

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Christoph Härtel

Vergleich hospitalisierter Patienten im Kindesalter mit Rotaviren-assoziiertes
Gastroenteritis am Universitätsklinikum Innsbruck vor und nach Einführung der
universellen Rotaviren-Impfung in Österreich

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Peter Gorth
aus Würzburg

Würzburg, April 2020

Referent bzw. Referentin: Frau Prof. Dr. Martina Prelog

Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. Ulrich Vogel

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: Dienstag der 08. Dezember 2020

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Virushistorie und Virusaufbau	1
1.2	Epidemiologie	2
1.3	Übertragungswege	4
1.4	Pathogenese und klinische Bilder der rotaviren-assoziierten Gastroenteritis	4
1.5	Diagnostik und Nachweisverfahren	5
1.6	Therapie.....	6
1.7	Prävention und Impfung.....	10
2	Studienziele	12
3	Material und Methodik	14
3.1	Ereignisdaten zur Ermittlung der Jahresverteilung, Altersverteilung und Hospitalisierungsdauer	15
3.2	Daten zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung	15
3.2.1	Vesicari-Score	16
3.2.2	Allgemein- und Ernährungszustand	17
3.2.3	Vitalparameter bei Aufnahme.....	17
3.2.4	Blutwerte bei Aufnahme	18
3.2.5	Begleiterkrankungen und Zweitkeime	19
3.3	Ambulante und nosokomiale Infektionen.....	21
3.4	Sonstige Erhebungen	21
3.5	Statistik	21
3.6	Software.....	22
4	Ergebnisse	23
4.1	Gruppe-G	23
4.1.1	Jahresverteilung.....	23
4.1.2	Altersverteilung	25
4.1.3	Hospitalisierungsdauer.....	30
4.1.4	Ergebnisse aus den Daten zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung.....	32

4.1.5	Ergebnisse aus den Daten zu ambulant und nosokomial erworbenen Infektionen.....	39
4.2	Gruppe-uT	41
4.2.1	Jahresverteilung.....	41
4.2.2	Altersverteilung	44
4.2.3	Hospitalisierungsdauer.....	45
4.2.4	Ergebnisse aus den Daten zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung.....	46
4.2.5	Ergebnisse aus den Daten zur ambulant und nosokomial erworbenen Infektion.....	51
5	Diskussion beider Gruppen	53
5.1	Gibt es einen Rückgang der Hospitalisierungsrate?.....	53
5.2	Ändert sich die saisonale Verteilung?.....	55
5.3	Ändert sich die Altersverteilung?	55
5.4	Gibt es eine Verkürzung der Hospitalisierungsdauer?	58
5.5	Treten mehr oder weniger schwer verlaufende Erkrankungen auf? ...	59
5.6	Ändert sich die Häufigkeit ambulant und nosokomial erworbener RVGE?.....	63
5.7	Lässt sich ein Hinweis auf einen Herdenschutz oder eine Herdenimmunsierung in der Gruppe-uT erkennen?	64
6	Limitationen	66
7	Konklusion.....	67
8	Zusammenfassung.....	68
9	Literaturverzeichnis	70
	Abbildungsverzeichnis	78
	Tabellenverzeichnis.....	80
	Abkürzungsverzeichnis	82

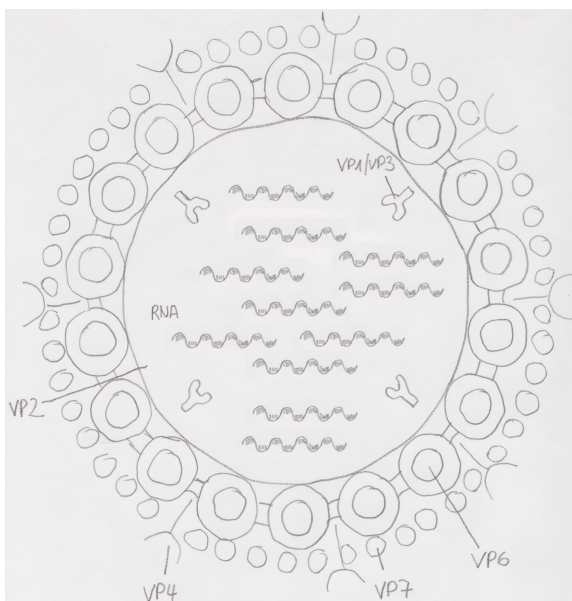
1 Einleitung

1.1 Virushistorie und Virusaufbau

Der Rotavirus gehört zur Gruppe der Reoviridae. Er wurde erstmals 1973 als Viruspartikel durch die australische Forscherin Ruth Bishop beschrieben [1]. Im Folgejahr erhielt der Virus seinen Namen durch den englischen Pathologen Thomas Henry Flewett. In dessen Veröffentlichung [2] zeigte sich in einer elektronenmikroskopischen Aufnahme eine rad- und speichenähnliche Morphologie des Virus. Daher ergab sich der noch heute gebräuchliche Name Rotavirus (lateinisch *rota*: das Rad). Dieses Merkmal liegt in einem charakteristischen Schalenbau begründet.

Der Rotavirus ist unbehüllt und besteht aus drei Schichten, welche auch als Schalen bezeichnet werden [3]: ein äußeres und inneres Kapsid sowie eine weiter innen liegende Core-Schale. Diese Schalen sind strukturgebend. Innerhalb der Core-Schale befinden sich elf Segmente einer doppelsträngigen RNA [4].

Es gibt sechs Strukturproteine VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 und VP7, die die Schalen bilden, sowie sechs Nichtstrukturproteine NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6 [5], die an der Virusreplikation und der Morphogenese beteiligt sind. Grafik 1-1 zeigt den strukturellen Aufbau des Virus modifiziert nach ECDC [6].



Grafik 1-1 Virusstruktur-Zeichnung modifiziert nach ECDC [6]

Das Strukturprotein VP6, welches das gruppenspezifische Antigen bildet, bietet durch seine besonders stark konservierte Beschaffenheit eine günstige Eigenschaft zur Einteilung in die acht Rotavirus-Gruppen A bis H [7]. Humanpathogene Gruppen sind A, B, C und H [4].

Die Strukturproteine VP4 und VP7 stellen die primären Antigene der Rotaviren dar. Hierdurch wird eine weitere Einteilung in die Genotypen P-Typen (protease-sensitives Protein) und G-Typen (Glykoprotein) möglich. Aktuell konnten 16 G-Typen und 27 P-Typen nachgewiesen werden [8]. VP2 bildet die innere Core-Schale und interagiert mit VP1 und VP3 mit der doppelsträngigen RNA [4]. Die in Deutschland am meisten verbreiteten humanpathogenen Rotaviren sind die Typen G1P(8) und G4P(8), gefolgt von G2P(4) und G9P(8).

1.2 Epidemiologie

Rotaviren sind weltweit die Hauptursache für Morbidität und Mortalität akuter Gastroenteritiden bei Kindern [9]. Besonders in Entwicklungsländern ist dies zu beobachten: Man geht davon aus, dass in Afrika, Asien und Lateinamerika jährlich über 100 Millionen Kinder erkranken und etwa 350.000 bis 600.000 Kinder im Alter unter fünf Jahren durch Rotavirusinfektionen sterben [8]. In den westlichen Industrieländern liegt die Todesrate deutlich niedriger, jedoch ist auch hier eine hohe Rate an Hospitalisierungen der unter Fünfjährigen aufgrund einer durch Rotaviren ausgelösten Gastroenteritis zu verzeichnen [10]. Im Jahre 2009 wurden insgesamt 62.207 Fälle von rotaviren-assoziiertes Gastroenteritis (RVGE) gemeldet. Davon erkrankten 37.822 (61 %) Kinder im Alter unter fünf Jahren. Fast die Hälfte dieser Kinder benötigte eine stationäre Behandlung im Krankenhaus [8].

In den ersten fünf Lebensjahren infizieren sich fast alle Kinder mindestens einmal mit dem Rotavirus [11, 12]. Das Maximum an Infektionen durch Rotaviren liegt im Alter zwischen sechs Monaten und zwei Jahren. Der Grund hierfür dürfte in einem anfänglich bestehenden, dann jedoch nachlassenden Nestschutz bestehen [13, 14]. Gestillte Säuglinge haben einen besseren Schutz gegenüber der RVGE [15]. Durch wiederholte Infektionen mit Rotaviren entwickelt sich eine

gewisse spezifische Immunität. Jedoch ist ein Ausbruch der Krankheit auch bei immunkompetenten Menschen möglich, da das Virus die Möglichkeit des Reassortment besitzt [16]. Ein Virus, der aus mehreren RNA-Segmenten besteht, besitzt die Fähigkeit des Reassortment. Dies kann geschehen, wenn eine Zelle des Wirts gleichzeitig durch zwei unterschiedliche Viren befallen wird. Hierbei werden die Segmente der RNA umverteilt und dadurch kann ein neuartiger Virus entstehen. Ändert sich die Oberflächenstruktur, welche durch VP4 und VP7 gebildet wird, führt dies zu einer Änderung der Antigenstruktur. Hierbei entstehen neuartige Viren einer Familie, die auch bis dahin immunkompetente Personen infizieren können. Das Resultat dieses Vorganges nennt man auch Antigen shift. Interessanterweise müssen diese unterschiedlichen Rotaviren nicht zwangsläufig humanpathogene Rotaviren sein [16]. Der Mechanismus des Reassortment funktioniert ebenfalls mit animalen Rotaviren und in Kombination aus humanen und animalen Rotaviren [16].

Die saisonale Verteilung der RVGE ist charakteristisch mit dem Maximum im Spätwinter im Januar bis zum Frühlingsanfang im Mai. Dies ist eindrücklich in dem seit 2001 bestehenden SurNet Electronic Surveillance System nachzulesen, in dem die Häufigkeit der meldepflichtigen Erkrankungen festgehalten ist – darunter auch die Rotavirus-Infektionen [17]. Laut diesen Daten sind schwere Infektionen mit Rotaviren eher eine Seltenheit. Im Zeitraum von 2004 bis 2008 seien acht tödliche Verläufe in der Gruppe der bis Fünfjährigen in Deutschland zu beklagen [17]. Im höheren Alter nehmen die Inzidenzen wieder zu. Nach Meldedaten des RKI müssen 35 % der gemeldeten Infektionen mit Rotaviren bei Patienten über 60 Jahren im Krankenhaus behandelt werden [17]. Weiterhin sind die nosokomialen RVGE in Krankenhäusern ein Problem – speziell in den Wintermonaten. Die am häufigsten Infizierten sind in der Gruppe der unter zwei Jahre alten Kinder zu finden [18]. Weiterhin ist der Nachweis einer Rotaviren-Infektion nach § 7 des Infektionsschutzgesetzes meldepflichtig [19].

1.3 Übertragungswege

Der Rotavirus wird fäkal-oral durch Schmierinfektion und über kontaminiertes Wasser und Lebensmittel übertragen [20]. Es handelt sich um einen äußerst kontagiösen Virus [21]. Für einen Krankheitsausbruch genügen wenige Viruspartikel. So wurde nachgewiesen, dass nur zehn Partikel für eine Infektion mit anschließendem Krankheitsausbruch ausreichend sein können [22]. Darüber hinaus ist der Rotavirus äußerst stabil. Er kann auf Oberflächen für eine lange Zeit verharren und büßt dabei nichts an seiner Infektiosität ein [20]. Auch unter Hygienemaßnahmen wie Händewaschen sowie Händedesinfektion mit verschiedenen Mitteln zeigte sich der Rotavirus sehr robust und stabil [23]. Dies erklärt den beschränkten Erfolg hygienischer Maßnahmen gegen die Ausbreitung von Gastroenteritiden mit Rotaviren. Nicht zuletzt durch eine hohe Reproduktionsrate ist es schwer, gegen diesen Virus vorzubeugen. Es zeigte sich, dass in einem Gramm Stuhl bis zu 10^{12} Viruspartikel enthalten sein können [24].

1.4 Pathogenese und klinische Bilder der rotaviren-assoziierten Gastroenteritis

Der Rotavirus infiziert Zellen des Dünndarms [25]. Diese infizierten Zellen produzieren mithilfe der Virus-RNA „struktur proteins“ und „non-structur proteins“ (NS Proteine) [25]. Letztere besitzen unterschiedliche Pathogenitätsmechanismen. Beispielsweise verbessern und fördern NS-Proteine die Virusreplikation, unterdrücken die körpereigene Immunabwehr und nehmen Einfluss auf intrazelluläre Signalwege [25]. Das NSP4 wirkt darüber hinaus auch als Enterotoxin, welches intestinale Zellen der Mukosa zerstört und damit maßgebend am Auftreten wässriger Stühle beteiligt ist [26–28].

Nach einer Inkubationszeit von meist weniger als 48 Stunden treten erste Symptome einer Gastroenteritis auf [29, 30]. Erbrechen und wässrige, häufig auch schleimige Diarrhoe sind hierbei die führenden Symptome [31]. Die Infektion mit Rotaviren beschränkt sich meist auf den Gastrointestinaltrakt und variiert von einer milden kurzanhaltenden Infektion bis hin zu einer fulminant verlaufenden Gastroenteritis mit massiver Dehydratation mit Schockzuständen und Todesfolge

[32–34]. Die RVGE geht jedoch gewöhnlich mit einem ca. siebentägigen Krankheitsverlauf einher [35], der häufig von Fieber begleitet ist. Eine vollständige Restitutio ad integrum stellt sich bei den meisten Kindern innerhalb eines Monats ein [36].

Auch Infektionen außerhalb des Gastrointestinaltraktes sind beschrieben [32, 33, 37]. So sind Infektionen des Zentralnervensystems wie Meningitiden und Enzephalitiden selten, jedoch möglich und haben häufig einen schwerwiegenderen Verlauf [34]. Besonders anfällig für Komplikationen einer Infektion mit Rotaviren sind immuninkompetente Kinder [37].

1.5 Diagnostik und Nachweisverfahren

Die Labordiagnostik des Stuhls ist bei leichten oder beginnenden Gastroenteritiden mit milder Dehydratation häufig nicht notwendig [38]. Dies setzt eine sorgfältige Untersuchung des Patienten und eine ausführliche Anamneseerhebung voraus. Weiterhin ist zu beachten, dass der therapeutische Gewinn durch einen Virusnachweis gering ist, da die meisten Gastroenteritiden selbstlimitierend verlaufen und nur rein symptomatisch behandelt werden [38]. Bei deutlicher Exsikkose oder schwerer Dehydratation sollten laborchemische Werte wie Elektrolyte, Blutzucker, Blutbild, Urinstatus und Blutgasanalyse bestimmt werden. Anhand des klinischen Bildes und der gewonnenen Werte kann anschließend eine symptomorientierte Therapie erfolgen und Differenzialdiagnosen können ausgeschlossen werden [39]. Eine Erregerdiagnostik kann bei verschiedenen Verläufen sinnvoll sein. Beispielsweise bei

- einem prolongierten Verlauf über einer Woche,
- blutigen Durchfällen,
- Zuständen nach antibiotischer Therapie,
- bekannter Immunsuppression oder Verdacht darauf,
- endemischen oder epidemischen Verläufen,
- nosokomialer Infektion,
- Verdacht auf ein hämolytisch urämisches Syndrom,
- Säuglingen unter vier Monaten und

- Frühgeburtlichkeit

ist ein Erregernachweis empfohlen [38].

Ein einfacher, jedoch äußerst aufwendiger Virusnachweis kann mittels elektronenmikroskopischer Untersuchung durchgeführt werden [8]. Hierbei wird der Virus direkt nachgewiesen und aufgrund seiner typischen radspeichenähnlichen Struktur erkannt. Dies war auch die erste Nachweismethode, die Flewett im Jahre 1974 benutzte [40]. Aufgrund eines immer besseren Verständnisses der Architektur des Rotavirus haben sich seitdem andere Nachweismethoden etabliert. Die heutigen Methoden weisen entweder die Antigenstruktur nach oder detektieren das Virusgenom selbst [41, 42]. Die Anzucht der Viren zu deren Nachweis ist ein äußerst mühsamer Prozess und findet in der alltäglichen Laborroutine keine Anwendung.

Zum Nachweis der Antigenstruktur kann das Anfang der 1980er-Jahre entwickelte Enzym-linked Immunosorbent Assay (ELISA) verwendet werden. Es ist ein relativ schnelles, genaues und wirtschaftliches Verfahren zum Nachweis von spezifischen Oberflächenmerkmalen [43]. Dabei existieren zahlreiche unterschiedliche ELISA-Kits, die zum Nachweis einzelner Rotaviren-Gruppen benutzt werden.

Weiterhin besteht die Möglichkeit des Erregernachweises mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), einer Nachweismethode, deren Vorteile in ihrer hohen Spezifität und Sensitivität liegen [43]. Durch diese können auch geringe Mengen relativ sicher nachgewiesen werden.

Da es sich beim Rotavirus um ein doppelsträngiges RNA-Virus mit mehreren Segmenten handelt, ist zum Nachweis auch eine elektrophoretische Auftrennung möglich. Hierbei zeichnen sich auf einem Polyacrylamid-Gel charakteristische Banden ab, die spezifisch für einzelne Rotaviren sind [44].

1.6 Therapie

Da bei der Diagnostik des RVGE häufig auf einen Erregernachweis verzichtet werden kann, orientiert sich die Therapie üblicherweise an einer Gastroenteritis

mit unbekanntem Erreger [38]. Wichtig ist die klinische Untersuchung, die nicht durch eine telefonische Beratung ersetzt werden kann. Die Kriterien zur Einschätzung des Dehydrationsgrades sind in Tabelle 1-1 zusammengefasst [45].

Tabelle 1-1 Dehydratation, modifiziert nach WHO-Kriterien [45]

Symptome	Minimale oder keine Dehydratation (< 3% Verlust an KG)	Leichte bis mäßige Dehydratation (3–8 % Verlust an KG)	Schwere Dehydratation (> 8 % Verlust an KG)
Allgemeinzustand, Bewusstsein	Gut, wach	Unruhig, irritabel oder müde	Apathisch, lethargisch, bewusstlos
Dünnflüssige Stühle pro 24 h	1–4	4–10	> 10
Erbrechen	Geringe Menge	Mehrfach in 24 h	> 10 in 24 h
Durst	Normal	Durstig, gierig zu trinken	Trinkt schlecht oder unfähig zu trinken
Urinausscheidung	Normal bis reduziert	Reduziert	Kein Urin seit > 6 h
Tränen	Vorhanden	Reduziert	Nicht vorhanden
Mundschleimhaut und Zunge	Feucht	Trocken	Ausgetrocknet
Hautturgor, -falten	Sofortiges Zurückschnellen	Zurückschnellen in < 2 s	Zurückschnellen in > 2 s, stehende Hautfalten
Rekapilarisierung	Normal	Verlangsamt	Verlangsamt; minimal
Pulsfrequenz	Normal	Erhöht	Stark erhöht
Extremitäten	Warm	Kühl	Kalt, zyanotisch

Speziell dann, wenn große Mengen wässriger Stühle abgesetzt werden, der Patient jünger als zwei Monate ist oder weitere Grunderkrankungen vorbestehen, ist eine klinische Untersuchung obligat [38].

Die weitere Therapie richtet sich nach den Ergebnissen der Untersuchung. Hierbei hat es sich bewährt, eine Einteilung der Dehydratation in

- minimale (< 3 % Verlust an KG)
- leichte bis mäßige (3–8 % Verlust an KG)
- schwere (> 8 % Verlust an KG)

vorzunehmen [35]. Ist das normale Körpergewicht (KG) nicht bekannt, ist es auch möglich, sich an anderen Kriterien zu orientieren (siehe Tabelle 1-1) [35].

Eine stationäre Einweisung des Patienten sollte bei schwerer Dehydratation oder einer Schocksymptomatik erfolgen. Außerdem ist die Hospitalisierung bei auffälligem Verhalten, Trinkschwäche, unstillbarem oder galligem Erbrechen, gescheiterter oraler Rehydratation des Patienten oder einer Überforderung der Eltern empfehlenswert.

Tabelle 1-2 Einteilung gemäß modifiziertem Vesicari-Score [46]

Vesicari-Score			
Diarrhoe			
Maximale Anzahl der Stühle pro Tag	1–3	4–5	> 5
Anzahl der Tage mit Diarrhoe	1–4	5	> 5
Erbrechen			
Maximale Anzahl von Erbrechen pro Tag	1	2–4	> 4
Anzahl der Tage mit Erbrechen	1	2	> 2
Maximale Temperatur im Verlauf	37,1–38,4	38,5–38,9	> 38,9
Grad der Dehydratation	-	1-5%	> 5 %
Behandlung	Ambulante Rehydratation	Hospitalisierung	-

Kategorie			
Mild	Moderat	Schwer	Maximum
< 7	7–10	> 10	20

Zur Einteilung der Schwere einer abgelaufenen Gastroenteritis wurde 1990 der Vesicari-Score entwickelt, für welchen Parameter abgefragt werden, die sich am klinischen Verlauf orientieren [46]. Diese Parameter sind in Tabelle 1-2 aufgeführt.

Ist der Verdacht auf eine eventuell chirurgische Intervention gegeben, sollte ebenfalls an eine stationäre Einweisung gedacht werden.

Eine kausale Therapie der Gastroenteritis existiert nicht. Daher besteht das Therapieziel einer Gastroenteritis darin, eine adäquate Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr sicherzustellen [47]. Wenn möglich, sollte dies mit einer enteralen Rehydratation von Nährstoffen geschehen, um einen katabolen Stoffwechsel zu verhindern und eine Regeneration der Enterozyten zu fördern [47]. Bei mild ausgeprägter Dehydratation reicht oft eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr zusätzlich zur

normalen Nahrungszufuhr aus. Bei stärker ausgeprägter Exsikkose ($> 3\%$ siehe Tabelle 1-1) oder erhöhter Frequenz von Diarrhoe und/oder Erbrechen sollte eine orale Rehydratation mit anschließender altersentsprechender Nahrungszufuhr angestrebt werden. Die Einschätzung des Erfolges einer oralen Rehydratationstherapie sollte durch eine erneute klinische Untersuchung nach etwa drei bis vier Stunden erfolgen [47].

Patienten, die aufgrund einer Gastroenteritis stationär behandelt werden, erhalten meistens eine intravenöse Flüssigkeitstherapie, obwohl die Therapie mittels nasogastraler Sonde häufig bezüglich Durchfalldauer, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Kosten überlegenswert wäre [48].

Eine intravenöse Therapie ist bei ausgeprägten Volumenmangelzuständen ($> 10\%$ siehe Tabelle 1-1) jedoch obligat. Hierbei steht die Volumengabe von bis zu 20 ml/kg KG mit kristalloiden Infusionslösungen als Bolus im Vordergrund. Zusätzlich sollten der Grundbedarf und der geschätzte Flüssigkeitsverlust substituiert werden.

Eine engmaschige Kontrolle der Vitalparameter, der Elektrolyte sowie des Blutzuckerspiegels sollte auch im Verlauf erfolgen. Hierbei bietet sich die Blutgasanalyse an, die ebenfalls einen Einblick in den aktuellen Säure-Basen-Haushalt ermöglicht.

Der Grundbedarf für 24 h berechnet sich orientierend für die ersten 10 kg KG mit 100 ml/kg KG , für die zweiten 10 kg KG mit 50 ml/kg KG und für die dritten 10 kg KG mit 25 ml/kg KG .

Grundsätzlich besteht nicht die Notwendigkeit einer zusätzlichen Medikation. Dennoch existieren einige Wirkstoffe zur supportiven Therapie. Sekretionshemmer wie Racecadotril haben eine signifikante Verkürzung der Durchfalldauer zur Folge [49]. Außerdem kommen Probiotika zum Einsatz, bei deren Anwendung eine verkürzte Durchfalldauer bei Rotavirusinfektionen gezeigt werden konnte [50]. Eine antiemetische Therapie wird häufig trotz geringer Evidenz mit Dimenhydrinat durchgeführt. Ondansetron ist ein wirksames Antiemetikum zur Reduktion der Häufigkeit von Erbrechen. Allerdings nehmen unter Einnahme von

Odansetron die Durchfälle zunächst zu und es kann zu QT-Zeit-Verlängerungen kommen [51, 52].

Eine antibiotische Therapie ist bei manchen bakteriell ausgelösten Gastroenteritiden indiziert, spielt jedoch bei einer Rotavirus-Gastroenteritis keine Rolle.

1.7 Prävention und Impfung

Da es für die RVGE keine kausale Therapie gibt und die Prävention mittels hygienischer Maßnahmen nur von begrenztem Erfolg sein kann, nimmt die Impfung gegen den Rotavirus einen hohen Stellenwert ein.

Im August 1998 lizenzierte die American Food and Drug Administration (FDA) erstmalig einen Impfstoff gegen die Rotavireninfektion [53]. Der tetravalente rhesus-humane Impfstoff namens Rotashield® (Hersteller: Wyeth Lederle) wurde zur Immunisierung im zweiten, vierten, und sechsten Lebensmonat herangezogen [53]. Zwischen November 1998 und Juli 1999 erhielten geschätzt 600.000 Säuglinge mindestens eine Dosis des Impfstoffes. Im Juli 1999 wurde von vermehrt auftretenden Invaginationen geimpfter Kinder berichtet [53]. Zwei Säuglinge starben damals an dieser gastrointestinalen Komplikation. Eine anschließende Untersuchung [54] verwies auf diesen Zusammenhang, woraufhin erst die Empfehlung zurückgenommen und anschließend der Impfstoff vom Markt genommen wurde [53].

Im Jahr 2006 ließ die europäische Zulassungsbehörde „European Medicines Agency“ (EMA) die beiden oral zu applizierenden Rotavirus-Impfstoffe Rotarix® (Hersteller: GlaxoSmithKline) und RotaTeq® (Hersteller: Sanofi Pasteur MSD GmbH) zu.

Rotarix® enthält einen attenuierten humanen Rotavirus vom Serotyp G1P(8) [55]. Aufgrund seiner ausgeprägten Kreuzprotektion bietet dieser Impfstoff auch Schutz gegen die anderen häufig vorkommenden Serotypen G2P(4) G3P(8), G4P(8) und G9P(8) [56]. Geimpft wird Rotarix® zweimal, wobei die erste Dosis frühestens im Alter von sechs Wochen gegeben werden kann. Anschließend sollte ein Zeitabstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden. Die

zweite Dosis wird idealerweise mit 16 Wochen – aber spätestens mit 24 Wochen – gegeben [55].

RotaTeq® enthält einen human-bovin reassortierten Impfstoff. Das Reassortment wurde genetisch so bewerkstelligt, dass fünf Virusantigene die Grundlage der Wirksamkeit darstellen. Dieser pentavalente Impfstoff bietet Schutz gegen die Serotypen G1P(8), G2P(4), G3P(8), G4P(8) und G9P(8). Im Gegensatz zu Rotarix® wird RotaTeq® dreimal geimpft. Die erste Dosis kann wie bei Rotarix® ab der vollendeten sechsten Lebenswoche verabreicht, soll aber bis spätestens in der vollendeten zwölften Lebenswoche gegeben werden. Auch hier soll ein Abstand von mindestens vier Wochen zu den einzelnen Dosen eingehalten werden. Die letzte Impfdosis sollte vorzugsweise in der 20. bis 22. Lebenswoche gegeben, kann jedoch bis zur vollendeten 32. Lebenswoche verabreicht werden [57].

Der Grund für diese engen Zeitpläne zur Applikation der beiden Impfstoffe liegt auch bei diesen beiden neueren Impfstoffen in einem eventuell erhöhten Risiko einer Darminvagination nach Impfung. Hier zeigen Studien unterschiedliche Ergebnisse: Während manche Studien von leicht erhöhten Raten von Invaginationen berichten, konnten O’Ryan et al. bei 10.000 geimpften Kindern sogar eine niedrigere Invaginationsrate zeigen [58]. Die Gefahr einer Invagination steigt jedoch mit späterer Applikation, sodass das oben aufgeführte Impfschema strikt eingehalten werden sollte. Das höchste Risiko (ca. ein bis zwei Fälle pro 100.000 geimpfter Kinder) liegt in der ersten Woche nach der ersten Impfung [59, 60].

Eine universelle Massenvakzinierung (UMV) wurde von mehreren europäischen Ländern kurz nach Zulassung der oben genannten Impfstoffe eingeführt. Dazu gehörte auch Österreich, wobei hier vor allem Kosten-Nutzen-Überlegungen zur Empfehlung geführt haben [61]. In Österreich wurde die UMV im Juli 2007 für Säuglinge zwischen sechs Wochen und sechs Monaten eingeführt. Durch jährliche Verträge mit den Impfstoffherstellern wurde Rotateq® (Sanofi Pasteur MSD SNC, Lyon, France) zwischen August und Dezember 2007 und im Jahr 2009, Rotarix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) im Jahr 2008 und in den Jahren 2010 und 2012 verwendet.

2 Studienziele

Die rasche Einführung der UMV in Österreich gilt beispielhaft in Europa und wirft epidemiologische Fragestellungen vor allem hinsichtlich des Nutzens der UMV zur Reduktion der rotavirusassoziierten Hospitalisationen von Kindern, die direkt bzw. indirekt von der Einführung der Rotavirus-Impfung profitieren könnten, auf.

In dieser retrospektiven Studie wurden daher hospitalisierte Fälle von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren von rotaviren-assoziierten Gastroenteritiden (RVGE) am Universitätsklinikum Innsbruck im Gesamtzeitraum von 01. Januar 2002 bis 31. Dezember 2012 erfasst und in zwei Populationen stratifiziert:

1. Gesamtpopulation (Gruppe-G), bestehend aus allen oben beschriebenen Patienten
2. Sicher ungeimpfte Teilpopulation (Gruppe-uT), bestehend aus oben beschriebenen Patienten jünger als 42 Tage.

Hauptziel:

- Vergleich der Prä-Impf-Ära (definiert als Zeitraum vom 01.01.2002 bis 30.06.2007) mit der Impf-Ära (definiert als Zeitraum vom 01.07.2007 bis 31.12.2012) der Gruppe-G mit den Fragen:
 - Gibt es einen Rückgang der Hospitalisierungsrate?
 - Gibt es eine Verkürzung der Hospitalisierungsdauer?
 - Ändert sich die saisonale Verteilung?
 - Ändert sich die Altersverteilung?
 - Treten mehr oder weniger schwer verlaufende Erkrankungen auf?
 - Ändert sich die Häufigkeit ambulant und nosokomial erworbener RVGE?
- Vergleich der Prä-Impf-Ära mit der Impf-Ära der Gruppe-uT mit den Fragen:
 - Gibt es einen Rückgang der Hospitalisierungsrate?
 - Gibt es eine Verkürzung der Hospitalisierungsdauer?
 - Ändert sich die Altersverteilung?
 - Treten mehr oder weniger schwer verlaufende Erkrankungen auf?

- Gibt es Anzeichen eines Herdenschutzes der Neugeborenen und nicht geimpften Säuglinge?

Nebenziel:

- Erläuterung der Gruppe-G mit Beschreibung bestehender Nebenerkrankungen und Koinfektionen.
- Beschreibung der Gruppe-uT

3 Material und Methodik

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte als Ergänzung eines bestehenden Datenblockes [62]. Dieser bereits erhobene Datenblock bestand aus Fällen hospitalisierter Patienten mit rotaviren-assoziiertes Gastroenteritis (RVGE) am Department für Pädiatrie der Medizinischen Universität Innsbruck im Zeitraum vom 01. Januar 2002 bis zum 31. Dezember 2009 [62]. Er beinhaltete 1532 Patienten. Davon konnten 1499 der G-Gruppe und 32 der uT-Gruppe zugeordnet werden. Ein Patient musste aus der Wertung genommen werden, da kein Nachweis einer RVGE gefunden wurde.

Zu diesen Patienten wurden einige Daten ergänzt. Hierfür wurde das innerklinische CIS (Clinical-information System) vor Ort am Universitätsklinikum Innsbruck verwendet. Hinzugefügt wurden, soweit möglich, die Daten zur Erhebung des Vesicari-Scores (siehe Tabelle 3-2). Weiterhin wurden die Allgemein- und Ernährungszustände bei stationärer Aufnahme, die Vitalparameter bei Aufnahme und die bestehenden Begleiterkrankungen ergänzt.

Dieser Datenblock wurde mit Fällen von Patienten vervollständigt, die im Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis zum 31. Dezember 2012 ebenfalls an einer RVGE erkrankt und am Department für Pädiatrie der Medizinischen Universität Innsbruck hospitalisiert waren. Außerdem wurden drei Patienten aus dem Zeitraum vom 1. Januar 2001 bis zum 31. Dezember 2009 ergänzt, die im ersten Datenblock nicht erfasst waren. Insgesamt bestand der zweite Datenblock aus 191 Patienten. Es entfielen 180 Patienten auf die G-Gruppe und elf Patienten auf die uT-Gruppe. Einbezogen wurden nur Patienten mit mikrobiologischem Erregernachweis und/oder Antigennachweis aus dem Stuhl, die im CIS als ICD-10 A08.0 dokumentiert wurden.

Die retrospektive Fallstudie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Innsbruck mit dem Aktenzeichen AN2014-0003 333/4.5 genehmigt und entsprechend der Deklaration von Helsinki 2011 durchgeführt.

Im Folgenden wird näher auf die erhobenen und ausgewerteten Daten eingegangen.

3.1 Ereignisdaten zur Ermittlung der Jahresverteilung, Altersverteilung und Hospitalisierungsdauer

Zur Ermittlung der Altersverteilung wurde das Alter jedes Patienten mithilfe des Geburtsdatums und Aufnahmedatums in „Alter in Tagen“, „Alter in Monaten“ und „Alter in Jahren“ errechnet. Tabelle 3-1 zeigt alle erhobenen Ereignisdaten. Das Geburtsdatum sowie das Datum der stationären Aufnahme wurden mithilfe der erstellten Arztbriefe erhoben. Die Hospitalisierungsdauer wurde mit dem Datum der stationären Aufnahme und dem Datum der Entlassung errechnet. Hierbei ist der Tag der stationären Aufnahme der erste stationäre Tag.

Tabelle 3-1 Ereignisdaten

Ereignisdaten
Geburtsdatum
Aufnahmedatum
Entlassungsdatum
Datum des Erregernachweis
Datum der Erhebung der Blutwerte

Das Datum des Erregernachweises wurde vom Befundbericht der Sektion für Virologie, Department für Hygiene Mikrobiologie der Medizinischen Universität Innsbruck) übernommen. Hieraus ergibt sich auch die Definition eines nosokomialen und eines ambulanten Patienten, die in 4.3 weiter beschrieben wird. Eine Impfdurchbruchsinfektion wurde als Infektion mit Rotavirus-Antigennachweis nach erfolgter Immunisierung bzw. Teilimmunisierung definiert [11, 63].

3.2 Daten zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung

Die Einschätzung der Schwere einer Gastroenteritis kann unterschiedlich erfolgen. Zunächst ist der klinische Eindruck, der während der Aufnahmeuntersuchung entsteht, ein wichtiger Indikator zur Einschätzung der Gesamtbeeinträchtigung des Kindes. Daher wurden alle Arztbriefe der Patienten gesichtet und die Allgemeinzustände und Ernährungszustände notiert. Genauer wird in Abschnitt 4.2.2 erläutert.

Neben dem subjektiven Einschätzen des Patienten gibt es objektivierbare Daten, die eine Einschätzung der Schwere der Erkrankung zulassen. Es wurden die Vitalparameter, Blutwerte und Blutgasanalysen bei Aufnahme ermittelt. Weiterhin wurde Daten gesammelt, woraus der Vesicari-Score [46] erstellt werden sollte. Dieser dient ebenfalls zur Einschätzung für das klinische Ausmaß von Gastroenteritiden.

3.2.1 Vesicari-Score

Durch die Anamnese der Arztbriefe wurden die prästationären Parameter (Stuhlfrequenz, Emesis, maximale Temperatur) und durch die Pflegedokumentation die stationären Parameter (Stuhlfrequenz, Emesis, maximale Temperatur, Gewicht bei Aufnahme) erfasst. Die Dauer der Diarrhöe und die Dauer der Emesis wurden aus der Anamnese des Arztbriefes und der Dokumentation der Pflege errechnet. Die Ergebnisse daraus zeigt Tabelle 3-2.

Tabelle 3-2 Daten zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung

Parameter	Einheit
Stuhlfrequenz	pro Tag
Dauer der Diarrhöe (Tage)	in Tagen
Emesis (pro Tag)	pro Tag
Dauer der Emesis	in Tagen
Max. Temperatur	in °C (< 38,5; 38,5–39; > 39)
Gewicht bei Aufnahme	in kg
Dehydratation	in % (< 3; 3–8; > 8)

Der Grad der Dehydratation (in %) wurde den Arztbriefen entnommen. War kein Grad dokumentiert, so wurde er – wenn möglich – anhand der in Tabelle 1-1 aufgeführten Kriterien hergeleitet.

Weiterhin wurde das Maß der Dehydratation in drei Schweregrade eingeteilt (siehe Tabelle 1-1 nach den WHO-Kriterien): < 3 %, 3–8 % und > 8 %.

Die maximale Temperatur im Krankheitsverlauf wurde unterteilt in < 38,5°C; 38,5–39°C und > 39°C.

3.2.2 Allgemein- und Ernährungszustand

Die Beschreibung der Allgemein- und Ernährungszustände erfolgte bei Aufnahme und wurde den Arztbriefen entnommen. Hierbei wurden manche in den Arztbriefen verwendete Begrifflichkeiten nach den Zustandsbeschreibungen in Tabelle 3-3 vereinheitlicht. Beispielsweise wurden die Beschreibungen „unterernährt“, „stark untergewichtig“ und „extrem reduziert“ in der Kategorie „stark reduzierter Ernährungszustand“ zusammengefasst. Die Beschreibung „schlank“ floss in die Kategorie „leicht reduzierter Ernährungszustand“ ein.

Tabelle 3-3 Daten zur Zustandsbeschreibung bei stationärer Aufnahme

Zustandsbeschreibung	Qualität
Allgemeinzustand	gut
	leicht reduziert
	reduziert
	stark reduziert
Ernährungszustand	stark reduziert
	leicht reduziert
	gut
	adipös

Bei den Beschreibungen zum Allgemeinzustand wurden die Begrifflichkeiten „mäßig“ und „schwach reduziert“ als „leicht reduziert“ und „äußerst“ und „extrem reduziert“ als „stark reduziert“ eingeteilt.

3.2.3 Vitalparameter bei Aufnahme

Tabelle 3-4 zeigt die Einteilung der bei Aufnahme erhobenen und aus der Pflegedokumentation und den Arztbriefen entnommenen Vitalparameter. Aus der Dokumentation war nicht ersichtlich, mit welchen Hilfsmitteln (maschinell oder manuell) die Werte erhoben wurden. Der Puls wurde entsprechend den altersgemäßen Normwerten als erhöht, normal oder erniedrigt definiert. Gleiches gilt für den Blutdruck.

Tabelle 3-4 Vitalparameter bei Aufnahme

Parameter	Einheit
Blutdruck	mmHg (erhöht, normal, erniedrigt)
Puls	pro Minute (erhöht, normal, erniedrigt)

Die Tabelle 3-5 gibt die gängigen Normwerte an, nachdem die Einteilungen durchgeführt wurden [64]. Die ermittelten Vitalparameter wurden sowohl für die Herzfrequenz als auch für den Blutdruck in erhöht, normal und erniedrigt eingeteilt.

Tabelle 3-5 Normwerte der Vitalparameter [64]

Normwerte für Vitalparameter			
	Puls	Systolisch	Diastolisch
Neugeborenes	80–180	60	30
Säugling	80–160	96	60
Kleinkind (2.–6. Lebensjahr)	80–150	98	64
Schulkind (7.–13. Lebensjahr)	75–110	106	68
Jugendlich (14.–18. Lebensjahr)	50–100	114	74

3.2.4 Blutwerte bei Aufnahme

Die Blutwerte wurden im Zentralinstitut für medizinische und chemische Labordiagnostik (ZIMCL) der Medizinischen Universität Innsbruck am Tag der Aufnahme erhoben. Recherchiert wurden die Blutwerte mit dem CIS der Universitätsklinik Innsbruck. In die Untersuchung aufgenommen wurden die in Tabelle 3-6 aufgeführten Werte.

Tabelle 3-6 Blutwerte bei Aufnahme

Parameter	Einheit
C-reaktives Protein (CRP)	mg/dl (<1, 1 < 5, 5–10, > 10)
Leukozyten	pro μ l (erniedrigt, normal, erhöht)
Erythrozyten	Mio. pro μ l
Hämoglobin	g/l
Hämatokrit	in %
Thrombozyten	pro μ l
MCH	Pg
MCHC	g/l
MCV	fl
Harnstoff	mg/dl
Kreatinin	mg/dl

Für das C-reaktive Protein (CRP) wurden vier Einteilungen erstellt: < 1mg/dl, 1 mg/dl bis < 5mg/dl, 5mg/dl bis < 10mg/dl und \geq 10mg/dl. Weiterhin wurde die Leukozytenzahl in erniedrigt, normal und erhöht eingeteilt. Die

altersentsprechenden Grenzwerte ergeben sich aus der folgenden Tabelle 3-7 [65]. Die Werte für das rechtliche Blutbild wurden ebenfalls ermittelt, um eventuell weiterführende Fragen zu einzelnen Patienten diskutieren zu können. Harnstoff und Kreatinin wurden erfasst, um Hinweise auf die Nierenfunktion bei Dehydratation zu erhalten.

Tabelle 3-7 Blutgrenzwerte des ZIMCL nach Lebensalter

ALTER	Leukozyten (G/L)	Erythrozyten (T/L)	Thrombozyten (G/L)
1–7 d	13.0–38.0	4.7–7.0	172–494
8–28 d	5.0–21.0	4.1–5.8	223–515
1–2 mo	5.0–21.0	4.1–5.8	223–515
3–6 mo	6.0–15.5	3.9–5.5	223–515
7–12 mo	6.0–17.5	3.8–5.0	223–515
12–24 mo	6.0–5.5	3.9–5.5	223–515
2–6 a	6.0–5.5	3.8–5.4	223–514
7–12 a	4.5–13.5	4.2–5.4	183–505
13–18 a	4.0–10.0	4.4–5.9	150–380

d = Tag(e); mo = Monat(e); a = Jahr(e)

Tabelle 3-8 Venöse Blutgasanalyse bei RVGE

Parameter	Einheiten
PH-Wert	-
Basenüberschuss (Base excess)	mmol/l

Die Werte der Blutgasanalysen wurden in verschiedenen Dokumenten gefunden und übernommen. Tabelle 3-8 zeigt die weiter ausgewerteten Ergebnisse. Diese waren: direkt vom Blutgasanalysegerät ausgegebene und archivierte Ausdrucke, Notizen des aufnehmenden Arztes in der Ambulanz sowie Arztbriefe zur Entlassung. Welche/s Gerät/e bei der Analyse verwendet wurde/n konnte nicht nachvollzogen werden. Übernommen wurden der pH-Wert und die Basenabweichung. Der pH-Wert wurde in < 7,35, 7,35–7,45 und > 7,45 und die Basenabweichung in > 0, 0 bis größer -5, -5 bis größer -10 und kleiner gleich -10 unterteilt.

3.2.5 Begleiterkrankungen und Zweitkeime

Um die Gruppe der untersuchten Kinder besser zu beschreiben, die Daten zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung besser einschätzen und

einzelne Patienten besser beurteilen zu können, wurden bestehende Begleiterkrankungen in die Untersuchung einbezogen. Gesammelt wurden alle im KIS verschlüsselten und im Entlassungsbrief aufgeführten Diagnosen. Anschließend wurden sie kategorisiert und den in Tabelle 3-9 aufgeführten Schwerpunkten zugeordnet.

Tabelle 3-9 Begleiterkrankungen

Erste Nebendiagnosen
Respiratorisch
Infektiologisch
Oto-rhino-laryngisch
Urologisch
Neuropädiatrisch
Dermatologisch
Pränatal
Traumatologisch
Hämatologisch
Immunologisch
Neonatologisch
Endokrinologisch
Kardiologisch

Des Weiteren wurden alle nachgewiesenen humanpathogenen Zweitkeime im Stuhl in die Untersuchung einbezogen. Gefundene Zweitkeime zeigt die Tabelle 3-10. Ziel war hier, zum Beispiel eine eventuell schwer verlaufende Gastroenteritis nicht ausschließlich auf die RVGE zurückzuführen. Außerdem sind Laborwerte wie C-reaktives Protein besser einzuordnen.

Tabelle 3-10 Zweitkeime in der Stuhluntersuchung

Zweitkeim im Stuhl
Adenoviren
Noroviren
Salmonellen
<i>Campylobacter</i>
<i>Escherichia coli</i>
Yersinien
Askariden
Giardien
Clostridien

Die Zweitkeime wurden der Dokumentation des mikrobiologischen Instituts (Sektion für Virologie, Department für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Innsbruck) entnommen.

3.3 Ambulante und nosokomiale Infektionen

Die Nosokomialität ist definiert als Auftreten erster Symptome mit Virusnachweis > 48 Std. nach Hospitalisierung [62, 63]. Mit einbezogen sind Neugeborene, die im Krankenhaus zur Welt kamen und bei Diagnosestellung das Krankenhaus noch nicht verlassen hatten.

3.4 Sonstige Erhebungen

Für die uT-Gruppe wurden zusätzlich die in Tabelle 3-11 aufgeführten Daten erhoben. Das Gestationsalter, das Geburtsgewicht sowie die APGAR-Werte konnten aus Arztbriefen entnommen werden. Hiermit können eine Frühgeburtlichkeit, Dystrophie oder Anpassungsstörung in die Diskussion mit einfließen.

Tabelle 3-11 Daten zur Geburt

Parameter	Einheiten
Gestationsalter	Woche/Tag
Geburtsgewicht	G
APGAR	1 min/5 min/10 min

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte durch das Computerprogramm IBM® SPSS® Statistics Version 23.0.0. Der Chi-Quadrat-Test wurde zum direkten Vergleich zweier dichotomen Variablen verwendet. Der Mann-Whitney U-Test wurde bei der Auswertung nicht normalverteilter stetiger Variablen und der Student-t-Test für normalverteilte stetigen Variablen verwendet. Die Verteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test getestet. Die Korrelation zwischen klinischen Daten und labormedizinischen Parametern wurden mit dem Spearman-Rank-Test analysiert. Die Odds Ratio wurde verwendet, um die Stärke des Zusammenhanges zwischen nosokomialen Infektionen und der Impf-Ära sowie den Altersgruppen und den

Durchbruchsinfektionen abzuleiten. In den Auswertungen wurde bei einem $p < 0,05$ der Zusammenhang als signifikant eingestuft.

3.6 Software

Zur statistischen Auswertung wurde IBM® SPSS® Statistics Version 23.0.0 genutzt. Die Grafiken und Tabellen wurden mit Microsoft® Excel® für Mac 2011 Version 14.4.1 erstellt. Die schriftliche Erstellung der Dissertation erfolgte mit Microsoft® Word® für Mac Version 14.4.1 und die Recherche von Fachartikeln mit End-Note™ X7.7.

4 Ergebnisse

4.1 Gruppe-G

Aus den gesammelten Daten wurde die Gruppe-G (n = 1738) definiert. Diese bestand aus allen hospitalisierten Kindern, die

- eine laborbestätigte Rotaviren-Gastroenteritis (RVGE) und eine ICD-10-Diagnose einer Gastroenteritis hatten,
- im Alter zwischen null und 18 Jahren waren,
- zwischen Januar 2002 und Dezember 2012 hospitalisiert wurden (Gesamtzeitraum) und
- im Universitätsklinikum Innsbruck hospitalisiert wurden.

Unter diesen befanden sich 899 (51,7 %) männliche und 805 (46,3 %) weibliche Patienten. Bei 34 Patienten (2 %) konnte das Geschlecht anhand der Arztbriefe und anderen Dokumente nicht zugeordnet werden.

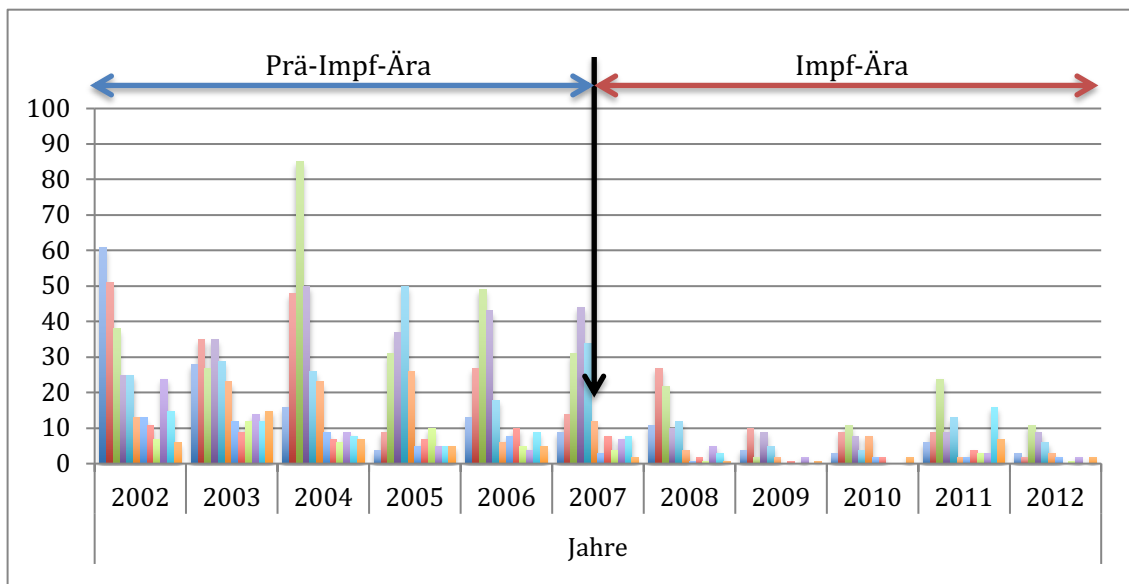
4.1.1 Jahresverteilung

Die Tabelle 4-1 zeigt die Patienten der G-Gruppe, bei denen ein Hospitalisierungszeitpunkt erfasst werden konnte (n = 1724). Dies sind 99,1 % der G-Gruppe.

Tabelle 4-1 Anzahl der Patienten der G-Gruppe, Hospitalisierungszeitpunkt

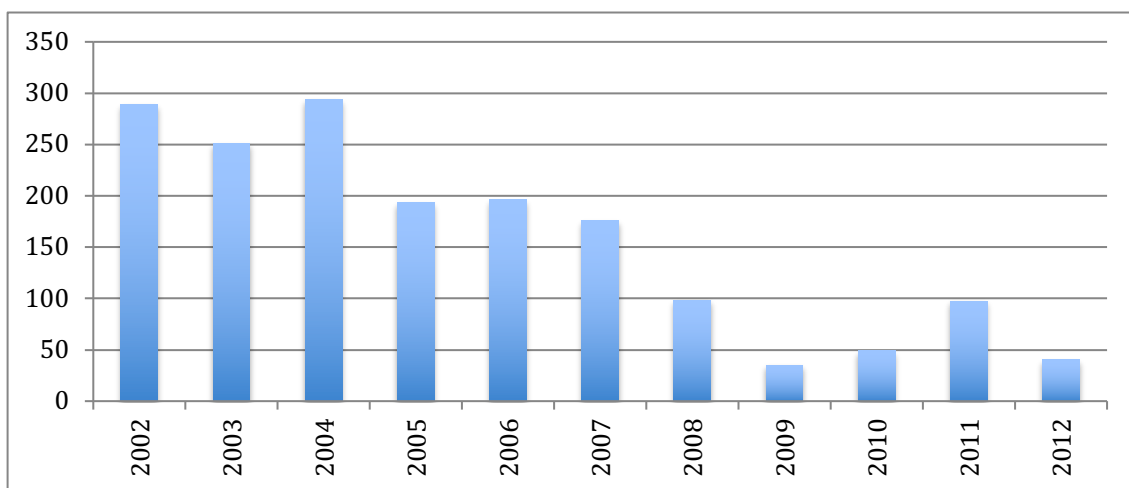
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Gesamt
Januar	61	28	16	4	13	9	11	4	3	6	3	158
Februar	51	35	48	9	27	14	27	10	9	9	2	241
März	38	27	85	31	49	31	22	2	11	24	11	331
April	25	35	50	37	43	44	10	9	8	9	9	279
Mai	25	29	26	50	18	34	12	5	4	13	6	222
Juni	13	23	23	26	6	12	4	2	8	2	3	122
Juli	13	12	9	5	8	3	1	0	2	2	2	57
August	11	9	7	7	10	8	2	1	2	4	0	61
September	7	12	6	10	5	4	1	0	0	3	1	49
Oktober	24	14	9	5	4	7	5	2	0	3	2	75
November	15	12	8	5	9	8	3	0	0	16	0	76
Dezember	6	15	7	5	5	2	1	1	2	7	2	53
Gesamt	289	251	294	194	197	176	99	36	49	98	41	1724

Der Monat mit der höchsten Fallhäufigkeit über den Gesamtzeitraum ist März 2004 mit 85 Hospitalisierungen.



Grafik 4-1 Anzahl der Patienten der G-Gruppe, Hospitalisierungszeitpunkt Monate

In der Grafik 4-1 veranschaulicht die markierte Stelle den Zeitpunkt der Impfeinführung im Juli 2007. Dieser Zeitpunkt markiert ebenfalls die exakte Mitte des Gesamtzeitraumes. Die Prä-Impf-Ära und die Impf-Ära betragen somit beide fünfeinhalb Jahre.

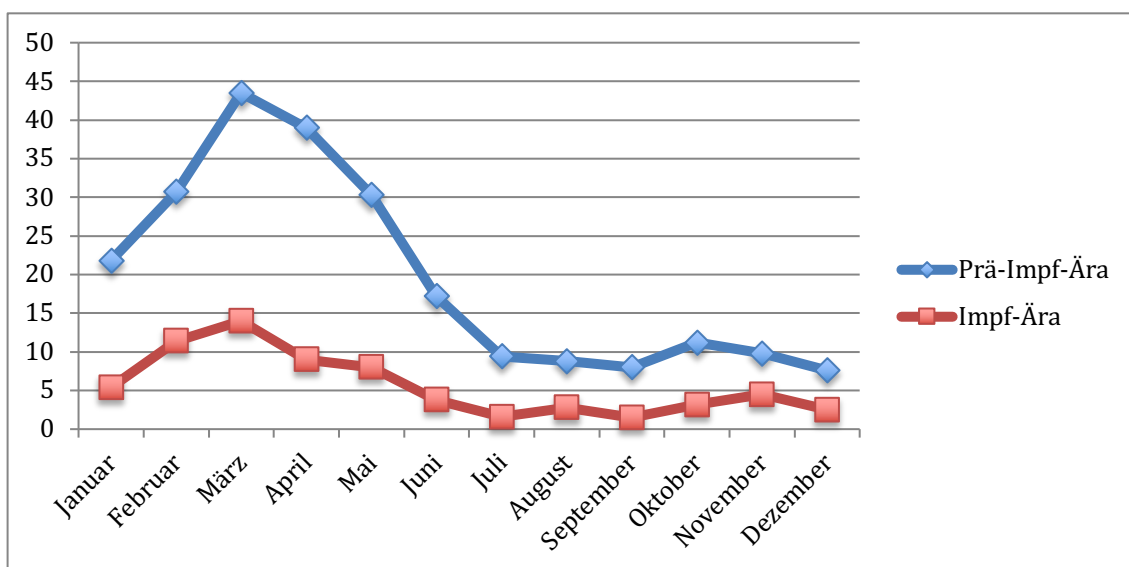


Grafik 4-2 Anzahl der Patienten der G-Gruppe, Hospitalisierungszeitpunkt nach dem Jahr

Die Grafik 4-2 zeigt die Verteilung der Patienten der G-Gruppe, die mit einem Hospitalisierungszeitpunkt erfasst wurden. Hierbei waren die häufigsten Hospitalisierungen im Jahre 2004 mit 294 Fällen zu verzeichnen. Das Jahr der wenigsten

Hospitalisierungen war 2009 mit 36 Fällen. Im Jahre 2011 gab es einen erneuten Anstieg auf 98 Fälle.

Die häufigsten Hospitalisierungen waren sowohl in der Impf-Ära als auch in der Prä-Impf-Ära im März zu verzeichnen. In Grafik 4-3 wird dies deutlich. Sie lagen durchschnittlich bei 14 Patienten in der Impf-Ära und 43,5 Patienten in der Prä-Impf-Ära. Die wenigsten Hospitalisierungen waren in der Prä-Impf-Ära im Dezember mit durchschnittlich 7,6 Patienten und in der Impf-Ära im September mit durchschnittlich 2,5 Patienten zu verzeichnen.



Grafik 4-3 Durchschnittliche Anzahl der Patienten in der Monatsverteilung Prä-Impf- und Impf-Ära der G-Gruppe

4.1.2 Altersverteilung

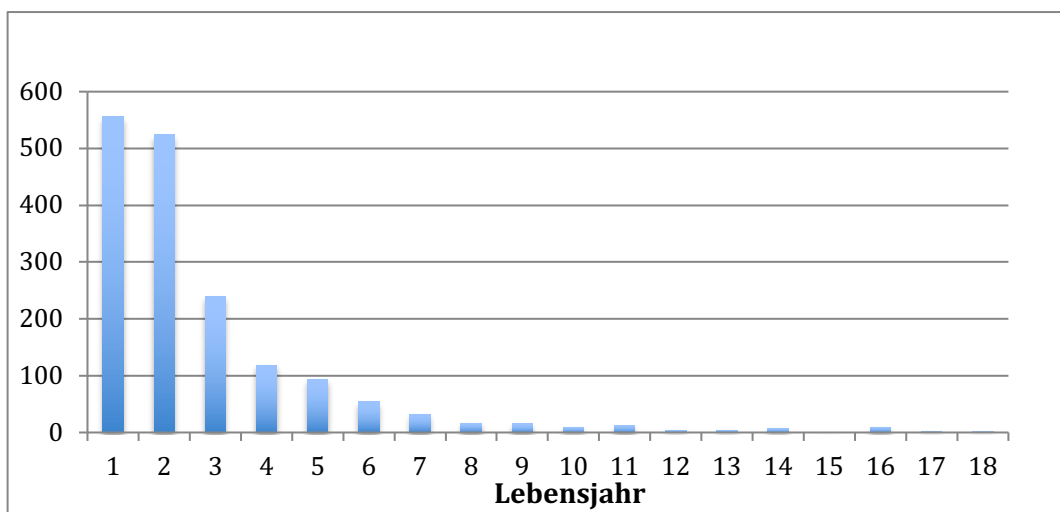
Die Tabelle 4-2 zeigt die Patienten der G-Gruppe, bei denen ein Hospitalisierungsalter ermittelt werden konnte. Im Gesamtzeitraum wurden in jedem Lebensalter Patienten mit einer RVGE registriert.

Der höchste Anteil war im ersten Lebensjahr mit 556 Patienten zu verzeichnen, der niedrigste im 15. Lebensjahr mit einem Patienten.

Tabelle 4-2 Patienten mit erfasstem Hospitalisierungsalter der G-Gruppe

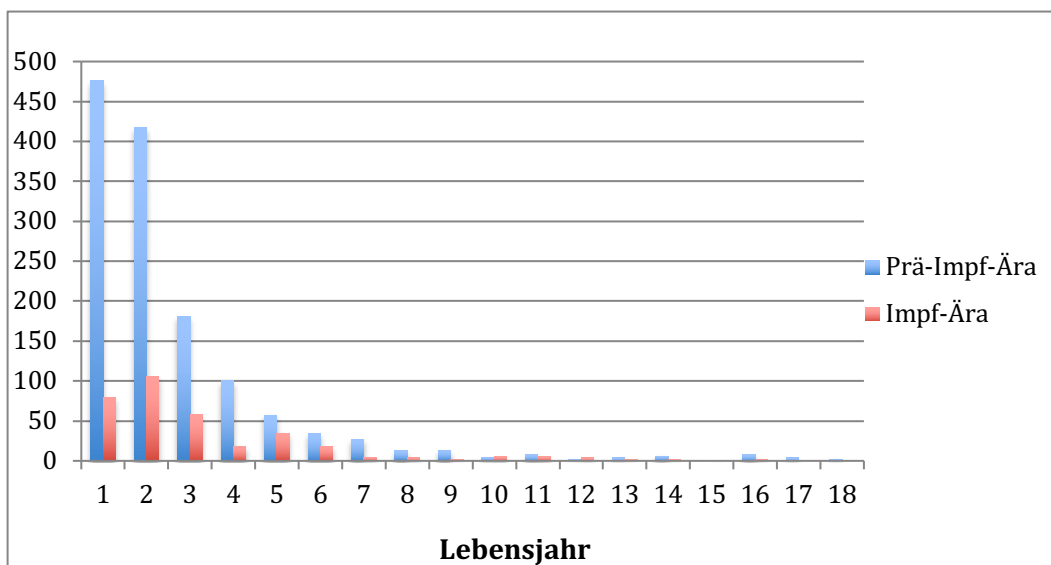
Lebensjahr	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	Häufig-keit	Gültige Pro-zente	Häufigkeit	Gültige Pro-zente
1	556	32,3	476	34,8	80	22,6
2	524	30,5	418	30,6	106	29,9
3	240	14,0	181	13,3	59	16,7
4	120	7,0	101	7,4	19	5,4
5	94	5,5	58	4,2	36	10,2
6	54	3,1	35	2,6	19	5,4
7	33	1,9	28	2,0	5	1,4
8	18	1,0	14	1,0	4	1,1
9	16	0,9	14	1,0	2	0,6
10	11	0,6	5	0,4	6	1,7
11	14	0,8	8	0,6	6	1,7
12	6	0,3	2	0,1	4	1,1
13	6	0,3	4	0,3	2	0,6
14	9	0,5	7	0,5	2	0,6
15	1	0,1	0	0	1	0,3
16	11	0,6	8	0,6	3	0,8
17	4	0,2	4	0,3	0	0
18	3	0,2	3	0,2	0	0
Gesamt	1720	100,0	1366	100,0	354	100,0

Dies wird in der Grafik 4-4 für den Gesamtzeitraum dargestellt. Es wurden 1720 Patienten erfasst, das sind 98,9 % der G-Gruppe.



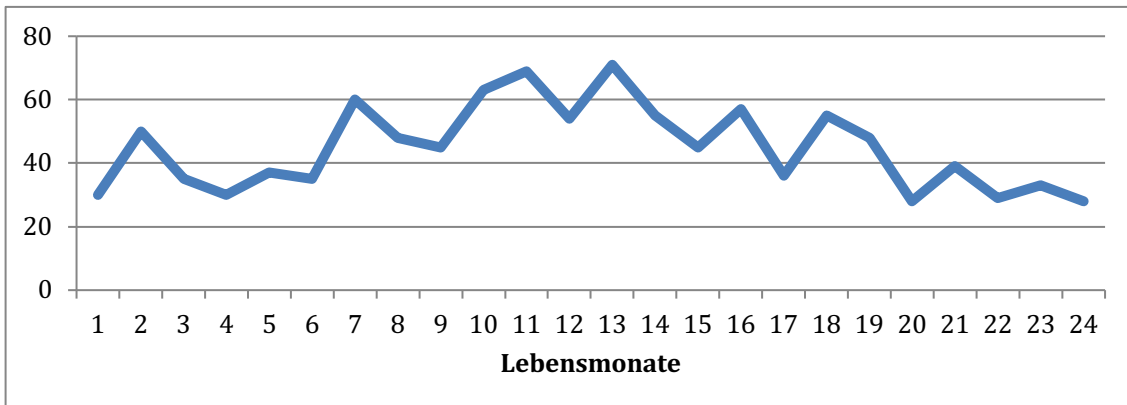
Grafik 4-4 Altersverteilung der G-Gruppe (Anzahl der Patienten nach Lebensjahr)

In Grafik 4-5 ist der Zusammenhang in Prä-Impf- und Impf-Ära aufgeteilt. In der Prä-Impf-Ära war die höchste Hospitalisierungsrate im ersten Lebensjahr mit 476 Patienten zu verzeichnen, gefolgt vom zweiten Lebensjahr mit 418. In der Impf-Ära war das zweite Lebensjahr mit 106 Patienten das Lebensjahr mit den häufigsten Hospitalisierungen, gefolgt vom ersten Lebensjahr mit 80 Hospitalisierungen.



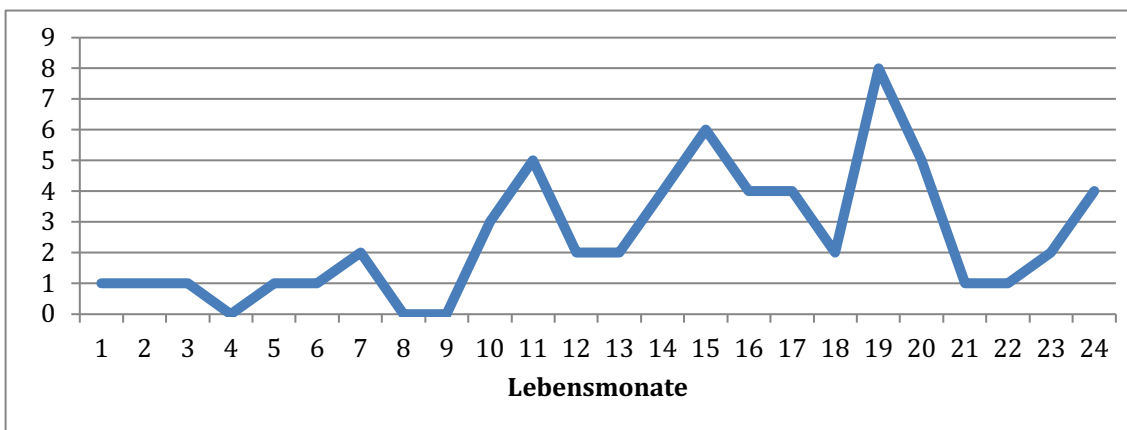
Grafik 4-5 Altersverteilung der G-Gruppe in Prä-Impf- und Impf-Ära
(Anzahl der Patienten nach Lebensjahr)

Die Tabelle 4-3 zeigt die Patienten der G-Gruppe mit erfasstem Hospitalisierungsalter, die in den ersten beiden Lebensjahren hospitalisiert wurden. Weiterhin wird die durchschnittliche Hospitalisierungsrate in den Jahren 2002 bis 2006 und 2009 bis 2012 angegeben. Im Gesamtzeitraum waren der 13. Lebensmonat und der elfte Lebensmonat die Monate mit den meisten Hospitalisierungen. Im 24. Lebensmonat wurden 28 Patienten hospitalisiert, was der niedrigsten Hospitalisierungsrate für die ersten 24 Lebensmonate entspricht. Im ersten Lebensmonat wurden 30 Neugeborene hospitalisiert. Dieser Zusammenhang wird in Grafik 4-6 dargestellt. Im ersten Lebenshalbjahr wurden durchschnittlich 36 Patienten, im zweiten Lebenshalbjahr knapp 57 Patienten, im dritten Lebenshalbjahr 53 Patienten und im vierten Lebenshalbjahr 34 Patienten hospitalisiert. Auf diese Tabelle wird im Abschnitt 6. Diskussion erneut eingegangen.



Grafik 4-6 Patienten der G-Gruppe bis 24 Lebensmonate (Anzahl nach Lebensmonat)

Die Grafik 5-6 zeigt die Altersverteilung im Gesamtzeitraum der Kinder bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr. Die maximale Anzahl der Hospitalisierungen fand im Alter von 13 Monaten mit 71 Patienten statt, die minimale Anzahl im Alter von 24 Monaten mit 28 Patienten. Die höchste Hospitalisierungsrate fällt hierbei auf das zweite und dritte Halbjahr bei relativ homogener Verteilung.



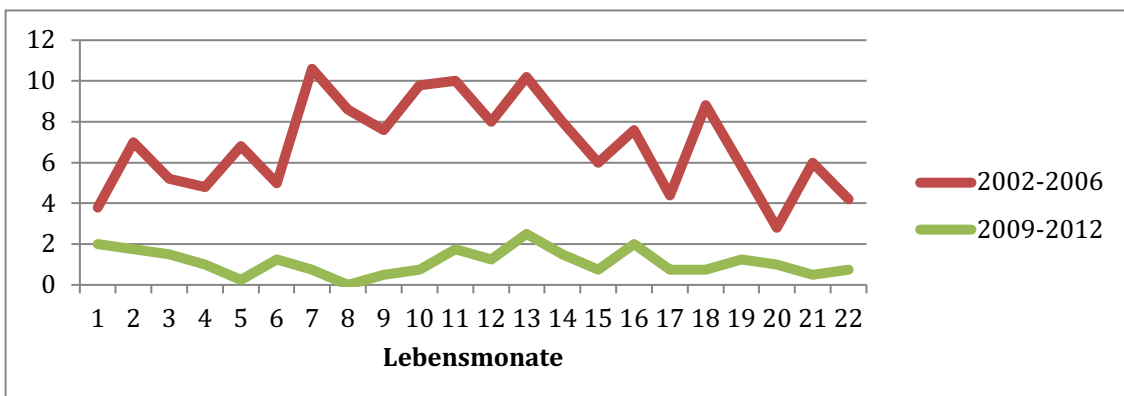
Grafik 4-7 Patienten der G-Gruppe bis 24 Lebensmonate 2008 (Anzahl nach Lebensmonat)

Grafik 5-7 zeigt die Altersverteilung im Jahre 2008. Die maximale Anzahl der Hospitalisierungen lag im Alter von 19 Monaten mit acht Patienten, die minimale Anzahl im Alter von 4,8 und neun Monaten mit keinem Patienten. Im Jahre 2008 waren deutlich mehr Kinder in ihrem zweiten Lebensjahr in stationärer Behandlung.

Die Grafik 4-8 zeigt die durchschnittliche Hospitalisierungsrate der G-Gruppe in den Jahren 2002 bis 2006 und 2009 bis 2012 für die ersten zwei Lebensjahre.

Tabelle 4-3 Patienten der G-Gruppe bis 24 Lebensmonate

Lebensmonate	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	gesamt	2002-2006	2009-2012
1	4	5	5	4	1	2	1	2	2	2	2	30	3,8	2
2	10	8	6	7	4	7	1	0	2	4	1	50	7	1,75
3	6	6	9	4	1	2	1	0	2	3	1	35	5,2	1,5
4	5	11	6	1	1	2	0	1	0	1	2	30	4,8	1
5	5	5	13	5	6	1	1	0	0	1	0	37	6,8	0,25
6	4	9	3	7	2	4	1	0	0	3	2	35	5	1,25
7	17	15	10	11	0	2	2	0	1	1	1	60	10,6	0,75
8	12	8	5	9	9	5	0	0	0	0	0	48	8,6	0
9	7	7	7	8	9	5	0	1	0	1	0	45	7,6	0,5
10	7	15	14	4	9	8	3	1	1	1	0	63	9,8	0,75
11	9	10	13	7	11	7	5	1	3	1	2	69	10	1,75
12	5	9	6	8	12	7	2	1	2	2	0	54	8	1,25
13	11	5	13	13	9	8	2	4	2	3	1	71	10,2	2,5
14	10	4	8	8	10	5	4	1	1	3	1	55	8	1,5
15	7	8	4	4	7	6	6	0	0	2	1	45	6	0,75
16	8	7	8	7	8	7	4	3	2	2	1	57	7,6	2
17	4	8	3	5	2	7	4	1	1	1	0	36	4,4	0,75
18	12	6	13	6	7	6	2	1	1	1	0	55	8,8	0,75
19	9	6	6	5	3	6	8	1	0	3	1	48	5,8	1,25
20	3	0	6	4	1	5	5	0	2	1	1	28	2,8	1
21	3	6	11	3	7	6	1	0	1	0	1	39	6	0,5
22	5	3	6	5	2	4	1	0	0	2	1	29	4,2	0,75
23	5	3	6	4	4	5	2	1	2	1	0	33	4,4	1
24	7	2	5	1	5	1	4	1	0	2	0	28	4	0,75



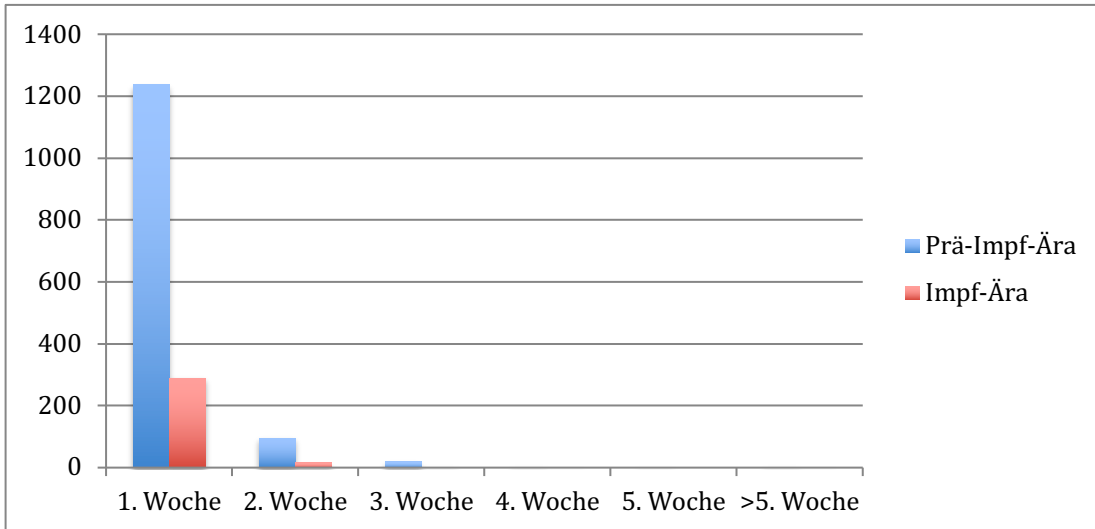
Grafik 4-8 G-Gruppe durchschnittliche Altersverteilung bis 24. Lebensmonat (Anzahl der Patienten in Lebensmonaten)

4.1.3 Hospitalisierungsdauer

Die Tabelle 4-4 zeigt die Patienten der G-Gruppe, bei denen eine Hospitalisierungsdauer ermittelt werden konnte (n = 1690). Dies sind 97,2 % der G-Gruppe. Die Hospitalisierungsdauer wurde in Wochen angegeben, wobei über 90 % der Patienten in der ersten Woche entlassen werden konnten. In der Prä-Impf-Ära sind dies 1237 Patienten (90,5 %) und in der Impf-Ära 291 Patienten (92,4 %). Es folgt jeweils die Summe der Patienten, die in der zweiten, dritten, vierten und fünften Behandlungswoche entlassen werden konnten. Die Summe der Prä-Impf-Ära und Impf-Ära ist nicht exakt die Zahl der Gesamterfassten, da die Zuordnung der jeweiligen Ära mithilfe des Datums des Erregernachweises und nicht anhand des Datums der stationären Aufnahme bzw. Entlassung erfasst wurde. Das Datum des Erregernachweises war in Einzelfällen nicht mehr nachzuvollziehen, jedoch die Dauer und Diagnose des stationären Aufenthaltes.

Tabelle 4-4 Patienten mit erfasster Hospitalisierungsdauer der G-Gruppe

Hospitalisierungsdauer	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Woche	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit
1.	1536	90,9	1237	90,5	291	92,4
2.	114	6,7	98	7,2	16	5,1
3.	24	1,4	19	1,4	5	1,6
4.	7	0,4	5	0,4	2	0,6
5.	3	0,2	3	0,2	0	0,0
> 5 Woche	6	0,4	5	0,4	1	0,3
Gesamt	1690	100,0	1367	100,0	315	100,0



Grafik 4-9 Anzahl der Patienten der G-Gruppe in Hospitalisierungsdauer Wochen

Die Grafik 4-9 zeigt, aufgeteilt in Prä-Ära- und Impf-Ära, wie viele Patienten innerhalb welcher Behandlungswoche das Krankenhaus verlassen konnten.

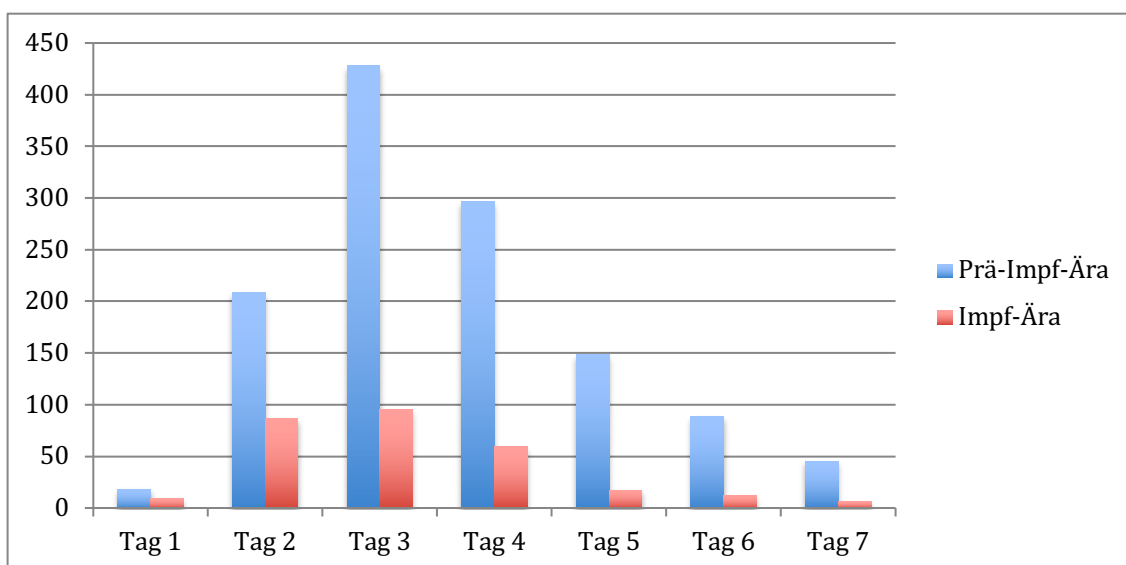
In der zweiten Woche konnten insgesamt 114 Patienten (6,7 %) entlassen werden. Dabei entfielen auf die Prä-Ära 98 Patienten und auf die Impf-Ära 16 Patienten. 40 Patienten (2,4 %) wurden länger als zwei Wochen stationär aufgrund einer RVGE behandelt.

Tabelle 4-5 Patienten mit erfasster Hospitalisierungsdauer der G-Gruppe, Tage

Tage	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente
1	29	1,9	19	1,5	10	3,4
2	300	19,5	209	16,9	87	29,9
3	524	34,1	428	34,6	96	33,0
4	358	23,3	297	24,0	60	20,6
5	169	11,0	149	12,0	18	6,2
6	103	6,7	89	7,2	13	4,5
7	53	3,5	46	3,7	7	2,4
Gesamt	1536	100,0	1237	100,0	291	100,0

Die Tabelle 4-5 zeigt die Patienten der G-Gruppe, bei denen eine Hospitalisierungsdauer erfasst werden konnte und die innerhalb einer Woche aus der stationären Behandlung entlassen werden konnten (n = 1536). Dies sind 91,0 % der erfassten Patienten. Mit 524 Entlassungen (34,1 %) war der dritte stationäre Tag

der Tag der meisten Entlassungen. Dies ist ebenso in der Prä-Impf-Ära mit 428 (34,6 %) und in der Impf-Ära mit 96 Patienten (33,0 %) zu verzeichnen.



Grafik 4-10 Anzahl der Patienten in der G-Gruppe in Hospitalisierungsdauer Tage

In der Prä-Impf-Ära war der vierte stationäre Tag mit 297 Patienten (24 %) der zweithäufigste Tag der Entlassung. In der Impf-Ära war dies der zweite stationäre Tag mit 87 Patienten (29,9 %). Lediglich 29 Patienten (1,9 %) wurden insgesamt bereits am ersten stationären Tag entlassen.

4.1.4 Ergebnisse aus den Daten zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung

Die Tabelle 4-6 zeigt die Einteilung gemäß Vesicari-Score. In Klammern ist die Anzahl der Patienten angegeben, für die jeweils die Ausprägung ermittelt werden konnte. Lediglich für zwei Patienten konnten zu allen sieben Ausprägungen Punkte vergeben werden. Diese beiden Patienten waren mit 13 und elf Punkten jeweils als schwer erkrankt einzuteilen.

Tabelle 4-6 Vesicari-Score in der G-Gruppe; n = Anzahl der Patienten, bei denen die Ausprägung erhoben werden konnte

Spalte1	Vesicari-Score			Anzahl der Patienten
	1	2	3	
Ausprägung				
Diarrhoe				
Maximale Anzahl der Stühle pro Tag	1–3 (n = 35)	4–5 (n = 7)	> 5 (n = 9)	51
Anzahl der Tage mit Diarrhoe	1–4 (n = 73)	5 (n = 8)	> 5 (n = 20)	84
Erbrechen				
Maximale Anzahl von Erbrechen pro Tag	1 (n = 9)	2–4 (n = 36)	> 4 (n = 20)	65
Anzahl der Tage mit Erbrechen	1 (n = 19)	2 (n = 37)	> 2 (n = 38)	94
Maximale Temperatur im Verlauf	37,1–38,4 (n = 418)	38,5–38,9 (n = 125)	> 38,9 (n = 248)	791
Grad der Dehydratation	-	1–5 % (n = 29)	> 5 % (n = 13)	42
Behandlung	ambulante Rehydratation	Hospitalisierung (n = 1738)	-	1738

In der G-Gruppe konnte bei 51 Patienten (3,0 %) die maximale Anzahl dünnflüssiger Stühle ermittelt werden. Die häufigste Einteilung war hier zwischen ein- und dreimal täglich. Bei 84 Patienten (ca. 5 %) der G-Gruppe konnte die Anzahl der Tage mit Diarrhoe errechnet werden. Die häufigste Einteilung war hier zwischen einem Tag und vier Tagen. Bei 65 Patienten (ca. 4 %) der G-Gruppe konnte die maximale tägliche Anzahl von Erbrechen ermittelt werden. Die häufigste Einteilung war hierbei zwei- bis viermal täglich. Bei 94 Patienten (ca. 5 %) der G-Gruppe wurden die Tage mit Erbrechen errechnet. 38 Patienten haben länger als zwei Tage erbrochen. Bei 1090 Patienten (ca. 63 %) konnte die Temperatur ermittelt werden. In dieses Score-System konnten jedoch nur 791 Patienten (ca. 46 %) übernommen werden, da die maximale Temperatur < 37,1°C war. Der Grad der Dehydratation war lediglich bei 42 Patienten (ca. 2 %) angegeben. Für 29 Patienten war 1 bis 5 % die häufigste Einteilung. Alle 1738 Patienten der G-Gruppe wurden in die Kategorie Hospitalisierung eingeteilt.

Tabelle 4-7 Maximale Temperatur während des stationären Aufenthalts der Gruppe-G

Temperatur	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Prozen-te	Häufigkeit	Gültige Prozen-te	Häufigkeit	Gültige Prozen-te
< 38,5	717	65,8	579	65,6	136	67,3
38,5–38,9	125	11,5	104	11,8	19	9,4
> 39	248	22,8	200	22,7	47	23,3
Gesamt	1090	100,0	883	100,0	202	100,0

Tabelle 4-7 zeigt die Einteilung der maximal gemessenen Temperatur der Patienten. Allerdings war aus den Aufzeichnungen nicht ersichtlich, wo die Körpertemperatur erhoben wurde (z. B. rektal, oral oder axillär). Die Tabelle ist weiterhin aufgeteilt in die Prä-Impf-Ära und Impf-Ära. Auch hier ergeben sich wieder Differenzen zwischen den gesamt erfassten Patienten und der Summe der Patienten aus Prä-Impf und Impf-Ära, da die Aufteilung anhand des Datums des Erregernachweises und nicht nach Aufnahme- bzw. Entlassdatum erfolgte.

In Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 werden die Allgemein- und Ernährungszustände aller Patienten gezeigt. Des Weiteren werden sie in die Prä-Impf-Ära und Impf-Ära eingeteilt. Insgesamt wurde bei 1493 Patienten der Allgemeinzustand und bei 864 Patienten der Ernährungszustand dokumentiert. In der Prä-Impf-Ära und Impf-Ära erfolgten die häufigsten Einteilungen für den Allgemeinzustand „leicht reduziert“ und für den Ernährungszustand „gut“. Vergleicht man die beiden Zeiträume der Prä-Impf-Ära und Impf-Ära, ergeben sich keine Signifikanzen im Bereich der Bewertung des Allgemeinzustandes. Im Falle des Ernährungszustandes wurden mehr Kinder als „gut“ und weniger als „leicht reduziert“ eingeschätzt.

Tabelle 4-8 Beschreibung des Allgemeinzustandes bei Aufnahme der G-Gruppe

	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära		P-Wert
	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	
Gut	294	19,7	249	20,0	43	17,7	0,408
Leicht reduziert	934	62,6	769	61,9	161	66,3	0,196
Reduziert	119	8,0	102	8,2	16	6,6	0,393
Stark reduziert	146	9,8	123	9,9	23	9,5	0,837
Gesamt	1493	100,0	1243	100,0	243	100,0	

Tabelle 4-9 Beschreibung des Ernährungszustandes bei Aufnahme der G-Gruppe

	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära		P-Wert
	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	
Stark reduziert	35	4,1	32	4,5	3	2,0	0,152
Leicht reduziert	199	23,0	183	25,9	16	10,6	<0,001
Gut	619	71,6	483	68,3	130	86,1	<0,001
Adipös	11	1,3	9	1,3	2	1,3	0,959
Gesamt	864	100,0	707	100,0	151	100,0	

Tabelle 4-10 Pulswerte und Blutdruck bei Aufnahme der G-Gruppe

	Puls aller erfasster Patienten		Blutdruck aller erfasster Patienten	
	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	Häufigkeit	Gültige Pro-zente
Erniedrigt	0	0	0	0
Normal	37	82,2	21	42
Erhöht	8	17,8	29	58
Gesamt	45	100,0	50	100,0

Die Tabelle 4-10 zeigt die Patienten, bei denen die Vitalparameter ermittelt werden konnten: 45 Patienten, bei denen die Herzfrequenz erfasst wurde, und 50 Patienten, bei denen der Blutdruck dokumentiert wurde. Hierbei wurde bei

keinem Kind eine Hypotonie bzw. Bradykardie festgestellt. Die Herzfrequenz war bei den meisten normofrequent. Der Blutdruck lag bei Aufnahme bei 29 Patienten über der Altersnorm.

Tabelle 4-11 CRP-Werte bei Aufnahme der G-Gruppe

CRP mg/dl	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära		P =
	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	
< 1	515	50,0	373	46,9	140	60,9	< 0,001
1 bis < 5	411	39,9	331	41,6	77	33,5	0,027
5 bis < 10	72	7,0	61	7,7	11	4,8	0,132
≥ 10	33	3,2	31	3,9	2	,9	0,022
Gesamt	1031	100,0	796	100,0	230	100,0	

Die Tabelle 4-11 zeigt die CRP-Werte bei Aufnahme. Insgesamt konnte bei 1031 Patienten ein Wert für das C-reaktive Protein (CRP) recherchiert werden. Bei 926 Patienten (ca. 80 %) der G-Gruppe lagen die Werte unter 5 mg/dl. In der Impf-Ära gab es signifikant mehr Kinder mit einem Wert unter 1mg/dl. In der Prä-Impf-Ära gab es 31 Patienten (ca. 3,9 %), die einen CRP-Wert höher als 10mg/dl hatten. In der Impf-Ära waren dies lediglich zwei Patienten (ca. 0,9 %)

Tabelle 4-12 Leukozyten bei Aufnahme der G-Gruppe

Leukozyten	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära		P-Wert
	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	
Erniedrigt	288	19,0	231	18,5	56	21,4	0,272
Normal	1105	72,7	918	73,3	183	69,8	0,251
Erhöht	126	8,3	103	8,2	23	8,8	0,769
Gesamt	1519	100,0	1252	100,0	262	100,0	

In Tabelle 4-12 sind die Patienten ersichtlich, bei denen die Leukozytenzahl bei Aufnahme bestimmt werden konnte. Dies waren 1519 Patienten (87,4 %) der G-Gruppe. Die Verteilung der Patienten auf die Kategorien niedrig, normal und hoch

war in der Prä-Impf- und Post-Impf-Ära ähnlich. Am häufigsten waren die Leukozytenzahlen im Gesamtzeitraum normwertig, und zwar bei 1105 Patienten (72,7 %).

Tabelle 4-13 pH-Werte bei Aufnahme der G-Gruppe

pH-Werte	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente
< 7,35	492	43,7	403	43,6	87	43,9
7,35–7,45	601	53,4	498	53,9	103	52,0
> 7,45	32	2,8	23	2,5	8	4,0
Gesamt	1125	100,0	924	100,0	198	100,0

In der Tabelle 4-13 sind die Patienten aufgeführt, für die ein pH-Wert bei Aufnahme bestimmt wurde. Dies sind 1125 Patienten (64,7 %) der G-Gruppe. Bei 601 Patienten insgesamt, 498 Patienten in der Prä-Impf-Ära und 103 Patienten in der Impf-Ära lag der am häufigsten gemessene Wert im Bereich 7,35 bis 7,45. 492 Patienten, das heißt 43,7 % aller gemessenen Patienten, hatten einen pH-Wert unter 7,35. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Prä-Impf-Ära und Impf-Ära.

Tabelle 4-14 Basenüberschusswerte bei Aufnahme der G-Gruppe

Basenüberschuss	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente
> 0	44	4,0	35	3,9	9	4,5
0 bis 5	333	30,1	267	29,5	66	32,8
-5 bis -10	520	47,1	428	47,3	92	45,8
< -10	208	18,8	174	19,3	34	16,9
Gesamt	1105	100,0	904	100,0	201	100,0

Tabelle 4-14 zeigt die stationär behandelten Kinder, die an einer RVGE erkrankt waren und bei denen ein Basenüberschuss (BE) bestimmt wurde. Bei 1105 Patienten (63,6 %) der G-Gruppe wurde dieses in den Dokumenten gefunden. Die häufigsten Werte der BE befanden sich in einem Bereich zwischen -5 und -10. Dies war sowohl in der Prä-Impf-Ära als auch in der Impf-Ära zu sehen. Der Anteil

der Kinder mit einem BE von unter -10 war in der Prä-Impf-Ära mit 19,3 % leicht höher als in der Impf-Ära mit 16,9 %. Der Anteil der Kinder mit einem BE von 0 bis -5 fiel in der Impf-Ära mit 32,8 % höher als in der Prä-Impf-Ära mit 29,5 % aus.

Tabelle 4-15 Begleiterkrankungen der G-Gruppe

Begleiterkrankungen	Häufigkeit	Gültige Prozent
Keine	1146	68,5
Respiratorisch	223	13,3
Infektiologisch	130	7,8
Hals-Nasen-Ohren	79	4,7
Urologisch	36	2,2
Neuropädiatrisch	16	1
Dermatologisch	15	0,9
Pränatal	7	0,4
Traumatologisch	7	0,4
Hämatologisch	5	0,3
Immunologisch	4	0,2
Neonatologisch	2	0,1
Endokrinologisch	1	0,1
Kardiologisch	1	0,1
Gesamtsumme	1672	100

Unter den 1739 Patienten befanden sich 1146 Patienten (68,5 %), die ausschließlich aufgrund der RVGE stationär aufgenommen und behandelt wurden. Bei den restlichen Patienten wurde eine Begleiterkrankung mit behandelt. In der Tabelle 4-15 sind alle Patienten, bei denen eine Begleiterkrankung vorlag bzw. eine Begleiterkrankung nicht auszuschließen war, sowie die Art der Begleiterkrankung aufgeführt. Der Großteil der Begleiterkrankungen betraf das respiratorische System.

Außerdem wurde bei 123 Patienten (7,07 %) ein Zweitkeim im Stuhl festgestellt. Hierbei waren die Adenoviren und Noroviren führend. Tabelle 4-16 zeigt die Zweit- bzw. Drittkeime, die während der stationären Behandlung nachgewiesen wurden.

Tabelle 4-16 Keimspektrum der Zweitkeime im Stuhl

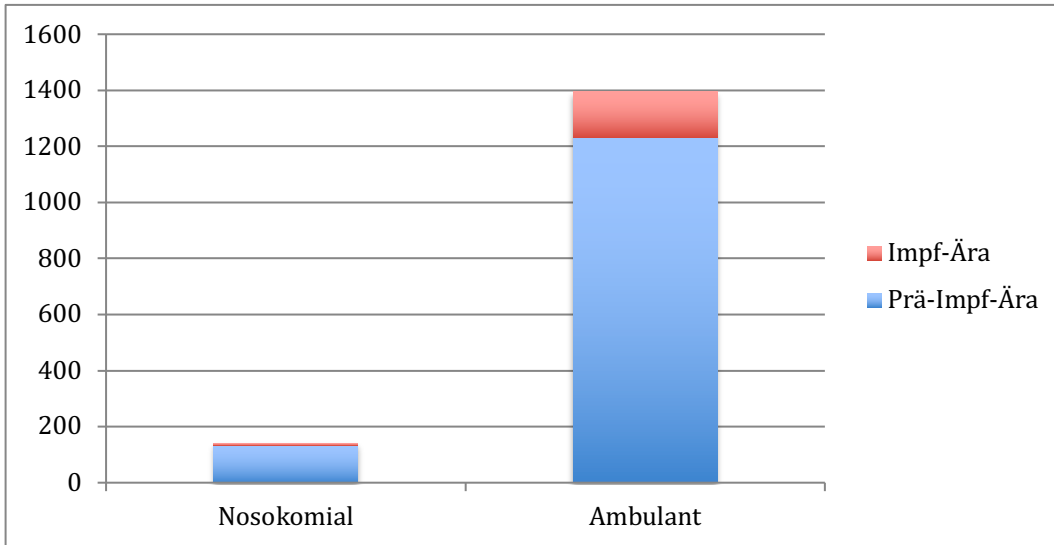
Erreger	Anzahl	Prozent (Zweitkeim)	Prozent (Gesamt)
Adenoviren	38	30,89	2,2
Noroviren	30	24,39	1,7
Salmonellen	25	20,33	1,4
Campylobacter	11	8,94	0,6
<i>Escherichia coli</i>	7	5,69	0,4
Adenoviren und Noroviren	3	2,44	0,2
Salmonellen und Adenoviren	2	1,63	0,1
<i>Escherichia coli</i> und Noroviren	1	0,81	0,1
Salmonellen und Noroviren	1	0,81	0,1
Campylobacter und Adenoviren	1	0,81	0,1
Yersinien	1	0,81	0,1
Askariden	1	0,81	0,1
Giardien	1	0,81	0,1
Clostridien/Clostridien Toxin	1	0,81	0,1
Gesamtsumme	123	100	7,07

4.1.5 Ergebnisse aus den Daten zu ambulant und nosokomial erworbenen Infektionen

Die Tabelle 4-17 zeigt die Patienten der G-Gruppe, die in nosokomial - und ambulant erworbene RVGE unterschieden werden konnten (n = 1542). Dies sind 89,44 % der G-Gruppe. In beiden Gruppen, sowohl in der Prä-Impf-Ära mit 1231 Patienten (90,2 %) als auch in der Impf-Ära mit 166 Patienten (93,8 %), überwiegen die ambulant erworbenen RVGE deutlich. Insgesamt liegt der Anteil der ambulant erworbenen RVGE mit 1397 Patienten bei 90,6 %.

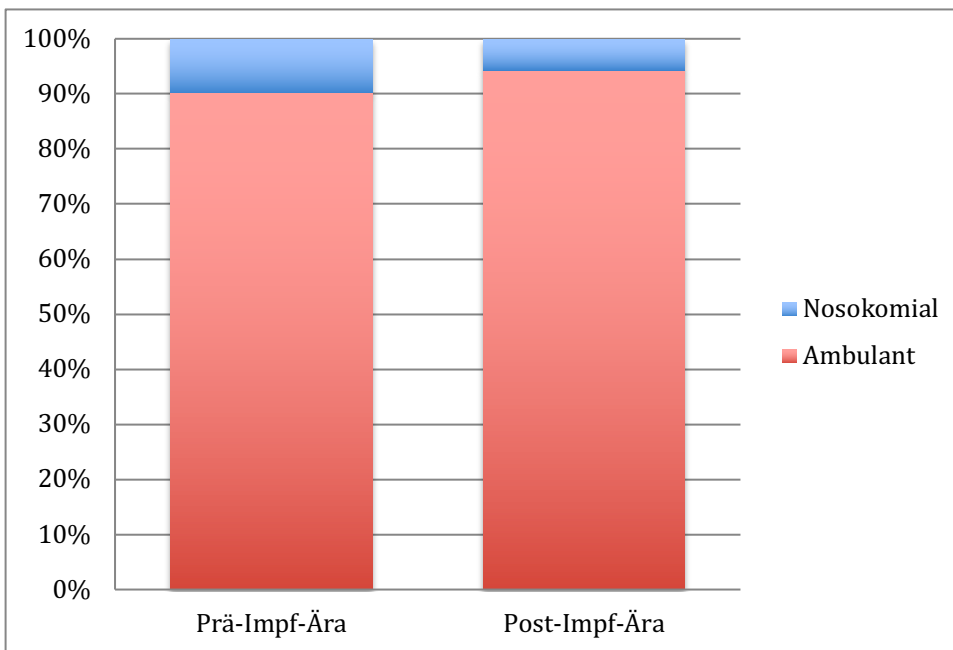
Tabelle 4-17 G-Gruppe eingestuft in nosokomial und ambulant

	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente
Nosokomial	144	9,3	134	9,8	10	5,6
Ambulant	1397	90,6	1231	90,2	166	93,8
Gesamt	1542	100,0	1365	100,0	177	100,0



Grafik 4-11 Anzahl der Patienten in der G-Gruppe aufgeteilt in nosokomial und ambulant und Impf- und Prä-Impf-Ära

Nosokomial eingestufte RVGE sind im Gesamtzeitraum bei 144 Patienten (9,3 %) zu verzeichnen. Diese Fälle teilen sich auf in die Prä-Impf-Ära mit 134 Patienten (9,8 %) und in die Impf-Ära mit zehn Patienten (5,6 %).



Grafik 4-12 G-Gruppe nosokomial und ambulant Impf- und Prä-Impf-Ära in %

Im Gesamtzeitraum waren nosokomial erworbene RVGE zu 93,0% (143 Patienten) in der Prä-Impf-Ära und zu 7 % (zehn Patienten) in der Impf-Ära festzustellen. Ambulant erworbene RVGE hingegen traten im Gesamtzeitraum zu 88,1 %

(1231 Patienten) in der Prä-Impf-Ära und zu 11,9 % (166 Patienten) in der Impf-Ära auf.

4.2 Gruppe-uT

Beschreibung

Die untersuchte Teilpopulation (n = 44) bestand aus hospitalisierten Neugeborenen und Säuglingen, die

- eine laborbestätigte Rotaviren-Gastroenteritis (RVGE) und eine ICD-10-Diagnose einer Gastroenteritis hatten,
- einen Antigen-Nachweis mittels ELISA aus Stuhlprobe aufwiesen,
- im Alter zwischen null und 42 Tagen waren,
- zwischen Januar 2002 und Dezember 2012 hospitalisiert wurden,
- im Universitätsklinikum Innsbruck hospitalisiert wurden.

Darunter fanden sich 26 (59,1 %) männliche und 18 (40,9 %) weibliche Säuglinge. Zwölf von ihnen (27,3 %) hatten keine weiteren behandlungsbedürftigen Begleiterkrankungen, sechs (13,6 %) hatten eine andere infektiologische Begleiterkrankung als die RVGE.

Unter den insgesamt 44 Säuglingen waren zehn Frühgeborene von 27 2/7 bis 36 6/7 Schwangerschaftswochen mit einem Geburtsgewicht von 1880 g bis 2980 g zu verzeichnen.

Der initiale APGAR konnte nur bei 24 Neugeborenen recherchiert werden. Er reicht von 6/7/8 bei einem termingerecht geborenen Säugling mit polyzystischer Wabenlunge mit Atemnotsyndrom bis zu 9/10/10 bei einem eutroph geborenen Säugling ohne Komplikationen.

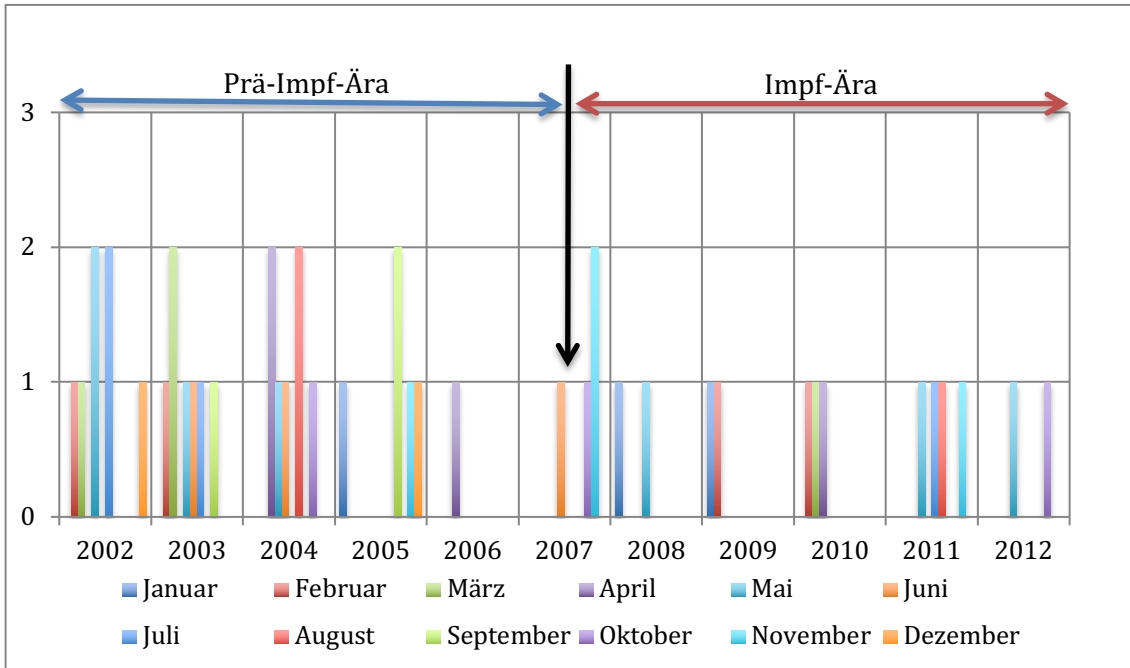
4.2.1 Jahresverteilung

Die Tabelle 4-18 zeigt die Patienten der uT-Gruppe, bei denen ein Hospitalisierungszeitpunkt erfasst werden konnte (n = 44). Dies sind 100 % der uT-Gruppe und 2,53 % der G-Gruppe. Die Übersichtstabelle zeigt den Zeitpunkt der Hospitalisierung in Jahr und Monat sowie die dazugehörige Aufteilung in ambulant und

nosokomial erworbene Infektion. Die Jahre mit den häufigsten Infektionen sind 2002, 2003 und 2004 mit jeweils sieben Infektionen. Der Monat mit den häufigsten Infektionen über den Gesamtzeitraum hinweg ist der Monat Mai. Es wurden 20 Patienten mit einer ambulant erworbenen und 14 Patienten mit einer nosokomial erworbenen Infektionen ermittelt. Bei 20 Patienten der uT-Gruppe konnte keine Zuordnung hergestellt werden. In der Grafik 4-10 werden die einzelnen Patienten der uT-Gruppe mit RVGE über den Gesamtzeitraum hinweg dargestellt.

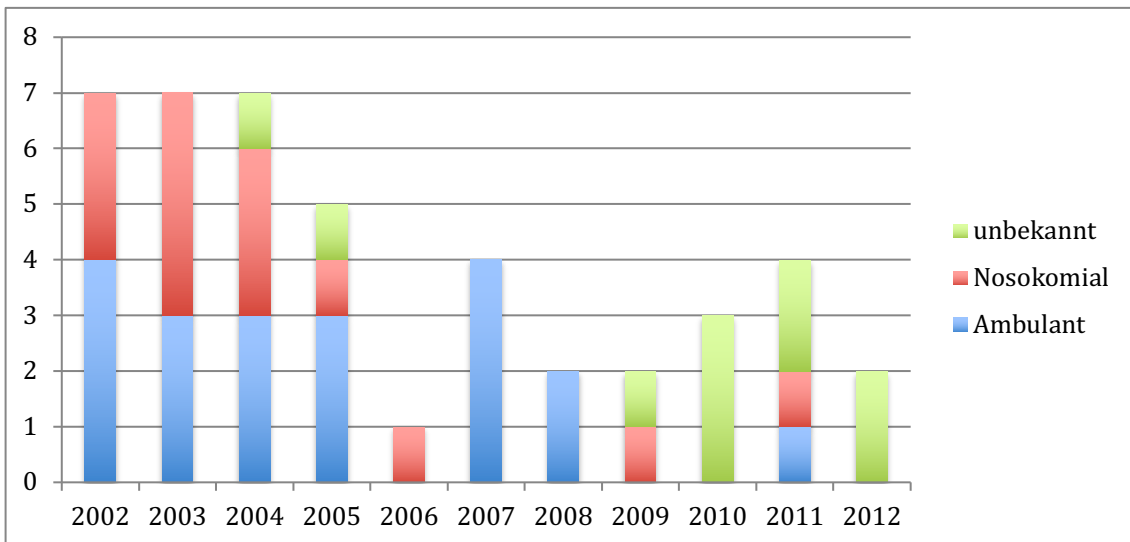
Tabelle 4-18 Anzahl der Patienten der uT-Gruppe, Hospitalisierungszeitpunkt

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Ambulant	Nosokomial	Unbekannt	Gesamt
Januar	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	3
Februar	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	2	1	4
März	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	1	4
April	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0	2	1	1	4
Mai	2	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	4	2	1	7
Juni	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0	3
Juli	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	1	4
August	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	3
September	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3
Oktober	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	3
November	0	0	0	1	0	2	0	0	0	1	0	3	0	1	4
Dezember	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
Ambulant	4	3	3	3	0	4	2	0	0	1	0	-	-	-	20
Nosokomial	3	4	3	1	1	0	0	1	0	1	0	-	-	-	14
Unbekannt	0	0	1	1	0	0	0	1	3	2	2	-	-	-	10
Gesamt	7	7	7	5	1	4	2	2	3	4	2	20	14	10	44

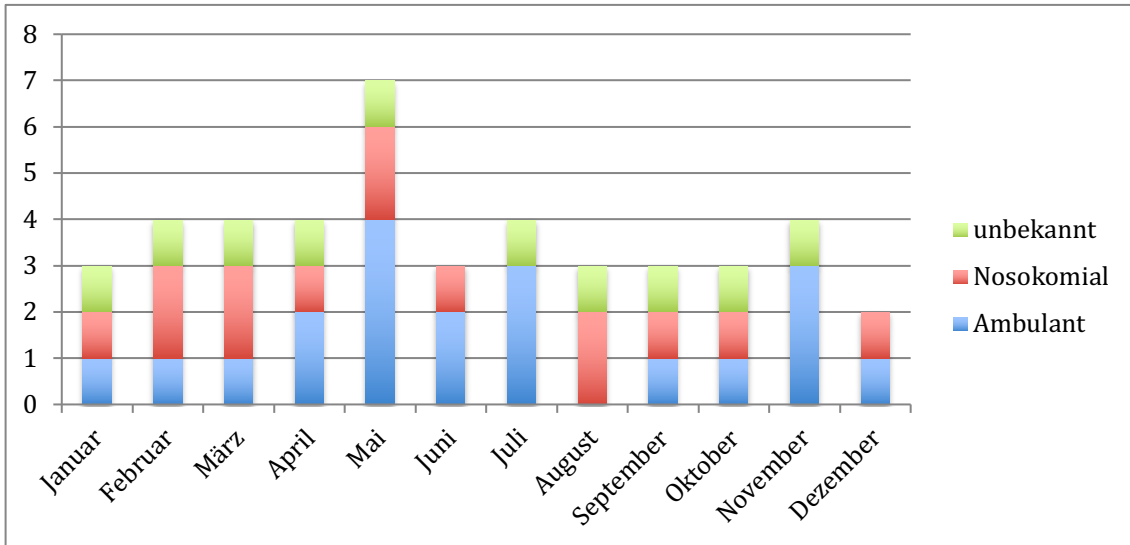


Grafik 4-13 Anzahl der Patienten der uT-Gruppe, Hospitalisierungszeitpunkt Monate

Die markierte Stelle in Grafik 4-13 zeigt den Zeitpunkt der Impfeinführung im Juli 2007. Dieser Zeitpunkt markiert ebenfalls die exakte Mitte des erfassten Gesamtzeitraumes. Die Prä-Impf-Ära und die Impf-Ära betragen somit fünfeinhalb Jahre. Im Zeitraum der Prä-Impf-Ära erkrankten 28, im Zeitraum der Impf-Ära 16 Säuglinge und Neugeborene im Alter unter 42 Tagen. Die Daten der Tabelle 4-18 werden in der Grafik 4-14 und 4-15 veranschaulicht.



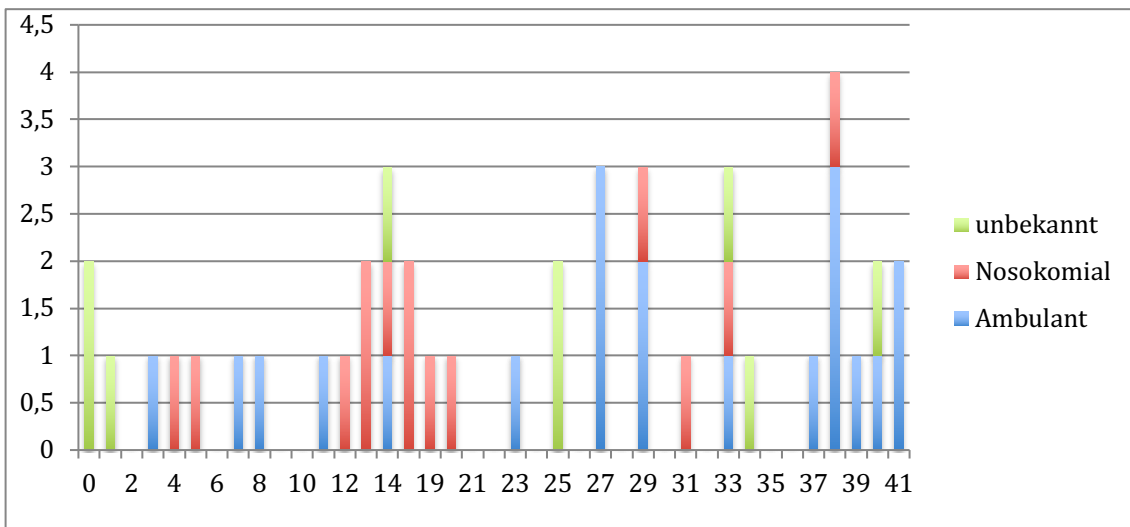
Grafik 4-14 Anzahl der Patienten der uT-Gruppe, Hospitalisierungszeitpunkt, Jahre



Grafik 4-15 Anzahl der Patienten in der Monatsverteilung der uT-Gruppe

4.2.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung der uT-Gruppe ist in Grafik 4-16 ersichtlich. Farblich markiert sind die nosokomialen, ambulant erworbenen und nicht einzuteilenden RVGE.



Grafik 4-16 Anzahl der Patienten in der Altersverteilung in Tagen der uT-Gruppe

In Tabelle 4-19 ist die Altersverteilung auf die Lebenswochen dargestellt. Als uT-Gruppe definiert sind hospitalisierte Neugeborene bzw. Säuglinge jünger als 42 Tage. Daher lässt sich eine Einteilung in die ersten sechs Lebenswochen vornehmen. Die häufigsten Infektionen waren mit zehn Patienten in der sechsten Lebenswoche zu beobachten. Außerdem war in der sechsten Lebenswoche der

Anteil der ambulanten RVGE am höchsten. Des Weiteren ist eine relativ homogene Altersverteilung über die ersten sechs Lebenswochen zu verzeichnen.

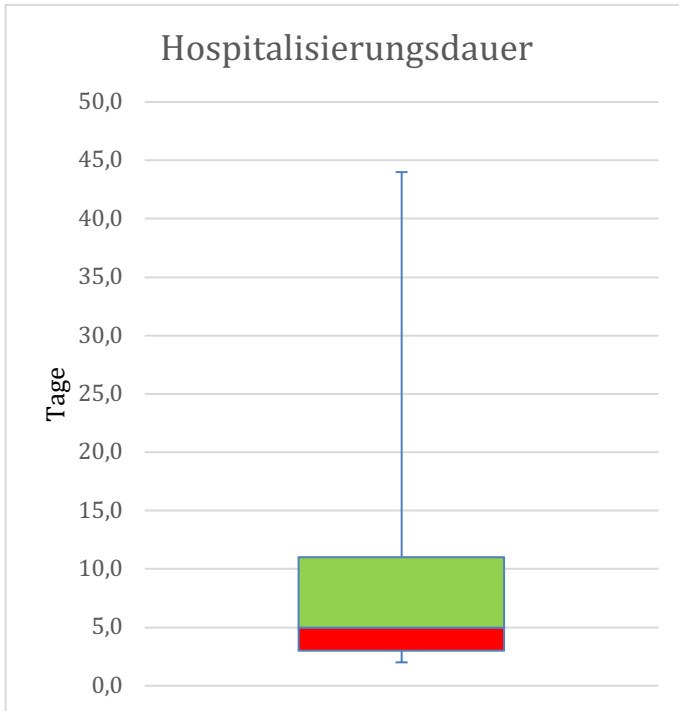
Tabelle 4-19 Altersverteilung der uT-Gruppe in Lebenswochen (LW)

Altersverteilung in Lebenswochen						
	Gesamt	Prä-Impf-Ära	Impf-Ära	Nosokomial	Ambulant	Unbekannt
1. LW	7	4	3	2	2	3
2. LW	8	6	2	5	2	1
3. LW	5	3	2	4	0	1
4. LW	6	3	3	0	4	2
5. LW	8	6	2	3	3	2
6. LW	10	6	4	1	8	1
Gesamt	44	28	16	15	19	10

4.2.3 Hospitalisierungsdauer

Die Grafik 4-17 zeigt die Verteilung der 37 Patienten, bei denen eine Hospitalisierungsdauer ermittelt werden konnte. Dies sind 84,1 % der uT-Gruppe. Die maximale Hospitalisierungsdauer lag bei 44 Tagen, die minimale Hospitalisierungsdauer bei zwei Tagen. Der Median (Quartilenbereich 3 bis 11) liegt bei fünf Tagen. Die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer liegt bei 8,6 Tagen.

Tabelle 4-20 zeigt die oben beschriebene Verteilung der Behandlungsdauer in Wochen. Außerdem wird noch in die Prä-Impf-Ära und Impf-Ära sowie nosokomial und ambulant erworbene RVGE unterteilt.



Grafik 4-17 Aufenthaltsdauer der uT-Gruppe

Tabelle 4-20 Hospitalisierungsdauer der uT-Gruppe in Behandlungswochen (BW)

Hospitalisierungsdauer in Behandlungswochen						
	Gesamt	Prä-Impf- Ära	Impf- Ära	Nosokomial	Ambulant	Unbekannt
1. BW	22	14	8	3	16	3
2. BW	11	9	2	6	4	1
3. BW	2	2	0	2	0	0
> 3. BW	2	1	1	2	0	0
Gesamt	37	26	11	13	20	4

4.2.4 Ergebnisse aus den Daten zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung

Die Tabelle 4-21 zeigt die Einteilung nach dem Vesicari-Score. In Klammern ist die Anzahl der Patienten angegeben, für die jeweils die Ausprägung ermittelt werden konnte. Bei keinem der 44 Patienten konnte ein Punktwert ermittelt werden, der eine Punkteinteilung erlaubt hätte.

Tabelle 4-21 Vesicari-Score in der uT-Gruppe

Vesicari-Score				
Ausprägung	1	2	3	Patienten
Diarrhoe				
Maximale Anzahl der Stühle pro Tag	1–3 (n = 2)	4–5 (n = 0)	> 5 (n = 2)	4
Anzahl der Tage mit Diarrhoe	1–4 (n = 5)	5 (n = 0)	> 5 (n = 0)	5
Erbrechen				
Maximale Anzahl von Erbrechen pro Tag	1 (n = 1)	2–4 (n = 1)	> 4 (n = 0)	2
Anzahl der Tage mit Erbrechen	1 (n = 1)	2 (n = 2)	> 2 (n = 0)	3
Maximale Temperatur im Verlauf	37,1–38,4 (n = 13)	38,5–38,9 (n = 0)	> 38,9 (n = 3)	16
Grad der Dehydratation	-	1–5 % (n = 1)	> 5 % (n = 0)	1
Behandlung	ambulante Rehydratation	Hospitalisierung (n = 44)	-	44

Tabelle 4-22 Maximale Temperatur der uT-Gruppe

Temperatur	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente
< 38,5	16	84,2	11	78,6	5	100
38,5–38,9	0	0	0	0	0	0
> 39	3	15,8	3	21,4	0	0
Gesamt	19	100,0	14	100,0	5	100,0

Tabelle 4-22 zeigt die Einteilung der maximal gemessenen Temperatur der Patienten der uT-Gruppe. Weiterhin sind die Patienten in Prä-Impf-Ära und Impf-Ära aufgeteilt. Ein Großteil (84,2 %) der Patienten hatte während des Krankheitsverlaufs kein Fieber.

Tabelle 4-23 Beschreibung des Allgemeinzustandes der uT-Gruppe

	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente
Gut	11	52,4	6	46,2	5	62,5
Leicht reduziert	9	42,9	6	46,2	3	37,5
Reduziert	1	4,8	1	7,6	0	0
Stark reduziert	0	0	0	0	0	0
Gesamt	21	100,0	13	100,0	8	100,0

In der Tabelle 4-23 werden die Allgemeinzustände der Patienten aufgeführt, bei denen eine Aufzeichnung gefunden werden konnte. Mit elf Patienten wurde der Allgemeinzustand am häufigsten mit „gut“ beschrieben. Insgesamt wurden 21 Patienten (47,7 %) der uT-Gruppe erfasst. Weiterhin gibt die Tabelle Aufschluss über die Verteilung in Prä-Impf-Ära und Impf-Ära.

Tabelle 4-24 Beschreibung der Ernährungszustände der uT-Gruppe

	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente	Häufigkeit	Gültige Prozente
Stark reduziert	1	6,7	1	10,0	0	0
Leicht reduziert	2	13,3	2	20,0	0	0
Gut	12	80,0	7	70,0	5	100
Adipös	0	0	0	0	0	0
Gesamt	15	100,0	10	100,0	5	100,0

Tabelle 4-24 stellt die Beschreibung des Ernährungszustandes dar. Insgesamt wurden 15 Patienten (34,1 %) der uT-Gruppe erfasst. Am häufigsten wurden die Patienten als „gut ernährt“ eingestuft. Die Tabelle ist außerdem in Prä-Impf-Ära und Impf-Ära unterteilt.

Tabelle 4-25 Pulswerte und Blutdruck bei Aufnahme der uT-Gruppe

	Puls aller erfasster Patienten		Blutdruck aller erfasster Patienten	
	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	Häufigkeit	Häufigkeit
Redu-ziert	0	0	0	0
Normal	3	75,0	0	0
Erhöht	1	25,0	2	100,0
Gesamt	4	100,0	2	100,0

Die Tabelle 4-25 zeigt die Patienten der uT-Gruppe, bei denen die Vitalparameter ermittelt werden konnten: vier Patienten, bei denen die Herzfrequenz erfasst wurde, und zwei Patienten, bei denen der Blutdruck dokumentiert war und zur Altersnorm verglichen werden konnte. Hierbei wurde bei keinem Kind eine Hypotonie bzw. Bradykardie festgestellt.

Tabelle 4-26 CRP-Werte bei Aufnahme der uT-Gruppe

CRP mg/dl	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	Häufigkeit	Gültige Pro-zente	Häufigkeit	Gültige Pro-zente
< 1	22	78,6	17	77,3	5	83,3
1 bis < 5	4	14,3	3	13,6	1	16,7
5 bis < 10	2	7,1	2	9,1	0	0
≥ 10	0	0	0	0	0	0
Gesamt	28	100,0	22	100,0	6	100,0

Im Folgenden sind die CRP-Werte bei Aufnahme dargestellt (Tabelle 4-26). Bei 28 Patienten (63,6 %) der uT-Gruppe konnte ein Wert ermittelt werden. Der Großteil (22 Patienten) wurde mit einem CRP < 1mg/dl dokumentiert. Weiterhin ist die Unterteilung der Patienten in Prä-Impf-Ära und Impf-Ära ersichtlich.

Bei 32 Patienten (72,7 %) der uT-Gruppe konnte bei Aufnahme die Leukozytenzahl bestimmt werden (Tabelle 4-25). Die Tabelle 4-27 gibt ebenfalls die Aufteilung in Prä-Impf-Ära und Impf-Ära wieder. Am häufigsten waren die Leukozytenzahlen normwertig.

Tabelle 4-27 Leukozytenzahl bei Aufnahme der uT-Gruppe

Leukozyten	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Prozepte	Häufigkeit	Gültige Prozepte	Häufigkeit	Gültige Prozepte
Erniedrigt	5	15,6	3	10,7	2	33,3
Normal	25	78,1	22	78,6	3	50,0
Erhöht	2	6,3	1	3,8	1	16,7
Gesamt	32	100,0	26	100,0	6	100,0

In der Tabelle 4-28 sind die Patienten der uT-Gruppe aufgeführt, für die ein pH-Wert bei Aufnahme bestimmt wurde. Dies sind 13 Patienten (29,5 %) der uT-Gruppe. Tabelle 4-29 zeigt die Kinder der uT-Gruppe, für die ein Basengleichgewicht bestimmt wurde. Bei keinem Patienten war ein Basenüberschuss zu verzeichnen. Die häufigsten Ergebnisse lagen im Bereich zwischen 0 und -5.

Tabelle 4-28 pH-Werte bei Aufnahme der uT-Gruppe

pH-Werte	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Prozepte	Häufigkeit	Gültige Prozepte	Häufigkeit	Gültige Prozepte
< 7,35	5	38,5	2	25,0	3	60,0
7,35–7,45	8	61,5	6	75,0	2	40,0
	0	0	0	0	0	0
Gesamt	13	100,0	8	100,0	5	100,0

Tabelle 4-29 Basenüberschusswerte bei Aufnahme der uT-Gruppe

Basen-überschuss	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Prozepte	Häufigkeit	Gültige Prozepte	Häufigkeit	Gültige Prozepte
> 0	0	0	0	0	0	0
0 bis -5	7	58,3	4	57,1	3	60,0
-5 bis -10	4	33,3	3	42,9	1	20,0
< -10	1	8,3	0	0	1	20,0
Gesamt	12	100,0	7	100,0	5	100,0

Unter 44 Patienten der uT-Gruppe befanden sich zwölf Kinder, die ausschließlich aufgrund der RVGE stationär aufgenommen und behandelt wurden (Tabelle 4-30). Bei 13 Kindern konnte eine Begleiterkrankung nicht ausgeschlossen werden, daher sind sie nicht in der Tabelle aufgeführt. Die häufigsten Begleiterkrankungen befanden sich im Bereich des respiratorischen Systems.

Tabelle 4-30 Begleiterkrankungen der uT-Gruppe

Begleiterkrankungen	Häufigkeit	Gültige Prozent
Keine	12	38,7
Respiratorisch	7	22,6
Infektiologisch	5	16,2
Hals-Nasen-Ohren	1	3,3
Urologisch	2	6,4
Neuropädiatrisch	0	0
Dermatologisch	0	0
Traumatologisch	0	0
Hämatologisch	2	6,4
Immunologisch	0	0
Neonatologisch	2	6,4
Endokrinologisch	0	0
Kardiologisch	0	0
Gesamtsumme	31	100

In Tabelle 4-31 sind die Patienten aufgeführt, die neben dem Rotavirus einen Zweit- bzw. Drittkeim aufwiesen.

Tabelle 4-31 Keimspektrum der Zweitkeime im Stuhl

Erreger	Anzahl	Prozent (Zweitkeim)
Adenoviren	6	75,0
Noroviren	1	12,5
Adenoviren und Noroviren	1	12,5
Gesamtsumme	8	100

4.2.5 Ergebnisse aus den Daten zur ambulant und nosokomial erworbenen Infektion

Die Tabelle 4-30 zeigt die Patienten der uT-Gruppe, die in nosokomial und ambulant erworbene RVGE unterschieden werden konnten. Weiterhin ist die Tabelle

in Prä-Impf- und Impf-Ära aufgeteilt. Insgesamt konnte bei 34 Patienten (77,3 %) der uT-Gruppe eine Einteilung in nosokomiale und ambulant erworbene RVGE erfolgen.

Tabelle 4-32 uT-Gruppe eingestuft in nosokomial und ambulant

	Alle erfassten Patienten		Patienten der Prä-Impf-Ära		Patienten der Impf-Ära	
	Häufigkeit	Gültige Prozen-te	Häufigkeit	Gültige Prozen-te	Häufigkeit	Gültige Prozen-te
Noso-komial	15	44,1	12	46,2	3	37,5
Ambulant	19	55,9	14	53,8	5	62,5
Gesamt	34	100,0	26	100,0	8	100,0

Die Einteilung in nosokomial und ambulant erworbene RVGE in Bezug auf die Jahresverteilung (siehe Tabelle 4-16), auf die Altersverteilung (siehe Tabelle 4-17) und die Hospitalisierungsdauer (siehe Tabelle 4-18) wurde bereits vorge-nommen.

5 Diskussion beider Gruppen

Im Folgenden werden die Ergebnisse diskutiert. Große Anteile der Arbeit sind in die folgende Publikation eingeflossen: Prelog M, Gorth P, Zwazl I, Kleines M, Streng A, Zlamy M, Heinz-Erian P, Wiedermann U Universal Mass Vaccination Against Rotavirus: Indirect Effects on Rotavirus Infections in Neonates and Unvaccinated Young Infants Not Eligible for Vaccination. J Infect Dis. 2016 Aug 15;214(4): 546–55.

5.1 Gibt es einen Rückgang der Hospitalisierungsrate?

Zunächst beschäftigt sich diese Arbeit mit den Raten der Hospitalisierungen im Kindesalter anhand von Daten aus der Universitätsklinik Innsbruck. Diese wurden von 2001 bis 2012 gesammelt und ausgewertet. Hierbei ist der Zeitpunkt der Impfeinführung, Juli 2007, die exakte Mitte des erwähnten Zeitraumes. Somit können die Fallzahlen der Prä-Impf-Ära mit den Fallzahlen der Impf-Ära gut verglichen werden, da beide Zeitspannen exakt fünfeinhalb Jahre dauern.

Gruppe-G

Während in der Prä-Impf-Ära noch 1369 Patienten aufgrund einer RVGE stationär behandelt werden mussten, sind es in der Impf-Ära nur noch 355 Patienten. Somit ist ein Rückgang der Hospitalisierung um 74,1 % in der untersuchten Kohorte nachgewiesen.

Der Rückgang der Hospitalisierungsrate von Kindern aufgrund einer RVGE war nicht kontinuierlich und blieb in dieser Studie nicht konstant. Wie in der Grafik 4-1 ersichtlich, war nach Impfeinführung das Jahr 2008 mit 99 Patienten das Jahr mit der höchsten Fallzahl in der Impf-Ära. Dies ist nicht weiter verwunderlich, da dies das Jahr direkt nach Impfeinführung war und dadurch beispielsweise alle im zweiten Lebensjahr befindlichen Kinder noch keinen Impfschutz hatten, denn die Impfserie mit Rotarix® muss bis zur 24. Lebenswoche und die Impfserie mit RotaTeq® muss bis zur 32. Lebenswoche abgeschlossen sein [55, 66]. Dies zeigt sich in Grafik 4-15 deutlich.

Im Jahr 2009 waren es 36 Patienten. Dies entspricht einem Rückgang um 85,6 % und im Jahre 2010 wurden 49 Patienten entsprechend einem Rückgang von 80,4 % hospitalisiert. Mit 98 Patienten im Jahre 2011 und 41 Patienten im Jahre 2012 wurden wieder mehr Kinder aufgrund einer RVGE hospitalisiert.

Nun ist zu diskutieren, warum ein erneuter Anstieg ab dem Jahr 2011 aufgetreten ist.

In den Jahren 2009 und 2010 blieb die Hospitalisierung auf einem relativ niedrigen Niveau. Im weiteren Verlauf stieg sie von 49 Patienten 2010 auf 98 Patienten 2011 an.

Der Verlauf von Hospitalisierungsraten in der Prä-Impf-Ära ist gut dokumentiert. In Studien zeigten sich immer wieder Jahre mit erhöhter Inzidenz und damit erhöhten Hospitalisierungen [35]. Auch bei Hospitalisierungen der Universitätsklinik Innsbruck wurden diese Schwankungen beobachtet [67]. Demnach könnte es sich bei dem erneuten Anstieg der Hospitalisierungsrate um dasselbe Phänomen handeln: lediglich ein Jahr mit besonders starker Inzidenz, was durch eine natürliche Oszillation verursacht wird [68].

Ein weiterer Grund hierfür könnte in einem Rückgang der Impfrate liegen, welcher in der Folge die Erkrankungsrate und damit die Hospitalisierungsrate erhöht. Bei den Impferten konnte jedoch kein signifikanter Rückgang belegt werden [69]. Daher ist dies eher unwahrscheinlich.

Eine dritte Möglichkeit, den Anstieg von Hospitalisierungen im Jahr 2011 zu erklären, liegt in einer Selektion von humanpathogenen Serotypen des Rotavirus. Wird wie bei der Rotarix[®] und RotaTeq[®] gegen bestimmte humanpathogene Stämme geimpft, können andere humanpathogene Stämme, die nicht in der Impfung enthalten sind, einen Selektionsvorteil haben. Dies wurde bereits theoretisch diskutiert und nachgewiesen [70].

Gruppe-uT

Weiterhin ist die uT-Gruppe zu diskutieren, die jene Kinder umfasst, die sicher nicht geimpft wurden, da sie jünger als 42 Tage waren. Auch hier stellt sich die

Frage eines eventuellen Rückganges der Hospitalisierungen. Alle 44 Patienten der uT-Gruppe konnten der Prä-Impf-Ära oder der Impf-Ära zugeordnet werden. In der Prä-Impf-Ära sind 28 Neugeborene bzw. Säuglinge (63,6 % bezogen auf die Gesamtzahl) der uT-Gruppe und in der Impf-Ära 16 Neugeborene bzw. Säuglinge (36,4 %) hospitalisiert worden. Im Vergleich zur Prä-Impf-Ära wurden in der Impf-Ära zwölf Kinder weniger wegen einer RVGE stationär behandelt.

5.2 Ändert sich die saisonale Verteilung?

Gruppe-G

Die Grafik 4-3 gibt die saisonale Verteilung der G-Gruppe wieder. Die für die Rotavirus-Infektion typische Jahresverteilung hat sich laut dieser Studie nach Impfeinführung nicht signifikant geändert. Weiterhin sind die meisten Infektionen im ersten Halbjahr zu finden und nehmen ab Juli deutlich ab. Der Monat der häufigsten Hospitalisierungen blieb in dieser Studie auch nach Impfeinführung der Monat März. Zahlen des Robert Koch Institutes zeigen ähnliche Ergebnisse für Deutschland [17]. Auch hier zeigt sich, dass in den Kalenderwochen 10 bis 14, was weitestgehend dem Monat März entspricht, die häufigsten Fälle von RVGE gemeldet wurden [17].

Gruppe-uT

In der Grafik 4-11 ist die saisonale Verteilung der uT-Gruppe wiedergegeben. Hier ist der Mai der Monat mit den meisten Hospitalisierungen. Jedoch ist hier die Fallzahl zu gering, um eine valide Aussage in Bezug auf eine Änderung der saisonalen Erkrankungshäufigkeit zu treffen.

5.3 Ändert sich die Altersverteilung?

Gruppe-G

Die Grafik 4-4 zeigt die Altersverteilung der erfassten Patienten der G-Gruppe. Hier liegt die höchste Anzahl der Hospitalisierungen im Säuglingsalter, direkt gefolgt vom zweiten Lebensjahr. Knapp 90 % aller Patienten sind jünger als fünf Jahre. Mit steigendem Alter nimmt die Rate der Infektionen deutlich ab. Dies

deckt sich mit der Epidemiologie der RVGE mit den häufigsten Erkrankungen bei Kindern unter fünf Jahren [11, 12].

Sieht man sich nun die Grafik 4-5 an, in der die Altersverteilung in Prä-Impf-Ära und Impf-Ära aufgeteilt wurde, zeigt sich zunächst ein deutlicher Rückgang der Hospitalisierungen in der Impf-Ära. In der Prä-Impf-Ära wurden 476 Patienten (34,8 %) im ersten Lebensjahr hospitalisiert. In der Impf-Ära sind es lediglich 80 Patienten (22,6 %). Dies bedeutet einen Rückgang von 82,9 % für das erste Lebensjahr und so lässt sich auch ein Rückgang von 74,6% für das zweite Lebensjahr berechnen. Im dritten Lebensjahr fällt der Rückgang deutlich schwächer aus. Hier sind in der Prä-Impf Ära 181 Patienten und in der Impf-Ära 59 Patienten behandelt worden. Dies zeigt einen Rückgang von 67,4 %. Hier lässt sich eine Verschiebung der RVGE in höhere Lebensalter vermuten. Neuere Untersuchungen bestätigen diese Vermutung [71].

Die Verschiebungen der Hospitalisierungen in das höhere Alter können nach Erhebung dieser Daten verschiedene Gründe haben: Zunächst ist der Umstand des Jahres 2008 zu nennen. In diesem Jahr waren die Kinder, die sich im zweiten Lebensjahr befunden haben, nicht geimpft, obwohl das Jahr 2008 innerhalb der Impf-Ära liegt. Die Säuglinge waren jedoch zum Großteil geimpft. Dadurch verschiebt sich vermutlich die Hospitalisierungsrate in das zweite Lebensjahr, wie Grafik 4-15 deutlich zeigt.

Daher wurde aus Tabelle 4-28 die Grafik 4-16 erstellt, die die durchschnittliche Altersverteilung für die ersten 24. Lebensmonate ohne die Jahre 2007 und 2008 zeigt. Das Jahr 2007 wurde aus den gleichen Gründen wie oben beschrieben aus der Auswertung genommen.

In den Jahren 2002 bis 2006 erkrankten Kleinkinder und Säuglinge unter zwei Jahren am häufigsten im Alter zwischen sieben und 13 Monaten. Die schwächere Ausprägung der Neuinfektion der Säuglinge im ersten Lebenshalbjahr kann durch den von der Mutter übertragenen Nestschutz erklärt werden [72].

Betrachtet man nun den Zeitraum 2009 bis 2012 und damit die Jahre, in denen auch die Kinder, die sich im zweiten Lebensjahr befanden, nach STIKO-

Empfehlungen geimpft wurden, wird eine Änderung der Verteilung der Infektionen im Vergleich zum Zeitraum 2002 bis 2006 deutlich: Zwar ist die durchschnittliche Hospitalisierungsrate in jedem Lebensmonat zurückgegangen, die Verteilung der Häufigkeiten ist jedoch eine andere. So sind die Infektionen im zweiten Lebenshalbjahr im Zeitraum 2009 bis 2012 im Durchschnitt schwächer ausgeprägt als in den Jahren 2002 bis 2006. Das dritte Lebenshalbjahr ist das Alter, in dem im Zeitraum 2009 bis 2012 die häufigsten Hospitalisierungen zu verzeichnen waren.

Auch nach weiterer Aufteilung der Patienten, wie dies in Grafik 4-16 geschehen ist, liegt der Verdacht nahe, dass wirklich eine Verschiebung der Infektion in das höher Alter stattfindet. Dies wurde nun auch für die Jahre 2017 und 2019 beschrieben [71] [73].

Somit kann man mithilfe der Grafik 4-16 einerseits den numerischen Rückgang der Hospitalisierungen allgemein und andererseits den Rückgang der Hospitalisierung speziell im ersten Lebensjahr der Impf-Ära erkennen. Hier zeigt sich, dass Kinder im ersten Lebensjahr nach Impfeinführung vermutlich profitiert haben.

Gruppe-uT

Die Altersverteilung der uT-Gruppe ist in Grafik 4-12 und Tabelle 4-17 wiedergegeben. Mit insgesamt zehn hospitalisierten Kindern war die 6. Lebenswoche die Woche der meisten Hospitalisierungen. Vergleicht man Prä-Impf-Ära und Impf-Ära, ist ein Rückgang in jeder der ersten Lebenswochen (außer der 3. Lebenswoche) zu verzeichnen. Eine fundierte Aussage zur Änderung der Verteilung ist bei der geringen Anzahl von Patienten jedoch nicht zu treffen. Auffällig sind insgesamt der Rückgang der Hospitalisierungen und die relativ homogene Altersverteilung über die ersten 42 Tage.

5.4 Gibt es eine Verkürzung der Hospitalisierungsdauer?

Gruppe-G

Tabelle 4-3 und Grafik 4-6 zeigen die Hospitalisierungsdauer der G-Gruppe in Wochen. Über 90 % der erfassten Patienten waren im Gesamtzeitraum weniger als eine Woche hospitalisiert. In der Prä-Impf-Ära waren es 90,5 % und in der Impf-Ära 92,4 %, die innerhalb der ersten sieben Tage das Krankenhaus verlassen konnten. So zeigt sich, dass eine Akutbehandlung der RVGE sowohl in der Prä-Impf-Ära als auch in der Impf-Ära überwiegend in der ersten Woche abgeschlossen ist.

Betrachtet man die durchschnittliche Verweildauer in der Klinik, so ist ein Rückgang zu verzeichnen: Während die durchschnittliche Verweildauer in der Prä-Impf-Ära bei 4,63 Tagen (n = 1367) lag, betrug sie in der Impf-Ära nur noch 3,98 Tage (n = 315). Am häufigsten wurden Patienten sowohl in der Prä-Impf-Ära als auch in der Impf-Ära drei Tage lang behandelt. In der Prä-Impf-Ära waren dies 428 Patienten (34,6 %) und in der Impf-Ära 96 Patienten (33,0 %). Das bedeutet eine Reduktion von 77,5 %. Zwei Tage wurden in der Prä-Impf-Ära 209 Patienten und in der Impf-Ära 87 Patienten behandelt. Dies ist lediglich ein Rückgang um 58,4 %. Es scheint also auch einen Rückgang der Hospitalisierungsdauer zu geben.

Die Hospitalisierungsdauer ist nicht ausschließlich mit dem Verlauf oder der Schwere einer Erkrankung zu erklären. Viele sekundäre Faktoren spielen hier ebenfalls eine Rolle. Beispielsweise wurde in Österreich 2005 eine Gesundheitsreform verabschiedet, die unter anderem das Vergütungssystem für stationär liegende Patienten reguliert [74]. Dies kann einen Einfluss auf die Liegezeit von Patienten in Krankenhäusern haben. Unterstützt wird diese These durch eine Studie aus dem März 2019, in der keine wesentlichen Unterschiede in der Hospitalisierungsdauer in Großbritannien nachgewiesen wurden [75]. Weiterhin kann eine – vor allem in den Wintermonaten auftretende – Überbelegung zu einer vertretbaren vorzeitigen Entlassung führen. Eine bessere ambulante Nachbetreuung kann ebenfalls Einfluss auf die stationäre Liegezeit haben. Dies sind Faktoren, die jedoch schwer messbar und damit quantifizierbar sind.

Gruppe-uT

Durch Grafik 4-13 wird die Hospitalisierungsdauer mithilfe eines Boxplot dargestellt und in Tabelle 4-18 ist die Hospitalisierung in Behandlungswochen eingeteilt. In der uT-Gruppe zeigt sich ein ähnliches Bild wie in der G-Gruppe, jedoch mit weitaus weniger Patienten: 53,8 % der Patienten konnten in der Prä-Impf-Ära innerhalb einer Woche die Klinik verlassen. Für die Impf-Ära ergeben sich 72,7 %, die weniger als sieben Tage stationär lagen. Demnach reduzierte sich die Anzahl der Patienten, die zwischen acht Tagen und 14 Tagen behandelt werden mussten, um 16,5 %. Auch in der uT-Gruppe ist somit ein Rückgang der Hospitalisierungszeit gezeigt.

Idealerweise wäre eine kürzere Hospitalisierungsdauer jedoch durch eine mildere Form der Erkrankung zu erklären. Daher wurden in dieser Arbeit zusätzliche Informationen gesammelt, die einen Hinweis auf den Schweregrad der RVGE geben. Dies wird in 6.5 diskutiert.

5.5 Treten mehr oder weniger schwer verlaufende Erkrankungen auf?

Gruppe-G

In Abschnitt 6.1 wurde ein Rückgang der Hospitalisierung beschrieben, der seit Impfeinführung zu verzeichnen war. Woran liegt dieser Rückgang? Es gibt viele Möglichkeiten, zu erklären, warum eine stationäre Aufnahme von Patienten rückläufig ist. Zunächst kann es an einem Rückgang der Inzidenz der RVGE liegen. Bei weniger Neuerkrankungen werden weniger Hospitalisierungen folgen. Ein weiterer Grund könnte darin bestehen, dass die Schwere der Erkrankung milder verläuft und daher Kinder weniger über die Notfallambulanzen oder aufgrund von Einweisungen stationär aufgenommen werden müssen, sondern im ambulanten Bereich verbleiben können. Auch der Rückgang der Hospitalisierungsdauer, der in Abschnitt 6.4 diskutiert wurde, kann durch mehrere Faktoren erklärt werden. Zunächst kann auch hier der Grund in einer milderen Schwere der Erkrankung liegen. Mildere Verläufe werden kürzer behandelt. Jedoch gibt es weitere Gründe, die eine frühere Entlassung erklären würden. Beispielsweise kann die

aktuelle Belegungssituation des aufnehmenden Krankenhauses Einfluss auf die Liegedauer eines Patienten haben. Auch Entlassungen gegen ärztlichen Rat verkürzen die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Um dennoch eine Antwort zu erhalten, ob seit Impfeinführung die Schwere der RVGE nachgelassen hat, wurden weitere Daten gesammelt und ausgewertet.

Es wurden der Allgemeinzustand und Ernährungszustand bei stationärer Aufnahme ausgewertet sowie anschließend die Prä-Impf-Ära und die Impf-Ära verglichen.

Dieser Beschreibungszustand der Patienten basiert auf dem klinischen Eindruck, der durch den aufnehmenden Arzt erhoben wurde. Der klinische Eindruck eines Patienten ist ein wichtiger Indikator, wenn es um die Einschätzung der Krankheitsschwere geht [76]. In dieser Studie wurde der Allgemeinzustand der Patienten vom aufnehmenden Arzt in der Impf-Ära besser als in der Prä-Impf-Ära eingeschätzt. Die Einschätzung der Schwere der Erkrankung anhand der Zustandsbeschreibungen soll in dieser Studie nur als Ergänzung dienen, hierbei lassen sich keine Signifikanzen ableiten. Auch in der Literatur sind über die Ersteinschätzung bei Gastroenteritis und speziell bei RVGE schwer Ergebnisse zu finden, da die Zustandsbeschreibung immer eine subjektive Beurteilung ist.

Allerdings ist in einer Studie das Ausmaß einer Erkrankung am besten mithilfe standardisierter Score-Systeme zu erheben. Hier wurden verschiedene Score-Systeme entwickelt, die unterschiedliche Schwerpunkte setzen [77]. Für die RVGE und speziell in der Zeit während der Entwicklung der ersten Impfstoffe 1990 wurde der Vesicari-Score entwickelt und weiter modifiziert [46]. Nach Modifizierung wurden die in Tabelle 1-2 aufgeführten Ausprägungen abgefragt. In dieser Studie wurden die Patienten nach der Tabelle 1-2 eingeteilt. Nachteilig hierbei ist, dass der Score alle Patienten mit einer RVGE und nicht nur die hospitalisierten Patienten erfassen sollte. Außerdem wertet der Score die klinischen Zeichen einer Gastroenteritis wie Übelkeit oder Bauchschmerzen und deren Länge nicht aus. Auch wird lediglich die max. Temperaturhöhe und nicht die Dauer der erhöhten Temperatur erfasst. Verwendung findet der modifizierte Vesicari-Score hier trotzdem, weil er eigens für die RVGE entwickelt wurde.

Eine Alternative bietet der Clark-Score. Hier werden Aspekte wie Abgeschlagenheit und Erweckbarkeit und die Dauer der Temperaturerhöhung zusätzlich berücksichtigt [77]. Jedoch ist der Clark-Score nicht spezifisch für die RVGE entwickelt worden [77].

In dieser Studie konnten jedoch auch nach intensiver Durchsicht der Pflege- und ärztlichen Dokumentation nur bei einzelnen Patienten alle notwendigen Parameter erhoben werden. So kann in dieser Arbeit nicht die Schwere der Erkrankung mittels eines anerkannten Score-System ermittelt werden. Daher wurde im Weiteren nach ebenfalls objektivierbaren Daten gesucht, die im Zusammenhang mit dem Zustand des Patienten stehen.

Zunächst sind die Vitalparameter ein Indiz für den Zustand des Patienten. Wie Tabelle 4-8 zeigt, konnte von 45 Patienten die Herzfrequenz und von 50 Patienten die Blutdrücke erfasst werden. Hintergrund war, Patienten zu ermitteln, die aufgrund ihres Volumenmangels arteriell hypoton und tachykard waren. Jedoch war kein Patient hypoton. Bei 17,8 % der erfassten Patienten konnte eine Tachykardie und bei 58 % ein zu hoher Blutdruck im Vergleich zur Altersnorm gemessen werden. Der Grund hierfür dürfte in der für das Kind stressigen Aufnahmesituation liegen [78]. Ein Parameter zur Ermittlung einer Hypovolämie ist dies daher nicht.

Neben der klinischen Beurteilung und der Erhebung der Vitalparameter ist die Blutuntersuchung ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik. Zunächst wurden Entzündungswerte betrachtet. Für 80 % der G-Gruppe, wie in Tabelle 4-9 gezeigt, konnte ein Wert für das C-reaktive Protein (CRP) ermittelt werden. Der Hauptteil aller erfassten Patienten liegt im Bereich $< 1\text{mg/dl}$. Dies ist sowohl in der Prä-Impf-Ära als auch in der Impf-Ära zu verzeichnen. In der Impf-Ära gibt es jedoch einen höheren Anteil von Patienten, die in ihrer Blutuntersuchung bei Aufnahme einen negativen CRP-Wert hatten. Da das CRP nicht organspezifisch, sondern direkt mit einer generellen Entzündung korreliert, lässt sich hierbei nicht direkt auf eine mildere Form einer RVGE schließen. Festzuhalten ist aber, dass die Patienten, die nach der Impfeinführung bezüglich einer RVGE behandelt wurden,

einen signifikant geringeren CRP-Wert aufwiesen als die Patienten, die vor der Impfeinführung stationär behandelt wurden.

Zusätzlich wurde in dieser Untersuchung auch die Leukozytenzahl der Patienten einbezogen. Hier zeigte sich keine vermehrte Leukozytose bzw. Leukopenie im Vergleich von Prä-Impf- und Impf-Ära. Sowohl in der Prä-Impf- als auch in der Impf-Ära waren die meisten stationär behandelten Kinder in Bezug auf die Leukozyten normozytär.

Eine weitere Untersuchung zur Einschätzung der Schwere der RVGE ist die Blutgasanalyse (BGA). Hier wurde zunächst der pH-Wert verglichen: In der Prä-Impf- und Impf-Ära waren die meisten Patienten in Bezug auf den pH-Wert ausgeglichen. Jedoch waren mit ca. 44 % knapp die Hälfte aller stationär aufgenommenen Kinder sowohl in der Prä-Impf- als auch in der Post-Impf-Ära azidotisch.

Auch in Bezug auf das Basengleichgewicht wiesen die meisten Patienten naturgemäß ein Basendefizit auf. Sowohl in der Prä-Impf- als auch in der Post-Impf-Ära lag der höchste Anteil der Patienten zwischen -5 und -10 Basenüberschuss. Die Werte und Häufigkeitsverteilung sind in beiden Zeiträumen ähnlich.

In diese Untersuchung wurden lediglich die Kinder aufgenommen, die in der Innsbrucker Universitätskinderklinik stationär behandelt wurden. Bei diesen Patienten konnten keine Unterschiede zwischen Prä-Impf- und Impf-Ära in Bezug auf die Schwere der RVGE dargestellt werden.

Gruppe-uT

Auch in der Gruppe-uT wurde versucht, die Schwere der RVGE zu quantifizieren und die Prä-Impf-Ära mit der Impf-Ära zu vergleichen. Der Vesicari-Score wurde allerdings nicht standardgemäß bei jedem Patienten erhoben. So konnte kein Punktwert ermittelt werden und auch kein Vergleich der beiden Zeiträume stattfinden.

In Bezug auf die Zustandsbeschreibungen konnte kein nennenswerter Unterschied dargestellt werden. Auch die erhobenen Vitalparameter, Entzündungswerte, pH-Werte und Basenüberschuss ergaben keine ausreichenden Informa-

tionen, um eine Aussage zur Schwere der Erkrankung zu treffen oder einen Vergleich der beiden Zeiträume vorzunehmen.

5.6 Ändert sich die Häufigkeit ambulant und nosokomial erworbener RVGE?

Gruppe-G

Aufgrund der hohen Kontagiösität und Virulenz ist die Nosokomialität ein großes Problem der RV-Infektion. In der Prä-Impf-Ära wurden im Universitätsklinikum Innsbruck 1231 Patienten (90,19 %) als ambulant erworbene und 166 Patienten (9,81 %) als nosokomial erworbene RVGE registriert. Anders sieht es in der Impf-Ära aus. Hier wurden 166 Patienten (94,3 %) als ambulant und nur zehn Patienten (5,68 %) als nosokomial registriert. Dies beschreibt einen Rückgang um 94,0 % von nosokomialen Infektionen nach Impfeinführung, was jedoch nur ein nicht signifikanter Trend war. Dennoch ist der oben beschriebene Rückgang interessant und deckt sich mit theoretischen Überlegungen, denn nosokomiale RVGE sollten aufgrund der Immunkompetenz der Mitpatienten nach Impfeinführung rückläufig sein.

Charakteristika des Rotavirus sind, wie in der Einleitung beschrieben wurde, die Strukturstabilität, die hohe Replikationsrate und die hohe Infektiosität [20] [24] [22]. Diese drei Eigenschaften sind für das Virus die optimale Voraussetzung zur Ausbreitung. Man kann dieser Ausbreitung zunächst mit Hygienemaßnahmen begegnen. Es wird beispielsweise empfohlen, die betroffenen Patienten zu isolieren bzw. kohortieren, d. h., eine räumliche Trennung zu nicht infizierten Patienten zu schaffen. Barrieren stellen auch Einweghandschuhe und Schutzkittel dar, sie sind ebenfalls im Kontakt mit Patienten mit RVGE empfohlen. Eine Hygienemaßnahme mittels Barriere kann nur begrenzten Erfolg zeigen, wenn für ein Ausbruch der Erkrankung lediglich zehn Viruspartikel notwendig sind [22]. Weiterhin empfohlene Hygienemaßnahmen sind die Anwendung von Desinfektionsmittel wie z. B. Hände- oder Flächendesinfektion. Untersuchungen haben gezeigt, dass Rotaviren auch gegenüber Desinfektionsmitteln eine hohe Strukturstabilität aufweisen [23], und eine kontaminierte Fläche ist nicht immer

offensichtlich. Daher ist die Impfung als präventive Maßnahme eine weitere Möglichkeit, die innerklinische Übertragung zu minimieren und dadurch nosokomiale Erkrankungen zu verhindern, wie die Zahlen dieser Studie vermuten lassen.

Gruppe-uT

In der Gruppe-uT gibt es lediglich 34 Patienten, bei denen eine ambulante bzw. nosokomiale RVGE zugeordnet werden konnte. Ein deutlicher Rückgang beider Gruppen, sowohl ambulanter als auch nosokomialer RVGE, ist zu beobachten. Die Verteilung hingegen ist bei diesen wenigen Fallzahlen nicht abschließend zu beurteilen.

5.7 Lässt sich ein Hinweis auf einen Herdenschutz oder eine Herdenimmunsierung in der Gruppe-uT erkennen?

Die vorliegende Arbeit beschreibt einen seit Impfeinführung bestehenden Rückgang von Hospitalisierungen von Kindern, die an einer RVGE erkrankt waren. Es existieren zahlreiche Studien, die die Auswirkungen der Impfung dokumentieren [11, 22, 35, 56]. Beispielsweise wurde von einem anfänglichen Rückgang der Neuinfektionen in England um 41 % berichtet. Auch die positiven ökonomischen Auswirkungen wurden in diesem Zusammenhang gründlich herausgearbeitet [79].

Wenige Studien befassen sich mit der Frage eines Herdenschutzes bzw. einer Herdenimmunsierung, die nicht geimpfte Kinder schützt [80, 81]. Weiter ist die Frage des Schutzes der Neugeborenen und Säuglinge jünger als 42 Tage – und damit vor der ersten möglichen Immunsierung – bislang selten thematisiert worden. Sie sind es jedoch, die von einer flächendeckenden Impfung am meisten profitieren sollten [63].

Die letztere Gruppe ist die uT-Gruppe, die in dieser Studie untersucht wurde (Neugeborene und Säuglinge unter 42 Tagen, die sicher nicht geimpft wurden). Bei dieser zeigt sich ein Rückgang der RVGE von 28 Patienten in der Prä-Impf-Ära auf 16 Patienten in der Impf-Ära. Das heißt, obwohl kein immunologischer Schutz durch eine Impfung gegeben war, reduzierte sich die Hospitalisierung von

Kindern jünger als 42 Tage um 42,9 %. Aufgrund der niedrigen Fallzahl kann hier allerdings keine Signifikanz errechnet werden. Es ist jedoch anzunehmen, dass aufgrund geringerer Exposition weniger Ungeimpfte erkranken. Mit deutlich höheren Fallzahlen konnte dies auch nun in weiteren Studien bestätigt werden [63].

6 Limitationen

Diese Arbeit wird durch drei Aspekte in ihrer Aussagekraft limitiert:

- Datenerhebung
- Begrenzung der Sichtweise auf hospitalisierte Patienten bei der Einschätzung der Schwere der Erkrankung
- Politische und gesellschaftliche Änderungen im Zeitraum der Untersuchung

Die Datenerhebung erfolgte häufig aus unvollständigen Aufzeichnungen. Beispielsweise ist die Erhebung der Körpertemperatur zu nennen. In den meisten Arztbriefen oder Pflegekurven ist lediglich die Temperatur dokumentiert. Messmethode und Messort (axillär, otal, sublingual, rectal oder urovesical) wurden in den wenigsten Fällen dokumentiert. Trotzdem wurden sie in dieser Arbeit mit einander gleichwertig verglichen. Auch bei erhobenen Werten wie Blutdruck und Herzfrequenz war nicht ersichtlich, mit welchem Gerät und in welcher Situation gemessen wurde. Es lässt sich jedoch vermuten, dass die Werte in der Aufnahmesituation entstanden sind, da ein großer Teil der Kinder eine Tachykardie und arterielle Hypertonie zeigte. Anamnestische Daten wie Länge und Häufigkeit des Erbrechens bzw. der Durchfälle, Höhe und Dauer des Fiebers waren lediglich in einzelnen Arztbriefen vollständig dokumentiert. Diese Tatsache machte die Erhebung des Vesicari-Score für eine valide Aussage unmöglich, was für die Einschätzung der Schwere der Erkrankung wichtig gewesen wäre.

Zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung wäre mit ergänzenden Daten aus dem ambulanten Bereich eine fundiertere Aussage möglich gewesen. In dieser Arbeit wurden jedoch lediglich die stationär behandelten Patienten betrachtet.

Zuletzt sind politische und gesellschaftliche Änderungen im Untersuchungszeitraum, der immerhin elf Jahre andauert, zu nennen. Beispielsweise werden finanzpolitische Entscheidungen Einfluss auf die stationäre Verweildauer haben. Dieser nicht gering einzuschätzende Einfluss ist in dieser Arbeit nicht berücksichtigt worden.

7 Konklusion

Seit Einführung der Impfung gegen Rotaviren ist ein deutlicher Rückgang der Hospitalisierungen aufgrund einer RVGE im Universitätsklinikum Innsbruck zu verzeichnen. Dieser Rückgang ist in allen Altersgruppen zu sehen. Auch in der Gruppe der Kinder, die sicher nicht gegen Rotaviren geimpft wurden – da jünger als 42 Tage – ist ein Rückgang der Hospitalisierungen auffällig. Dies legt den indirekten Effekt eines Herdenschutzes durch die Einführung der universellen Rotavirus-Impfung in Österreich nahe.

Eine Veränderung der saisonalen Verteilung nach Impfeinführung ist nicht auszumachen: Sowohl in der Prä-Impf- als auch in der Impf-Ära waren die Monate des ersten Halbjahres von Januar bis Juni diejenigen der häufigsten Hospitalisierungen.

Eine prinzipielle Änderung der Altersverteilung ist nach Impfeinführung nicht zu sehen. Ca. 90 % aller Hospitalisierungen betrafen Kinder bis einschließlich 5. Lebensjahr. In dieser Untersuchung wurde eine Verschiebung der Hospitalisierung in ein höheres Alter vermutet und diskutiert.

Seit Einführung der Impfung ist die Dauer der Hospitalisierung der untersuchten Gruppen kürzer. Inwieweit dies an medizinischen oder sozialgesellschaftlichen/ökonomischen Aspekten liegt, wurde nicht untersucht.

Bei den in dieser Untersuchung aufgenommenen Patienten konnte die Schwere der RVGE nicht ermittelt werden. So konnte keine Aussage über einen Vergleich von Prä-Impf- und Impf-Ära herausgearbeitet werden.

Seit Impfeinführung wurden am Universitätsklinikum Innsbruck weniger nosokomiale Patienten mit RVGE beobachtet. Dies gilt sowohl numerisch als auch prozentual im Vergleich mit den ambulant erworbenen RVGE.

8 Zusammenfassung

Fragestellung:

Welche Änderungen haben sich in den Jahren nach der Einführung der Impfung gegen Rotaviren ergeben? Untersucht wurden zwei Populationen auf Hospitalisierungsrate, Hospitalisierungsdauer, saisonale Verteilung, Altersverteilung, Schwere von Erkrankungen, Häufigkeit der nosokomialen und ambulanten Fälle.

Gruppe-G betrifft alle in der Studie enthaltenen Patienten. Gruppe-uT ist eine Teilpopulation der Gruppe-G und beinhaltete lediglich die sicher nicht geimpften Patienten jünger als 42 Tage. Ziel der separaten Betrachtung der Gruppe-uT ist die Frage nach einer Herdenimmunsierung.

Methode:

Auflistung aller in der Universitätskinderklinik Innsbruck behandelten Fälle von RVGE (Rotaviren-assoziierte Gastroenteritis) in den Jahren 2002 bis 2012. Erhoben wurden Ereignisdaten und Daten zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung. Hierzu wurden Arztbriefe und Pflegedokumentationen ausgewertet. Dies erfolgte vor Ort mit dem CIS (Clinical-information System). Verglichen wurde die Prä-Impf-Ära mit der Impf-Ära. Der Juli 2007 als Datum der Impfeinführung ist hierbei die exakte Mitte des Gesamtzeitraums.

Ergebnisse:

Es zeigte sich ein Rückgang der Hospitalisierung zwischen Prä-Impf-Ära und Impf-Ära um 74,1 %. Die saisonale Verteilung blieb zwischen Prä-Impf-Ära und Impf-Ära vergleichbar. Eine Änderung der Altersverteilung ist nach Impfeinführung in dieser Studie nicht zu sehen. Die Hospitalisierungsdauer war in der Impf-Ära kürzer als in der Prä-Impf-Ära, wobei die Gründe hierfür nicht zwangsläufig medizinisch sein müssen. Eine Aussage zu eventuellen Änderungen in der Ausprägung des Schweregrades der Erkrankung konnte nicht getroffen werden. Seit Impfeinführung wurden am Universitätsklinikum Innsbruck weniger nosokomiale Patienten mit RVGE beobachtet.

Schlussfolgerungen:

Die Impfungen gegen Rotaviren sind wirksam. Ein deutlicher Rückgang von Hospitalisierungen, der vermutlich der Rotavirus-Impfung zugeschrieben werden kann, wurde gezeigt. Außerdem wurde eine Verringerung der nosokomialen Fälle festgestellt. Ein Herdenschutz für ungeimpfte Neugeborene ist wahrscheinlich, jedoch durch diese Studie nicht eindeutig belegbar. Weitere Untersuchungen mit höheren Fallzahlen sind hierfür notwendig.

9 Literaturverzeichnis

1. Bishop, R.F., et al., *Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis*. Lancet, 1973. **2**(7841): p. 1281-3.
2. Flewett, T.H., et al., *Diagnostic electron microscopy of faeces. II. Acute gastroenteritis associated with reovirus-like particles*. J Clin Pathol, 1974. **27**(8): p. 608-14.
3. Prasad, B.V., et al., *Three-dimensional structure of rotavirus*. J Mol Biol, 1988. **199**(2): p. 269-75.
4. Estes, M.K. and J. Cohen, *Rotavirus gene structure and function*. Microbiol Rev, 1989. **53**(4): p. 410-49.
5. Shaw, A.L., et al., *Three-dimensional visualization of the rotavirus hemagglutinin structure*. Cell, 1993. **74**(4): p. 693-701.
6. Kari Johansen, *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*. ECDCSCIENTIFICADVICE,2017.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>; Zugriffsdatum: 15.06.2019
7. Iturriza Gomara, M., et al., *Molecular characterization of VP6 genes of human rotavirus isolates: correlation of genogroups with subgroups and evidence of independent segregation*. J Virol, 2002. **76**(13): p. 6596-601.
8. Robert-Koch-Institiut, *Epidemiologisches Bulltetin*. Epidemiologisches Bulletin 35/2013 des Robert-Koch-Instituts, 2013.
9. Parashar, U.D., et al., *Rotavirus and severe childhood diarrhea*. Emerg Infect Dis, 2006. **12**(2): p. 304-6.
10. Diez-Domingo, J., et al., *Primary care-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among children aged less than 5 years in six European countries*. Eur J Pediatr, 2011. **170**(2): p. 213-22.

11. Adlhoch, C., et al., *Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany, 2010-2011*. *Pediatr Infect Dis J*, 2013. **32**(2): p. e82-9.
12. Charles, M.D., et al., *Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002*. *Pediatr Infect Dis J*, 2006. **25**(6): p. 489-93.
13. Bilcke, J., et al., *Estimating the incidence of symptomatic rotavirus infections: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS One*, 2009. **4**(6): p. e6060.
14. Zhang, J., et al., *Active, population-based surveillance for rotavirus gastroenteritis in Chinese children: Beijing Municipality and Gansu Province, China*. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. **34**(1): p. 40-6.
15. Jayashree, S., et al., *Protection against neonatal rotavirus infection by breast milk antibodies and trypsin inhibitors*. *J Med Virol*, 1988. **26**(3): p. 333-8.
16. Komoto, S., et al., *Reassortment of Human and Animal Rotavirus Gene Segments in Emerging DS-1-Like G1P[8] Rotavirus Strains*. *PLoS One*, 2016. **11**(2): p. e0148416.
17. : p. SurvNet electronic surveillance System.
18. Bruijning-Verhagen, P., C. Quach, and M. Bonten, *Nosocomial rotavirus infections: a meta-analysis*. *Pediatrics*, 2012. **129**(4): p. e1011-9.
19. *Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG)* Ausfertigungsdatum: 20.07.2000.
20. Ansari, S.A., et al., *Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces*. *J Clin Microbiol*, 1988. **26**(8): p. 1513-8.

21. Ansari, S.A., V.S. Springthorpe, and S.A. Sattar, *Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks*. Rev Infect Dis, 1991. **13**(3): p. 448-61.
22. B.Rodeck, J.K., *Rotaviruserkrankung und ihre Impfprävention in Deutschland*. Monatsschr Kinderheilkd 2013, 2013.
23. Ansari, S.A., et al., *In vivo protocol for testing efficacy of hand-washing agents against viruses and bacteria: experiments with rotavirus and Escherichia coli*. Appl Environ Microbiol, 1989. **55**(12): p. 3113-8.
24. Ward, R.L., D.R. Knowlton, and M.J. Pierce, *Efficiency of human rotavirus propagation in cell culture*. J Clin Microbiol, 1984. **19**(6): p. 748-53.
25. Hu, L., et al., *Rotavirus non-structural proteins: structure and function*. Curr Opin Virol, 2012. **2**(4): p. 380-8.
26. Ward, L.A., et al., *Pathogenesis of an attenuated and a virulent strain of group A human rotavirus in neonatal gnotobiotic pigs*. J Gen Virol, 1996. **77 (Pt 7)**: p. 1431-41.
27. Ball, J.M., et al., *Mutational analysis of the rotavirus NSP4 enterotoxin domain that binds to caveolin-1*. Virol J, 2013. **10**: p. 336.
28. Ball, J.M., et al., *Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein*. Science, 1996. **272**(5258): p. 101-4.
29. Davidson, G.P., et al., *Importance of a new virus in acute sporadic enteritis in children*. Lancet, 1975. **1**(7901): p. 242-6.
30. Kapikian, A.Z., et al., *Oral administration of human rotavirus to volunteers: induction of illness and correlates of resistance*. J Infect Dis, 1983. **147**(1): p. 95-106.
31. Cabanillas, B., et al., *Pine nut allergy: clinical features and major allergens characterization*. Mol Nutr Food Res, 2012. **56**(12): p. 1884-93.
32. Johansen, K., et al., *Complications attributable to rotavirus-induced diarrhoea in a Swedish paediatric population: report from an 11-year surveillance*. Scand J Infect Dis, 2008. **40**(11-12): p. 958-64.

33. Carlson, J.A., et al., *Fatal rotavirus gastroenteritis: an analysis of 21 cases*. Am J Dis Child, 1978. **132**(5): p. 477-9.
34. Dickey, M., et al., *Rotavirus meningoencephalitis in a previously healthy child and a review of the literature*. Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(4): p. 318-21.
35. Koch, J., et al., *Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **56**(7): p. 957-84.
36. Rodriguez, W.J., et al., *Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: clinical and epidemiologic observations*. Pediatr Infect Dis J, 1987. **6**(2): p. 170-6.
37. Gilger, M.A., et al., *Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency*. J Pediatr, 1992. **120**(6): p. 912-7.
38. Hagel, S., *S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple*. 2015.
39. Dietrich Michalk, E.S., *Differenzialdiagnose Pädiatrie 3. Auflage*. 2011.
40. Flewett, T.H., A.S. Bryden, and H. Davies, *Diagnostic electron microscopy of faeces. I. The viral flora of the faeces as seen by electron microscopy*. J Clin Pathol, 1974. **27**(8): p. 603-8.
41. Angarano, G., V. Laddago, and A.M. Materi, *Comparison of three enzyme-linked immunosorbent assays suitable for the detection of antibodies to rotaviruses in epidemiological studies*. Eur J Clin Microbiol, 1984. **3**(6): p. 516-20.
42. Edwards, S., et al., *A comparison of three rapid diagnostic methods for the detection of rotavirus infection in calves*. Vet Microbiol, 1987. **13**(1): p. 19-25.
43. Kaplon, J., et al., *Diagnostic Accuracy of Seven Commercial Assays for Rapid Detection of Group A Rotavirus Antigens*. J Clin Microbiol, 2015. **53**(11): p. 3670-3.

44. Izzo, M.M., et al., *Comparison of three diagnostic techniques for detection of rotavirus and coronavirus in calf faeces in Australia*. Aust Vet J, 2012. **90**(4): p. 122-9.
45. World Health Organization-Coordinated Global Rotavirus Surveillance, N., *THE TREATMENT OF DIARRHOEA*. 2005.
46. Lewis K. *Vesikari clinical severity scoring manual*. PATH. 2011.
http://www.path.org/publications/files/VAD_vesikari_scoring_manual.pdf ;
Zugriffsdatum: 22.08.2018
47. Schaub, L., *Pädiatrie Grundlagen und Praxis 3. Auflage*. 2007.
48. Gremse, D.A., *Effectiveness of nasogastric rehydration in hospitalized children with acute diarrhea*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1995. **21**(2): p. 145-8.
49. Tormo, R., et al., *Acute infectious diarrhoea in children: new insights in antisecretory treatment with racecadotril*. Acta Paediatr, 2008. **97**(8): p. 1008-15.
50. Szajewska, H., E. Gyrczuk, and A. Horvath, *Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Pediatr, 2013. **162**(2): p. 257-62.
51. Sturm, J.J., et al., *Ondansetron use in the pediatric emergency room for diagnoses other than acute gastroenteritis*. Pediatr Emerg Care, 2012. **28**(3): p. 247-50.
52. Edmonds, M., *Ondansetron reduced the need for intravenous hydration in children with acute gastritis/gastroenteritis and dehydration*. Evid Based Med, 2009. **14**(2): p. 44.
53. Lynch, M., et al., *Intussusception after administration of the rhesus tetravalent rotavirus vaccine (Rotashield): the search for a pathogenic mechanism*. Pediatrics, 2006. **117**(5): p. e827-32.

54. Abramson, J.S., et al., *Possible association of intussusception with rotavirus vaccination. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Pediatrics*, 1999. **104**(3 Pt 1): p. 575.
55. *Gebrauchsinformationen Rotarix*. 2011.
56. Lepage, P. and A. Vergison, *Prevention of childhood rotavirus disease through the use of Rotarix and RotaTeq vaccines. Expert Opin Biol Ther*, 2007. **7**(12): p. 1881-92.
57. *Gebrauchsinformationen RotaTeq*. 2011.
58. Ruiz-Palacios, G.M., et al., *Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med*, 2006. **354**(1): p. 11-22.
59. Monteventi, O., A.S. Morel, and T. Fumeaux, *[Rotavirus vaccination and invagination: a significant risk?]. Rev Med Suisse*, 2014. **10**(443): p. 1796-7.
60. Zetterstrom, R., *[Merck's oral rotavirus vaccine RotaTeq suspected to cause invagination in infants]. Lakartidningen*, 2007. **104**(9): p. 646.
61. Fruhwirth, M., et al., *Economic impact of community- and nosocomially acquired rotavirus gastroenteritis in Austria. Pediatr Infect Dis J*, 2001. **20**(2): p. 184-8.
62. Kofler, S., *Rotavirus Infektionen 2002-2009, Diplomarbeit*. 2011.
63. Prelog, M., et al., *Universal Mass Vaccination Against Rotavirus: Indirect Effects on Rotavirus Infections in Neonates and Unvaccinated Young Infants Not Eligible for Vaccination. J Infect Dis*, 2016. **214**(4): p. 546-55.
64. Silverman BK: *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*. In: Fleisher GR, L.S., Henretig FM (eds.): *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins 2006; 2013–20.
65. *Nelson textbook pediatrics*. 2016. **20. Auflage**.

66. *Rotavirus vaccines: new drug. Rotavirus infection: one case of severe diarrhoea prevented per 100 vaccinated infants.* Prescrire Int, 2007. **16**(87): p. 3-6.
67. Zlamy, M., et al., *The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections.* BMC Infect Dis, 2013. **13**: p. 112.
68. Velazquez, F.R., et al., *Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections.* N Engl J Med, 1996. **335**(14): p. 1022-8.
69. *Austria: WHO and UNICEF estimates of immunization coverage, 2015 revision.* 2015.
70. Paulke-Korinek, M., et al., *Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria.* Vaccine, 2013. **31**(24): p. 2686-91.
71. Clark, A.D., et al., *Update on the global epidemiology of intussusception: a systematic review of incidence rates, age distributions and case-fatality ratios among children aged <5 years, before the introduction of rotavirus vaccination.* Int J Epidemiol, 2019.
72. Both, G.W., et al., *Protective immunity to rotavirus-induced diarrhoea is passively transferred to newborn mice from naive dams vaccinated with a single dose of a recombinant adenovirus expressing rotavirus VP7sc.* Virology, 1993. **193**(2): p. 940-50.
73. *pädiatrische praxis 89, 1–10 (2017) Mediengruppe Oberfranken – Fachverlage GmbH & Co. KG.*
74. *Gesundheitsreformgesetz 2005 30.12.2004(BGBl. I Nr. 179/2004 Teil I ; Dokumentnummer: BGBLA_2004_I_179).*
75. Ellen Heinsbroek, D.H., 1,2,3 Richard P D Cooke,4Margaret Chowdhury,4 James S Cargill,4 Naor Bar-Zeev,5 Neil French,1,6Eleni Theodorou,7 Baudouin Standaert,8 Nigel A Cunliffe1,4, *Do hospital pressures change following rotavirus vaccine introduction? A retrospective database analysis in a large paediatric hospital in theUK.* Open Access Emerg Med, 2019.

76. P.Speer, C., *Pädiatrie 4. Auflage*. 2012.
77. Lee, G.O., et al., *A Comparison of Diarrheal Severity Scores in the MAL-ED Multisite Community-Based Cohort Study*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016. **63**(5): p. 466-473.
78. Khan, T.V., et al., *White coat hypertension: relevance to clinical and emergency medical services personnel*. *MedGenMed*, 2007. **9**(1): p. 52.
79. Thomas, S.L., et al., *Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted*. *Vaccine*, 2017. **35**(4): p. 680-686.
80. Karmann, A., A. Jurack, and D. Lukas, *Recommendation of rotavirus vaccination and herd effect: a budget impact analysis based on German health insurance data*. *Eur J Health Econ*, 2015. **16**(7): p. 719-31.
81. Mast, T.C., et al., *Evidence of herd immunity and sustained impact of rotavirus vaccination on the reduction of rotavirus-related medical encounters among infants from 2006 through 2011 in the United States*. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. **34**(6): p. 615-20.

Abbildungsverzeichnis

Grafik 1-1	Virusstruktur Zeichnung modifiziert nach ECDC [6].....	1
Grafik 4-1	Anzahl der Patienten der G-Gruppe, Hospitalisierungszeitpunkt Monate	24
Grafik 4-2	Anzahl der Patienten der G-Gruppe, Hospitalisierungszeitpunkt nach dem Jahr	24
Grafik 4-3	Durchschnittliche Anzahl der Patienten in der Monatsverteilung Prä-Impf - und Impf-Ära der G Gruppe	25
Grafik 4-4	Altersverteilung der G Gruppe (Anzahl der Patienten nach Lebensjahr)	26
Grafik 4-5	Altersverteilung der G Gruppe in Prä- und Impf Ära (Anzahl der Patienten nach Lebensjahr)	27
Grafik 4-6	Patienten der G Gruppe bis 24 Lebensmonate (Anzahl nach Lebensmonat)	28
Grafik 4-7	Patienten der G Gruppe bis 24 Lebensmonate 2008 (Anzahl nach Lebensmonat)	28
Grafik 4-8	G Gruppe durchschnittliche Altersverteilung bis 24. Lebensmonat (Anzahl der Patienten in Lebensmonaten).....	29
Grafik 4-9	Anzahl der Patienten der G Gruppe in Hospitalisierungsdauer Wochen	31
Grafik 4-10	Anzahl der Patienten in der G Gruppe in Hospitalisierungsdauer Tage	32
Grafik 4-11	Anzahl der Patienten in der G Gruppe aufgeteilt in nosokomial und ambulant und Impf- und Prä-Impf Ära.....	40
Grafik 4-12	G Gruppe nosokomial und ambulant Impf- und Prä-Impf-Ära in %	40
Grafik 4-13	Anzahl der Patienten der uT-Gruppe, Hospitalisierungszeitpunkt Monate	43
Grafik 4-14	Anzahl der Patienten der uT-Gruppe, Hospitalisierungszeitpunkt, Jahre	43
Grafik 4-15	Anzahl der Patienten in der Monatsverteilung der uT-Gruppe.....	44
Grafik 4-16	Anzahl der Patienten in der Altersverteilung in Tagen der uT- Gruppe	44

Grafik 4-17 Aufenthaltsdauer der uT-Gruppe46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1	Dehydratation, modifiziert nach WHO-Kriterien [45].....	7
Tabelle 1-2	Einteilung gemäß modifizierter Vesicari-Score [46].....	8
Tabelle 3-1	Ereignisdaten.....	15
Tabelle 3-2	Daten zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung	16
Tabelle 3-3	Daten zur Zustandsbeschreibung bei stationärer Aufnahme	17
Tabelle 3-4	Vitalparameter bei Aufnahme	17
Tabelle 3-5	Normwerte der Vitalparameter [64]	18
Tabelle 3-6	Blutwerte bei Aufnahme	18
Tabelle 3-7	Blutgrenzwerte des ZIMCL nach Lebensalter	19
Tabelle 3-8	Venöse Blutgasanalyse bei RVGE	19
Tabelle 3-9	Begleiterkrankungen.....	20
Tabelle 3-10	Zweitkeime in der Stuhluntersuchung	20
Tabelle 3-11	Daten zur Geburt	21
Tabelle 4-1	Anzahl der Patienten der G Gruppe, Hospitalisierungszeitpunkt	23
Tabelle 4-2	Patienten mit erfasstem Hospitalisierungsalter der G-Gruppe	26
Tabelle 4-3	Patienten der G Gruppe bis 24 Lebensmonate	29
Tabelle 4-4	Patienten mit erfasster Hospitalisierungsdauer der G-Gruppe....	30
Tabelle 4-5	Patienten mit erfasster Hospitalisierungsdauer der G-Gruppe, Tage	31
Tabelle 4-6	Vesicari-Score in der G Gruppe; n = Anzahl der Patienten bei denen die Ausprägung erhoben werden konnte.....	33
Tabelle 4-7	Maximale Temperatur während stationärem Aufenthalt der Gruppe G	34
Tabelle 4-8	Beschreibung des Allgemeinzustandes bei Aufnahme der G Gruppe.....	35
Tabelle 4-9	Beschreibung des Ernährungszustandes bei Aufnahme der G Gruppe.....	35
Tabelle 4-10	Pulswerte und Blutdruck bei Aufnahme der G Gruppe.....	35
Tabelle 4-11	CRP-Werte bei Aufnahme der G Gruppe	36
Tabelle 4-12	Leukozyten bei Aufnahme der G Gruppe	36
Tabelle 4-13	pH-Werte bei Aufnahme der G Gruppe	37

Tabelle 4-14	Basenüberschuss Werte bei Aufnahme der G Gruppe	37
Tabelle 4-15	Begleiterkrankungen der G Gruppe.....	38
Tabelle 4-16	Keimspektrum der Zweitkeime im Stuhl	39
Tabelle 4-17	G-Gruppe eingestuft in nosokomial und ambulant	39
Tabelle 4-18	Anzahl der Patienten der uT-Gruppe, Hospitalisierungs- zeitpunkt	42
Tabelle 4-19	Altersverteilung der uT-Gruppe in Lebenswochen	45
Tabelle 4-20	Hospitalisierungsdauer der uT-Gruppe in Behandlungswochen	46
Tabelle 4-21	Vesicari-Score in der uT-Gruppe	47
Tabelle 4-22	Maximale Temperatur der uT-Gruppe	47
Tabelle 4-23	Beschreibung des Allgemeinzustandes der uT-Gruppe	48
Tabelle 4-24	Beschreibung der Ernährungszustände der uT-Gruppe.....	48
Tabelle 4-25	Pulswerte und Blutdruck bei Aufnahme der uT-Gruppe	49
Tabelle 4-26	CRP-Werte bei Aufnahme der uT-Gruppe	49
Tabelle 4-27	Leukozytenzahl bei Aufnahme der uT-Gruppe	50
Tabelle 4-28	pH-Werte bei Aufnahme der uT-Gruppe	50
Tabelle 4-29	Basenüberschuss Werte bei Aufnahme der uT-Gruppe.....	50
Tabelle 4-30	Begleiterkrankungen der uT-Gruppe	51
Tabelle 4-31	Keimspektrum der Zweitkeime im Stuhl	51
Tabelle 4-32	uT-Gruppe eingestuft in nosokomial und ambulant.....	52

Abkürzungsverzeichnis

A	Jahr
Mo.....	Monat
D	Tag
BE	Basenüberschuss (base excess)
VP 1-7	Virus-Protein (Strukturproteine)
NSP 1-5	Nichtstrukturproteine
P-Typen	Proteasesensitives Protein-Typen
G-Typen	Glykoprotein-Typmen
RVGE	Rotaviren-assoziierte Gastroenteritis
ELISA	Enzym-linked-Immunsorbent Assay
PCR	polymerase-chain-reaction
EMA	European Medicines Agency
Gruppe-G	Gesamtpopulation
Gruppe-uT	ungeimpfte Teilpopulation
CIS = KIS	Clinical-information System
ICD	International Classification of Diseases
ZIMCL	Zentralinstitut für medizinische und chemische Labordiagnostik
LW	Lebenswoche(n)
LM	Lebensmonat(e)
BW	Behandlungswoche(n)
STIKO	Ständige Impfkommission
ECDC.....	European Centre for Disease Prevention and Control
KG.....	Körpergewicht

Danksagung

Mein tiefer Dank gilt meiner verstorbenen Mutter. Dank ihr konnte ich den Traum vom Medizinstudium verwirklichen und nun als Arzt arbeiten.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Frau Audrey, die es mir ermöglichte neben Beruf und Familie diese Dissertation zu verfassen.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinem Freund Dr. med. Matthias Böhme der mir stets mit Rat zur Seite stand.

Danken möchte ich außerdem Frau Prof. Dr. med. Martina Prelog, die stets offen für Fragen war und mich motivierend und zielgerichtet betreut hat.

Curriculum Vitae

Schulischer Werdegang

Hochschulreife

2001-2002	Lateinergänzungsprüfung, allgemeine Hochschulreife
2000-2001	Berufsoberschule – Würzburg, Fachbezogene Hochschulreife
1999-2000	Berufsoberschule – Würzburg, Fachhochschulreife (Technik)

Mittlere Reife

1998-1999	Berufsaufbauschule – Würzburg, Mittlerer Bildungsabschluss
-----------	--

Qualifizierender Hauptschulabschluss

1988-1994	Hauptschule – Marktheidenfeld
1983-1988	Grundschule Friedrich-Fleischmann-Schule Marktheidenfeld

Hochschulausbildung

Studium der Humanmedizin

Seit Oktober 2009 an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

08/2011 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Quereinstieg zum Studium der Humanmedizin

Universität zu Köln, Mineralogie (SS 2004)

Universität Würzburg, Zahnmedizin (bis WS 2005)

Beruflicher Werdegang

Erste Berufsausbildung

1994-1998 Ausbildung zum Energieelektroniker bei Koenig & Bauer
Theorie: Werksberufsschule KBA
Praxis: Werk Würzburg; Werk Trennfeld

Zivildienst

2001-2002 Zivildienst im Rettungsdienst, Rettungssanitäter

Zweite Berufsausbildung

2002-2004 Ausbildung zum Rettungsassistenten
Theorie: Malteserschule Aachen
Praxis: Rettungswache Würzburg

Beschäftigungsverhältnisse

1989 Elektromonteur bei Koenig & Bauer
Seit 09/2004 Rettungsassistent bei den Maltesern Würzburg
02/2007 – 03/2008 Energieelektroniker bei Randstad
04/2008 – 08/2008 Übernahme als Elektromonteur bei Kinkele
02/2016 – 12/2017 Arzt in Weiterbildung an der Kinderklinik der Leopoldina des
Krankenhauses Schweinfurt

Seit März 2018 Arzt in Weiterbildung in der Kinderklinik des Klinikums Würzburg
Mitte.