

II. Infektiologische Probleme

Norovirus-Gastroenteritis - Eine unterschätzte Infektionskrankheit? Überlegungen zur Qualität institutioneller Daten

F. Hofmann, M. Michaelis, U. Stöbel

Noroviren (NV) sind für einen Großteil der nicht bakteriell bedingten Gastroenteritiden bei Kindern und mehr noch bei Erwachsenen verantwortlich. Kinder unter fünf Jahren und ältere Menschen über 70 Jahre (hier vor allem durch Hypovolämie und Hypokaliämie im Rahmen der wässrigen Diarrhoe) stellen besonders gefährdete Gruppen in der Bevölkerung dar. Dies vor allem deshalb, weil die Wahrscheinlichkeit, an einer akuten NV-Gastroenteritis zu erkranken schon bei einer sehr niedrigen Viruslast (10% bei einer Infektion mit 1.000 Viruskopien pro ml, 70% bei einer Infektionsdosis von 10^8 Viruskopien [1]) gegeben ist. Gerade die genannten Personengruppen, bei denen NV-Infektionen als sehr kritisch anzusehen sind, sind es, die für die relativ hohe Mortalität (geschätzte 700 Millionen Erkrankungen mit 200.000 Todesfällen weltweit pro Jahr [2]) verantwortlich zu machen sind. Von arbeitsmedizinischer Relevanz ist zudem die Frage, inwieweit Personal in Gemeinschaftseinrichtungen wie Kindergärten, Schulen, Pflegeheimen oder Krankenhäusern ebenfalls eine besonders gefährdete Gruppe darstellt.

Die Übertragung erfolgt mit einer Inkubationszeit von zehn Stunden bis zu vier Tagen

- fäkal-oral,
- über Aerosole,
- durch den Kontakt mit Infizierten bzw. deren Ausscheidungen (Stuhl, Erbrochenes),
- durch den Kontakt mit kontaminierten Lebensmitteln (etwa beim größten bislang in Deutschland objektivierten NV-Ausbruch mit mehr als 11.000 Betroffenen durch chinesische Erdbeeren [3] sowie
- durch den Kontakt mit kontaminierten Flächen.

Virologische Merkmale

Die zur Familie der Caliciviridae zählenden (unbehüllten und deshalb nur schwierig zu inaktivierenden [4]) NV wurden 1972 erstmals von Albert KAPIKIAN und Mitarbeitern beschrieben [5]. Derzeit sind sieben Genogruppen (davon die Gruppen I, II und IV humanpathogen) mit mehr als 30 Genotypen [6] bekannt. Das von KAPIKIAN verwendete Virus stammte aus einer Stuhlprobe, die 1968 bei einem Ausbruch an einer Schule im US-amerikanischen Norwalk gewonnen worden war [7].

Mittlerweile weiß man, dass es bei einer NV-Infektion zum Befall reifer Enterozyten (die für die Aufnahme von Kohlenhydraten, Aminosäuren, Fettsäuren, Fetten und Vitaminen verantwortlich sind) im Darm und zu deren Zerstörung kommt. Ähnlich wie bei einer Reihe anderer Viren (z.B. Influenzaviren) ändert sich die Zusammensetzung der zirkulierenden Viren ebenso wie deren Struktur ständig, wobei neue Driftvarianten entstehen können, die ältere Varianten relativ schnell verdrängen können. Auch die Rekombination innerhalb eines Genotyps oder zwischen verschiedenen Genotypen führt dazu, dass neuartige Virustypen gebildet werden [8], die in der Lage sind, eine evtl. bestehende Immunität zu unterlaufen. Die genannten Tatsachen sind u.a. auch dafür verantwortlich, dass es bislang keine spezifische antivirale Therapie gibt und wohl auf absehbare Zeit auch nicht geben wird. Deshalb ruht die derzeit einzige Hoffnung für eine wirksame Kontrolle der NV-Gastroenteritis auf der Herstellung einer Vakzine, deren Einsatz glücklicherweise bereits erste ermutigende Resultate bei der Testung an einer Reihe von Versuchspersonen geliefert hat [2].

Als kritisch hinsichtlich der Eigenschaften von NV muss auch die Tatsache gewertet werden, dass die Virusausscheidung bis zu acht Wochen dauern kann. Wie lang der Schutz nach einer NV-Infektion dauert, ist bislang nicht abschließend geklärt. Bekannt ist allerdings, dass es offensichtlich Individuen gibt, die aufgrund einer Mutation im Gen für die Alpha (1,2) Fucosyltransferase eine vollständige NV-Resistenz gegenüber bestimmten NV [vermutlich Genotyp I (1), II (3) und II (4)] aufweisen, jedoch durchaus an Infektionen der Genotypen I (3) und II (2) erkranken können.

Epidemiologie

Gewöhnlich greift man in Deutschland zur epidemiologischen Beschreibung des Ausmaßes dieser Erkrankung auf die amtlichen Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) in Berlin zurück, das auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes zeitnah über das Auftreten dieser Erkrankung berichtet [9, 10]. Das RKI hält sich dabei an eine Referenzdefinition der Erkrankung, die ein laborbestätigtes Vorliegen des Virus, die Meldung im Gesundheitsamt und die Übermittlung in der ausgewiesenen Meldewoche an das RKI einschließt. Die Datenstände des laufenden Jahres können, so ein Hinweis in einem Merkblatt für Ärzte [3], mit einem dreiwöchigen Verzug im Epidemiologischen Bulletin und auf der interaktiven Internetseite des RKI zur webbasierten Abfrage der Meldedaten (Surv-Stat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>) abgerufen werden [12].

II. Infektiologische Probleme

Die vom RKI im Epidemiologischen Bulletin publizierten Fallzahlen folgen dabei einer Systematik, die die neu gemeldeten Fälle einer Kalenderwoche und die Kumulativfälle des laufenden Jahres (bis zur zuletzt erfassten Meldewoche) im Vergleich zum Vorjahr - getrennt nach Bundesländern - darstellt. In den infektionsepidemiologischen Jahrbüchern werden zudem größere Zeitreihen abgebildet.

Einen Einschnitt in der Darstellung gab es, seit ab dem Jahr 2011 die laborbestätigten Fälle (RT-PCR, Antigen-EIA und elektronenmikroskopischer Nachweis von Viruspartikeln bei fehlender Bedeutung der Serodiagnostik) gemeldet wurden, nicht mehr jedoch Fälle mit klinisch-epidemiologischem Krankheitsbild ohne diagnostischen Nachweis.

Seit 2011 zeigt sich eine tendenzielle Abnahme der laborbestätigten NV-Fälle, aus der vielleicht zu schnell gefolgert wird, dass das Infektionsgeschehen an Bedeutung verloren habe (vgl. Abb. 1).

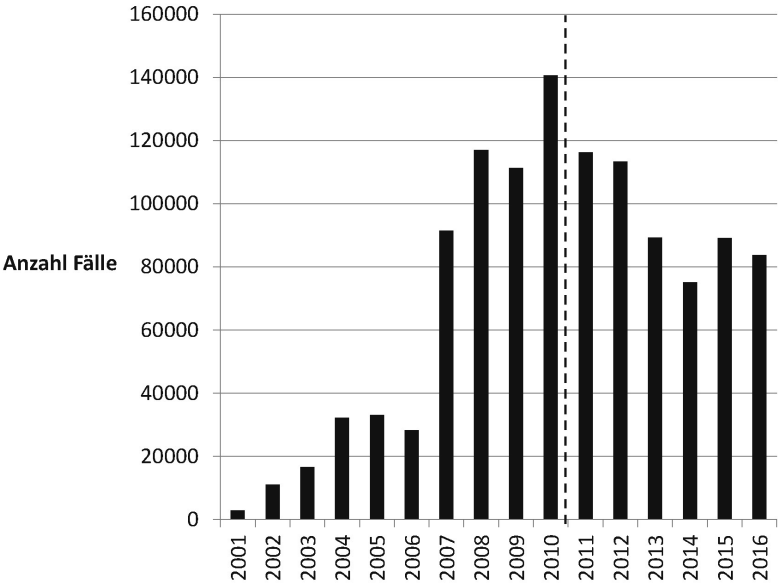


Abb. 1: Zeitreihe der beim Robert Koch-Institut gemäß Referenzdefinition statistisch erfassten NV-Gastroenteritis-Fälle für die Jahre 2001 bis 2016 (Quelle: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> vom 12.01.2017)

Auf der anderen Seite wurde im Dezember 2016 im Epidemiologischen Bulletin [10] über einen unerwartet frühen und starken Beginn der NV-Saison 2016/17 berichtet: im November wurden bundesweit 14.519 Fälle (gegenüber

im Median 7.810 Fällen in den Jahren 2011 bis 2015) gemeldet. Das RKI wirft dabei die Frage auf, ob es einen Zusammenhang mit dem Erscheinen eines neuen NV-Genotyps geben könnte, weil in kürzlich untersuchten Proben (wie schon früher in Vierjahreszyklen) erstmals eine neue NV-Rekombinante entdeckt worden sei.

Infektionsepidemiologische Herausforderungen

Nicht nur das mögliche Auftreten immer neuer Genotypen stellt die infektionsepidemiologische Betrachtung des Erkrankungsgeschehens vor besondere Herausforderungen. Auch die Zuverlässigkeit des Meldeverfahrens hängt u.a. davon ab, dass alle potenziell berührten Instanzen einschließlich der betroffenen Erkrankten einen Abklärungsalgorithmus durchlaufen, an dessen Ende die Labor-(Nicht-)Bestätigung stehen müsste. Eine Einschränkung für die Qualität der epidemiologischen Meldeergebnisse können hervorgerufen werden von „weichen“ Faktoren wie z.B.

- der Symptomtoleranz von Patienten, also der Stärke des Gefühls, durch die Krankheit gesundheitlich bedroht zu sein,
- der entsprechenden Symptomtoleranz bei untersuchenden Haus- und Kinderärzten,
- der Implementationstreue der untersuchenden niedergelassenen Ärzte, d.h. die Meldeverpflichtungen aus dem Infektionsschutzgesetz einzuhalten (sowie fehlende Sanktionen bei nicht erfolgter Meldung),
- der Kodierqualität gemäß ICD-10 bei niedergelassenen Ärzten und deren Folgeprobleme oder
- dem diagnostischen Abklärungsvorgehen der Gesundheitsämter bei Ausbrüchen.

Auf der Ebene der GKV-Leistungsdaten kommen weitere Faktoren hinzu, die die Qualität der Einschätzung des epidemiologischen Geschehens beeinträchtigen können, z.B.

- die bisher fehlende Auswertung der Daten zum labormedizinischen Leistungsgeschehen,
- die nur in Sonderauswertungen (vierstellige ICD) erfassbaren Entlassdiagnosen stationär behandelter Patienten (gemäß G'DRG),
- nicht erfolgter Abgleich von Meldestatistiken in den Länderberichtssystemen bzw. beim Bund/RKI mit den GKV-Routinedaten.

Die infektionsepidemiologischen Herausforderungen bei der Bestimmung der „wahren“ Inzidenz bzw. Prävalenz haben also sehr viel mit der validen Erfassung des Krankheitsgeschehens zu tun. Die subjektiv variierende „Meldekul-

II. Infektiologische Probleme

tur“ stellt dabei ein Problemfeld dar. Ein anderes Problemfeld sind sicherlich die Public Health-Strukturen in Deutschland, die anders als in anderen Ländern häufig durch Schnittstellenprobleme bei der Kommunikation und Kooperation zwischen ambulantem und stationärem Sektor, zwischen ambulantem bzw. stationärem Sektor und öffentlichem Gesundheitsdienst sowie zwischen einrichtungsinternen Diensten (z.B. Krankenhaushygiene und Arbeitsmedizin) zu vermuten sind. Eine Studie von HALL et al. [13] in den Vereinigten Staaten aus dem Jahr 2013 zeigt einen Weg, wie man mit statistischen Regressionsmodellen möglicherweise eine Annäherung an die mutmaßliche Inzidenzberechnung schaffen kann. In ihrem Modell, das sich auf einen Zeitraum von 1996 bis 2009 bezieht, werden die Daten aus Ambulanzbesuchen, Besuchen einer notfallmedizinischen Ambulanz, Krankenhausaufenthalten und Mortalitätsdaten NV-assoziierter Todesfälle genutzt (vgl. Abb. 2).

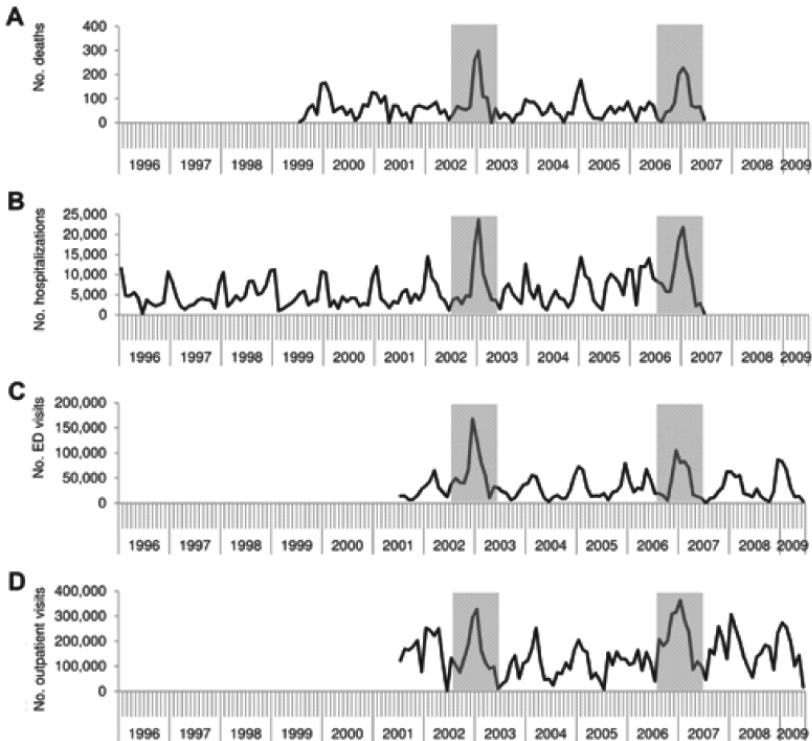


Abb. 2: NV-assozierte Ambulanzbesuche, Inanspruchnahmen einer notfallmedizinischen Einrichtung, Krankenhausaufenthalte und NV-assozierte Todesfälle 1996 bis 2009; graue Schatten stehen für Pandemiestämme (Quelle: HALL et al. [13])

Forschungsansätze für die schätzungsweise Annäherung an die „wahre“ Inzidenz von NV-Erkrankungen

Seit Jahren wird in der Literatur die Untererfassung von NV-Krankheiten konstatiert [14, 15]. Die Dunkelziffer, deren Höhe sehr unterschiedlich vermutet wird, ist seit 2011 noch weniger abschätzbar geworden und dürfte eher größer als kleiner geworden sein.

U.a. mit einem seit November 2016 von TAKEDA geförderten Projekt „Norovirus disease in Germany - A method-mix study to assess epidemiology and action processes“ (Acronym „NoroEpi“) wollen wir die Dunkelziffer über verschiedene analytische Zugänge aufhellen, um zu einer besseren Abschätzung der Erkrankungshäufigkeit beizutragen.

Das Projekt sieht neben einer Literaturanalyse zum Status quo eine Zusammenstellung von Informationen über Infektionsausbrüche in Krankenhäusern und Gemeinschaftseinrichtungen - auch unter arbeitsmedizinischer Perspektive - vor. Daneben sind Erhebungen bei Vertretern des Öffentlichen Gesundheitsdiensts und Betriebsärzten geplant. Des Weiteren soll eine umfassende Betrachtung epidemiologischer Sekundärdaten und Statistiken der Kranken- und Unfallversicherungen, des RKI, des Statistischen Bundesamtes sowie Leistungsstatistiken der ärztlichen Körperschaften erfolgen [16]. Hinsichtlich des letzten Punktes scheinen uns hierzu u.a. die folgenden Ansätze zielführend:

- **Genauere Abklärung der Symptomtoleranz gegenüber Infektionskrankheiten bei Patienten**

Hierzu bedarf es der näheren Beleuchtung von Aspekten wie der subjektiven Wahrnehmung von Krankheitssymptomen, der Selbstabklärung einer möglichen Erkrankung/Selbstmedikation, der Verfügbarkeit von Informationen über mögliche Ansteckungswege und das eigene Hygieneverhalten, der erlebten Krankheitslast, einer möglichen Arbeitsunfähigkeit, der Inanspruchnahme professioneller Hilfe, der Information von Verantwortlichen einer Einrichtung einschließlich des Betriebsarztes und Hygieneverantwortlichen. Zu denken wäre hier an eine Sekundäranalyse von Ergebnissen einschlägiger empirischer Untersuchungen z.B. aus Gesundheitssurveys und ggf. ergänzend an qualitative Interviews mit einer kleinen Zufallsstichprobe Erwachsener. In der bisher größten Bevölkerungsstudie für Deutschland, der so genannten Nationalen (HELMHOLTZ-)Kohorte sollen neben Herz-Kreislaufkrankheiten, Krebs, Diabetes, Lungenerkrankungen, Demenz und Depressionen u.a. auch Nieren- oder Magen-Darm-Erkrankungen bei einer Stichprobe von 200.000 Probanden erfasst werden [17]. Wie ertragreich ein solches Vorgehen sein kann, ist angesichts der noch frühen Phase der HELMHOLTZ-Kohortenstudie noch nicht genau bestimmbar.

II. Infektiologische Probleme

- **Genauere Abklärung der Symptomtoleranz von untersuchenden Haus- und Kinderärzten**

Haus- und Kinderärzte sehen im Regelfall nur NV-Erkrankte, die von sich aus zu ihnen kommen. Die Zahl behandelter NV-Patienten ist nicht gleichzusetzen mit der Zahl der tatsächlich Erkrankten. Ob letztendlich in der amtlichen Statistik eine laborbestätigte NV-Gastroenteritis gemeldet wird, hängt darüber hinaus von verschiedenen Voraussetzungen im hausärztlichen Setting ab. Dazu zählen u.a. neben einer adäquaten Kodierung des Leistungsgeschehens auch das Interesse und die zeitliche Verfügbarkeit für eine ausführliche (Familien-) Anamnese und die Abklärung des möglichen Infektionskontextes/Ausbruchsgeschehens einschließlich einer evtl. Einschaltung des Gesundheitsamtes. Auch budgetäre Erwägungen bei der Veranlassung von labormedizinischen Untersuchungen, für die es jetzt eigene Abrechnungszuständigkeiten der Labormediziner gibt, könnten eine Rolle spielen.

Zur näheren Abklärung dieser möglichen und nur beispielhaft aufgeführten Einflussfaktoren auf die „wahre“ Inzidenz müsste abgewogen werden, ob ein qualitativer Zugang mittels Interviews in Hausarztpraxen besser geeignet ist als eine standardisierte Erhebung mittels standardisiertem Fragebogen.

In jedem Fall müsste dann auch eruiert werden, wie verbindlich die Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes umgesetzt werden (Implementationstreue) und welche Ausweichkodierung möglicherweise praktiziert wird. Es ist nicht auszuschließen, dass niedergelassene Ärzte zur Vermeidung eines erhöhten Abklärungsaufwands oder aus budgetären Gründen keine labormedizinische Abklärung beauftragen sowie statt der Kodierung A 08.1 („Akute Gastroenteritis durch Norovirus“) auf die Kodierung A 08.4 („Virusbedingte Darminfektion, nicht näher bezeichnet“) ausweichen. Die so gewonnenen Erkenntnisse müssen sodann an der GKV-Leistungsstatistik zu den Diagnoseziffern A08 und ihren Untergruppen gespiegelt werden. Dabei sollte unter Umständen auch die ICD 10-Ziffer E86 („Volumenmangel“) mitberücksichtigt werden. Inwiefern das einschlägige Leistungsgeschehen auch im Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Berlin (ZI) seinen Niederschlag finden kann, bedarf noch einer Klärung mit dem Zentralinstitut [18].

- **Analyse des labormedizinischen Leistungsgeschehens**

Nach der kassenärztlichen Bundesvereinigung handelt es sich bei den speziellen Laborleistungen des Kapitels 32.3 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) in der Regel um überwiesene Auftragsleistungen [19]. Die vollständige und konkrete Auftragserteilung durch den Überweiser stellt somit einen wichtigen Baustein dar, um medizinisch sinnvoll und gleichsam wirtschaftlich Laborleistungen im vertragsärztlichen Bereich durchzuführen. Nach dem Bun-

desmantelvertrag (Ärzte) § 13 (4) können Ärzte für Labormedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie nur auf Überweisung hin in Anspruch genommen werden. Die entsprechende Leistungsziffer für diese Ärzteguppe nach der Gebührenordnung (GOZ) im EBM ist:

GOZ Ziffer 32838 Nukleinsäurenachweis von Norovirus im Stuhl bei Endemieverdacht oder in besonders begründeten Dringlichkeitsfällen

(Bei Nachweis mittels Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) ist die GOP 32859 zusätzlich berechnungsfähig. Der Zusatz „bei sonst negativem Nachweis“ wurde fallen gelassen, damit der Test auch in besonderen Dringlichkeitsfällen ohne vorheriges alternatives Ausschlussverfahren unter Angabe der Begründung berechnet werden kann.)

Nach einer Veröffentlichung des ZI aus dem Jahr 2013 fällt die GOZ 32838 nicht unter die 20 umsatzstärksten Abrechnungspositionen der Labormedizin. Im Abrechnungsdatenträger (ADT)-Panel des ZI des Jahres 2015 (und der Vorjahre), in dem anonymisierte Behandlungsdaten von Patienten verarbeitet werden, werden labormedizinische Leistungen leider nicht erfasst [20].

Zur genaueren Bestimmung der unter dieser Leistungsziffer abgerechneten Leistungen sowohl bei Haus- und Kinderärzten wie auch bei Laborärzten bedarf es des noch zu klärenden Zugriffs auf Daten zur GKV-Frequenzstatistik, wie sie z.B. im System LISA (Leistungs-Informationen-System Ärzte) vom Wissenschaftlichen Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen (WIDO) vorgehalten wurden [21]. Deswegen ist zu erwägen, eine Stichprobenauswertung von regional vorgehaltenen GKV-Daten vorzunehmen.

Eine Abfrage entsprechender Daten über das Informationssystem Versorgungsdaten beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) würde nach Erfahrungen anderer Antragsteller wohl erst nach Beendigung des Projekts zu verfügbaren Daten führen.

- **Daten zum stationären Leistungsgeschehen**

Die vom Statistischen Bundesamt öffentlich verfügbar gemachten Daten zu Krankenhauspatienten mit einer ICD-10-Hauptdiagnose A08 bei der Entlassung liegen lediglich für den dreistelligen Schlüsselbereich vor [22].

Eine weitere Untergliederung des statistischen Materials (hier für die Ziffer A 08.1) kann vermutlich nur durch Sonderauswertungen auf Anfrage ermittelt werden. Insgesamt wurden 2014 vollstationär 50.310 Patienten aller Altersgruppen mit der Hauptdiagnose A08 („Virusbedingte und sonstige näher be-

II. Infektiologische Probleme

zeichnete Darminfektionen“) behandelt. Hier bedarf es also einer weiter differenzierenden Abklärung der behandelten NV-Krankheiten. Auch gilt es abzugleichen, wie diese Daten Eingang in die vom RKI geführten Statistiken finden.

- **Ableich von Meldestatistiken bei den Ländern und beim Bund/Robert Koch-Institut**

Die Abbildung des Meldegeschehens bei NV - je nach gewählter Datenquelle - in den Bundesländern oder beim RKI in Berlin weist zum Teil auf auffällige Unterschiede in den Meldezahlen hin, die je nach Bundesland mit einer unterschiedlich praktizierten Überwachung (Surveillance) zusammenhängen können.

In Tabelle 1 wird - im Unterschied zur wöchentlichen Berichterstattung durch das RKI im Epidemiologischen Bulletin - das heterogene Bild der Länderberichterstattung deutlich. Dies kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. In der Regel liegen die von einigen Bundesländern in eigener Berichterstattung veröffentlichten Zahlen über denen des RKI, weil letztere Einrichtung die Erfüllung der Referenzdefinition überprüft und ggf. die Meldezahlen der Bundesländer korrigiert. Eine genauere Rückverfolgung ist allerdings nur für die wenigsten Bundesländer möglich, weshalb hier als Vorbild das Surveillance-Modell aus Nordrhein-Westfalen (NRW) kurz vorgestellt werden soll.

Auf einer interaktiv gestalteten Webseite [23] werden die Meldungen in Tabellenform als Berichte pro Krankheit, regionale Berichte, Wochenberichte, kumulierte Werte für Berichtswochen des aktuellen und des Vorläuferjahres ausgewiesen. Die Aufstellungen erlauben, Inzidenzen (Fälle pro 100.000 Einwohner), Fälle (bis auf Stadt- und Kreisebene), Zeitverläufe und Trends auch in grafischen Abbildungen darzustellen. Zudem macht dieses System möglich, alle ans RKI übermittelten Fälle gemeldeter Erkrankungen oder Erregernachweise abzurufen oder nur die Fallmeldungen abzurufen, die die Referenzdefinition des RKI erfüllen, bei denen validierte Angaben zum klinischen Bild, zum labordiagnostischen Nachweis oder zur epidemiologischen Bestätigung vorliegen. Setzt man beide Meldezahlen in Tabelle 1 für NRW ins Verhältnis, so wurden z.B. 2015 von allen 18.542 dem RKI gemeldeten Fälle etwa 94% auch vom RKI in seinen infektionsepidemiologischen Daten für 2015 berücksichtigt (n = 17.558). Wie groß diese Unterschiede bei anderen Ländermeldungen ausfallen, muss noch einer genaueren Analyse unterzogen werden.

Norovirus-Gastroenteritis - Eine unterschätzte Krankheit?

Tab. 1: Vergleich der gemeldeten NV-Fälle beim RKI und in den Bundesländern für die 49. KW bzw. die kumulativen Werte für die 1. bis 49. KW in den Jahren 2015 und 2016 (Landesberichte auf der Basis der im Internet verfügbaren Datenangaben, eigene Zusammenstellung)

II. Infektiologische Probleme

Vorläufige Schlussfolgerungen

Die infektionsepidemiologischen Herausforderungen bei der Annäherung an die „wahre“ Inzidenz sind, wie unsere Ausführungen deutlich machen sollten, nicht gering.

Angesichts der föderalen Zuständigkeitsregelungen in unserem Gesundheitssystem sind Schnittstellenprobleme bei der Erfassung von Ausbrüchen eigentlich vorprogrammiert. Weitere Fehlanreize auf der Ebene der Leistungsabrechnung bei niedergelassenen (Allgemein-)Ärzten können zu Fehlkodierungen im Leistungsgeschehen und damit zu Datenverzerrungen führen.

Zu solchen Verzerrungen kann aber auch in erheblichem Maße die Symptomtoleranz betroffener Patienten und untersuchender Haus- und Kinderärzte und nicht zuletzt das Meldeverhalten von Gemeinschaftseinrichtungen bei NV-Ausbrüchen beitragen. Dieses sollte gleichermaßen beleuchtet werden und wird z.B. anhand der Kasuistik aus der Sicht eines Gesundheitsamtes von unserer Arbeitsgruppe auf dem 67. wissenschaftlichen Kongress des Bundesverbandes der Ärztinnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes (BVÖGD) im Mai 2017 vorgestellt [24].

Danksagung

Wir danken der Firma TAKEDA Vaccines Inc. für die finanzielle Unterstützung bei der Durchführung des Projekts.

Literatur

1. TEUNIS, P.F., MOE, C.L., LIUI, P. et al.: Norwalk virus: How infectious is it? *Journal of Medical Virology* 80 (8): 1468-1476 (2008)
2. FLYNN, D.: Takeda's norovirus vaccine first to reach human trials. *Food Safety News* June 24th 2016
3. Robert Koch-Institut (RKI): Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im Ausbruch von Norovirus-Gastroenteritis in Einrichtungen mit Gemeinschaftsverpflegung, Ostdeutschland, September - Oktober 2012. Berlin, Robert Koch-Institut (2012), (09.01.2017) <https://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=2807>
4. Robert Koch-Institut (RKI): Desinfektion bei Noroviren - Erläuterungen zur Prüfung und Deklaration der Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln. *Epidemiologisches Bulletin* 32: 289-290 (2014)
5. KAPIKIAN, A.Z., WYATT, R.G., DOLIN, R., THORNHILL, T.S. et al.: Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *Journal of Virology* 10 (5): 1075-1081 (1972)

6. KRONEMAN, A., VEGA, E., VENNEMA, H. et al.: Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping. *Archives of Virology* 158 (10): 2059-2068 (2013)
7. ADLER, J.L., ZICKL, R.: Winter vomiting disease. *Journal of Infectious Diseases* 119 (6): 668-673 (1969)
8. VINJÉ, J.: Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. *Journal of Clinical Microbiology* 53 (2): 373-381 (2015)
9. Robert Koch-Institut (RKI): Norovirus-Ausbruch im Landkreis Amberg-Sulzbach, Bayern, September 2016. *Epidemiologisches Bulletin* 48: 531-534 (2016)
10. Robert Koch-Institut (RKI): Unerwartet früher und starker Beginn der Norovirus-Saison 2016. *Epidemiologisches Bulletin* 50: 560 (2016)
11. RKI (Hg.): Norovirus-Gastroenteritis - RKI-Ratgeber für Ärzte (2008), (09.01.2017) http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Noroviren.html
12. Robert Koch-Institut (RKI): SurvStat@RKI - Abfrage der Meldedaten nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) über das Web, (09.01.2017) http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat_node.html
13. HALL, A., LOPMAN, B.A., PAYNE, D.C. et al.: Norovirusdisease in the Unites States. *Emerging Infectious Diseases* 19 (8): 1198-1205 (2013)
14. BERNARD, H., WERBER, D., HÖHLE, M.: Estimating the under-reporting of norovirus illness in Germany utilizing enhanced awareness of diarrhoea during a large outbreak of Shigatoxin-producing *E. coli* O104:H4 in 2011 - a time series analysis. *BMC Infectious Diseases* 14: 116 (2014)
15. Karsten, C., Baumgarte, S., Friedrich, A.W. et al.: Incidence and risk factors for community-acquired acute gastroenteritis in north-west Germany in 2004. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 28 (8): 935-943 (2009)
16. HOFMANN, F., MICHAELIS, M., NÜBLING, M., STÖBEL, U.: Norovirus-Gastroenteritis: Wie hoch ist die Dunkelziffer? Studiendesign einer Methodenmix-Studie (Beitrag P166). 56. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), 9.-11.03.2016, München 156-157 (2016), (09.01.2017) http://www.dgaum.de/fileadmin/PDF/Jahrestagungen/2016/DGAUM-Jahrestagung_2016_150dpi__1_.pdf
17. Nationale Kohorte e.V.: NAKO Gesundheitsstudie, (09.01.2017) <http://nako.de/studienteilnehmer/das-untersuchungsprogramm/level-1/>
18. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI): Versorgungsatlas, (09.01.2017) <http://www.versorgungsatlas.de>
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Arztgruppen-EBM - Labormediziner (2017), (09.01.2017) http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Laborarzt_20170101_V1.pdf
20. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland: Die 50 häufigsten ICD-Nummern nach Fachgruppen aus dem ADT Panel des Zentralinstituts für das Jahr 2015 (2016), (09.01.2017) http://www.zi.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/Die_50_h%C3%A4ufigsten_ICD-2015.pdf
21. DRÄTHER, H., GUTSCH, A., PREUß, W.: LISA: Leistungs-Informations-System-Ärzte. Vertragsärztliches Versorgungsgeschehen 2009 (2010), (09.01.2017) http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_ambulaten_versorg/wido_amb_lisabericht2009_0210.pdf
22. Statistisches Bundesamt: Gesundheit - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). Fachserie 12, Reihe 6.2, Wiesbaden 2015

II. Infektiologische Probleme

23. Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen: Wöchentliche Infektionsberichte, (09.01.2017) https://www.lzg.nrw.de/inf_schutz/meldewesen/infektionsberichte/index.html
24. HOFMANN, F., MICHAELIS, M., STÖBEL, U.: Norovirus-Gastroenteritis in Altenpflegeheimen und Kindertagesstätten: Erkenntnisse aus der Statistik eines Gesundheitsamts. Vortrag angenommen auf dem 67. Wissenschaftlichen Kongress des Bundesverbandes der Ärztinnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes (BVÖGD) und des Bundesverbandes der Zahnärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes (BZÖG), 03.-05.05.2017 in München, (09.01.2017) http://www.lgl.bayern.de/aus_fort_weiterbildung/veranstaltungen/kongresse_veranstaltungen/2017_oegd_kongress.htm

Anschrift für die Verfasser

Dr. Ulrich Stöbel
FFAS - Freiburger Forschungsstelle Arbeits- und Sozialmedizin
Bertoldstr. 63
79098 Freiburg