



## **Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland**

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

---

# **ESPED-Jahresbericht 2004<sup>1</sup>**

*S. Arenz, M. Gahr, G. Giani, V. Grote, W. Haas, A. Hahn, R. von Kries,  
E. Lainka, U. Nowak-Göttl, S. Reinalter, F. Schaaff, H.J. Schmitt  
im Auftrag des ESPED-Beirats<sup>2</sup>*

---

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

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

## **Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland**

ESPED

Arbeitsgruppe der Kinderklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Hausadresse: Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

Postanschrift: Postfach 10 22 44, 40013 Düsseldorf

Telefon: 0211/81-16263

Fax: 0211/81-16262

Email: Prof.von.Kries@kinderzentrum-muenchen.de  
heinrich@med.uni-duesseldorf.de

Website: <http://www.esped.uni-duesseldorf.de>

## Einleitung

Seit Januar 2004 wird die monatliche Befragung parallel zur Postkarten- auch als Email-Versendung angeboten: 47% aller ESPED-Melder haben sich für die Online-Bearbeitung entschieden. Insgesamt wurden 5544 monatliche Anfragen an die Kliniken gerichtet mit einer Rücklaufquote von 98%. Die Online-Melder gaben zu 98,4% Rückmeldung, die Kartenmelder mit 97,2%. Nach Bundesländern betrachtet ergeben sich Kartenrückläufe zwischen 85-100%, Median: 100% (Abb. 1).

Von nur 11 (2,3%) Meldern wurden keine Karten zurückgesandt. 457 (95,2%) sandten regelmäßig jeden Monat die Meldekarten an die ESPED-Zentrale zurück. Im gesamten Jahr wurden 2309 Fallmeldungen von 480 Ansprechpartnern aus den Kliniken gemeldet. Das entspricht einem durchschnittlichen Aufwand von 4,8 Meldungen pro ESPED-Ansprechpartner.

Die Anzahl der Meldungen pro Klinik für das gesamte Jahr variierte von keiner Meldung (154 Melder) bis zu 49 Meldungen aus einer Klinik (Abb. 2). 22 unserer ESPED-Ansprechpartner hatten mehr als 20 Fälle gemeldet: U. Knoop, Städtisches Krankenhaus Köln-Riehl (n=49), W. Andler, Vestische Kinderklinik Datteln (46), P. Höger, Krankenhaus Wilhelmstift Hamburg (38), N. Jorch, Kinderzentrum Gilead Bielefeld (36), W. Kamin, Univ.-Kinderklinik Mainz (33), M. Papsch, Marienhospital Gelsenkirchen (33), W. Storm, St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn (31), J. von Walter, Städtisches Krankenhaus München-Schwabing (27), M. Scholten, Klinikum Karlsruhe (27), U. Schimmel, Allgemeines Krankenhaus Hagen (27), W. Scheurlen, Cnopfsche Kinderklinik Nürnberg (25), J. Wintgens, Elisabeth-Krankenhaus Mönchengladbach (24), P. Herkenrath, Univ.-Kinderklinik Köln (24), W. von Schütz, Kinderkrankenhaus auf der Bult Hannover (23), H. Wörle, Olgahospital Stuttgart (23), F. Staudt, Kinderklinik Dritter Orden Passau (23), N. Wagner, Städtisches Klinikum Dortmund (23), H. Gerleve, St.-Vincenz-Hospital Coesfeld (22), S. Henning, Virchow-Klinikum der HU Berlin (21), I. Franke, Univ.-Kinderklinik Bonn (21), U. Vester, Univ.-Kinderklinik Essen (21), F. Walther, Univ.-Kinderklinik Rostock (21).

Die Fragebogen-Rückläufe je Studie sind in Abbildung 3 ersichtlich (Range: 60-95%).

Zur Würdigung der Arbeit aller ESPED-Teilnehmer wurde eine Regelung zur Berücksichtigung der Melder als Koautoren der auf ESPED basierenden Publikationen bei geringen Fallzahlen sowie ein Modus des „acknowledgements“ bei höheren Fallzahlen in Abstimmung mit dem International Network of Paediatric Surveillance Units (INOPSU) getroffen (<http://www.inopsu.com>): L Pereira-da-Silva, R von Kries, D Rose, E Elliott. Acknowledging contribution to surveillance studies. *Arch Dis Child* 2005;90:768.

Neue Publikationen basierend auf ESPED-Daten:

### *Autoimmunhepatitis*

- Oettinger R, Brunnberg A, Gerner P, Wintermeyer P, Jenke A, Wirth S. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005; 24: 79-84

### *Transientes myeloproliferatives Syndrom bei Kindern mit Down-Syndrom*

- Diekamp S, Creutzig U, Reinhardt D, Baumann-Köhler M. Transitorisch myeloproliferatives Syndrom bei Neugeborenen mit Down-Syndrom: Überblick und Analyse von 115 Patienten aus den AML-BMF-Studien und der ESPED-Studie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004, Online 24.09.2004

### *Varizella Zoster-Virus-Infektionen*

- Liese J, Grote V, Fischer R, Rosenfeld E, Belohradsky B, von Kries R und die ESPED-Studiengruppe. Varizellen-Zoster-Virus bedingte Hospitalisationen bei Kindern in Deutschland 2003 – Zwischenergebnisse einer ESPED-Studie. *Kinderärztl Prax, Sonderheft „Impfen“* 2004; 75: 14-17
- Robert-Koch-Institut (RKI) Komplikationen von VZV-Infektionen und Herpes zoster bei Kindern und Jugendlichen: Ergebnisse der ESPED-Varizellen-Studie 2003–2004. *Epidemiologisches Bulletin* 2005; 13: 110-111

### *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 Endocrinol Metab* 2004; 17:1551-59

*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. Four and One-Half-Year follow-up of Effectiveness of Diphtheria-Tetanus Toxoids-Acellular Pertussis/Haemophilus influenzae Type b and Diphtheria-Tetanus Toxoids-Acellular Pertussis-Inactivated Poliovirus/H. influenzae Type b Combination Vaccines in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:944-50

*Infektionen durch Gruppe B Streptokokken (Streptococcus agalactiae)*

- Flügge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Mönting J, Mönnig M, Bartels D, Dammann O, von Kries R, Berner R and the ESPED Study Group. Incidence and Clinical Presentation of Invasive Neonatal Group B Streptococcal Infections in Germany. *Lancet (in press)*

**All unseren aktiven Partnern in den Kliniken und all den Kolleginnen und Kollegen, die die Erhebungsbögen ausfüllen, gilt unser herzlichster Dank – natürlich auch im Namen der Studienleiter. Nur durch Ihre konsequente und zuverlässige Arbeit ist es überhaupt möglich, diesen Jahresbericht vorzulegen.**

**Komplikationen bei Varizellen und Herpes Zoster (1.1.2003 - 31.12.2004)**

- 917 gemeldete Varizellen (VZV)-Fälle und 235 Herpes Zoster (HZ)-Fälle, bisher ausgewertet 809 VZV-Fälle und 203 HZ-Fälle.
- Medianes Alter der Kinder: VZV: 3,3 Jahre (IQR: 1,4-5,1); HZ 8,7 Jahre (IQR: 4,6-12,8)
- Bei VZV waren neurologische Komplikationen (n=210), infektiöse Hautkomplikationen (n=191), gastrointestinale Komplikationen (n=121) und Pneumonien/Bronchitiden (n=99) am häufigsten (Abb.4). Schwerere Komplikationen definiert als Todesfall, Vaskulitis oder mehr als 8 Tage Krankenhausaufenthalt mit i.v. Gabe von Antibiotika oder Acyclovir oder einem chirurgischen Eingriff traten bei 22,2% (n=180) der VZV-erkrankten Kinder auf.
- Bei HZ waren Neuralgien (n=76), Hautinfektionen (n=32), Zoster ophthalmicus (n=24) und Meningoenzephalitiden (n=21) am häufigsten (Abb. 5).
- Neben 9 VZV-bedingten Todesfällen wiesen 13 Kinder bleibende Schäden auf: Narben (9), Visusverlust (1), Lebertransplantation (1), Mitralklappeninsuffizienz (1), Hemiparese/Spastik (1). Bei HZ wurden bei 3 Kindern eine bleibende Fazialisparese und bei 6 Kindern eine mögliche Narbenbildung berichtet.
- 7% der VZV-Fälle waren immunsupprimiert, 6% hatten eine atopische Dermatitis. Im Gegensatz zur allgemeinen Annahme waren nur 31% (n=62) der Kinder mit HZ immunsupprimiert.
- Mit Hilfe einer zweiten Datenquelle (Praxisdaten aus NRW) wurde die Untererfassung durch ESPED geschätzt. Danach wurden etwa 21% der VZV- und 17% aller HZ-Fälle durch ESPED erfasst. Damit ergeben sich folgende Inzidenzschätzungen (pro 100.000 Kinder /Jahr):

Tabelle 1: **Varizellen- und Herpes-Zoster-Inzidenzen in Deutschland**

	Inzidenz <sup>o</sup>	Erfassungskorrigierte Inzidenz <sup>o</sup>	95%-Konfidenzintervall
Varizellen-Zoster	3,5	15,7	6,9 – 22,3
Herpes-Zoster	0,9	5,3	0,5 – 7,0

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

- Diese Inzidenzschätzungen werden durch die Hinzunahme einer 3. Datenquelle (ICD-Daten) weiter präzisiert.

*Studienleiter:* Priv.-Doz. Dr. J. Liese, Dr. V. Grote, Universitätsklinikum München, Kinderklinik und Poliklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital, Lindwurmstr. 4, 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 - 31.12.2004)

Ziel der Studie war die Ermittlung der Inzidenz der verschiedenen Geno- und Phänotypen der HHST, sowie die Ermittlung der Symptomkonstellation bis zur endgültigen Diagnosestellung. Gesucht wurden alle Fälle eines renal bedingten, zur stationären Aufnahme führenden, das heißt substitutionsbedürftigen Salzverlustes mit konsekutiver metabolischer Alkalose, auch wenn dieser sich primär mit einer Hyponatriämie präsentierte. Gesucht wurden insbesondere auch transitorische Formen.

Von den 15 inzidenten und genetisch charakterisierten Fällen waren 6 Patienten männlich und 9 Patienten weiblich. Bei 15 Fällen steht die genetische Analyse noch aus. Bei zwei der noch nicht molekularbiologisch charakterisierten Fälle wurde ein außergewöhnlicher Verlauf beobachtet. In einem Fall war ausschließlich eine Hyponatriämie beobachtet worden, in dem anderen Fall eine transitorische Symptomatik.

Tabelle 2: **Übersicht über alle HHST-Meldungen im Erhebungszeitraum**

	2002	2003	2004	Gesamt	
Anzahl der Meldungen	21	15	18	54	
zurückgezogen	5	-	-	5	
...fehlende Fragebögen	-	1	2	3	
...nicht inzident	9	4	3	16	
inzident	7	10	13	30	
<b>Genotypen</b>					<b>Klinische Merkmale</b>
- NKCC2	1	1	1	3	PH, FG, nSV
- ROMK	0	2	0	2	PH, FG, nSV + Tendenz zur neonatalen Hyperkaliämie
- Barttin	2	1	0	3	PH, FG, nSV + Taubheit
- NCCT	2	1	1	4	Hypomagnesiämie + Hypocalciurie
- CIC-Kb	1	0	2	3	Variabler Phänotyp, ähnliche wie NCCT
- noch nicht klassifiziert	1	5	9	15	

PH = Polyhydramnion, FG = Frühgeburtlichkeit, nSV = neonataler Salzverlust

### Schlussfolgerung:

Zusammenfassend kann die Inzidenz aller HHST-Subtypen auf <1 Neuerkrankung pro 1,5 Mio. Einwohner im Alter zwischen 0 und 18 Jahren berechnet werden, entsprechend 1 Neuerkrankung auf ca. 90.000 Neugeborene und liegt somit niedriger als der bisher angegebene Wert von 1:50.000 (Rudin A, Acta Med Scand. 1988;224(2):165-71). Insbesondere die Geburtshelfer und Neonatologen sollten bei unklarem Polyhydramnion an diese seltene Ursache denken.

Die Universitätskinderklinik Marburg bietet die molekularbiologische Diagnostik für alle bisher bekannten HHST-Typen auch nach Abschluss der ESPED-Studie weiterhin an.

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

## Typ 1-Diabetes mellitus (1.1.2004 - 31.12.2004)

### Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland

Im Jahr 2004 wurden bundesweit 396 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung basierend auf den gemeldeten Fällen 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 Er-

fassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe unter 5 Jahren für 2004 auf 76% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte unter der in den Vorjahren (1996-2003: 78% - 90%). Die erfassungskorrigierte Inzidenz für 2004 beträgt 13,9 (95%-KI: 12,7 – 15,2) pro 10<sup>5</sup> Personenjahre. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1993-2004 zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 3,2%, erfassungskorrigiert von 4,1 % pro Jahr (p < 0,001).

Tabelle 3: **Diabetesinzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland**

Jahr	Inzidenz <sup>o</sup>	95%-Konfidenzintervall	Erfassungskorrigierte Inzidenz <sup>o</sup>	95%-Konfidenzintervall
1993	7,0	6,2 - 7,8	8,2	7,4 – 9,1
1994	7,8	7,0 - 8,7	9,2	8,3 – 10,2
1995	9,9	9,0 - 11,0	11,7	10,7 – 12,8
1996	8,2	7,3 - 9,1	9,2	8,3 – 10,2
1997	8,8	7,9 - 9,7	10,3	9,3 – 11,3
1998	7,8	6,9 - 8,7	8,7	7,8 – 9,6
1999	9,5	8,6 - 10,5	11,2	10,2 – 12,3
2000	10,1	9,1 - 11,1	11,8	10,7 – 12,9
2001	10,1	9,1 - 11,2	12,9	11,8 – 14,1
2002	10,0	9,0 – 11,0	11,9	10,8 – 13,0
2003	10,7	9,7 – 11,8	13,3	12,1 – 14,5
2004	10,6	9,6 – 11,7	13,9	12,7 – 15,2

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

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

Im Jahr 2004 wurden in Nordrhein-Westfalen 455 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine unkorrigierte Inzidenzschätzung von 16,1 (95%-KI: 14,6 – 17,6) 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 2004 auf 69% geschätzt. Sie liegt damit unterhalb der der Vorjahre (1996/2003: 72 – 85%). Die erfassungskorrigierte Inzidenz für 2004 beträgt 23,2 (95%-KI: 21,5 – 25,1) pro 10<sup>5</sup> Personenjahre. Tabelle 4 zeigt altersspezifische Inzidenzschätzungen für den Zeitraum 1996-2004 auf der Basis der ESPED-Erfassung. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1996-2004 in der Altersgruppe der unter 15jährigen zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 4,1%, erfassungskorrigiert von 4,8% pro Jahr (p < 0,001).

Tabelle 4: **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>o</sup>	95%-KI *	Inzidenz <sup>o</sup>	95%-KI *	Inzidenz <sup>o</sup>	95%-KI *
1996	9,4	7,6 – 11,5	14,4	12,2 – 16,9	13,6	11,4 – 16,2
1997	9,7	7,8 – 11,9	12,6	10,5 – 15,0	15,0	12,6 – 17,6
1998	8,3	6,5 – 10,3	15,8	13,4 – 18,4	16,0	13,6 – 18,7
1999	11,5	9,4 – 13,9	16,5	14,1 – 19,2	18,9	16,3 – 21,8
2000	12,3	10,2 – 14,8	17,7	15,2 – 20,6	19,4	16,8 – 22,3
2001	10,1	8,2 – 12,5	16,3	13,9 – 19,1	17,4	15,0 – 20,2
2002	11,8	9,7 – 14,3	18,4	15,8 – 21,3	19,7	17,1 – 22,6
2003	14,7	12,3 – 17,6	20,5	17,8 – 23,6	18,0	15,5 – 20,8
2004	11,9	9,7 – 14,5	18,1	15,5 – 21,0	17,7	15,2 – 20,4

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

\* KI: Konfidenzintervall

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

Im Jahr 2004 wurden in Nordrhein-Westfalen wie bereits seit dem Jahr 2002 alle Inneren Abteilungen und diabetologischen Schwerpunktpraxen monatlich über ESPED angeschrieben. Der Rücklauf der Meldekarten

(27%) und der Fragebögen (81%) lag im Bereich der Vorjahre. Im Jahr 2004 wurden 132 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes in der Altersgruppe 15–34 Jahre mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine unkorrigierte Inzidenzschätzung von 3,1 (2,6 – 3,7) pro 10<sup>5</sup> Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 15-34 Jahre auf 23% geschätzt. Die Erfassungsgüte liegt also deutlich niedriger als im Kindesalter. Die erfassungskorrigierte Inzidenz für 2004 beträgt 13,7 (95%-KI: 12,6 – 14,9) pro 10<sup>5</sup> Personenjahre. Tabelle 5 zeigt die altersspezifischen Inzidenzschätzungen.

Tabelle 5: **Alterspezifische 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	5,6	4,2 – 7,2	2,8	1,8 – 4,0	3,4	2,5 – 4,6
2003	5,2	3,8 – 6,8	3,5	2,5 – 4,9	3,1	2,1 – 4,4	2,9	2,0 – 4,0
2004	5,0	3,7 – 6,5	2,3	1,4 – 3,4	3,4	2,3 – 4,7	2,0	1,3 – 3,0
2002/04	5,6	4,8 – 6,5	3,8	3,1 – 4,5	3,1	2,5 – 3,8	2,8	2,3 – 3,4

° pro 10<sup>5</sup> Personenjahre

\* KI: Konfidenzintervall

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

## Typ 2-Diabetes mellitus (1.1.2004 - 31.12.2004)

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

Seit dem Jahr 2002 werden in NRW Neuerkrankungen an Typ 2-Diabetes erfasst. Im Jahr 2004 wurden 8 Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenz von 0,21 (0,09 – 0,41) pro 10<sup>5</sup> Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED auf 24% geschätzt. Damit wird die wahre Inzidenz also um einen Faktor 4 unterschätzt. Die erfassungskorrigierte Inzidenz für 2004 beträgt 0,86 (95%-KI: 0,59 – 1,21) pro 10<sup>5</sup> Personenjahre. Tabelle 6 zeigt die altersspezifischen Inzidenzschätzungen.

Tabelle 6: **Alterspezifische 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 – 0,15	0,21	0,03 – 0,77	0,29	0,06 – 0,85	0,30	0,06 – 0,87
2004	0	0 – 0,12	0,11	0 – 0,59	0,10	0 – 0,54	0,59	0,22 – 1,29
2002/04	0	0 – 0,12	0,11	0,02 – 0,31	0,32	0,15 – 0,59	0,43	0,23 – 0,74

° pro 10<sup>5</sup> Personenjahre

\* KI: Konfidenzintervall

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

## Invasive Haemophilus influenzae-Infektionen in Deutschland (1.1.2004 - 31.12.2004)

Im Jahr 2004 wurden insgesamt 32 Fälle einer invasiven Hi-Infektion bei Kindern unter 16 Jahren gemeldet - 17 Fälle über ESPED von Kinderkliniken und 27 Fälle von mikrobiologischen Laboren (12 Fälle in beiden Systemen). Hi-Infektionen waren häufiger bei Jungen (59%), betrafen meist Kinder deutscher Nationalität

(80%) und zu 75% Kinder in den ersten vier Lebensjahren. Die Jahresinzidenz für Kinder unter einem Jahr betrug 1,5/100.000 (95% KI: 0,8-2,7/100.000) und für Kinder von einem bis unter 5 Jahren 0,4 /100.000 (95% KI: 0,2-0,80/100.000).

Bei allen Fällen war die Diagnose bekannt: 10 Fälle hatten eine Meningitis (31%), 5 eine Bakteriämie ohne Focus (16%), 11 eine bakterielle Pneumonie (34%) und 6 eine Infektion an einem anderen Focus (19%). Von den 32 Kindern verstarb ein Kind, bei einem weiteren kam es zu einem bleibenden Gesundheitsschaden.

Eine Typisierung der Erreger-Isolate erfolgte in 26 von 32 Fällen: Typ b: n=6, nicht-Typ b: n=20. Von den 6 Fällen mit gesicherter Typ b-Infektion waren 2 Kinder nicht geimpft. Von den 4 gegen Hib-geimpften Kindern mit gesicherter Typ b-Infektion waren 2 Kinder bei Erkrankungsbeginn zeitgerecht geimpft worden (drei / zwei Dosen). Ein Kind erkrankte mit 49 Monaten nach der Gabe von drei Dosen im Alter von 4, 5 und 6 Monaten. Bei einem Kind konnte nicht ermittelt werden, mit wie vielen Dosen und in welchem Alter das Kind geimpft worden war.

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 sechs 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, im Jahr 2003 wurden 19 und im Jahr 2004 wurden nur 4 Fälle bei Kindern unter 10 Jahren 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. Im Jahr 2004 wurden 18 nicht-Typ b-Fälle übermittelt. Die Verteilung der Serotypen pro Jahr bei Kindern unter 10 Jahren ist in der Abbildung 6 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 hatte ein Maximum im Jahr 2000 und hat bis 2004 nicht weiter zugenommen.

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

**Juveniler systemischer Lupus erythematoses (SLE) / inkompletter SLE (1.7.2004 - 31.12.2004)**

**Fragestellung:** Ziel der Studie ist die Bestimmung der Inzidenz des juvenilen systemischen Lupus erythematoses bzw. des Auftretens eines inkompletten Lupus erythematoses.

**Falldefinition:** Alle Kinder / Jugendlichen <= 18 Jahre, die aufgrund eines neu manifestierten systemischen Lupus erythematoses (Diagnosekriterien nach Hochberg 1997) stationär aufgenommen bzw. ambulant vorgestellt wurden.  
Alle Kinder / Jugendlichen <= 18 Jahre, bei denen der Verdacht auf SLE gestellt wurde, die jedoch weniger als vier der AC-R-Kriterien erfüllen (inkompletter SLE). Die Patienten sollten in 2 unabhängigen Proben einen positiven Titer für ds-DNA aufweisen und es sollten mindestens ein weiteres ARA-Kriterium (mit Ausnahme des ANA-Titers) erfüllt sein.

Im Zeitraum von Juli bis Dezember 2004 wurden 27 Fragebögen versandt, von denen wir 20 - teilweise unvollständig – zurück erhielten. Unter diesen befanden sich keine Doppelmeldungen, jedoch 10 Falschmeldungen. Alle waren darauf zurückzuführen, dass der Erkrankungsbeginn vor dem von uns erfassten Zeitraum lag.

Somit waren insgesamt zehn Fragebögen für diesen Bericht verwertbar. Unter diesen waren sieben weibliche (70%) und drei männliche (30%) Patienten. Im Median waren die Kinder und Jugendlichen bei Diagnosestel-



lung  $13\frac{8}{12}$  Jahre alt (25.- 75. Perzentile:  $12\frac{5}{12}$  -  $17\frac{5}{12}$  Jahre). Der jüngste Patient war im Alter von 18 Monaten, die älteste Patientin im 19. Lebensjahr diagnostiziert worden. Die diagnostische Latenz – also der Zeitraum vom Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung – betrug im Median zwei Monate. In einem Fall war eine Zeit von über vier Jahren vergangen.

Zwei der Patienten wiesen eine positive Familienanamnese auf. Folgende Organsysteme waren bei Diagnosestellung betroffen: Niere (5/10), Haut (9/10), Gelenke/Muskeln (8/10), Serositis (3/7), Blutbild (10/10), Auge (2/10). Eine ZNS-Beteiligung wurde bei Kopfschmerzen zweimal für möglich gehalten, Psychosen oder Krampfanfälle wurden jedoch nicht beschrieben. Alle Patienten hatten erhöhte antinukleäre Antikörper, nur in einem Fall lagen die dsDNA-Antikörper im Normbereich. Zu 80% wurde mehr als drei der ACR-Kriterien erfüllt, in 2 Fällen wurde somit ein inkompletter Lupus erythematodes gesehen. Die regionale Verteilung der meldenden Kliniken ist in Abbildung 7 dargestellt.

Mit dem Versand der Bögen wurde die Frage gestellt, ob Bereitschaft zur Mitarbeit an einem Langzeitregister zum systemischen Lupus erythematodes im Kindes- und Jugendalter bestehe. Diese wurde im überwiegenden Anteil positiv beantwortet. Ein Problem stellt sicherlich die Weiterbetreuung in einem anderen Krankenhaus, Spezialambulanz oder niedergelassenen Kinder- bzw. Hausarzt nach dem stationären Aufenthalt dar.

Zu diesem Zeitpunkt ist aufgrund niedriger Fallzahlen bzw. der anfänglich niedrigen Rücklaufquote noch keine Aussage zur Inzidenz des SLE im Kindes- und Jugendalter in Deutschland möglich. Eine weitergehende Datenerhebung ist aus diesem Grund nötig.

Studienleiter: Prof. Dr. M. Gahr, Dr. S. Straub, Universitätskinderklinik Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, manfred.gahr@uniklinikum-dresden.de

### **Hereditäre periodische Fiebersyndrome (HPF) (1.7.2003 - 31.12.2004)**

Im Beobachtungszeitraum erfüllten 75 neu diagnostizierte HPF die Falldefinition: Kinder  $\leq 16$  Jahre alt mit  $>3$  Fieberschüben, typischer Klinik, hohen Entzündungswerten und krankheitsassoziierter Genmutation für *FMF* (Familiäres Mittelmeerfieber), *TRAPS* (Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom), *HIDS* (Hyper-IgD-Syndrom), *MA* (Mevalonazidurie), *CINCA* (Chronic infantile neurological cutaneous and articular-Syndrom), *MWS* (Muckle-Wells- Syndrom) oder *FCAS* (Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom).

- Es wurden 58 (77%) *FMF*-, 8 (11%) *TRAPS*- und 6 (8%) *HIDS*-Fälle sowie jeweils 1 (1%) Patient mit *CINCA*-, *MWS*- oder einer kombinierten *HIDS*- und *TRAPS*-Mutation erfasst.
- *FMF*: 54/58 vollständig auswertbare Kinder sind im Median\* 6 Jahre alt und 40 (74%) türkischer Abstammung. Fieberepisoden ( $<3$  Tage) sind mit Bauchschmerzen, Serositis, Arthralgien, Arthritis, Lymphadenopathie und/oder Erbrechen assoziiert. 24 (44%) Patienten sind zusammengesetzt heterozygot (7x M694V/M680I\*\*), 20 (37%) homozygot (14x M694V) und 10 (19%) heterozygot (4x M694V) im MEFV-Gen. 45 (83%) Kinder erhalten Colchizin oder eine Kombination mit Antiphlogistika. 3 (6%) nehmen NSAR als Monotherapie ein und 6 (11%) bleiben unbehandelt.
- *TRAPS*: 8 Patienten sind 7 Jahre alt und 6 (75%) deutscher Abstammung. Neben Fieberepisoden ( $>4$  Tage) als alleinigem Symptom werden Gelenk- und abdominelle Beschwerden, Lymphadenopathie, Serositis, Kopfschmerzen, Exanthem und Myalgie beschrieben. 7 (88%) Kinder sind heterozygote Merkmalsträger einer R92Q-Mutation im TNFRSF1A-Gen. 5 (63%) Kinder bekommen bei Beschwerden Steroide, ggf. zusätzlich NSAR. Jeweils 1 (13%) Patient erhält Etanercept, NSAR oder keine Therapie.
- *HIDS*: 6 deutsche Kinder sind 5,5 Jahre alt. Fieberepisoden ( $>3$  Tage) werden von Gelenk- und gastrointestinalen Beschwerden, Lymphadenopathie, Schmerzen und Exanthem begleitet. 5 (83%) Fälle sind zusammengesetzt heterozygot und 1 (17%) homozygot. Häufigste MVK-Mutation ist V377I. Therapeutisch werden Steroide, Azathioprin und Simvastatin eingesetzt.

In dieser vorläufigen Analyse zur Inzidenz von HPF in Deutschland tritt FMF mit 77%, (davon 74% türkischer Abstammung) am häufigsten auf. Die Inzidenz anderer HPF liegt mit 11% TRAPS und 8% HIDS (davon >75% deutsche Kinder) deutlich niedriger.

Zur Validierung der Daten findet seit April 2005 eine retrospektive und prospektive Überprüfung durch ein zweites unabhängiges Erfassungssystem auf Laborebene statt.

\* Alle Durchschnittswerte werden als Median angegeben.

\*\* Es wird jeweils die häufigste Mutation erwähnt.

*Studienleiter:* Frau Dr. E. Lainka, Universität Duisburg-Essen, Uniklinikum Essen, Kinder- und Jugendmedizin, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, elke.lainka@uni-essen.de

### **Stationär behandelte Komplikationen von Maserninfektionen bei unter 16-Jährigen (1.1.2004 - 31.12.2004)**

Für das Jahr 2004 wurden 11 Kinder und Jugendliche gemeldet. Ein gemeldetes Kind mit subakuter sklerosierender Panenzephalitis (SSPE) wurde aus der Auswertung ausgeschlossen, da die Erstdiagnose 2002 gestellt wurde. Bei einem Kind wurde der Fragebogen bisher nicht zurück geschickt. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die 9 validierten Fälle:

- 3 Mädchen und 6 Jungen
- Altersmedian: 7,2 Jahre (Range: 8 Monate – 9,5 Jahre)
- Impfstatus: nicht geimpft (n=7), geimpft (n=2; beide mit subakuter sklerosierender Panenzephalitis)
- akute Maserninfektionen (n=7):
  - davon serologisch bestätigt (n=5)
  - Symptome und Komplikationen (teilweise Mehrfachnennungen):
    - Nahrungsverweigerung (n=6)
    - Störungen der Atmung (n=6), davon radiologisch gesicherte Pneumonien (n=4)
    - Otitis media (n=1)
- SSPE mit Erstdiagnose 2004 (n=2):
  - beide Fälle gesichert durch IgG-Antikörper im Liquor
  - Alter: 5,11 und 8 Jahre
  - beide Kinder deutscher Abstammung
  - beide Kinder mit SSPE erkrankten im ersten Lebensjahr an einer akuten Maserninfektion und wurden später (aus unklaren Gründen) gegen Masern geimpft

Im Vergleich zum Jahr 2003, in dem 20 validierte Masernfälle auftraten (davon 5 mit subakuter sklerosierender Panenzephalitis), wurden im Jahr 2004 nur 9 Kinder und Jugendliche mit stationär behandelten Masern (davon 2 mit SSPE) gemeldet. Die Daten korrespondieren mit einer niedrigen Masernaktivität in Deutschland im Jahr 2004. Die gemeldeten SSPE-Fälle verdeutlichen die dringende Notwendigkeit der Masernimpfung. Kinder im ersten Lebensjahr können nur von Herdenimmunität profitieren.

*Studienleiter:* Dr. St. Arenz, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, 85762 Ober-schleißheim, stephan.arenz@luas.bayern.de

### **Invasive Infektionen durch Streptococcus Pneumoniae (Pneumokokken): Geimpfte Fälle (1.1.2004 - 31.12.2004)**

Nachdem in den Jahren 1997 bis 2003 ausgezeichnete Daten zur Epidemiologie von systemischen Pneumokokken Erkrankungen bei ungeimpften Kindern erhoben worden sind, wurden ab 2004 nur noch geimpfte Fälle erfasst. Seit 2001 besteht eine Indikations-Impfempfehlung für 7-valenten Konjugatimpfstoff für Kinder mit erhöhtem Risiko für systemische Pneumokokken-Erkrankungen. Da ab den Geburtskohorten 2002 ca. 8–10% aller Kinder mit dem 7-valenten Konjugatimpfstoff geimpft wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die Mehrzahl der Risikokinder entsprechend den Empfehlungen geimpft worden sind. Gab es Impfersager? Diese Frage ist von besonderer Bedeutung, da bei einigen der Grunderkrankungen, die als Risikofaktoren für eine

Impfung mit dem 7-valenten Konjugatimpfstoff qualifizieren, mit einer geringen Wirksamkeit der Impfung gerechnet werden musste.

Für 2004 wurden 14 Fälle von systemischen Pneumokokken-Erkrankungen bei geimpften Kinder gemeldet: Das Alter der Fälle streute zwischen drei Monaten und neun Jahren. Neun der Fälle waren Meningitiden, die übrigen Fälle waren Septikämien, mit oder ohne Fokus. Bei 11 Kindern war eine Impfung mit mindestens einer Dosis des 7-valenten Konjugatimpfstoffes vorausgegangen, die übrigen waren mit dem Polysaccharidimpfstoff geimpft worden.

Bei 11 der 14 Fälle war eine Serotypisierung erfolgt. Von diesen waren 9 mit dem 7-valenten Konjugatimpfstoff geimpft worden. Bei keinem dieser Kinder wurden Serotypen gefunden, die im 7-valenten Konjugatimpfstoff enthalten sind. Im Gegensatz dazu wurden bei den 2 serotypisierten Fällen mit systemischer Pneumokokken-Erkrankung - nach allerdings nur jeweils einer Impfung mit dem Polysaccharidimpfstoff - Impfstoff-Serotypen gefunden.

#### *Fazit:*

Im Jahr 2004 gab es keine Impfdurchbrüche bei den mit dem 7-valenten Konjugatimpfstoff geimpften Kindern mit Risikofaktoren.

*Studienleiter:* Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Zentrum für Präventive Pädiatrie, Pädiatrische Infektiologie, Johannes-Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, 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, 81377 München, Prof.von.Kries@kinderzentrum-muenchen.de

### **Erkrankungen durch atypische Mykobakterien (Nichttuberkulöse Mykobakterien/NTM, Umweltmykobakterien, MOTT) (1.1.2004 - 31.12.2004)**

Erkrankungen durch atypische Mykobakterien werden seit Oktober 2002 durch das ESPED-System erfasst. In die Studie eingeschlossen werden immungesunde Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 15. Lebensjahr mit Symptomen, die vereinbar sind mit einer Erkrankung durch atypische Mykobakterien und für die ein Labornachweis durch Anzucht vorliegt oder ein positiver Nukleinsäurenachweis bei gleichzeitig typischem histopathologischem Befund. Durch die Studie werden für Deutschland erstmals fundierte Schätzungen der Inzidenz von NTM-Infektionen im Kindesalter und ihre altersspezifische sowie geographische Verteilung möglich. Die Ergebnisse der Auswertungen zu klinischen Daten, Risikofaktoren und therapeutischen Verläufen können als Ausgangspunkt für diagnostische und therapeutische Entscheidungen dienen. Die Studie soll ferner die Häufigkeit der einzelnen Mykobakterien-Spezies aufdecken. Um eine Vollständigkeitschätzung zu ermöglichen, wird die Klinikstudie seit April 2003 durch eine am Robert Koch-Institut angesiedelte Laborbefragung ergänzt. Zusätzlich wird eine Nachbefragung der von den Kliniken gemeldeten Kinder durch Elterninterviews ca. ein Jahr nach Aufnahme in die Studie durchgeführt. Die Bereitschaft zur Teilnahme ist sehr gut, auch für 2004 liegt wieder für einen Großteil der Patienten eine Einwilligungserklärung für das Telefoninterview vor.

Für das Jahr 2004 meldeten 50 deutsche Kinderkliniken 74 Kinder mit klinischen Zeichen einer Infektion durch nichttuberkulöse Mykobakterien. Für 62 dieser Fallmeldungen liegt der ausgefüllte Fragebogen vor, was einer Rücksenderate von 84% entspricht. 43 Fälle entsprachen der Falldefinition und wurden in die Studie aufgenommen (2003: 34 Fälle); weitere 12 Meldungen können noch nicht abschließend gewertet werden, da der Fragebogen noch nicht zurück geschickt wurde. 19 Fälle mussten ausgeschlossen werden: einer mit Diagnose-datum vor Studienbeginn, 4 doppelt gemeldete und 8 Fälle, bei denen es sich nicht um NTM handelt. Von den Meldungen entsprachen 6 nicht den Studiendefinitionen, darunter ein Kind mit angeborenem Immundefekt.

Wir möchten an dieser Stelle - unabhängig von der Falldefinition - auf unser Interesse auch an Fallberichten von Kindern mit angeborenem spezifischem Immundefekt gegenüber mykobakteriellen Infektionen (z.B. Interferon-gamma-Rezeptordefekt, Interleukin 12-Rezeptordefekt) oder noch ungeklärten immunologischen Störungen hinweisen.

Die Mehrzahl der Kinder (n=29) verteilt sich auf 4 Bundesländer: 11 Patienten wurden in Kinderkliniken in Nordrhein-Westfalen behandelt und jeweils 6 Kinder in Bayern, Baden-Württemberg und Niedersachsen. Auf

die übrigen Bundesländer waren 0 bis 2 Meldungen verteilt. Es erkrankten 19 Jungen (44 %) und 24 Mädchen (56 %). Der Altersmedian beträgt 31 Monate mit einer Spannweite zwischen 11 und 83 Monaten.

42 Kinder waren an einer Lymphadenitis erkrankt, dabei manifestierte sich die Infektion bei 37 Kindern im Zervikallymphknoten. Bei 38 Patienten war die Infektion einseitig ausgeprägt, eine Generalisierung wurde in keinem Studienfall berichtet. Hauptgrund für die ärztliche Konsultation war fast immer (n=42) eine Schwellung, die häufig schmerzhaft war und vereinzelt von Fieber begleitet wurde. Eine Fistelbildung wurde für 7 Kinder, eine Splenomegalie bei einem Kind dokumentiert. 2 Patienten zeigten ein auffälliges Thorax-Röntgenbild ohne Nachweis von Verkalkungen. Der GT 10-Hauttest zeigte bei 6 Kindern ein negatives Ergebnis, bei 13 Kindern einen Durchmesser der Induration von >5-10 mm, bei 12 Kindern >10-15 mm und bei 7 Kindern über 15 mm. 2x wurde er als positiv ohne genauere Angabe beschrieben, in 3 Fällen war kein Ergebnis bekannt.

Als mögliche Risikofaktoren waren bei 4 Patienten Frühgeburtlichkeit, 1x Mukoviszidose und 1x Kuhmilchgabe vor dem 4. Lebensmonat angegeben. Für weitere 4 Kinder ist intensiver Kontakt zu Landwirtschaft bzw. zu Bauernhöfen dokumentiert. Z.n. Tuberkulose, Erkrankungen durch NTM oder Morbus Crohn in der Familie wurden für keinen Patienten berichtet.

Von den gemeldeten Patienten waren 39 erstmals an NTM erkrankt, 4 hatten sich bereits bei einem Krankenhausaufenthalt vor der Diagnosestellung einer chirurgischen Therapie unterzogen. Bei allen neu und wieder erkrankten Kindern wurde eine Exstirpation des erkrankten Gewebes durchgeführt und bei 25 Patienten zusätzlich eine medikamentöse Therapie eingeleitet. Die Dauer der Zusatztherapie wurde in 18 Fällen im Fragebogen angegeben und betrug zwischen 3 und 12 Monaten.

Der Erregernachweis erfolgte fast ausschließlich aus Lymphknotenmaterial (n=40), nur 3mal aus Eiter. 38 Fälle konnten durch positive Anzucht bestätigt werden, einige zusätzlich durch histopathologische Untersuchung und/oder durch eine PCR. 5 Fälle wurden durch eine PCR mit typischem histologischem Befund diagnostiziert. Dabei konnte in 33 von 43 Fällen (78%) *Mycobacterium avium* nachgewiesen werden. Im bisherigen Studienzeitraum 10/2002 bis 12/2004 war *M.avium* für 75% der Infektionen verantwortlich. Mischinfektionen mit *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex wurden nicht berichtet.

Die parallele Laborerhebung durch das Robert Koch-Institut weist für 2004 85 Fallmeldungen von 37 Laboren auf. Die Auswertung der Labordaten zeigt eine ähnliche Alters- und Geschlechterverteilung wie die Klinikmeldungen: der Altersmedian liegt bei 33 Monaten (Range 3–155 Monate) und Mädchen waren etwas häufiger (53%) von der Krankheit betroffen als Jungen. Hauptverursacher war auch den Labormeldungen zufolge *Mycobacterium avium* mit 72% der Infektionen.

Die große Diskrepanz zwischen den 85 Fallmeldungen des Laborsentinelns und den 43 Klinikfällen lässt sich teilweise dadurch erklären, dass auch niedergelassene Ärzte und andere Labore Untersuchungen auf NTM in speziell dafür eingerichteten Laboren in Auftrag geben. Dennoch kamen laut Angabe 67 Aufträge aus Kinderkliniken, so dass dies auch als ein möglicher Hinweis auf ein "underreporting" gesehen werden kann. Wenn die ESPED-Erfassung Ende September 2005 ausläuft, werden Daten aus 2½ Jahren paralleler Erhebung vorliegen, mit Hilfe derer die tatsächliche Anzahl der in Deutschland auftretenden Erkrankungen mittels Capture-Recapture-Analyse ermittelt werden kann. Ebenso wird die Frage der geographischen (Süd-Nord-) Unterschiede hierdurch weiter objektiviert werden. Die Nachbefragung der freiwillig teilnehmenden Eltern soll über die Klinikerhebung hinaus weiter fortgeführt werden und liefert zusätzliche Informationen zum Langzeitverlauf, die für ein entsprechendes Kollektiv bisher nicht vorliegen.

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

### **Vergiftungen durch Lampenöle in Deutschland (1.3.2000 – 31.12.2004)**

Der erste 3-jährige Studienabschnitt (1.3.2000-28.2.2003) über Lampenölvergiftungen in Deutschland wurde Anfang 2004 abgeschlossen. Wie bereits berichtet, konnte die Rückmeldequote durch eine weitere Klinikumfrage auf fast 80% gesteigert werden.

Die ESPED-Studie "Lampenölvergiftungen in Deutschland" hat sich bisher als sehr zuverlässiges Instrument bewährt, um im Sinne einer Totalerhebung Unfälle mit den gefährlichen Lampenölen in den deutschen Kinderkliniken zu erfassen. Sie dient gleichzeitig als Postmarketingkontrolle für die Einführung von Ersatzstoffen und beschreibt die verbleibenden Risiken für die Kleinkinder. Anhand der bisher in der ESPED-Studie dokumentierten Zahlen ist deutlich zu sehen, dass die Häufigkeit der Lampenölunfälle mit Klinikaufenthalten in Deutschland weiter abnimmt. Das Verbot der gefärbten und parfümierten paraffin-/petroleumhaltigen Lampenöle in Deutschland zum 1.1.1999 mit der Einführung von Ersatzstoffen und die Warnung der Verbraucher durch die unterschiedlichsten Institutionen und Medien scheint wirksam geworden zu sein. Ein vergleichbarer Trend wird auch von den deutschen Giftinformationszentren verzeichnet. Bisher wurde weder im BfR, noch in den deutschen Giftinformationszentren ein einziger Fall mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen durch die neuen Ersatzstoffe dokumentiert. Recht herzlich sei den vielen engagierten Personen gedankt, die immer wieder auf die Gefahr der Lampenöle hingewiesen haben.

Vom 1.3.2000 bis 31.12.2004 erreichten das BfR 616 ESPED-Fallmeldungen (Abb. 8) mit einer Gesamtrücklaufzahl von 458 Fragebögen (67%), von denen 411 Fälle als Lampenölingestionen mit einer Pneumonierate von 40% (bei 165 Kleinkindern) validiert werden konnten. In der Mehrzahl der Fälle (61%) wurden die Pneumonien durch Paraffin- oder Petroleumdestillat-haltige Lampenöle verursacht, die entweder alte (also vor dem Verbot verkaufte gefärbte oder parfümierte) Produkte waren oder die bisher nicht verbotenen ungefärbten und unparfümierten Paraffin-/Petroleumdestillat-haltigen Lampenöle. Beobachtungen von verschiedener Seite weisen daraufhin, dass der Handel und Vertrieb verstärkt die nicht vom Verbot betroffenen ungefärbten und unparfümierten Paraffin-/Petroleumdestillat-haltigen Produkte bewirbt und mit immer größer werdenden Marktanteilen verkauft. Wohl auch deshalb, weil diese Produkte ein guter Brennstoff für Gartenfackeln und zur Anzündung von Grillkohle (Grillanzünder) sind. Zwei tragische Todesfälle mit diesen Produkten im Jahr 2004 (1x Lampenöl, 1x Brennstoff für Gartenfackeln) haben das BfR und BMU veranlasst, erneut (wie schon 1993/1996), bei der EU ein Verbot aller Paraffin- oder Petroleumdestillat-haltigen Produkte im Verbraucherbereich zu fordern. Zur Zeit wird deshalb eine Risikoumfrage in allen Ländern der EU durchgeführt, um einen entsprechenden Beschluss durchzusetzen. Bis dahin gilt es, die Kinder weiterhin engagiert zu schützen und auf Ersatzbrennstoffe (z.B. auf Rapsölbasis) zu verweisen. Seit Oktober 2002 besteht, auch durch Engagement des BfR, eine EU-Norm für die Konstruktion von "Kindersicheren Öllampen", die von der deutschen Industrie trotz weiterhin bestehender Unfallzahlen nicht aufgenommen wurde. Auch nach den Zahlen der ESPED-Studie kann der passive Schutz der Kinder wesentlich verbessert werden, da die Kinder sehr häufig aus der nicht gesicherten Öllampe trinken! Beim Grillen mit Kindern sollte auf flüssige paraffin-/petroleumhaltige Grillanzünder verzichtet werden. Das BfR hat durch Pressemitteilungen auf dieses spezielle Risiko hingewiesen.

Die Studie wird bis 31.12.2006 weitergeführt, da die Hersteller von Lampenölen neben den bisherigen Ersatzstoffen wiederum paraffinartige Mineralölfractionen, jetzt mit erhöhter Viskosität, auf den Markt bringen. Wir bitten weiterhin um die engagierte Dokumentation möglicher Gesundheitsschäden durch Lampenöle mit Hilfe der ESPED-Studie. So kann das verbleibende Risiko richtig eingeschätzt werden!

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

### **Sinusvenenthrombosen im Kindesalter (1.10.1999 – 31.12.2004)**

Im Jahr 2004 wurden nach Abzug von Fehlmeldungen (n=3) und Doppelmeldungen (n=1) 69 neue Fälle von gesicherter Sinusvenenthrombose gemeldet, 58 davon konnten bisher in der Datenbank dokumentiert werden (11 Neonaten und 47 ältere Kinder, Jungen n=37, Mädchen n=21). Während des 63-monatigen Gesamtuntersuchungszeitraums wurden bisher 361 Kinder nach einer symptomatischen Sinusvenenthrombose gemeldet (1999 n=39; 2000 n=99; 2001 n=58; 2002=53; 2003= 54; 2004=58) mit bisher 334 auswertbaren Fällen. Das mediane Alter der Kinder lag bei 7.0 Jahren (Neugeborene - < 18 Jahre: 56% männlich).

Neben der Erfassung der klinischen Daten (Alter, Geschlecht, initiale Symptomatik, Lokalisation, begleitende Grunderkrankungen) wurden folgende hämostaseologischen 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 Vertei-

lung prothrombotischer Risikofaktoren (58%) und begleitender Grunderkrankungen (82%). Bei den Therapie-modalitäten waren im Vergleich zur Vorauswertung 2003 ein Rückgang von unfraktioniertem Heparin zu verzeichnen, 24% versus 40%, und 48% verwendeten niedermolekulares Heparin und alleinige supportive Therapie der Grunderkrankung in 18% der Fälle (10% in 2003). In 53% wurde anschließend eine Sekundärprophylaxe mit LMWH durchgeführt, 12% der Kinder bekamen Vitamin K-Antagonisten und 8% wurden mit ASS nachbehandelt.

In die erneute „Rezidivfassung“ gingen bis Ende 2003 zweihundertfünfzig von 334 Kindern mit Zustand nach SVT ein. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 36 Monate (Spannweite 12-60 Monate). Initial verstarben 10 Kinder. Von den übrigen 240 Patienten mit SVT wurden bei 10 Kindern (4.2%) innerhalb von 10 Monaten (Spannweite 1-60) nach Ersterkrankung ein zweites Thromboseereignis diagnostiziert (SVT n=4; tiefe Beinvenenthrombose n=4, Lungenembolie n=1, intrakardiale Thrombose n=1). Interessanter Weise waren zum Rezidivzeitpunkt nur 4 von 10 Kindern unter antithrombotischer Therapie, während bei 6 betroffenen zum Zeitpunkt des Zweitereignisses keine Sekundärprophylaxe verabreicht worden war. Acht der 10 Rezidive traten in Zusammenhang mit einer weiteren Grunderkrankung auf, nur zwei Rezidive waren spontane Thrombosen. Sechs von 10 Patienten hatten einen zugrunde liegenden prothrombotischen Risikofaktor. 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, 48149 Münster, LeaGottl@uni-muenster.de

### **Kernikterus (1.7.2003 – 31.12.2004)**

In der aktuellen Erhebung werden Daten zur Inzidenz des Kernikterus über einen Zeitraum von insgesamt 30 Monaten unter besonderer Berücksichtigung der Art der Vitamin K-Prophylaxe (parenteral / oral / Art der Präparation) gewonnen.

#### *Ergebnisse:*

Im Beobachtungszeitraum wurden 13 Fälle an ESPED gemeldet, darunter 2 Fehlmeldungen. Damit wurden 11 korrekte Fallmeldungen zum Kernikterus registriert. Zwei Fälle wurden doppelt gemeldet, zwei Fragebögen nicht zurückgesandt, so dass insgesamt 7 Fälle ausgewertet werden konnten. Dabei handelte es sich in allen Fällen um Meldungen aus der Neonatalperiode. Über den weiteren Verlauf der Entwicklung der einzelnen Patienten kann daher nichts ausgesagt werden. Die maximalen Bilirubinwerte wurden am 3.-15. Lebenstag (Median 5. Lebenstag) gemessen und lagen zwischen 26,1 und 44,8 mg/dl (Median 33,7 mg/dl). Unter den 7 auswertbaren Patienten waren 3 Near-Term-Frühgeborene und 4 Reifgeborene. Alle bis auf ein Kind waren jedoch mindestens 12 Tage vor dem errechneten Termin geboren (Median: 36+6 Schwangerschaftswochen).

Die Entbindung erfolgte bei 6 Kindern stationär in einer Einrichtung mit neonatologischer oder pädiatrischer Betreuung. Ein Patient wurde zuhause geboren. Die Entlassung (Angaben zu 3/6 Kindern) erfolgte bei zwei Kindern am zweiten, bei einem am 24. Lebenstag. Eine Hyperbilirubinämie wurde bei 4 Patienten bereits während des stationären Aufenthaltes diagnostiziert (darunter die beiden Patienten mit Morbus haemolyticus neonatorum), bei den anderen erst nach der Entlassung. Der Beginn der klinischen Symptomatik des Kernikterus wurde zwischen dem 1. und 13. Lebenstag (Median: 5. Lebenstag) datiert.

Die individuellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Kernikterus sowie die klinische Symptomatik der einzelnen Patienten sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Keines der gemeldeten Kinder mit Kernikterus hat Konaktion MM parenteral erhalten; bei zwei Kindern wurde keine Angabe zu Art der Vitamin K-Prophylaxe gemacht.

Vergleicht man die Daten mit denen der ersten ESPED-Kernikterus-Erhebung, so fällt zunächst die höhere Fallzahl auf: 9 Fallmeldungen in 18 Monaten versus 1 Fallmeldung in 6 Monaten. Dies entspricht der dreifachen Zahl an Meldungen pro Zeiteinheit. Da keines der Kinder Konaktion MM parenteral erhalten hat, ist ein Zusammenhang zwischen der beobachteten Zunahme der Meldungen und der parenteralen Gabe von Konaktion MM auszuschließen. Die höhere Fallzahl könnte mit dem längeren Erfassungszeitraum der Erhebung (Un-  
14

gleichverteilung über das Jahr bei sehr geringer Fallzahl) oder mit einer Sensibilisierung gegenüber dem Krankheitsbild des Kernikterus in Verbindung stehen.

Tabelle 7: **Übersicht über die gemeldeten Kernikterus-Fälle**

Patient	SSW*	max. Bilirubin [mg/dl]	Symptome	Risikofaktoren
Patient 1	35+5	27,4	Hypertonie, Opisthotonus, schrilles Schreien	Morbus haemolyticus neonatorum, Infektion, Near-Term Frühgeborenes
Patient 2	37+5	33,8	Trinkschwäche, Hypotonie, Opisthotonus	ausgeprägte Hämatome, Gestationsalter 37 + 5 SSW
Patient 3	36	33,87	Trinkschwäche, Hypotonie, Opisthotonus, Lethargie, Fieber, Apnoen, beatmungspflichtig	Near-Term Frühgeborenes
Patient 4	38	44,8	Trinkschwäche, Tonusstörung (Hypotonie), Schwerhörigkeit, neonatal Trinkschwäche, Hypotonie Krampfanfall	Gestationsalter 38 SSW
Patient 5	34	26,1	Trinkschwäche, Hypotonie, Opisthotonus, Retrocollis, aufgehobener Moro, Lethargie, schrilles Schreien, Fieber, Krampfanfall	Morbus haemolyticus neonatorum, Infektion, Atemnotsyndrom, Hypothyreose, Near-Term-Frühgeborenes
Patient 6	38+5	34,4	Trinkschwäche, schrilles Schreien	Infektion, leicht erniedrigter Wert für G6PD, Gestationsalter 38+5 SSW
Patient 7	40	33,2	Trinkschwäche, Hypotonie, Opisthotonus, Retrocollis, Lethargie, schrilles Schreien	Aktivität der G6PD reduziert, Azidose, Hypercapnie, V.a. Virusencephalitis

\* Gestationsalter in Schwangerschaftswochen

Die Fallecharakteristika zeigen, dass Kernikterus nicht nur bei Kindern mit „klassischen Risikofaktoren“ wie Morbus haemolyticus neonatorum auftritt, sondern auch bei Patienten mit geringen oder bisher wenig berücksichtigten Risikofaktoren. Es fällt auf, dass die erfassten Patienten alle bis auf einen vor dem errechneten Termin geboren wurden. Gerade die Near-Term-Frühgeborenen und reife Neugeborene von 37 und 38 Schwangerschaftswochen hatten nach amerikanischen Erhebungen ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Kernikterus. Somit scheint einem niedrigen Gestationsalter auch in unserer Erhebung eine große Bedeutung als „neuer“ Risikofaktor beizukommen. Auch Frühentlassung aus dem Krankenhaus und mangelnde Aufklärung zu Risiken der Hyperbilirubinämie könnten eine Rolle spielen.

*Studienleiter:* Frau Dr. F. Schaaff, Universitätskinderklinik Mainz, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz, [schaaff@kinder.klinik.uni-mainz.de](mailto:schaaff@kinder.klinik.uni-mainz.de)  
 Prof. Dr. Dr. P. Bartmann, Universitätskinderklinik Bonn, Neonatologie, Adenauerallee 119, 53113 Bonn, [peter.bartmann@ukb.uni-bonn.de](mailto:peter.bartmann@ukb.uni-bonn.de)

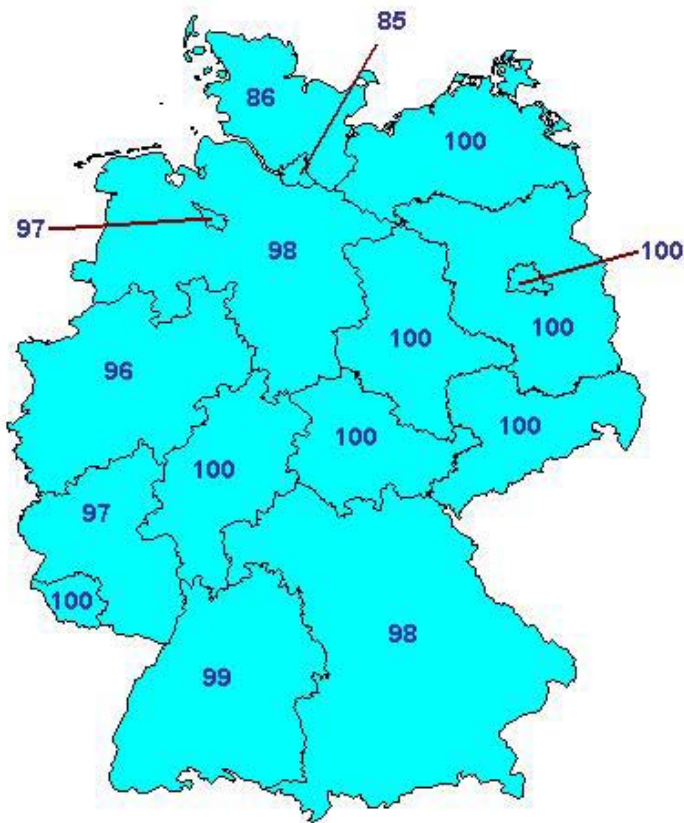


Abb. 1: Regionale Verteilung der Meldekarten-Rücksendung für 2004 [%]

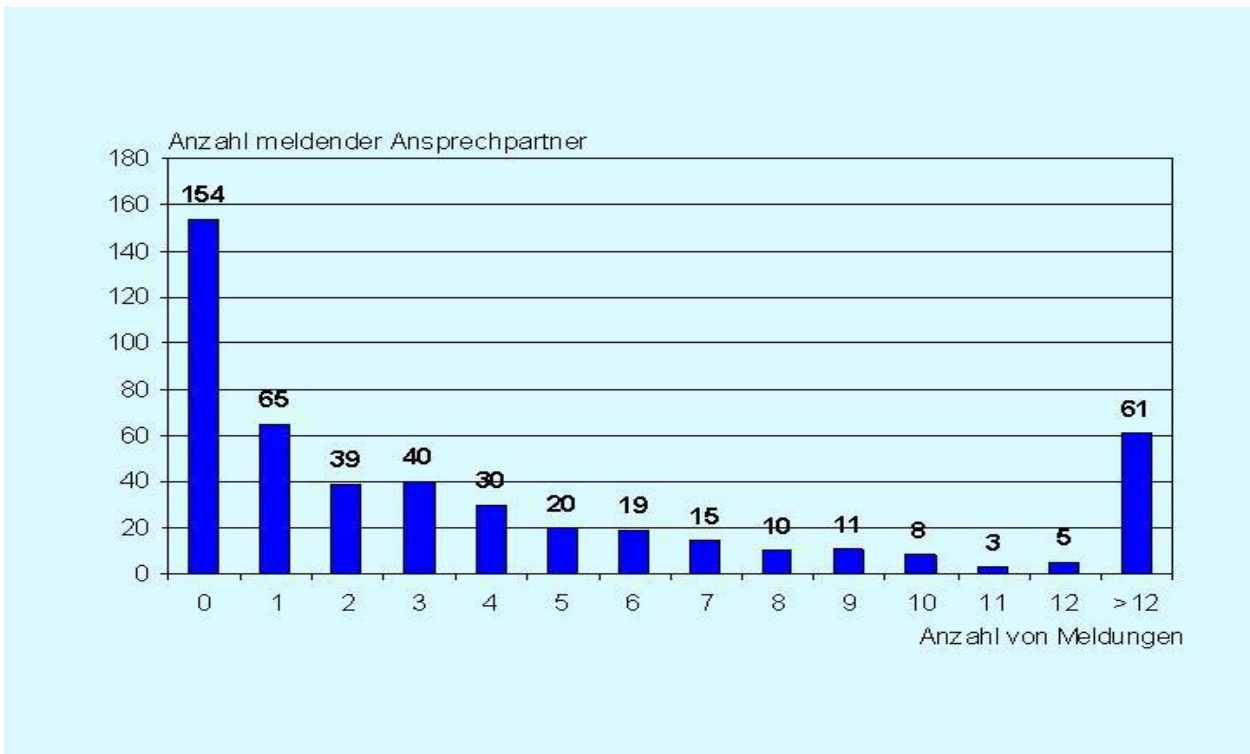


Abb. 2: Meldeaufwand im Jahr 2004



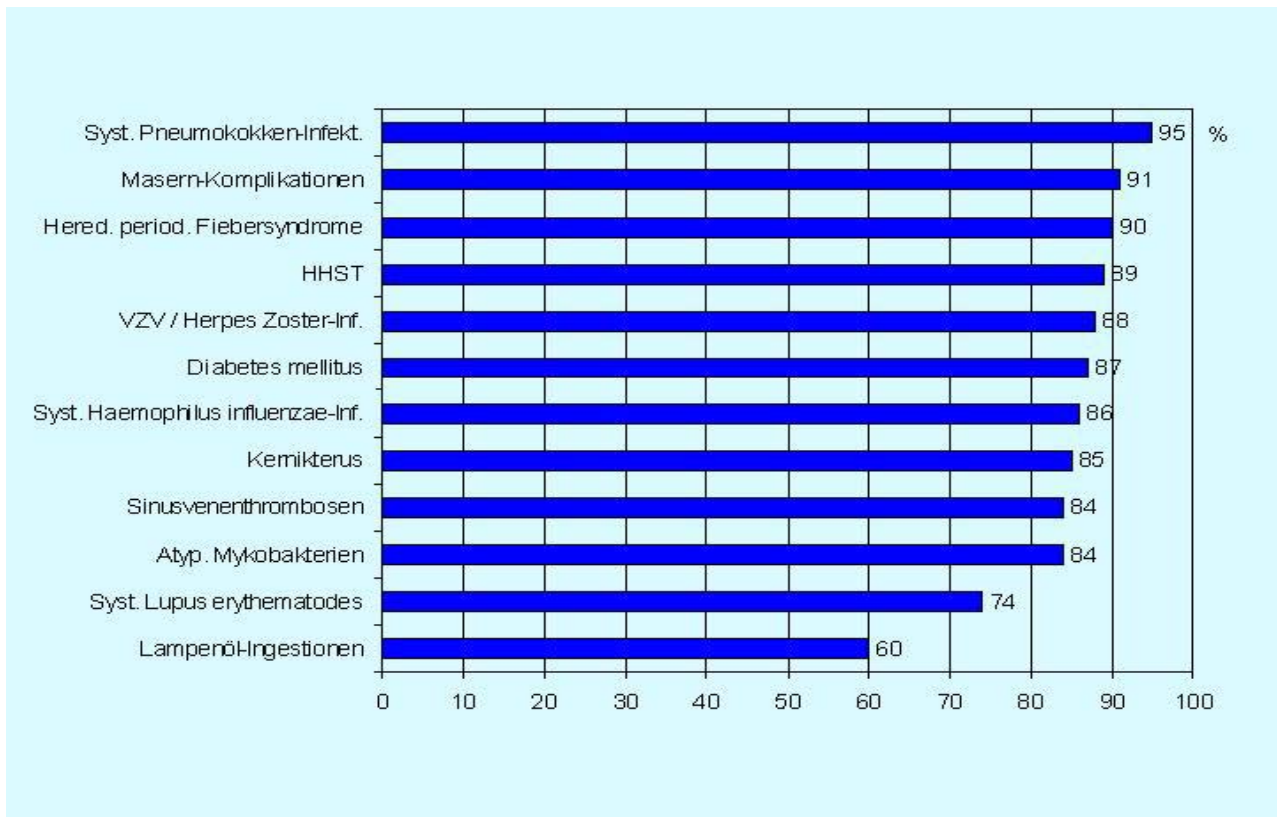


Abb. 3: Fragebogen-Rückläufe 2004

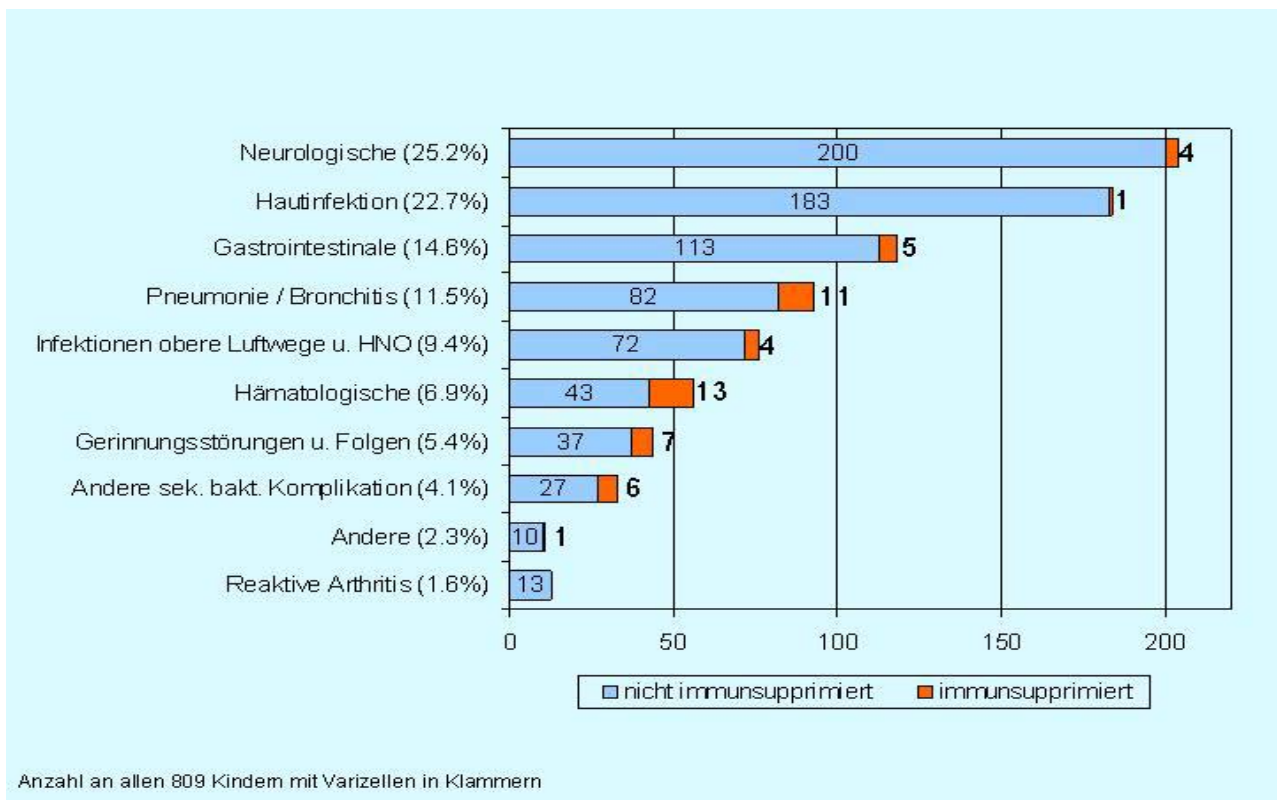
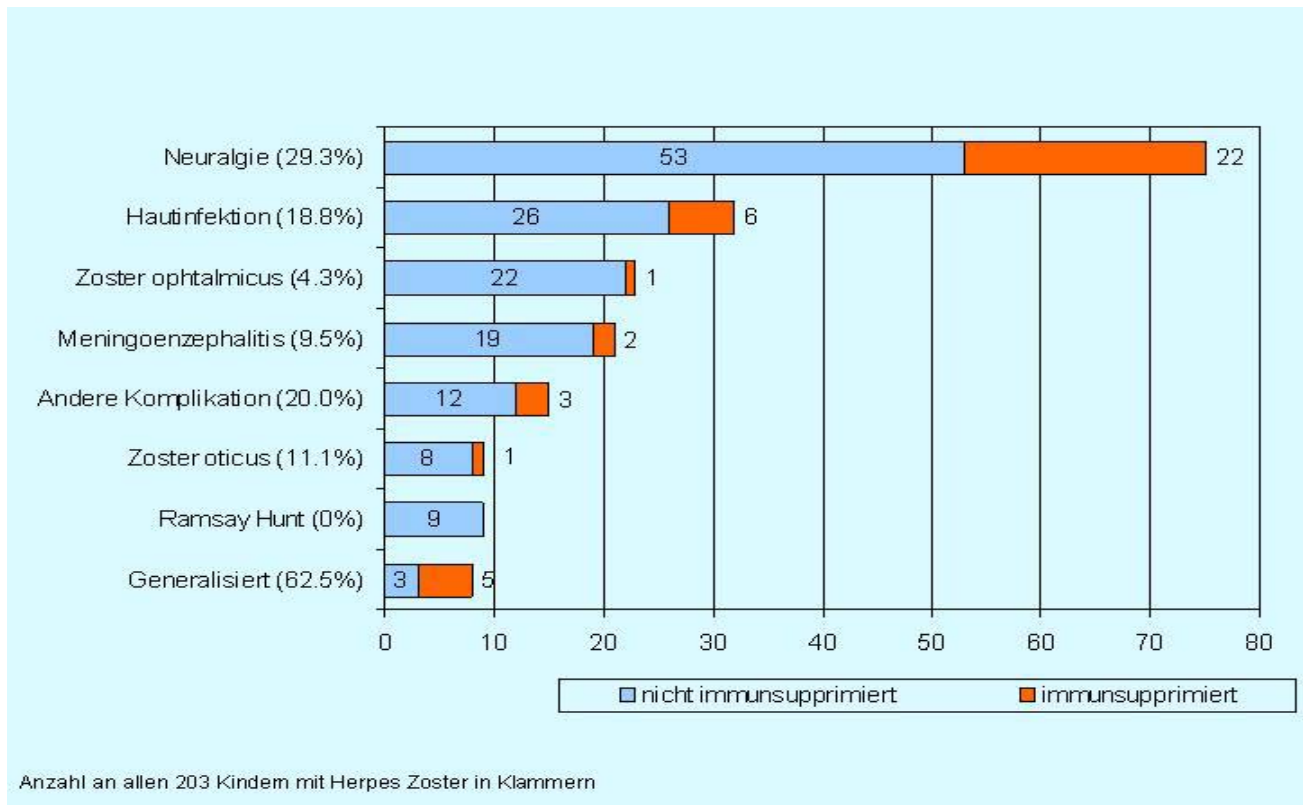
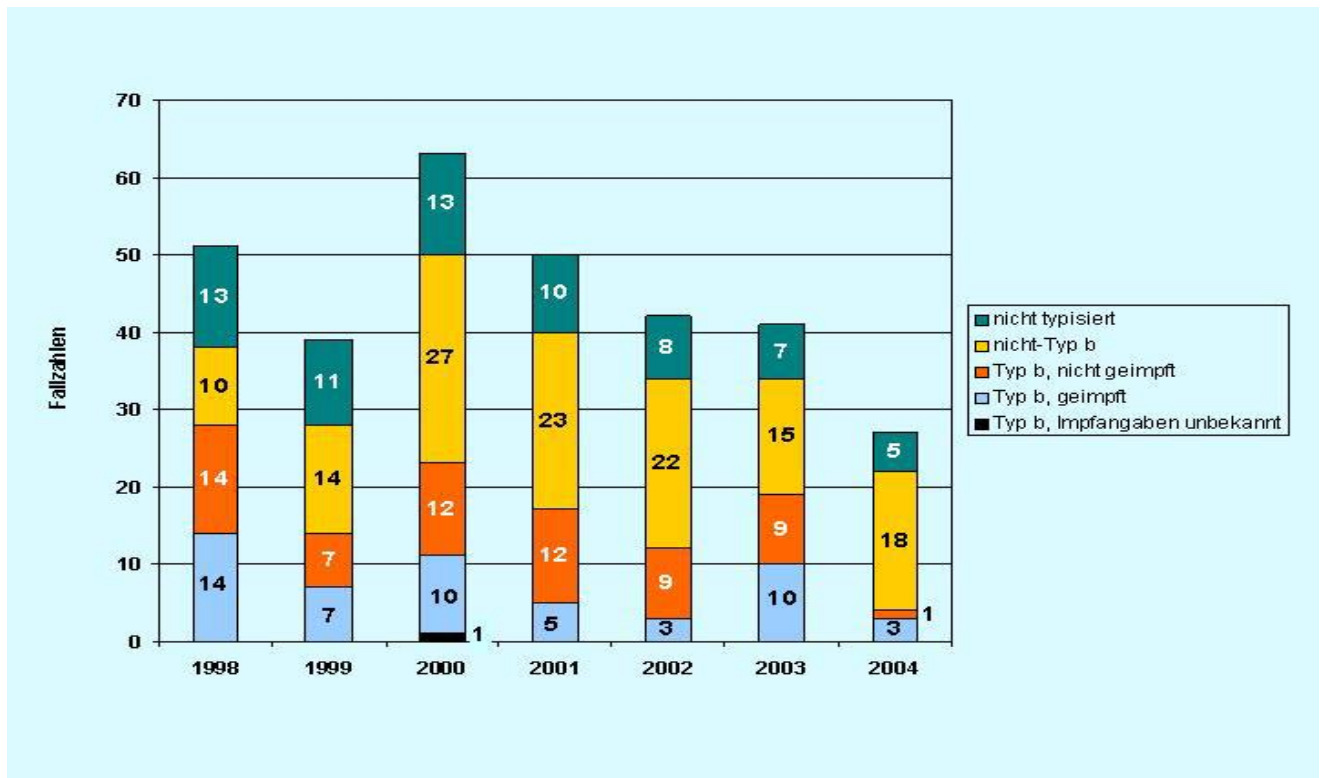


Abb. 4: Komplikationen von 809 hospitalisierten Kindern mit Varizellen und deren Immunstatus



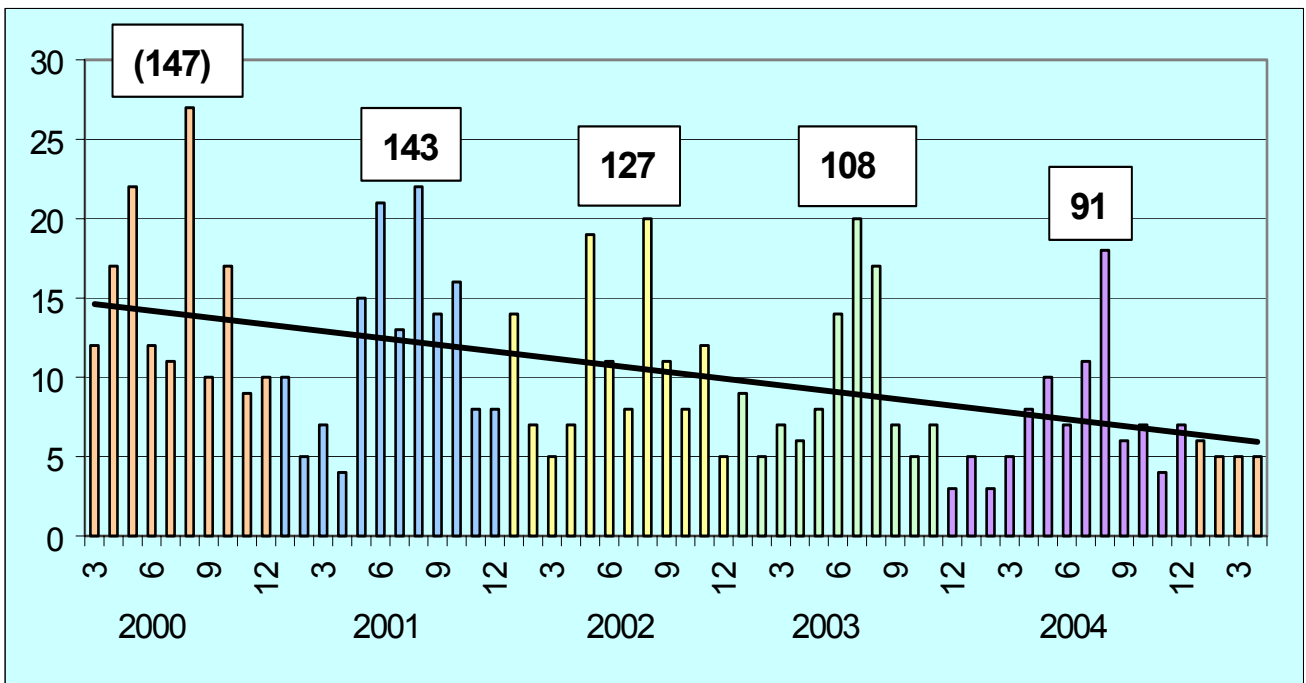
**Abb. 5: Komplikationen von 203 hospitalisierten Kindern mit Herpes Zoster und deren Immunstatus**



**Abb. 6: Haemophilus influenzae-Infektionen 2004**



**Abb. 7: Systemischer Lupus erythematodes - regionale Verteilung der Fallmeldungen von Juli bis Dezember 2004**



**Abb. 8: Häufigkeit von Fallmeldungen von Lampenölingestionen im Rahmen der ESPED-Studie im Zeitraum 1.03.2000 - 30.04.2005 (linearer Trend, Zahl für 2000 nur 10 Monate, Extrapolation 176 Fälle für das Jahr 2000)**