älter
Schwangerschaft	O05.1	Sonstiger Abort, Inkomplett, kompliziert durch Spätblutung oder verstärkte Blutung
	O09.4	Schwangerschaftsdauer 26. Woche bis 33 vollendete Wochen
	O09.5	Schwangerschaftsdauer 34. Woche bis 36 vollendete Wochen
	O60.3	Vorzeitige Entbindung ohne spontane Wehen
	O68.2	Komplikationen bei Wehen und Entbindung durch abnorme fetale Herzfrequenz mit Mekonium im Fruchtwasser
	O75.0	Mütterlicher Gefahrenzustand während der Wehentätigkeit und bei der Entbindung
	O75.2	Fieber unter der Geburt, anderenorts nicht klassifiziert
	O90.8	Sonstige Wochenbettkomplikationen, anderenorts nicht klassifiziert
	O99.5	Krankheiten des Atmungssystems, die Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett komplizieren
Hämatologisch, immunologisch	D65.1	Disseminierte intravasale Gerinnung
	D68.4	Erworbener Mangel an Gerinnungsfaktoren
	D68.6	Sonstige Thrombophilien
	D68.8	Sonstige näher bezeichnete Koagulopathien
	D69.58	Sonstige sekundäre Thrombozytopenie, nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet
	D69.59	Sekundäre Thrombozytopenie, n.n. bez.
	D70.3	Sonstige Agranulozytose
	D70.6	Sonstige Neutropenie
	D72.1	Eosinophilie
	R74.8	Sonstige abnorme Serumenzymwerte

## Anhang

	R77.0	Veränderungen der Albumine
Gastrointestinal	K29.0	Akute hämorrhagische Gastritis
	K29.6	Sonstige Gastritis
	K59.0	Obstipation
	K72.0	Akutes und subakutes Leberversagen
	K92.1	Meläna
	R17	Gelbsucht, nicht näher bezeichnet
	R18	Aszites
	R63.4	Abnorme Gewichtsabnahme
	R74.0	Erhöhung der Transaminasenwerte und des Laktat-Dehydrogenase-Wertes [LDH]
Urologisch, nephrologisch	N10	Akute tubulointerstitielle Nephritis
	N15.10	Nierenabszess
	N17.8	Sonstiges akutes Nierenversagen
	N30.0	Akute Zystitis
	R31	Nicht näher bezeichnete Hämaturie
	R34	Anurie und Oligurie
	R35	Polyurie
	R80	Isolierte Proteinurie
	R82.4	Azetonurie
	T86.10	Akute Funktionsverschlechterung eines Nierentransplantates
Dermatologisch	L50.8	Sonstige Urtikaria
	R21	Hautausschlag und sonstige unspezifische Hauteruptionen
Zusätzlich nachgewiesene Erreger, nicht Influenzaassoziiert, keine Coinfektion	A04.6	Enteritis durch <i>Yersinia enterocolitica</i>
	A04.7	Enterokolitis durch <i>Clostridium difficile</i>
	A08.0	Enteritis durch Rotaviren
	A08.1	Akute Gastroenteritis durch Norwalk-Agens
	A08.2	Enteritis durch Adenoviren
	A46	Erysipel
	B25.88	Sonstige Zytomegalie
	B27.0	Mononukleose durch Gamma-Herpesviren (Pfeiffer-Drüsenfieber)
	B35.6	Tinea cruris
	B37.2	Kandidose der Haut und der Nägel
	B37.3	Kandidose der Vulva und der Vagina
	B37.4	Kandidose an sonstigen Lokalisationen des Urogenitalsystems
	B37.88	Kandidose an sonstigen Lokalisationen
	B58.9	Toxoplasmose, nicht näher bezeichnet
B95.1	Streptokokken, Gruppe B, als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind	

B95.2	Streptokokken, Gruppe D, als Ursache von anderweitig klassifizierten Krankheiten
B96.2	Escherichia coli als Ursache von anderweitig klassifizierten Krankheiten
B97.2	Koronaviren als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind
B97.6	Parvoviren als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind
B97.8	Sonstige Viren als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind
B99	Sonstige und n.n. bez. Infektionskrankheiten
L01.0	Impetigo contagiosa
L03.01	Phlegmone an Fingern
L22	Windeldermatitis
L30.8	Sonstige näher bezeichnete Dermatitis
N77.1	Vaginitis, Vulvitis oder Vulvovaginitis bei anderenorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten
T81.4	Infektion nach einem Eingriff, anderenorts nicht klassifiziert
T82.7	Infektion oder entzündliche Reaktion durch sonstige Geräte, Implantate oder Transplantate im Herzen und in den Gefäßen
T85.78	Infektion und entzündliche Reaktion durch sonstige interne Prothesen, Implantate oder Transplantate
U80.0	Staphylococcus aureus mit Resistenz gegen Oxacillin, Glykopeptid-Antibiotika, Chinolone, Streptogramine oder Oxazolidinone
U80.00	Staphylococcus aureus mit Resistenz gegen Oxacillin oder Methicillin [MRSA]
U80.20	Enterococcus faecalis mit Resistenz gegen Glykopeptid-Antibiotika
U80.3	Enterococcus faecium mit Resistenz gegen Glykopeptid-Antibiotika, Oxazolidinone oder Streptogramine oder mit High-Level-Aminoglykosid-Resistenz
U80.30	Enterococcus faecium mit Resistenz gegen Glykopeptid-Antibiotika
U80.4	Escherichia, Klebsiella und Proteus mit Resistenz gegen Chinolone, Carbapeneme, Amikacin, oder mit nachgewiesener Resistenz gegen alle Beta-Laktam-Ant
U80.5	Enterobacter, Citrobacter und Serratia mit Resistenz gegen Carbapeneme, Chinolone oder Amikacin

## Anhang

	U80.6	Pseudomonas aeruginosa und andere Nonfermenter mit Resistenz gegen Carbapeneme, Chinolone, Amikacin, Ceftazidim oder Piperacillin/Tazobactam
	U81	Bakterien mit Multiresistenz gegen Antibiotika
	U83	Candida mit Resistenz gegen Fluconazol oder Voriconazol
	Z22.3	Keimträger anderer näher bezeichneter bakterieller Krankheiten
Coinfektion, Influenzaassoziiert	A09.0	Sonstige und nicht näher bezeichnete Gastroenteritis und Kolitis infektiösen Ursprungs
	A09.9	Sonstige und nicht näher bezeichnete Gastroenteritis und Kolitis nicht näher bezeichneten Ursprungs
	A40.3	Sepsis durch Streptococcus pneumoniae
	A41.0	Sepsis durch Staphylococcus aureus
	A41.1	Sepsis durch sonstige näher bezeichnete Staphylokokken
	A41.3	Sepsis durch Haemophilus influenzae
	A41.51	Sepsis durch Escherichia coli
	A41.52	Sepsis durch Pseudomonas
	A48.1	Legionellose mit Pneumonie
	A49.0	Infektion durch Staphylokokken, nicht näher bezeichnet
	A49.8	Sonstige bakterielle Infektionen nicht näher bezeichneter Lokalisation
	B00.1	Dermatitis vesicularis durch Herpesviren
	B00.2	Pharyngotonsillitis herpetica
	B00.9	Infektion durch Herpesviren, nicht näher bezeichnet
	B25.0	Pneumonie durch Zytomegalieviren
	B30.0	Keratokonjunktivitis durch Adenoviren
	B30.8	Sonstige Konjunktivitis durch Viren
	B34.2	Infektion durch Koronaviren nicht näher bezeichneter Lokalisation
	B37.0	Candida-Stomatitis
	B37.1	Kandidose der Lunge
	B37.7	Candida-Sepsis
	B44.1	Sonstige Aspergillose der Lunge
	B59	Pneumozystose
	B95.0	Streptokokken, Gruppe A, als Ursache von anderweitig klassifizierten Krankheiten
	B95.3	Streptococcus pneumoniae als Ursache von anderweitig klassifizierten Krankheiten

B95.6	Staphylococcus aureus als Ursache von anderweitig klassifizierten Krankheiten
B95.7	Sonstige Staphylokokken als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind
B96.0	Mycoplasma pneumoniae als Ursache von anderweitig klassifizierten Krankheiten
B96.5	Pseudomonas (sp.) als Ursache von anderweitig klassifizierten Krankheiten
B97.0	Adenoviren als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind
B97.4	Respiratory-Syncytial-Viren als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind
G00.8	Sonstige bakterielle Meningitis
G03.8	Meningitis durch sonstige näher bezeichnete Ursachen
H13.1	Konjunktivitis bei andernorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten
H19.2	Keratitis und Keratokonjunktivitis bei sonstigen andernorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten
J03.0	Streptokokken-Tonsillitis
J12.2	Pneumonie durch Parainfluenzaviren
J12.3	Pneumonie durch humanes Metapneumovirus
J15.4	Pneumonie durch sonstige Streptokokken
J15.6	Pneumonie durch andere gramnegative Bakterien
J16.0	Pneumonie durch Chlamydien
J17.0	Pneumonie bei anderenorts klassifizierten bakteriellen Krankheiten
J17.2	Pneumonie bei Mykosen
J17.3	Pneumonie bei parasitären Krankheiten
J20.0	Akute Bronchitis durch Mycoplasma pneumoniae
J20.5	Akute Bronchitis durch Respiratory-Syncytial-Viren (RS-Viren)
J20.6	Akute Bronchitis durch Rhinoviren
J21.0	Akute Bronchiolitis durch Respiratory-Syncytial-Viren (RS-Viren)
K12.1	Sonstige Formen der Stomatitis
M00.05	Arthritis und Polyarthritis durch Staphylokokken, Beckenregion und Oberschenkel
M00.95	Eitrige Arthritis, nicht näher bezeichnet, Beckenregion und Oberschenkel

## Anhang

	N39.0	Harnwegsinfektion, Lokalisation n.n.bez.
Andere	M63.00	Myositis bei anderenorts klassifizierten bakteriellen Krankheiten, mehrere Lokalisationen
	R26.3	Immobilität
	Z22.8	Keimträger sonstiger Infektionskrankheiten

**Abkürzungsverzeichnis**

ALL	Akute Lymphatische Leukämie
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CTG	Kardiotokogramm
DRG	Diagnosis Related Groups
ECMO	Extrakorporale Membran-Oxygenierung
GvHD	Graft versus Host Disease
HA	Hämagglutinin
HD	Hauptdiagnose
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HNO	Hals- Nasen-Ohrenheilkunde
IAH	Influenza-assoziierte Hospitalisation
ICD	International Classification of Diseases
IQR	Interquartile Range
ITS	Intensivstation
MPV	Metapneumovirus
NA	Neuraminidase
ND	Nebendiagnose
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratory-Syncytial-Virus
RT	Respirationstrakt
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	ständige Impfkommision
SZT	Stammzelltherapie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Z.n.	Zustand nach

## **Danksagung**

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Johannes Liese, für die Überlassung des Themas und die stets hervorragende Betreuung und Unterstützung bedanken. Er hat mich mit vielen Ideen und Anregungen zur Gestaltung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert. Auch für die Unterstützung bei der Publikation der Ergebnisse auf den Kongressen möchte ich mich bedanken.

Ebenso gilt mein großer Dank meiner Betreuerin Frau PD Dr. Andrea Streng, die sich immer Zeit genommen hat und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und eine herausragende Betreuung geboten hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Benedikt Weißbrich und dessen Mitarbeitern des Institutes für Virologie und Immunbiologie des Universitätsklinikums Würzburg für die Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Erhebung der virologischen Daten bedanken. Bei Herrn Raphael Mandal aus der Abteilung Medizincontrolling des Universitätsklinikums Würzburg möchte ich mich für die Datenabfrage und Bereitstellung der Daten bedanken.

Ein großes Dankeschön geht auch an die Mitarbeiterinnen der Abteilung für Infektionsepidemiologie der Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg sowie an die Doktoranden der Arbeitsgruppe für die vielen guten Tipps und Anregungen in den Doktorandenseminaren.

Eine große Hilfe war auch Sören Pannier, der mich immer hervorragend in statistischen Fragen beraten hat.

Zuletzt geht ein besonderer Dank an meine Eltern, die mich während meines gesamten Studiums mit all seinen Höhen und Tiefen unterstützt haben und bei dieser Arbeit immer hinter mir gestanden und stets an meinen Erfolg geglaubt haben.