



# ESPED-Jahresbericht 2003<sup>1</sup>

St. Arenz, G. Giani, H. Girschick, V. Grote, H. Haas, A. Hahn, R. von Kries, E. Lainka, U. Nowak-Göttl, St. Reinalter, H.J. Schmitt im Auftrag des ESPED-Beirats<sup>2</sup>

Im Jahre 2003 wurden insgesamt 5473 Karten ausgesendet, 5340 wurden wieder zurück geschickt (98%). Nach Bundesländern betrachtet ergeben sich Rücklaufquoten zwischen 86-100%, Median: 98% (Abb. 1). Von nur 7 (1,4%) Meldern wurde keine Karten zurückgesandt, 459 (95%) sandten regelmäßig jeden Monat die Meldekarten an die ESPED-Zentrale zurück. Im gesamten Jahr wurden 2275 Patienten von 485 Kliniken gemeldet. Das entspricht einem durchschnittlichen Aufwand von 4,7 Meldungen pro ESPED-Ansprechpartner. Die Anzahl der Meldungen pro Klinik für das gesamte Jahr variierte von keiner Meldung (148 Melder) bis zu 57 Meldungen aus einer Klinik (Abb. 2). 50 unserer ESPED-Ansprechpartner hatten mehr als 12 Fälle gemeldet. Die Fragebogen-Rückläufe je Studie sind in Abbildung 3 ersichtlich (min. 59%; max. 100%).

Neue Publikationen basierend auf ESPED-Daten:

## *Diabetes mellitus*

- Icks A, Rosenbauer J, Haastert B, Rathmann W, Gandjour A, Giani G. Direct costs for care of diabetic children and adolescents in the first course after onset in Germany. *J Pediatr Endocr Met* (2004) 17 (in press)
- Icks A, Rosenbauer J, Haastert B, Giani G. Social inequality in childhood diabetes - a population-based follow-up study in Germany. *Pediatrics* (2003) 111;222-224
- Rosenbauer J, Herzig P, Giani G. Atopic eczema in early childhood could be protective against Type 1 diabetes. *Diabetologia* (2003) 46;784-788

## *Sinusvenenthrombosen*

- Heller Ch, Heinicke A, Junker R, Knöfler R, Kosch A, Kurnik K, Schobess R, von Eckstein A, Sträter R, Zieger B, Nowak-Göttl U. Cerebral Venous Thrombosis in Children - a multifactorial Origin. *Circulation* (2003) 108;1362-1367
- Kurnik K, Kosch A, Sträter R, Schobess R, Heller Ch, Nowak-Göttl U. Recurrent Thromboembolism in Infants and Children Suffering from Symptomatic Neonatal Arterial Stroke - A Prospective Follow-up Study. *Stroke* (2003) 34;2887-2893
- Kosch A, Kuwertz-Broking E, Heller C, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Renal venous thrombosis in neonates: Prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood* 2004 May 18 [Epub ahead of print]
- Nowak-Göttl U, Günther G, Kurnik K, Sträter R, Kirkham F. Arterial ischemic stroke in neonates, infants and children: an overview of underlying conditions, imaging methods and treatment modalities. *Semin Thromb Hemost* 2003 Aug; 29 (4):405-14. Review
- Kosch A, Koch HG, Heinecke A, Kurnik K, Heller C, Nowak-Göttl U; Childhood Thrombophilia Study Group. Increased fasting total homocysteine plasma levels as a risk factor for thromboembolism in children. *Thromb Haemostasis* (2004) 91:308-14

## *Systemische Haemophilus influenzae Typ b-Infektionen*

- Kalies H, Verstraeten St, Grote V, Meyer N, Siedler A, Schmitt HJ, Breuer Th, Moulton L H, von Kries R. 3 Years follow-up of effectiveness of DTaP/HIB and DTaP-HIB combination vaccines in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:944-50

***Allen Kolleginnen und Kollegen in den beteiligten Kliniken gilt - auch im Namen aller Studienleiter - unser herzlichster Dank für die aktive Mitarbeit bei Meldekarten- und Fragebogenrücksendung. Nur durch Ihre konsequente und verlässliche Mitarbeit ist es möglich, den hier vorliegenden Jahresbericht zu erstellen.***

<sup>1</sup> Zusammengestellt durch R. von Kries, Institut für Soziale Pädiatrie, Epidemiologie und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Heiglhofstr. 63, D-81377 München

<sup>2</sup> Prof. Dr. Michalk (Köln, Vorsitzender), Prof. Dr. Giani (Düsseldorf), Prof. Göbel (Düsseldorf), Frau Priv.-Doz. Dr. Queißer-Luft (Mainz), Priv.-Doz. Dr. Schlaud (Berlin), Prof. Wirth (Wuppertal)

### **Komplikationen bei Varizellen und Herpes Zoster (1.1.2003 – 31.12.2003)**

- 366 gemeldete Varizellen (VZV) Fälle und 120 Herpes Zoster (HZ) Fälle
- Medianes Alter der Kinder: VZV: 3.1 Jahre (IQR: 1.4-5.1); HZ 9.8 Jahre (IQR: 4.9-13.1) (Abb. 4)
- Bei VZV waren neurologische Komplikationen (n=103), infektiöse Hautkomplikationen (n=70), Infektionen der oberen Atemwege (n=49) und Pneumonien/Bronchitiden (n=47) am häufigsten (Abb.5). Bei HZ waren Neuralgien (n=45), Hautinfektionen (n=22), Zoster ophthalmicus (n=14) und Meningoenzephalitiden (n=11) am häufigsten (Abb. 5).
- Neben 4 VZV bedingten Todesfällen hatten 8 Kinder gesicherte bleibende Schäden: Narben (5), Visusverlust (1), Lebertransplantation (1), Mitralklappeninsuffizienz (1). Bei HZ wurden in einem Kind eine bleibende Fazialisparese und bei 2 Kindern eine mögliche Narbenbildung berichtet.
- 8% der VZV Fälle waren immunsupprimiert, 5% hatten eine atopische Dermatitis. Im Gegensatz zur allgemeinen Annahme waren nur 33% (n=36) der Kinder mit HZ immunsupprimiert.
- Unter der Annahme einer vollständigen Erfassung aller Fälle durch ESPED:
  - Inzidenzschätzung für Hospitalisationen aufgrund von Varizellen (Deutschland): 2.7/100 000 Kinder / Jahr
  - Inzidenzschätzung für Hospitalisationen aufgrund von Herpes Zoster (Deutschland): 0.8/100 000 Kinder / Jahr
- Durch die Fortführung der Studie im Jahr 2004 und die Verwendung weiterer Datenquellen sollen die Inzidenzschätzungen sowie die Erfassung seltener Komplikationen von VZV und HZ verbessert werden.

*Studienleiter:* Dr. med. J. Liese, Dr. med. V. Grote, Universitätsklinikum München, Kinderklinik und Poliklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital, Lindwurmstr. 4, D-80337 München, [veit.grote@med.uni-muenchen.de](mailto:veit.grote@med.uni-muenchen.de)

### **Hereditäre hypokaliämische Salzverlust-Tubulopathien (HHST) / Bartter-ähnliche Syndrome im Kindesalter (1.1.2002-31.12.2003)**

Ziel der Studie, die im Januar 2002 aufgenommen wurde, ist die Ermittlung der Inzidenz der verschiedenen Geno- und Phänotypen der HHST, sowie die Ermittlung der Symptomkonstellation bis zur endgültigen Diagnose-Stellung. Gesucht werden alle Fälle eines renal bedingten, klinisch relevanten, das heißt substitutionsbedürftigen Salzverlustes mit konsekutiver hypokaliämischer metabolischer Alkalose, auch wenn dieser sich primär mit einer Hyponatriämie präsentiert. Gesucht werden zudem transitorische Formen.

Von den im Jahr 2002 versendeten Fragebögen sind 4 noch nicht zurückgesandt (siehe Jahresbericht 2002). Im Jahr 2003 wurde 15 Fälle mit Verdacht auf HHST gemeldet. Alle „responder“ wurden um eine Beschreibung der gemeldeten Fälle mittels Fragebogen gebeten. Nach Versendung der Fragebögen wurde 1 Fragebogen nicht, 1 Fragebogen unvollständig und 13 Fragebögen nahezu vollständig ausgefüllt an uns zurückgesendet. Die Fragebögen wurden in 4 Fällen von einem oder mehreren informativen Arztbriefen begleitet, die für uns von zusätzlichem Interesse sind. Von diesen 13 Rückmeldungen betrafen 3 zwar prävalente (1x Gitelman-Syndrom, 1x Hyperprostaglandin-E-Syndrom (ROMK-Mutation), 1x nicht sicher klassifizierbar) aber nicht die gesuchten inzidenten Fälle, da der Zeitpunkt der Diagnosestellung vor Beginn des Erhebungszeitraumes lag (1982-2001). Bei dem einen unvollständig ausgefüllten Fall handelt es wahrscheinlich um eine Sonderform mit Hyponatriämie.

Insgesamt wurden 10 Neuerkrankungen während des Beobachtungszeitraums (inzidente Fälle) beschrieben. Bei den inzidenten Fällen handelte es sich um 8 Mädchen und 2 Jungen.

5 dieser Patienten waren bereits molekularbiologisch charakterisiert (1x NKCC2, 2x ROMK, 1x NCCT, 1x Barttin). Für die weiteren 5 inzidenten Fälle lag bis zum Zeitpunkt der Meldung noch keine molekularbiologische Diagnostik vor. Bei 2 dieser nicht molekularbiologisch charakterisierten Fälle wurde ein außergewöhnlicher Verlauf beobachtet. In einem Fall war ausschließlich eine Hyponatriämie beobachtet worden, im anderen Fall eine transitorische Symptomatik.

Die Universitäts-Kinderklinik Marburg bietet die molekularbiologische Diagnostik für alle bisher bekannten HHST-Typen an. Für inzidente Fälle, die über die ESPED gemeldet werden, wird diese Diagnostik kostenfrei durchgeführt.

Zusammenfassend kann die Inzidenz aller HHST vorläufig auf <1 Neuerkrankung pro 1,5 Mio. Einwohner im Alter zwischen 0 und 18 Jahren berechnet werden, entsprechend 1 Neuerkrankung auf ca. 90.000 Neu-

geborene und liegt somit unter dem bisher angegebenen Wert von 1:50.000. Für eine Aufspaltung nach den einzelnen Genotypen oder Auswertung der klinischen Verläufe nach klinischer Präsentation oder Genotyp ist die Fallzahl derzeit noch zu gering.

*Studienleiter:* Prof. Hj.W. Seyberth, Dr. St. Reinalter, Universitätskinderklinik Marburg, Allgemeine Pädiatrie, Deutschhausstr. 12, D-35033 Marburg, reinalte@mail.uni-marburg.de

**Typ 1-Diabetes mellitus (1.1.2003 - 31.12.2003)**

*Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland*

Im Jahr 2003 wurden bundesweit 403 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 10,6 (95%-KI: 9,6 – 11,7) pro 10<sup>5</sup> Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (sekundäre Datenquelle: Praxisbefragung in NRW und DPV) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe unter 5 Jahren für 2003 auf 81% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte im unteren Bereich der Vorjahre (1996-2002: 80% - 90%). Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1993-2003 zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 3,2%, erfassungskorrigiert von 3,7% pro Jahr (p < 0,001) (Tabelle 1).

Tabelle 1: **Diabetesinzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland**

Jahr	Inzidenz <sup>°</sup>	95%-Konfidenzintervall	Erfassungskorrigierte Inzidenz <sup>°</sup>	95%-Konfidenzintervall
1993	7,0	6,2 - 7,8	8,2	7,4 - 9,1
1994	7,9	7,0 - 8,8	9,3	8,4 - 10,2
1995	9,9	9,0 - 10,9	11,7	10,6 - 12,8
1996	8,2	7,3 - 9,1	9,0	8,1 - 10,0
1997	8,8	7,9 - 9,8	10,3	9,3 - 11,3
1998	7,7	6,9 - 8,6	8,6	7,7 - 9,5
1999	9,5	8,6 - 10,5	10,9	9,9 - 12,0
2000	10,1	9,1 - 11,1	11,8	10,7 - 12,9
2001	10,1	9,1 - 11,2	12,6	11,5 - 13,8
2002	9,9	8,9 - 10,9	11,5	10,5 - 12,7
2003	10,6	9,6 - 11,7	13,1	12,0 - 14,3

<sup>°</sup> pro 10<sup>5</sup> Personenjahre

Tabelle 2: **Alterspezifische Diabetesinzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in NRW (nicht korrigiert für Erfassungsvollständigkeit)**

Jahr	0 – 4 Jahre		5 – 9 Jahre		10 – 14 Jahre	
	Inzidenz <sup>°</sup>	95%-KI *	Inzidenz <sup>°</sup>	95%-KI *	Inzidenz <sup>°</sup>	95%-KI *
1996	9,3	7,5 – 11,4	14,4	12,2 – 16,9	13,6	11,4 – 16,2
1997	9,7	7,8 – 11,9	12,8	10,7 – 15,2	15,0	12,6 – 17,6
1998	8,1	6,4 – 10,2	15,7	13,3 – 18,3	15,7	13,3 – 18,4
1999	11,3	9,2 – 13,6	16,5	14,1 – 19,2	18,6	16,1 – 21,5
2000	12,3	10,2 – 14,8	17,8	15,3 – 20,7	19,2	16,6 – 22,1
2001	9,9	8,0 – 12,2	16,3	13,9 – 19,1	16,8	14,4 – 19,4
2002	11,5	9,3 – 14,0	18,4	15,8 – 21,3	19,5	16,9 – 22,4
2003	14,2	11,8 – 17,0	19,4	16,7 – 22,4	17,5	15,0 – 20,2

<sup>°</sup> pro 10<sup>5</sup> Personenjahre

\* KI: Konfidenzintervall

*Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in Nordrhein-Westfalen*

Im Jahr 2003 wurden in Nordrhein-Westfalen 493 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 17,1 (95%-KI: 15,7 – 18,7) pro 10<sup>5</sup> Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (sekundäre

Datenquelle: Praxisbefragung in NRW und DPV) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 0-14 Jahre für 2003 auf 76% geschätzt. Sie liegt damit auf dem Niveau der Vorjahre (1996/2002: 72–84%). Tabelle 2 zeigt altersspezifische Inzidenzschätzungen für den Zeitraum 1996-2003 auf der Basis der ESPED-Erfassung. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1996-2003 in der Altersgruppe der unter 15jährigen zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 4,8%, erfassungskorrigiert von 5,0% pro Jahr ( $p < 0.001$ ).

*Inzidenz bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zwischen 15 und 34 Jahren in Nordrhein-Westfalen*

Im Jahr 2003 wurden in Nordrhein-Westfalen wie bereits im Jahr 2002 alle Inneren Abteilungen und diabetologischen Schwerpunktpraxen monatlich über ESPED angeschrieben. Trotz besseren Rücklauf der Meldekarten (27%) und der Fragebögen (75%) verglichen mit dem Vorjahr, ist das System außerhalb der Kinderkliniken noch nicht etabliert. Im Jahr 2003 wurden 125 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes in der Altersgruppe 15–34 Jahre mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 2,9 (2,4 – 3,4) pro  $10^5$  Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 15-34 Jahre auf nur 12% geschätzt. Die Erfassungsgüte liegt also deutlich niedriger als im Kindesalter. Tabelle 3 zeigt die altersspezifischen Inzidenzschätzungen.

**Tabelle 3: Altersspezifische Diabetesinzidenz bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zwischen 15 und 34 Jahren in NRW (nicht korrigiert für Erfassungsvollständigkeit)**

Jahr	15 – 19 Jahre		20 – 24 Jahre		25 – 29 Jahre		30 – 34 Jahre	
	Inzidenz °	95%-KI *	Inzidenz °	95%-KI*	Inzidenz °	95%-KI *	Inzidenz °	95%-KI *
2002	6,7	5,2 – 8,5	5,2	3,9 – 6,8	2,2	1,4 – 3,3	3,0	2,1 – 4,1
2003	4,4	3,2 – 5,9	2,9	1,9 – 4,1	2,8	1,8 – 4,0	1,9	1,2 – 2,8
2002/03	5,5	4,5 – 6,7	4,0	3,2 – 5,0	2,5	1,8 – 3,3	2,4	1,9 – 3,1

° pro  $10^5$  Personenjahre

\* KI: Konfidenzintervall

*Studienleiter:* Prof. Dr. G. Giani, Dr. med., Dipl.-Math. J. Rosenbauer, Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Abt. Biometrie und Epidemiologie, Auf'm Hennekamp 65, D-40225 Düsseldorf, rosenb@ddfi.uni-duesseldorf.de

**Typ 2-Diabetes mellitus (1.1.2003 - 31.12.2003)**

*Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren in Nordrhein-Westfalen*

Seit dem Jahr 2002 wurden in NRW erstmals Neuerkrankungen an Typ 2-Diabetes erfasst. Im Jahr 2003 wurden 7 Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenz von 0,18 (0,07 – 0,37) pro  $10^5$  Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED auf nur 15% geschätzt. Damit wird die wahre Inzidenz also um einen Faktor 7 unterschätzt. Tabelle 4 zeigt die altersspezifischen Inzidenzschätzungen.

**Tabelle 4: Altersspezifische Diabetesinzidenz bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren in NRW (nicht korrigiert für Erfassungsvollständigkeit)**

Jahr	0 – 4 Jahre		5 – 9 Jahre		10 – 14 Jahre		15 – 19 Jahre	
	Inzidenz°	95%-KI*	Inzidenz°	95%-KI*	Inzidenz°	95%-KI*	Inzidenz°	95%-KI*
2002	0	0 – 0,34	0	0 – 0,31	0,57	0,21 – 1,25	0,41	0,11 – 1,04
2003	0	0 – 0,34	0,10	0 – 0,58	0,29	0,06 – 0,84	0,30	0,06 – 0,89
2002/03	0	0 – 0,17	0,05	0 – 0,29	0,43	0,20 – 0,82	0,36	0,14 – 0,73

° pro  $10^5$  Personenjahre

\* KI: Konfidenzintervall

*Studienleiter:* Prof. Dr. G. Giani, Dr. med., Dipl.-Math. J. Rosenbauer, Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Abt. Biometrie und Epidemiologie, Auf'm Hennekamp 65, D-40225 Düsseldorf, rosenb@ddz.uni-duesseldorf.de

### **Invasive Haemophilus influenzae- Infektionen in Deutschland (1.1.2003-31.12.2003)**

Im Jahr 2003 wurden insgesamt 46 Fälle einer invasiven Hi - Infektion bei Kindern unter 16 Jahren gemeldet - 29 Fälle über ESPED-Kinderkliniken und 44 Fälle von mikrobiologischen Laboren (27 Fälle in beiden Systemen). Hi-Infektionen waren häufiger bei Jungen (63%), betrafen meist Kinder deutscher Nationalität (64%) und zu 80% Kinder in den ersten vier Lebensjahren. Die Jahresinzidenz für Kinder unter einem Jahr betrug 2,5/100.000 (95% KI: 1,5-4,0/100.000) und für Kinder von einem bis unter 5 Jahren 0,6/100.000 (95% KI: 0,4-4,0/100.000).

Bei 41 von den 46 Fällen war die Diagnose zum Zeitpunkt dieses Berichtes bekannt. 20 (49%) Fälle hatten eine, 8 (20%) eine Bakteriämie ohne Focus, 4 (10%) eine bakterielle Pneumonie, 3 (7%) eine Epiglottitis und 6 (15%) eine Infektion an einem anderen Focus. Von den 46 Kindern verstarb ein Kind, bei 6 kam es zu einem bleibenden Gesundheitsschaden.

Eine Typisierung der Erreger-Isolate erfolgte in 39 von 46 Fällen: Typ b: n=19, nicht-Typ b: n=20. Von den 19 Fällen mit gesicherter Typ b-Infektion waren 8 Kinder nicht geimpft, bei 2 Kindern war der Impfstatus unklar. Von den 9 gegen Hib geimpften Kindern mit gesicherter Typ b-Infektion waren 2 Kinder bei Erkrankungsbeginn zeitgerecht geimpft worden (vier / drei Dosen), 3 Kinder hatten eine Dosis im Alter von je 6, 3 und 3 Monaten erhalten und erkrankten im Alter von je 8, 4 und 4 Monaten. Ein Kind erkrankte mit 6 Monaten nach der Gabe von zwei Dosen im Alter von 3 und 4 Monaten. 3 Kinder erhielten je drei Dosen im ersten Lebensjahr und erkrankten im Alter von 17, 23 und 81 Monaten.

Da zu Beginn der ESPED-Erhebungen (1998 und 1999) die Falldefinition nur für Kinder unter 10 Jahren galt, beschränkt sich der Vergleich mit den letzten fünf Jahren auf diese Altersgruppe. Im Vergleich zu den letzten fünf Jahren schwankt die Zahl der Hib-Fälle auf einem niedrigen Niveau: Im Jahr 1998 wurden 28 Fälle, im Jahr 1999 wurden 14 Fälle, im Jahr 2000 wurden 23 Fälle, im Jahr 2001 wurden 17 Fälle, im Jahr 2002 wurden 12 und im Jahr 2003 wurden 19 Fälle registriert. Die Zahl der nicht-Typ b Fälle ist von 10 Fällen im Jahr 1998 über 14 im Jahr 1999, 27 im Jahr 2000, 23 im Jahr 2001 auf 22 Fälle im Jahr 2002 gestiegen und sank 2003 wieder auf 15 Fälle. Die Verteilung der Serotypen pro Jahr bei Kindern unter 10 Jahren ist in der Abbildung 7 veranschaulicht.

Fazit:

- (1) Die weiterhin niedrige Zahl der Hib-Fälle in Deutschland spricht für eine gute Wirksamkeit der DTaP-Hib-Kombinationsimpfstoffe, speziell des seit Ende 2000 auf dem Markt befindlichen 6-valenten Impfstoffes.
- (2) Die absolute Zahl der nicht-Typ b-Fälle hat im Jahr 2003 nicht weiter zugenommen.

*Studienleiter:* Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Zentrum für Präventive Pädiatrie, Pediatric Infectious Diseases, Johannes-Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, D-55101 Mainz, schmittj@kinder.klinik.uni-mainz.de  
Dipl. biol. H. Kalies (MPH), Prof. Dr. Rüdiger von Kries (Msc), Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München, Abteilung Epidemiologie, Heiglhofstr. 63, D-81377 München, ag.epi@lrz.uni-muenchen.de

### **Kindliche Hypophosphatasie (1.1.2003 - 31.12.2003)**

Gemeldet wurden in 2003 12 Fälle mit Hypophosphatasie, davon 10 mit infantil-juveniler (kindlicher) Form, 2 mit perinataler/frühinfantiler Form. In der Regel erfolgte die Diagnosestellung früh - vor dem 3. Lebensjahr. Gründe, die zur Diagnostik führten, waren vor allem eine positive Familienanamnese und ein vorzeitiger Zahnverlust, bei den 2 Neugeborenen mit perinataler Form eine auffällige postpartale Entwicklung (Krampfanfälle, Ateminsuffizienz, Nierenfunktionsstörungen). Eine genetische Diagnostik war bei 3 Betroffenen durchgeführt worden. Die Diagnose wurde im Wesentlichen biochemisch durch die Bestimmung von alkalischer Phosphatase und bei etwa der Hälfte zusätzlich durch Pyridoxalphosphat und

Phosphoethanolamin in Serum/Plasma bestimmt. Physio- und Schmerztherapie werden als Therapieoptionen in nur 3 Fällen berichtet.

*Studienleiter:* Dr. H. Girschick, Universitätskinderklinik Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, D-97080 Würzburg, [Hermann.Girschick@mail.uni-wuerzburg.de](mailto:Hermann.Girschick@mail.uni-wuerzburg.de)

### **Hereditäre periodische Fiebersyndrome (1.7.2003-31.12.2003)**

Im Beobachtungszeitraum erfüllten 15 neu diagnostizierte HPF die Falldefinition: Kinder  $\leq 16$  Jahre alt mit  $>3$  Fieberschüben, typischer Klinik, hohen Entzündungsparametern und krankheitsassoziierter Genmutation für FMF (Familiäres Mittelmeerfieber), HIDS (Hyper-IgD-Syndrom), MA (Mevalonazidurie), TRAPS (Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom), CINCA (Chronic infantile neurological and cutaneous articular-Syndrom), MWS (Muckle-Wells Syndrom) oder FCAS (familiäre kälteinduzierte autoinflammatorische Syndrom). Es wurden 12 (80%) FMF, 2 (13%) HIDS und 1 (7%) TRAPS erfasst.

- In dieser vorläufigen Analyse zur Inzidenz von HPF in Deutschland tritt das FMF am häufigsten auf. Die Inzidenz der anderen HPF ist deutlich niedriger.
- Die 12 FMF-Kinder sind im Median 5 Jahre alt und 9 (75%) türkischer Abstammung. Neben Fieber haben 11 Patienten (92%) Bauchweh, 6 (50%) Erbrechen, 4 (33%) Arthralgien, 3 (25%) Thoraxschmerzen sowie 2 (17%) Durchfall, Exanthem und/oder Lymphadenopathie.
- Für die Validierung dieser Daten ist ein zweites unabhängiges Erfassungssystem auf Laborebene in Planung.
- Zur Optimierung und Verbesserung der Patientenbetreuung (z.B. Evidence based Richtlinien für HPF, Therapieregister für Colchizin, Genotyp/Phänotypassoziationen) sollen diese epidemiologischen Daten in enger Zusammenarbeit bundesweit genutzt werden.

*Studienleiter:* Dr. E. Lainka, Universitätskinderklinik Essen, Pädiatrische Rheumatologie, Hufelandstr. 55, D-45122 Essen, [elke.lainka@uni-essen.de](mailto:elke.lainka@uni-essen.de)

### **Stationär behandelte Komplikationen von Maserninfektionen bei unter 16-Jährigen (1.1.2003-31.12.2003)**

Für das Jahr 2003 wurden nur 25 Kinder und Jugendliche gemeldet, davon konnten 20 Fälle validiert werden:

- 7 Mädchen und 13 Jungen
- Altersmedian: 6 Jahre (Range 7 Monate–15 Jahre)
- Impfstatus: sicher nicht geimpft (n=15), unbekannter oder fraglicher Impfstatus (n=5)
- akute Maserninfektionen (n=15):
  - davon serologisch bestätigt (n=8)
  - Symptome und Komplikationen (teilweise Mehrfachnennungen):
    - Nahrungsverweigerung (n=12)
    - Störungen der Atmung (n=10), davon radiologisch gesicherte Pneumonien (n=5)
    - akute para-/postinfektiöse Enzephalitis mit Sepsis und Multiorganversagen (n=1)
- subakute sklerosierende Panenzephalitis mit Erstdiagnose 2003 (n=5):
  - alle Fälle gesichert durch IgG-Antikörper im Liquor
  - Altersmedian: 7 Jahre (Range 6 bis 8)
  - 3 Kinder wohnhaft in Deutschland (davon eins in Deutschland geboren), aber kein Kind deutscher Abstammung

*Studienleiter:* Dr. St. Arenz, Bayrisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, D-85762 Oberschleißheim, [stephan.arenz@luas.bayern.de](mailto:stephan.arenz@luas.bayern.de)

### **Invasive Infektionen durch Streptococcus Pneumoniae (Pneumokokken) (1.1.2003 – 31.12.2003)**

In der ersten Jahreshälfte 2003 erfolgte die Erfassung aller systemischen Pneumokokken-Infektionen wie in den Vorjahren. Da nach über 6-jähriger Laufzeit der Erfassung keine neuen Erkenntnisse bezüglich der Inzidenz und Schwere der Erkrankungen zu erwarten waren, wurden in der zweiten Jahreshälfte nur geimpfte Fälle erfragt.

Im ersten Halbjahr wurden 140 Fälle entsprechend der Falldefinition gemeldet:

78 Meningitiden (55,7%), 60 Septikämien (42,9%), davon 33 ohne Foci (55%) und 27 (45%) mit den Foci Pneumonie n=23 (38,3%) und Osteomyelitis n=4 (6,7%) sowie 2 Fälle (1,4%) von Pneumonie mit Erregernachweis im Pleurapunktat

An der Infektion verstarben 7 Kinder (5%): 3 Kinder mit Septikämien und 4 Kinder mit Meningitis. Die Todesfälle nach Meningitis verstarben an Verbrauchskoagulopathie mit abnehmender Hirnperfusion (n=1), ein Kind mit Pneumokokken-assoziiertem HUS (Niereninsuffizienz, Dialyse), ein Kind an cerebralem Krampfanfall mit Hirnödemen Grad III und bei einem Kind fehlten Angaben zur genauen Todesursache. Bei den Septikämien wurde ein Todesfall bei einem Kind mit Multiorganversagen und bei einem Kind mit fulminanter Sepsis beobachtet, während bei einem Kind genauere Angaben zur Todesursache fehlten.

Defektheilungen wurden nach 11 der 78 Meningitidfälle beobachtet: Gehör n=5, ZNS n=6, andere n=2. Eine weitere Defektheilung wurde nach Septikämie mit Multiorganversagen beobachtet: Parenchymläsionen im ZNS sowie Hautnekrosen.

Diese Fälle belegen das ohne eine generelle Impfpflicht weiterhin bestehende Risiko für lebensbedrohliche Erkrankungen durch systemische Pneumokokkeninfektionen im frühen Kindesalter.

Nur 4 der beobachteten Fälle betrafen geimpfte Kinder: eine Septikämie bei einem 9 Jahre alten mehrfach behinderten, einmalig mit Pneumovax-geimpften Kind wurde durch den Serotyp 4 verursacht, eine Septikämie bei einem 3-jährigen, zweimalig mit Prevenar geimpften Kind mit komplexem Herzfehler bei Trisomie 21 war durch den Serotyp 7F verursacht (Der Kapseltyp F ist nicht in der Vaccine enthalten). Bei den beiden übrigen - mit Prevenar geimpften - Fällen ist der Serotyp leider nicht bekannt. An dieser Stelle sei noch einmal auf die Möglichkeit der kostenfreien Serotypisierung im NRZ in Aachen hingewiesen. Handelt es sich um einen Serotyp, der in der Vaccine enthalten ist, können durch die Bestimmung des Impf-Antikörper-Titers mögliche Mechanismen für den Impfdurchbruch aufgedeckt werden.

*Studienleiter:* Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Zentrum für Präventive Pädiatrie, Pädiatrische Infektiologie, Johannes-Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, D-55101 Mainz, schmittj@kinder.klinik.uni-mainz.de  
Prof. Dr. R. von Kries, MSc, Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München, Abteilung Epidemiologie, Heiglhofstr. 63, D-81377 München, ag.epi@lrz.uni-muenchen.de

### **Erkrankungen durch atypische Mykobakterien (Nichttuberkulöse Mykobakterien, Umweltmykobakterien) (1.10.2002 - 31.12.2003)**

Es liegen nur wenige publizierte Daten zur Inzidenz von Infektionen durch Nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) bei Kindern vor. In den Geburtskohorten von 1975-85 in Schweden [Romanus V. et al. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tuber Lung Dis.* 1995, 76(4): 300-310] konnte bei den <5-Jährigen mit BCG-Impfung eine kumulative Inzidenz für extrapulmonale NTM-Infektionen von 4,6 pro 100.000 geschätzt werden. Bei Kindern ohne BCG-Impfung lag die geschätzte Inzidenz bei 26,8/100.000. Ziel der ESPED-Studie ist es, die Inzidenz für NTM-Infektionen bei Kindern <15 Jahren in Deutschland sowie die häufigste NTM-Spezies zu ermitteln. Des Weiteren möchten wir klinische Symptomatik, Behandlungsregime und -Ergebnisse, die Häufigkeit von Rezidiven erfassen und Risikofaktoren für eine NTM-Infektion identifizieren.

Neben der monatlichen Rückmeldung durch die Kinderkliniken in Deutschland führen wir parallel eine Befragung für den Nachweis von NTM bei Kindern <15 Jahren in 287 Laboren durch. Seit April 2003 werden monatlich diese Labore nach NTM-Nachweisen befragt.

Von Oktober 2002 bis Dezember 2003 wurden uns 95 Fallmeldungen aus 63 Kinderkliniken mitgeteilt. Von diesen liegen uns 76 Fragebögen von Patienten mit klinischen Zeichen einer NTM-Infektion vor. 52 Kinder erfüllten die Falldefinition. Bei 8 Kindern mit V.a. eine Erkrankung durch NTM benötigen wir weitere Informationen um zu entscheiden, ob sie die Falldefinition erfüllen.

Der Altersmedian der 52 Studien-Patienten lag bei 2 Jahren (Range 1-13). Mit 39/52 Fällen war die am häufigsten nachgewiesene Spezies *Mycobacterium avium* (75%). Die Hauptmanifestation war unabhängig von der Spezies zu 87% die zervikale Lymphadenitis.

Aus den 287 befragten Laboren wurden von April bis Dezember 2003 54 Nachweise von NTM bei Kindern <15 Jahren gemeldet. Bei 32 der 54 NTM-Nachweise (59%) handelte es sich um *M. avium*. Die Daten aus diesen zwei Studien sollen nun abgeglichen werden, um die Erkrankungshäufigkeit noch präziser abschätzen zu können.

Zudem führen wir seit Anfang 2004 „follow-up“-Interviews mit den Eltern von Patienten mit einer NTM-Erkrankung durch, die der Befragung zugestimmt hatten. Ziele der Interviews sind, den langfristigen Verlauf der Erkrankung bei den betroffenen Kindern auszuwerten und die Analyse hinsichtlich potentieller Risikofaktoren zu verfeinern.

Erstmals können für Deutschland Angaben zu der Häufigkeit von NTM-Erkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen, zu der Krankheitsmanifestation und zu der geographischen Verbreitung dieser Erkrankung im Kindesalter gemacht werden. Hierbei handelt es sich um die ersten epidemiologischen Daten bei Kindern in Europa seit Ende der 80er Jahre. Die bisherige Auswertung zeigt, dass insbesondere im Kleinkindesalter bei der zervikalen Lymphadenitis differentialdiagnostisch auch an eine Erkrankung durch NTM gedacht und dies frühzeitig bei der Therapieplanung berücksichtigt werden sollte.

*Studienleiter:* Priv.-Doz. Dr. W.H. Haas, Robert Koch-Institut Berlin, Zentrum für Infektionsepidemiologie, Seestr. 10, D-13353 Berlin, [HaasW@rki.de](mailto:HaasW@rki.de)

### Vergiftungen durch Lampenöle in Deutschland (1.3.2000-28.2.2003)

Im ersten Studienabschnitt (ESPED I: 01.03.2000 - 28.02.2003) über Lampenölvergiftungen in Deutschland wurden insgesamt 432 Fälle von den teilnehmenden Kinderkliniken über die ESPED gemeldet, wobei der Fragebogenrücklauf durch eine erneute Umfrage auf 79% gesteigert werden konnte.

Insgesamt liegen dem BfR jetzt Daten von 233 Klinikfragebögen, 131 Elternfragebögen, 78 Etiketten und 250 Epikrisen zu Vergiftungsfällen vor. Genaue Analysen der Daten zeigten, dass es sich in 39 Fällen nicht um Lampenöl als Noxe handelte. Daten von 302 Fällen stehen für eine differenzierte Auswertung über Gesundheitsbeeinträchtigungen durch Lampenölen zur Verfügung.

Tabelle 5: **Zusammensetzungen von Lampenölen vs. Pneumonien bei Kleinkindern**

Lampenölrezeptur	Fallmeldungen		
	mit Pneumonie	ohne Pneumonie	Gesamt
Petroleumdestillate / Paraffine	76	95	171
Ersatzstoffe	0	6	6
Ungeklärte Rezeptur	51	74	125
Gesamtzahl	127	175	302

Pneumonien traten bei Fällen von Ingestionen mit den gefährlichen Petroleumdestillat- /Paraffin-haltigen Lampenölen auf und auch bei Fällen, in denen die Zusammensetzung der Lampenöle letztendlich nicht geklärt werden konnte. Bei den Lampenölersatzstoffen (alle Rapssäuremethylester) wurde bis jetzt kein Fall einer Pneumonie dokumentiert. Dies bestätigen auch die Umfragen des BfR in den deutschen Giftinformationszentren: Im Studienzeitraum wurden 7 Fälle mit Ersatzstoffen dokumentiert, keiner davon mit einer Pneumonie. Damit scheinen die Ersatzstoffe ein geringeres Risiko zu haben. Trotz intensiver Recherchen und einer zweiten Umfrage in den Kliniken konnte die Rezeptur nur in 177 von den 302 Fällen eindeutig gesichert werden, wobei es sich überwiegend um Petroleumdestillat-/Paraffin-haltige Produkte handelte (171 Fälle). In 125 Fällen (41%) konnte die Zusammensetzung trotz intensiver Nachfrage nicht eindeutig geklärt werden konnten. Der Grund hierfür liegt in den meisten Fällen darin, dass entweder die Lampenölbehälter nicht zur Verfügung standen (wurden z.B. weggeworfen, nicht aufgefunden usw.) oder die Dokumentation der Etikettendaten war unzureichend. Die Identifikation der Produkte in bezug auf die genauen Rezepturen bleibt nach wie vor schwierig, da das Bewusstsein bei den behandelten Ärzten noch



nicht geschärft worden ist: Nur die genaue Kenntnis der Rezeptur kann eine individuelle Risikoeinschätzung und Therapie ermöglichen!

Die Studie wird bis einschließlich 02/2006 weitergeführt, da die Hersteller von Lampenölen neben den bisherigen Ersatzstoffen, wie z.B. Biodieselfractionen oder hochgereinigte Kokosöle, seit Ende 2002 wieder paraffinartige Mineralölfractionen auf den Markt bringen. Diese Mineralölfractionen überschreiten durch Zusatzstoffe zur Viskositätssteigerung die bestehenden Grenzwerte geringfügig und unterliegen deshalb nicht mehr dem EU-Verbot. Bei diesen neuen Produkten könnte wieder ein beträchtliches Aspirationsrisiko für Kleinkinder bestehen, obwohl in den ersten 10 Monaten der ESPED II-Studie kein entsprechender Fall gemeldet wurde.

Nur durch die weitere engagierte Dokumentation möglicher Gesundheitsschäden durch Lampenöle mit Hilfe der ESPED - Studie ist ein entsprechendes Risiko richtig einzuschätzen.

*Studienleiter:* Priv.-Doz. Dr. A. Hahn, Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentrale Erfassungsstelle für Vergiftungen, gefährliche Stoffe und Zubereitungen, Umweltmedizin, Thielallee 88-92, D-14195 Berlin, a.hahn@bfr.bund.de

### **Sinusvenenthrombosen im Kindesalter (1.1.2003–31.12.2003) \*)**

Im Jahr 2003 wurden nach Abzug von Fehlmeldungen (n=2) und Doppelmeldungen (n=5) 64 neue Fälle von gesicherter Sinusvenenthrombose gemeldet, 54 davon konnten bisher in der Datenbank dokumentiert werden (19 Neonaten und 35 ältere Kinder, Jungen n=34, Mädchen n=20). Während des 51-monatigen Gesamtuntersuchungszeitraums wurden bisher 303 Kinder nach einer symptomatischen Sinusvenenthrombose gemeldet (1999 n=39; 2000 n=99; 2001 n=58; 2002=53; 2003= 54) mit bisher 276 auswertbaren Fällen. Das mediane Alter der Kinder lag bei 6.6 Jahren (Neugeborene - < 18 Jahre: 60% männlich).

Neben der Erfassung der klinischen Daten (Alter, Geschlecht, initiale Symptomatik, Lokalisation, begleitende Grunderkrankungen) wurden folgende hämostaseologische Parameter untersucht: Faktor V G1691A Mutation, Prothrombin G20210A Mutation, Methylentetrahydrofolat Reduktase C677T Genotyp, Protein C, Protein S, Antithrombin und Lipoprotein (a). Zusätzlich wurden Antikardiolipin IgM und IgG Antikörper mit erfasst.

Als klinische Leitsymptome wurden Kopfschmerzen, Erbrechen, Krampfanfälle, Coma und Hemiparese gemeldet. Gegenüber der Voruntersuchung ergaben sich keine wesentlichen Änderungen bezüglich der Verteilung prothrombotischer Risikofaktoren (55%) und begleitender Grunderkrankungen (68%). Auch die Therapiemodalitäten waren im Vergleich zur Vorauswertung im Wesentlichen unverändert (Akutphase 50% unfraktioniertes Heparin, 40% niedermolekulares Heparin und alleinige supportive Therapie der Grunderkrankung in 10% der Fälle). In 70% wurde anschließend eine Sekundärprophylaxe mit LMWH durchgeführt und wenige Kinder bekamen Vitamin K-Antagonisten.

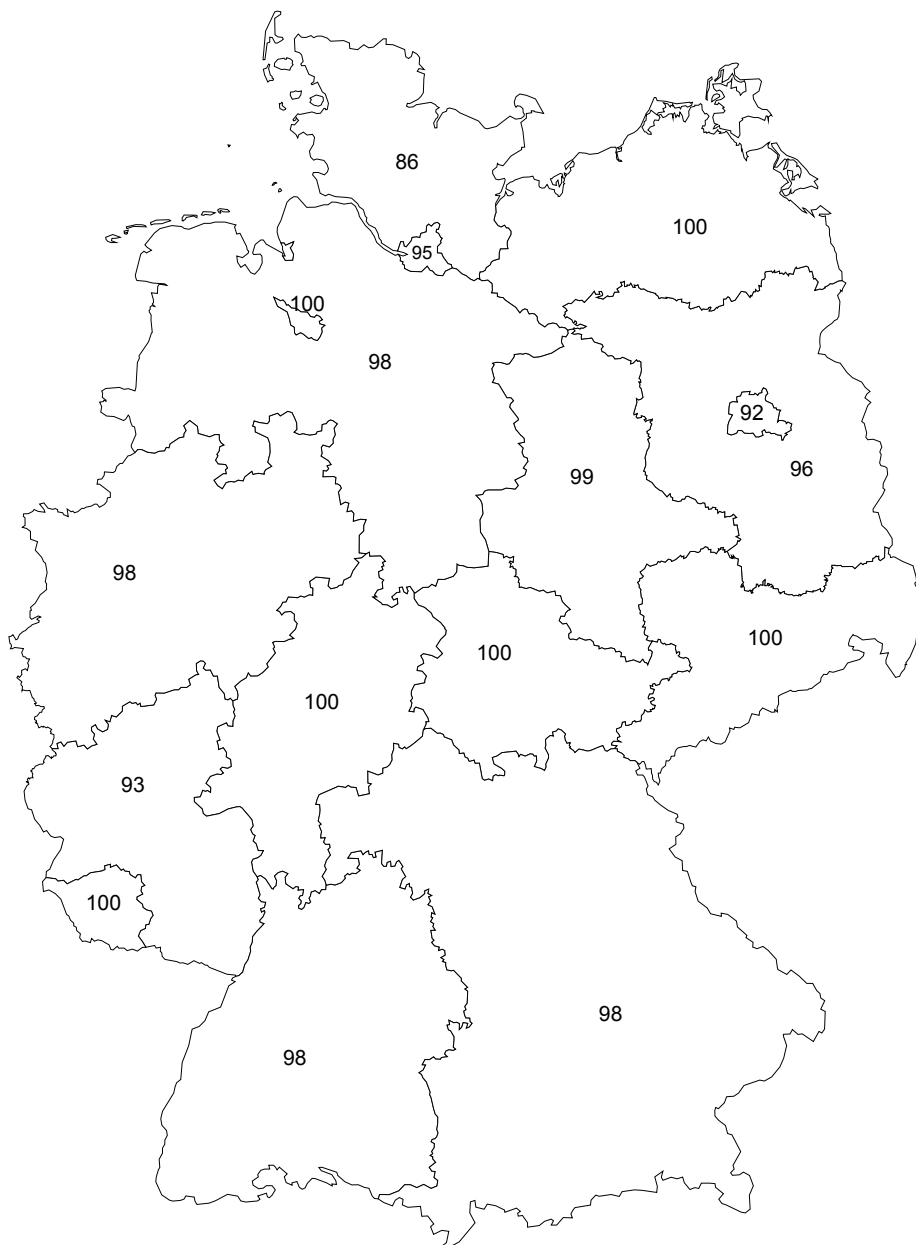
Die signifikante Zusammenhänge zwischen isoliert erhöhten Werten für Lipoprotein(a), isoliertem Protein C-Mangel - jeweils ohne Grunderkrankung - sowie für die Kombination aus mindestens einem der etablierten Risikofaktoren für eine Thromboseneigung zusammen mit einer der o.g. Grunderkrankungen bestehen weiter.

Die erneute „Rezidiverfassung“ ist Aufgabe der nächsten drei Monate. Ebenso steht die Auswertung der Untergruppen (Neugeborene bis 28. Lebenstag n=56 und ältere Kinder) an.

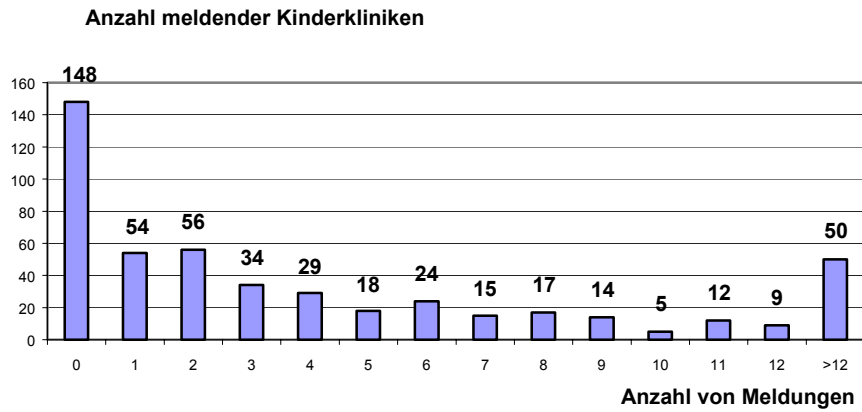
Eine weitere Rekrutierung von Patienten ist erforderlich, um ausreichend große Gruppen für die statistische Auswertung zu erhalten.

*\*) Finanziell wurde diese Studie durch die Karl-Bröcker-Stiftung unterstützt.*

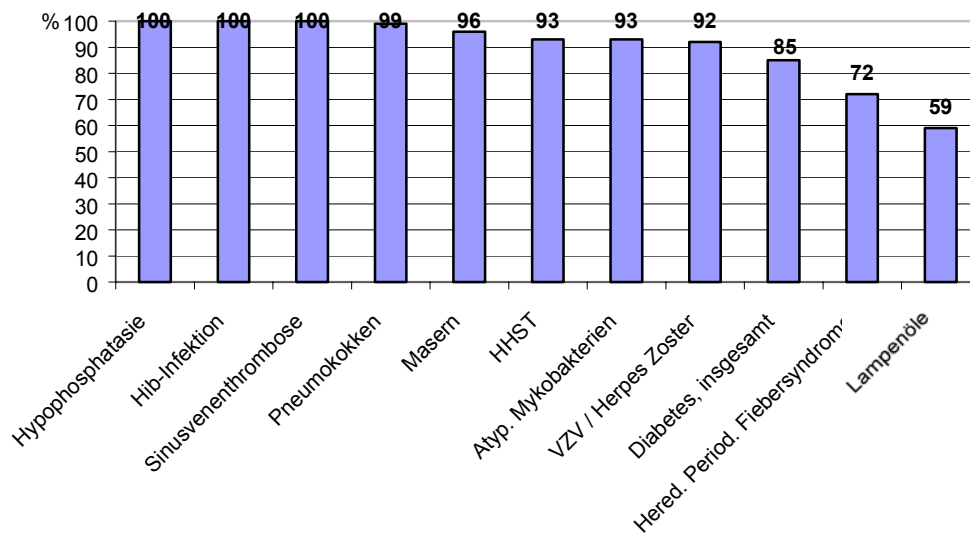
*Studienleiter:* Frau Prof. Dr. U. Nowak-Göttl, Dr. R. Sträter, (Dr. rer. nat. A. Heinecke für die Statistik), Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Straße 33, D-48149 Münster, [LeaGottl@uni-muenster.de](mailto:LeaGottl@uni-muenster.de)



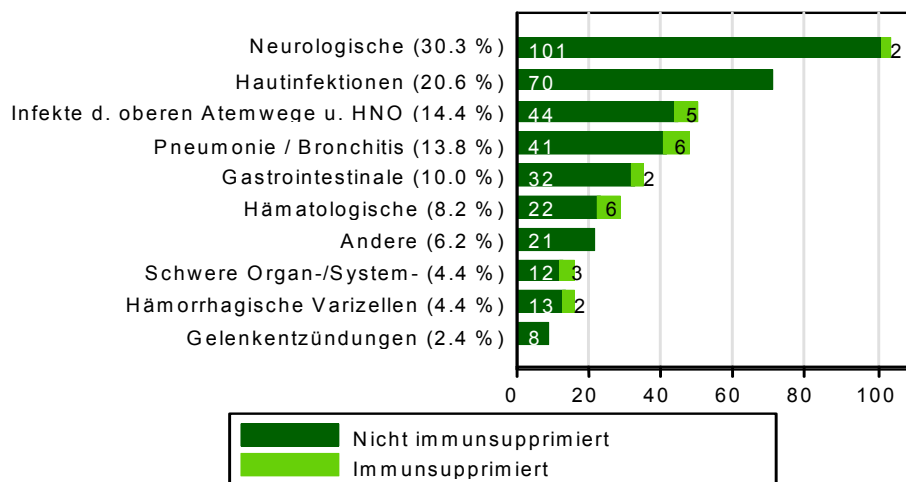
**Abb. 1: Regionale Verteilung der Meldekarten-Rücksendung für 2003 [%]**



**Abb. 2: Meldeaufwand im Jahr 2003**

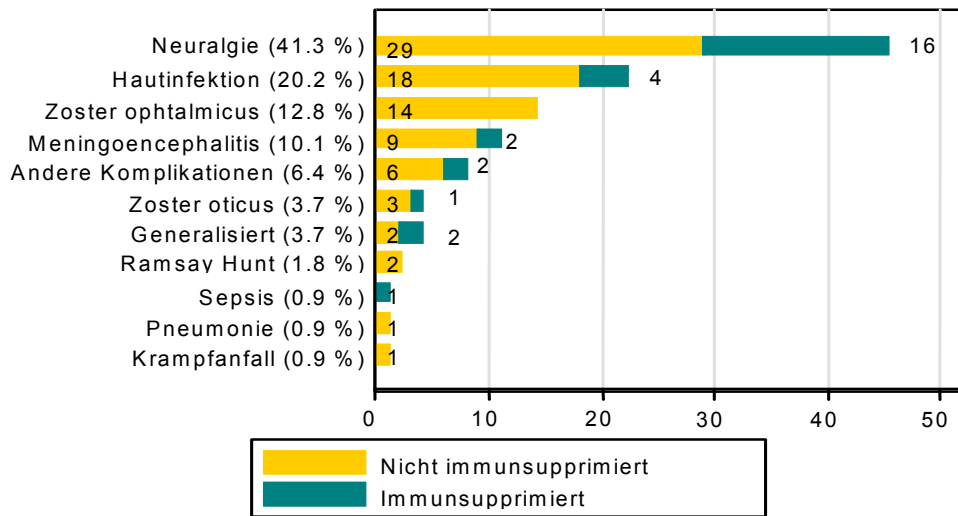


**Abb. 3: Fragebogen-Rücklauf 2003**



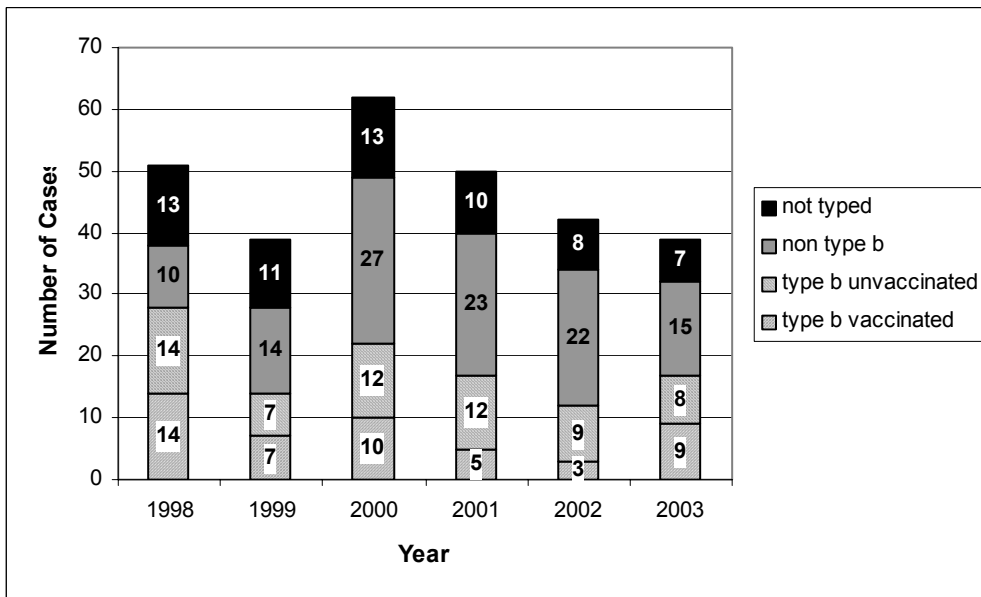
Anteil an allen Kindern mit Varizellen in Klammern

**Abb. 4: Komplikationen bei 340 Kindern mit Varizellen und deren Immunstatus**



Anteil an allen Kindern mit Herpes Zoster in Klammern

**Abb. 5: Komplikationen von 109 Kindern mit Herpes Zoster und deren Immunstatus**



**Abb. 6: Haemophilus influenzae-Infektionen 2003**