



## Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

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

---

# ESPED-Jahresbericht 2013<sup>1</sup>

F. Distelmaier, J. Gärtner, G. Giani, W. Haas,  
W. Hellenbrand, P. Henneke, A. Jakob, S. Kölker,  
R. von Kries, J. Liese, C-F. Poets, T. Schaible,  
M. Wabitsch 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> Frau Prof. Dr. U. Felderhoff-Müser (Essen, Vorsitzende), Prof. Dr. G. Giani (Düsseldorf), Prof. Dr. U. Göbel (Düsseldorf), Prof. Dr. Chr. Ohmann (Düsseldorf), Frau Priv.-Doz. Dr. A. Queißer-Wahrendorf (Mainz), Priv.-Doz. Dr. O. Wichmann (Berlin), Prof. Dr. S. Wirth (Wuppertal)



Ganz herzlichen Dank all unseren Ansprechpartner in den Kliniken und all denen, die die Erhebungsbögen bearbeitet haben, für die gute und langjährige Zusammenarbeit. Nur durch diese gemeinschaftliche Leistung ist es wieder möglich gewesen, bei mehreren seltenen Krankheiten neue Erkenntnisse zu generieren und diese der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Die von den Studiengruppen erzielten Ergebnisse belegen diese erfolgreiche Zusammenarbeit.



# Inhaltsverzeichnis

## *Kurzberichte der Studienleiter zu ihren Studienfragen:*

Extreme Adipositas (BMI $\geq 99,9$ . Perzentil nach Kromeyer-Hauschild) .....	7
Leigh Syndrom / Leigh-like Syndrom .....	11
Pierre Robin-Sequenz und assoziierte Syndrome im 1. Lebensjahr .....	14
Neu diagnostizierte Harnstoffzyklusdefekte bei Patienten unter 16 Jahren .....	17
Inzidenz von hospitalisierungsbedürftigen Pertussis-Erkrankungen und Bestimmung der Pertussis-Impfeffektivität im 1. Lebensjahr .....	20
Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 .....	23
Parapneumonische Pleuraempyeme bei Kindern und Jugendlichen.....	26
Vorkommen und Management von nichttuberkulösen Mykobakterien .....	31
Multiple Sklerose .....	35
Kawasaki-Syndrom bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren .....	38
Symptomatische CMV-Infektionen im 1. Lebensjahr .....	43
Invasive Infektionen durch Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken) .....	46
Neonatales Lungenversagen, das additive Therapie notwendig macht .....	50
Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2013.....	53
ESPED-Publikationen der Jahre 2013 und 2014.....	57
ESPED-Informationen .....	59



## *Kurzberichte der Studienleiter zu ihren Studienfragen:*

### **Extreme Adipositas im Kindes- und Jugendalter (BMI $\geq$ 99,9. Perzentil nach Kromeyer-Hauschild) (1.1.2013 – 31.12.2013)**

#### *Hintergrund und Ziel:*

Kinder und Jugendliche mit extremer Adipositas stellen eine separate Risikogruppe dar, welche durch spezielle somatische und psychische Komorbiditäten charakterisiert ist und über die kaum Informationen zur Versorgungssituation und zu Betreuungsangeboten vorliegen. Durch eine bundesweite Erhebung kann hierzu eine aussagekräftige Datengrundlage erstellt werden.

Das Ziel dieser Studie ist daher die strukturierte Erfassung der stationären und ambulanten Erstvorstellungen extrem adipöser (BMI  $\geq$  99,9. Perzentil nach Kromeyer-Hauschild) Kinder und Jugendlicher, der Hauptsymptomatik und Komorbiditäten bei Vorstellung, der angewandten Diagnostik sowie der bisherigen therapeutischen Bemühungen und den eingeleiteten Maßnahmen infolge der Vorstellung.

#### *Falldefinition:*

Seit April 2011 werden Kinder und Jugendliche im Altersbereich von 0-18 Jahren mit der Diagnose einer extremen Adipositas (BMI  $\geq$  99,9 Perzentil nach Kromeyer-Hauschild) oder assoziierter Komorbiditäten erfasst, die sich erstmalig ambulant oder stationär vorstellen.

#### *Fallstatistik:*

Im Zeitraum vom 1. Januar 2013 bis 31. Dezember 2013 gingen 467 Meldungen ein. Es gab 438 (93,8%) Rückmeldungen (Fragebögen, Telefonate, Emails, Fax etc.), darunter befanden sich 177 Falschmeldungen, inklusive 6 Doppelmeldungen.

#### *Ergebnisse:*

Im Zeitraum von einem Jahr wurden 467 Fälle von Patienten mit Adipositas (BMI  $<$  99,9. Perzentil) oder extremer Adipositas (BMI  $\geq$  99,9. Perzentil) erfasst. Die hohe Zahl der Falschmeldungen (n=177) ergibt sich aus der Unterschreitung der BMI-Grenze laut Falldefinition (BMI  $\geq$  99,9. Perzentil nach Kromeyer-Hauschild) oder der Patient war prävalent, d.h. bereits vor Studienbeginn in der Klinik vorstellig. Für das Jahr 2013 konnten somit 290 richtige Meldungen erfasst werden. Von den 290 richtigen Meldungen konnten bisher 261 der Fragebögen (tatsächliche Patienten mit BMI  $\geq$  99,9. Perzentil) für diese Auswertung herangezogen werden. Zum jetzigen Zeitpunkt gingen 43 Einverständniserklärungen von den 261 Patienten ein (16,5%) wovon 29 (67,4%) bereit sind, sich erneut kontaktieren zu lassen.

Dokumentiert wurden 86 Jungen und 174 Mädchen mit extremer Adipositas im Altersbereich von 0,58 – 17,98 Jahren (mittleres Alter: 12,28 Jahre) wovon 106 (40,6%) erstmalig ambulant und/oder 177 (67,8%) erstmalig stationär vorgestellt wurden. 192 (73,6%) sind deutscher Herkunft und 46 (17,6%) anderer Abstammung (z.B. türkisch, russisch, italienisch).

#### Hauptsymptomatik:

Die Symptomatik für die ambulante oder stationäre Vorstellung ist wie folgt verteilt:

- bei n= 122 (46,7%) Vorstellung aufgrund exzessiver Gewichtszunahme
- bei n= 7 (2,7%) Vorstellung aufgrund von Antriebslosigkeit
- bei n= 2 (0,8%) Vorstellung aufgrund von Müdigkeit tagsüber
- bei n= 2 (0,8%) Vorstellung aufgrund ausbleibender Pubertätsentwicklung
- bei n= 19 (7,3%) Vorstellung aufgrund von Essattacken
- bei n= 10 (3,8%) Vorstellung aufgrund von Bewegungseinschränkung
- bei n= 8 (3,1%) Vorstellung aufgrund von pathologischem Blutzucker
- bei n= 27 (10,3%) Vorstellung aufgrund von erhöhtem Blutdruck
- bei n= 147 (56,3%) Vorstellung aufgrund von sonstiger Symptomatik (z.B. Bauchschmerzen, Gastritis, Atembeschwerden, Schmerzen, Obstipation, Durchfall, ...)

Der mittlere BMI der Patienten beträgt 38,12 kg/m<sup>2</sup> (Spanne 21,68 - 85,36 kg/m<sup>2</sup>).

In 134 Fällen (51,3%) (soweit angegeben) sind weitere Familienmitglieder von Übergewicht oder Adipositas betroffen. Bei 52 (38,8%) der 134 betroffenen Familienmitglieder liegen bereits (soweit angegeben) Komorbiditäten vor.

#### Komorbiditäten:

Die angegebenen Komorbiditäten für die Patienten verteilen sich wie folgt:

- n= 89 (34,1%) keine Komorbiditäten
- n= 14 (5,4%) Schlafapnoe-Syndrom
- n= 35 (13,4%) pathologische Glukosetoleranz
- n= 80 (30,7%) arterielle Hypertonie
- n= 8 (3,1%) Diabetes Typ 2
- n= 44 (16,9%) Fettlebererkrankung
- n= 18 (6,9%) psychiatrische Erkrankung
- n= 2 (0,8%) degenerative Skeletterkrankungen
- n= 70 (26,8%) sonstige (z.B. Hypothyreose, PCOS, Insulinresistenz, Dyslipidämie, Entwicklungsverzögerungen, Akanthosis nigricans, Hyperurikämie etc.)

#### Angewandte Diagnostik:

In 229 Fällen (87,7%) wurde eine Blutabnahme durchgeführt. Bei 109 Patienten (41,8%) erfolgte ein oraler Glukosetoleranz-Test. Zwölf Patienten (4,6%) erhielten eine spezielle orthopädische Diagnostik. Eine Leptin-Messung wurde bei 22 (8,4%)



und eine DNA-Analyse bei 10 Patienten (3,8%) durchgeführt z.B. zum Ausschluss des Prader-Willi-Syndroms oder einer MC4-R-Mutation.

#### Bisherige therapeutische Maßnahmen:

Soweit angegeben erhielten 132 (50,6%) der Patienten in der Vergangenheit eine Ernährungsberatung. Eine stationäre Adipositas-Schulung wurde bei 36 (13,8%) und eine leitlinienkonforme ambulante Adipositas-Schulung bei 21 Patienten (8,0%) durchgeführt. Bei keinem der Patienten kam bisher eine bariatrisch-chirurgische Maßnahme zum Einsatz. Nur 2 Patienten (0,8%) wurden medikamentös bezüglich ihrer Adipositas mit Metformin behandelt. Eine medikamentöse Behandlung der Begleit- und/oder Folgeerkrankungen erfolgte bei 25 Patienten (9,6%). Sonstige Behandlungsversuche (z.B. Psychotherapie, Physiotherapie, Sportprogramm) wurden bei 39 der Patienten (14,9%) verzeichnet.

#### Eingeleitete Maßnahmen infolge Vorstellung:

Soweit angegeben werden 169 (64,8%) der Patienten nach dieser dokumentierten klinischen Vorstellung weiter ambulant betreut. Bei 29 Patienten (11,1%) ist eine stationäre Adipositas-Schulung (Reha) geplant bzw. empfohlen. Eine psychotherapeutische Maßnahme ist bei 32 (12,3%) der erfassten Patienten indiziert. Bei 2 Patienten (0,8%) wird ein bariatrisch-chirurgischer Eingriff durchgeführt werden. Nur einer der Patienten (0,4%) erhält eine medikamentöse Behandlung bezüglich seiner Adipositas. Dagegen werden 21 Patienten (8,0%) weiter medikamentös bezüglich ihrer Begleit- und/oder Folgeerkrankungen behandelt. Sonstige Maßnahmen (z.B. endokrinologische/ diabetologische Vorstellung, leitlinienkonforme ambulante Adipositas-schulung, Anbindung an SPZ, Schlafapnoe-Screening etc.) sind bei 55 Patienten (21,1%) geplant.

#### *Fazit:*

Die im Jahr 2013 erzielten Ergebnisse in Bezug auf die Hauptsymptomatik, die Komorbiditäten, die angewandte Diagnostik, die bisherigen therapeutischen Maßnahmen sowie die eingeleiteten Maßnahmen sind mit denen im Jahr 2012 vergleichbar.

56,3% der Patienten wurden aufgrund von sonstigen Symptomen ambulant oder stationär vorgestellt, d.h. die extreme Adipositas wurde als Nebendiagnose festgestellt. Die Patienten haben somit nicht aktiv nach einer Behandlung aufgrund ihrer extremen Adipositas gesucht.

34,1% der Kinder und Jugendliche mit extremer Adipositas haben noch keine Begleit- und/oder Folgeerkrankungen, während 30,7% bereits eine arterielle Hypertonie, 16,9% eine Fettlebererkrankung und 13,4% eine pathologische Glukosetoleranz aufweisen. Dass sich diese mit extremer Adipositas assoziierten Komorbiditäten bereits im Kindes- und Jugendalter bei einer größeren Zahl der Patienten manifestieren, war zu erwarten; weshalb es auch notwendig ist, diese diagnostisch abzuklären und gegebenenfalls medikamentös zu behandeln. Mit dieser Erhebung soll der Ist-Zustand der vielfältigen assoziierten Komorbiditäten dargestellt und die Versorgung

dieser aufgezeigt werden. Dies dient der besseren Charakterisierung dieser speziellen Patientengruppe.

Die Hälfte der Patienten bzw. Familien (50,6%) erhalten zumindest eine Ernährungsberatung und 64,8% werden weiterhin ambulant betreut. Allerdings hatte bisher nur ein geringer Anteil der Patienten eine spezifische Therapie erhalten und eine solche wurde nach klinischer Vorstellung auch nur bei einer Minderheit der Patienten eingeleitet. Dies mag an dem mangelnden Angebot liegen sowie auch an der fehlenden Evidenz für die Wirksamkeit der vorhandenen Maßnahmen bei dieser Patientengruppe. Diese „Versorgungslücke“ soll durch unsere Erhebung verdeutlicht werden.

Es ist festzuhalten, dass in den Fragebögen oft Angaben wie „fehlendes Interesse“, „nicht gewünscht“ oder „keine Compliance“ der Patienten und ihrer Familien für weitere Maßnahmen steht, was eine effektive Behandlung erschwert. Dies zeigt sich auch in der geringen Zahl der eingegangenen Einverständniserklärungen. Diese Angaben machen deutlich, dass für die Versorgung dieser Patienten ggf. ein anderer Ansatz gewählt werden muss z.B. mit Motivations-steigernden und psychosozialen Inhalten. Ziel muss sein, die Betroffenen aus ihrer z.T. passiven und resignierenden Haltung in eine aktive und kooperierende Haltung zu bewegen, was auch Voraussetzung für eine effektive und langfristige Versorgung ist.

### **Wir danken allen teilnehmenden Kliniken für die Unterstützung!**

#### *Studienleiter:*

Dr. biol. hum. Anja Moß, Prof. Dr. med. Martin Wabitsch, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Ulm, Eythstr. 24, 89075 Ulm

anja.moss@uniklinik-ulm.de, martin.wabitsch@uniklinik-ulm.de

## Leigh Syndrom/Leigh-like Syndrom bei Patienten unter 18 Jahren (1.1.2013 – 31.12.2013)

Das Leigh Syndrom ist eine schwere neurodegenerative Erkrankung, die durch genetisch determinierte Störungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels ausgelöst wird. Es geht typischerweise mit fokalen bilateral-symmetrischen Läsionen in einer oder mehreren Regionen des ZNS einher. In der Regel liegt dem Leigh Syndrom eine Störung der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) zugrunde, und es kann unter anderem durch einzelne oder kombinierte Defekte aller fünf OXPHOS-Komplexe verursacht werden. Viele Patienten erkranken bereits im ersten Lebensjahr. Spätmanifestationen und mildere Krankheitsverläufe sind seltener, aber ebenfalls beschrieben worden. Derzeit gibt es keine Heilungsmöglichkeiten und keine groß angelegten, abgeschlossenen und kontrollierten Studien zur Evaluation möglicher Therapieoptionen.

Postnatal sind die betroffenen Patienten häufig zunächst asymptomatisch. Infektionen oder andere Phasen metabolischen Stresses begünstigen allerdings eine Erstmanifestation im Säuglingsalter. Dabei können verschiedene neurologische Symptome wie zum Beispiel muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Dystonie, Nystagmus oder Apnoen auftreten. Ferner kann es zu Entwicklungsstörungen bzw. zu Entwicklungsrückschritten kommen. In laborchemischen Untersuchungen findet sich teilweise eine Laktatazidämie/-azidose in Blut und/oder Liquor. Mittels bildgebender Verfahren lassen sich die diagnostisch richtungweisenden bilateral-symmetrischen Veränderungen im zentralen Nervensystem (ZNS) darstellen. Seltener können zusätzlich sogenannte „stroke-like-lesions“, eine Leukodystrophie oder andere ZNS-Veränderung auftreten. Weichen die klinischen, laborchemischen oder radiologischen Befunde vom typischen Muster des Leigh Syndroms ab, so spricht man auch von einem Leigh-like Syndrom. Durch Untersuchungen von Muskelgewebe und kultivierten Hautfibroblasten und durch genetische Untersuchungen lassen sich die zugrunde liegenden Defekte (teilweise) nachweisen. Als Ursachen der gestörten mitochondrialen Energieproduktion beim Leigh Syndrom wurden Defizienzen aller fünf Enzymkomplexe des OXPHOS-Systems sowie Defekte der Pyruvatdehydrogenase und des Coenzym Q10-Stoffwechsels beschrieben.

### *Fragestellungen:*

1. Wie hoch ist die Prävalenz des Leigh Syndroms/Leigh-like Syndroms in Deutschland?
2. Welche biochemischen und genetischen Defekte sind besonders häufig?
3. Gibt es bereits prä- und perinatale Besonderheiten/Auffälligkeiten in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Defekt?
4. Wie ist die klinische Symptomatik in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Defekt?
5. Welche Risikofaktoren begünstigen eine (frühe) Erstmanifestation?

6. Welche therapeutischen Maßnahmen werden herangezogen und wie ist deren eventueller Erfolg bzw. wie wird der Erfolg bewertet?
7. Wie hoch ist der Anteil der biochemisch und genetisch geklärten Fälle?
8. Wie werden die Patienten betreut (periphere Kliniken / Unikliniken / mitoNET Zentren) und wie wirkt sich dies auf Diagnostik und Therapie aus?

*Falldefinition:*

Eingeschlossen werden alle Kinder <18 Jahre, die beide der folgenden Kriterien erfüllen:

1. In MRT oder CT nachweisbare fokale bilateral-symmetrische Läsionen im ZNS
2. Akut aufgetretene oder chronisch-progrediente neurologische Symptomatik (z.B. Entwicklungsrückschritte oder –Verzögerung, muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Nystagmus, Apnoen, Ataxie, Dystonie, vegetative Symptome etc.).

*Vorläufige Ergebnisse:*

Im ersten Erhebungsjahr wurden 30 Fälle gemeldet. Für 25 von diesen 30 gemeldeten Fällen erhielten wir detailliert beantwortete Fragebögen zurück. Abzüglich 3 Doppel- und 2 Falschmeldungen konnten davon schließlich 20 Fälle ausgewertet werden. Unter den korrekt gemeldeten Patienten zeigte sich eine moderate Jungenwendigkeit (8 weibliche und 12 männliche Fälle, Verhältnis m:w 1:1,5). Der Altersmedian betrug 16 Monate mit einer Spannweite von 1 Monat bis 51 Monate. Es wurden 14 Patienten mit einem klassischen Leigh Syndrom gemeldet und 6 Patienten mit Leigh-like Syndrom. Bei 16 Patienten wurde eine biochemische Diagnostik des oxidativen Phosphorylierungssystems (OXPHOS) aus Muskelgewebe durchgeführt. In 9 Fällen konnten spezifischen OXPHOS-Komplex Defekte identifiziert werden (drei Kinder mit isoliertem Komplex I Defekt; zwei Kinder mit isoliertem Komplex IV Defekt; drei Kinder mit kombiniertem Komplex I und IV Defekt; ein Kind mit kombiniertem Komplex I, III und IV Defekt). Bei 6 Patienten konnte kein spezifischer OXPHOS-Komplex Defekt nachgewiesen werden und es zeigte sich nur eine globale Störung der mitochondrialen ATP Produktion. Eine genetische Diagnose konnte (bisher) nur bei 4 Patienten gestellt werden (ein Kind mit *NDUFV1* Mutation; zwei Kinder mit m.8993T>C / NARP Mutation; ein Kind mit *SLC19A3* Mutation).

*Schlussfolgerung:*

Die aktuelle Erhebung unterstreicht den schweren und frühen Beginn des Leigh und Leigh-like Syndroms im Kindesalter. Interessant ist die relativ hohe Rate von Kindern mit unspezifischen biochemischen Befunden trotz charakteristischer Klinik (37%). Dies lässt vermuten, dass bei diesen Patienten eine indirekte Störung der mitochondrialen Funktion vorliegt. In einem entsprechenden Fall konnte eine Mutation in *SLC19A3* identifiziert werden. Dieses Gen kodiert den Thiamintransporter 2 und spielt eine entscheidende Rolle im zerebralen Thiaminmetabolismus. Auf der anderen Seite konnte bei einem Kind mit unspezifischer Biochemie eine m.8993T>C / NARP Mutation nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich um eine Störung des

mitochondrialen Komplex V (ATP Synthase). Warum dieser Defekt biochemisch un-erkannt blieb, ist unklar (die Diagnostik erfolgte im frischen Muskelbiopsat). Es handelt sich offensichtlich um ein Analytikproblem.

Auffällig ist weiterhin, dass die Rate der genetisch gesicherten Fälle vergleichsweise gering ausfällt (20% der Fälle). Dies ist vor allem durch den Umstand bedingt, dass die klinische Diagnose Leigh Syndrom zwar relativ klar gestellt werden kann, die möglichen genetischen Ursachen aber trotzdem extrem vielfältig sind. Dies macht eine klassische Kandidatengenanalyse beim Leigh Syndrom problematisch.

Zusammenfassend zeigen sich bereits im ersten Erhebungsjahr die Schwierigkeiten in der weiterführenden Diagnostik nach klinischer Diagnosestellung. Eine Akkumulation von mehr Patienteninformationen im Rahmen der Weiterführung der Studie wird genauere Aussagen über Klinik, Biochemie, Genetik und Therapie bei Kindern mit Leigh Syndrom ermöglichen. Wir danken allen teilnehmenden Kliniken für ihre Mitwirkung.

*Studienleitung:*

Dr. med. Felix Distelmaier, Dr. med. Fabian Bärtling, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Felix.Distelmaier@med.uni-duesseldorf.de

Fabian.Baertling@med.uni-duesseldorf.de

## Pierre Robin-Sequenz und assoziierte Syndrome im 1. Lebensjahr (1.8.2011 – 31.7.2013)

### *Hintergrund:*

Als Pierre Robin-Sequenz (PRS) wird die Kombination aus einem zu kleinen und/oder zurückliegenden Unterkiefer mit zurückfallender Zunge (Glossoptose) und daraus resultierender obstruktiver Atmungsstörung bezeichnet. Daneben sind auch Kollaps bzw. Konstriktionen des Pharynx als Ursachen der Obstruktion beschrieben. Unbehandelt kann die obstruktive Atmungsstörung zu intermittierenden Hypoxämien mit schlechtem Gedeihen, kognitiven Defiziten und Cor pulmonale führen. Eine mediane Spalte des Weich- oder des Hart- und Weichgaumens liegt in ca. 60% der Fälle vor. In ca. 50% tritt die PRS nicht isoliert auf, sondern in Assoziation mit weiteren Fehlbildungen. Diagnose- und Therapieverfahren sind extrem uneinheitlich. Die in die Behandlung involvierten Fachdisziplinen variieren. In manchen Zentren wird die Atmungsstörung bei PRS kieferorthopädisch mit einer speziellen Gaumenplatte (Spornplatte) und logopädisch-funktionell behandelt, in anderen Zentren kommen chirurgische Therapieverfahren wie Glossopexie, Unterkiefer-Drahtextension oder Osteodistraktion zum Einsatz, wieder andere behandeln mit nasopharyngealem Tubus zur Überbrückung der Obstruktion bzw. mit CPAP-Unterstützung, Bauchlagerung oder Tracheotomie. Insgesamt ist die Datenlage für sämtliche Bereiche dieser Fehlbildung (Epidemiologie, Diagnostik, Therapie) als schlecht zu bewerten.

### *Ziel und Fragestellung der Untersuchung:*

Strukturierte Erfassung der Hauptsymptomatik und von Komorbiditäten der Pierre-Robin-Sequenz, der angewandten Diagnostik und ihrer Ergebnisse und der eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen. Außerdem sollte die Häufigkeit der isolierten und syndromalen PRS ermittelt werden.

### *Falldefinition:*

Neudiagnostizierte Neugeborene und Säuglinge (0.-12. Lebensmonat), die das definierte *Hauptkriterium* (Unterkieferrücklage (Retrogenie, Mikrogenie, mandibuläre Retrognathie)) *und mindestens ein Nebenkriterium* (Atmungsstörung, Glossoptose, Saug- und Schluckschwierigkeiten, Gedeihstörung, Gaumenspalte, mit PRS-assoziiertes Syndrom) erfüllten.

### *Ergebnisse:*

In den zwei Erhebungsjahren von August 2011 bis Juli 2013 wurden 182 Fälle gemeldet.

Von diesen 182 gemeldeten Fällen erhielten wir 174 detailliert beantwortete Fragebögen zurück. Abzüglich 14 Doppel- und 9 Falschmeldungen konnten davon schließlich 151 Fälle ausgewertet werden.

Bei 662.712 Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 2011 und 673.554 im Jahr 2012 ergibt sich eine Geburtsprävalenz von mindestens 11,3 auf 100.000 Lebendgeburten

für die Pierre-Robin-Sequenz. Die eigentliche Geburtsprävalenz könnte durchaus auch höher liegen, da Kinder, die stationär behandelt wurden, möglicherweise teilweise nicht gemeldet und auch Kinder mit milder Ausprägung, die im ersten Lebensjahr nie stationär behandelt wurden, nicht erfasst werden konnten. Die ermittelte Geburtsprävalenz liegt dennoch im oberen Bereich der Daten aus anderen Ländern. Angaben zur Frage "Isolierte oder syndromale PRS?" lagen bei 93/151 Kindern vor. Danach wurde bei 53 Kindern von einer isolierten PRS und bei 40 von einer syndromalen PRS ausgegangen. 83% der Kinder mit vorhandenen Angaben zu diesem Item wiesen eine Gaumenspalte auf. Eine kieferorthopädische Behandlung war bei 107 Kindern angegeben, wovon 56 eine Trinkgaumenplatte und 51 eine Platte mit velarem Sporn erhielten. Die Anwendung einer Spornplattentherapie wurde im zweiten Jahr des Erhebungszeitraums doppelt so häufig berichtet wie im ersten. Bauchlagerung als alleinige Intervention wurde nur bei 9 von 138 Kindern mit diesbezüglicher Information als ausreichend erachtet. Chirurgische Maßnahmen waren nur sehr selten angegeben (7 Kinder wurden tracheotomiert, 3 erhielten eine Drahtextensionstherapie und bei einem Kind wurde eine Glossopexie durchgeführt). Die Durchführung funktioneller, logopädischer Therapie (z.B. nach Castillo Morales) wurde bei 82 Patienten berichtet. Eine Quantifizierung der Ausprägung der oberen Atemwegsobstruktion durch schlafmedizinische Untersuchungen wie auch die Überprüfung des Therapieerfolgs erfolgte den Angaben zu Folge nur selten. So wurde die Durchführung einer Polygraphie nur bei 34% der Kinder mit vorhandenen Informationen zu diesem Item angegeben. Diese fokussierten sich zudem auf nur wenige Zentren: Nur 13 von 82 Abteilungen, die Fälle gemeldet hatten, gaben die Durchführung von Polygraphien an. Davon wurden 50% der Untersuchungen im Zentrum mit der höchsten Zahl an Fallmeldungen angefertigt.

#### *Schlussfolgerungen:*

In 96% der Fälle wurde nach initialer Fallanzeige über die Meldekarte auch ein beantworteter ausführlicher Fragebogen zurückgesandt. Aufgrund der 151 auswertbaren Fälle gehen wir von einer gegenwärtigen Geburtsprävalenz für die PRS in Deutschland von mindestens 1: 8.850 aus.

Die chirurgische Therapie scheint in Deutschland zumindest im 1. Lebensjahr nur eine sehr untergeordnete Rolle zu spielen, während die kieferorthopädische Behandlung und funktionelle Therapie einen hohen Stellenwert einnehmen. Die Bauchlagerung als alleinige Therapie wird hierzulande offensichtlich - im Gegensatz zu Angaben in der internationalen Literatur - nur selten als ausreichend erachtet. Eine exaktere Evaluation des Ausprägungsgrads der oberen Atemwegsobstruktion bei Diagnostikstellung und die regelhafte Kontrolle des Effekts einer Behandlung auf die obere Atemwegsobstruktion durch schlafmedizinische Untersuchungen ist für die klinische Versorgung und eine quantitative Einschätzung des Behandlungserfolgs der sehr heterogenen Therapiemaßnahmen dringend erforderlich.

***Wir danken allen beteiligten Ärzt/Innen für die Fallberichte!***

*Literatur:*

1. Vatlach S, Maas C, Poets CF. Birth prevalence and initial treatment of Robin sequence in Germany: a prospective epidemiologic study. Orphanet Journal of rare diseases 2014;9(1):9

*Studienleitung:*

Prof. Dr. med. Christian-F. Poets, Dr. med. Scarlet Vatlach, Dr. med. Christoph Maas (Studienkoordination), Neonatologie, Universitätskinderklinik, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen  
christian-f.poets@med.uni-tuebingen.de, christoph.maas@med.uni-tuebingen.de



## Neu diagnostizierte Harnstoffzyklusdefekte bei Patienten unter 16 Jahren (1.7.2012 - 31.12.2013)

### *Hintergrund:*

Der Harnstoffzyklus besteht aus sechs Enzymen und zwei Transportern. Er ist für die Entgiftung von Ammoniak zu Harnstoff verantwortlich. Patienten mit angeborenen Harnstoffzyklusdefekten können sich bereits in der Neonatalzeit mit hyperammonämischen Krisen manifestieren. Die Prognose hängt entscheidend von der frühzeitigen Diagnosestellung und einem raschen Therapiebeginn ab. Je nach Dauer und Höhe der Hyperammonämie besteht ein hohes Risiko für eine irreversible zerebrale Schädigung. Frühere Schätzungen aus den USA gingen von einer kumulativen Inzidenz von 1:8.000 Neugeborenen [1] aus. Im letzten Jahr publizierte Daten, die auf einer Studie des US-amerikanischen *Urea Cycle Disorder Consortium* (UCDC), der *National Urea Cycle Disorders Foundation* (NUCDF) und dem *European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases* (E-IMD) basieren, weisen eine deutlich geringere Inzidenz von 1:35.000 Neugeborenen [2] auf. Für Deutschland liegen bisher keine zuverlässigen epidemiologischen Daten vor.

Mit dieser Studie bietet sich nun erstmals die Möglichkeit, präzise Daten zur Inzidenz, klinischen Erstmanifestation, Diagnosestellung und zum Kurzzeitverlauf dieser Patienten in Deutschland zu erheben. Zur Berechnung der Inzidenz wird eine Capture/-Recapture-Analyse durchgeführt. Neben monatlichen ESPED-Anfragen an alle Kinderkliniken (Quelle 1) erfolgt eine vierteljährliche Anfrage an alle spezialisierten Stoffwechsellabore in Deutschland (Quelle 2).

Eine analoge Parallelerhebung erfolgt in der Schweiz und in Österreich.

### *Ziele der Studie:*

- 1) Ermittlung der Inzidenz von Harnstoffzyklusdefekten in Deutschland.
- 2) Erfassung von Altersverteilung, führenden Symptomen, diagnostischem Prozedere, Therapie, sowie kurzfristigem Outcome bei Erstdiagnose
- 3) Steigerung des Bewusstseins für diese Erkrankungsgruppe

### *Falldefinition:*

Eingeschlossen werden Patienten bis 16 Jahren, bei denen:

- im Rahmen der Abklärung einer Stoffwechselkrise oder einer anderen klinischen Präsentation die Diagnose eines Harnstoffzyklusdefekts neu gestellt wurde.
- im Rahmen einer Familienuntersuchung, einer Pränataldiagnostik oder im "Neugeborenen Screening" eine Harnstoffwechselstörung nachgewiesen wurde.

### *Vorläufige Ergebnisse für Deutschland:*

Vom 1.7.2012 bis zum 31.12.2013 wurden aus Kinderkliniken (Quelle 1) 36 Fälle eines neu diagnostizierten Harnstoffzyklusdefekts gemeldet. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 100%. Nach Abzug von 5 Falsch- und 6 Doppelmeldungen waren insgesamt 25 Fragebögen auswertbar. Bei den Falschmeldungen hatte sich ent-

weder die initiale Verdachtsdiagnose nicht bestätigt (n=3) oder die Erstdiagnose war bereits vor Studienbeginn erfolgt (n=2).

Im selben Zeitraum meldeten die Stoffwechsellabore (Quelle 2) 17 Fälle. Nach Abzug einer Falschmeldung (Erstdiagnose vor Studienbeginn) und einer Doppelmeldung wurden 15 Fragebögen ausgewertet.

Insgesamt erhielten wir damit aus beiden Quellen 40 auswertbare Fragebögen. 14 Patienten wurden über beide Quellen gemeldet.

Somit konnten in einem Zeitraum von 1,5 Jahren insgesamt 26 Patienten aus Deutschland mit neu diagnostiziertem Harnstoffzyklusdefekt in die Studie eingeschlossen werden. Die Geschlechterverteilung betrug 19:7 (m:w). Bei 23 Patienten wurde die Diagnose in der ersten Lebenswoche gestellt. Neun der neonatal erkrankten Patienten waren männlich und wiesen einen Ornithintranscarbamylase(OTC)-Mangel auf. Eine Patientin mit einem OTC-Mangel war bei Diagnosestellung 6 Jahre alt, bei einem männlichen Patienten mit Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom (HHH-Syndrom) erfolgte die Diagnosestellung im 9. Lebensjahr.

Die Diagnosen wurden biochemisch und durch Mutationsanalysen gestellt. In keinem Fall wurde eine enzymatische Analyse zur Konfirmation durchgeführt.

15 der 23 neonatalen Fälle manifestierten sich mit hyperammonämischer Enzephalopathie und zerebralen Krampfanfällen. 8 Patienten wurden biochemisch durch Zusatzuntersuchungen zum erweiterten Neugeborenen Screenings identifiziert. Bis auf einem Fall waren sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung asymptomatisch. Drei dieser Patienten erhielten eine proteinarme Diät, einer davon zusätzlich eine medikamentöse Therapie. (Bemerkung: Harnstoffzyklusdefekte sind laut Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses keine Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings). Eine mit 6 Jahren diagnostizierte Patientin zeigte Übelkeit, Abneigung gegenüber proteinreicher Nahrung und akutes Leberversagen. Die klinische Symptomatik des 9-jährigen Patienten mit HHH-Syndrom bestand in einer motorischen und mentalen Entwicklungsstörung und einer Epilepsie.

#### *Diskussion und Schlussfolgerung:*

Die aktuellen Meldedaten aus Deutschland führen in einer vorläufigen Berechnung mittels Capture/Recapture-Analyse zu einer Inzidenz von 1:37.247 Neugeborenen. Diese liegt deutlich niedriger als die ursprünglich angenommene von 1:8000 [1], stimmt jedoch gut mit neueren US-amerikanischen Daten, die von einer kumulativen Inzidenz von 1:35.000 [2] ausgehen, überein. Des Weiteren gleicht die relative Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen in unserer Erhebung den Daten der o.g. Studie [2]. Unsere initiale Studienplanung und Berechnung beruhten auf einer kumulativen Inzidenz von 1:8000 Neugeborenen. Bei gutem Rücklauf und in guter Übereinstimmung mit aktuellen Inzidenzdaten aus den USA liegt die aktuelle Fallzahl der ESPED-Erhebung jedoch vierfach niedriger. Deshalb beantragen wir eine Verlängerung des Erhebungszeitraums um ein weiteres Jahr.

Die meisten der gemeldeten Fälle manifestierten sich bereits in der Neonatalperiode. Da die Symptome einer hyperammonämischen Encephalopathie klinisch nicht von denjenigen einer neonatalen Sepsis zu unterscheiden sind, sollte beim V.a. neonatale Sepsis eine Ammoniakbestimmung erwogen werden, um eine Hyperammonämie zu einem frühen Zeitpunkt zu identifizieren. Interessant ist hierbei die Beobachtung, dass 7 über Zusatzuntersuchungen zum erweiterten Neugeborenencreening identifizierte Neugeborene bereits vor dem Auftreten von klinischen Symptomen identifiziert werden konnten und im Berichtszeitraum asymptomatisch blieben. Die geringe Anzahl gemeldeter Patienten mit einer spätmanifesten Verlaufsform könnte zudem darauf hinweisen, dass diese Patientengruppe bislang unterdiagnostiziert geblieben ist. Ein Grund hierfür könnte das breite Spektrum der möglichen klinischen Präsentation dieser Patientengruppe sein. Hierzu gehört u.a. Proteinaversion, rekurrende Zustände mit Erbrechen, Vigilanzminderung, Aggressivität und/oder akutes Leberversagen, mentale Retardierung, Epilepsie, Verhaltensauffälligkeiten, Psychose und chronische Kopfschmerzen. Durch die Studienverlängerung erwarten wir für uns einen Erkenntniszuwachs auch für diese Erkrankungsgruppe.

**Wir möchten uns an dieser Stelle herzlich bei allen teilnehmenden Kliniken für ihre hervorragende Mitwirkung und bei der ESPED-Zentrale für die professionelle Unterstützung bedanken.**

#### *Literatur:*

1. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology and therapie. AdvPediatr 1996;43:127-70
2. Summar et al. The incidence of urea cycle disorders. Mol Genet Metab, doi:10.1016/j.ymgme.2013.07.008

#### *Studienleitung:*

Prof. (apl) Dr. med. Stefan Kölker, Univ.-Prof. Dr. med., Prof. h.c. (RCH) Georg F. Hoffmann, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg  
stefan.koelker@med.uni-heidelberg.de

## Inzidenz von hospitalisierungsbedürftigen Pertussis-Erkrankungen und Bestimmung der Pertussis-Impfeffektivität im 1. Lebensjahr (1.7.2013 – 31.12.2013)

### *Hintergrund und Ziele:*

Seit den 1990er Jahren wird ein Anstieg der Pertussis-Erkrankungen in Deutschland, aber auch in anderen Industrieländern beobachtet. Zusätzlich mehren sich Hinweise für eine nur kurze Schutzdauer nach Impfung mit azellulären Pertussis-Impfstoffen. Daher sind Kenntnisse über die Krankheitslast in der am gefährdetsten geltenden Gruppe der Säuglinge von hoher Bedeutung. Seit März 2013 besteht eine bundesweite Meldepflicht für Pertussis-Erkrankungen, davor bestand eine Meldepflicht nur in den östlichen Bundesländern. Der Vergleich zwischen Infektionsschutzgesetz (IfSG)-Meldedaten und Daten der Krankenhaus-Diagnosestatistik (KHDS) lässt allerdings eine Untererfassung durch das Meldewesen vermuten. Um einen genaueren Einblick in die aktuelle tatsächliche Krankheitslast in Deutschland zu erlangen, sollen daher über ESPED in dieser Studie alle Pertussis-Erkrankungen bei Säuglingen <1 Jahr erfasst werden, die einer Krankenhausbehandlung bedürfen. Der Grad der Untererfassung soll mittels eines Capture-Recapture-Ansatzes unter Hinzuziehung der IfSG-Meldedaten geschätzt werden.

Des Weiteren soll der Impfstatus der erkrankten Säuglinge erhoben werden, um im Rahmen einer Case-Cohort-Studie die Impfeffektivität der Pertussis-Impfungen im 1. Lebensjahr zu bestimmen.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt seit Juli 2009 allen engen Kontaktpersonen von Säuglingen, sich gegen Pertussis impfen zu lassen, sofern dies nicht bereits in den letzten 10 Jahren geschehen ist (sogenannte „Kokon-Strategie“). Zudem wird in verschiedenen Ländern diskutiert, ob eine Impfung der Mutter während der Schwangerschaft zu einer Übertragung von protektiven Antikörpern auf den Säugling führen könnte, die so vor einer Pertussis-Erkrankung in den ersten Lebensmonaten schützen könnten. Allerdings ist noch ungeklärt, inwieweit es zu einer möglichen Interferenz zwischen den übertragenen Antikörpern und der kindlichen Immunantwort auf die ersten Impfdosen nach der Geburt kommt. Vor diesem Hintergrund und der Fragestellung, inwieweit die von der STIKO empfohlene Kokon-Strategie umgesetzt wird bzw. einen Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit des Säuglings hat, soll in dieser Studie der Impfstatus der Mütter der erkrankten Säuglinge mit dem Impfstatus gleichaltriger Mütter von Säuglingen <1 Jahr verglichen werden.

### *Falldefinition:*

Hospitalisiertes Kind im Alter von 0 bis 11 Monaten, welches mit einer labordiagnostisch nachgewiesenen (mittels Polymerase-Kettenreaktion [PCR] und/oder serologischem Nachweis) Pertussis-Erkrankung mit einem Erkrankungsbeginn während der Studiendauer (1.7.2013 bis voraussichtlich 30.6.2015) stationär behandelt werden muss.

*Vorläufige Ergebnisse:*

Seit Beginn der Studie am 1.7.2013 sind für den Berichtszeitraum bis zum 31.12.2013 insgesamt 71 Meldungen bei der ESPED-Zentrale eingegangen. Bei 6 von diesen Meldungen war die Falldefinition nicht erfüllt. Somit handelt es sich um 65 für diese Studie relevante Meldungen. Von den jeweils behandelnden Ärzten wurden 63 Fragebögen ausgefüllt und über die ESPED-Zentrale an das Robert Koch-Institut (RKI) zurückgeschickt, was einer Rücklaufquote von 97% entspricht. Bei 52 der 63 uns vorliegenden Arzt-Fragebögen hat auch die Mutter des Kindes einen entsprechenden Fragebogen erhalten (83%), wovon wiederum 19 Fragebögen am RKI eingegangen sind, die entweder durch die Mutter selbst oder nach einem Telefoninterview mit der Mutter durch einen RKI-Mitarbeiter ausgefüllt wurden (Responserate: 37%). Bei 30 der 63 Pertussis-Fälle (48%) konnte die entsprechende Fall-Meldung auch in den IfSG-Meldedaten, die der für diese Studie formulierten Falldefinition entsprechen, identifiziert werden. Die Untererfassung wird bei den IfSG-Meldedaten auf ca. 52%, bei der ESPED-Erhebungseinheit auf ca. 63% geschätzt.

Bei 61 der insgesamt 63 Arzt-Fragebögen waren die Angaben zum Alter und Geschlecht des Kindes vollständig. Das Verhältnis von Jungen zu Mädchen war dabei ausgeglichen (1,1:1). Die Kinder waren bei Erkrankungsbeginn zwischen 1 Monat und 9 Monate, im Mittel 2,6 Monate alt.

Annähernd die Hälfte der Kinder (44%) war  $\leq 1$  Monat und somit noch zu jung, um die erste Impfung zu erhalten. Von den restlichen 34 Kindern hatten 3 Kinder die erste Impfdosis und 1 Kind altersgerecht 2 Dosen eines Pertussis-Impfstoffes erhalten; 2 Kinder waren nicht altersgerecht geimpft. Bei jeweils 2 Kindern fehlten genaue Angaben zu den Impfdosen bzw. generell zum Impfstatus; die übrigen 24 Kinder waren ungeimpft.

Bei den 19 Pertussis-Fällen, für die uns auch der Mütter-Fragebogen vorlag, waren somit auch detaillierte Informationen zum Impfstatus der Mutter verfügbar. Von den Müttern hatten nur 2 die empfohlene Auffrischungsimpfung erhalten, während bei den meisten Müttern die letzte Impfung mehr als 10 Jahre zurücklag.

*Vorläufige Schlussfolgerung & Ausblick:*

Insgesamt ist der Rücklauf der Arzt-Fragebögen sehr zufriedenstellend. Die Anzahl der Mütter-Fragebögen ist für eine statistische Auswertung noch nicht ausreichend. Auf der Grundlage der bisher erhobenen Daten wird die Anzahl der Pertussis-Fälle bei den Kindern im ersten Lebensjahr, die einer Hospitalisierung bedürfen, auf etwa 337 pro Jahr geschätzt, was einer Inzidenz von 51 hospitalisierten Fällen pro 100.000 Kinder in dieser Altersgruppe in Deutschland entspricht. Dies ist mehr als doppelt so hoch als die Inzidenz, die allein auf der Grundlage der Meldedaten im Jahr 2013 geschätzt werden würde (24/100.000 Kinder <1 Jahr). Obwohl im Rahmen von ESPED eine aktive Surveillance stattfindet, lag die Untererfassung sogar etwas höher als in den IfSG-Meldedaten. In Deutschland werden Inzidenzanstiege im Abstand von ca. 5 Jahren beobachtet. Im Jahr 2013 lag die Zahl der gemeldeten Fälle in den neuen Bundesländern, für die schon länger Meldedaten vorliegen (s.o.) deut-

lich unter der in den bisherigen Hochinzidenzjahren 2005-2006 und 2011-2012, was bei der Schätzung der Inzidenz mit berücksichtigt werden sollte. Allerdings ist das erste Erhebungsjahr noch nicht abgeschlossen und eine Validierung der Daten bisher nicht erfolgt, so dass diese Angaben noch mit hoher Unsicherheit behaftet sind. Um die Power für die Schätzung der direkten Impfeffektivität unter den Säuglingen nach den ersten Dosen der Pertussis-Impfung zu erhöhen, soll die Studie voraussichtlich um ein weiteres Erhebungsjahr verlängert werden. Aktuell kann nicht sicher beurteilt werden, ob auch die dritte Zielstellung der Studie – die Berechnung des indirekten Effektes der Mutterimpfung auf den Schutz des Säuglings – beantwortet werden kann. Das hängt schlussendlich von der Anzahl der teilnehmenden Mütter ab, die sich aktuell nur zu 1/3 an der Befragung beteiligen.

*Studienleitung:*

Dr. med. Wiebke Hellenbrand, Dr. rer. nat. Anika Schielke, Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Seestr. 10, 13353 Berlin  
HellenbrandW@rki.de, SchielkeA@rki.de

## Typ 1-Diabetes mellitus (1.1.2013 - 31.12.2013)

### *Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland:*

Im Jahr 2013 wurden bundesweit 409 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 12,2 (95%-Konfidenzintervall (KI): 11,0–13,4) pro  $10^5$  Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (sekundäre Datenquelle: Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe unter 5 Jahren für 2013 auf 73% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte auf dem Niveau der Vorjahre (1993-2012: 63-79%). Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1993-2013 zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 2,9%, erfassungskorrigiert von 2,6% pro Jahr ( $p < 0,001$ ); die Inzidenz pro  $10^5$  Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 6,8 in 1993 auf 12,2 im Jahr 2013 zugenommen.

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

Im Jahr 2013 wurden in Nordrhein-Westfalen 533 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 22,5 (95%-KI: 20,6–24,5) pro  $10^5$  Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (sekundäre Datenquelle: Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 0-14 Jahre für 2013 auf 84% geschätzt. Sie liegt damit geringfügig über der Vollständigkeit der Vorjahre (1996-2012: 71–83%). Erfassungskorrigiert schätzen wir die Inzidenz auf 26,7 (95%-KI: 24,7–28,9). Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1996-2013 in der Altersgruppe der unter 15Jährigen zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 3,5%, erfassungskorrigiert von 2,9% pro Jahr ( $p < 0,001$ ); die Inzidenz pro  $10^5$  Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 12,7 in 1996 auf 22,5 im Jahr 2013 zugenommen.

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

Im Jahr 2013 wurden in Nordrhein-Westfalen wie bereits seit dem Jahr 2002 Innere Abteilungen und diabetologische Schwerpunktpraxen monatlich über ESPED angeschrieben. Der Rücklauf der Meldekarten (24%) und der Fragebögen (89%) lag im Bereich der Vorjahre. Im Jahr 2013 wurden 120 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes in der Altersgruppe 15–34 Jahre mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 2,9 (2,4–3,5) pro  $10^5$  Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 15-34 Jahre auf 51% geschätzt. Sie liegt damit etwas höher als in den Vorjahren (2002-2012: 33–48 %). Die Erfassungsgüte liegt also deutlich niedriger als im Kindesalter. Korrigiert für die Erfassungsvollständigkeit ergibt sich eine Inzidenzschätzung von 5,8 (95%-KI: 5,0–6,5) pro  $10^5$  Personenjahre.

Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 2002-2013 in der Altersgruppe der 15- bis 34-jährigen zeigt einen signifikanten Abfall der Inzidenz von 2,7%, erfassungskorrigiert von 5,9% pro Jahr ( $p < 0,001$ ); die Inzidenz pro  $10^5$  Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 4,6 in 2002 auf 2,9 im Jahr 2013 abgenommen.

Die Daten zeigen, dass sich der Typ 1-Diabetes zunehmend häufiger im Kindes- und Jugendalter und weniger im jungen Erwachsenenalter manifestiert. Dies haben auch andere Studie schon gezeigt [3]. Die Ursachen für die Verschiebung des Manifestationsalters sind nicht bekannt. Daten aus einer aktuellen Studie [4] deuten darauf hin, dass sich der Übergang von einer bestehenden Inselzellautoimmunität zum manifesten Typ1-Diabetes in den letzten Jahren schneller vollzieht als früher.

## Typ 2-Diabetes mellitus (1.1.2013 - 31.12.2013)

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

Seit dem Jahr 2002 werden in NRW Neuerkrankungen an Typ 2-Diabetes erfasst. Die Zuordnung zum Typ 2-Diabetes erfolgt aufgrund der klinischen Diagnose. Im Jahr 2013 wurden 14 Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5-19 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenz von 0,54 (0,29–0,90) pro  $10^5$  Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED auf 46% geschätzt. Sie liegt damit auf einem hohen Vorjahresniveau (2002-2012: 27–46%). Die erfassungskorrigierte Inzidenz für 2013 beträgt 1,2 (95%-KI: 0,8–1,7) pro  $10^5$  Personenjahre. Die jährlichen Inzidenzschätzungen pro  $10^5$  Personenjahre für den Zeitraum 2002-2013 schwanken zwischen 0,3 und 0,8, erfassungskorrigiert zwischen 1,1 und 2,1. Erfassungskorrigiert ergibt sich eine nicht-signifikante Zunahme um 1,0% pro Jahr ( $p=0,474$ ).

Mit einer Inzidenz von etwa 1 pro 100,000 Personenjahre liegt die Inzidenz des Typ 2-Diabetes im unteren Bereich vorliegender Schätzungen aus anderen Ländern [5]. Höhere Inzidenzen wurden vor allem für die USA (Weiße: 3-4 pro 100,000 Personenjahre) und insbesondere für ethnischen Minderheiten (spanische Abstammung, Schwarze (5-20 pro 100,000 Personenjahre), Indianer 20-330 pro 100,000 Personenjahre). Dass die Neuerkrankungsrate in Deutschland nicht deutlich ansteigt, hängt möglicherweise mit einer nicht weiter ansteigenden Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas zusammen. Daten der Schuleingangsuntersuchungen zeigen zumindest, dass die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Schulanfängern nach 2004 nicht weiter angestiegen, in manchen Regionen sogar abgefallen ist [6].



*Literatur:*

1. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden: Genesis Online, Tabelle 12411-0012 (Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre; Verfügbarer Zeitraum: 31.12.1967-31.12.2012) Datenabfrage vom 25.04.2014
2. Grabert M, Schweiggert F, Holl RW. A framework for diabetes documentation and quality management in Germany: 10 years of experience with DPV. *Comput Methods Programs Biomed* 2002; 69:115-121.
3. Dahlquist G, Nyström L, Patterson CC the Swedish Childhood Diabetes Study Group, the Diabetes Incidence in Sweden Study Group. Incidence of type1 diabetes in Sweden among individuals aged 0–34 Years, 1983–2007 An analysis of time trends. *Diabetes Care* 2011; 34:1754-9.
4. Ziegler AG, Pflueger M, Winkler C, Achenbach P, Akolkar B, Krischer JP, Bonifacio E. Accelerated progression from islet autoimmunity to diabetes is causing the escalating incidence of type 1 diabetes in young children. *Journal of Autoimmunity* 2011; 37:3-7.
5. Fazeli-Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MMJ, Knibbe CAJ, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia* 2013; 56:1471-88.
6. Moss A, Klenk J, Simon K, Thaiss H, Reinehr T, Wabitsch M. Declining prevalence rates for overweight and obesity in German children and starting school. *Eur J Pediatr* 2012; 171:289-299.

*Studienleitung:*

Dr. med. Dipl.-Math. Joachim Rosenbauer, Prof. Dr. Guido Giani, Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf  
 joachim.rosenbauer@ddz.uni-duesseldorf.de

## Parapneumonische Pleuraergüsse und Pleuraempyeme (1.7.2012 – 30.6.2013)

### *Hintergrund:*

Weltweit wurde eine Zunahme der Inzidenz parapneumonischer Pleuraergüsse und Pleuraempyeme (PPE/PE) im Kindesalter beobachtet [1, 2, 3]. Am häufigsten isolierte Erreger sind *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* und *Staphylococcus aureus* [4, 5]. Die generelle Pneumokokkenimpfung wird in Deutschland seit 2006 empfohlen [6]. Bislang gibt es keine systematisch erhobenen Zahlen zur Inzidenz von PPE/PE in Deutschland in Folge des Pneumokokken-Impfprogrammes.

### *Studienziele und Methode:*

- Erfassung der infektiologischen und epidemiologischen Ursachen für PPE/PE und des therapeutischen Managements
- Inzidenzschätzung für PPE/PE in Deutschland

Erweiterte Erregerdiagnostik aus Pleurapunktat:

- Molekularbiologischer Keimnachweis aus Pleuraflüssigkeit mittels eubakterieller 16s-rDNA-PCR mit Sequenzierung; Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg
- Pneumokokken-Serotypisierung von kulturell oder in der PCR nachgewiesenen Pneumokokken-Isolaten; Nationales Referenzzentrum für Streptokokken (NRZ), Aachen

### *Falldefinition:*

Kinder und Jugendliche <18 Jahren mit parapneumonischem Pleuraerguss oder -empyem, welcher/s mindestens sieben Tage persistiert oder mit Pleuradrainage behandelt wird.

### *Zwischenauswertung/Ergebnisse:*

Zwischen 1.7.2012 und 30.6.2013 (Pneumokokkenjahr) wurden 307 PPE/PE-Fälle gemeldet, 280 Fragebögen (91% Rücklaufquote) wurden bislang für diesen Zeitraum an das Studienzentrum zurückgeschickt. 39 Meldungen wurden als Falsch- oder Doppelmeldungen zurückgezogen und 14 erfüllten die Einschlusskriterien der Falldefinition nicht. Aus dem genannten Zeitraum wurden 227 Fälle ausgewertet.

Das Medianalter dieser 227 Kinder mit PPE/PE lag bei 5 Jahren (IQR 3-9), 108 (48%) waren männlich. Der Erguss persistierte im Median 14 Tage (IQR 10-22), die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei 17 Tagen (IQR 13-23). 142 (63%) PPE/PE-Kinder wurden intensivstationär behandelt. 69 (30%) Kinder hatten eine oder mehrere chronische Grunderkrankungen. 109 von 227 PPE/PE-Kindern (48%) waren gegen Pneumokokken geimpft.

Bei allen 227 Kindern wurde mindestens eine bildgebende Diagnostik durchgeführt. 197 von 227 (87%) Kindern konnten den Sonographiestadien für PPE/PE der American Thoracic Society (ATS) [7] zugeordnet werden: 97 (43%) wurden in das exsuda-

tive Stadium (anechogene und echogene Flüssigkeit), 84 (37%) in das fibrinopurulente Stadium (Flüssigkeit mit fibrinösen Septierungen) und 21 (9%) in das Stadium der Organisation (>1/3 solide Anteile) eingeteilt (Abb. 1).

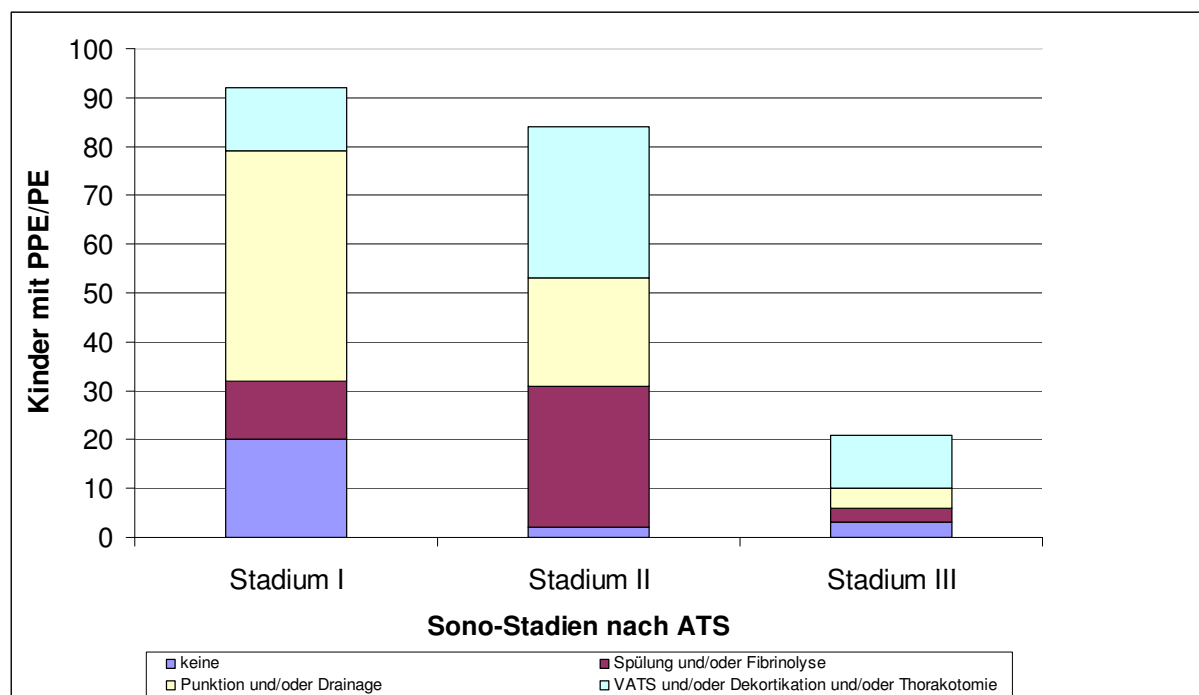


Abbildung 1: Sonographie-Stadien nach ATS und Behandlung der Ergüsse/Empyeme bei 197 Kindern mit PPE/PE

Eine Erregerdiagnostik aus Blut oder Pleurapunktat (PP) mittels Kultur und/oder PCR wurde bei 212 von 227 (93%) Kindern durchgeführt (Abb. 2), bei 83 von 212 (39%) Kindern konnte mindestens ein Erreger identifiziert werden.

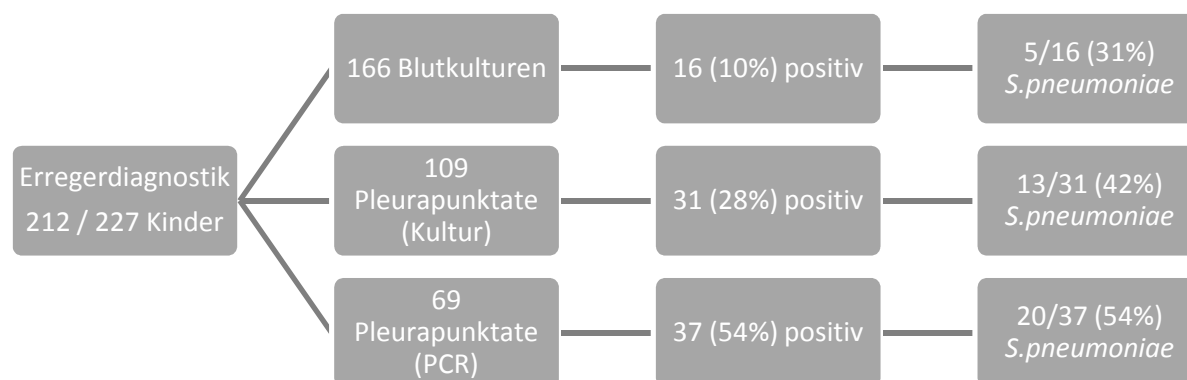


Abbildung 2: Erregerdiagnostik mittels Kultur und/oder PCR und Streptococcus pneumoniae Nachweise aus Liquor und/oder Blut bei 212 von 227 Kindern mit PPE/PE. Insgesamt 38 Pneumokokkennachweise bei 36 PPE/PE-Kindern

*Streptococcus pneumoniae* war der häufigste nachgewiesene Erreger bei 36 (43%) von 83 PPE/PE-Kindern mit Erregernachweis. Von diesen 36 *Streptococcus pneumoniae* Nachweisen waren 13 (36%) ausschließlich durch PCR bei negativer Kultur erfolgt. Bei 17 von 83 (21%) Kindern wurde *Streptococcus pyogenes* nachgewiesen und bei 6 Kindern (7%) *Staphylococcus aureus*. Im NRZ wurden folgende Serotypen identifiziert: Serotyp 1 (4x), Serotyp 3 (1x), Serotyp 19F (1x), Serotyp 7F (1x).

221 Kinder (97%) wurden parenteral mit Antibiotika behandelt (mediane Medikationsdauer 15 Tage (IQR 11-21)). Dreiunddreißig (15%) PPE/PE-Kindern erhielten keine weiteren Behandlungsmaßnahmen; bei 194 (86%) Kindern wurde der Pleuraraum eröffnet, am häufigsten per Drainage und/oder Pleurapunktion (182/194, 94%). Eine VATS wurde bei 48 (25%) Kindern, eine Dekortikation bei 44 (23%) und eine offene Thorakotomie bei 19 von 194 (10%) Kindern durchgeführt. Fünfzehn (21%) der insgesamt 70 Kinder mit invasiver chirurgischer Intervention (VATS, Dekortikation oder offene Thorakotomie) wurden innerhalb der ersten drei Tage operiert, bei den anderen 55 (79%) Kindern wurde diese Maßnahme offenbar erst nach erfolgloser konservativer Behandlung ergriffen.

Insgesamt traten bei 147 (65%) Kindern Komplikationen auf, am häufigsten waren es pulmonale/pleurale Komplikationen (Tab.1).

Tabelle 1: Komplikationen bei 147 von 227 Kindern (65%) mit PPE/PE (Mehrfachnennungen möglich)

Komplikationen	N	% von 227
Abszess	37	16%
Elektrolytstörungen	33	15%
Anämie	24	11%
Pneumothorax	19	8%
Respiratorische Insuffizienz	11	5%
Nekrotisierende Pneumopathie	8	4%
Pneumatozele	8	4%
Fistel	6	3%
Sepsis	6	3%
ARDS	3	1%
Sonstige	121	53%

Bei 37 (16%) von 227 Kindern sind mögliche (n=29; 13%) und gesicherte Spätfolgen (n=9; 4%) berichtet worden, hauptsächlich pleurale und pulmonale Beeinträchtigungen (bei 35 Kindern). Bei 12 (5%) Kindern wurde eine Pleuraschwarte diagnostiziert, eine eingeschränkte Lungenfunktion lag bei 9 (4%) Kindern vor, eine anhaltende Atelektase bei 2 (1%) Kindern und sonstige pleurale und pulmonale Beeinträchtigungen hatten 3 (1%) Kinder (Mehrfachnennungen waren möglich).

Im Berichtszeitraum kam es zu 4 (2%) Todesfällen bei 227 Kindern mit PPE/PE, 2 davon auf Grund von respiratorischer Insuffizienz.

*Ausblick:*

Im Pneumokokkenjahr 1.7.2012 bis 30.6.2013 wurden 307 Kinder mit PPE/PE gemeldet, die meisten davon im März 2013 (65 PPE/PE Meldungen). Im Pneumokokkenjahr davor (1.7.2011 bis 30.6.2012) wurden mit 278 Fällen weniger Kinder mit PPE/PE gemeldet. Inwieweit dies auf saisonale Unterschiede oder ein geändertes Meldeverhalten zurückzuführen ist, kann zu diesem Zeitpunkt nicht beantwortet werden.

*Streptococcus pneumoniae* ist weiterhin der häufigste nachgewiesene Erreger von PPE/PE. Lediglich einer von sieben im Pneumokokkenjahr 2012/2013 identifizierten Pneumokokken-Serotypen wurde durch den 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff erfasst. Sechs sind jedoch durch den 10-valenten Impfstoff und alle durch den 13-valenten Impfstoff erfasst. Bei einem Kind mit Pneumokokken-Pleuraempyem und Nachweis von Pneumokokken des Serotyp 19F ist ein Impfsagen wahrscheinlich, da das Kind regelgerecht mit PCV-7 geimpft wurde. Bei den vorausgehend ausgewerteten 183 PPE/PE-Fällen aus dem Zeitraum 1.7.2011 bis 30.6.2012 zeigte sich ein ähnlich verteiltes Pneumokokken-Serotypen-Spektrum: Serotyp 1 (3%), Serotyp 3 (2%), Serotyp 19A (2%), Serotyp 7F (1%) und Serotyp 18C (1%). Auch bei ungeimpften Kindern konnten im bisherigen Studienverlauf lediglich ein weiterer Serotyp nachgewiesen werden, der durch PCV-7 erfasst ist, was auf einen erfolgreichen Herdenschutz schließen lässt. Inwieweit die weitere Reduktion der PPE/PE durch die im PCV-13 enthaltenen Pneumokokken-Serotypen gelingt, kann erst in den nächsten Jahren beantwortet werden.

Das optimale therapeutische Management von PPE/PE im Kindesalter wird weiter kontrovers diskutiert. Bei 15% der Kinder mit PPE/PE wurde eine Besserung allein durch antibiotische Behandlung erreicht, bei 85% der Kinder wurde der Pleuraraum eröffnet, 28% der Kinder erhielten einen thorax-chirurgischen Eingriff (VATS, Dekortikation, offene Thorakotomie). In explorativen Analysen zeigte die Gruppe mit größeren thorax-chirurgischen Eingriffen bislang eine signifikant längere Krankenhausaufenthaltsdauer und Dauer der intravenösen Antibiotikagabe im Vergleich zu der Gruppe, die mit Spülung/Fibrinolyse bzw. Drainage/Punktion behandelt wurde. Trotz des generellen Impfprogramms stellen Pneumokokken weiterhin den mit Abstand häufigsten Erreger von pädiatrischen PPE/PE dar. Interessanterweise werden jedoch nur noch Serotypen nachgewiesen, die nicht im bis 2009 verwendeten PCV-7 Impfstoff enthalten waren. Eine weitere Surveillance von PPE/PE ist dringend erforderlich, um den möglichen Effekt der PCV-13 Impfung in der Reduktion der zurzeit nachgewiesenen Serotypen zu erfassen und mögliche neue Serotypen frühzeitig zu erkennen.

*Literatur:*

1. Li ST, Tancredi DJ. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2010; 125:26-33.
2. Masson A, Ménetrey C, Garnier F, Bahans C, Fargeot A, Layadi M, Soulier JL, Guignonis V. Parapneumonic pleural effusion incidence in a French region be-

- fore and during the antipneumococcal vaccine era. Arch Pediatr 2011; 18(8):846-9.
3. Van Ackere T, Proesmans M, Vermeulen F, Van Raemdonck D, De Boeck K. Complicated parapneumonic effusions in Belgian children: increased occurrence before routine pneumococcal vaccine implementation. Eur J Pediatr 2009; 168:51-8.
  4. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, Kaplan S, Carroll KC, Daly JA, Christenson JC, Samore MH. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. Clin Infect Dis 2002; 34:434-40.
  5. Lode HM. Managing community-acquired pneumonia: a European perspective. Respir Med 2007; 101(9):1864-73.
  6. Robert-Koch-Institut: Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert-Koch-Institut: Begründung der STIKO-Empfehlung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006. Epidemiologisches Bulletin (4. August 2006) 31:255-260.
  7. Andrews NC, Parker EF, Shaw RR, Wilson NJ, Webb WR. Management of non-tuberculous empyema. A statement of the ATS subcommittee on surgery. Am Rev Respir Dis 1962; 85:935-6.

*Studienleitung:*

Prof. Dr. med. Johannes Liese, Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg  
Liese\_J@klinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Markus A. Rose, Sana Klinikum Offenbach, Kinder- und Jugendmedizin, Starkenburgring 66, 63069 Offenbach / Main

## Vorkommen und Management von nichttuberkulösen Mykobakteriosen bei Kindern <15 Jahren (1.7.2011 – 30.6.2013)

### *Hintergrund:*

Nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) können beim Menschen sogenannte Mykobakteriosen (pulmonale Erkrankungen, Lymphadenitiden, generalisierte Erkrankungen sowie Haut- und Weichteilinfektionen) hervorrufen. Das häufigste durch nichttuberkulöse Mykobakterien verursachte Krankheitsbild bei Kindern ist die Lymphadenitis (LA) colli. Therapie der Wahl ist die vollständige chirurgische Entfernung der betroffenen Lymphknoten. Weltweit sind nur wenige Studien publiziert, die die langfristige Heilungsrate untersuchen.

### *Ziel:*

Ziel der Studie ist die bundesweite Erhebung von Informationen zum klinischen Bild und den vorkommenden Mykobakterienspezies sowie dem diagnostischen und therapeutischen Vorgehen. Im Vordergrund steht die Untersuchung des Behandlungserfolgs von NTM-Erkrankungen sechs Monate nach Therapiebeginn in Abhängigkeit vom therapeutischen Ansatz.

### *Methodik:*

Die durchgeführte Studie baut auf einer Studie des Robert Koch-Instituts (RKI) in Kooperation mit ESPED von 2002 bis 2005 auf, in der erste Informationen über die Epidemiologie der NTM bei immungesunden Kindern in Deutschland erhoben wurden. Von Juli 2011 bis Juni 2013 wurden mittels Fragebogen bundesweit demographische und klinische Daten zu NTM-Erkrankungen in Kinderkliniken des ESPED-Netzwerkes erhoben.

Die Falldefinition umfasst:

Kinder unter 15 Jahren mit Symptomen/Befunden, die vereinbar sind mit einer Erkrankung durch nichttuberkulöse Mykobakterien

UND

Labornachweis durch kulturellen Nachweis der Erreger oder Labornachweis durch positiven Nukleinsäurenachweis und typischen histologischen Befund aus dem gleichen Material

ODER Einleitung einer spezifischen Therapie gegen nichttuberkulöse Mykobakterien.

Sechs Monate nach der stationären Aufnahme eines Kindes mit NTM-Erkrankung sendete das RKI den ESPED-Ansprechpartnern einen zweiten Fragebogen zu, der der Erhebung von Informationen zum Krankheitsverlauf, zur durchgeführten Therapie und des Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom therapeutischen Ansatz diente (Verlaufsfragebogen).

**Ergebnisse:**

Von Juli 2011 bis Juni 2013 wurden insgesamt 76 NTM-Erkrankungen erfasst, die die Faldefinition erfüllten. Darunter waren 44 Mädchen (58%) und 32 Jungen (42%). Der Altersmedian betrug 3 Jahre mit einer Spannweite von 8 Monaten bis 14 Jahre. Von 75 Kindern lagen Angaben zur Lokalisation der NTM-Erkrankung vor (Tab. 2). 67 Kinder (89%) waren an einer Lymphadenitis erkrankt, bei 8 Kindern (11%) war die Lunge betroffen. Zwei Kinder waren immunsupprimiert (IL-12 Rezeptordefekt bzw. immunsuppressive Therapie mit Mycophenol und Steroiden). Bei 6 Kindern war als Grunderkrankung eine Mukoviszidose angegeben, bei einem Kind der Verdacht auf eine Entwicklungsstörung.

Tabelle 2: Lokalisation der NTM-Erkrankung bei < 15 Jährigen, Juli 2011 – Juni 2013; n=75

Lokalisation	Anzahl	%
Lymphadenitis	67	89
- zervikal	46	69
- zervikal plus weitere Lokalisation	10	15
- submandibulär	9	13
- parotis	1	1,5
- axiliär	1	1,5
Lunge	8	11

Von den 76 Erkrankungen wurden 63 (83%) durch einen Erregernachweis laborbestätigt. Bei 13 Kindern wurden keine NTM im Labor nachgewiesen bzw. keine Laborbestätigung angestrebt, es wurde jedoch eine spezifische Therapie gegen NTM eingeleitet. Der Erregernachweis erfolgte bei Lymphadenitiden überwiegend aus Lymphknotenmaterial (51 Fälle), wenn die Lunge betroffen war aus *bronchoalveolärer Lavage* (BAL) (4 Fälle).

In 63 Fällen konnte der Erreger isoliert und die NTM-Spezies identifiziert werden (Tab. 3).

Tabelle 3: Nachgewiesene NTM-Spezies bei <15 Jährigen, Juli 2011 – Juni 2013; n=63

NTM-Spezies	Anzahl	%
<i>M. avium complex</i>	48	76
<i>M. abscessus</i>	6	10
<i>M. kansasii</i>	5	8
<i>M. malmoense</i>	2	3
<i>M. neonatorum</i>	1	2
<i>M. stomatepicae</i>	1	2



Zum aktuellen Stand (April 2014) wurden dem RKI für 48 der 76 Kinder (63%) der Verlaufs-Fragebogen zugesandt. Vollständige Informationen zum Krankheitsverlauf und Therapieerfolg sechs Monate nach stationärer Aufnahme liegen derzeit für 39 Kinder vor. Dabei handelt es sich um 33 Kinder mit einer NTM-Lymphadenitis und 6 Kinder, bei denen die Lunge betroffen war. Informationen zum Therapieerfolg fehlten insbesondere bei Kindern, deren medikamentöse Behandlung nach dem stationären Aufenthalt ambulant erfolgte.

Von den 33 Kindern mit Lymphadenitiden wiesen 4 (12%) nach 6 Monaten und einer kombiniert chirurgisch und medikamentösen Therapie eine weiterbestehende Krankheitsaktivität auf und 29 Kinder (88%) waren geheilt (Abb. 3).

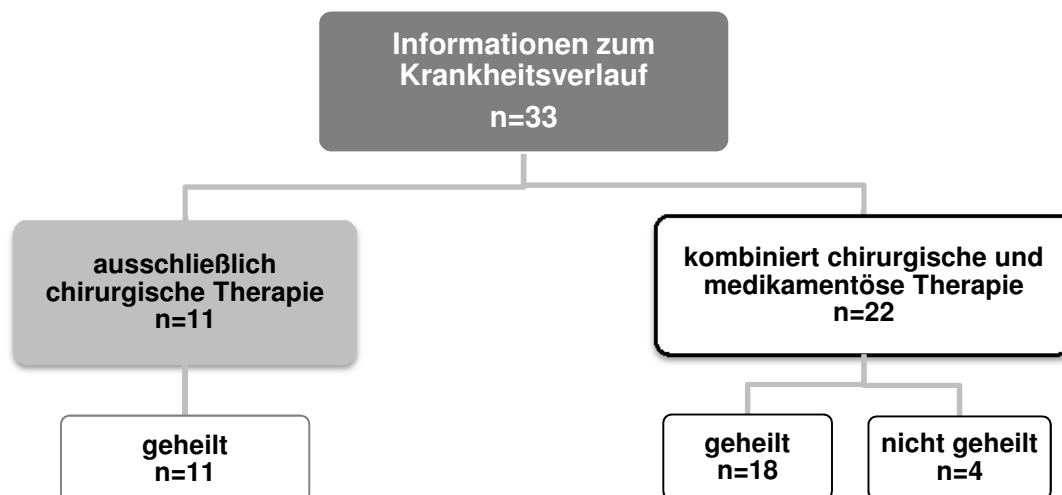


Abbildung 3: Therapie und Behandlungserfolg bei NTM-Lymphadenitiden bei Kindern unter 15 Jahren, Juli 2011 – Juni 2013; n = 33

Bei 26 Kindern mit NTM-Lymphadenitis wurden die betroffenen Lymphknoten entfernt. Eine vollständige Entfernung der Lymphknoten, die gemäß internationalen und nationalen Empfehlungen der Therapie der Wahl entspricht, wurde bei 8 Kindern durchgeführt, eine unvollständige Entfernung bei 18 Kindern. Bei 13 Kindern wurde alternativ oder zusätzlich eine Inzision und Drainage durchgeführt. Die Einleitung einer medikamentösen Therapie mit spezifisch gegen NTM wirksamen Arzneimitteln erfolgte bei 22 Kindern.

Von den 6 Kindern, bei denen die Lunge betroffen war, wurden 5 medikamentös behandelt und bei einem Kind wurde abwartend vorgegangen. Bei 4 Kindern war im Verlaufsfragebogen eine anhaltende Krankheitsaktivität angegeben, die jedoch in fast allen Fällen auf eine zugrundeliegende Mukoviszidose zurückzuführen ist.

### *Schlussfolgerung:*

Diese bundesweite Studie liefert erstmals Daten zum therapeutischen Vorgehen und zum Therapieerfolg bei Kindern mit einer NTM-Erkrankung. Ein großer Teil der an NTM-Lymphadenitis erkrankten Kinder wird zusätzlich zum empfohlenen chirurgischen Vorgehen auch medikamentös behandelt. Auf der Basis unserer Studiendaten gibt es keinen Anhalt für eine Überlegenheit der Kombinationstherapie im Vergleich zum alleinigen chirurgischen Vorgehen. Insgesamt zeigen sich ähnlich hohe Heilungsraten wie in internationalen Studien, jedoch liegen für einen relevanten Anteil der Kinder noch keine Informationen zum Behandlungsergebnis vor.

### *Literatur:*

1. Schönfeld N, Haas W, Richter E et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). *Pneumologie* 2013; 67(11): 605-33.
2. Griffith DE, Aksmit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367-416.
3. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) e.V. - DGPI Handbuch. *Infektionen bei Kindern und Jugendlichen* 2009;5.
4. Lindeboom JA, Kuijper EJ, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, Lindeboom R, Prins JM. Surgical excision versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1057-64.

### *Studienleitung:*

Priv.-Doz. Dr. med. Walter Haas, Dr. Annicka Reuß, Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, DGZ-Ring 1, 13086 Berlin  
HaasW@rki.de, ReussA@rki.de

## Multiple Sklerose (MS) (1.1.2013 – 31.12.2013)

### *Hintergrund und Ziel:*

Die Multiple Sklerose (MS) des Kindes- und Jugendalter wird zumeist definiert durch einen Beginn vor dem 16. Geburtstag. Wenngleich die MS sich in mehr als 70% der Fälle zwischen 16. und 36. Geburtstag manifestiert, konnte in den letzten 25 Jahren, auch in Folge verbesserter diagnostischer Möglichkeiten wie der Kernspintomografie, gezeigt werden, dass die MS auch eine Erkrankung des Kindes- und Jugendalters ist. In der laufenden ESPED-Erhebung (2009-2014) von MS im Kindesalter < 16 Jahre werden bundesweit außer den Kinderkliniken (K) auch die Fälle in den neurologischen Schwerpunktkliniken und -praxen (N) erfasst. Zusätzlich erfolgt die strukturierte Erfassung der Daten zur Diagnostik im Rahmen der Diagnosestellung und des klinischen Bildes und Verlaufes der Erkrankung bis zur Diagnose sowie Daten zur Therapie.

### *Falldefinition:*

Seit 2009 werden Kinder und Jugendliche bis zum 16. Geburtstag mit der Diagnose MS erfasst. Dabei richtet sich die Falldefinition nach den McDonald Kriterien (Anzahl der Schübe; oligoklonale Banden; Anzahl, Lokalisation und zeitliche Entwicklung von Läsionen im MRT) [1, 2].

### *Meldungen im Erhebungsjahr 2013:*

Für 2013 ergaben sich 87 Meldungen (K: 82, N: 5), von denen zum Zeitpunkt der Berichterstattung:

- 48 Fälle (55,2%) entsprechend der Falldefinition auswertbar waren (K: 48; N:0).
- 5 Doppel- und 30 Falschmeldungen waren (13x Überschreitung der Altersgrenze 11x klinisch isoliertes Syndrom (CIS), 1x keine MS, 2x Fall mit Diagnose vor 2009, 3x Fall mit unvollständig ausgefüllten Fragebogen).
- bei 4 der Fragebogen bislang noch nicht zurückgeschickt wurde.

### *Zusammenfassung der Ergebnisse 2009-2013:*

Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf die 48 Patienten in 2013 mit gesicherter Diagnose nach McDonald sowie die entsprechenden Fälle aus 2009 bis 2012. Unterschiede zwischen den Jahren werden erwähnt falls vorhanden.

In den zurückliegenden 5 Jahren von 2009-2013 wurden bundesweit insgesamt 237 Fälle erfasst (2009: 40; 2010: 42; 2011: 45; 2012: 62; 2013: 48). Der größte Anteil der Meldungen stammt aus den Kinderkliniken (230 Fälle). Aus den neurologischen Schwerpunktkliniken wurden dagegen lediglich 7 Fälle (2009: 3; 2010: 2; 2011: 1; 2012: 1; 2013: 0) gemeldet.

Der Altersdurchschnitt der Patienten über dem Zeitraum lag bei 13,88 Jahren (Spanne: 5,09-16,00 Jahre). In der Altersgrenze <10 Jahren gab es 12 Patienten (5,1%; 2009-2013), von 10 bis <14 Jahren waren 86 Patienten im gesamten Zeitraum (36,3%) und  $\geq 14$  Jahre 139 Patienten (58,6%) betroffen.

Die durchschnittliche Geschlechterverteilung Mädchen vs. Jungen war 1,93:1.

Bei 72,7% von 220 Patienten bestand eine Pleozytose im Liquor. Oligoklonale Banden waren bei 91,7% von 230 Patienten positiv.

Alle Patienten zeigten einen schubförmigen Verlauf, bei 3 Patienten lagen keine Daten zum Schubverlauf vor.

Bei 45,3% der Kinder (n=234) wurde die Diagnose bereits nach dem ersten Schub gestellt (Sicherung der Diagnose durch Nachweis zeitlicher und räumlicher Dissemination im MRT nach McDonald-Kriterien 2005 [1] für den Erfassungszeitraum 2009-2011 und für 2012-2013 nach McDonald-Kriterien 2010 [2]). Bei 43,6% erfolgte die Diagnosestellung nach dem 2. Schub, bei weiteren 8,1% nach dem 3. Schub. Bei 7 Patienten stand die Diagnose nach 4. (3 Patienten), 5. (2) und 6. (2) Schub fest.

54,7% (n=129) zeigten eine monosymptomatische Manifestation mit vor allem sensorischen Symptomen (45,7%, n=59), etwas seltener war eine visuelle Symptomatik (27,1%, n= 35). An dritter Stelle stand eine Hirnstammsymptomatik (13,2%, n=17), an vierter Stelle cerebelläre Störungen (8,5%, n=11). Eine pyramidal-motorische Störung trat bei 5 Patienten (3,9%) auf. Bei weiteren 2 Patienten lagen Übelkeit, Kopfschmerzen und Erbrechen als Erstsymptomatik vor.

Bei Patienten mit polysymptomatischer Manifestation waren sensorische Symptome am häufigsten (67,3%), gefolgt von cerebellären (52,3%) und pyramidal-motorischen (48,6%) Symptomen. 33,6% hatten visuelle Symptome, 30,8% eine Hirnstammsymptomatik und 14,0% sonstige Symptome wie Blasen- und Mastdarmstörung oder Kopfschmerzen.

98,3% der Patienten wiesen cerebrale Läsionen im letzten MRT auf. 48,9% hatten cerebelläre Läsionen und 67,5% spinale Läsionen. Bei 36,8% lagen Läsionen in allen drei Bereichen vor. Cerebelläre Läsionen traten nie isoliert auf.

67,8% der Patienten erhielten beim ersten Schub eine Steroidtherapie, 4 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus Steroidtherapie und anschließender Plasmapherese. 30,5% der Patienten erhielten beim ersten Schub keine Therapie.

Bei 69,6% (n=144) der berichteten Patienten (n=207) wurde nach der Diagnosestellung mit einer immunmodulatorischen Basistherapie begonnen. Davon erhielten 59,9% (n=124) eine Therapie mit Interferonen, 7,7% (n= 16) eine Therapie mit Glatirameracetat, 1 Patient (0,5%) erhielt Immunglobuline, ein Patient (0,5%) erhielt Rituximab, 2 Patienten (1%) erhielten direkt eine Eskalationstherapie mit Natalizumab.

*Hieraus ergibt sich als Erkenntnisgewinn für die betreuenden Ärzte:*

Aus der Verwendung der Daten von 2009-2011 erfolgte für die MS vor dem 16. Geburtstag in Deutschland die Bestimmung einer Inzidenz von 0,64/100.000 Personenjahre. Wir verweisen dazu auf die bereits veröffentlichten Daten [3].

An eine MS sollte insbesondere bei über 10-Jährigen mit unklaren sensorischen Symptomen gedacht werden. Auch unklare visuelle Symptome sollten zur Veranlassung weiterer Diagnostik wie eine cerebrale Bildgebung und ggf. Lumbalpunktion führen. Im Falle einer polysymptomatischen Manifestation treten zudem cerebelläre und pyramidal-motorische Störungen am Häufigsten neben den sensorischen Symp-

tomen auf. Insbesondere bei fehlendem Nachweis von positiven oligoklonalen Banden im Liquor und bei chronisch progredienter neurologischer Verschlechterung sollten weitere Differentialdiagnosen in Erwägung gezogen werden. Mädchen erkranken knapp doppelt so oft wie Jungen.

Durch Verwendung der revidierten McDonald-Kriterien 2010 [2] ab dem Erhebungsjahr 2012 kann die Diagnosestellung einer MS noch frühzeitiger erfolgen, da aufgrund vereinfachter MRT-Kriterien die zeitliche und räumliche Dissemination häufig bereits anhand des initialen MRTs nachgewiesen werden kann. Dies war bei 30,8% (n= 16) der Patienten im Erhebungsjahr 2012 und bei 34,8% (n=16) der Patienten im Erhebungsjahr 2013 der Fall. Die Diagnosestellung anhand eines klinischen Schubes zusammen mit dem initialen MRT-Befund hätte bei diesen Patienten unter der Anwendung der McDonald-Kriterien von 2005 [1] aufgrund des nicht erfüllten Kriteriums der zeitlichen Dissemination noch nicht gestellt werden können.

Die in 2009 begonnene Erfassung von Kindern und Jugendlichen soll auch in den kommenden Jahren fortgeführt werden. Ziel hierbei ist es, neben den Daten zur Diagnosestellung auch Daten zur Notwendigkeit und Wirksamkeit aktueller und neuer MS-Therapien zu erheben.

*Die Erhebung erfolgt im Rahmen des vom BMBF geförderten krankheitsspezifischen Kompetenznetzes Multiple Sklerose im Verbund Children MS (FKZ 01GI0904).*

#### *Literatur:*

1. Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“: Ann Neurol 2005 Dec; 58(6):840-6
2. Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the „McDonald Criteria“: Ann Neurol 2011; 69:292-302
3. Reinhardt K et al. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture – new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011): Eur J Neurol 2014; 21:654-659

#### *Studienleitung:*

Frau Prof. Dr. J. Gärtner, Frau Dr. K. Reinhardt, Universitätsklinikum Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen  
 kinderklinik@med.uni-goettingen.de, konstanze.reinhardt@med.uni-goettingen.de

## Kawasaki-Syndrom (komplett und inkomplett) bis zum 18. Geburtstag (1.1.2013 – 31.12.2013)

### *Einleitung:*

Das Kawasaki-Syndrom ist ein seltenes pädiatrisches Krankheitsbild mit noch unbekannter Ursache. Die ethnische Zugehörigkeit scheint eine pathogenetische Rolle zu spielen, so sind z.B. Kinder asiatischer Herkunft deutlich häufiger betroffen als kaukasische Kinder. Wie häufig das Kawasaki-Syndrom in Deutschland vorkommt, wie sich das klinische Bild in unserer Bevölkerung darstellt, welche diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ergriffen werden und welche Komplikationen auftreten, soll mit der ESPED-Erhebung beantwortet werden.

### *Vorarbeiten:*

Für die Jahre 2011 und 2012 führten wir bereits eine ESPED-Erhebung zum Kawasaki-Syndrom bei Kindern < 5 Jahre durch, die mit Immunglobulinen (IVIG) behandelt wurden. Die Inzidenz in dieser Altersgruppe können wir hinreichend valide anhand einer aktuell noch laufenden unabhängigen Erhebung mit Hilfe der Capture-Recapture-Methode bestimmen. Die bisherigen Zwischenanalysen aus den beiden Jahren zeigten, dass bei Säuglingen im Vergleich zu den Kleinkindern häufiger klassische Symptome fehlen, sie jedoch häufiger Koronararterienaneurysmen entwickeln. Seit dem Jahr 2013 werden alle Kinder bis zum 18. Lebensjahr erfasst, unabhängig von einer Behandlung mit IVIG.

### *Ergebnisse und Ausblick:*

Bis heute (Stand 04.05.2014) wurden für das Jahr 2013 201 Fälle mit der Diagnose eines Kawasaki-Syndroms zugeschickt. Acht Falschmeldungen und 4 Doppelmeldungen sind zusätzlich eingegangen. Die Melderate zeigt sich erfreulicherweise über den bisherigen Studienzeitraum konstant. In der Altersgruppe der Kinder < 5 Jahre liegen folgende Fallzahlen vor: 2011=141 Fälle, 2012=146 Fälle und 2013=151 Fälle. 50 Patienten waren älter als 5 Jahre und lediglich 10 Patienten älter als 9 Jahre. Die genaue Altersverteilung ist in Abbildung 4 dargestellt. 141 Patienten (70,1%) waren männlich und 59 Patienten (29,9%) weiblich. Diese klassische Geschlechterverteilung scheint für die älteren Kinder nicht mehr zuzutreffen (Abb.4). Bei alleiniger Betrachtung der Kinder  $\geq 5$  Jahre lag der Jungenanteil lediglich bei 54%.

Das Vollbild eines Kawasaki-Syndroms mit mindestens 5 der klassischen, dem Kawasaki-Syndrom zuzuordnenden Symptome, zeigten 72,3% aller Kinder, 53% der Kinder <1 Jahr, 79% der Kinder zwischen 1-4 Jahre und 74% der Kinder  $\geq 5$  Jahre. Im Vergleich zu den Kleinkindern (1-4 Jahre) fielen bei den älteren Kindern ( $\geq 5$  Jahre) seltener ein Exanthem (88% vs. 78%) und eine Mitbeteiligung der Extremitäten auf (53% vs. 42%). Symptome, die vorwiegend bei älteren Kindern beobachtet wurden, waren Myalgie bei 10% (2% Kleinkinder, 0% Säuglinge) Gelenkschmerzen bei 18% (13% Kleinkinder, 2% Säuglinge) und Bauchschmerzen bei 40% (24% Kleinkin-

der, 10% Säuglinge). Im Einklang zu den abdominalen Beschwerden standen auch die Ergebnisse der bei 146/201 Kindern durchgeführten Ultraschalluntersuchungen (Abb. 5). Ein Gallenblasenhydrops wurde bei insgesamt 23% der älteren Kinder festgestellt. Eine Tonsillitis, die insgesamt häufig diagnostiziert wurde (32,3% aller Kinder) trat mit 44% (32% Kleinkinder, 13% Säuglinge) ebenso am Häufigsten bei den älteren Kindern auf.

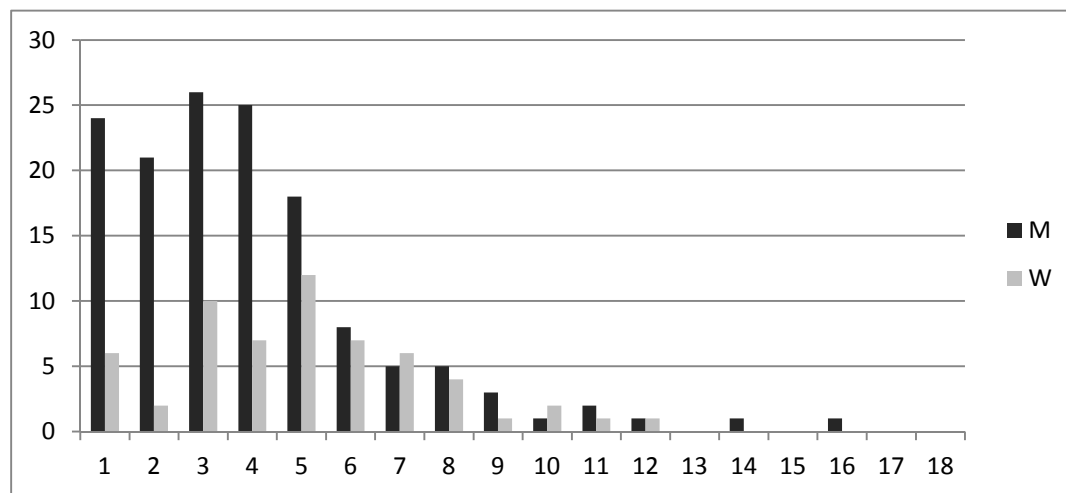


Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der Kinder mit Kawasaki-Syndrom in 2013

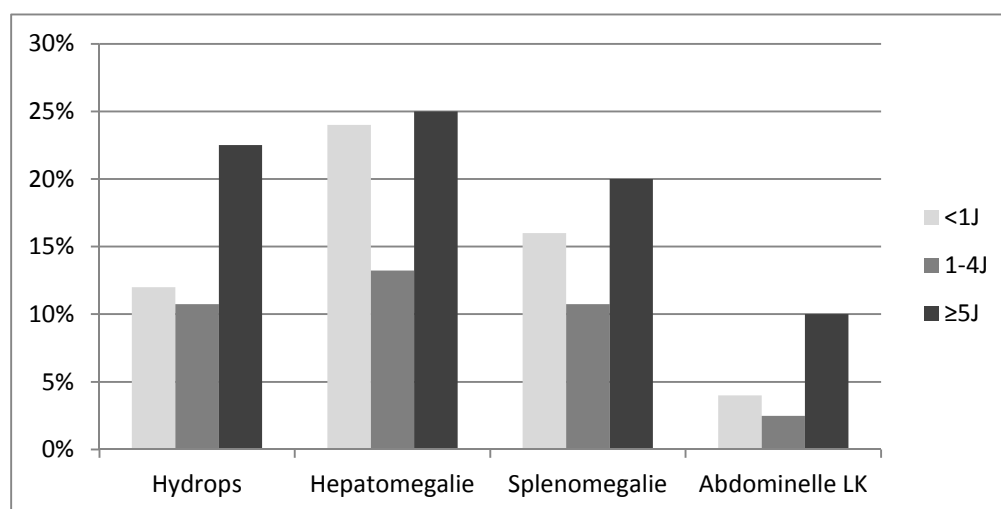


Abbildung 5: Intraabdominelle Pathologien im Ultraschall Abdomen bei 146/201 Kindern. (Hydrops=Gallenblasenhydrops, LK= vergrößerte Lymphknoten)

Die kardiale Mitbeteiligung im Rahmen eines Kawasaki-Syndroms zeigt ebenfalls altersspezifische Unterschiede. Ein Koronararterienaneurysma wurde bei 10,4% aller Kinder angegeben. Wie schon in den Jahren 2011 und 2012 waren Säuglinge häufiger betroffen als Kleinkinder (30% vs. 6%). Erstaunlicherweise steigt die Rate an Koronararterienaneurysmen nach dem Kleinkindalter erneut an (14% der Kinder  $\geq 5$

Jahre). Die weiteren kardialen Beteiligungen in Abhängigkeit vom Alter sind in Abbildung 6 dargestellt.

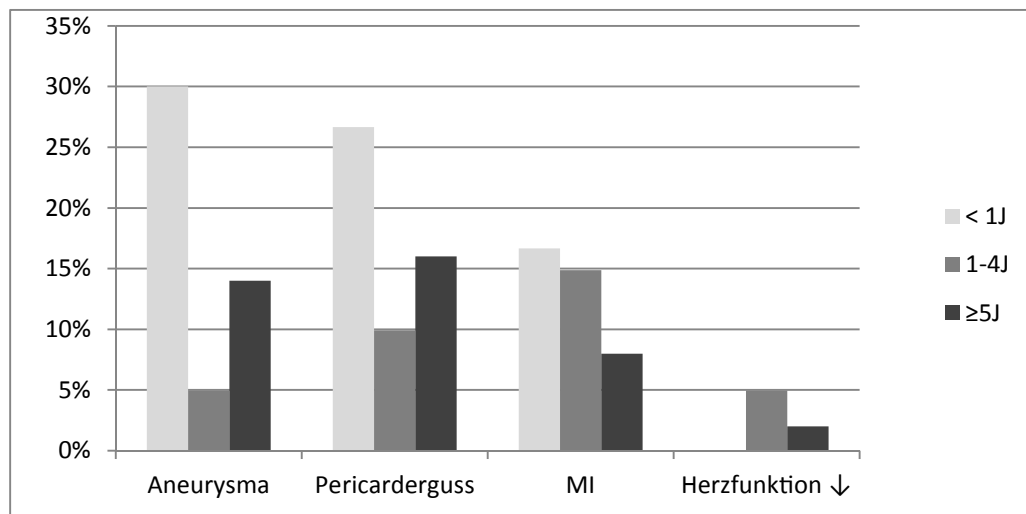


Abbildung 6: Pathologische Befunde in der Echokardiografie. (MI=Mitralklappen-insuffizienz)

Eine Therapie mit Immunglobulinen (IVIg) erhielten 183 (91%) der erfassten Kinder; Säuglinge und Kleinkinder in jeweils 93% und Kinder  $\geq 5$  Jahre in 88% der Fälle; bei 12 Kindern fehlte die Angabe. Eine zweite IVIg wurde bei 22% aller Kinder verabreicht (Säuglinge in 33%, Kleinkinder in 18%, Kinder  $\geq 5$  Jahre in 24%). Auch eine dritte IVIg Gabe (4% aller Kinder) wurde häufiger bei Säuglingen (10%) und Kindern  $\geq 5$  Jahre (4% vs. Kleinkinder 2%) durchgeführt. Steroide kamen bei 24 Kindern zum Einsatz, davon bei 13 Kindern zeitgleich mit der ersten IVIg-Gabe (Säuglinge n=0, Kleinkinder n=9 (7%), Kinder  $\geq 5$  Jahre n=4 (8%)). Ein Koronararterienaneurysma innerhalb dieser Gruppe entwickelte sich bei einem 7-jährigen Kind.

Der Nutzen einer primären Kombinationstherapie von IVIg und Glukokortikoiden beim Kawasaki-Syndrom ist nach wie vor Gegenstand der klinischen Forschung. In der „Raise“-Studie [1] wurden in Japan die Patienten mittels eines Scores präselektiert und nur diejenigen zusätzlich mit Steroiden behandelt, die ein hohes Risiko zum Therapieversagen und zur Ausbildung von Koronararterienaneurysmen aufwiesen. In dieser Subpopulation konnte dadurch die Rate an Koronararterienaneurysmen signifikant reduziert werden. Reagierend auf diese Studie wird auch in anderen Ländern ein ähnliches Vorgehen empfohlen. Mitte 2013 hat die Gesellschaft für Pädiatrische Rheumatologie in einem Konsensuspapier eine entsprechende Empfehlung auch für Deutschland ausgesprochen [2]. In wieweit diese Empfehlung im klinischen Alltag umgesetzt wird und welche Auswirkung auf den Krankheitsverlauf zu verzeichnen ist, soll mit der noch bis Ende 2014 laufenden Erhebung dokumentiert werden.

Seit dem Erfassungsjahr 2012 wird den ESPED-meldenden Kliniken zusätzlich zum Fragebogen ein an die Eltern gerichtetes Schreiben zugeschickt, indem sie ihre Identität preisgeben und den behandelnden Arzt der Schweigepflicht entbinden können.



Einem dadurch möglichen Follow-up haben bis jetzt mehr als 250 Patienten zugestimmt. In einem 1-Jahres-Follow-up der im Jahr 2012 erkrankten Patienten konnten wir 118 von 120 Patienten erreichen. Von 17 dieser Kinder, bei denen in der akuten Krankheitsphase ein Koronararterienaneurysma bestand, bestand dieses bei 10 Kindern über ein Jahr fort. Neun dieser Kinder waren noch mit niedrig dosiertem ASS therapiert.

Eine Gelenkbeteiligung, die mit dem Kawasaki-Syndrom assoziiert auftritt, scheint eine günstige Prognose zu haben. 21/117 Kinder hatten Gelenkschmerzen während der akuten Erkrankung und bei 7 Kindern wurde sogar eine Arthritis diagnostiziert. Nur bei einem Kind hielten die Beschwerden an, waren nach 6-wöchiger Therapie mit Ibuprofen jedoch ebenfalls komplett abgeklungen.

Die seit dem Jahr 2013 angebotene Laborbestimmung von spezifischen Inflammationsmarkern (u.a. S100 Proteine) steht auch weiterhin zur Verfügung. Bei den bis jetzt untersuchten 40 Proben zeigt sich als Trend, dass höhere Werte von S100A12 mit höherem CRP und einer Leukozytose korrelieren. Wir hoffen, durch verstärkte Nutzung dieses Angebotes die Diagnose bzw. prognostische Einschätzung des Kawasaki-Syndroms in Zukunft verbessern zu können.

#### *Fazit:*

Das Vollbild eines Kawasaki-Syndroms tritt vor allem bei Kleinkindern zwischen 1-4 Jahren auf. Säuglinge, aber auch Kinder  $\geq 5$  Jahre zeigen oftmals nicht die klassischen klinischen Symptome, entwickeln aber häufiger ein Koronararterienaneurysma. Möglicherweise können weitere Befunde, insbesondere einer abdominalen Ultraschalluntersuchung bei der Diagnosefindung betroffener Kinder in diesen Altersklassen helfen und die Rate an Koronararterienaneurysmen reduziert werden.

#### *Literatur:*

1. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012; 379:1613-20.
2. Hospach A, Neudorf U, Kallinich T et al. Initiale Glukokortikoidtherapie beim Kawasaki-Syndrom. Empfehlung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie im Rahmen der Wörlitzer Konsensus-Gespräche 2013. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161:1037-41.

#### *Studienleitung:*

Dr. med. André Jakob, Universitäts-Herzzentrum Freiburg Bad Krozingen, Klinik für Angeborene Herzfehler und Pädiatrische Kardiologie, Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg  
andre.jakob@universitaets-herzzentrum.de

PD Dr. med. Markus Hufnagel, Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg  
markus.hufnagel@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Reinhard Berner, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
reinhard.berner@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Brigitte Stiller, Universitäts-Herzzentrum Freiburg Bad Krozingen, Klinik für Angeborene Herzfehler und Pädiatrische Kardiologie, Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg  
brigitte.stiller@universitaets-herzzentrum.de

## Symptomatische konnatale CMV-Infektionen im 1. Lebensjahr (1.1.2012 - 31.12.2013)

### *Hintergrund:*

CMV ist ein weit verbreitetes, humanes Herpesvirus, das lebenslang im Organismus persistiert. Das Risiko für postnatale – meist subklinisch verlaufende – CMV-Infektionen im ersten Lebensjahr ist hoch. Inzidenz und Pathogenese postnatal erworbener, symptomatischer CMV-Infektionen bei Säuglingen sind jedoch unklar. Darüber hinaus ist von mehreren Hundert konnatalen, symptomatischen CMV-Infektionen pro Jahr in Deutschland auszugehen. Interessanterweise tragen Neugeborene von Müttern, die schon zu Beginn der Schwangerschaft mit CMV infiziert waren, zu ungefähr der Hälfte der konnatalen Infektionen bei, so dass eine Fokussierung nur auf Primärinfektionen in der Schwangerschaft zu kurz greift. Wichtig scheint, dass seit einigen Jahren mit oral verfügbarem Valganciclovir und Hyperimmunglobulingaben in der Schwangerschaft potentiell wirksame Therapiemodalitäten zur Verfügung stehen, die zunehmend eingesetzt werden.

Mit der hier beschriebenen zweijährigen Erhebung (2012-2013) sollte die Inzidenz virologisch gesicherter symptomatischer CMV-Infektionen bei Säuglingen in Deutschland erhoben werden. Dabei sollte insbesondere erfasst werden, welche antiviralen Medikamente gegen CMV gegenwärtig eingesetzt werden, und mit welchen Nebenwirkungen dies verbunden ist.

### *Falldefinition:*

#### **Kategorien 1 und 2 (a oder b) müssen erfüllt sein!**

1. Kinder  $\leq$  12 Lebensmonate mit Meningoenzephalitis, Chorioretinitis, Hepatitis, Pneumonie, Myokarditis, Enterocolitis, Sepsis, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Ikterus, Purpura, anhaltenden Blutbildveränderungen, Wachstumsretardierung bei Geburt ( $\leq$  P3).
2. **a)**  $\leq$  3 Lebenswochen: spezifisches CMV-IgM im Serum oder direkter CMV-Nachweis (Kurzzeitkultur, PCR) in Urin, Speichel, Blut, Liquor, Bronchiallavage, Biopsat, Neugeborenenenscreening, mit oder ohne Therapie (gesicherte konnatale CMV-Infektion).  
**oder**  
**b)** Virusnachweis  $>$  3 Lebenswochen (IgM, Kurzzeitkultur, PCR), insoweit dieser zu einer Behandlung mit (Val)Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir oder Immunglobulinen führt.

### *Fallstatistik:*

In den Jahren 2012 und 2013 wurden 194 Fälle von symptomatischen CMV-Infektionen gemeldet. Dazu lagen 178 Fragebögen vor (Rücklaufquote von 92%). Nach Ausschluss von Doppel- und Falschmeldungen konnten 126 Fälle (je 63 für 2012 und 2013) in die Auswertung übernommen werden. Häufigste Gründe für den

Ausschluss einer Meldung waren die Meldung einer vermutlich postnatal erworbenen Infektion ohne Therapie (= Erfüllung Kriterium 1, aber fehlendes Kriterium 2b), ein spezifischer CMV-Nachweis ohne entsprechende Klinik (= fehlendes Kriterium 1) sowie der Nachweis vor Studienbeginn bzw. nach Studienende.

### *Ergebnisse:*

Es lag eine relative Geschlechtergleichheit vor mit je 63 männlichen und weiblichen Fällen. Bei 49 Fällen (39%) handelte es sich um Frühgeborene (Median 31 Schwangerschaftswochen).

Bei 67/126 (53%) lag eine prä- oder perinatale Infektion vor, wobei in 30 Fällen eine Primärinfektion in der Schwangerschaft sicher nachgewiesen werden konnte. 11 Schwangere (37%) erhielten bei nachgewiesener Primärinfektion Hyperimmunglobuline.

Bei 43/126 (34%) Fällen erfolgte der Infektionsnachweis erst jenseits der 3. Lebenswoche, so dass der Infektionszeitpunkt – prä-, peri- oder postnatal – nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann. Hier ließ sich bei 12 Muttermilch ernährten Kindern CMV in der Muttermilch nachweisen, 9 davon waren Frühgeborene. Bei knapp einem Drittel der Kinder wurde der Infektionszeitpunkt mit „unbekannt“ angegeben.

Die häufigsten Symptome waren Dystrophie (33%), Thrombozytopenie (31%), Pneumonie (23%), Hepatitis (22%) und Hörstörung (25%). Häufig wurden auch neurologische Symptome (Mikrozephalie, Pachygyrie, Zysten; 27%) angegeben. Hier standen Mikrozephalie (38%) und Verkalkungen (23%) im Vordergrund. Eine Chorio-retinitis fand sich in lediglich 4 Fällen.

In der ganz überwiegenden Zahl der Fälle erfolgte der Virusnachweis dabei im Urin (89%).

Insgesamt wurden 86% (109/126) aller gemeldeten Patienten, und sogar 93% der Frühgeborenen (46/49) antiviral behandelt. In 80% aller Fälle wurde primär Ganciclovir i.v. eingesetzt (87/109). Davon wurden 45% im Verlauf auf Valganciclovir umgesetzt. In 20% der Fälle wurde primär mit Valganciclovir behandelt. Ein Patient wurde von Ganciclovir auf Foscarnet umgestellt. Cidofovir fand keine Anwendung.

Bei 20/109 (18%) der behandelten Patienten zeigten sich Nebenwirkungen, insbesondere eine Neutropenie (14 Fälle), in einem Fall eine Agranulozytose.

Die Therapiedauer war sehr mit 2 - 52 Wochen sehr variabel, wobei in 39% über 6 Wochen antiviral behandelt wurde.

*Interessanterweise* konnte bislang bei 6 Kindern ein zugrunde liegender Immundefekt gesichert werden (u.a. CHARGE, septische Granulomatose, Thymusaplasie-SCID). Bei weiteren 3 Kindern wird ein Immundefekt vermutet (insgesamt 7%). Vier Kinder verstarben im Verlauf im Rahmen von weiteren Grunderkrankungen (CHARGE-Syndrom, Lungenhypoplasie), meist an respiratorischem Versagen (75%).

Bei lediglich 24 von 109 der behandelten Patienten (22%) war nach Therapieende im Urin kein CMV mehr nachweisbar, auch wenn aufgrund der z.T. andauernden Therapie, kein erbrachter Keimnachweis oder „loss of follow-up“ hierzu noch keine abschließenden Zahlen vorliegen.

*Fazit und Ausblick / Zusammenfassung:*

Diese ESPED-Studie zeigt überraschenderweise, dass eine recht große Zahl von Säuglingen ohne Grunderkrankung wegen einer symptomatischen CMV-Infektion bis zu einem Jahr unter z.T. erheblichen Nebenwirkungen antiviral behandelt wird. Die Therapiedauer unterliegt dabei einer hohen Variabilität von 2 Wochen bis 12 Monaten. Da die Mehrzahl der behandelten Kinder nach Therapieende wieder CMV ausscheidet, kann die Virusreplikation nicht zur Therapiesteuerung herangezogen werden. Weiterhin ist bemerkenswert, dass bei mindestens 7% der Säuglinge mit symptomatischen CMV-Infektionen ein primärer Immundefekt vorliegt. Eine ausführliche Immundefektdiagnostik bei jeder symptomatischen CMV-Infektion im ersten Lebensjahr erscheint daher dringend empfehlenswert.

Während für konnatale CMV-Infektionen geprüfte Therapieschemata über 6 Wochen und 6 Monate vorliegen, sind die Behandlungsbedingungen für postnatale Infektionen im ersten Lebensjahr unklar. Die gesammelten Daten sollen im Rahmen einer europäischen Initiative zur Etablierung von Therapie-Standards für diese Indikation beitragen.

*Studienleitung:*

Prof. Dr. med. Philipp Henneke, Centrum für Chronische Immundefizienz / Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Breisacher Str. 117, 79106 Freiburg  
philipp.henneke@uniklinik-freiburg.de

## Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE) (1.1.2013 – 31.12.2013)

### *Hintergrund:*

In Deutschland wurde der 7-valente Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff, für den es seit 2006 eine allgemeine Impfpflicht der STIKO gibt, Mitte 2009 vom 10-valenten und seit Beginn 2010 vom 13-valente Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff abgelöst. Jeweils nach Einführung der Impfstoffe konnte eine deutliche Verringerung derjenigen Serotypen verzeichnet werden, die in den Impfstoffen enthalten sind. Nach Einführung des 7-valenten Impfstoffs war gleichzeitig ein Anstieg von Nichtimpfstoff-Serotypen zu beobachten [1]. Nach Einführung des 10- bzw. 13-valenten Impfstoffs war bis 2012 eine leichte weitere Reduktion der IPE-Fallmeldungen bei Kindern  $\geq 2$  Jahren in Deutschland verzeichnet worden, die als einsetzende Wirkung der höher-valenten Impfstoffe interpretiert wurde. Bei den  $< 2$  Jährigen konnte dagegen keine weitere Abnahme der Inzidenz beobachtet werden. Als Ursache dafür wurde beginnendes Replacement durch Serotypen, die nicht im 13-valenten Impfstoff enthalten sind, beobachtet sowie eine Zunahme der IPE-Fälle bei Kindern  $\leq 2$  Monaten, die noch zu jung für die Impfung waren [2]. Lässt sich in 2013 eine Fortsetzung dieser Trends 2013 beobachten?

### *Falldefinition:*

Als Fall gelten nur erkrankte Kinder bis zum 16. Geburtstag, bei denen ein *Streptococcus pneumoniae*-Stamm aus einem physiologischerweise sterilen Körpergewebe wie Blut, Liquor oder Gewebepunktat (z.B. Empyem) angezüchtet werden konnte und die von einer Kinderklinik/pädiatrischen Abteilung eines Krankenhauses in Deutschland gemeldet wurden.

### *Ergebnisse:*

#### Melderaten nach Altersgruppen:

Im Jahr 2013 wurden insgesamt 162 Pneumokokkenfälle im Rahmen von ESPED gemeldet. Hiervon stehen noch für 2 Fälle die Fragebögen aus. Bei den verbleibenden 160 Fällen gab es 25 Falsch- und 12 Doppelmeldungen. Für die Auswertung standen somit 123 Fälle zur Verfügung (Stand 16.05.2014).

Eine Fortsetzung der in 2012 beobachteten Abnahme der Fallmeldungen bei den 2 - 4 Jährigen und bei den 5 - 15 Jährigen konnte in 2013 nicht mehr beobachtet werden. Bei den  $< 2$  Jährigen wurde eine weitere Erhöhung der Anzahl von 53 Meldungen in 2012 auf 63 Meldungen in 2013 beobachtet. (2010: 65 Meldungen, 2011: 42 Meldungen). Die im Vergleich zu den Vorjahren signifikant höhere Anzahl an Säuglingen  $\leq 2$  Monate in 2012 wurde 2013 nicht mehr beobachtet.

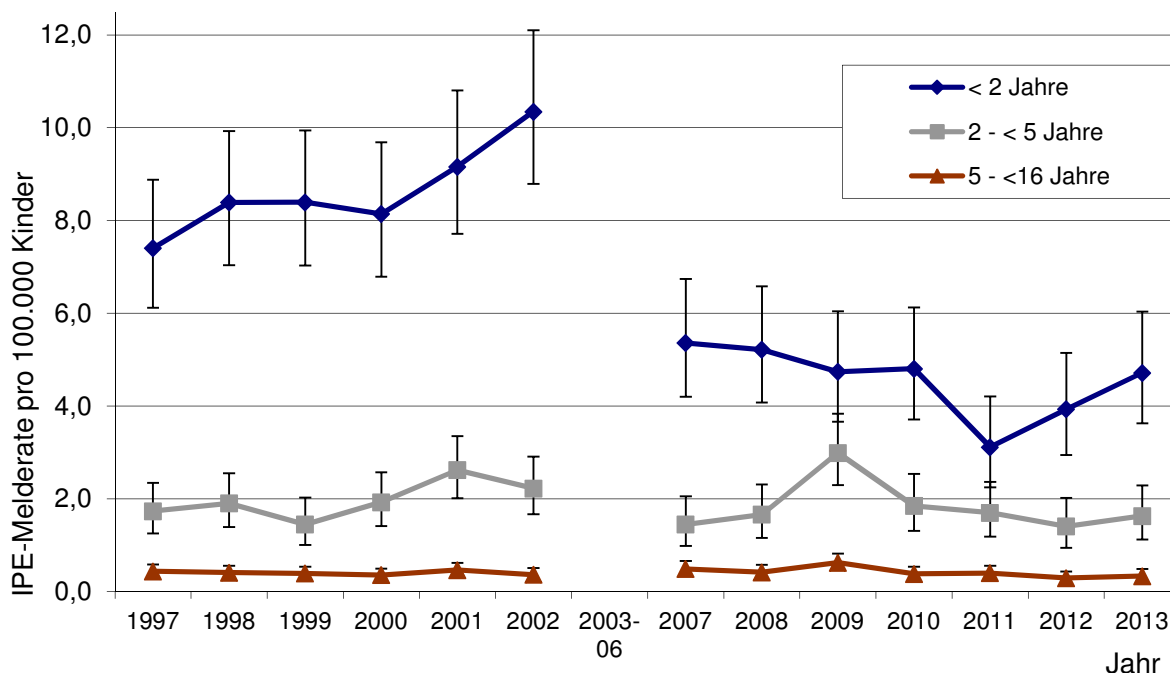


Abbildung 7: Altersspezifische Melderaten (pro 100.000 Kinder) für IPE in Deutschland mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall

**Serotypenverteilung:**

Mit Serotypen aus dem 7-valenten Impfstoff wurden 2013 noch 4 Fälle bei Kindern < 16 Jahre beobachtet (3-mal 19F, 1-mal 18C), davon 1 Fall in der Altersgruppe der < 2 Jährigen. Von den zusätzlichen sechs Serotypen, gegen die der 13-valente Impfstoff wirkt, wurden insgesamt 21 Fälle beobachtet (7-mal 19A, 7-mal 7F, 5-mal Serotyp 1, 2-mal Serotyp 3), davon jeweils 7 pro Altersgruppe < 2, 2 - 4 und 5 - 15 Jahre. (Die 21 Fälle entsprechen den 38 Fällen in Tabelle 4 nach Hinzurechnung der nicht-serotypisierten Fälle gemäß Verteilung bei den serotypisierten Fällen.)

Tabelle 4: Serotypenverteilung bei den gemeldeten IPE-Fällen für alle Kinder <16 Jahre

Serotypen	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
	N* %	N* %	N* %	N* %	N* %	N* %	N* %
Serotypen des 13-valenten Impfstoffs **	118 80,0	94 65,9	131 72,7	82 60,6	63 57,5	40 37,5	38 30,9
alle anderen Serotypen	29 20,0	48 34,1	49 27,3	53 39,4	47 42,5	66 62,5	85 69,1
<i>Summe aller beobachteten Fälle</i>	<i>147</i>	<i>142</i>	<i>180</i>	<i>135</i>	<i>110</i>	<i>106</i>	<i>123</i>

\* N = zur Berechnung von N wurden die nicht-serotypisierten Fälle (ca. 34%) gemäß der prozentualen Serotypen-Verteilung der typisierten Fälle zu diesen addiert und auf ganze Zahlen gerundet.

\*\* Serotypen des 13-valenten Impfstoffs: 1 3 4 5 6A 6B 7F 9V 14 18C 19A 19F 23F

Tabelle 5: Serotypenverteilung bei den gemeldeten IPE-Fällen für alle Kinder < 2 Jahre

Serotypen	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
	N* %	N* %	N* %	N* %	N* %	N* %	N* %
Serotypen des 13-valenten Impfstoffs **	58 79,1	47 66,0	47 72,7	42 65,3	16 37,9	16 29,7	12 19,5
alle anderen Serotypen	15 20,9	24 34,0	18 27,3	23 34,7	26 62,1	37 67,6	51 80,5
<i>Summe aller beobachteten Fälle</i>	<i>73</i>	<i>71</i>	<i>65</i>	<i>65</i>	<i>42</i>	<i>53</i>	<i>63</i>

\* N = zur Berechnung von N wurden die nicht-serotypisierten Fälle (ca. 35%) gemäß der prozentualen Serotypen-Verteilung der typisierten Fälle zu diesen addiert und auf ganze Zahlen gerundet.

\*\* Serotypen des 13-valenten Impfstoffs: 1 3 4 5 6A 6B 7F 9V 14 18C 19A 19F 23F

Bei den verbleibenden 69% der Fälle, die von Nicht-Impfstoff-Serotypen verursacht wurden, sind insgesamt 17 unterschiedliche Serotypen beobachtet worden. Am Häufigsten war Serotyp 10A (< 16 Jahre: 10 Fälle, =18% aller Nicht-Impfstoff-Serotypen, davon < 2 Jahre: 8 Fälle). Mit jeweils 5 Fällen folgen die Serotypen 12F (davon < 2 Jahre: 3 Fälle), 15B (< 2 Jahre: 4 Fälle) und 24F (< 2 Jahre: 5 Fälle). Jeweils 4-mal vertreten waren: 15C, 22F, 23B und 38. Damit hat sich die Rangfolge in der Verteilung der Nicht-Impfstoff-Serotypen im Vergleich zum Vorjahr verändert: In 2012 wurden insgesamt 19 Nicht-Impfstoff-Serotyp beobachtet, davon Serotyp 38 mit 13% am Häufigsten; Serotyp 10A war mit 4% vertreten.

#### Diagnosen und Todesfälle:

Der Anteil der Meningitis-Fälle an allen IPE-Fällen lag 2013 mit 41% im Durchschnitt der Vorjahre (43%, 2007 - 2012).

Die Anzahl der Todesfälle lag bei 6 Fällen (4,9%). Zwischen 2007 und 2012 lag der Durchschnitt bei 3,4% (Spannweite: 1,9 - 6,4%). Jeweils zwei der Fälle wurden von Serotyp 10A bzw. 35B verursacht. 4 der 6 Fälle traten bei Kindern < 2 Jahren auf.

#### Schlussfolgerungen:

Gegenüber den Vorjahren 2007 - 2012 konnte in 2013 keine weitere Reduktion der IPE-Fallmeldungen bei Kindern < 16 Jahren in Deutschland verzeichnet werden. Vielmehr war ein leichter Zuwachs beobachtbar, der bei den < 2 Jährigen am Deutlichsten ausfiel. Die Serotypen, gegen die sich der 10- respektive 13-valente Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff richtet, verursachten im Jahr 2013 12% bzw. 20% der Fälle aus, die im Rahmen der ESPED-Studie bei Kindern < 2 Jahren beobachtet wurden. Demnach sind in den folgenden Jahren noch Reduktionen in diesem Prozentbereich zu erwarten, jedoch nur in dem Maße, in dem kein weiteres Replacement auftritt.



*Literatur:*

1. van der Linden M, et al. Four years of universal pneumococcal conjugate infant vaccination in Germany: impact on incidence of invasive pneumococcal disease and serotype distribution in children. *Vaccine* 2012; 30(40):5880-5.
2. Weiss S, et al. Impact of 10/13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children < 16 years in Germany (2009 – 2012). *Eurosurveillance*, in print, 2014.

*Studienleitung:*

Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries, Susanne Weiß (MPH), Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München, Abteilung Epidemiologie, Haydnstr. 5, 80336 München  
ruediger.kries@med.uni-muenchen.de

## Neonatales Lungenversagen (ARDS), das additive Therapie notwendig macht (1.7.2011 – 30.6.2013)

### Inzidenz:

Im Zeitraum vom Juli 2011 bis Juni 2013 wurden insgesamt 397 Neuerkrankungsfälle des schweren neonatalen Lungenversagens, bei welchem die Notwendigkeit zur Therapie mit den additiven Therapieverfahren Surfactant, iNO, Kathecholaminen, HFOV und/oder ECMO bestand, bundesweit gemeldet und erfasst. Dabei stellte die Ätiologie des Surfactantmangels mit 146 Fällen (36,8%) die Hauptursache des schweren neonatalen Lungenversagens dar, gefolgt von Pneumonie und/oder Sepsis mit 65 Fällen (16,4%). Und Zwerchfellhernie (CDH) und Mekonium Aspiration (MAS) mit jeweils 63 Fällen. Betroffen waren überwiegend männliche Neugeborene (255 Fälle, 64,2%). Das mittlere Gestationsalter lag bei 37+4 SSW.

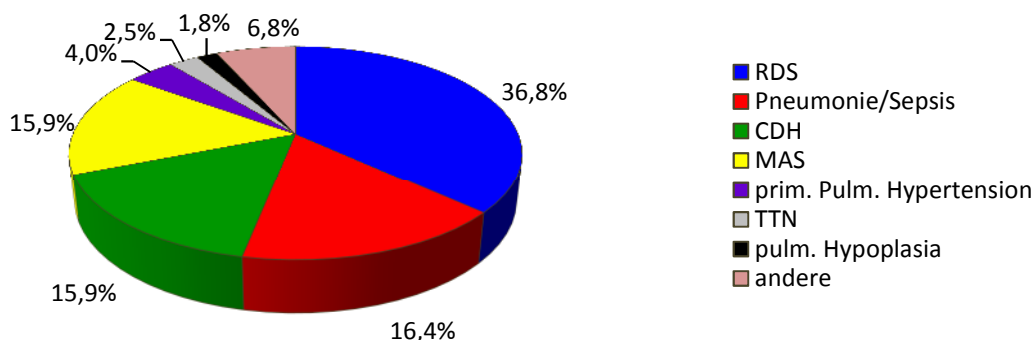


Abbildung 8: Ursachen des schweren neonatalen Lungenversagens

### Allgemeine Aussagen zum Anwendungsprofil der additiven Therapien:

Im Sinne der Erfassung galt eine Therapiemaßnahme als „erfolgreich“ oder „wirksam“, wenn sie maßgeblich zur Stabilisierung des Zustandes des jeweiligen Patienten beigetragen hat, eventuell auch in Kombination mit anderen additiven Therapien. Dabei geschah die Evaluation des Erfolges einer Therapie durch die jeweils behandelnden Ärzte der meldenden Kliniken.

Allgemein betrug die Anwendungshäufigkeit von Surfactant 77,3% und hatte dabei eine Wirksamkeit von 71,6%. Inhalatives Stickstoffmonoxid hatte eine Anwendungshäufigkeit von 42,2% mit einer Wirksamkeit von 53,3%. In 33,3% der Fälle kam HFOV zur Anwendung mit einer Wirksamkeit von 61,4%. Für ECMO verzeichnen wir eine allgemeine Anwendungshäufigkeit von 14,9% und eine Wirksamkeit von 78% in Bezug auf alle Anwendungen.

### Komplikationen:

Bei 129 (32,5%) der gemeldeten Fälle wurden Komplikationen, wie extraalveoläre Gasansammlungen, zerebrale Krampfanfälle, BPD oder nosokomialer Infektionen beobachtet. Bei 16 Fällen wurde keine Aussage diesbezüglich gemacht. Bei 48 der gemeldeten Fälle wurde des Weiteren ein auffälliger neurologischer Status am Tag 28 nach Therapie zurückgemeldet. In 83 Fällen gab es dazu keine Aussage.

*Letalität:*

Die errechnete Gesamtletalität beträgt 10,3% (41 Todesfälle). Dabei stellte die CDH als Auslöser von 14 dieser Todesfälle die Hauptursache der Letalität beim schweren neonatalen Lungenversagen in Deutschland dar.

*Diskussion und Ausblick:*

Vergleichbare Studien aus Amerika liegen vor [1], bei denen der Surfactant-Mangel des reiferen Neugeborenen ebenfalls die hauptsächliche Ätiologie des neonatalen Lungenversagens darstellt. Auch dort sind männliche Neugeborene häufiger betroffen als weibliche. Aus der Erfassung ergibt sich für Deutschland und die Entität des neonatalen Lungenversagens ein ähnliches Ergebnis.

Die hohe Erfolgsrate der Surfactant-Substitution sehen wir in der hohen Inzidenz des Surfactant-Mangels innerhalb der Ätiologien des schweren neonatalen Lungenversagens und außerdem in der Theorie, dass auch andere Ätiologien wie Pneumonie, Sepsis oder Mekoniumaspiration im Rahmen einer pulmonalen Barriere-Störung und Plasmaextravasation in die Alveolen zu einer nachfolgenden Inaktivierung von Surfactant führen können. Möglicherweise ist die Unterbrechung dieses Pathomechanismus durch Surfactant-Substitution entscheidend für die Behandlung bei schwerem neonatalen Lungenversagen mit entsprechender Ätiologie. Die Erfolgsrate von iNO mit etwa 53,3% lässt sich gemäß unseren erfassten Daten teilweise damit erklären, dass die Anwendung hauptsächlich bei Zwerchfellhernie, Pneumonie/Sepsis und Mekoniumaspiration erfolgt ist. Bei der Zwerchfellhernie ist die Wirkungsstärke der inhalativen NO-Therapie bekanntermaßen niedrig aufgrund der hypertrophen Komponente der pulmonalen Hypertension. Die Auswertung der Ätiologie-spezifischen Therapieeffizienz erfolgt zurzeit in Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung in Mannheim. Wir erwarten, eine auf diesen Ergebnissen basierende Hilfestellung bei der klinischen Entscheidungsfindung im Rahmen der Therapiewahl beim schweren neonatalen Lungenversagen bereitstellen zu können. Des Weiteren erwarten wir genauere Aussagen hinsichtlich der Frage, welche Faktoren die Mortalität signifikant beeinflussen, sowie hinsichtlich der Nutzung der Option des pulmonalen ECMOs für Neugeborene in Deutschland.

*Literatur:*

1. Clark RH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. J Perinatol 2005;25: 251-7

*Studienleitung:*

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Schaible, Christian Patry, Universitätsklinikum Mannheim, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderintensivstation/Neonatologie, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim  
thomas.schaible@umm.de, patrychristian@aol.com



## Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2013

### ESPED-Datenerhebungen:

Ganzjährig waren folgende Studien auf den Meldekarten:

- Multiple Sklerose
- Leigh Syndrom / Leigh-like Syndrom (neu ab 1.1.2013)
- Manifestation eines Diabetes mellitus (Typ 1 und 2)
- Komplettes und inkomplettes Kawasaki-Syndrom bei Patienten < 18 Jahren
- Invasive CMV-Infektionen im 1. Lebensjahr
- Invasive Pneumokokken-Infektionen
- Neu diagnostizierte Harnstoffzyklusdefekte bei Patienten < 16 Jahren
- Pleuraempyeme/-ergüsse infolge Pneumonie bei Patienten < 18 Jahren
- Extreme Adipositas (BMI  $\geq 99,9$ . Perzentil nach Kromeyer-Hauschild)

Neu ab 1. Juli 2013 war:

- Hospitalisierungsbedürftige Pertussis-Erkrankungen im 1. Lebensjahr

Beendet wurden per 30. Juni 2013:

- Nichttuberkulöse Mykobakteriosen (NTM)
- Neonatales Lungenversagen (ARDS), das additive Therapie erforderlich macht

und per 31. Juli 2013:

- Pierre-Robin-Sequenz und assoziierte Syndrome im 1. Lebensjahr

### Statistik für Kinderkliniken und Kinderchirurgien:

#### Adressen:

Im Berichtsjahr 2013 wurden 418 ESPED-Ansprechpartner in Kinderkliniken und ausgewählten Kinderchirurgien angeschrieben (351 Kinderkliniken bzw. Institutionen). Davon beteiligten sich 223 Melder am Onlineverfahren (53,3%), 195 meldeten per Doppelpostkarte.

#### Meldekarten:

Insgesamt wurden 4967 monatliche Anfragen an die Klinikmelder gestellt, von denen 4712 beantwortet wurden (Rücklaufquote 94,9% – wie im Vorjahr). Der Meldekarten-Rücklauf bei den Online-Teilnehmern ist 94,6% (Median 97,4%), bei den Postkarten-Meldern 95,2% (Median 97,7%). In der Abbildung 9 sind die Rücklaufquoten aufgeteilt nach Bundesländern dargestellt (blaue %-Zahlen).

Jede Meldekarte wurde von 378 Klinikern an die ESPED-Geschäftsstelle zurück gesandt im Verhältnis Postkarten- vs. Online-Meldung von 175 vs. 203.

Keine einzige der Meldekarten wurde von 15 Ansprechpartnern beantwortet (Postkarte vs. Online 6 vs. 8).

*Statistik für neurologische Kliniken, Abteilungen und Schwerpunktpraxen zur Erfassung der jungen Multiplen Sklerose-Patienten:*

*Adressen:*

130 Neurologen beteiligten sich im Jahre 2013 an der Erfassung zur Multiplen Sklerose im Kindes- und Jugendalter, 35 (26,9%) per Online-Meldeverfahren und 95 (73,1%) per Doppelpostkarte.

*Meldekarten:*

1538 monatliche Abfragen wurden an die ESPED-Melder versandt, von denen 903 (58,7%) beantwortet wurden. Von den 420 Emailversendungen wurden 394 Meldekarten ausgefüllt (93,8%, Median 100%). Im Postkarten-Meldeverfahren wurden von 1118 Postkarten 509 beantwortet (Rücklauf von 45,5%, Median 50,0%). Regionale Rücklaufquoten aufgeteilt nach Bundesländern zeigt Abbildung 9 (grüne %-Zahlen). Jede der Meldekarten wurde von 73 Beauftragten auch wieder zurück geschickt: 32 Online-Melder, 41 Postkarten-Melder. 49-Mal wurde keine einzige Meldekarte beantwortet (47 Postkarten-Melder, 2 Online-Melder).

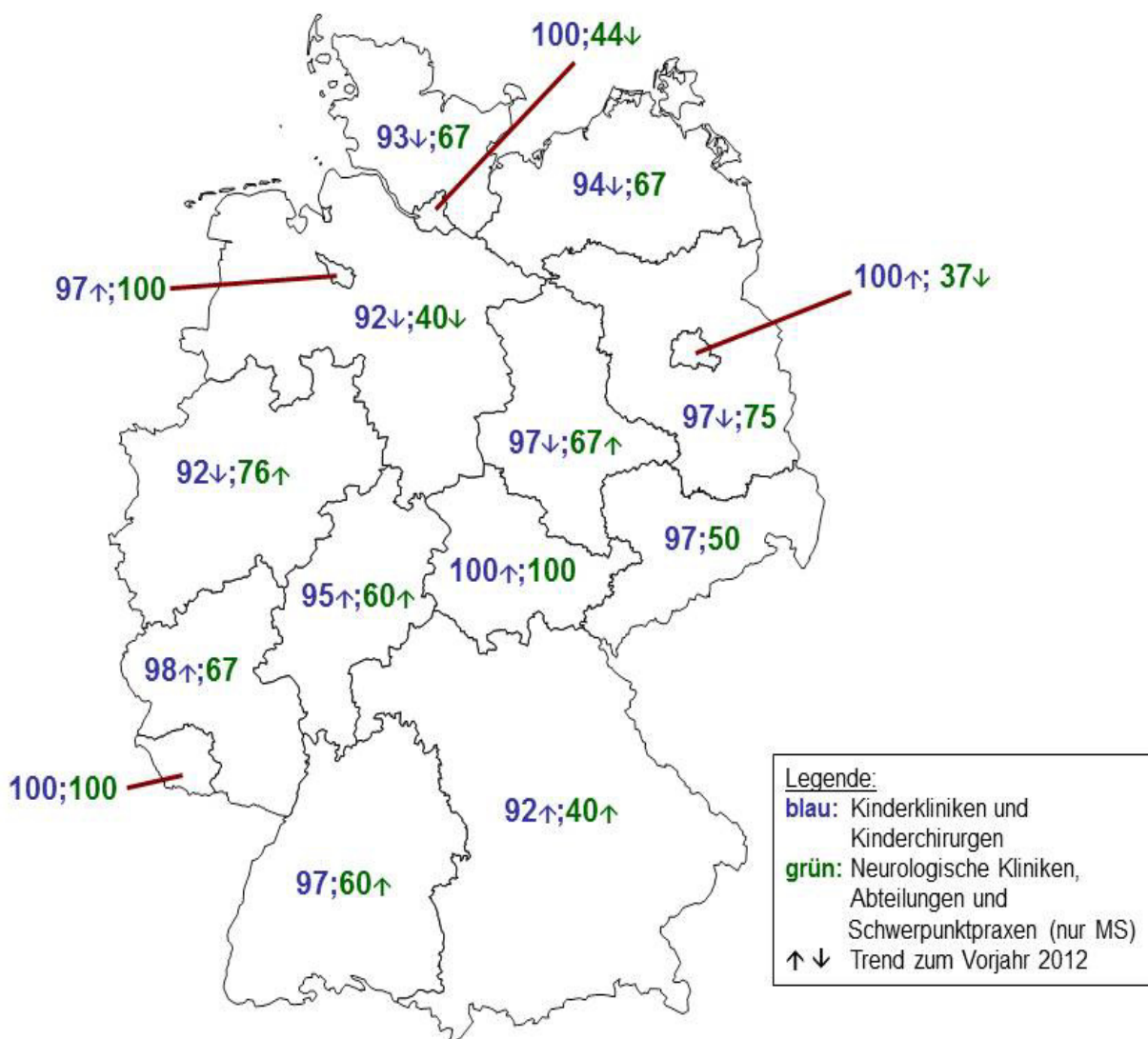


Abbildung 9: Regionale Verteilung der Meldekarten-Rücksendung für 2013 [%]

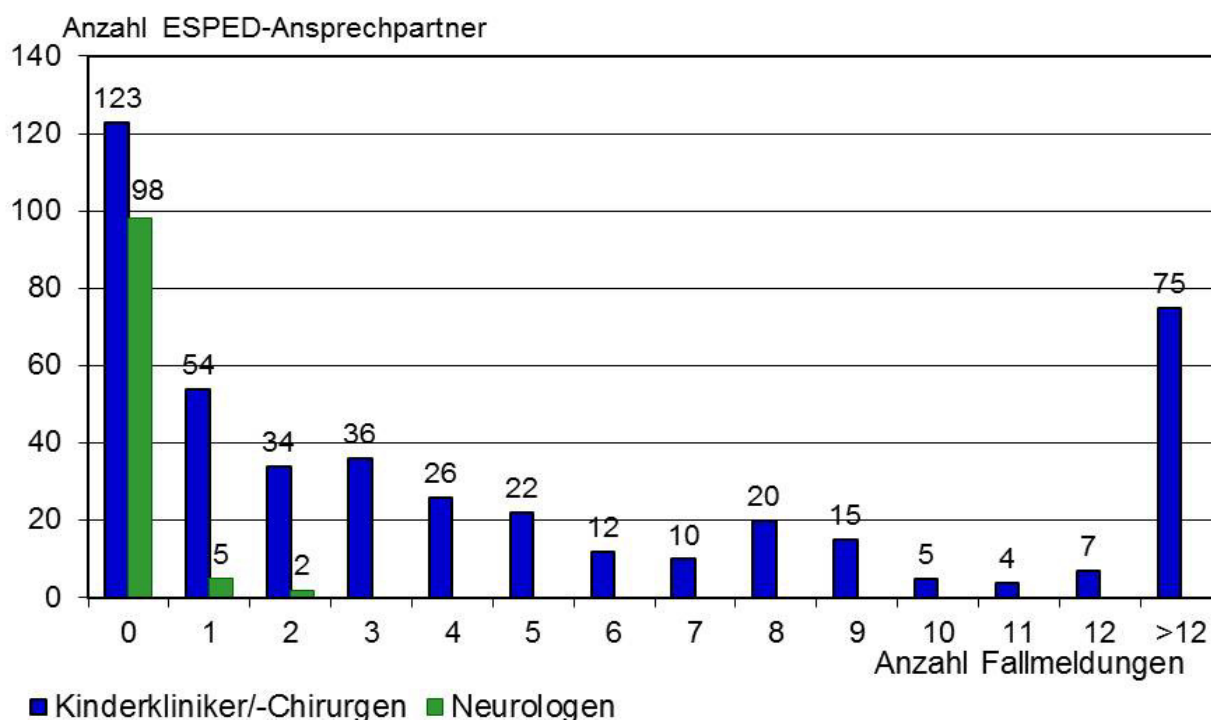


Abbildung 10: Meldeaufwand im Jahr 2013

*Fallmeldungen:*

Im Berichtsjahr wurden 2748 Fälle von 327 unserer ESPED-Ansprechpartner gemeldet – 2739 aus Kinderkliniken/-Chirurgien und 9 aus neurologischen Kliniken und Schwerpunktpraxen. Das ergibt einen Aufwand von 8,4 Fragebögen pro Fallmelder. Das Spektrum (Abb. 10) reicht bis 43 Meldungen, die vom Kinderkrankenhaus Köln, Amsterdamer Straße berichtet wurden.

Legt man jeden aktiven ESPED-Teilnehmer (n=548) zugrunde, ergibt sich ein Arbeitsaufwand von 5,01 Fälle je ESPED-Ansprechpartner im Berichtsjahr.

221 unserer Ansprechpartner hatten keinen einzigen Patienten zu berichten: 98 der Pädiater incl. Kinderchirurgen und 123 der Neurologen.

*Rücklauf der ausführlichen Fragebögen:*

Der Fragebogen-Rücklauf variierte zwischen 86% und 100% (2012: 78-100%) und beträgt im Median 94% (2012: 91%; Abb. 11).

**All denen, die die Fragebögen ausgefüllt und zurückgesandt haben, gilt unser besonderer Dank für die zusätzliche Arbeit.**

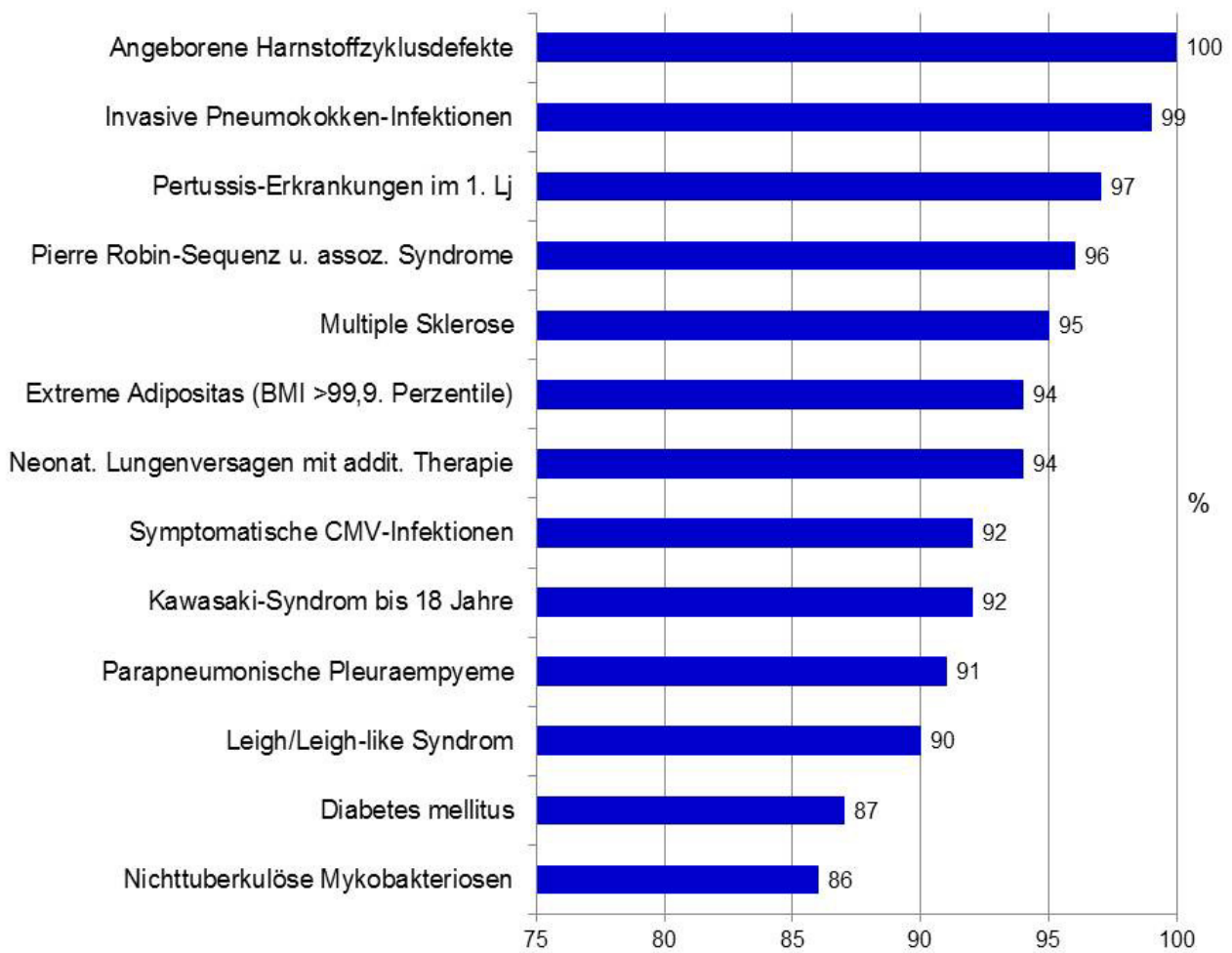


Abbildung 11: Rücklauf der Fragebögen in 2013 [%]



## ESPED-Publikationen der Jahre 2013 und 2014:

### *Diabetes mellitus:*

- Baechle C, Castillo K, Straßburger K, Stahl-Pehe A, Meissner T, Holl RW, Giani R, Rosenbauer J in cooperation with the German Paediatric Surveillance Unit (ESPED) and the DPV-Science initiative. Is disordered eating behavior more prevalent in adolescents with early-onset type 1 diabetes than in their representative peers? *International Journal of Eating Disorders* 2014; 47:342-52.
- Stahl-Pehe A, Lange K, Bächle C, Castillo K, Holl RW, Rosenbauer J. Mental Health Problems among Adolescents with Early-Onset and Long-Duration Type 1 Diabetes and Their Association with Quality of Life: A Population-Based Survey. *PLoS ONE* 2014; 9(3): e92473. doi:10.1371/journal.pone.0092473
- Bächle C, Icks A, Straßburger K, Flechtner-Mors M, Hungele A, Beyer P, Placzek K, Hermann H, Schumacher A, Freff M, Stahl-Pehe A, Holl RW, Rosenbauer J on behalf of the DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes mellitus. Direct Diabetes-Related Costs in Young Patients with Early-Onset, Long-Lasting Type 1 Diabetes. *PLoS ONE* 2013; 8(8): e70567. doi:10.1371/journal.pone.0070567
- Bächle C, Stahl-Pehe A, Rosenbauer J. Abnormal eating behaviour and eating disorders in children and adolescents with type 1 diabetes: causes and frequency. *Ernaehrungs Umschau international* 2013;60 (4):58-65  
doi: 10.4455/eu.3013.013
- Stahl-Pehe A, Straßburger K, Castillo K, Bächle C, Holl RW, Giani G, Lange K, Rosenbauer J. Quality of life in intensively treated youths with early-onset type 1 diabetes: A population-based survey. *Pediatric Diabetes* 2013 (Epub ahead of print)

### *Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter:*

- Reinhardt K, Weiß S, Rosenbauer J, Gärtner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture – new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011): *Eur J Neurol* 2014; 21:654-9.

### *Oligohydramnie-Sequenz bei Neugeborenen / Bedeutung mütterlicher Sartan- und ACE-Hemmer-Einnahme in der Schwangerschaft:*

- Hünseler C, von Kries R, Roth B. Decrease of the incidence of renin-angiotensin-system inhibitor induced oligohydramnios-sequence in Germany in 2011. *Klin Padiatr.* 2014 Apr; 226(2):59-61.  
DOI: 10.1055/s-0033-1363267. Epub 2014 Mar 14.

### *Pierre Robin-Sequenz und assoziierte Syndrome im 1. Lebensjahr:*

- Vatlach S, Maas C, Poets CF. Birth prevalence and initial treatment of Robin sequence in Germany: a prospective epidemiologic study. *Orphanet Journal of rare diseases* 2014; 9(1):9.

*Invasive Pneumokokken-Infektionen:*


- Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, Imöhl M, von Kries R. Impact of 10/13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children < 16 years in Germany (2009 – 2012). Eurosurveillance, in print, 2014.

**Da die Ergebnisse der ESPED-Umfragen von international renommierten Zeitschriften zur Veröffentlichung angenommen worden sind, dürfen die generierten Erkenntnisse generell als neu und wichtig eingestuft werden.**

**Die Veröffentlichungen früherer Jahre, die mittels ESPED entstanden sind, werden auf unserer Website <http://www.esped.uni-duesseldorf.de> gelistet.**

## ESPED-Informationen:

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

Was finden Sie unter ...	Inhaltsangabe
Hauptseite	<ul style="list-style-type: none"> <li>- allgemeine Erläuterungen zu ESPED</li> <li>- „Personen und Anschriften“ der Arbeitsgruppe</li> </ul>
Arbeitsweise	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melder/Ansprechpartner</li> <li>- Meldeverfahren</li> <li>- Koordinierung</li> <li>- Aufnahme neuer Erkrankungen</li> <li>- Wissenschaftlicher Beirat</li> <li>- Nutzungsbedingungen</li> </ul>
Beirat	Zusammensetzung des ESPED-Beirates
Neuanträge	Formalien für neue Studienanträge
Erkrankungen	Aktuelle Datenerhebungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Kurzmeldeinstruktionen</b> und <b>Exposés</b> mit Falldefinition und Fragestellungen</li> <li>- <b>Druckversion</b> der aktuellen Kurzmeldeinstruktionen</li> </ul> Link zur Übersicht über die bereits beendeten ESPED-Datenerhebungen (mit Exposés)
Downloads	Informationsblätter z.B. Probenbegleitscheine zu aktuellen Datenerhebungen
Berichte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ESPED-Jahresberichte</li> <li>- Abschlussberichte</li> </ul>
Publikationen	auf ESPED-Daten basierende Publikationen
Newsletter	Jahrgang – Inhalt der erschienenen ESPED-Newsletter
International	Internationale Surveillance Units: Ansprechpartner, Anschriften, ...
Links	wichtige/nützliche Verweise
News	Termine, neue Datenerhebungen etc.
	Briefkasten: Schreiben Sie eine Mail an die ESPED-Geschäftsstelle
<b>06059</b> <a href="http://www.counter.de/">http://www.counter.de/</a>	Besucherkähler der Website (seit 1.11.2008)



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

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



**ESPED auf der  
110. Jahrestagung der DGKJ  
vom 11. bis 14. September 2014 in Leipzig**

Sie finden uns in der Industrieausstellung  
direkt neben dem Stand der  
Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

### **Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)**

Arbeitsgruppe am Koordinierungszentrum für Klinische Studien 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: Ruediger.Kries@med.uni-muenchen.de  
beate.heinrich@med.uni-duesseldorf.de

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