



Ärzte Merkblatt

Michael Borte

Rotavirus-Infektionen | 1. Ausgabe 2006

Ärzte Merkblatt

Rotavirus-Infektionen

Herausgeber:

Deutsches Grünes Kreuz e. V.
■ im Kilian, Schuhmarkt 4, 35037 Marburg
© VERLAG im KILIAN
1. Auflage 2006

Redaktion:

Dr. rer. physiol. Ute Arndt
Deutsches Grünes Kreuz e. V.
Schuhmarkt 4, 35037 Marburg

Gestaltung:

medialog, Marburg

Herstellung:

Druckerei Kempkes, Offset- und Buchdruck GmbH,
35075 Gladenbach

Autor:

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Michael Borte
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum „St. Georg“ gGmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig
Delitzscher Str. 141, 04129 Leipzig
Tel. 0341 9093603
Fax 0341 9093609
E-Mail: Michael.Borte@sanktgeorg.de

Vorbemerkung

Rotavirus-Infektionen können als unberechenbar bezeichnet werden, auch Risikofaktoren sind nicht zu definieren (1). Sie sind quasi unvermeidbar, weil bislang keine Impfstoffe zur Verfügung standen und Hygienemaßnahmen nur sehr bedingt greifen. So erkranken fast alle Kinder in den ersten beiden Lebensjahren mindestens einmal (2, 3), auch Mehrfacherkrankungen werden bei Kindern bis 5 Jahre häufig beobachtet (3). Mit zunehmender Zahl der Infektionen sinkt jedoch die Schwere der Erkrankungen.

Die Symptomatik der Rotavirus-Infektionen reicht von subklinischer Aus-

prägung über eine leichte Diarrhoe bis zur schweren, mitunter bedrohlichen Erkrankung (4). Am schwersten erkranken Kleinkinder im Alter zwischen 6 Monaten und 2 Jahren.

Laut Infektionsschutzgesetz sind Rotavirus-Infektionen meldepflichtig. In den Jahren von 2001 bis 2005 wurden zwischen 38.000 und 54.000 Fälle gemeldet, was einer Inzidenz zwischen 46 bis 66 pro 100.000 Einwohner entsprechen würde. Da nicht bei jeder Enteritis ein Erregernachweis veranlasst wird und viele Fälle leider auch nicht gemeldet werden, ist von einer deutlich höheren Inzidenz auszugehen.

Seit 2006 stehen zwei neue und sichere Impfstoffe – ein pentavalenter und ein monovalenter – gegen Rotavirus-Infektionen zur Verfügung, die mittlerweile in Deutschland auch zugelassen sind. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit wurde in groß angelegten Studien bestätigt. Mit Einführung der Impfstoffe in Deutschland können Kinder nun erstmals wirksam gegen Rotavirus-Infektionen geschützt und die Zahl der dadurch verursachten Erkrankungen und ihre Komplikationen sowie Behandlungs- und Folgekosten deutlich reduziert werden.

Erreger

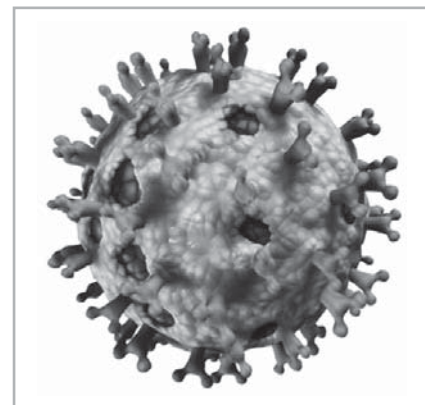
Rotaviren gehören zur Familie der Reoviren (Reo = respiratory enteric orphan) und sind erstmals 1973 aus Dünndarmschleimhaut (6) und Stuhlproben (7) von Kindern isoliert sowie elektronenmikroskopisch dargestellt worden (8). Sie kommen beim Menschen und auch bei verschiedenen Tierarten vor. Der Mensch ist das einzige Reservoir für humanpathogene Virusstämme.

Rotaviren sind Viren mit doppelsträngiger RNA und dem namensgebenden radspei-

chenförmigen, dreischaligen Kapsid, sie sind 76 nm groß (9). Für den Aufbau einer Immunität sind die G-Proteine (VP7) und P-Proteine (VP4) des Viruskapsids maßgeblich. Anhand eines weiteren Kapsidproteins (VP6) werden Rotaviren in 7 Serogruppen (A-G) eingeteilt, wovon die Gruppen A, B und C beim Menschen relevant sind. Subserogruppen werden als I, II, nicht-I und nicht-II unterschieden, die Serotypen basieren auf dem Glykoprotein VP7 (G-Spezifität) und dem protease-sensitiven VP4 (P-Spezifität).

Das segmentierte Genom (11 Segmente) ermöglicht den Viren zwar ein Reassortment zwischen den speziesspezifischen Stämmen. Allerdings hat dies nicht die Bedeutung wie bei Influenzaviren, weil eine gleichzeitige Infektion mit zwei unterschiedlichen Rotaviren offenbar nur selten auftritt (9). Die Viren verfügen über eine hohe Umweltresistenz (Tenazität, Säureresistenz).

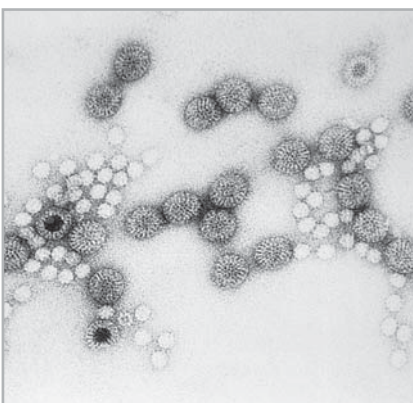
Rotaviren sind hochansteckend, bereits 10 bis 100 Partikel reichen für eine Infektion aus (10). Im Tiermodell war eine einzige plaque-bildende Einheit (PFU) ausreichend



Rotavirus, schematisch (Quelle SPMSD)

(11, 12). Bei akut Infizierten werden 10^9 bis 10^{11} Viren pro Gramm Stuhl ausgeschieden.

G-Proteine und P-Proteine der Virushülle induzieren die Bildung spezifischer, neutralisierender Antikörper. Die Infektion mit einem Rotavirusserotyp erzeugt auch eine partielle Kreuzimmunität gegen andere humanpathogene Serotypen.



Rotaviren, Elektronenmikroskopische Aufnahme (Quelle CDC)

Epidemiologie

Rotaviren sind weltweit die Hauptursache klinisch relevanter Durchfallerkrankungen bei Kindern unter 5 Jahren. Die Mehrzahl tödlich verlaufender Enteritiden im Kleinkindesalter sind auf Rotaviren zurückzuführen. Die höchste Inzidenz findet sich bei Säuglingen und Kleinkindern von 6 bis 24 Monaten. Weltweit – so Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) – verursachen Rotaviren jährlich mehr als 138 Millionen Fälle von infektiöser Enteritis. Bei etwa 25 Millionen dieser Fälle ist ein Arztbesuch notwendig, und 2 Millionen der betroffenen Kinder müssen stationär aufgenommen und behandelt werden. Es gibt verschiedene Schätzungen, nach denen 440.000 bis mehr als 600.000 Erkrankungen pro Jahr tödlich verlaufen (13,14).

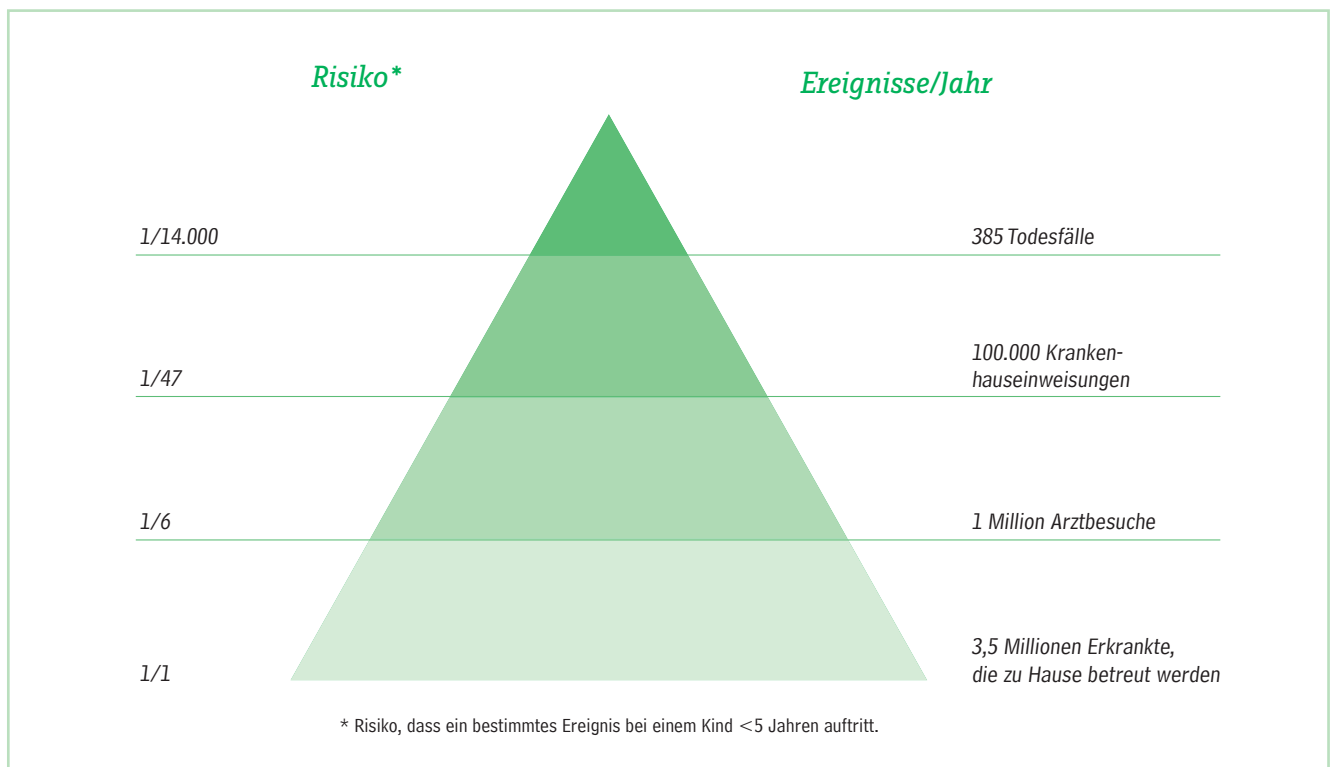
Rotavirus-Infektionen ziehen häufig einen schweren Krankheitsverlauf nach sich. Die Übertragung der Viren findet praktisch nur von Mensch zu Mensch auf fäkal-

oralem Weg (kontaminierte Gegenstände, Körperkontakt) statt. In der akuten Phase ist auch eine aerogene Übertragung möglich. Eine deutliche jahreszeitliche Häufung während der Wintermonate wird in Ländern der gemäßigten Klimazone beobachtet. Immungesunde Infizierte scheiden das Virus über höchstens zwei Wochen aus, Frühgeborene, Immunsupprimierte und Kinder mit onkologischen Erkrankungen jedoch mehrere Wochen bis Monate (21). Das Virus bleibt in biologischem Material (Stuhl) mehrere Tage infektionstüchtig, ebenfalls in kontaminiertem Wasser oder auf glatten, harten Oberflächen (z. B. Spielzeug). Die Inkubationszeit beträgt 1 bis 3 Tage.

Weltweit herrschen vier Rotavirus-Kombinationen der Serogruppe A vor, sie sind für 88,5 Prozent der Rotavirus-Krankheitsfälle verantwortlich: G1P[8], G2P[4], G3P[8] und G4P[8]. Dazu wurden Daten von 52 Ländern aus fünf Kontinenten

analysiert, die in 124 Studien zwischen 1989 und 2004 veröffentlicht wurden (13). In Europa sind diese Virusstämme für über 95 Prozent der Rotavirus-Infektionen verantwortlich (26). Beobachtungen zeigen, dass jedes Jahr mehrere G- und P-Serotypen innerhalb derselben Region gleichzeitig zirkulieren und sich ihre Verteilung auch von Jahr zu Jahr ändern kann (13).

Die meisten Rotavirus-Erkrankungen werden **ambulant** erworben. In Industrieländern treten im Vergleich zu den Entwicklungsländern wesentlich weniger Todesfälle infolge von Rotavirus-Infektionen auf. Rotavirus-Erkrankungen spielen aber aufgrund der hohen Krankheitslast mit zahlreichen Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und nosokomialen Infektionen eine große Rolle. Für Europa liegt das Risiko einer **Hospitalisierung** bei Kindern unter 5 Jahren aufgrund einer Rotavirus-Erkrankung bei 1/50.



Geschätzte Belastung durch die Rotavirus-Erkrankung bei Kindern <5 Jahren in der Europäischen Union (EU); CDC-Modell, Verstraeten, Wolleswinkel-van den Bosch, ESPID 2005



In Deutschland in den Jahren 1997/98 erhobene Studiendaten (16) gehen von einer Hospitalisierungsrate von 7,7/1.000 Kinder unter 4 Jahren aus, was gemäß Hochrechnungen 24.100 Krankenhausbehandlungen pro Jahr bedeuten würde (17). 122.000 bis 181.000 ambulant versorgte Rotavirus-Gastroenteritiden wurden für Deutschland hochgerechnet (18). Ambulant behandelte, insbesondere aber stationär pflichtige Rotavirus-Erkrankungen verursachen sowohl für den Einzelnen als auch für das gesamte Gesundheitssystem erhebliche ökonomische Aufwendungen. Daten darüber werden in Kürze publiziert (15).

Auch **nosokomiale Rotavirus-Erkrankungen** treten vor allem in den Wintermonaten in fast allen Kinderkrankenhäusern auf, Schätzungen sprechen von 1,56 Erkrankungen pro 1.000 Krankentage der Kinder bis 4 Jahre (16, 19), wobei sich von Einrichtung zu Einrichtung große Unterschiede ergaben (0,21 bis 2,9/1.000 Kinderkrankentage). Die geschätzte Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes der Kinder mit nosokomial erworbener Rotavirus-Erkrankung betrug $4 \pm 2,8$ Tage (20). Durch die hohe Zahl subklinischer Verläufe, so etwa das Auftreten von „Ammenstämmen“ bei Neugeborenen, werden eine Vielzahl an

Infektionen nicht erkannt. Diese Kinder können somit Auslöser für nosokomiale Fälle in Kinderkliniken sein, insbesondere von ganzjährigen endemischen Infektionen auf Neugeborenen-Stationen.

Im Erwachsenenalter spielen Rotavirus-Erkrankungen eine eher untergeordnete Rolle und verlaufen durch die erworbene Immunität meist mild. Erst bei nachlassender Immunität im Alter erlangen sie wieder eine größere Bedeutung.

Diagnostik

Der Antigennachweis als direkter Erregernachweis erfolgt mittels Enzym-Immuntest (EIA) aus Patientenstuhl. Schnelltests ermöglichen innerhalb von 15 Minuten eine Diagnose. Aussagekräftige serologische Standardtests existieren

nicht. Der ursprüngliche Goldstandard, die Immun-Elektronenmikroskopie, wird aufgrund des hohen Aufwandes nur noch selten durchgeführt (2), ermöglicht aber eine Differenzialdiagnostik der Viren. Die Virusanzüchtung ist unergiebig und keine

Routinemethode. Mittels RT-PCR lässt sich eine Genotypisierung vornehmen, um damit Infektketten aufzuspüren.

Krankheitsbild

Rotaviren replizieren sich in den differenzierten Epithelzellen an den Spitzen der Dünndarmzotten. Ein Nichtstruktur-Virusprotein (NSP4) wirkt als Enterotoxin. Durch den Untergang absorptiver Enterozyten (Nekrose) und anschließende reaktive Hyperplasie, was eine Erhöhung der Sekretion in den Krypten der Darmschleimhaut zur Folge hat, entwickelt sich das typische Krankheitsbild. Ein vermindertes Absorptionsvermögen des Dünndarms ist die Folge. Offenbar

werden Sekretions- und Motilitätsreflexe des Nervensystems auch über Chemokine beeinflusst (22).

Hauptsymptome der Enteritis sind wässriger Durchfall (oft bis zu 20 Episoden pro Tag), Erbrechen, Fieber, häufig verbunden mit abdominellen Schmerzen (4, 21). Über 50 Prozent der Patienten zeigen darüber hinaus zusätzlich eine unspezifische respiratorische Symptomatik. Die gastrointestinalen Symptome bestehen meist über

2 bis 6 Tage. Eine eintretende Dehydratation kann lebensbedrohlich werden und muss in der Regel stationär therapiert werden. Letale Verläufe sind hierzulande relativ selten, nach Schätzungen stirbt jeden Tag ein Kind in der Europäischen Union (23). Dem Robert Koch-Institut wurden in den vergangenen zwei Jahren 4 bzw. 6 Todesfälle gemeldet.

Therapie und allgemeine Prophylaxe

Therapie:

Eine medikamentöse virustatische Therapieoption existiert nicht. Primär eingesetzt werden orale Rehydratationslösungen, solche, die Lactobacillus GG enthalten, verkürzen den Krankheitsverlauf (21). Bei ausgeprägtem Wasserverlust, zum Beispiel bei hartnäckigem Erbrechen und/oder hoher Stuhlfrequenz, ist ein intravenöser Ausgleich des Flüssigkeitsdefizites erforderlich.

Humanes Serum-Immunglobulin (oral) und/oder bovines Kolostrum mit hohem Rotavirus-Antikörpergehalt kann Neugeborenen verabreicht werden, was sowohl die Symptome als auch die Zeit der Virusausscheidung verkürzen kann (21).

Prophylaxe:

In Kliniken sollten erkrankte Kinder isoliert und von separatem Personal gepflegt werden. Mitaufgenommene Eltern müssen angewiesen werden, sich von fremden

Kindern strikt fernzuhalten. Ein strenges Befolgen der Hygienevorschriften ist notwendig, um den fäkal-oralen Übertragungsweg zu unterbrechen: Tragen von Handschuhen und Schutzkitteln bei Kontakt mit infektiösem Material, zum Beispiel beim Windeln, zusätzliche Reinigung der Toiletten, intensivierete Händehygiene, häufige Desinfektion mit ausdrücklich geeigneten Mitteln (Wirkungsbereich B, Liste des Robert Koch-Instituts gemäß §18 IfSG).

Meldepflicht

Nach § 7 Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist der labordiagnostische Nachweis von Rotaviren meldepflichtig, sofern der Nachweis auf eine akute Infektion hinweist. Nach § 6 Abs. 1 Ziff. 2 IfSG unterliegen Krankheitsverdacht und Erkrankungen

der Meldepflicht, insbesondere, wenn die erkrankte Person eine Tätigkeit im Sinne des § 42 ausübt oder wenn 2 oder mehr gleichartige Erkrankungen auftreten, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird.

Nach § 34 Abs. 1 IfSG dürfen Kinder unter 6 Jahren, die an einer infektiösen Enteritis erkrankt oder dessen verdächtig sind, Gemeinschaftseinrichtungen nicht besuchen.

Spezifische Prophylaxe durch aktive Immunisierung

Es stehen ein **pentavalenter** Impfstoff sowie ein **monovalenter** Impfstoff zur Verfügung. Beide Impfstoffe sind attenuierte Lebendvirusimpfstoffe, die als Schluckimpfstoff verabreicht werden können. Der pentavalente Impfstoff ist in Deutschland mit dem Markennamen RotaTeq[®], der monovalente mit dem Markennamen Rotarix[™] zugelassen.

Der **pentavalente** Schluckimpfstoff enthält fünf human-bovin reassortierte Virusstämme. Grundlage der Virusstämme ist der von Natur aus attenuierte bovine Virusstamm WC3 der durch genetische Reassortierung dahingehend verändert wurde, dass er Oberflächenproteine der häufigsten humanen Rotavirus-Serotypen G1, G2, G3, G4 und P1[8] trägt. In

einer multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Studie mit ca. 70.000 Säuglingen wurden Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit des Impfstoffs geprüft. 34.035 Kinder erhielten den Impfstoff und 34.003 ein Placebo (24). Der Impfstoff zeigte eine hohe Wirksamkeit gegenüber Rotavirus-Erkrankungen, die durch die Serotypen G1P1[8], G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] und G9P1[8] verursacht wurden: 74 % (95 % Konfidenzintervall: 66,8; 79,9) der Rotavirus-Enteritiden jeglichen Schweregrades konnten verhindert werden, außerdem 96 % der Klinikeinweisungen sowie 98 % (95 % Konfidenzintervall: 88,3; 100) der schweren Krankheitsverläufe.

Weitere, ebenfalls groß angelegte, plazebokontrollierte, doppelblinde Studien umfassten 63.225 gesunde Kleinkinder, von denen 31.673 den **monovalenten** lebendattenuierten Rotavirus-Impfstoff erhielten (25). Dieser enthält den humanen Rotavirus-Impfstamm RIX4414, die Wirksamkeit bezieht sich auf den die Enteritis verursachenden Stamm G1P1[8]. Durch die Kreuzimmunogenität erklärt sich die in der klinischen Studie gezeigte zusätzliche Wirksamkeit des Impfstoffs gegen die Rotavirus-Serotypen G3P[8] und G9[8]. Gemäß dieser Studie konnten 85 Prozent der rotavirusbedingten Erkrankungen und Hospitalisierungen durch die Anwendung des monovalenten Impfstoffes verhindert werden. Ergebnissen einer in Finnland



durchgeführten klinischen Studie zufolge schützt der Impfstoff zu 90 % (95 % Konfidenzintervall: 10,3; 99,8) vor schweren Rotavirus-Gastroenteritiden und zu 73 % (95 % Konfidenzintervall: 27,1; 90,9) vor jeder anderen Rotavirus-Gastroenteritis.

Impfschemata:

Der 5-valente Schluckimpfstoff (RotaTeq®) wird 3 Mal im Abstand von jeweils mindestens 4 Wochen gegeben und soll Kindern ab einem Alter von 6 Wochen, jedoch nicht später als vor Vollendung der 12. Lebenswoche verabreicht werden. Alle 3 Dosen sollten spätestens bis zur Vollendung der 26. Lebenswoche gegeben werden. Der monovalente Schluckimpfstoff (RotaRix™) wird mit 2 Impfstoffdosen ab einem Alter von 6 Wochen verabreicht. Zwischen den einzelnen Dosen ist ein Mindestabstand von 4 Wochen einzuhalten. Die Impfserie sollte vorzugsweise vor dem Alter von 16 Wochen verabreicht werden, muss aber auf jeden Fall bis zu einem Alter von 24 Wochen abgeschlossen sein. Bis zur 12. Lebenswoche sollte möglichst die erste Dosis gegeben werden.

Die Impfstoffe können laut Fachinformation zeitgleich mit folgenden anderen monovalenten bzw. entsprechenden Kombinationsimpfstoffen verabreicht werden: Diphtherie/Tetanus/azellulärer-Pertussisimpfstoff, Hib, IPV, Hepatitis-B, Pneumokokken-Konjugatimpfstoff.

Unerwünschte Impfstoff- bzw. plazeboassoziierte Ereignisse

In den Studien wurden innerhalb des aktiven Überwachungszeitraumes von 14 Tagen nach oraler Gabe häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) beobachtet: Durchfall, Erbrechen und Fieber, gelegentlich Verstopfung. Sehr häufig ($\geq 1/10$) traten Reizbarkeit und Appetitverlust auf. Sehr selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) wurden Dermatitis oder Hautausschlag gesehen.

Beide Impfstoffe zeigten in Sicherheitsstudien keine erhöhte Fallzahl für intestinale Invaginationen im Vergleich zur Placebogruppe innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 42 bzw. 31 Tagen nach jeder Impfstoffdosis. Diese schwere Komplikation war 1999 Grund für die Rücknahme

eines 1998 zugelassenen Impfstoffes (Rotashield®) in den USA gewesen.

Weitere Informationen sowie Kontraindikationen sind der Packungsbeilage und den Fachinformationen der jeweiligen Impfstoffe zu entnehmen.

Hinweis: Kurz nach der Zulassung der Impfstoffe besteht derzeit noch keine explizite Impfempfehlung seitens der STIKO (Stand Juli 2006). Neben den von der STIKO empfohlenen Impfungen/Impfindikationen sind auf der Basis der Impfstoff-Zulassungen jedoch immer weitere Impfindikationen möglich, die für den Einzelnen seiner Situation entsprechend sinnvoll sein können. Es liegt immer in der Verantwortung des Arztes, seine Patienten auf diese weiteren Schutzmöglichkeiten hinzuweisen. Eine fehlende STIKO-Empfehlung hindert den Arzt nicht an einer begründeten Impfung.

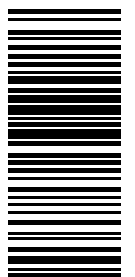
Literatur

1. Raebel MA, Ou BS. Rotavirus disease and its prevention in infants and children. *Pharmacotherapy*. 1999 Nov;19(11):1279-95
2. Offit PA, Clark HF. Rotavirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2000; p. 1696-703
3. Velasquez FR, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022-8
4. Suttrop N, Mielke M, Kiehl W, Stück B. *Infektionskrankheiten*; Thieme-Verlag 2004
5. Robert Koch-Institut: *SurvStat*, <http://www3.rki.de/SurvStat>
6. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH et al. Evidence for viral gastroenteritis. *N Engl J Med* 1973, 289:1096-1097
7. Flewett, TH, Bryden AS, Davies H. Virus particles in gastroenteritis. *Lancet*. 1973, Dec 29; 2 (7844):1497
8. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH et al. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl Med* 1983;309: 72-76
9. Streckert HJ. Gastroenteritis-Erreger: Reo-,/Rota, Corona-, Calici-, Astroviren. In Doerr HW, Gerlich WH. *Medizinische Virologie*. Thieme-Verlag, 1. Auflage 2002
10. Bishop R.F.: Natural history of human rotavirus infections, in Kapikian A.Z. (Hrsg) *Viral infections of the gastrointestinal tract*, 2. Auflage 1994. M. Dekker, New York. S. 131-167
11. Kapikian AZ, Wyatt RG, Levine MM, Black RE, Greenberg HB, Flores J, Kalica AR, Hoshino Y, Chanock RM. Studies in volunteers with human rotaviruses. *Dev Biol Stand* 1983; 53: 209-18
12. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, Palombo E, Barnes G, Bishop R. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children *Lancet* 1998, Jun 20; 351 (9119): 1844-8

13. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol.* 2005, Jan-Feb;15(1):29-56
14. CDC. Proceedings of the Sixth International Rotavirus Symposium. *Rotavirus and Rotavirus Vaccines.* Mexiko. 2004
15. Borte, M. 2006, persönliche Mitteilung
16. Forster J, Frank HD, Henker H et al. RoMoD: eine prospektive nationale Multizenterstudie zur Bedeutung von Rotavirus-Erkrankungen in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilk* 1999, Suppl 2; S148
17. Poppe M, Ehlken B, Rohwedder A et al. Epidemiologie und Klinik von Rotavirus-Gastroenteritiden bei hospitalisierten Säuglingen und Kleinkindern in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilk* 2002; 1560:491-496
18. Ehlken, Labereau B, Karmaus W et al. Prospective population-based study on rotavirus disease in Germany. *Acta Paediatr* 2002, 91:769-775
19. Forster, J. Aktuelle Rotavirusimpfstoffe. *Monatsschr Kinderheilk* 2005, 153:831-837
20. Ihorst G, Forster J, Petersen G et al. Determination of a population size in an epidemiological study with children. *Methods Infect Med* 2004; 43:479-482
21. Rotavirusinfektionen. DGPI-Handbuch, Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Futuramed-Verlag, 4. Auflage 2003, S. 609-611
22. Thapar N, Sanderson IR. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *Lancet* 2004, Feb 21;363(9409):641-53
23. Verstraeten T, Wolleswinkel-van den Bosch JH, 23rd Meeting of ESPID, Valencia, Spain 2005
24. Vesikari, MD, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med* 2006: 354:23-33
25. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez R et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against severe Rotavirus Gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006: 354:11-22
26. Van Damme P. Rotavirus G-serotypes circulating in 7 European countries: results from REVEAL Study. Vortrag 7. Int. Rotavirus-Symposium, Lissabon 2006

Herausgeber

Deutsches Grünes Kreuz e.V.
■ im Kilian
Schuhmarkt 4
35037 Marburg
Telefon (0 64 21) 2 93-0
Fax (0 64 21) 2 93-1 70
www.dgk.de



4011073 09/06

SAP-Nr. 4011073
Stand 09/06