

Diplomarbeit

**Akute Gastroenteritis in der Pädiatrie: Konzept für  
eine klinische Studie zum Vergleich von zwei  
oralen Rehydrationspräparaten**

eingereicht von

**Julia Kerth**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde  
klinische Abteilung für Allgemeinpädiatrie**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Sebastian Bauchinger**

**Ao. Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Almuthe Hauer**

**OA Dr. med. univ. Jörg Jahnel**

April 2016

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 21.04.2016*

*Julia Kerth eh*

## Danksagungen

An allererster Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne die ich heute nicht da wäre, wo ich bin. Sie waren immer für mich da und waren mir emotional sowie auch finanziell das ganze Studium hindurch eine undenkbar große Hilfe. Danke Mama, Danke Papa!

Ein weiteres Dankeschön gebührt meinen Großeltern und meiner Urli, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich von Anfang an in meiner Ausbildung unterstützt haben.

Ich danke auch von ganzem Herzen Michael, der mich immer wieder motiviert und mich auch während der vielen Prüfungsphasen ertragen hat.

Danke an meinen Erstbetreuer Dr. med. univ. Sebastian Bauchinger für seine wunderbare Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit und für die viele Zeit und Geduld, die er in dieses Projekt investiert hat. Danke auch an die Zweitbetreuerin Frau Ao. Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Almuthe Hauer und an meinen Drittbetreuer OA Dr. med. Jörg Jahnle sowie an MSc. Evelyn Zöhrer, die alles rund um die Studienplanung koordiniert haben und mir mit hilfreichen Tipps zur Seite gestanden sind.

Herzlichen Dank außerdem an Frau MSc. nutr. med. Daniela Gmeindl-Tscherner und Mag.<sup>a</sup> Christine Neuper-Kowald von der Koordinationsstelle für klinische Studien der Medizinischen Universität Graz für die gute Zusammenarbeit bei der Studienplanung.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die akute Gastroenteritis (AG) ist eine häufige infektiöse Erkrankung im Kindesalter, die durch Erbrechen und Durchfälle zu einer Dehydratation führen kann. Wenn eine orale Rehydratation erfolglos ist, muss eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr durchgeführt werden, die meistens mit einem aufwändigen und kostspieligen stationären Aufenthalt verbunden ist. Neue Präparate sollen durch Verbesserung in Geschmack, Farbe, Aussehen und Geruch zu einem besseren Erfolg in der oralen Rehydratation führen. Die Kernaufgabe dieser Arbeit war zu klären, welche Form einer klinischen Studie notwendig wäre, um einen verbesserten Erfolg der neuen Präparate nachzuweisen. Schließlich wurde die Studie so weit ausgearbeitet, dass diese realisiert werden könnte.

**Material und Methoden:** Mit Unterstützung der Koordinationsstelle für klinische Studien wurde ein Konzept für eine klinische Studie erstellt, welche nach dem Arzneimittelgesetz ein älteres (Normolyt®) mit einem neueren (Lytomed®) oralen Rehydrationspräparat vergleicht. Es wurde nach gesetzlichen Vorgaben ein Studienplan entworfen und anschließend Erhebungsbogen (Case Report Form), PatientInnenfragebogen, Einwilligungsbogen (Informed Consent) für Kinder von 8 bis 13 Jahren und Elterninformation sowie Einwilligungsbogen für Kinder unter 8 Jahren erarbeitet.

**Ergebnisse:** Diese Arbeit kommt zum Ergebnis, dass eine randomisierte, einfach verblindete, aktiv-kontrollierte, monozentrische Pilotstudie für den Vergleich der beiden Rehydrationslösungen am besten geeignet wäre. Eingeschlossen müssten primär 60 Kindern mit AG zwischen 1 und 13 Jahren werden, anschließend müsste basierend auf diesen Pilotprojekt-Ergebnissen eine Fallzahlberechnung für die definitive Studie erfolgen. Die geplante Pilot-Studiendauer würde insgesamt 4 Wochen/30 Tage betragen, pro Kind mindestens 24 und maximal 72 Stunden.

**Konklusion:** Derzeit ist die Akzeptanz der oralen Rehydrationspräparate unzufriedenstellend, neuere Präparate versprechen bessere Ergebnisse, die in Form klinischer Studien bewiesen werden müssen. Wir konnten in dieser Arbeit eine

Vergleichs-Studie bis ins letzte Detail erarbeiten, die mit Hilfe einer finanziellen Unterstützung jederzeit durchgeführt werden könnte.

## Abstract

**Background:** Acute gastroenteritis (AG) is a frequent infectious disease in children, defined by looser or liquid stools and increased frequency of stools. It may be accompanied by vomiting and/or fever and can lead to serious dehydration. If oral rehydration is insufficient patients have to be treated with intravenous fluids, which is usually associated with expensive in-patient care. New products promise a better outcome due to improvements in taste, color, appearance and smell. The core task of this thesis was to clarify which kind of clinical trial would be best to prove the effectiveness of those products. Finally, the trial was prepared to the point that it could be carried out.

**Methods:** In cooperation with the coordination office for clinical trials a concept for a trial according to the Medicinal Products Act was prepared. In this trial an older product (Normolyt®) should be compared with a more recent one (Lytomed®). A study protocol was designed as well as a case report form, a patient-survey, an informed consent for children from 8 to 13 years and an information sheet plus an informed consent for parents of children below the age of 8 were developed.

**Results:** The result of this thesis is that a randomized, single-blind, active-controlled, monocentric pilot study would be best to compare the two different oral rehydration solutions. 60 children with AG between 1 and 13 years of age would have to be included in the pilot study. Based on the results of the pilot study the sample size for the final study would have to be calculated. The length of the pilot study would be 4 weeks/30 days with a duration of 24-72 hours per child.

**Conclusion:** To date, none of the routinely offered oral rehydration solutions is sufficiently accepted by pediatric patients. Newer products promise a better acceptance, but this has still to be proved in clinical trials. We succeeded in developing a comparative study, which might be carried out with financial support at any time.

# Inhaltsverzeichnis

|  |      |
|--|------|
| Danksagungen .....   | ii   |
| Zusammenfassung .....  | iii  |
| Abstract .....   | v    |
| Inhaltsverzeichnis .....   | vi   |
| Abbildungsverzeichnis .....  | viii |
| Tabellenverzeichnis .....  | ix   |
| Glossar und Abkürzungen .....  | x    |
| 1 Einleitung .....   | 1    |
| 1.1 Hintergrund .....  | 1    |
| 1.2 Gastroenteritis .....  | 1    |
| 1.2.1 Definition .....   | 1    |
| 1.2.2 Virale AG .....  | 2    |
| 1.2.3 Bakterielle AG .....   | 5    |
| 1.2.4 Andere Erreger .....   | 5    |
| 1.2.5 Komplikationen .....   | 5    |
| 1.2.6 Therapie .....   | 10   |
| 1.3 European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and<br>Nutrition (ESPGHAN)-Guidelines zur Rehydration ..... | 14   |
| 1.3.1 Orale Rehydration .....  | 14   |
| 1.3.2 Parenterale Rehydration .....  | 15   |
| 2 Material und Methoden .....  | 16   |
| 2.1 Studienziel .....  | 16   |
| 2.2 Planung einer Studie .....   | 16   |
| 3 Ergebnisse – Resultate .....   | 19   |
| 3.1 Rekrutierung und Zeitplan .....  | 19   |
| 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....   | 20   |
| 3.2 Studiendesign .....  | 20   |
| 3.3 Zielparameter .....  | 21   |
| 3.4 Hypothesen .....   | 21   |
| 3.5 Medizinisches Screening .....  | 21   |
| 3.5.1 Klinische Anamnese und Untersuchung .....  | 21   |
| 3.5.2 Laborparameter .....   | 22   |
| 3.6 Prüfmedikation .....   | 22   |

|       |                                  |    |
|-------|----------------------------------|----|
| 3.6.1 | Gruppe 1 - Normolyt®             | 22 |
| 3.6.2 | Gruppe 2 – Lytomed®              | 23 |
| 3.7   | Studienablauf                    | 23 |
| 3.8   | Unerwünschte Ereignisse          | 24 |
| 3.9   | Vorzeitiger Abbruch              | 25 |
| 4     | Diskussion                       | 26 |
| 5     | Literaturverzeichnis             | 29 |
|       | Anhang – PatientInnen-Fragebogen | 39 |
|       | Anhang – Case Report Form        | 40 |
|       | Anhang – Projektplan             | 57 |

## **Abbildungsverzeichnis**

|  |   |
|--|---|
| Abbildung 1: Impfkalender.....   | 4 |
| Abbildung 2a-c: Halonierte Augen, Anheben einer Hautfalte und verzögertes<br>Zurücksinken der Hautfalte bei signifikanter Dehydrierung ..... | 6 |

## **Tabellenverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: WHO Scale .....                    | 7  |
| Tabelle 2: Gorelick Scale.....                | 8  |
| Tabelle 3: Clinical Dehydration Scale .....   | 9  |
| Tabelle 4: Orale Rehydrationslösungen .....   | 13 |
| Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien ..... | 20 |
| Tabelle 6: Ablauf der einzelnen Visiten ..... | 24 |

## Glossar und Abkürzungen

|             |  |
|-------------|--|
| AE          | Adverse Event  |
| AG          | Akute Gastroenteritis  |
| AMG         | Arzneimittelgesetz   |
| AGES        | Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit            |
| BE          | Base Excess  |
| BW $\Delta$ | Änderung des Körpergewichts  |
| CDS         | Clinical Dehydration Scale   |
| Cl          | Chlorid  |
| CRF         | Case Report Form   |
| CRP         | C-reaktives Protein  |
| E. coli     | Escherichia coli   |
| EAEC        | enteroaggregative E. coli  |
| EHEC        | enterohämorrhagische E. coli   |
| EIEC        | enteroinvasive E. coli   |
| EPEC        | enteropathogene E. coli  |
| ETEC        | enterotoxische E. coli   |
| ESPGHAN     | European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition |
| ESPID       | European Society for Paediatric Infectious Diseases                        |
| EU          | Europäische Union  |
| g           | Gramm  |
| ggf.        | gegebenenfalls   |
| h           | Stunde   |
| HUS         | hämolytisch-urämisches Syndrom   |
| K           | Kalium   |
| kg          | Kilogramm  |
| L           | Liter  |
| LGG         | Lactobacillus GG   |
| mEq         | milliequivalents   |
| mg          | Milligramm   |
| ml          | Milliliter   |

|                |                                   |
|----------------|-----------------------------------|
| mmol           | Millimol                          |
| Na             | Natrium                           |
| NaCl           | Natriumchlorid                    |
| NSAR           | Nichtsteroidale Antirheumatika    |
| OG             | Obergeschoss                      |
| ORS            | orale Rehydrationslösung          |
| ORT            | orale Rehydrations therapie       |
| PCR            | polymerase chain reaction         |
| Rekap-Zeit     | Rekapillarierungszeit             |
| RL             | Ringer-Lactat                     |
| RV1            | monovalenter Rotavirus-Impfstoff  |
| RV5            | pentavalenter Rotavirus-Impfstoff |
| RV-GE          | Rotavirus-Gastroenteritis         |
| SAE            | Serious Adverse Event             |
| spp.           | species pluralis                  |
| STEC           | Shigatoxin-produzierende E. coli  |
| Säure-Basen-HH | Säure-Basen-Haushalt              |
| WHO            | World Health Organisation         |

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Die akute Gastroenteritis (AG) ist mit durchschnittlich 0,5-1,9 Episoden pro Jahr bei Kindern unter drei Jahren in Europa eine häufige infektiöse Erkrankung, die mit Durchfall (Verminderung der Stuhlkonsistenz und/oder erhöhte Stuhlfrequenz), sowie nicht obligat Erbrechen und/oder Fieber einhergehen kann (2-4). Die häufigsten Erreger sind in den Industrienationen Viren und seltener Bakterien (2). In Entwicklungsländern kommen auch Protozoen und Helminthen als Erreger vor, in unseren Breiten stellen sie eher die Ausnahme dar (5, 6). Durch Erbrechen und Durchfall kann es zu einem erheblichen Flüssigkeits- und Elektrolytverlust kommen, dem durch ausreichende Rehydrierung entgegengewirkt werden muss, da die ausgeprägte Dehydratation zum Tode führen kann (2, 7). Jedoch stellt die Therapie der AG mit oralen Rehydrationslösungen aufgrund der Trink-Verweigerung der Kinder eine besondere Herausforderung dar. Ein erheblicher Teil der PatientInnen toleriert die Lösungen aus Mangel an Alternativen bezüglich Geschmack und/oder Aussehen nicht und muss deshalb stationär zur parenteralen Rehydration aufgenommen werden. Dieser Umstand stellt einen nicht zu vernachlässigenden sozioökonomischen Faktor dar, könnten doch viele stationäre Aufnahmen durch das Anbieten von gut akzeptierten Rehydrationslösungen vermieden werden.

Die Idee dieser Arbeit war es, unter stationären Bedingungen zu eruieren, inwiefern sich verschiedene Parameter wie Geschmack, Farbe, Aussehen und Geruch auf die Akzeptanz einer angebotenen Rehydrationslösung auswirken und somit die Adhärenz verbessern. Als direkte Folge könnten die Fallzahlen für stationäre Behandlung aufgrund einer AG gesenkt werden. Zu einem ähnlichen Thema gibt es nur eine rezente Studie (8).

## 1.2 Gastroenteritis

### 1.2.1 Definition

Die AG ist eine infektiös bedingte Entzündung der Schleimhäute des Gastrointestinaltrakts (2). Per definitionem liegt eine AG dann vor, wenn die Stuhlkonsistenz vermindert (weich oder flüssig) und/oder die Stuhlfrequenz erhöht

(>3 Mal binnen 24 Stunden) ist; sie kann auch mit Fieber und/oder Erbrechen einhergehen (9). Die häufigsten Symptome sind Durchfall, Übelkeit und Erbrechen sowie Fieber (2, 3). Weitere mögliche Symptome sind Bauchschmerzen und Bauchkrämpfe, seltener auch schleimige oder blutige Durchfälle (10).

## **1.2.2 Virale AG**

Die AG wird vor allem im Kindesalter am häufigsten von Viren ausgelöst. Unter den Viren sind Rotavirus (56%), Adenovirus (23%) und Norovirus (16%) am meisten verbreitet. Weitere virale Erreger sind Sapovirus und Astrovirus (10). Das Erregerspektrum ist saisonal unterschiedlich und, da die Viren hoch infektiös sind, auch von möglichen Infektionen im Umfeld beeinflusst (11, 12). Die Viren werden über Stuhl oder Erbrochenes ausgeschieden und dadurch auch verbreitet: die Infektion mit Viren kann von Person zu Person, über Lebensmittel oder auch über die Umwelt (einerseits als Aerosol und andererseits über kontaminierte Gegenstände) erfolgen (13). Virale Gastroenteritiden (vor allem durch Noro- oder Rotavirus bedingt) breiten sich also dort sehr schnell aus, wo viele (oft auch immunschwache) Personen zusammen kommen: in Krankenhäusern, in Kinderkrippen, in Kindergärten, in Schulen oder in Altenheimen (12-16). Die Viren überleben verhältnismäßig lange Zeit auf kontaminierten Oberflächen, die Überlebensdauer ist dabei unter anderem abhängig von der Menge an Mikroben, der Oberflächenreinigung, der Häufigkeit der Berührungen, der Temperatur und dem Virusstamm. Rotavirus und Astrovirus können auf Oberflächen etwa für zwei Monate oder länger infektiös bleiben (17). Viren haften auch an der Hautoberfläche, weshalb die ausreichende Verwendung von Händedesinfektionsmitteln zur Prävention unerlässlich ist (15).

### **1.2.2.1 Norovirus**

Norovirus ist einer der führenden Erreger von Gastroenteritiden in allen Altersklassen (18, 19). Eine Infektion dauert je nach Immunlage zwei bis vier Tage und präsentiert sich hauptsächlich mit Durchfall und/oder Erbrechen und/oder Fieber, es können allerdings auch asymptomatische Infektionen vorkommen (19, 20). Die Übertragung von Noroviren erfolgt deutlich häufiger von Person zu Person, als über kontaminierte Lebensmittel oder Trinkwasser (21). Durch die Entwicklung

und Zulassung der Rotaimpfungen vor einigen Jahren nimmt die Bedeutung von Norovirus nun immer mehr zu. Eine Norovirusimpfung ist in Entwicklung, aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht verfügbar (18). Es ist auch von Relevanz für die Entwicklung eines Impfstoffes, dass es verschiedene Subtypen gibt, wobei der Subtyp GII.4 in Europa und auch weltweit am häufigsten vorkommt (10, 22-27). Auch nach durchgemachter Norovirusinfektion ist eine Reinfektion mit anderen Subtypen jederzeit möglich (22). Innerhalb der EU sind pro Jahr bis zu 5,7 Millionen Kinder unter fünf Jahren von Norovirus-Infektionen betroffen, was zu rund 800.000 Arztbesuchen und 53.000 stationären Aufnahmen führt. Mit einer entsprechenden Impfung kann abgesehen vom Benefit für die PatientInnen auch der sozioökonomische Faktor (entsprechend weniger Arztbesuche und Hospitalisierungen) positiv beeinflusst werden (18). Die Therapie ist rein symptomatisch, eine antivirale Therapie wird nicht durchgeführt (28).

### **1.2.2.2 Rotavirus**

Global gesehen sind Rotaviren die häufigste Ursache für AG mit einer Mortalität von über 86% in einkommensschwachen Ländern (29). Rotaviren sind gemeinsam mit Noroviren für etwa 40% der AG während der Wintermonate bei Kindern unter fünf Jahren verantwortlich, bei Kindern zwischen null und drei Jahren sind Infektionen mit Rotaviren während der Sommermonate noch häufiger (56,7%) (11, 30). Die dominierenden Genotypen variieren über die Jahre von Land zu Land, am häufigsten vorkommende Serotypen in Österreich sind G1P[8] mit 84%, G4P[8] mit 9% und G3P[8] mit 2% (30).

Aufgrund der Häufigkeit von Rotavirusinfektionen bei Kleinkindern sind seit 2006 Rotavirus-Impfstoffe auf dem Markt und seit 2009 wird auch von Seiten der World Health Organisation (WHO) die Impfung von Kindern gegen Rotavirus-Gastroenteritis weltweit empfohlen (31). Derzeit sind zwei verschiedene Impfstoffe zugelassen: ein monovalenter Impfstoff (Rotarix®) und ein pentavalenter Impfstoff (RotaTeq®). Der monovalente Impfstoff wird in zwei und der pentavalente in drei oralen Dosen verabreicht. RotaTeq® ist wirksam gegen die fünf häufigsten Rotavirus-Stämme in Europa (G1-G4, G9), Rotarix® schützt nur vor dem Stamm

G1P[8] (32, 33). Ein dritter Impfstoff, Lanzhou lamb rotavirus vaccine, benötigt nur eine orale Gabe, wird aber nur in China verwendet (29, 34).

Den größten Nutzen von RV1 und RV5 sieht man in Entwicklungsländern, wo die Sterberate durch RV-GE deutlich gesenkt werden konnte (29, 34). Die Impfung senkt nachgewiesen den Schweregrad von RV-GE bei Kleinkindern, reduziert auch signifikant die Häufigkeit von AG anderer Ätiologie und ist nicht mit einem erhöhten Risiko für Invaginationen assoziiert (33). Die Implementierung der Impfstoffe in den österreichischen Impfplan (siehe Abbildung 1) erfolgte im August 2007, ein Jahr später (2008) waren bereits bis zu 87% der Zielgruppe geimpft. Laut Daten aus dem Jahr 2011, zwei Jahre nach dem Start der oralen Rotavirus-Impfung im Zuge des österreichischen Gratskinderimpfprogramms, sanken die Rotavirus-assoziierten Krankenhausaufenthalte nicht nur bei geimpften Kindern, sondern auch bei Kindern, die zu jung für die Impfung waren, sowie jenen, die zu diesem Zeitpunkt schon zu alt waren, um die Gratisimpfung zu erhalten. Man sieht also deutlich den Effekt der Herdimmunität, der besonders für jene Kinder, die aus diversen Gründen nicht geimpft werden können, immens wichtig ist (31). Würde die Rotavirus-Impfung im Routine-Impfprogramm aller Länder weltweit eingeführt werden, könnten jährlich bis zu 170.000 Todesfälle vermieden werden (29).

| Alter→<br>↓Impfung  | 1. Lebensjahr  |                          |                          |          |   |   | 2. Lebensjahr |
|---|--|--------------------------|--------------------------|----------|---|---|---------------|
|   | 7. Woche   | 3. Monat                 | 5. Monat                 | 6. Monat | 11. Monat                                 | 12. Monat   |               |
| <b>Rotavirus (RV)</b>   | RV<br>2 bzw. 3 Teilimpfungen in Abhängigkeit vom verwendeten Impfstoff, Abstand mind. 4 Wochen |                          |                          |          |   |   |               |
| <b>Diphtherie (DIP)<br/>Tetanus (TET)<br/>Pertussis (PEA)<br/>Poliomyelitis (IPV)<br/>Haemophilus infl. B (HiB)<br/>Hepatitis B (HBV)</b> |  | 1.<br>6-fach-<br>Impfung | 2.<br>6-fach-<br>Impfung |          |   | 3.<br>6-fach-Impfung<br>frühestens<br>6 Monate nach<br>2. Teilimpfung |               |
| <b>Pneumokokken (PNC)</b>   |  | 1.<br>PNC                | 2.<br>PNC                |          |   | 3.<br>PNC<br>frühestens<br>6 Monate nach<br>2. Teilimpfung            |               |
| <b>Mumps<br/>Masern (MMR)<br/>Röteln</b>  |  |                          |                          |          | MMR<br>2 Impfungen Abstand mind. 4 Wochen |   |               |

**Abbildung 1: Impfkalendar des kostenfreien Kinderimpfprogramms für Säuglinge und Kleinkinder in Österreich (1)**

### **1.2.3 Bakterielle AG**

Bakterielle Erreger der AG in Mitteleuropa sind *Campylobacter jejuni*, enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC), *Shigella*, *Salmonella enteritidis*, Shigatoxinproduzierende *Escherichia coli* (STEC), enteropathogene *Escherichia coli* (EPEC) und enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC). Generell ist aber zu sagen, dass Bakterien als Ätiologie bei AG im Kindesalter deutlich seltener vorkommen als Viren (10). Bakterielle Gastroenteritiden kommen häufiger als Reise-assoziierte Erkrankungen vor, da die Infektion mit verschiedenen Bakterien mittels Leitungswasser oder Lebensmitteln in fernen Ländern keine Seltenheit ist (35-37). In den Tropen (Papua-Neuguinea) sind die häufigsten bakteriellen Erreger von wässriger Diarrhoe bei Kindern unter fünf Jahren *Shigella* spp (26,6%), ETEC (11,1%), EPEC (8,5%) und *Campylobacter* spp (4,0%) (38). Besonders bei blutigen Stühlen ist eher an eine bakterielle oder parasitäre als an eine virale Ursache zu denken (35). Die Diagnostik der bakteriellen Gastroenteritis beruht auf molekularer Erregerdiagnostik (PCR) oder einer Stuhlkultur (10).

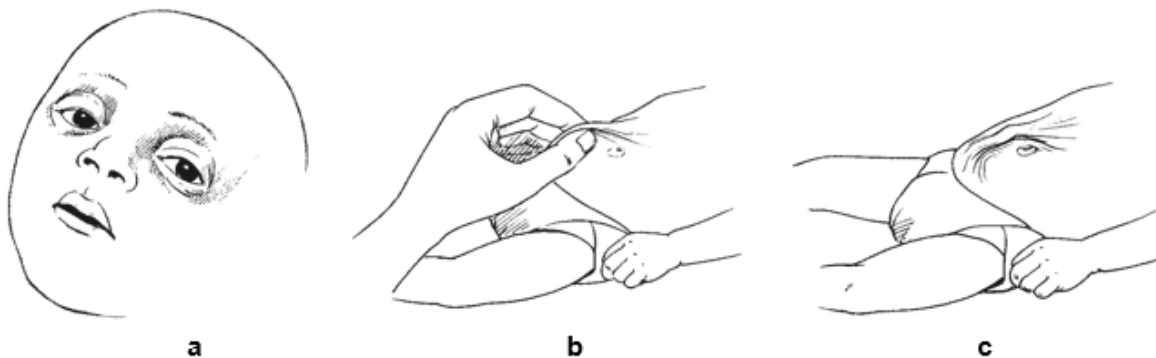
### **1.2.4 Andere Erreger**

Parasitäre Erreger als Ursache der AG sind in asiatischen Ländern mit 9,1% weiter verbreitet als mit 5,3% in Österreich (5, 6). Verhältnismäßig häufige parasitäre Erreger sind *Giardia lamblia* (4,1%), *Cryptosporidium* (0,1%) und *Entamoeba histolytica* (0,1%) (6). Unter den Erregern in Österreich wurden *Giardia duodenalis* und *Cryptosporidium parvum* mit jeweils 2,7% gefunden (5). Parasiten verursachen in erster Linie Durchfall, der auch blutig sein kann. Die Häufigkeit dieser Infektionen hat sich mittlerweile durch besseren Hygienestandard, steigende Gesundheitsversorgung und zunehmende Information der Bevölkerung verringert (6, 39). Die meisten Infektionen mit *Cryptosporidien* sind bei Immunkompetenten selbstlimitierend, können aber vor allem bei immunsupprimierten PatientInnen auch fatal verlaufen und entsprechendes therapeutisches Eingreifen benötigen (40).

### **1.2.5 Komplikationen**

Die gefürchtetste Komplikation der AG im Kindesalter ist die Dehydratation, welche durch die Kombination aus Diarrhoe, Erbrechen und unzureichender Flüssigkeits-

und Elektrolytzufuhr zustande kommen kann. Die Unterschätzung der Dehydration sowie die inadäquate oder fehlende Rehydration können Azidose, Elektrolytstörungen, akute prärenale Niereninsuffizienz und weiter auch den Tod zur Folge haben (41). Dehydration ist für eine Vielzahl an Todesfällen in einkommensschwachen Ländern verantwortlich, und auch in hoch entwickelten Ländern müssen viele der erkrankten Kinder aufgrund der drohenden Dehydration stationär aufgenommen werden (2, 42). Laut WHO Guidelines gelten Unruhe oder Reizbarkeit, Lethargie oder ein veränderter Bewusstseinszustand, eingesunkene (halonierte) Augen (siehe Abbildung 2a), stehende Hautfalten (siehe Abbildung 2b-c), vermehrter Durst oder fehlendes Trinken als klinische Zeichen der Dehydration (43).



**Abbildung 2a-c: a Halonierte Augen; b Anheben einer Hautfalte am Stamm; c Verzögertes Zurücksinken der Hautfalte bei signifikanter Dehydrierung (43)**

Der Hydrierungszustand soll laut WHO Guidelines in massive, milde und keine Dehydrierung eingeteilt und dementsprechend behandelt werden (43).

| <b>KLASSIFIKATION</b>       | <b>SYMPTOME</b>   |
|-----------------------------|---|
| <b>MASSIVE DEHYDRIERUNG</b> | <p>≥2 der folgenden Symptome oder Zeichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lethargie oder veränderter Bewusstseinszustand</li> <li>• Eingesunkene Augen</li> <li>• Trinkt wenig oder ist nicht fähig zu trinken</li> <li>• Stehende Hautfalte ≥2 Sekunden</li> </ul> |
| <b>MILDE DEHYDRIERUNG</b>   | <p>≥2 der folgenden Symptome oder Zeichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unruhe oder Reizbarkeit</li> <li>• Eingesunkene Augen</li> <li>• Vermehrter Durst</li> <li>• Hautfalte senkt sich langsamer</li> </ul>  |
| <b>KEINE DEHYDRIERUNG</b>   | Zu wenig Symptome um es als milde oder massive Dehydrierung zu klassifizieren   |

**Tabelle 1: WHO Scale (41, 43)**

Neben der WHO-Klassifikation gibt es noch zwei weitere häufig verwendete Klassifikationstools zur klinischen Beurteilung der Dehydrierung: die „Gorelick Scale“ und die „Clinical Dehydration Scale“. Die Gorelick Scale kann zusätzlich noch in die 4-Punkte-Scale (siehe kursive Charakteristika in Tabelle 2) und die 10-Punkte-Scale unterteilt werden (alle Charakteristika in Tabelle 2). Die 4-Punkte-Scale beurteilt nur die wichtigsten klinischen Zeichen im Rahmen der physikalischen Untersuchung (Gesamterscheinung, Rekap-Zeit, Tränen, Schleimhäute), die 10-Punkte-Scale bezieht hingegen auch andere Messwerte mit ein. WHO Scale sowie auch Gorelick Scale sind für Kinder im Alter von einem Monat bis fünf Jahre geeignet, während die CDS nur für Kinder von einem Monat bis drei Jahren verwendet werden soll (41).

| <b>CHARAKTERISTIK</b>   | <b>KEINE ODER<br/>MINIMALE<br/>DEHYDRIERUNG</b> | <b>MODERATE BIS<br/>SCHWERWIEGENDE<br/>DEHYDRIERUNG</b> |
|---|---|---|
| <b>GESAMTERSCHEINUNG</b>  | <i>Wach</i>                                     | <i>Unruhig, lethargisch,<br/>bewusstlos</i>             |
| <b>REKAP-ZEIT</b>   | <i>Normal</i>                                   | <i>Verlängert</i>                                       |
| <b>TRÄNEN</b>   | <i>Vorhanden</i>                                | <i>Fehlend</i>  |
| <b>SCHLEIMHÄUTE</b>   | <i>Feucht</i>                                   | <i>Trocken</i>  |
| <b>AUGEN</b>  | Normal  | Eingesunken   |
| <b>ATMUNG</b>   | Vorhanden                                       | Tief und schnell  |
| <b>PULSQUALITÄT</b>   | Normal  | Schwach oder nicht<br>tastbar                           |
| <b>HAUTELASTIZITÄT</b>  | Sofortiges Zurücksinken                         | Verzögertes<br>Zurücksinken $\geq 2$<br>Sekunden        |
| <b>HERZFREQUENZ</b>   | Normal  | Tachykardie   |
| <b>URINAUSSCHIEDUNG</b>   | Normal  | Vermindert  |
| <b>4-PUNKTE-SCALE:</b> $\geq 2$ klinische Zeichen $\geq 5\%$ BW $\Delta$<br>$\geq 3$ klinische Zeichen $\geq 10\%$ BW $\Delta$  |   |   |
| <b>10-PUNKTE-SCALE:</b> $\geq 3$ klinische Zeichen $\geq 5\%$ BW $\Delta$<br>$\geq 7$ klinische Zeichen $\geq 10\%$ BW $\Delta$ |   |   |

**Tabelle 2: Gorelick Scale (41)**

| CHARAKTERISTIK          | 0                                   | 1  | 2  |
|-------------------------|-------------------------------------|--|--|
| <b>GESAMTERSCHENUNG</b> | Normal                              | Durstig, unruhig<br>oder<br>lethargisch,<br>aber bei<br>Berührung<br>irritabel | Schläfrig,<br>schlaff, kalt,<br>schweißig<br>und/oder<br>komatös |
| <b>AUGEN</b>            | Normal                              | Leicht<br>eingesunken  | Stark<br>eingesunken   |
| <b>SCHLEIMHÄUTE</b>     | Feucht                              | "Klebrig"  | Trocken  |
| <b>TRÄNEN</b>           | Vorhanden                           | Vermindert   | Fehlend  |
| <b>0:</b>               | keine Dehydrierung <3%              |  |  |
| <b>1-4:</b>             | milde Dehydrierung $\geq 3\%$ x <6% |  |  |
| <b>5-8:</b>             | moderate Dehydrierung $\geq 6\%$    |  |  |

**Tabelle 3: Clinical Dehydration Scale (41)**

Alle drei Skalen verwenden annähernd die gleichen Symptome/Zeichen, arbeiten aber mit verschiedenen Systemen. Die WHO Skala klassifiziert durch Gruppierung des Schweregrades der Symptome, die CDS arbeitet mit einem Punktesystem und die Gorelick Scale verwendet ein binäres System zur Klassifikation in *Keine oder minimale Dehydrierung* und *Moderate bis schwerwiegende Dehydrierung*, der Schweregrad wird durch die Anzahl der vorhandenen Symptome/Zeichen bestimmt (41). Auch wenn alle drei Skalen einfach anzuwenden sind, ist das Outcome bei der Anwendung durch unerfahrene ÄrztInnen und Krankenschwestern/Krankenpfleger in Entwicklungsländern verglichen mit dem Goldstandard, Gewichtsänderung durch Rehydratation, unzureichend zur Einschätzung des Hydrationsstatus (41).

Neben der klinischen Einschätzung gibt es auch eine Reihe biochemischer Parameter zur Beurteilung des Hydrationszustands. Serum-Bikarbonat und „Base Excess“ sinken signifikant mit zunehmender Dehydratation und sind deshalb gute und oft verwendete Marker. Serum-Harnstoff und Kreatinin zeigen hingegen nur bei bereits massiver Dehydratation eine gute Spezifität (44). Abhängig vom

Natriumverlust unterscheidet man eine isonatriäme (70%), hyponatriäme (10%) und hypernatriäme (20%) Dehydration (45). Ähnlich dem Natriumverlust kann auch der Kaliumverlust variieren: 26,47% der PatientInnen zeigen eine Hypokaliämie, 64,70% eine Normokaliämie und 8,82% eine Hyperkaliämie. Aufgrund dieser potentiellen Elektrolytentgleisungen müssen die Serumelektrolyte kontrolliert und dementsprechend ausgeglichen werden (46). Auch der Blutzucker kann differieren - es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen Natrium- und Blutzuckergehalt bei manifester metabolischer Azidose (47).

Eine weitere Folge der Dehydration ist das Risiko einer Nierenschädigung, welches vom Schweregrad der Dehydration sowie auch vom Alter der PatientInnen abhängig ist (48). Durch die Gabe von Ibuprofen an dehydrierte Kinder steigt das Risiko für eine akute Nierenschädigung auf das Doppelte an, die Medikation mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) sollte bei akuter Gastroenteritis mit potentieller Dehydration also vermieden werden (49).

## **1.2.6 Therapie**

Die Therapie der AG wird bei unkompliziertem Verlauf rein symptomatisch und erregerunabhängig durchgeführt, weshalb auch mikrobiologische Untersuchungen zur Erregerdiagnostik in der Regel nicht notwendig sind. Den wichtigsten Pfeiler in der Therapie der AG stellt die Rehydratation dar. In erster Linie soll oral rehydriert werden, nur wenn dies nicht ausreichend ist, soll auf intravenöse Rehydratation umgestiegen werden (50).

### **1.2.6.1 Pharmakologische Therapie**

Die AG ist bei immunkompetenten Kindern normalerweise selbstlimitierend, weshalb auch der Einsatz von Antiinfektiva und Antibiotika nicht indiziert ist. Die Ausnahmen und somit Indikationen für eine antibiotische Therapie stellen schwere Verläufe mit Infektionen mit *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., ETEC, *Vibrio cholerae* und *Clostridium difficile* dar. Auch antiparasitäre Therapien sind bei ansonsten gesunden Kindern außer bei Amöbiasis und schweren Fällen von Giardiasis nicht notwendig. Eine antivirale Therapie wird generell nicht durchgeführt (50).

Die Gabe von Ondansetron könnte bei Erbrechen durch AG effektiv sein, wird aber nicht dezidiert empfohlen. Andere Antiemetika oder Wirkstoffe mit antiemetischem Nebenwirkungsspektrum wie Metoclopramid, Dexamethason, Dimenhydrinat oder Granisetron sind nicht indiziert (50). In gewissen Fällen ist es sinnvoll, den PatientInnen mittels Ondansetron die Übelkeit zu nehmen, damit die orale Rehydratationstherapie (ORT) besser toleriert wird (51).

Zur symptomatischen Behandlung der Diarrhoe können absorbierende Medikamente wie Diosmectite oder LGG oder eine Kombination von beiden in Betracht gezogen werden. Die Gabe eines Antimotiliums wie Loperamid wird nicht empfohlen, da sie durch die fehlende Excorporation von Keimen und/oder Toxinen zu Komplikationen wie Sepsis, hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS), toxischem Megacolon und in weiterer Folge zum Tod führen kann (50, 52). HUS kommt häufig in Zusammenhang mit gastrointestinalen Infektionen mit STEC (EHEC) vor und ist eine der führenden Ursachen für akutes Nierenversagen bei Kindern (53). Die antisekretorische Therapie mit Racecadotril kann angedacht werden, die Gabe von Zink ist derzeit nur bei vorhandenem Zinkdefizit empfohlen (50). Es wurde jedoch gezeigt, dass Zink bei PatientInnen in hoch entwickelten Ländern ohne Zinkdefizit sowohl die Häufigkeit als auch den Schweregrad der Diarrhoe senkt (54).

Die Gabe von Probiotika kann die Dauer und Intensität der Symptome einer AG reduzieren, daher können *Lactobacillus rhamnosus* GG und *Saccharomyces boulardii* in Kombination mit ORT gegeben werden (55). Mikronährstoffe wie Folsäure, Präbiotika, Synbiotika und Gelatinetannat werden nicht empfohlen (50).

### **1.2.6.2 Ernährung**

Ernährung ist neben der ORT ein wichtiger therapeutischer Ansatz bei der AG. Kinder sollen so bald wie möglich wieder altersgerecht und wie gewohnt ernährt werden (50). Man sollte den Kindern immer wieder Nahrung anbieten und sie alle 2-3 Stunden zum Essen kleiner Portionen anregen. Die angebotene Nahrung sollte ihnen gut schmecken, leicht zu essen (weich oder flüssig), und auch leicht

verdaubar sowie energie- und nährstoffreich sein (43). Je früher Kinder wieder normal essen, desto mehr Nährstoffe werden zugeführt, desto schneller regenerieren sich die Enterozyten und desto weniger Gewicht wird verloren. Kinder, die noch gestillt werden, sollten parallel zur Rehydratation auch weiterhin regelmäßig gestillt werden, eine Verdünnung oder Veränderung der Milch ist nicht notwendig (50). Es gibt Studien, dass laktosefreie Nahrung verglichen mit laktosehaltiger Nahrung die Dauer der Diarrhoe bei hospitalisierten Kindern verkürzt (56). Bei ambulanten PatientInnen wird aber dennoch nicht empfohlen, auf laktosefreie Nahrung umzusteigen. Es bestehen keine Empfehlungen zu bestimmten Diäten, jedoch sollen Getränke mit hohem Zuckergehalt (hyperosmolar) vermieden werden (50).

### **1.2.6.3 Rehydratation**

Wie bereits erwähnt ist die Rehydratation der wichtigste und effektivste Therapieansatz für die Behandlung der AG. In erster Linie ist bei milder bis moderater Dehydratation die orale Rehydratation zu wählen. Falls die ORT nicht wirksam ist, ist die enterale Rehydratation über eine Nasogastralsonde anzustreben und erst als letzte Therapieoption oder bei bereits massiver Dehydratation ist die parenterale Rehydratation zu wählen (50, 57). Orale Rehydratation ist bei moderat dehydrierten Kindern gleich effektiv wie parenterale Rehydratation, die ORT kann schneller begonnen werden und erspart dem Kind eine invasive Methode und die damit verbundenen Risiken (57-59).

In Österreich sind verschiedene Elektrolytfertigmischungen mit geringfügig differierenden Elektrolytzusammensetzungen zur oralen Rehydratation erhältlich.

| LÖSUNG               | INHALTSSTOFFE (MMOL/L) |               |               |                |                      |
|----------------------|------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------------|
|                      | <i>Natrium</i>         | <i>Kalium</i> | <i>Citrat</i> | <i>Chlorid</i> | <i>Glukose (g/L)</i> |
| <b>LYTOMED®</b>      | 50                     | 20            | 10,9          | 41             | 15,5                 |
| <b>NORMOLYT®</b>     | 60                     | 20            | 10            | 50             | 20                   |
| <b>HIPP ORS 200®</b> | 55                     | 25            | 7             | 40             | 12                   |
| <b>WHO ORS</b>       | 75                     | 20            | 10            | 65             | 13,5                 |
| <b>ESPGHAN ORS</b>   | 60                     | 20            | 10            | 60             | 13,3-20,0            |

**Tabelle 4: Orale Rehydrationslösungen (4, 60-63)**

Es ist derzeit noch nicht vollständig geklärt, ob die Modifikation der oralen Rehydrationslösungen als sinnvoll zu erachten ist. Die Modifikation mit Bienenhonig, welcher antiinflammatorisch und antimikrobiell wirken soll, konnte nachgewiesen die Frequenz von Stuhlgang und Erbrechen reduzieren sowie die Genesungszeit beschleunigen (64). Honig sollte allerdings Kindern unter einem Jahr nicht verabreicht werden (65). Die Zugabe von Apfelgeschmack zur WHO ORS zeigte weder Vor- noch Nachteile, auch die Menge der ORS Aufnahme wurde durch den Apfelgeschmack nicht verändert (66). Bei der Gabe eines Zink-hältigen, hypotonen Rehydrationsgels konnten eine gesteigerte Aufnahme, weniger Verweigerungen der ORS und ein positiver Effekt auf Schweregrad und Dauer der Diarrhoe erzielt werden (8). In einer Studie mit Mäusen konnte die protektive Wirkung von in Blaubeeren enthaltenen Anthocyaniden bei entzündlichen Darmerkrankungen nachgewiesen werden (67). Es bedarf allerdings noch weiterer Forschung, inwiefern dieser Effekt auf Kinder mit AG umgelegt werden kann.

Die parenterale Gabe von Rehydrationslösungen trägt alle Standardrisiken der intravenösen Therapie (Fehlpunktion, Infektionen, chemische Thrombophlebitis, Schädigung des Gewebes durch Paravasat sowie mechanische Dysfunktion) und zeigt kein besseres Outcome als die ORT, soll also nicht standardmäßig statt der ORT angewandt werden (57, 58, 68). Wenn die intravenöse Rehydratation indiziert

ist, soll sie zur Vermeidung einer Hyponatriämie mit isotonen und nicht mit hypotonen Infusionslösungen erfolgen (69, 70).

### ***1.3 European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)-Guidelines zur Rehydration***

Im Jahr 2008 veröffentlichte die ESPGHAN gemeinsam mit der European Society of Pediatric Infectious Diseases evidenz-basierte Guidelines für das Management der AG bei Kindern. Anschließend wurden fünf Jahre lang Erfahrungen gesammelt und im Jahr 2014 folgte ein Update (9, 50).

#### **1.3.1 Orale Rehydration**

Die orale Rehydration ist die first-line-Therapie der AG bei Kindern. Wenn die ORT nicht möglich sein sollte, ist die Rehydration über eine nasogastrale Sonde gleich effektiv, wenn nicht sogar effektiver als die parenterale Rehydration. Beide Varianten der Rehydration über eine nasogastrale Sonde, die rasche (40-50 mL/kg binnen 3-6 Stunden) und die Standard-Rehydration (über 24 Stunden), sind gleich wirksam. Alle Kinder, denen eine ORT verabreicht werden kann, sollen keine intravenöse Rehydrationstherapie bekommen. Die orale Rehydration ist mit weniger unerwünschten Zwischenfällen sowie einer Verkürzung des notwendigen Krankenhausaufenthalts vergesellschaftet. Zur ORT sollen in der Osmolarität reduzierte/hypotone Lösungen verwendet werden, die ESPGHAN empfiehlt einen Natrium-Gehalt von 50-60 mmol/L während die WHO 75mmol/L als zielführend ansieht. Der Natriumgehalt der WHO-Lösung wurde bereits von zuerst 90mmol/L auf nun 75mmol/L gesenkt. Ursache für den verhältnismäßig höheren Natrium-Gehalt der WHO Lösung ist, dass die WHO-Lösung weltweit empfohlen wird, also auch für ein anderes Erregerspektrum (z.B. Cholera) und somit auch einen anderen Krankheitsverlauf als in Europa. Orale Rehydrationslösungen mit reduzierter Osmolarität sind effektiver als unverdünnte Lösungen, sie verringern Stuhlfrequenz, Erbrechen und Indikationsrate zur parenteralen Rehydrationstherapie. Es gibt derzeit wenig Evidenz, dass die Modifikation der oralen Rehydrationslösung mit Zink, Präbiotika, Glukosepolymere, L-Isoleucin oder Honig einen deutlichen Benefit

zeigt. Es gibt bisher auch nur wenige Ergebnisse, die zeigen, dass orale Rehydrationslösungen mit Fruchtgeschmack besser toleriert werden als die Standardlösungen (4, 50).

### **1.3.2 Parenterale Rehydration**

Parenterale Rehydration ist erst als dritte und letzte Option der Rehydration empfohlen. Nur bei Schock, Dehydration mit Bewusstseinsstörung oder schwerer Azidose, Verschlechterung oder fehlender Besserung des Hydrierungsstatus trotz enteraler Rehydration, persistierendem Erbrechen, ausgeprägtem Meteorismus und Ileus ist eine sofortige intravenöse Rehydration indiziert.

Bei Kindern mit sekundärem Schock durch AG soll sofort eine rasche Infusion einer isotonen kristalloiden Lösung (entweder Natriumchlorid 0,9% oder Ringer-Lactat) als Bolus mit 20 ml/kg erfolgen. Wenn sich der Blutdruck nach dem ersten Bolus nicht normalisiert, können nach 10-15 Minuten ein zweiter und auch dritter Bolus mit 20 ml/kg verabreicht werden. Bei fehlender Stabilisierung müssen natürlich auch andere potentielle Ursachen für den Schockzustand differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden.

Kinder mit massiver Dehydration, aber ohne Schock sollen initial mit 20 ml/kg/h NaCl 0,9% über 2-4 Stunden rehydriert werden. Als Erhaltungstropf empfiehlt sich in den ersten 24 Stunden eine Dextrose/Glucose-hältige Lösung mit ausreichend Natrium (>77 mEq/L), um einer Hyponatriämie vorzubeugen (50). Durch den zu schnellen Ausgleich einer Hyponatriämie kann es in seltenen Fällen zur zentral pontinen und/oder extrapontinen Myelinolyse kommen (71). Bei adäquater renaler Ausscheidung und bekannten Werten der Serumelektrolyte sollen zusätzlich 20 mEq/L Kaliumchlorid gegeben werden. Schnellere intravenöse Rehydration könnte zu Elektrolytentgleisungen und längerem Krankenhausaufenthalt führen und kann deshalb nicht empfohlen werden. Im seltenen Fall einer hypernatriämen Dehydration soll mit NaCl 0,9% über die Dauer von 48 Stunden Flüssigkeit substituiert und Natrium um <0,5 mmol/L/h gesenkt werden. Als Monitoring müssen die Elektrolyte regelmäßig kontrolliert werden. (50)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienziel**

Kinder mit AG, die stark dehydriert sind und/oder die angebotene Rehydrationslösung verweigern, werden an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz an der Bettenstation mit infektiologischen Erkrankungen (VI. OG) stationär aufgenommen. Das Ziel der Studie ist der Vergleich von zwei Rehydrationspräparaten unter stationären Bedingungen, inwiefern sich der Geschmack, die Farbe, das Aussehen und der Geruch auf die Akzeptanz einer angebotenen oralen Rehydrationslösung bei Kindern zwischen 1 und 13 Jahren auswirken und somit die Adhärenz verbessern. Untersucht werden Normolyt® und Lytomed®. Das Ziel ist es, das optimale Studiendesign für diese Fragestellung zu finden.

### **2.2 Planung einer Studie**

Zu Beginn der Planung wurde eine Literaturrecherche über die medizinische Datenbank Pubmed durchgeführt. Es wurden verschiedene Quellen, von Publikationen, über Leitlinien, bis hin zu Beipacktexten gefunden und verwendet. Wir konzentrierten uns bei der Literaturrecherche in erster Linie darauf, ob schon vergleichbare Studien durchgeführt wurden.

In weiterer Folge wurde ein Studienkonzept erstellt. Die Studie sollte randomisiert und verblindet sein. Die Kinder sollten bei der Studie in drei Gruppen eingeteilt werden: Gruppe 1 wird nur mit Normolyt® behandelt, Gruppe 2 wird nur mit Lytomed® behandelt und Gruppe 3 wird in Phase eins mit Normolyt® und in Phase zwei mit Lytomed® behandelt. Bei Verweigerung der farblosen/geruchsneutralen Rehydrationslösung ist ein Wechsel zur farbigen/nach Blaubeeren riechenden und schmeckenden Lösung möglich, Gruppe 3 stellt also die Wechselgruppe dar.

Der Ablauf der Studie gliedert sich in zwei Teile: die Phase der Datenerhebung auf der Station und die Phase der Datenauswertung. Die Phase der Datenerhebung soll vier Wochen dauern, und es wird angestrebt, in dieser Zeit 20 Kinder pro Gruppe zu erreichen. Bei Entlassung der Kinder wird den Eltern ein Fragebogen vorgelegt,

um den Geschmack und die Akzeptanz der Lösungen zu erheben. Ein zweiter Fragebogen richtet sich an das ärztliche Personal, in welchem die medizinischen Grunddaten erhoben werden (laborchemische Parameter wie BE, inwieweit wurde das Kind oral und/oder parenteral rehydriert, usw.). Einschlusskriterien für die Befragung sind die Diagnose „Gastroenteritis“ ohne Berücksichtigung der Ätiologie, ein Alter zwischen zwei (da Lytomed erst ab einem Alter von zwei Jahren zugelassen ist) und 14 Jahren sowie ein Base Excess  $>-7$ . Ausschlusskriterien sind demnach eine abweichende Diagnose, ein Alter unter zwei oder über 14 Jahren und ein Base Excess  $<-7$ , da laut hausinternen Leitlinien ein BE  $<-7$  die Grenze zur parenteralen Therapie darstellt. Einschränkungen bezüglich der Geschlechterverteilung werden keine erwartet, da die AG bei beiden Geschlechtern gleich häufig auftritt.

Die Einschlusskriterien der Studie berücksichtigen nur stationär aufgenommene PatientInnen, insofern ergibt sich für die PatientInnen kein zusätzliches Risiko. Die verwendeten Rehydrationspräparate sind beide für die diese Indikation betreffende Verwendung zugelassen, die Einschlusskriterien berücksichtigen die diesbezügliche Einschränkung, dass Lytomed® erst ab dem 2. Lebensjahr zugelassen ist. Des Weiteren werden als Parameter nur die ohnehin im Routineprogramm erhobenen laborchemischen Werte herangezogen. Der Nutzen für jedes Individuum könnte sich bei Bestätigung der Hypothese auf eine Reduzierung der Hospitalisierungsrate beziehen. In weiterer Folge sollte die erwartete positive Korrelation auch einen deutlichen sozioökonomischen Wert im Sinne einer Verringerung der Spitalskosten mit sich bringen.

Als Hauptzielgröße wurde die Akzeptanz des betreffenden oralen Rehydrationspräparats (objektiv eingenommene Menge, subjektiv Geschmacksempfindung) formuliert, Nebenzielgrößen wären Base Excess, Aufenthaltsdauer und Körpergewicht.

Zusammenfassend wurden Fragebögen sowie ein Studienprotokoll ausgearbeitet und anschließend ein Antrag bei der Ethikkommission eingereicht. Der Antrag wurde für eine diätetische Studie eingereicht, da unser Prüfpräparat Lytomed® ein Nahrungsergänzungsmittel und kein Medikament ist. Die Studie musste dennoch

nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) als Arzneimittelstudie durchgeführt werden, da die Vergleichssubstanz Normolyt® ein Arzneimittel ist.

Ab diesem Zeitpunkt wurde die „Koordinationsstelle für klinische Studien“ (KKS) der Medizinischen Universität Graz in unsere Projektplanung miteinbezogen. Es musste eine Elterninformation für Kinder unter 8 Jahren und ein Informed Consent für Kinder von 8 bis 13 Jahren nach den jeweiligen Vorlagen ausgearbeitet werden. Der ärztliche Fragebogen wurde verworfen, da bei einer Arzneimittelstudie ein Case Report Form geführt werden muss und die Punkte aus dem ärztlichen Fragebogen in dieses übernommen wurden. Der Inhalt des Studienprotokolls wurde in den Prüfplan nach AMG übernommen und erneut bei der Ethikkommission eingereicht. Parallel wurde auch ein Antrag bei der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) eingereicht, welche jede Arzneimittelstudie in Österreich ebenfalls bewilligen muss.

Die Finanzierung war vor Beginn der Studie zugesichert worden, wurde dann aber kurz vor Start von den Verantwortlichen zurückgezogen. Der Sponsor wollte die Studie nur finanzieren, wenn die Ergebnisse zuerst von Seiten der Sponsoring-Firma veröffentlicht werden dürfen bevor eine Publikation von unserer Seite erfolgt. Leider konnte bis dato noch keine Einigung gefunden und daher mit der Studie wegen fehlender finanzieller Mittel nicht begonnen werden.

### **3 Ergebnisse – Resultate**

Primär war es geplant, die Studie vor Abschluss meiner Diplomarbeit durchzuführen, sodass ich in meiner Arbeit bereits über die Ergebnisse der Pilotstudie hätte schreiben können. Da sich aber der gesamte Zeitplan aufgrund der Umstellung einer diätetischen auf eine Arzneimittelstudie deutlich verzögert hat und die Studie bis dato noch immer nicht durchgeführt werden konnte, beschäftigt sich meine Arbeit nun ausschließlich mit der Studienplanung und den von uns erwarteten Ergebnissen/Problemen.

#### ***3.1 Rekrutierung und Zeitplan***

Es werden insgesamt 60 Kinder im Alter von 1-13 Jahren an der klinischen Prüfung teilnehmen. Die geplante Studiendauer pro Kind beträgt mindestens 24 Stunden und maximal 72 Stunden. Die Rekrutierung erfolgt über die Bettenstation des 6. OG der Allgemeinpädiatrie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Die Rekrutierungsphase beträgt 1 Monat. Die Eltern können nach ausführlicher Aufklärung durch Studienärztin/arzt der Teilnahme ihres Kindes an der klinischen Prüfung zustimmen und bestätigen ihr Einverständnis durch die Unterschrift in der PatientInneninformation und der Einwilligungserklärung. Ab der Vollendung des 8. Lebensjahrs müssen auch die Kinder aufgeklärt werden und werden um ihre Einwilligung gebeten.

Die klinische Prüfung wird insgesamt 4 Wochen/30 Tage dauern. Die Visite 1 wird am Tag der stationären Aufnahme aufgrund einer AG durchgeführt. Erfüllt der Patient/die Patientin alle der Ein- und keine der Ausschlusskriterien, kann er/sie in die Studie aufgenommen werden. In diesen 4 Wochen/30 Tagen werden je nach klinischem Verlauf mindestens 4, maximal bis zu 7 Visiten pro PatientIn durchgeführt. Eine Follow-up Visite ist nicht vorgesehen.

### 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

| EINSCHLUSSKRITERIEN  | AUSSCHLUSSKRITERIEN  |
|--|--|
| Stationärer Aufenthalt aufgrund akuter Gastroenteritis   | Parenterale Rehydratation  |
| Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern des teilnehmenden Kindes sowie Einwilligung des Kindes nach erfolgter Aufklärung | Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der eingesetzten Wirk- bzw. Inhaltsstoffen |
| Alter 1-13 Jahre   | Diabetes mellitus  |
| Notwendigkeit der Gabe eines oralen Rehydrations-Präparates  | Nierenerkrankungen   |
|  | unstillbares Erbrechen   |
|  | Bewusstseinsstörungen und Bewusstlosigkeit   |
|  | Anurie   |
|  | Monosaccharid-Malabsorption  |
|  | Schock   |
|  | Schwangerschaft  |
|  | metabolische Alkalose/Azidose  |

**Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien**

### 3.2 Studiendesign

Bei dieser klinischen Prüfung handelt es sich um eine randomisierte, einfach verblindete, aktiv-kontrollierte, monozentrische Pilotstudie, um die Akzeptanz zweier unterschiedlicher Rehydrationslösungen bei Kindern zwischen 1 und 13 Jahren mit AG zu untersuchen. Wird die Rehydrationslösung der Gruppe 1 (Normolyt®) aufgrund des Geschmacks abgelehnt, ist es möglich den Kindern die Rehydrationslösung der Gruppe 2 (Lytomed®) anzubieten. Vorher sollte der Fragebogen zur Akzeptanz ausgefüllt werden. Die Randomisierung mittels [www.randomizer.at](http://www.randomizer.at) erfolgt im Verhältnis 1:1 in die Gruppe 1 oder Gruppe 2, auf eine

Stratifizierung nach Alter oder Geschlecht wird aufgrund der zu erwartenden Fallverteilung verzichtet.

### **3.3 Zielparameter**

Es soll unter stationären Bedingungen eruiert werden, inwiefern sich verschiedene Parameter wie Geschmack, Farbe, Aussehen und Geruch auf die Akzeptanz einer angebotenen Rehydrationslösung auswirken und somit die Adhärenz verbessern. Sekundäre Zielgrößen sind der Base Excess, die stationäre Aufenthaltsdauer, sowie das Körpergewicht des Kindes.

Eine weitere Zielgröße ist die Ausweitung des Behandlungsalters für Lytomed® von 2 Jahren auf 1 Jahr. Die Inhaltsstoffe von Lytomed® gleichen jenen von Normolyt® (Glucose, Natriumchlorid, Kalium). Unterschied besteht durch den zusätzlichen Heidelbeerextrakt. Der natürliche Gehalt an Gerbstoffen und Anthocyanen unterstützt die Normalisierung der gestörten Darmfunktion bei AG (67, 72). Es liegt eine Unbedenklichkeitsbescheinigung von Seiten des Herstellers vor, um die Studie mit Kindern ab dem 1. Lebensjahr durchführen zu können.

### **3.4 Hypothesen**

Die H0-Hypothese besagt, dass es keinen Unterschied hinsichtlich Akzeptanz zweier unterschiedlicher Rehydrationslösungen gibt. Die H1-Hypothese besagt, dass es einen Unterschied hinsichtlich Akzeptanz zweier unterschiedlicher Rehydrationslösungen gibt.

### **3.5 Medizinisches Screening**

#### **3.5.1 Klinische Anamnese und Untersuchung**

Die PatientInnen werden nach ausführlicher Aufklärung über die klinische Studie und deren Vor- und Nachteile in die Studie aufgenommen und die Screening-Untersuchungen werden durchgeführt. Die Untersuchungen bestehen aus einer ausführlichen Eigen-, Fremd- und Sozialanamnese inklusive Langzeitanamnese und Begleitmedikation (Krankengeschichte) sowie einer gründlichen physikalisch-

klinischen körperlichen Untersuchung, Erhebung der relevanten Laborparameter sowie Erhebung biometrischer Daten wie Körpergröße, Körpergewicht und Körperoberfläche. Die hier erhobenen und auf der Fieberkurve/im Ambulanzblatt dokumentierten Daten werden zur Auswertung in die klinische Studie mit einbezogen.

Alle Untersuchungen werden initial in der Hauptambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz durchgeführt, alle weiteren Visiten im Rahmen des stationären Aufenthalts. Bei der Entlassung des Kinders muss vom Kind/von den Eltern ein Fragebogen ausgefüllt werden, um den Geschmack und die Akzeptanz der Lösungen zu erheben.

### **3.5.2 Laborparameter**

Es erfolgen keine zusätzlichen invasiven Untersuchungen (Blutabnahmen). Es werden nur Laborwerte der Routineblutabnahme im Rahmen der Hospitalisierung für die Datenauswertung herangezogen.

## **3.6 Prüfmedikation**

### **3.6.1 Gruppe 1 - Normolyt®**

Das Produkt enthält als Wirkstoffe Glucose, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Kaliumchlorid, Siliciumdioxid, Saccharin-Natrium, Aroma und wird von Gebro Pharma GmbH hergestellt. Es handelt sich um weißes bis hellgelbes Pulver zur Herstellung einer Lösung zur oralen Einnahme. Normolyt® ist ein Arzneimittel (Zulassungsnummer: 1-18775) und wird zur oralen Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr bei akuten Durchfallerkrankungen mit und ohne Erbrechen im Säuglings- und Kindesalter angewandt.

Ärztliche Verordnung auf der Fieberkurve „Normolyt ad lib“, es wird jeweils ein Sachtet (5,4g) in 200ml kaltem Wasser aufgelöst, in kleinen Schlucken verabreicht. In der Art kann je nach Ausprägung der Durchfallserkrankung eine Maximaldosis von bis zu 100ml/kg Körpergewicht verabreicht werden, nach spätestens sechs Stunden erfolgt eine Reevaluierung des klinischen Zustandsbildes respektive der

laborchemischen Parameter (BE). Je nach Ansprechen auf diese erste Phase der Rehydratation wird spätestens zu diesem Zeitpunkt die weitere Vorgehensweise festgelegt (Switch auf parenterale Rehydratation bei starkem Erbrechen/Inakzeptanz/Verschlechterung des Allgemeinzustands, Erweiterung der Rehydrationsphase in gleicher Dosierung um weitere 4-6 Stunden oder Abschluss der Rehydratation und Beginn der Realimentation).

### 3.6.2 Gruppe 2 – Lytomed®

Das Produkt enthält als Inhaltsstoffe Traubenzucker, Maltodextrin, Natriumchlorid, Kaliumcitrat, Aroma, Heidelbeersaft-Pulver, Natriumcitrat, Heidelbeerextrakt-Pulver, Zitronensäure, Sucralose und wird von ECA-Medical HandelsGmbH produziert. Es handelt sich um ein diätetisches Lebensmittel (orale Mineralstoff- und Flüssigkeitsergänzung mit Heidelbeerextrakt) zur Behandlung von akuten Durchfallerkrankungen für Kinder und Erwachsene.

Ärztliche Verordnung auf Fieberkurve „Lytomed ad lib.“, es wird jeweils ein Sachet (7g) in 250ml kaltem Wasser aufgelöst, in kleinen Schlucken verabreicht. In der Art kann je nach Ausprägung der Durchfallserkrankung eine Maximaldosis von bis zu 150ml/kg Körpergewicht verabreicht werden, das weitere Procedere deckt sich mit jenem bei Normolyt.

### 3.7 Studienablauf

| VISITEN           | 1 | 2 | 3  | 4  | 5 <sup>1</sup> | 6 <sup>1</sup> | 7 <sup>1</sup> |
|-------------------|---|---|----|----|----------------|----------------|----------------|
| STUNDEN           | 0 | 6 | 12 | 24 | 36             | 48             | 72             |
| Informed Consent  | x |   |    |    |                |                |                |
| Incl/Excl         | x |   |    |    |                |                |                |
| Begleitmedikation | x | x | x  | x  | x              | x              | x              |
| Randomisierung    | x |   |    |    |                |                |                |
| AE/SAE            |   | x | x  | x  | x              | x              | x              |

|  |   |                |                |        |                |                |                |
|--|---|----------------|----------------|--------|----------------|----------------|----------------|
| Klinische<br>Reevaluierung                       |   | x              | x              | x      | x              | x              | x              |
| Anamnese   | x |                |                |        |                |                |                |
| Größe  | x |                |                |        |                |                |                |
| Gewicht  | x | x              | x              | x      | x              | x              | x              |
| Blutdruck  | x | x              | x              | x      | x              | x              | x              |
| Ausgabe<br>Studienmedikation<br>(kontinuierlich) | x | x              | x              | x      | x              | x              | x              |
| Compliance<br>Studienmedikation                  | x | x              | x              | x      | x              | x              | x              |
| Körperliche<br>Untersuchung                      | x | x              | x              | x      | x              | x              | x              |
| Säure-Basen-<br>HH/Elektrolyte                   |   | x              | x ggf.         | x ggf. | x ggf.         | x ggf.         | x ggf.         |
| CRP  |   | x              | x ggf.         | x ggf. | x ggf.         | x ggf.         | x ggf.         |
| Fragebögen<br>Kinder/Eltern                      |   | x <sup>2</sup> | x <sup>2</sup> | x      | X <sup>2</sup> | X <sup>2</sup> | X <sup>2</sup> |
| Schwangerschaftstest <sup>3</sup>                | x |                |                |        |                |                |                |

<sup>1</sup> Visiten 5 bis 7 sind optional durchzuführen, abhängig vom klinischen Verlauf des Patienten

<sup>2</sup> bei Beendigung der Studie und bei Nicht-Akzeptanz der Gruppe 1

<sup>3</sup> bei Patientinnen im gebärfähigen Alter

**Tabelle 6: Ablauf der einzelnen Visiten**

### 3.8 Unerwünschte Ereignisse

Ein unerwünschtes Ereignis (Adverse Event, AE) ist jedes schädliche Vorkommnis, das einem Prüfungsteilnehmer widerfährt und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit der klinischen Prüfung steht. Eine Nebenwirkung (Adverse Reaction, AR) ist jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat. Eine unerwartete Nebenwirkung (Unexpected Adverse Reaction,

UAR) ist eine Nebenwirkung, die nach Art und Schweregrad auf Grund der vorliegenden Produktinformation nicht zu erwarten ist. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE) oder schwerwiegende Nebenwirkung (Serious Adverse Reaction, SAR) ist ein unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung, das bzw. die unabhängig von der Dosis tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat. Ein Verdachtsfall einer Unerwarteten Schwerwiegenden Nebenwirkung wird nach der Richtlinie 2001/20/EG als Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) bezeichnet. Unerwartet ist eine schwerwiegende Nebenwirkung dann, wenn sie im entsprechenden Grundlegendokument nicht aufgeführt ist.

### **3.9 Vorzeitiger Abbruch**

Indizierte parenterale Rehydratation der Patientin/des Patienten, Rücknahme der Einwilligung der Probandin/des Probanden, Auftreten von nichttolerierbaren unerwünschten Wirkungen, Verletzung des Studienprotokolls, Auftreten eines Ausschlusskriteriums, Auftreten einer anderweitigen Erkrankung oder andere Umstände, die die Gesundheit der Probandin/des Probanden gefährden würden, wenn sie/er weiterhin an der Studie teilnimmt, können zu einem Abbruch der klinischen Prüfung bei einem einzelnen Patienten führen.

## 4 Diskussion

Das Ziel meiner Arbeit war es, ein passendes Design und ein geeignetes Setting zur Durchführung einer Vergleichsstudie von zwei Rehydrationspräparaten zu finden. In einem stationären Setting sollten die Adhärenz der PatientInnen hinsichtlich zwei geschmacklich verschiedener Lösungen zur ORT und das Outcome unter der jeweiligen Therapie verglichen werden.

Bisher gibt es nur wenig Literatur zum Thema Adhärenz unter ORT, wobei gerade bei einer derart häufigen Erkrankung wie der AG eine Therapieoptimierung von Wichtigkeit wäre. Auch der obstipierende Effekt von Blaubeeren, die Wirkung der in Blaubeeren enthaltenen Anthocyanide und die Auswirkung von mit Blaubeeren modifizierten oralen Rehydrationslösungen müssen noch näher untersucht werden (67, 72). Es wurden bisher verschiedene modifizierte orale Rehydrationslösungen getestet, es konnte kein besseres Outcome durch die Modifikationen mit Geschmacksstoffen erreicht werden, jedoch kam es durch Zugabe von Bienenhonig und Zink zu einer schnelleren Besserung der Symptome (8, 64, 66).

Derzeit werden keine oralen Rehydrationslösungen angeboten, die von Kindern wirklich verlässlich gut toleriert werden. In Ländern mit hohem Standard in der Gesundheitsversorgung, wie in Österreich, führt die unzureichende Therapie mittels oraler Rehydration zu vermehrten stationären Aufnahmen (73, 74). Bei weiter andauernder Verweigerung muss auf intravenöse Rehydration umgestellt werden, um eine signifikante Dehydration und/oder Elektrolytentgleisung zu vermeiden (50). Einen Teil dieser Hospitalisierungen durch bessere konservative Therapiemöglichkeit vermeiden zu können, wäre nicht nur von sozioökonomischer Bedeutung, sondern würde auch den PatientInnen, sowie den Eltern zu Gute kommen. Für Kinder und auch für Eltern ist ein Krankenhausaufenthalt meist mit psychischer Belastung und Stress verbunden. Das Kind fühlt sich in der gewohnten Umgebung zu Hause natürlich wohler als im Krankenhaus, und dieses Wohlbefinden kann sich auch positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken. Des Weiteren birgt die parenterale Rehydration natürlich wie jede invasive Therapie gewisse Risiken, und auch wenn das Auftreten von Komplikationen in Summe selten ist, sollten diese bedacht werden (68).

In weniger entwickelten Ländern hat die AG mit daraus resultierender Dehydration nicht nur eine hohe Hospitalisierungsrate sondern vor allem eine nicht zu unterschätzende Sterblichkeitsrate (2, 7). Die orale Rehydrationslösung ist eine günstige und unkomplizierte Therapie, man könnte durch eine für die Kinder tolerable Rehydrationslösung die Mortalität ohne Zweifel verringern. Global gesehen wäre also definitiv das Potential gegeben, die Kosten der Gesundheitsversorgung bei AG sowie auch die Mortalität zu reduzieren.

Unsere Hypothese, dass Kinder die orale Rehydrationslösung aufgrund des Blaubeergeschmacks (Lytomed®) besser akzeptieren, stützt sich auf die Annahme, dass Kinder süßlichen, fruchtigen Geschmack eher tolerieren. Wenn Kinder den Geschmack der Rehydrationslösung mögen und genug davon trinken, wird der Flüssigkeits- und Elektrolytverlust in kürzerer Zeit adäquat ausgeglichen und die Kinder erholen sich rascher, eine stationäre Aufnahme wäre in einem Gutteil der Fälle nicht mehr notwendig. Natürlich ist es auch möglich, dass unsere Hypothese widerlegt wird, weil Kinder jegliche Getränke verweigern, wenn sie Bauchschmerzen haben und ihnen übel ist.

Des Weiteren würde durch unsere Studie zusätzlich die Verwendung von Lytomed® bei Kindern zwischen ein und zwei Jahren untersucht. Wir gehen davon aus, dass Lytomed® auch bei Kindern unter zwei Jahren bei guter Verträglichkeit zu einem besseren Outcome führt. Bei nachgewiesener Unbedenklichkeit könnte gegebenenfalls die Zulassung von Lytomed® auf Kinder unter zwei Jahren ausgeweitet werden.

Eine vollständige Verblindung ist in diesem Sinne nicht möglich, da man die Lösungen anhand von Aussehen, Geruch und Geschmack immer unterscheiden kann. Es hätte aber auch keinen Sinn der farblosen und geruchsneutralen Lösung einen Farbstoff oder Geruchs-/Geschmacksstoffe zuzusetzen um die Lösungen einander anzugleichen, da wir ja genau die Auswirkung dieser sich unterscheidenden Parameter untersuchen wollen.

Eine potentielle Schwäche der geplanten Studie ist die niedrige Fallzahl von nur 60 PatientInnen, womit kaum statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen wären. Die

Studie ist allerdings nur als Pilotstudie gedacht, um das Design und generell den geplanten Ablauf zu testen. So könnten gegebenenfalls Schwierigkeiten in der Praxis bei der kleinen Fallzahl aufgedeckt und vor der Durchführung mit einer größeren Fallzahl Abänderungen vorgenommen werden.

Die größte Limitation dieser Arbeit stellen momentan die leider nach wie vor fehlenden finanziellen Mittel dar. Die Finanzierung war von Anfang an zugesichert, wurde aber kurz vor dem geplanten Beginn der Studie zurückgezogen. Es konnte bis dato keine einvernehmliche Lösung gefunden werden und es ist auch nicht möglich, kurzfristig andere finanzielle Mittel zur Studiendurchführung zu lukrieren, weshalb mit der Studie nach wie vor nicht begonnen werden konnte. Ohne finanziellen Partner kann diese Studie nicht durchgeführt werden, da beide Präparate, wenn sie im Rahmen einer Studie eingesetzt werden, natürlich nicht wie bei sonstigen Krankenhausaufenthalten von den Krankenkassen bezahlt werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass an der Weiterentwicklung der verschiedenen Lösungen zur ORT dringend gearbeitet werden sollte. Weltweit könnten sehr viele PatientInnen von einer besser akzeptierten Therapie aufgrund kürzerer Erkrankungsdauer und geringeren Komplikationen durch Dehydratation profitieren.

Ich hoffe, dass die von uns geplante Studie früher oder später - auch mit einer größeren Fallzahl zur Erreichung signifikanter Ergebnisse - durchgeführt werden wird.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Gesundheit. Österreichischer Impfplan 2015. 2015. Available at: <http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/8/9/4/CH1100/CMS1389365860013/impfplan.pdf>. Accessed November 12, 2015.
2. Webb A, Starr M. Acute gastroenteritis in children. *Australian family physician*. 2005;34(4):227-31.
3. Strina A, Cairncross S, Prado MS, Teles CA, Barreto ML. Childhood diarrhoea symptoms, management and duration: observations from a longitudinal community study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2005;99(6):407-16.
4. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;46 Suppl 2:S81-122.
5. Huhulescu S, Kiss R, Brettlecker M, Cerny RJ, Hess C, Wewalka G, et al. Etiology of acute gastroenteritis in three sentinel general practices, Austria 2007. *Infection*. 2009;37(2):103-8.
6. Vahedi M, Gohardehi S, Sharif M, Daryani A. Prevalence of parasites in patients with gastroenteritis at East of Mazandaran Province, Northern Iran. *Tropical biomedicine*. 2012;29(4):568-74.
7. Freedman SB. Acute infectious pediatric gastroenteritis: beyond oral rehydration therapy. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2007;8(11):1651-65.
8. Passariello A, Nocerino R, Terrin G, Cecere G, De Marco G, Micillo M, et al. Acceptability and efficacy of a gel hypotonic oral rehydration solution in children with acute gastroenteritis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(5):523-6.

9. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;46(5):619-21.
10. Friesema IH, de Boer RF, Duizer E, Kortbeek LM, Notermans DW, Norbruis OF, et al. Etiology of acute gastroenteritis in children requiring hospitalization in the Netherlands. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2012;31(4):405-15.
11. Mladenova Z, Steyer A, Steyer AF, Ganesh B, Petrov P, Tchervenjakova T, et al. Aetiology of acute paediatric gastroenteritis in Bulgaria during summer months: prevalence of the viral infections. *Journal of medical microbiology*. 2015.
12. Sacri AS, De Serres G, Quach C, Boulianne N, Valiquette L, Skowronski DM. Transmission of acute gastroenteritis and respiratory illness from children to parents. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(6):583-8.
13. Lopman B, Gastanaduy P, Park GW, Hall AJ, Parashar UD, Vinje J. Environmental transmission of norovirus gastroenteritis. *Current opinion in virology*. 2012;2(1):96-102.
14. Enserink R, Mughini-Gras L, Duizer E, Kortbeek T, W VANP. Risk factors for gastroenteritis in child day care. *Epidemiology and infection*. 2015:1-14.
15. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *American journal of infection control*. 2010;38(5 Suppl 1):S25-33.
16. Di Giannatale E, Alessiani A, Sauro F, Sbraccia F, Croce G, Nissim A, et al. Epidemiological study of an outbreak of Norovirus in a rest home in Italy. *Veterinaria italiana*. 2013;49(2):175-80.

17. Boone SA, Gerba CP. Significance of fomites in the spread of respiratory and enteric viral disease. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(6):1687-96.
18. Kowalzik F, Riera-Montes M, Verstraeten T, Zepp F. The burden of norovirus disease in children in the European union. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(3):229-34.
19. Ku MS, Sheu JN, Lin CP, Chao YH, Chen SM. Clinical characteristics and outcome in norovirus gastroenteritis. *Indian journal of pediatrics*. 2014;81(12):1321-6.
20. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(1):134-64.
21. Dreyfuss MS. Is norovirus a foodborne or pandemic pathogen? An analysis of the transmission of norovirus-associated gastroenteritis and the roles of food and food handlers. *Foodborne pathogens and disease*. 2009;6(10):1219-28.
22. Parra GI, Green KY. Sequential gastroenteritis episodes caused by 2 norovirus genotypes. *Emerging infectious diseases*. 2014;20(6):1016-8.
23. Fretz R, Schmid D, Jelovcan S, Tschertou R, Krassnitzer E, Schirmer M, et al. An outbreak of norovirus gastroenteritis in an Austrian hospital, winter 2006-2007. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2009;121(3-4):137-43.
24. Carmona-Vicente N, Fernandez-Jimenez M, Ribes JM, Tellez-Castillo CJ, Khodayar-Pardo P, Rodriguez-Diaz J, et al. Norovirus infections and seroprevalence of genotype GII.4-specific antibodies in a Spanish population. *Journal of medical virology*. 2015;87(4):675-82.
25. Franck KT, Nielsen RT, Holzkecht BJ, Ersboll AK, Fischer TK, Bottiger B. Norovirus Genotypes in Hospital Settings: Differences Between Nosocomial and Community-Acquired Infections. *The Journal of infectious diseases*. 2015;212(6):881-8.

26. Loury P, Le Guyader FS, Le Saux JC, Ambert-Balay K, Parrot P, Hubert B. A norovirus oyster-related outbreak in a nursing home in France, January 2012. *Epidemiology and infection*. 2015;143(12):2486-93.
27. Wollants E, De Coster S, Van Ranst M, Maes P. A decade of norovirus genetic diversity in Belgium. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2015;30:37-44.
28. Rocha-Pereira J, Neyts J, Jochmans D. Norovirus: targets and tools in antiviral drug discovery. *Biochemical pharmacology*. 2014;91(1):1-11.
29. Chandran A, Fitzwater S, Zhen A, Santosham M. Prevention of rotavirus gastroenteritis in infants and children: rotavirus vaccine safety, efficacy, and potential impact of vaccines. *Biologics : targets & therapy*. 2010;4:213-29.
30. Fruhwirth M, Brosl S, Ellemunter H, Moll-Schuler I, Rohwedder A, Mutz I. Distribution of rotavirus VP4 genotypes and VP7 serotypes among nonhospitalized and hospitalized patients with gastroenteritis and patients with nosocomially acquired gastroenteritis in Austria. *Journal of clinical microbiology*. 2000;38(5):1804-6.
31. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine*. 2011;29(15):2791-6.
32. Plosker GL. Spotlight on pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq) in the prevention of rotavirus gastroenteritis in Europe. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2010;24(6):411-4.
33. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(1):11-22.

34. Soares-Weiser K, Maclehose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;11:CD008521.
35. McGregor AC, Wright SG. Gastrointestinal symptoms in travellers. *Clinical medicine (London, England)*. 2015;15(1):93-5.
36. Iwamoto M, Huang JY, Cronquist AB, Medus C, Hurd S, Zansky S, et al. Bacterial Enteric Infections Detected by Culture-Independent Diagnostic Tests - FoodNet, United States, 2012-2014. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2015;64(9):252-7.
37. Kabore H, Lebel A, Levallois P, Michel P, Payment P, Dery P, et al. Multilevel analysis of childhood nonviral gastroenteritis associated with environmental risk factors in Quebec, 1999-2006. *Journal of environmental health*. 2013;76(3):34-45.
38. Soli KW, Maure T, Kas MP, Bande G, Bebes S, Luang-Suarkia D, et al. Detection of enteric viral and bacterial pathogens associated with paediatric diarrhoea in Goroka, Papua New Guinea. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2014;27:54-8.
39. La Via WV, B1P. Parasitic gastroenteritis. *Pediatric annals*. 1994;23(10):556-60.
40. Nahrevanian H, Assmar M, Samin MG. Cryptosporidiosis among immunocompetent patients with gastroenteritis in Iran: a comparison with other enteropathogenic parasites. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2007;40(2):154-6.
41. Pringle K, Shah SP, Umulisa I, Mark Munyaneza RB, Dushimiyimana JM, Stegmann K, et al. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea. *International journal of emergency medicine*. 2011;4:58.

42. Shokrollahi MR, Noorbakhsh S, Monavari HR, Ghavidel Darestani S, Vosoughi Motlagh A, Javadi Nia S. Acute nonbacterial gastroenteritis in hospitalized children: a cross sectional study. *Jundishapur journal of microbiology*. 2014;7(12):e11840.
43. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Pocket Book of Hospital Care for Children: Guidelines for the Management of Common Childhood Illnesses*. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2013.; 2013.
44. Hoxha TF, Azemi M, Avdiu M, Ismaili-Jaha V, Grajqevci V, Petrela E. The usefulness of clinical and laboratory parameters for predicting severity of dehydration in children with acute gastroenteritis. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2014;68(5):304-7.
45. Melaranci C, Giammaria P, Graziani MC. [Dehydrated child]. *La Pediatria medica e chirurgica : Medical and surgical pediatrics*. 1991;13(2):161-4.
46. Kc M, Gurubacharya DL, Lohani R, Rauniyar A. Serum urea, creatinine and electrolyte status in patients presenting with acute gastroenteritis. *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*. 2006;45(163):291-4.
47. Yurdakok K, Oran O. The relationship between blood glucose and serum electrolyte levels in children with acute diarrhea. *The Turkish journal of pediatrics*. 1992;34(3):145-52.
48. Milani GP, Fossali EF, Perri A, Vettori A, Grillo P, Agostoni C. Clinical dehydration and glomerular filtration rate in acute paediatric gastroenteritis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2013;102(8):e360-2.
49. Balestracci A, Ezquer M, Elmo ME, Molini A, Thorel C, Torrents M, et al. Ibuprofen-associated acute kidney injury in dehydrated children with acute gastroenteritis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2015;30(10):1873-8.

50. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59(1):132-52.
51. Roslund G, Hepps TS, McQuillen KK. The role of oral ondansetron in children with vomiting as a result of acute gastritis/gastroenteritis who have failed oral rehydration therapy: a randomized controlled trial. *Annals of emergency medicine*. 2008;52(1):22-9.e6.
52. Pulling M, Surawicz CM. Loperamide use for acute infectious diarrhea in children: safe and sound? *Gastroenterology*. 2008;134(4):1260-2.
53. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, Testa S, Borsa-Ghiringhelli N, Paglialonga F, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *European journal of pediatrics*. 2015.
54. Crisinel PA, Verga ME, Kouame KS, Pittet A, Rey-Bellet CG, Fontaine O, et al. Demonstration of the effectiveness of zinc in diarrhoea of children living in Switzerland. *European journal of pediatrics*. 2015.
55. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(4):531-9.
56. MacGillivray S, Fahey T, McGuire W. Lactose avoidance for young children with acute diarrhoea. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;10:Cd005433.
57. Spandorfer PR, Alessandrini EA, Joffe MD, Localio R, Shaw KN. Oral versus intravenous rehydration of moderately dehydrated children: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005;115(2):295-301.

58. Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, Russell K, Klassen TP, Craig W. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(3):Cd004390.
59. Mackenzie A, Barnes G. Randomised controlled trial comparing oral and intravenous rehydration therapy in children with diarrhoea. *BMJ (Clinical research ed)*. 1991;303(6799):393-6.
60. ECA-MEDICAL HandelsGmbH. Beipackinformation Lytomed®. 2011. Available at: [http://www.eca-aponova.at/images/ECA\\_MED/Beipacks/gi\\_lytomed\\_2011.pdf](http://www.eca-aponova.at/images/ECA_MED/Beipacks/gi_lytomed_2011.pdf). Accessed February 19, 2016.
61. Gebro Pharma GmbH. Gebrauchsinformation Normolyt® für Kinder. 06/2014. Available at: <http://www.gebro.com/produkte/normolyt-fuer-kinder-loesliches-pulver/>. Accessed February 19, 2016.
62. HIPPIE GmbH & Co. Vertriebs KG. Produktinformation ORS 200. 11/2011. Available at: [https://www.hipp-fachkreise.de/fileadmin/editorsCMS/fachkreise/shop\\_pdf/HiPP\\_Produktinfo\\_ORS\\_40118\\_V2.pdf](https://www.hipp-fachkreise.de/fileadmin/editorsCMS/fachkreise/shop_pdf/HiPP_Produktinfo_ORS_40118_V2.pdf). Accessed February 19, 2016.
63. World Health Organisation. Oral Rehydration Salts: Production of the new ORS. 2006. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69227/1/WHO\\_FCH\\_CAH\\_06.1.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69227/1/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf?ua=1&ua=1). Accessed February 19, 2016.
64. Abdulrhman MA, Mekawy MA, Awadalla MM, Mohamed AH. Bee honey added to the oral rehydration solution in treatment of gastroenteritis in infants and children. *Journal of medicinal food*. 2010;13(3):605-9.
65. Al-Waili N, Salom K, Al-Ghamdi A, Ansari MJ. Antibiotic, pesticide, and microbial contaminants of honey: human health hazards. *TheScientificWorldJournal*. 2012;2012:930849.

66. Piescik-Lech M, Szymanski H, Szajewska H. Efficacy and safety of a new apple-flavoured oral rehydration solution in children with acute gastroenteritis: a double-blind randomized controlled trial. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2012;101(10):e458-64.
67. Wu LH, Xu ZL, Dong D, He SA, Yu H. Protective Effect of Anthocyanins Extract from Blueberry on TNBS-Induced IBD Model of Mice. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2011;2011:525462.
68. Buenfil-Vargas MA, Espinosa-Vital GJ, Rodriguez-Sing R, Miranda-Novales MG. [Incidence of adverse events associated to the use of short peripheral venous catheters]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2015;53 Suppl 3:S310-5.
69. Shamim A, Afzal K, Ali SM. Safety and Efficacy of Isotonic (0.9%) vs. Hypotonic (0.18%) Saline as Maintenance Intravenous Fluids in Children: A Randomized Controlled Trial. *Indian pediatrics*. 2014;51(12):969-74.
70. Padua AP, Macaraya JR, Dans LF, Anacleto FE, Jr. Isotonic versus hypotonic saline solution for maintenance intravenous fluid therapy in children: a systematic review. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2015.
71. Haspolat S, Duman O, Senol U, Yegin O. Extrapontine myelinolysis in infancy: report of a case. *Journal of child neurology*. 2004;19(11):913-5.
72. Serra D, Paixao J, Nunes C, Dinis TC, Almeida LM. Cyanidin-3-glucoside suppresses cytokine-induced inflammatory response in human intestinal cells: comparison with 5-aminosalicylic acid. *PloS one*. 2013;8(9):e73001.
73. Navas E, Torner N, Broner S, Godoy P, Martinez A, Bartolome R, et al. Economic costs of outbreaks of acute viral gastroenteritis due to norovirus in Catalonia (Spain), 2010-2011. *BMC public health*. 2015;15:999.

74. Morton VK, Thomas MK, McEwen SA. Estimated hospitalizations attributed to norovirus and rotavirus infection in Canada, 2006-2010. *Epidemiology and infection*. 2015;143(16):3528-37.

# Anhang – PatientInnen-Fragebogen

## Orale Rehydration – PatientInnen-Fragebogen

**ANMERKUNG: auszufüllen von der Patientin/dem Patienten/ den Eltern am ENDE des stationären Aufenthalts**

**1. Datum**

**2. Name und Geburtsdatum der Patientin/des Patienten**

**3. Mit welcher Elektrolytlösung wurde Ihr Kind behandelt?**

- rote Lösung mit Geschmack       farblose Lösung ohne Geschmack       beides

**4. Wenn DU/Ihr Kind mit zwei unterschiedlichen Lösungen behandelt wurdest/wurde, welches Präparat wurde lieber eingenommen?**

- die rote Lösung mit Geschmack       die farblose Lösung ohne Geschmack

**5. Wie schmeckte die Lösung?**

- immer gut       zuerst gut, dann nicht mehr       schmeckte von Anfang an nicht

**6. Wie viele Tage wurde davon getrunken?**

**DANKE für Ihre Teilnahme**

# Anhang – Case Report Form



Medizinische Universität Graz

## CASE REPORT FORM

**Studententitel:**

**“Akute Gastroenteritis in der Pädiatrie:  
Vergleich von zwei oralen Rehydrations-Präparaten – Eine  
randomisierte Pilotstudie“**

|  |
|--|
| <b>Studienzentrum:</b> Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde; Klinische Abteilung für Allgemeinpädiatrie |
|--|

|  |
|--|
| PRINCIPAL INVESTIGATOR: OA Dr. Jörg Jahnel |
|--|

**PatientInnennummer:** \_\_\_\_\_

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>Ein- und Ausschlusskriterien</b> |
|-------------------------------------|

**Einschlusskriterien:**

|  | Erfüllt                  | Nicht erfüllt            |
|--|--------------------------|--------------------------|
| • Stationärer Aufenthalt aufgrund akuter Gastroenteritis   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern des teilnehmenden Kindes sowie Einwilligung des Kindes nach erfolgter Aufklärung | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Alter: 1-13 Jahre  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Notwendigkeit der Gabe eines oralen Rehydrations-Präparates  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Ausschlusskriterien:**

|  | Erfüllt                  | Nicht erfüllt            |
|--|--------------------------|--------------------------|
| • Anamnetisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Parenterale Rehydration  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Diabetes mellitus  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Nierenerkrankungen   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Verminderung des Blutsäuregrades   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Unstillbares Erbrechen   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Bewusstseinsstörungen und Bewusstlosigkeit                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Metabolische Alkalose  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Anurie   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Monosaccharid-Malabsorption  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Schock   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Schwangerschaft  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

|                 |
|-----------------|
| <b>Visite 1</b> |
|-----------------|

Datum: \_\_\_\_\_

Uhrzeit: \_\_\_\_\_

**Informed Consent:**

|  |                             |                               |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>Unterzeichnet:</b>                                      | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Datum:   |                             |                               |
| Initialen der aufklärenden Ärztin/des aufklärenden Arztes: |                             |                               |

**Patientenbezogene Daten:**

|                              |                                   |                                   |
|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Geburtsdatum / Alter:</b> | Geburtsdatum: _____               | Jahre                             |
| <b>Geschlecht:</b>           | <input type="checkbox"/> weiblich | <input type="checkbox"/> männlich |

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>Größe:</b>                    |  |
| <b>Gewicht:</b>                  |  |
| <b>Körperoberfläche:</b>         |  |
| <b>Blutdruck:</b>                |  |
| <b>Körperliche Untersuchung:</b> |  |

CRF OralRehyd

PatientInnennummer: \_\_\_\_\_

**Relevante Diagnosen (Beginn/Ende):**

**Medikation (Beginn/Ende):**

**Relevante Laborparameter:**

Datum und Uhrzeit der Abnahme: \_\_\_\_\_

SBH/Elektrolyte:

Base Excess:

pH Wert:

Na:

K:

CRP:

**Schwangerschaftstest:**

|                      |                                  |                                  |
|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>durchgeföhrt:</b> | <input type="checkbox"/> ja      | <input type="checkbox"/> nein    |
| <b>Ergebnis:</b>     | <input type="checkbox"/> positiv | <input type="checkbox"/> negativ |

**Randomisierung:**

|   |
|---|
| <input type="checkbox"/> <b>Gruppe 1</b> (Normolyt <sup>®</sup> )<br><input type="checkbox"/> <b>Gruppe 2</b> (Lytomed <sup>®</sup> ) |
|---|

**Studienmedikation:**

|            |
|------------|
| Dosierung: |
|------------|

**Kommentar:**

|  |
|--|
|  |
|--|

|               |
|---------------|
| Datum:        |
| Unterschrift: |

|                 |
|-----------------|
| <b>Visite 2</b> |
|-----------------|

Datum: \_\_\_\_\_

Uhrzeit: \_\_\_\_\_

|                        |  |                               |
|------------------------|--|-------------------------------|
| <b>Adverse Events:</b> | <input type="checkbox"/> ja<br><br>(AE/SAE form ausfüllen und in den Source Daten genau dokumentieren) | <input type="checkbox"/> nein |
|------------------------|--|-------------------------------|

|                    |  |                   |  |
|--------------------|--|-------------------|--|
| <b>Gewicht:</b>    |  | <b>Blutdruck:</b> |  |
| <b>Trinkmenge:</b> |  |                   |  |

**Klinische Reevaluierung:**

|  |
|--|
|  |
|--|

**Relevante Laborparameter:**

|                                      |
|--------------------------------------|
| Datum und Uhrzeit der Abnahme: _____ |
| SBH/Elektrolyte:                     |
| Base Excess:                         |
| pH Wert:                             |
| Na:                                  |
| K:                                   |
| CRP:                                 |

**Studienmedikation:**

Dosierung:

**Begleitmedikation Änderungen (Beginn/Ende):****Kommentar:**

|   |                             |                                |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
| <b>Wird die Studie fortgesetzt?</b>       | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein* |
| <b>* Begründung:</b>                      |                             |                                |
| <b>* Wurde der Fragebogen ausgefüllt?</b> | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein  |

Datum:

Unterschrift:

CRF OralRehyd

PatientInnennummer: \_\_\_\_\_

**Visite 3**

**Datum:** \_\_\_\_\_

**Uhrzeit:** \_\_\_\_\_

|                        |  |                               |
|------------------------|--|-------------------------------|
| <b>Adverse Events:</b> | <input type="checkbox"/> ja<br>(AE/SAE form ausfüllen und in den Source Daten genau dokumentieren) | <input type="checkbox"/> nein |
|------------------------|--|-------------------------------|

|                    |  |                   |  |
|--------------------|--|-------------------|--|
| <b>Gewicht:</b>    |  | <b>Blutdruck:</b> |  |
| <b>Trinkmenge:</b> |  |                   |  |

**Klinische Reevaluierung:**

|  |
|--|
|  |
|--|

**Relevante Laborparameter:**

|   |
|---|
| Datum und Uhrzeit der Abnahme: _____                      |
| SBH/Elektrolyte:<br>Base Excess:<br>pH Wert:<br>Na:<br>K: |
| CRP:  |

**Studienmedikation:**

Dosierung:

**Begleitmedikation Änderungen (Beginn/Ende):****Kommentar:**

|   |                             |                                |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
| <b>Wird die Studie fortgesetzt?</b>       | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein* |
| <b>* Begründung:</b>                      |                             |                                |
| <b>* Wurde der Fragebogen ausgefüllt?</b> | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein  |

Datum:

Unterschrift:

CRF OralRehyd

PatientInnennummer: \_\_\_\_\_

**Visite 4**

**Datum:** \_\_\_\_\_

**Uhrzeit:** \_\_\_\_\_

|                        |  |                               |
|------------------------|--|-------------------------------|
| <b>Adverse Events:</b> | <input type="checkbox"/> ja<br>(AE/SAE form ausfüllen und in den Source Daten genau dokumentieren) | <input type="checkbox"/> nein |
|------------------------|--|-------------------------------|

|                    |  |                   |  |
|--------------------|--|-------------------|--|
| <b>Gewicht:</b>    |  | <b>Blutdruck:</b> |  |
| <b>Trinkmenge:</b> |  |                   |  |

**Klinische Reevaluierung:**

|  |
|--|
|  |
|--|

**Relevante Laborparameter:**

|   |
|---|
| Datum und Uhrzeit der Abnahme: _____                      |
| SBH/Elektrolyte:<br>Base Excess:<br>pH Wert:<br>Na:<br>K: |
| CRP:  |

CRF OralRehyd

PatientInnennummer: \_\_\_\_\_

**Studienmedikation:**

Dosierung:

**Begleitmedikation Änderungen (Beginn/Ende):**

**Kommentar:**

|   |                             |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Wird die Studie fortgesetzt?</b>       | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein * |
| <b>* Begründung:</b>                      |                             |                                 |
| <b>* Wurde der Fragebogen ausgefüllt?</b> | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein   |

Datum:

Unterschrift:

CRF OralRehyd

PatientInnennummer: \_\_\_\_\_

**Visite 5**

**Datum:** \_\_\_\_\_

**Uhrzeit:** \_\_\_\_\_

|                        |  |                               |
|------------------------|--|-------------------------------|
| <b>Adverse Events:</b> | <input type="checkbox"/> ja<br>(AE/SAE form ausfüllen und in den Source Daten genau dokumentieren) | <input type="checkbox"/> nein |
|------------------------|--|-------------------------------|

|                    |  |                   |  |
|--------------------|--|-------------------|--|
| <b>Gewicht:</b>    |  | <b>Blutdruck:</b> |  |
| <b>Trinkmenge:</b> |  |                   |  |

**Klinische Reevaluierung:**

|  |
|--|
|  |
|--|

**Relevante Laborparameter:**

|                                      |
|--------------------------------------|
| Datum und Uhrzeit der Abnahme: _____ |
| SBH/Elektrolyte:                     |
| Base Excess:                         |
| pH Wert:                             |
| Na:                                  |
| K:                                   |
| CRP:                                 |

CRF OralRehyd

PatientInnennummer: \_\_\_\_\_

**Studienmedikation:**

Dosierung:

**Begleitmedikation Änderungen (Beginn/Ende):**

**Kommentar:**

|   |                             |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Wird die Studie fortgesetzt?</b>       | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein * |
| <b>* Begründung:</b>                      |                             |                                 |
| <b>* Wurde der Fragebogen ausgefüllt?</b> | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein   |

Datum:

Unterschrift:

CRF OralRehyd

PatientInnennummer: \_\_\_\_\_

**Visite 6**

**Datum:** \_\_\_\_\_

**Uhrzeit:** \_\_\_\_\_

|                        |  |                               |
|------------------------|--|-------------------------------|
| <b>Adverse Events:</b> | <input type="checkbox"/> ja<br>(AE/SAE form ausfüllen und in den Source Daten genau dokumentieren) | <input type="checkbox"/> nein |
|------------------------|--|-------------------------------|

|                    |  |                   |  |
|--------------------|--|-------------------|--|
| <b>Gewicht:</b>    |  | <b>Blutdruck:</b> |  |
| <b>Trinkmenge:</b> |  |                   |  |

**Klinische Reevaluierung:**

|  |
|--|
|  |
|--|

**Relevante Laborparameter:**

|                                      |
|--------------------------------------|
| Datum und Uhrzeit der Abnahme: _____ |
| SBH/Elektrolyte:                     |
| Base Excess:                         |
| pH Wert:                             |
| Na:                                  |
| K:                                   |
| CRP:                                 |

**Studienmedikation:**

Dosierung:

**Begleitmedikation Änderungen (Beginn/Ende):****Kommentar:**

|   |                             |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Wird die Studie fortgesetzt?</b>       | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein * |
| <b>* Begründung:</b>                      |                             |                                 |
| <b>* Wurde der Fragebogen ausgefüllt?</b> | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein   |

Datum:

Unterschrift:

|                 |
|-----------------|
| <b>Visite 7</b> |
|-----------------|

Datum: \_\_\_\_\_

Uhrzeit: \_\_\_\_\_

|                        |  |                               |
|------------------------|--|-------------------------------|
| <b>Adverse Events:</b> | <input type="checkbox"/> ja<br>(AE/SAE form ausfüllen und in den Source Daten genau dokumentieren) | <input type="checkbox"/> nein |
|------------------------|--|-------------------------------|

|                    |  |                   |  |
|--------------------|--|-------------------|--|
| <b>Gewicht:</b>    |  | <b>Blutdruck:</b> |  |
| <b>Trinkmenge:</b> |  |                   |  |

**Klinische Reevaluierung:**

|  |
|--|
|  |
|--|

**Relevante Laborparameter:**

|                                      |
|--------------------------------------|
| Datum und Uhrzeit der Abnahme: _____ |
| SBH/Elektrolyte:                     |
| Base Excess:                         |
| pH Wert:                             |
| Na:                                  |
| K:                                   |
| CRP:                                 |

**Studienmedikation:**

Dosierung:

**Begleitmedikation Änderungen (Beginn/Ende):**

**Kommentar:**

**Wurde der Fragebogen  
ausgefüllt?**

ja

nein

Datum:

Unterschrift:

## Anhang – Projektplan

- Oktober 2014      Kontaktaufnahme mit Betreuer  
Erstgespräch und Themenauswahl  
Wöchentliche Besprechung mit OA Jahnel (10/14-06/15)
  
- November 2014    Erstellen des Konzeptformulars  
Erstellen der Fragebögen  
Detailplanung des Ablaufs
  
- Dezember 2014    Erstellen des Studienprotokolls  
Ausfüllen des Ethikantrags  
Erstellen der Eltern- und Kinderinformation
  
- Februar 2015      Detailplanung der Diplomarbeit  
Beginn der Literaturrecherche  
Beginn mit „Einleitung“ der Diplomarbeit
  
- März 2015        Einreichen des Ethikantrags - Version 1
  
- April 2015        Neuplanung der Studie nach AMG  
Kontaktaufnahme mit KKS zur Unterstützung bei der Studienplanung
  
- Mai 2015         EudraCT Application  
Einreichen des Ethikantrags laut AMG  
Präsentation der Diplomarbeit im Zuge der *Mariatroster Forschungsklausurtagung 2015*
  
- Juni 2015         Einreichen der Studie bei der AGES
  
- August 2015      Positives Votum der Ethikkommission  
Bewilligung der AGES

- November 2015 Fertigstellung des Kapitels „Einleitung“
- Dezember 2015 Erstellung des Kapitels „Material und Methoden“
- Januar 2016 Erstellung des Kapitels „Diskussion“
- Februar 2016 Überarbeitung der gesamten Diplomarbeit
- April 2016 Fertigstellung und Einreichung der Diplomarbeit