



Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

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

ESPED-Jahresbericht 2015¹

F. Brevis Nuñez, A. Della Marina, L. Gerstl,
W. Hellenbrand, S. Kölker, R. von Kries,
M. A. Lee-Kirsch, J. Liese, S. Meyer, T. Niehues,
J. Rosenbauer, T. Tenenbaum, Y. Yarkin
im Auftrag des ESPED-Beirats²

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

² Frau Prof. Dr. U. Felderhoff-Müser (Essen, Vorsitzende), Prof. Dr. G. Giani (Düsseldorf), Prof. Dr. U. Göbel (Düsseldorf), Dr. J. Grebe (Düsseldorf), Prof. Dr. E. Mayatepek (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:

Kindliche und juvenile Myasthenien.....	5
Tuberöse Sklerose Komplex(TSC)-Erkrankung.....	8
Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2	11
Pädiatrische Schlaganfälle / Neonatale Schlaganfälle und Sinusvenenthrombosen	13
Typ 1-Interferonopathien (AGS, SPLENC, SAVI)	18
Hospitalisierungsbedürftigen Pertussis-Erkrankungen und Pertussis-Impfeffektivität im 1. Lebensjahr	20
Vena Galeni-Malformation: Epidemiologie, Klinik und Management	24
Schwere kombinierte Immundefekte	27
Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE) bei Patienten unter 16 Jahre	30
Neu diagnostizierte Harnstoffzyklusdefekte bei Patienten unter 16 Jahre	32
Dünndarmvolvulus ohne Malrotation bei Frühgeborenen mit Geburtsgewicht <1500g	35
Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren	37
Hospitalisierungsbedürftige invasive Infektionen durch multiresistente Erreger bei Kindern und Jugendlichen	40
<i>ESPED-Publikationen der Jahre 2015 und 2016.....</i>	<i>44</i>
<i>Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2015.....</i>	<i>46</i>

Kurzberichte der Studienleiter zu ihren Studienfragen:

Kindliche und juvenile Myasthenien bei Patienten unter 18 Jahre (1.1.2015 – 31.12.2015)

Die Erkrankungen der neuromuskulären Transmission umfassen eine sowohl genetisch als auch klinisch heterogene Gruppe *der kongenitalen myasthenen Syndrome* (CMS) wie auch die Antikörper vermittelte *juvenile Myasthenia gravis* (JMG). Nach Lokalisation des genetisch determinierten Defektes unterscheidet man bei CMS prä-synaptische Störungen am Nervenende, der muskulären Basallamina-assoziierten Acetylcholinesterase (AChE) sowie postsynaptische am Muskel. Derzeit sind 22 verursachende Gene bekannt [1,2,3].

Bei der JMG steht die Bildung der Antikörper (Ak) gegen die postsynaptische Membran der neuromuskulären Endplatte im Vordergrund, vorwiegend gegen den bindenden Acetylcholin-Rezeptor (AChR). Seltener werden Ak gegen muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK), low density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) und Titin gefunden.

Allen Patienten gemeinsam sind Fluktuation der Symptome im Tagesverlauf und Besserung nach Ruhe. Im Rahmen von Infekten (auch fieberfreien) kann es zu einer deutlichen Verschlechterung der klinischen Symptome kommen.

Die CMS und JMG sind behandelbare Erkrankungen. Nicht behandelt sind sie mit einer deutlichen Morbidität und körperlichen Beeinträchtigung verbunden. Die CMS zeigen eine große Variabilität im Phänotyp. Das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie ist abhängig vom zugrundeliegenden genetischen Defekt. Patienten mit JMG sprechen in der Regel gut auf Pyridostigminbromid an, müssen aber auch eine immunsuppressive/immunmodulatorische wie auch operative (Thymektomie) Therapie erhalten, um eine Remission zu erreichen. Die Datenlage zur Prognose ist sehr schlecht und uneinheitlich. Therapeutische Standards für Kinder und Jugendliche sind nicht vorhanden.

Genauere epidemiologische Daten für CMS und JMG für Deutschland liegen nicht vor, in der internationalen Literatur finden sich nur annähernde Daten (10% der Myasthenien [5,6]).

Ziele der Studie:

1. Inzidenz der CMS und JMG in Deutschland
2. Alters-/Geschlechts- und Herkunftsverteilung bei Diagnosestellung
3. Beschreibung der klinischen Charakteristika und des Verlaufes
4. Erhebung angewandter medikamentöser und operativer Therapien.

Falldefinition:

Patienten mit Symptombeginn im Alter von ≤ 18 Jahren mit charakteristischer Klinik:

Diagnose JMG: Charakteristische Klinik und eine der folgenden Kriterien: Nachweis

der spezifischen Antikörper (AChR-, MuSK-, Anti-Titin-, LRP4-Ak), Hinweis auf neuromuskuläre Übertragungsstörung (repetitive Stimulation, Einzelfaser EMG), Ansprechen auf Acetylcholinesterase-Hemmer/Immunsuppression.

Diagnose CMS: Charakteristische Klinik und Nachweis krankheitsassoziierter Genmutation.

Vorläufige Ergebnisse für Deutschland:

Im angegebenen Zeitraum wurden 50 Fälle einer Myasthenie-Neudiagnose gemeldet (Fragebogen-Rücklauf: 86%). Von insgesamt 43 Fragebögen wurden 18 Fehlmeldungen abgezogen (7x Diagnosestellung vor Erhebungszeitraum, 8x fehlte der genetische Nachweis eines CMS, 1x transiente neonatale Myasthenie, 2 Patienten hatten eine Andere Diagnose), 2 Doppelmeldungen, 4 wegen unvollständigen Daten.

Bei 19 Fällen betrug die Geschlechtsverteilung 11:8 (m:w), für die JMG 7:6 (m:w). Die Altersverteilung betrug 1-17 Jahre (Median 8 Jahre). 13 Patienten hatten eine JMG (9 AChR-Ak positiv, 4 seronegativ) und 6 Patienten eine CMS, die alle eine Mutation im *CHRNE*-Gen hatten.

JMG:

11 Patienten waren unter 12 Jahre alt bei Symptombeginn. 5 Patienten präsentierten sich mit rein okulären Symptomen (0 einseitige, 3 beidseitige Ptosis, 2 Doppelbilder), 8 Patienten zeigten von Beginn an generalisierte Symptome. Bei 9 Patienten konnten spezifische Ak gegen AChR nachgewiesen werden, Thymus-MRT erfolgte bei 11, darunter bei 10 mit unauffälligem Befund, ein Patient hatte ein Thymom. Bei 8 Patienten waren die Herkunftsländer der Eltern bekannt: 5 stammen aus Europa, 2 aus Asien, 1 Südamerika. 13 Patienten bekamen eine Therapie mit Pyridostigminbromid als Erstmedikament, 8 bekamen zusätzlich Prednison/Prednisolon, 3 Azathioprin.

CMS:

3 Patienten präsentierten sich mit rein okulären Symptomen (4 mit Ptosis, 3 hatten zusätzlich Ophthalmoplegie), 3 zeigten zusätzlich eine generalisierte Muskelschwäche. Die Fluktuation der Schwäche war bei 5 Patienten angegeben. 5 Patienten erhielten eine Therapie mit Pyridostigminbromid, 2 zusätzlich mit 3,4-Diaminopyridin.

Schlussfolgerung:

Die aktuelle Fallzahl ermöglicht nur eine vorläufige Berechnung der Daten, durch noch nicht zurückgeschickte Fragebögen kann sich der Fallzahl und damit die Inzidenz erhöhen. Bei JMG zeigt sich aktuell bei 13 Neuerkrankungen innerhalb eines Jahres, eine Inzidenz von 1 Neuerkrankung auf 1 Million Kinder und Jugendlichen in Deutschland. Die gleichmäßige Geschlechtsverteilung wurden wir durch das präpubertäre Alter der Patienten bei Symptombeginn (11/13 Patienten) begründen - hier zeigt sich ebenfalls eine 1:1 Geschlechtsverteilung in der Literatur [5,6]. Die Informationen in Bezug auf die durchgeführten Therapien und deren Erfolg ist nur begrenzt, da die Meldung der Fälle relativ kurzfristig nach Diagnosestellung und Therapiebeginn erfolgt ist und damit ein längerer Verlauf der Erkrankung (insbesondere der Zeitpunkt der vollständigen Rückbildung der klinischen Symptome) nicht erfasst wer-

den kann.

In Bezug auf Patienten mit CMS fällt auf, dass 7 Meldungen aufgrund des fehlenden molekulargenetischen Nachweises als Fehlmeldung eingestuft wurden; in einigen Fällen wurde eine solche Diagnostik veranlasst, sodass die Fallzahl eventuell im zweiten Jahr der Erhebung durch nachfolgende/noch ausstehende Meldungen höher liegen könnte. Bei allen Patienten konnte eine Mutation im *CHRNE*-Gen nachgewiesen werden. Diese Patienten zeigen einen sehr prägnanten Phänotyp (Ptosis, Ophthalmoplegie, fazial Schwäche, bulbäre Symptome, selten respiratorische Probleme), der zusammen mit der hohen Möglichkeit dieser Mutation in Mitteleuropa zu einer schnelleren Diagnosestellung führt.

Bei noch kleiner Fallzahl soll durch die Verlängerung der Erhebung um ein Jahr (bis 31.12.2016) die Datenbasis verbreitert werden.

Literatur:

1. Engel AG, Shen XM, Selcen D, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14:420-34.
2. Logan CV, Cossins J, Rodríguez Cruz PM et al. Congenital Myasthenic Syndrome Type 19 Is Caused by Mutations in COL13A1, Encoding the Atypical Non-fibrillar Collagen Type XIII α 1 Chain. *Am J Hum Genet.* 2015 Dec 3;97:878-85.
3. Belaya K, Rodríguez Cruz PM, Liu WW et al. Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies. *Brain.* 2015 Sep;138:2493-504.
4. Della Marina A, Trippe H, Lutz S, Schara U. Juvenile myasthenia gravis: recommendations for diagnostic approaches and treatment. *Neuropediatrics.* 2014;45:75-83.
5. VanderPluym J, Vajsar J, Jacob FD, Mah JK, Grenier D, Kolski H. Clinical Characteristics of pediatric myasthenia: a surveillance study. *Pediatrics.* 2013;132:939-44.
6. Parr JR, Andrew MJ, Finnis M, Beeson D, Vincent A, Jayawant S. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia. *Arch Dis Child.* 2014;99:539-42.
7. Schara U, Della Marina A, Abicht A. Congenital myasthenic syndromes: current diagnostic and therapeutic approaches. *Neuropediatrics.* 2012;43:184-93.

Studienleitung:

Dr. med. univ. Adela Della Marina (*Korrespondenzadresse*), Prof. Dr. med. Ulrike Schara, Universitätsklinikum Essen, Bereich Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Klinik für Kinderheilkunde I, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (adela.dellamarina@uk-essen.de)

PD Dr. med. A. Abicht, Friedrich-Baur-Institut der LMU München und MGZ - Medizinisch Genetisches Zentrum, Adresse MGZ: Bayerstraße 3-5, 80335 München

TSC-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen (1.3.2015 – 29.2.2016)

Bei der tuberösen Sklerose (TSC) handelt sich um eine genetisch bedingte Multisystemerkrankung (betroffene Gene TSC1 und TSC2), die im Wesentlichen charakterisiert ist durch das Auftreten von multiplen Hamartomen. Aufgrund der großen Variabilität des klinischen Phänotyps sowie des zeitlichen Auftretens der klinischen Stigmata wurde die Erkrankung bisher nicht selten erst im Kleinkindalter – meist nach 3 Jahren – diagnostiziert. Im Jahr 2013 erfolgte eine Aktualisierung und Überarbeitung der Kriterien für die Diagnosestellung sowie der klinischen Überwachung der Patienten mit TSC-Erkrankung [1,2]. Man geht heutzutage von einer Frequenz von rund 1:6.000 Geburten aus [3,4].

Etwa 85% der Kinder und Jugendlichen mit TSC leiden unter ZNS-Affektionen (Riesenzellastrozytome, Epilepsie, geistige Entwicklungsretardierung, Verhaltensauffälligkeiten/-störungen, einschließlich Autismus). Die klinische Diagnose einer TSC-Erkrankung kann heutzutage bei ca. 85% der Patienten molekulargenetisch gesichert werden (Genort für TSC1 auf Chromosom 9; Genlocus q34 und TSC2 auf Chromosom 16; Genlocus p13.3).

Ziele der Erhebung sowie Methodik:

Ermittlung der Inzidenz gesicherter Fälle; Erfassung der klinischen Präsentation gesicherter Fälle der TSC-Erkrankung und der zugrunde liegenden Molekulargenetik bei Kindern <18 Jahren in Deutschland; Erfassung inzidenter Verdachtsdiagnosen („possible diagnosis“ gemäß den revidierten Leitlinien aus dem Jahr 2013; [1]), pränataler (z. B. kardiale Rhabdomyome) und perinataler Besonderheiten und klinischer Auffälligkeiten und Manifestationen (z. B. Hautläsionen, wie „white spots“).

Um eine möglichst flächendeckende Erfassung der TSC-Neuerkrankungen in Deutschland zu erzielen, werden neben den Kinderkliniken in Deutschland auch alle Sozialpädiatrischen Zentren und TSC-Zentren monatlich kontaktiert.

Konkrete Fragestellungen:

1. Wie ist die Altersverteilung bei Erstdiagnose? Wie hoch ist der Prozentsatz der Patienten, die bereits pränatal erkannt werden?
2. Erfassung der klinischen, organspezifischen Symptomatik und Dysfunktion
3. Ergebnisse der Molekulardiagnostik: Bei wie vielen der Patienten wurde diese durchgeführt? Welche Verteilung (TSC1/TSC2) liegt vor?
4. Wie hoch ist die Inzidenz der TSC-Neuerkrankung in Deutschland?

Falldefinition:

Eingeschlossen wurden alle Kinder <18 Jahre mit Neudiagnose einer TSC-Erkrankung, die die revidierten Diagnosekriterien (sowohl gesicherter Fall als auch Verdachtsfall) aus dem Jahr 2013 erfüllen [1].

Ergebnisse:

Im genannten Erhebungszeitraum gingen insgesamt 84 Fallmeldungen ein. Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung 03/2015 lagen bei 17 der 84 Fallmeldungen noch keine ausgefüllten Fragebögen vor. Die aktuelle Rücklaufquote beträgt 79,8%. Bei 23 der 67 Rückmeldungen handelte es sich um Falschmeldungen, bei 3/67 um Doppelmeldungen, so dass derzeit 41 vollständig ausgefüllte Fragebögen ausgewertet werden konnten (Mädchen: 23; Jungen: 18). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 6 Monate (Minimum: 0 Monate; Maximum: 151 Monate). Bei 11 der 41 Patienten wurde aufgrund des Vorliegens von kardialen Rhabdomyomen bereits intrauterin die Verdachtsdiagnose einer TSC-Erkrankung gestellt.

Die häufigsten initialen klinischen Symptome waren in 31/41 der Fälle (75,6%) zerebrale Affektionen; hiervon bei 29 der 31 Patienten mit zerebraler Affektion in Form von Krampfanfällen. Am Zweithäufigsten traten im Rahmen der initialen klinischen Symptomatik kardiale Auffälligkeiten in Form von Rhabdomyomen auf (20/41; 48,8%) sowie eine Hautaffektion (hypomelanotische Flecken; „white spots“) – ebenfalls bei 20/41 der Kinder (48,8%). Bisher lagen bei 11 Patienten die Ergebnisse der genetischen Diagnostik vor: in 6 Fällen konnte eine TSC-2 Mutation nachgewiesen werden, in 4 Fällen eine TSC-1 Mutation; bei 1 Patienten fiel die genetische Diagnostik negativ aus.

Im Rahmen der weitergehenden Diagnostik wurden folgende Organmanifestationen festgestellt, die im Einzelnen ggf. geringfügig von den oben stehenden Ergebnissen abweichen können und nach Häufigkeit aufgeführt sind:

- 1) Kardiale Rhabdomyome: 23/41 (56,1%)
- 2) Kortikale Dysplasien: 22/41 (53,7%)
- 3) Hypomelanotische Flecken („white spots“): 20/41 (48,8%)
- 4) Konfettiartige Hautläsionen: 2/41 (4,9%)
- 5) Multiple Nierenzysten: 2/41 (4,9%)
- 6) Multiple Netzhauthamartome: 2/41 (4,9%)
- 7) Chagrin-Patch: 1/41 (2,4%)
- 8) Subependymales Riesenzellastrozytom („SEGA“): 1/41 (2,4%)
- 9) Zahnschmelzdefekte: 1/41 (2,4%)
- 10) Nichtrenale Hamartome: 1/41 (2,4%)

Bei 6/41 Patienten waren weitere Familienmitglieder von der TSC-Erkrankung betroffen. Die Inzidenz der TSC-Neuerkrankungen kann aufgrund der von uns erhobenen Daten zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gut abgeschätzt werden. Es ist aufgrund unserer jetzigen Datenlage mit einer Inzidenz von TSC-Neuerkrankungen für den Zeitraum 03/2015-02/2016 von minimal 1:12.300 Geburten zu rechnen.

Bedeutung der aktuellen ESPED-Daten für die Klinik:

Die aktuelle 1-Jahres-Zwischenauswertung der erhobenen ESPED-Daten zur TSC-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen zeigt im Vergleich zu den bisher publizier-

ten Daten ein deutlich geringeres Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Dies ist möglicherweise insofern von klinischer Relevanz als dadurch die frühzeitige Initiierung medikamentöser Therapien ermöglicht wird. Um allerdings die Bedeutung und das Potenzial einer frühen Diagnose und damit verbundener medikamentöser Therapien besser abschätzen zu können, sind die Ergebnisse der EXIST-III sowie der EPISTOP-Studie abzuwarten.

Literatur:

1. Krueger DA, Northrup H; International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Group. *Pediatr Neurol* 2013; 49:255-65.
2. Northrup H, Krueger DA; International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Group. *Pediatr Neurol* 2013; 49:243-54.
3. Yilmaz U, Altmeyer K, Meyer S. *Radiologe* 2013; 53:1091-8.
4. O'Callaghan F, Shiell A, Osborne J, Martyn C. *Lancet* 1998; 352:318–9.

Studienleitung:

Prof. Dr. Sascha Meyer (Korrespondenzadresse; TSC-Zentrum Saarland),
Prof. Dr. L. Gortner, Marina Flotats-Bastardas, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg
Lilian Mann (cand. med.) und Daniel Ebrahimi-Fakhari (cand. med.), Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes, 66421 Homburg
(sascha.meyer@uks.eu)

Typ 1-Diabetes mellitus (1.1.2015 - 31.12.2015)

Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland:

Im Jahr 2015 wurden bundesweit 380 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 10,9 (95%-KI: 9,8–12,1) 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 2015 auf 72% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte auf dem Niveau der Vorjahre (1993-2014: 68-77%). Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1993-2015 zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 2,4%, erfassungskorrigiert von 2,2% pro Jahr ($p < 0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 6,8 in 1993 auf 10,9 im Jahr 2015 zugenommen.

Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in Nordrhein-Westfalen:

Im Jahr 2015 wurden in Nordrhein-Westfalen 479 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 20,4 (95%-KI: 18,6–22,3) 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 2015 auf 77% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte auf dem Niveau der Vorjahre (1993-2014: 72-83%). Erfassungskorrigiert schätzen wir die Inzidenz auf 26,6 (95%-KI: 24,6–28,8). Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1996-2015 in der Altersgruppe der unter 15-Jährigen zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 3,1%, erfassungskorrigiert von 2,7% pro Jahr ($p < 0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 12,7 in 1996 auf 20,4 im Jahr 2015 zugenommen.

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

Im Jahr 2015 wurden in Nordrhein-Westfalen wie bereits seit dem Jahr 2002 Innere Abteilungen und diabetologische Schwerpunktpraxen monatlich über ESPED angeschrieben. Der Rücklauf der Meldekarten (23%) und der Fragebögen (91%) lag im Bereich der Vorjahre. Im Jahr 2015 wurden 144 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes in der Altersgruppe 15–34 Jahre mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 3,5 (95%-KI: 2,9–4,1) 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 53% geschätzt. Sie liegt damit geringfügig oberhalb der Werte der Vorjahre (2002-2014: 34–51%). Die Erfassungsgüte liegt also deutlich niedriger als im Kindesalter. Korrigiert für die Erfassungsvollständigkeit ergibt sich eine Inzidenzschätzung von 6,6 (95%-KI: 5,8–7,4)

pro 10^5 Personenjahre. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 2002-2015 in der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen zeigt einen signifikanten Abfall der Inzidenz von 1,9%, erfassungskorrigiert von 5,1% pro Jahr ($p < 0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 4,6 in 2002 auf 3,5 im Jahr 2015 abgenommen.

Typ 2-Diabetes mellitus (1.1.2015 - 31.12.2015)

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 2015 wurden 13 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 0,51 (95%-KI: 0,27–0,87) 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 18% geschätzt. Sie liegt damit unter dem Niveau der Vorjahre (2002-2015: 25–47%). Die erfassungskorrigierte Inzidenz für 2015 beträgt 2,8 (95%-KI: 2,2–3,6) pro 10^5 Personenjahre. Die jährlichen Inzidenzschätzungen pro 10^5 Personenjahre für den Zeitraum 2002-2015 schwanken zwischen 0,3 und 0,8 und zeigen keine signifikante Veränderung, erfassungskorrigiert ergibt sich eine Zunahme um 4,3% pro Jahr.

Literatur:

1. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden: Genesis Online, Tabelle 12411-0012 (Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre; Verfügbarer Zeitraum: 31.12.1967-31.12.2014) Datenabfrage vom 02.05.2016
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

Studienleiter:

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

Pädiatrischer Schlaganfall / Neonataler Schlaganfall und Sinusvenenthrombose (1.1.2015 – 31.12.2015)

Der kindliche Schlaganfall ist ein akuter Notfall mit hoher Langzeitmorbidity (60%) und Mortalität (8-15%) sowie einem erheblichen Rezidivrisiko (10-30%). Vor dem Hintergrund der Fortschritte in der Therapie des Schlaganfalls bei Erwachsenen stellt sich die Frage, ob nicht die Prognose des kindlichen Schlaganfalls verbessert werden kann. Hierzu ist zunächst eine Erfassung der Istzustands bei Schlaganfällen im Kindesalter notwendig:

- Wie häufig sind diese und bei welchen Kindern treten sie auf?
- Was sind die Leitsymptome?
- Wie rasch werden sie diagnostiziert?
- Welche Ursachen liegen zugrunde?

Falldefinition:

Erstdiagnose eines ischämischen Schlaganfalls im Kindes- und Jugendalter (Säuglinge ab Lebenstag 28 nach dem errechneten Termin; Kinder und Jugendliche bis zum 18. Geburtstag) sowie eines ischämischen Schlaganfalls/einer Sinusvenenthrombose in der Perinatal-/Neonatalperiode (bis zum Lebenstag 28 nach dem errechneten Termin).

Fallstatistik:

Für das erste Erhebungsjahr von Januar bis Dezember 2015 wurden 167 Patienten gemeldet (Fragebogen-Rücklaufquote: 88%). Nach Abzug der Falsch- (n=17) und Doppelmeldungen (n=4) lagen insgesamt 126 auswertbare Fragebögen (66 neonatologische, 60 pädiatrische Fälle) vor. Zum Stichtag 1.4.2016 konnten bisher 50 neonatale und 52 pädiatrische Fragebögen in die Auswertung einbezogen werden.

Wegen der Unterschiede in Ätiologie und Klinik werden neonataler und pädiatrischer Schlaganfall getrennt dargestellt:

Neonataler Schlaganfall:

Von den 50 bislang ausgewerteten neonatalen Schlaganfällen waren 8 Sinusvenenthrombosen (6 Reifgeborene und 2 Frühgeburten) und 42 Schlaganfälle (32 Reifgeborene und 10 Frühgeburten). Im Folgenden werden nur die 32 reifgeborenen Fälle mit Schlaganfall (24 männlich und 8 weiblich) berichtet, da die Fallzahlen in den anderen Gruppen für eine differenzierende Auswertung zu klein sind.

In 10/32 (31,3%) Fällen wurde die Diagnose innerhalb des ersten Tages nach Symptombeginn gesichert (bei einem Patienten stand die Diagnose bereits vor dem Symptombeginn), in weiteren 3/32 (9,4%) Fällen wurde die Diagnose am darauffolgenden Tag gesichert. Bei 14/32 (43,8%) Kinder dauerte die Diagnosestellung mindestens 2

Tage. In 5/32 (15,6%) Fällen fehlen die Angaben zum Zeitraum der Diagnosesicherung.

Tabelle 1: Häufigkeit der Symptome bei neonatalen Schlaganfällen

Geburt \geq 37 SSW (N=32)	Häufigkeit als Symptom	Häufigkeit als führendes Symptom
Krampfanfall	21	19
Hypoglykämie	4	-
Elektrolytimbalancen	1	-
Auffälliges Bewegungsmuster	13	3
Unspezifische Symptome:		
<i>Atemstörung</i>	7	1
<i>Apnoen</i>	8	4
<i>Trinkschwäche</i>	4	2
<i>Muskuläre Hypotonie</i>	8	-
<i>Sepsisähnliches Krankheitsbild</i>	2	-
<i>Lethargie</i>	4	1
Mehrere Symptome ohne erkennbares führendes Symptom	-	1
Zufallsbefund (keine Symptome)	-	1
Gesamt	72	32

Bei 14 der 32 (43,8%) Kinder begannen die Symptome bereits am Tag der Geburt, bei 12 der 32 (37,5%) an darauffolgenden 2 Tagen. In weiteren 2/32 (6,3%) Fällen war der Symptombeginn später als 2 Tage nach der Geburt. Bei 3/32 (9,4%) Patienten fehlen die Angaben zum Symptombeginn.

Initial erhielten 31/32 (96,9%) Patienten ein Sono Schädel (bei einem Kind wurde kein Sono angegeben, sondern sofort ein MRT gemacht). Bei 7/32 (21,9%) Patienten wurde die Diagnose nur durch ein pathologisches Sono Schädel gesichert, bei 25/32 (78,1%) durch ein pathologisches cMRT.

20/32 (62,5%) Kinder waren primär gesunde Neugeborene ohne erkennbare Risikofaktoren. Bei 12 Kindern lagen Grunderkrankungen wie eine perinatale Asphyxie (n=7) unterschiedlichen Schweregrads oder andere Erkrankungen zugrunde, die z.T. einer intensivmedizinischen Behandlung bedurften.

Bei 14/20 scheinbar gesunden reifen Kindern mit ischämischen Schlaganfall lagen bei den Müttern allgemeine Risikofaktoren (z.B. Nikotinkonsum, Adipositas), schwangerschaftsassozierte Risikofaktoren (z.B. intrauterine Wachstumsretardierung, Präeklampsie) oder Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft vor.

Fazit:

- 2/3 der ischämischen Schlaganfälle bei reifen Neugeborenen betrafen scheinbar gesunde Kinder, wobei bei 70% dieser Kinder mütterliche Risikofaktoren berichtet wurden.

- Krampfanfälle sind das häufigste Leitsymptom für Schlaganfälle bei Neugeborenen 21/32 (65,6%). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer gezielten Suche nach Schlaganfall bei Neugeborenen mit Krampfanfall.
- Ergibt sich im Sono Schädel der Verdacht auf einen Schlaganfall, sollte zügig ein cMRT angeschlossen werden, damit die Diagnose rasch gesichert wird. Derzeit wird die Diagnose nur bei 1/3 der Fälle innerhalb eines Tages nach Symptombeginn gestellt.
- Eine frühzeitige Diagnose ist die Voraussetzung für den Einsatz etwaiger innovativer Therapien in der Zukunft.

Pädiatrischer Schlaganfall:

Insgesamt wurden bisher 52 Fragebögen ausgewertet. 50% der Schlaganfälle traten im Alter zwischen 1 und 12 Jahren auf, 35% im Alter zwischen 12 und 18 Jahren. Das Geschlechtsverhältnis betrug männlich zu weiblich 1,2:1.

Klinisch zeigten sich als häufigste Symptome eine Hemiparese (44%), Bewusstseinsstörungen (35%), Sprachstörungen (33%), epileptische Anfälle (27%) und Kopfschmerzen (25%) (siehe Tab. 2).

Insgesamt 50% der Patienten wurden innerhalb von 4,5h (theoretisches therapeutisches Fenster für eine Lysetherapie) einem Arzt vorgestellt und die Diagnose „Schlaganfall“ konnte bei 42% innerhalb von 6 Stunden gestellt werden. Die Diagnose wurde in 62% mittels MRT/MRT Angio gestellt, in 29% mittels CT/CT Angio. Von den Patienten, bei denen die Diagnose innerhalb von 6h gesichert wurde, erhielten 6 Patienten eine Lysetherapie und 5 Patienten eine zusätzliche interventionelle Thrombektomie. Die Mehrzahl der Patienten wurden nach dem Ereignis entweder mit ASS (31%) oder Niedermolekularem Heparin (37%) antikoaguliert.

Fazit:

- 50% der ischämischen Schlaganfälle bei Kindern traten vor der Pubertät auf
- im Vergleich zum perinatalen Schlaganfall sind Hemiparese, Bewusstseinsstörung und Sprachstörungen die Leitsymptome
- Im Vergleich zum Schlaganfall beim Erwachsenen treten Epileptische Anfälle häufiger als initiales Symptom auf
- Die Vorstellung beim Arzt erfolgt in 50% innerhalb von 4,5 Stunden, die Diagnose wird aber nur in 42% innerhalb von 6h gestellt.
- Eine frühzeitige Diagnose ist die Voraussetzung zur Akuttherapie wie Lyse und/oder interventionelle Thrombektomie.
- Erkenntnisgewinn für die klinische Praxis: Bei Vorliegen einer akuten Hemiparese, Sprachstörungen oder Bewusstseinsstörung an Schlaganfall denken und unmittelbar eine bildgebende Diagnostik - bevorzugt MRT – veranlassen. Therapeutisches Fenster <6h!

Tab. 2: Häufigkeit der initialen Symptome bei pädiatrischen Schlaganfällen

Symptom	Absolute Häufigkeit als Symptom	Absolute Häufigkeit als führendes Symptom
Halbseitensymptomatik	8	17
Hemiparese ohne Faziale Parese	23	13
Visusstörung	4	
Doppelbilder	2	1
Kopfschmerzen	13	
Faziale Parese ohne Hemiparese	3	1
Epileptische Anfälle	14	2
Ataxie	4	1
Bewusstseinsstörung	18	2
Sprachstörung	17	
Schwindel	4	
Erbrechen	9	
weitere Symptome	11	
Fallneigung, Kopfschiefhaltung, Fazialisparese ähnliche Symptome	1	
Gangunsicherheit	1	
Hirnnervenstörung	1	
Meningismus	1	
Müdigkeit	1	
Sensibilitätsstörung	2	
Sensibilitätsstörung rechts (Halbseitensymptomatik)	1	
Trinkschwäche	1	
hängender Mundwinkel "links"	1	
Übelkeit	1	
Gesichtsfeldstörung	1	1
Mehrere Symptome ohne erkennbares führendes Symptom	-	14

Literatur:

1. Chalmers EA. Perinatal Stroke – risk factors and management. *BJH* 2005; 130, 333–43.
2. Ciccone S, Cappella M, Borgna-Pignatti C. Ischemic stroke in infants and children: practical management in emergency. *Stroke Res Treat* 2011;736965.
3. deVeber GA. Delays in the timely diagnosis of stroke in children. *Nat Rev Neurol* 2010 Feb;6(2):64-6.
4. Kossorotoff M, Meyer P, Lebas A, Chabrier S; French Society of Intensive Care. Experts' recommendations: stroke management in the intensive care unit. *Pedi-*

- atric specificities (excluding neonates). *Rev Neurol (Paris)* 2012 Jun;168(6-7):527-32.
5. Lyle CA, Bernard TJ, Goldenberg NA. Childhood arterial ischemic stroke: a review of etiologies, antithrombotic treatments, prognostic factors, and priorities for future research. *Semin Thromb Hemost* 2011 Oct;37(7):786-93.
 6. Mallick AA, O'Callaghan FJ. Risk factors and treatment outcomes of childhood stroke. *Expert Rev Neurother* 2010 Aug;10(8):1331-46.
 7. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke* 2007;38[part 2]:742-5.
 8. Statler KD, Dong L, Nielsen DM, Bratton SL. Pediatric stroke: clinical characteristics, acute care utilization patterns, and mortality. *Childs Nerv Syst* 2011 Apr;27(4):565-73.
 9. Steinlin M. A clinical approach to arterial ischemic childhood stroke: increasing knowledge over the last decade. *Neuropediatrics* 2012 Feb;43(1):1-9.
 10. Steinlin M, Pfisterl, Pavlovic J, Everts R, Boltshauser E, Capone Mori A, Gubser Mercati D, Hänggeli CA, Keller E, Luetsch J, Marcoz J, Ramelli GP, Roulet Perez E, Schmitt-Mechelke T, Weissert M, The Swiss Societies of Paediatric Neurology and Neonatology. The First Three Years of the Swiss Neuro-paediatric Stroke Registry (SNPSR): A Population-Based Study of Incidence, Symptoms and Risk Factors. *Neuropediatrics* 2005;36:90-7.
 11. Strater R, Vielhaber H, Kassenbohmer R, von Kries R, Gobel U, Nowak-Gottl U. Genetic risk factors of thrombophilia in ischemic childhood stroke of cardiac origin. A prospective ESPED survey. *Eur J Pediatr* 1999;158(Suppl 3):S122-5.
 12. Suppiej A, Gentilomo C, Saracco P, Sartori S, Agostini M, Bagna R, Bassi B, Giordano P, Grassi M, Guzzetta A, Lasagni D, Luciani M, Molinari AC, Palmieri A, Putti MC, Ramenghi LA, Rota LL, Sperli D, Laverda AM, Simioni P, The Stroke working group of the R.I.T.I. (Registro Italiano Trombosi Infantili). Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. First report from the Italian Registry of Pediatric Thrombosis (R.I.T.I., Registro Italiano Trombosi Infantili). *Thromb Haemost* 2015;113.

Studienleitung:

Dr. med. Lucia Gerstl, Prof. Dr. med. Florian Heinen, Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, iSPZ Hauner, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, Lindwurmstraße 4, 80337 München (lucia.gerstl@med.uni-muenchen.de)

Dr. med. univ. Martin Olivieri, Pädiatrische Hämostaseologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, Lindwurmstraße 4, 80337 München

Prof. Dr. med. Ursula Felderhoff-Müser, Neonatologie, Klinik für Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen

Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries, Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, Haydnstraße 5, 80336 München

Typ 1-Interferonopathien: Aicardi-Goutières Syndrom, Spondyloenchondrodysplasie, STING-assoziierte Vaskulopathie (1.7.2015 – 31.12.2015)

Die Typ-1-Interferonopathien umfassen eine Gruppe klinisch und genetisch heterogener Krankheitsbilder, die durch eine Fehlfunktion des angeborenen Immunsystems bedingt sind.

Falldefinition:

Erfasst wurden Kinder <18 Jahren mit einer der folgenden neu diagnostizierten Erkrankungen:

Aicardi-Goutières Syndrom (AGS):

Dystonie oder Krämpfe, muskuläre Hypotonie, Spastik, Mikrozephalie, Verkalkungen der Basalganglien, Myelinisierungsstörungen

optional: - Lymphozytose oder erhöhtes IFN- α im Liquor
- Fieberschübe oder kutane entzündliche Veränderungen an den Akren

Spondyloenchondrodysplasie (SPENCD):

neurologische Symptome mit Verkalkungen der Basalganglien und Myelinisierungsstörungen, metaphysäre Knochenläsionen (insbesondere distaler Radius und Ulna), Platyspondylie, Kleinwuchs

optional: - SLE-ähnliche Symptome mit erhöhtem ANA-Titer
- rekurrende Infekte

STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI):

kutane entzündliche Veränderungen der Akren mit Ulzeration oder Gangrän

optional: - Fieberschübe, interstitielle Lungenerkrankung

Fragestellungen:

Wie häufig sind Typ-1-Interferonopathien in Deutschland?

Wann und wie unterschiedlich manifestiert sich die klinische Problematik?

Welche klinischen Verlaufsformen gibt es?

Fallstatistik:

Im Zeitraum vom 1.7.2015 bis 30.4.2016 wurden 9 Fallmeldungen bei ESPED eingetragen. Ein Fragebogen wurde bisher noch nicht zurück geschickt. Unter den 8 Rückmeldungen sind 5 Falschmeldungen (keine Neudiagnose, Falscheintrag auf Meldekarte). Die 3 verbleibenden Fallmeldungen betreffen das Aicardi-Goutières Syndrom.

Beurteilung und Schlussfolgerung:

Die bisher geringe Zahl an Meldungen wird primär auf die Seltenheit der Typ-1-Interferonopathien zurückgeführt. Zudem wurden die Typ-1-Interferonopathien erst in den letzten Jahren in ihrer molekularen Pathogenese aufgeklärt, sodass die

Krankheitsbilder teilweise noch relativ unbekannt sind. Dies gilt insbesondere für das Aicardi-Goutières Syndrom, das bei Vorliegen rein neurologischer Symptome ohne inflammatorische Zeichen ein breites differentialdiagnostisches Spektrum aufweist. Dies wird auch durch die bisher gemeldeten Fälle bestätigt. So betrug bei einem Fall die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung über 2 Jahre. Bei der diagnostischen Abklärung eines Patienten mit Verdacht auf Typ-1-Interferonopathie kann die Untersuchung der Interferon-Signatur im Blut sehr hilfreich sein, da betroffene Patienten eine chronische Aktivierung von Typ-1-Interferon aufweisen. Weitere Informationen zu dieser Untersuchung, die in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin durchgeführt wird, sind über die Studienleitung erhältlich. Es wird angestrebt durch Informationen z.B. in Form von Übersichtsartikeln und Vorträgen die Aufmerksamkeit für diese seltenen Krankheitsbilder zu erhöhen. Aufgrund der geringen Fallzahl muss der weitere Verlauf der Erhebung zunächst abgewartet werden.

Literatur:

1. Diesterheft M, Schuster M, Rösen-Wolff A, Berner R, Tüngler V, Lee-Kirsch M. Klinische Symptome und Pathogenese der Typ-1-Interferonopathien. Monatsschr Kinderheilkd 2015, 163(12):1260–1268.
2. Lee-Kirsch M, Wolf C, Kretschmer S, Roers A. Type I interferonopathies - an expanding disease spectrum of immunodysregulation. Semin Immunopathol 2015 Jul;37(4):349-57.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Min Ae Lee-Kirsch, Dr. med. Victoria Tüngler,
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
(minae.lee-kirsch@uniklinikum-dresden.de, victoria.tuengler@uniklinikum-dresden.de)

Hospitalisierungsbedürftigen Pertussis-Erkrankungen und Pertussis-Impfeffektivität im 1. Lebensjahr (1.7.2013 – 30.6.2015)

Seit den 1990er Jahren wurde ein Anstieg der Pertussis-Erkrankungen in Deutschland [1,2], aber auch in anderen Industrieländern beobachtet [3-5]. Zusätzlich mehrten sich Hinweise für eine nur kurze Schutzdauer nach Impfung mit azellulären Pertussis-Impfstoffen [6-8]. Daher sind Kenntnisse über die Krankheitslast bei Säuglingen, die am schwersten erkranken, 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) ließ allerdings eine Untererfassung durch das Meldewesen vermuten [2]. Um einen genaueren Einblick in die aktuelle tatsächliche Krankheitslast in Deutschland zu erlangen, sollten daher über ESPED alle Pertussis-Erkrankungen bei Säuglingen <1 Jahr erfasst werden, die einer Krankenhausbehandlung bedürfen. Der Grad der Untererfassung sollte mittels eines Capture-Recapture-Ansatzes unter Hinzuziehung der IfSG-Meldedaten geschätzt werden.

Des Weiteren sollte 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 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 [9,10]. Allerdings ist noch nicht vollständig geklärt, inwieweit es zu einer möglichen Interferenz zwischen den übertragenen Antikörpern und der kindlichen Immunantwort auf die ersten Impfdosen nach der Geburt kommt [11]. 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, sollte 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 0-11 Monaten, das mit einer labordiagnostisch nachgewiesenen (mittels PCR und/oder serologischem Nachweis) Pertussis-Erkrankung mit Erkrankungsbeginn im Studienzeitraum stationär behandelt werden musste.

Vorläufige Ergebnisse:

Für den gesamten Studienzeitraum vom 1.7.2013 bis zum 30.6.2015 sind insgesamt 278 Meldungen bei der ESPED-Zentrale eingegangen. Bei 25 dieser Meldungen war

die Falldefinition nicht erfüllt; es gab 6 Doppelmeldungen. Somit handelt es sich insgesamt um 247 für diese Studie relevante Meldungen. Von den jeweils behandelnden Ärzten wurden 240 Fragebögen ausgefüllt und über die ESPED-Zentrale an das Robert Koch-Institut (RKI) zurückgeschickt, was einer Rücklaufquote von 97% entspricht. Bei 197 der 240 uns vorliegenden Klinik-Fragebögen hat auch die Mutter des Kindes einen entsprechenden Fragebogen erhalten (82%), wovon wiederum 71 Fragebögen am RKI eingegangen sind, die durch die Mutter ausgefüllt wurden (Response: 36%). Bei 219 der insgesamt 240 Klinik-Fragebögen waren die Angaben zum Alter beim Erkrankungsbeginn und Geschlecht des Kindes vollständig. Mädchen und Jungen wurden fast gleich häufig gemeldet (1:0,99). Die Kinder waren bei Erkrankungsbeginn zwischen 0 und 11 Monate, im Mittel 2,6 Monate alt.

Etwas mehr als ein Drittel der Kinder ($n=85$; 37%) war <2 Monate alt und somit noch zu jung, um die erste Impfung zu erhalten. Von den restlichen 143 Kindern hatten 12 Kinder altersgerecht die erste Impfdosis, 4 Kinder altersgerecht 2 Dosen und 3 Kinder hatten altersgerecht 3 Dosen eines Pertussis-Impfstoffes erhalten; 12 Kinder waren für ihr Alter nur unvollständig geimpft und 95 Kinder waren ungeimpft. Bei 17 Kindern fehlten genaue Angaben zu den Impfdosen bzw. generell zum Impfstatus.

Bei den 71 Pertussis-Fällen, für die uns auch der Mütter-Fragebogen vorlag, waren somit auch detaillierte Informationen zum Impfstatus der Mutter verfügbar. Von den Müttern hatten 16 eine Auffrischungsimpfung innerhalb der letzten 10 Jahre erhalten (23%); davon allerdings 5 Mütter erst nach der Geburt des Kindes. Bei den restlichen 11 Müttern betrug der Abstand zwischen der Impfung der Mutter und der Geburt des Kindes zwischen 1 und 8 Jahren; bei 9 ≥ 3 Jahren. Die meisten Mütter gaben allerdings an, dass sie nicht geimpft seien ($n=24$) oder die letzte Impfung schon mehr als 10 Jahre zurückläge ($n=21$; im Median 23 Jahre). Die restlichen Mütter ($n=10$) konnten dazu keine genauen Angaben machen.

Um den Grad der Untererfassung zu quantifizieren, wurde der Capture-Recapture-Ansatz angewandt. Dafür wurden alle Fälle mit Erkrankungsbeginn im Studienzeitraum, die an ESPED gemeldet wurden und für die uns ein entsprechender Fragebogen vorlag ($n=240$), mit den übereinstimmenden Fällen verglichen, die nach IfSG an das RKI übermittelt worden sind und der für diese Studie formulierten Falldefinition entsprachen ($n=439$). Bei 147 der 240 Pertussis-Fälle aus ESPED (61%) konnte die entsprechende Fall-Meldung auch in den IfSG-Meldedaten identifiziert werden. Die Untererfassung wird somit bei der ESPED-Erhebungseinheit auf ca. 66%, bei den IfSG-Meldedaten auf ca. 39% geschätzt. Durch eine Validierung des Hospitalisierungsstatus bei den Fällen aus den IfSG-Meldedaten konnte die dortige Untererfassung auf 36% gesenkt werden. Dies hatte allerdings keinen Einfluss auf die Inzidenzschätzung. Auf der Grundlage der im Studienzeitraum erhobenen Daten wird die Anzahl der Pertussis-Fälle bei den Kindern <1 Jahr, die einer Hospitalisierung bedürfen, auf etwa 358 (95% Konfidenzintervall [KI]: 329-387) pro Jahr geschätzt, was einer geschätzten Inzidenz von 52 (95% KI: 48-57) hospitalisierten Fällen pro 100.000 Kinder in dieser Altersgruppe in Deutschland entspricht. Dabei stieg die geschätzte jährliche Inzidenz von 2013 bis 2014 von 49/100.000 (95% KI: 42-57) auf 61/100.000

(95% KI: 55-68) an und lag 2015 bei 50/100.000 (95% KI: 40-60). Die Untererfassung bei den IfSG-Meldedaten sank kontinuierlich während der Studienlaufzeit von 43% (2013) über 39% (2014) auf 37% (2015); im Gegensatz dazu stieg bei ESPED die Untererfassung während dieses Zeitraums von 60% (2013) über 69% (2014) auf 75% (2015). Der rückläufige Trend der Untererfassung bei den IfSG-Meldedaten kann darauf hindeuten, dass die Meldepflicht mit der Zeit besser etabliert wurde, nachdem sie erst im März 2013 eingeführt wurde. Die Gründe für den Anstieg der Untererfassung bei ESPED sind uns nicht bekannt.

Vorläufige Schlussfolgerung & Ausblick:

Der Rücklauf der Klinik-Fragebögen ist bezogen auf die monatlich in die Studienzentrale eingehenden Meldungen erfreulich hoch. Dennoch lag die Untererfassung der Pertussis-Erkrankungen durch ESPED höher als in den IfSG-Meldedaten, obwohl im Rahmen von ESPED eine aktive Surveillance stattfindet. Vermutlich ist eine Erklärung hierfür der zeitliche Verzug, der durch die nur einmal im Monat stattfindende Abfrage mit erst nachfolgender Bereitstellung der Fragebögen zustande kommt. Wechselndes Klinikpersonal und eine hohe Arbeitsbelastung der Ärzte könnten auch eine Rolle spielen.

Die geschätzte Inzidenz von 52 hospitalisierten Fällen pro 100.000 zeigt aber auch, dass die Krankheitslast durch Pertussis in dieser vulnerablen Altersgruppe deutlich höher ist als die Inzidenz, die allein auf der Grundlage der Meldedaten geschätzt werden würde (32/100.000 Kinder <1 Jahr). Somit wurde im Studienzeitraum - einer Periode mit geringer Pertussis-Inzidenz – jährlich ca. jeder 2000-ste Säugling wegen Pertussis stationär behandelt. Da viele der Kinder beim Erkrankungsbeginn zu jung waren, um bereits geimpft worden zu sein, reflektiert dies vor allem die unzureichende Umsetzung der Kokon-Strategie: weniger als 25% der Mütter waren adäquat geimpft; vermutlich war dies bei weiteren engen Kontaktpersonen ähnlich unzureichend. Zu fordern ist daher eine intensive Propagierung der Kokon-Strategie oder die Prüfung alternativer Impfpräventionsansätze. So konnte in England gezeigt werden, dass eine Impfung der Mutter in der Schwangerschaft 90% der Pertussis-Erkrankungen bei Säuglingen <3 Monaten verhindern konnte [12,13]. Die STIKO prüft derzeit die rechtlichen und populationsepidemiologischen Voraussetzungen einer solchen Strategie.

Die zweite Fragestellung zur Impfeffektivität der Pertussis-Impfungen im 1. Lebensjahr mittels einer Case-Cohort-Studie wird zurzeit bearbeitet. Für die Beantwortung der dritten Zielstellung der Studie – die Berechnung des indirekten Effektes der Mutterimpfung auf den Schutz des Säuglings – war die Anzahl der teilnehmenden Mütter leider zu gering. Dennoch zeigen die Ergebnisse, dass nur ein sehr kleiner Teil der Mütter kurz vor der Schwangerschaft geimpft war, so dass eine Übertragung von impfbedingten maternalen Pertussis-Antikörpern auf das Ungeborene kaum stattgefunden haben dürfte.

Literatur:

1. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, Littmann M, Meyer C, Oppermann H, et al. The Epidemiology of Pertussis in Germany: Past and Present. *BMC Infect Dis.* 2009;9(22):available online: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/22>.
2. Robert Koch-Institut. Zur Situation bei ausgewählten Infektionskrankheiten in Deutschland. Keuchhusten-Erkrankungen in den neuen Bundesländern seit 2007. *Epid Bulletin.* 2010(Nr. 47 vom 29.11.2010):463-71.
3. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE. Resurgence of pertussis in Europe. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2005;24(9):761-5.
4. Cherry JD. The Epidemiology of Pertussis: A Comparison of the Epidemiology of the Disease Pertussis With the Epidemiology of *Bordetella pertussis* Infection. *Pediatrics.* 2005;115(5):1422-7.
5. Winter K, Harriman K, Schechter R, Ymada E, Talarico J, Chavez G. Notes from the field - Pertussis - California, January-June 2010. *Morb Mortal Weekly Rep.* 2010;59(26):817.
6. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Baxter R. Waning Tdap Effectiveness in Adolescents. *Pediatrics.* 2016;137(3):e2 0153326.
7. McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;135(2):331-43.
8. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning Protection after Fifth Dose of Acellular Pertussis Vaccine in Children. *N Engl J Med.* 2012;367(11):1012-9.
9. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus–diphtheria–pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):334.e1-e5.
10. Leuridan E, Hens N, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P. Effect of a Prepregnancy Pertussis Booster Dose on Maternal Antibody Titers in Young Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2011;30(7):608-10
11. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics.* 1995;96(3 Pt 2):580-4. Epub 1995/09/01.
12. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, Fry NK, Miller E, Ramsay M: Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *The Lancet* 2014.
13. Donegan KKBBP: Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014, 349.

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)

Vena Galeni-Malformation: Epidemiologie, Klinik, Management (1.1.2014 – 31.12.2015)

Bei der Vena Galeni-Malformation (VGM) handelt es sich um eine sehr seltene angeborene und zerebrale Gefäßmalformation. Die Prognose hängt entscheidend von der rechtzeitigen Diagnosestellung und einem schnellen Therapiebeginn ab. Im Vordergrund steht, insbesondere zu Beginn des Krankheitsverlaufs, die Herzinsuffizienz im Neugeborenenalter, die bis zum Multiorganversagen führen kann.

Werden Kinder erst später klinisch manifest, dominieren zerebrale Symptome.

Zuverlässige Angaben zur Inzidenz, klinischen Erstmanifestation, Diagnostik und Therapie liegen für Deutschland bislang nicht vor.

Ziele der Studie:

- 1) Ermittlung der Inzidenz der Vena Galeni-Malformation in Deutschland
- 2) Erfassung von Altersverteilung, Symptomatik, Diagnostik und Therapie bei Diagnosestellung
- 3) Ermittlung eines Risikoprofils

Falldefinition:

Eingeschlossen werden sollen alle Patienten unter 18 Jahren, bei denen erstmals die Diagnose einer VGM mit geeigneten bildgebenden Methoden (Sonografie, MRT) gestellt wurde.

Ergebnisse:

Für das erste Erhebungsjahr von Januar 2014 bis Dezember 2014 wurden 15 Patienten gemeldet. Für das zweite Jahr von Januar 2015 bis Dezember 2015 wurden 19 Patienten gemeldet. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 100%. Nach Abzug einer Falschmeldung und dreier Doppelmeldungen waren insgesamt 30 Fragebögen auswertbar.

Die Geschlechterverteilung betrug 22:8 (m:w). Bei 11 Patienten wurde die Diagnose pränatal festgestellt. Bei 20 Patienten wurde die Diagnose postnatal festgestellt, 9 davon in der Neonatalzeit, so dass insgesamt 20 Kinder perinatal diagnostiziert wurden. Die restlichen 10 Kinder wurden jeweils im Säuglings- (3x), im Kleinkindalter (3x) und im Schulkindesalter (4x) diagnostiziert.

Die primäre Diagnosestellung erfolgte in 23 der Fälle sonographisch, in 6 der Fälle durch ein zerebrales MRT, in einem Fall durch eine CT-Angiographie. In der weiteren diagnostischen Abklärung erhielten 19 Patienten ein MRT (insgesamt 25). Dabei konnte die VGM in 18 Fällen als choroidealer und in drei Fällen als muraler Typ klassifiziert werden. Bei einem Fall zeigte sich ein gemischter Typ (choroideal & mural). Drei VGM wurden nicht klassifiziert.

Eine echokardiographische Untersuchung wurde bei 27 Kindern durchgeführt, dabei fand sich bei 14 Kindern der Hinweis auf eine pulmonale Hypertonie. Dabei wird das Vorliegen einer pulmonalen Hypertension, die durch das große Shuntvolumen bedingt

ist, in Verbindung mit einer durch das vermehrte Herzzeitvolumen bedingten Herzinsuffizienz in der Literatur als möglicher Indikator für ein schlechtes Outcome gewertet.

In der Schädelsonographie fand sich präinterventionell als typisches Begleitsymptom einer Vena Galeni-Malformation bei 11 Kindern ein begleitender Hydrozephalus.

Eine neuroradiologisch-interventionelle Therapie nach Diagnosestellung wurde bei 21 Kindern durchgeführt, wobei die Anzahl der Interventionen zwischen 1 und 3 während des ersten stationären Aufenthaltes lagen.

Bei 5 dieser Patienten kam es als Komplikation zu intraventrikulären bzw. intrazerebralen Blutungen. 4 dieser Patienten wurden in der Folge einer neurochirurgischen Operation (Anlage von externen Ventrikeldrainagen (2x), bzw. eines Rickham-Reservoirs, Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts (VP-Shunt) (1x)) bei Ausbildung (1x) bzw. deutlichen Zunahme (3x) eines Hydrozephalus unterzogen. Bei zwei Patienten kam es nach neuroradiologischer Intervention zu einer ausgedehnten rechtshemisphärischen Ischämie. Als Ursachen fand sich bei einem Patienten eine Dissektion der linken A. carotis interna, bei dem anderen Patienten wurden rezidivierende periinterventionelle Gefäßspasmen ursächlich vermutet. Bei beiden Patienten entwickelte sich in der Folge eine einseitige Hemiparese. Ein Patient verstarb nach interventioneller Behandlung. Bei diesem Patienten kam es neben einer Subarachnoidealblutung zu intrazerebralen Blutungen in die Stammganglien, so dass die weitere Prognose als infaust eingeschätzt, weitere neurochirurgische Optionen ausgeschlossen wurden und das Kind in der Folge verstarb. Insgesamt 3 Kinder wurden, aufgrund der bereits bei Geburt vorliegenden schweren Hirnschädigungen, keiner interventionellen Therapie unterzogen. Es wurde ein palliatives Behandlungsschema durchgeführt.

Drei Kinder wurden in Spezialkliniken zur weiteren Diagnostik und Therapie verlegt, ohne dass die weitere Therapie bekannt wurde. Zwei Kinder zeigten postnatal keine Beschwerden, so dass zunächst von weiterer Diagnostik und Therapie abgesehen wurde und Vorstellungintervalle von bis zu 6 Monaten vereinbart wurde. Ein Neugeborenes verstarb unmittelbar vor der geplanten neuroradiologischen Intervention.

Fazit:

Die Inzidenz liegt bei mindestens 1:48.000 bezogen auf die Geburtenrate. Möglicherweise kann der insgesamt geringen Fallzahl eine deutliche höhere Dunkelziffer durch nicht erkannte Diagnosen oder Schwangerschaftsabbrüche gegenüberstehen. Es findet sich ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts (2,75:1).

Fast alle perinatal diagnostizierten Patienten zeigten die erwartete kardiale Symptomatik mit deutlicher Volumenbelastung bis hin zur Rechtsherzinsuffizienz, zum Teil mit begleitender pulmonaler Hypertonie. Eine unklare Herzinsuffizienz im Neonatalalter sollte daher differentialdiagnostisch die Vena Galeni-Malformation berücksichtigt werden. Bei den Patienten außerhalb der Perinatalzeit fand sich präinterventionell ausschließlich eine zerebrale Symptomatik.

In 2/3 der Fälle wurde die Erstdiagnose der VGM in der Perinatalzeit festgestellt. Die Ultraschalluntersuchung wies den Weg zur Diagnose. Bei den älteren Patienten war die MRT-Untersuchung zur Diagnose führend. Die MRT-Untersuchung diente in der Regel

der Absicherung der Diagnose, der weiteren Abschätzung begleitender intrazerebraler Läsionen sowie der Einteilung in die bekannten Typen.

Bei mindestens 2/3 aller Patienten wurde nach Diagnosestellung eine interventionelle Therapie durchgeführt. Trotz der geringen Letalität (11 postinterventioneller Todesfall) ist die Komplikationsrate der interventionellen Therapie nicht gering. Da häufig im Laufe des Lebens mehrere Interventionen notwendig, die in dieser Studie nicht erfasst werden konnten, kann das neurologische Langzeit-Outcome nicht sicher beurteilt werden.

Literatur:

1. Lasjaunias, Pierre L.; Chng, Soke M.; Sachet, Marina; Alvarez, Hortensia; Rodesch, Georges; Garcia-Monaco, Ricardo: The Management of Vein of Galen Aneurysmal Malformations. *Neurosurgery* 2006; 59 (5):184-194.
2. A.Berenstein et al: Vein of Galen malformations in neonates: new management paradigms for improving outcomes: *Neurosurgery* 2012 May;70(5):1207-13.
3. Meila D, Brassel F: Vein of galen aneurysmal malformation: combined transvenous and transarterial method using a "kissing microcatheter technique". *Neuroradiology* 2012 Jan;54(1):51-9.
4. L. Chevret, P. Lasjaunias: Severe cardiac failure in newborns with VGAM. *Intensive Care Med* 2002; 28:1126-30.
5. B. Deloison, L.J.Salomon: Hidden mortality of prenatally diagnosed vein of Galen aneurysmal malformation: retrospective study and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 652-8.

Studienleitung:

Francisco Brevis Nuñez, Klinikum Duisburg, Kinder- und Jugendmedizin, Zu den Rehwiesen 9, 47055 Duisburg
(francisco.brevis@sana.de)

PD Dr. med. Christian Dohna-Schwake, Universitätskinderklinik Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen

Schwere kombinierte Immundefekte in Deutschland (1.1.2014 - 31.12.2015)

Schwere kombinierte Immundefekte (severe combined immunodeficiency, SCID) sind angeborene Störungen des Immunsystems. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von genetischen Störungen bei denen eine schwere Störung der T-Zell- und konsekutiv auch der B-Zell-Immunität vorliegt. Klinisch zeigen sich Symptome fast immer im Säuglingsalter als rezidivierende schwere Infektionen, Gedeihstörung und massive Durchfälle. Unbehandelt sterben fast alle Patienten im frühen Kindesalter. Die antibiotische Prophylaxe und Therapie können die Lebenserwartung zwar verlängern, eine Heilung ist aber nur durch die hämatopoetische Stammzelltransplantation möglich. Voraussetzung für ein gutes Outcome ist eine frühe Transplantation. Daher ist die Früherkennung einer der wichtigsten Faktoren für das Outcome bei SCID. Durch den sogenannte TREC Assay (T-cell recombinant excision circles) kann ein Neugeborenen-Screening auf SCID durchgeführt werden. Dieses Screening ist bereits seit dem Jahr 2009 in einigen Staaten der USA implementiert. In Deutschland befinden sich Pilotstudien in der Planung.

Es gibt keine systematischen Daten über die Inzidenz von SCID in Deutschland. Es ist unbekannt, wie alt Patienten mit SCID bei Diagnosestellung sind und wie viele noch vor und während der Stammzelltransplantation versterben. Bei Nachweis von auffälligen Befunden im Screening und/oder genetischen Veränderungen ist unklar, wie deren klinische Relevanz einzuordnen ist. Solche Daten werden ein wichtiger Teil der wissenschaftlichen Begleitforschung und Teil der Rationale für oder gegen ein generelles Neugeborenen-Screening auf SCID sein.

Ziele und Fragestellung:

Ziel der Studie ist die Ermittlung der Häufigkeit von SCID in Deutschland zur Beantwortung folgenden Fragen:

- Wie viele klinisch manifeste SCID-Fälle gibt es in Deutschland?
- Wie sind Alter bei Diagnosestellung, Geschlecht, Konsanguinität der Eltern, klinische Manifestation und Verlauf der Erkrankung, Zeit bis zur Transplantation bzw. Enzymtherapie?
- Wie viele klinisch bedeutsame SCID-Fälle zeigen keinen pathologischen Befund im TREC Assay?

Falldefinition (Punkt 1, 2 und 3 müssen erfüllt sein):

1. Opportunistischen und/oder schweren, nicht ausheilenden, ggf. letalen Infektion oder SCID charakteristischen, assoziierten Klinik mit mindestens einem der folgenden Punkte a-e zutreffend:
 - a) Gedeihstörung (meist aufgrund massiver Durchfälle)
 - b) Thymus oder lymphatisches Gewebe fehlen
 - c) Immundysregulation
 - d) Spender gegen Empfänger Reaktion (GVH) durch mütterliche T-Zellen

e) Nicht-immunologische Manifestationen

2. Nachweis einer gestörten T- (und B-)Zell-Immunität oder Nachweis mütterlicher T-Zellen
3. Ausschluss sekundärer Immundefekt, z.B. HIV-Infektion

Die Studiendauer betrug zwei Jahre mit Beginn im Januar 2014.

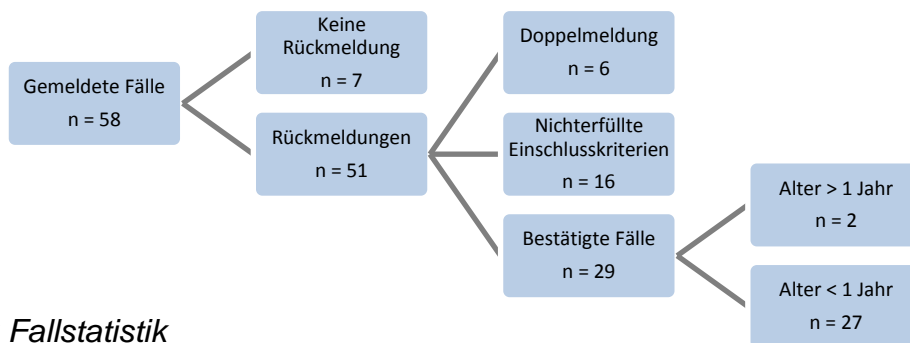


Abb. 1.: Fallstatistik

Ergebnisse:

Die Inzidenz von SCID in Deutschland bei Kindern mit einem Alter unter 1 Jahr ist ca. 1,9/100.000 / Jahr (basierend auf 716.419 Kinder <1 Jahr in Deutschland am 31.12.2014, Statistisches Bundesamt, Online Datenabfrage 04.04.2016). Das Alter bei Diagnose lag bei allen Meldungen zwischen 1–77 Monate, der Median war 3 Monate, das Durchschnittsalter betrug 7 Monate. Es gab 15 männliche und 14 weibliche Patienten. 11 Patienten hatten konsanguine Eltern.

Klinische Manifestation (Kohorte n=29, Mehrfachauswahl möglich):

Gedeihstörung: n=12, Fehlen von Thymus/lymphatischem Gewebe: n=8, Immundysregulation: n=8, Hautveränderungen: n=6, GVH: n=1, Andere: n=2 (Lymphom, Enzephalopathie), keine Angabe: n=5

Tabelle 3: Ausgewählte Laborwerte bei den 27/29 Patienten <1 Jahr

Laborwert	Bereich	Median	Normwertbereich für den Median im 1. Lebensjahr*
Leukozyten	1200-40100/µl	6950/µl	10350-11200/µl
CD3+	0-21236/µl	77/µl	3100-4030/µl
CD4+	0-8421/µl	60/µl	1900-2950/µl
CD8+	0-13144/µl	14/µl	1320-1500/µl
CD19+	0-3086/µl	119/µl	900-1000/µl
Eosinophile	0-12890/µl	238/µ	0-400/µl
IgG	0-1808 mg/dl	465 mg/dl	427-1031 mg/dl
IgA	0-191 mg/dl	0,3 mg/dl	2-50 mg/dl
IgM	0-1820 mg/dl	7,2 mg/dl	11-58 mg/dl

* adaptiert nach „Primäre Immundefekte – Warnzeichen und Algorithmen zur Diagnosefindung“ (UNI-MED Verlag AG, 2010)

Bei 15 Patienten lag eine opportunistische Infektion vor, vorwiegend durch Pneumocystis (n=8) und CMV (n=5).

Eine Mutation in bekannten SCID-verursachenden Genen wurde in 16/29 Patienten gefunden.

Outcome: 22 Patienten wurden in ein immunologisches Zentrum verlegt. 18 Patienten wurden transplantiert. Von den 29 bestätigten Patienten sind 8 Patienten verstorben.

Schlussfolgerung:

Basierend auf die 29 Patienten mit neuer SCID-Diagnose (27 Patienten mit Alter <1 Jahr bei Diagnosestellung) ist die Inzidenz von SCID 1,9/100.000/Jahr in Deutschland bei Kindern <1 Jahr. Die Mortalität ist mit fast 28% der gemeldeten Fälle hoch.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Tim Niehues, Sonu Shai, Dr. med. Ruy Perez-Becker, HELIOS Klinikum Krefeld, Kinder- und Jugendmedizin, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld
(tim.niehues@helios-kliniken.de, sonu.shai@helios-kliniken.de)

Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE) bei Patienten unter 16 Jahre (1.1.2015 – 31.12.2015)

In Deutschland wurde der 7-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, für den es seit 2006 eine allgemeine Impfpfempfehlung der STIKO gibt, Mitte 2009 vom 10-valenten und seit Beginn 2010 vom 13-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff abgelöst. Ein zentrales Ziel dieser Erhebung ist die Frage: Um wie viel hat die Rate der IPD-Erkrankungen in Deutschland durch die PCV-Impfung abgenommen?

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 2015 wurden insgesamt 119 Pneumokokkenfälle im Rahmen von ESPED gemeldet. Hiervon stehen noch für 12 Fälle die Fragebögen aus (Rücklaufquote: 89,9%). Bei den verbleibenden 107 Fällen gab es 15 Falsch- und 7 Doppelmeldungen. Für die Auswertung standen somit 85 Fälle zur Verfügung (Stand 29.4.2016).

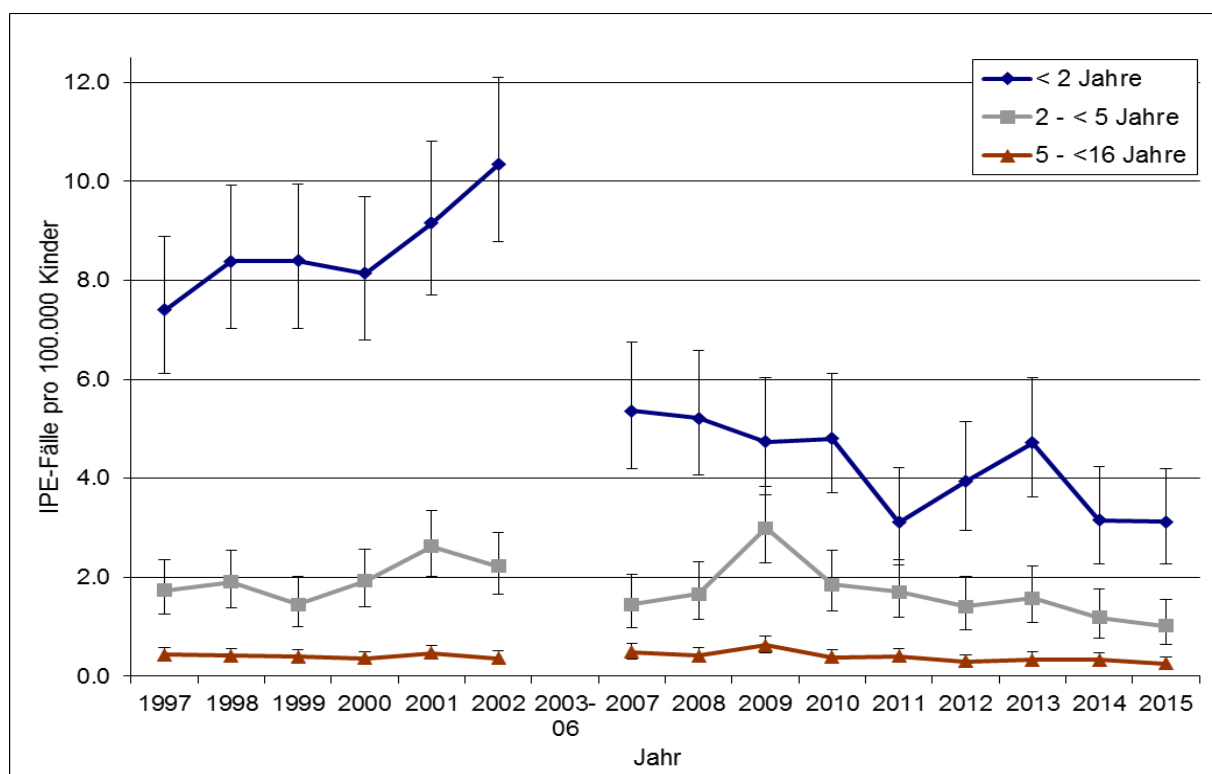


Abbildung 2: Altersspezifische Melderaten (pro 100.000 Kinder) für IPE in Deutschland mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall

Bei den <5 Jährigen konnte im Vergleich zum Vorjahr keine Veränderung verzeichnet werden. (2014: N_{<2-Jährigen}: 43, N_{2-4-Jährigen}: 24; 2015: N_{<2-Jährigen}: 44, N_{2-4-Jährigen}: 21). Bei den 5-15-Jährigen konnte gegenüber den Vorjahren eine leichte Abnahme beobachtet werden (2014: N_{5-15-Jährigen}: 26; 2015: N_{5-15-Jährigen}: 20).

Serotypenverteilung:

Während 2007 zum Zeitpunkt der Impfung mit PCV-7-Impfstoff noch 80% aller Fälle bei Kindern <16 Jahre durch Serotypen im PCV-13 verursacht wurden, verursachten diese Serotypen in 2014 nur noch 30% der Fälle. Der Anteil der nicht PCV-13-Serotypen nahm im gleichen Zeitraum von 20% auf 70% zu. In 2015 war keine weitere Abnahme des Anteils der PCV13-Serotypen zu erkennen.

Diagnosen und Todesfälle:

Acht Kinder verstarben 2015 an IPD. Von diesen 8 Fällen waren 2 nicht geimpft (Erkrankung an Serotyp 19A und Serotyp unbekannt), einer hatte nur PCV7 erhalten (Erkrankung an Serotyp 7F) und fünf waren mit PCV13 geimpft: von den fünf geimpften Fällen war ein Kind an einem Serotyp erkrankt, der in PCV13 enthalten war (Serotyp 6A; eine Impfung im Alter von 50 Monaten, Erkrankung mit 51 Monaten). Bei 2 Kindern war der Serotyp, der der Erkrankung zugrunde lag, nicht bekannt, bei 2 Kindern war der Serotyp nicht in PCV13 enthalten.

Schlussfolgerungen:

Gegenüber den Jahren vor der Einführung der PCV-Impfstoffe hat die IPD-Inzidenz um etwa 60% abgenommen. Gegenüber dem Vorjahr ließ sich keine eindeutige Veränderung bezüglich Inzidenz und Serotypenverteilung erkennen.

Trotz dieser erfreulichen Abnahme der Inzidenz von IPD im Kindesalter bleibt noch einiges zu tun. Eine wesentliche weitere Abnahme der IPE-Erkrankungsrate bei Kindern könnte durch noch höhere Impfraten, zeitgerechte Impfung und Einführung noch höher valenter PCV-Impfstoffe erreicht werden.

Studienleitung:

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

Neu diagnostizierte Harnstoffzyklusdefekte bei Patienten unter 16 Jahre (1.7.2012 - 31.6.2015)

Der Harnstoffzyklus ist für die Entgiftung von Ammoniak zu Harnstoff verantwortlich. Er besteht aus sechs Enzymen und zwei Transportern. Ein weiteres Enzym produziert ein Substrat für die Carbamylphosphatsynthese. Patienten mit angeborenem Harnstoffzyklusdefekt können sich bereits in der Neonatalzeit mit hyperammonämischer Encephalopathie 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.

Für Deutschland lagen bisher keine zuverlässigen epidemiologischen Daten vor. Ziel dieser Studie ist, 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 Neugeborenenenscreening eine Harnstoffwechselstörung nachgewiesen wurde.

Vorläufige Ergebnisse für Deutschland:

Vom 1.7.2012 bis zum 31.6.2015 wurden aus Kinderkliniken (Quelle 1) 52 Fälle einer neu diagnostizierten Harnstoffzyklusstörung gemeldet. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 98%. Nach Abzug von 7 Falsch- und 10 Doppelmeldungen waren insgesamt 35 Fragebögen auswertbar. Bei den Falschmeldungen hatte sich entweder die initiale Verdachtsdiagnose nicht bestätigt (n=4) oder die Erstdiagnose war bereits vor Studienbeginn erfolgt (n=3). Im selben Zeitraum meldeten die Stoffwechsellabore (Quelle 2) insgesamt 27 Fälle. Nach Abzug einer Falschmeldung (Erstdiagnose vor Studienbeginn) und einer Doppelmeldung wurden 25 Fragebögen ausgewertet. Insgesamt erhielten wir damit aus beiden Quellen 60 auswertbare Fragebögen. 21 Patienten wurden über beide Quellen gemeldet. Somit konnten in einem Zeitraum von 36

Monaten insgesamt 39 *Patienten* aus Deutschland mit neu diagnostiziertem Harnstoffzyklusdefekt in die Studie eingeschlossen werden. Die Geschlechterverteilung betrug 26:13 (m:w).

Bei 29 Patienten (74%) wurde die Diagnose bereits in der Neonatalperiode gestellt. 11/29 neonatal erkrankten Patienten waren männlich und wiesen einen Ornithin-transcarbamylase (OTC)-Mangel auf.

6 Patienten zeigten eine spätmanifeste Verlaufsform, mit Auftreten erster Symptome nach der Neugeborenenphase. 5 dieser Patienten hatten einen OTC-Mangel, ein weiterer Patient ein Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie (HHH)-Syndrom. In der Gruppe spätmanifesten Patienten erfolgte die Diagnosestellung zwischen dem 10. Lebensmonat und dem 16. Lebensjahr. Von 4 Patienten liegen keine Altersangaben vor, da sie ausschließlich über den Laborfragebogen erfasst wurden. Die Diagnosen wurden biochemisch und durch eine genetische Untersuchung gestellt. In keinem Fall wurde eine enzymatische Analyse zur Konfirmation durchgeführt. 10 Patienten wurden durch Zusatzuntersuchungen zum erweiterten Neugeborenencreenings identifiziert. Bis auf einem Fall waren diese Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung asymptomatisch.

(Bemerkung: Harnstoffzyklusstörungen sind laut Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses derzeit keine Zielkrankheiten des Neugeborenencreenings).

Die Symptomatik der spätmanifesten Patienten spiegelte die vorbeschriebene, heterogene klinische Präsentation wider [2]. Bei der am häufigsten diagnostizierten Krankheit, dem OTC-Mangels reichte die klinische Präsentation von Proteinaversion über rezidivierendes Erbrechen, Verhaltensauffälligkeiten bis hin zur hyperammonämischen Encephalopathie und in einem Fall zum akuten Leberversagen.

Diskussion und Schlussfolgerung:

Die aktuellen Meldedaten aus Deutschland führen in einer vorläufigen Berechnung mittels Capture/Recapture-Analyse zu einer Inzidenz von 1:49.832 Neugeborenen. Diese liegt deutlich niedriger als die ursprünglich angenommene von 1:8.000¹, befindet sich jedoch in einer vergleichbaren Größenordnung wie neuere US-amerikanische Daten, die von einer kumulativen Inzidenz von 1:35.000 [1] ausgehen. Des Weiteren gleicht die relative Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen in unserer Erhebung den Daten der o.g. Studie [1]. Die leichte Diskrepanz zwischen den jüngsten US-amerikanischen Daten und unserer Studie erklärt sich vermutlich aus dem Umstand, dass Patienten mit Symptombeginn nach dem 16. Lebensjahr in unserer Studie nicht erfasst wurden.

Aufgrund der geringen Fallzahlen waren die Meldungen starken Schwankungen unterworfen. Durch die Verlängerung um ein Jahr wurden diese abgeschwächt. Zudem wurden durch die Verlängerung ein Patient mit einer besonders seltenen Harnstoffzyklusstörung, einer sogenannten Argininämie, und 4 zusätzliche Patienten mit einer spätmanifesten Verlaufsform erfasst.

Interessanterweise befinden sich in unserer Erhebung deutlich mehr Patienten mit einer neonatalen Verlaufsform als in US-amerikanischen und europäischen Ver-

laufsbeobachtungsstudien [2,3]. Diese Diskrepanz weist auf die Problematik hin, dass neonatal manifeste Patienten aufgrund der unspezifischen klinischen Symptomatik übersehen werden können bzw. aufgrund der frühen Mortalität seltener als Patienten mit einem geringeren klinischen Schweregrad in Verlaufsbeobachtungsstudien eingeschlossener werden.

Da die Symptome einer hyperammonämischen Encephalopathie klinisch nicht von denjenigen einer neonatalen Sepsis zu unterscheiden sind, sollte beim V.a. neonatale Sepsis unbedingt eine Ammoniakbestimmung durchgeführt werden, um eine Hyperammonämie zu einem frühen Zeitpunkt zu erkennen und wirksame therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Interessant ist hierbei die Beobachtung, dass 9 über Zusatzuntersuchungen zum erweiterten Neugeborenencreening identifizierte Neugeborene bereits vor dem Auftreten von klinischen Symptomen diagnostiziert und behandelt werden konnten und im Berichtszeitraum asymptomatisch blieben. Hingegen wiesen die erst nach klinischer Manifestation einer neonatalen hyperammonämischen Encephalopathie diagnostizierten Patienten eine hohe Mortalität und Morbidität auf. Dieses vorläufige Ergebnis lässt vermuten, dass manche Patienten mit angeborenen Harnstoffzyklusstörungen von einer frühen Diagnosestellung profitieren könnten. Eine weiterführende Untersuchung dieser interessanten Beobachtung befindet sich in Vorbereitung.

Literatur:

1. Summar et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013; 113:105-8.
2. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: The initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38:1041-57
3. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: The evolving phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2015; 97:1059-74

Studienleitung:

Univ.-Prof. 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)

Dünndarmvolvulus ohne Malrotation bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g (1.1.2014 – 31.12.2015)

Der Dünndarmvolvulus ohne Malrotation bei Frühgeborenen ist ein seltenes, potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild. Frühe Diagnosestellung und umgehendes chirurgisches Eingreifen sind erforderlich, um langstreckige Darmnekrosen und deren Folgeprobleme zu verhindern.

Ziele dieser Studie waren die Erfassung potentieller Risikofaktoren und möglicher früher spezifischer Warnsymptome.

Falldefinition:

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1500g, bei denen im Verlauf des postnatalen stationären Aufenthalts ein Dünndarmvolvulus ohne zu Grunde liegende Darm-lageanomalie (Malrotation) diagnostiziert wurde.

Deskriptive Daten werden als Median und Spannweite dargestellt.

Ergebnisse:

Im Erhebungszeitraum wurden 36 Fälle gemeldet. Von diesen 36 gemeldeten Fällen erhielten wir 29 detailliert beantwortete Fragebögen zurück. Bei 26 dieser 29 Fälle, zu denen detaillierte Informationen vorliegen, bestätigte sich die Diagnose eines Dünndarmvolvulus ohne Malrotation.

Unter den Annahmen einer vollständigen Meldung und einer Geburtenrate von ca. 7000 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g pro Jahr in Deutschland ergibt sich für den Dünndarmvolvulus ohne Malrotation eine Inzidenz von etwa 2,2/1.000 Frühgeborene <1500g (95% Konfidenzintervall 1,4-3,0/1.000).

Das Gestationsalter der Frühgeborenen betrug 26,0 (23,2-32,1) Wochen bei Geburt. Das Geburtsgewicht lag bei 745 g (450-1480g). 14/26 der betroffenen Frühgeborenen waren Mädchen. Das Lebensalter bei Manifestation betrug 27 (präinatale Manifestation-149) Tage, dies entspricht einem postmenstruellen Alter bei Manifestation von 31,4 (26,0-46,4) Wochen.

Bei 2 Kindern war im pränatalen Ultraschall eine Erweiterung von Darmschlingen als Hinweis auf eine bereits pränatal bestehende Darmpathologie gesehen worden. Eines dieser Kinder wurde bei pränatalem Verdacht auf einen Volvulus bereits am 1. Lebenstag operiert. Das andere Kind wurde am 13. Lebenstag operiert.

Bei 6/26 Kindern gab es neben dem Volvulus weitere anatomische Auffälligkeiten (Ovarialzysten, fehlende Darmfixierung, Darmstenose bei Mekoniumpfropfsyndrom). Bei einem Frühgeborenen trat der Volvulus nach 2 vorangegangenen abdominalen Operationen auf.

6/26 Frühgeborene waren in den Tagen vor dem Ereignis über einen endotrachealen Tubus beatmet, 14/26 Frühgeborene mittels nasalem CPAP versorgt und 2/26 an der Highflow-Nasenbrille atemunterstützt worden. 3/26 waren spontan atmend. Nasale IPPV und nasaler Hochfrequenz-CPAP kam bei keinem der Kinder zur Anwendung. Ein Frühgeborenes mit bereits pränatalem Verdacht auf einen Volvulus wurde direkt postnatal intubiert und noch am selben Tag operiert.

Bei den vorherrschenden Symptomen handelte es sich um unspezifische Zeichen wie abdominelle Distension, akut vermehrte gallige Magenreste, metabolische Azidose und Verfall des Allgemeinzustandes.

Ebenso waren die Auffälligkeiten der bildgebenden Diagnostik unspezifisch, überwiegend zeigte sich sowohl in der Abdomensonographie (bei 12/26) wie auch in der Abdomenübersichtsaufnahme (bei 15/26) eine Distension von Darmschlingen.

Angaben zu Überleben, Kurzdarmsymptomatik und Notwendigkeit einer teilparenteralen Ernährung zum Zeitpunkt der Entlassung lagen für 21/26 Kindern vor. Demnach verstarben 3 von 21 Kindern während des stationären Aufenthalts, bei 12 von 21 Frühgeborenen lag zu keinem Zeitpunkt eine Kurzdarmsymptomatik vor. Bei 9 von 21 Kindern kam es aufgrund der notwendigen Darmresektion zu einem Kurzdarmsyndrom, von diesen konnten mindestens 3 ohne teilparenterale Ernährung nach Hause entlassen werden. Eine bei Entlassung noch durchgeführte teilparenterale Ernährung wurde nur bei 1 Kind explizit angegeben.

Schlussfolgerungen:

Die Inzidenz eines Dünndarmvolvulus ohne Malrotation bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g in den Jahren 2014-2015 in Deutschland betrug 2,2/1.000. 14,2% dieser Frühgeborenen verstarben während des postnatalen stationären Aufenthalts und bei 42,8% der betroffenen Frühgeborenen bestand zumindest vorübergehend ein Kurzdarmsyndrom.

Die Ätiologie bleibt bislang weiterhin unklar, möglicherweise spielt eine Behinderung der Darmpassage (z.B. durch ein Mekoniumpfropfsyndrom oder anatomische Auffälligkeiten) bei einigen Kindern eine Rolle. Zudem konnten wir keine potentiellen Risikofaktoren und spezifische Warnsymptome identifizieren, die eine frühzeitige Diagnosestellung erleichtern könnten.

Studienleitung:

Dr. med. Yasemin Yarkin, Dr. med. Christoph Maas, Prof. Dr. med. Axel Franz, Prof. Dr. med. Christian Poets, Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
(yasemin.yarkin@med.uni-tuebingen.de)

Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (1.7.2014 – 30.6.2015)

In vielen Ländern wird eine Zunahme der Inzidenz parapneumonischer Pleuraergüsse und Pleuraempyeme (PPE/PE) im Kindesalter beobachtet [1,2,3]. Bislang gibt es keine systematischen Daten zur Inzidenz von PPE/PE in Deutschland; diese sind insbesondere auch im Hinblick auf die Auswirkungen der Pneumokokken-Konjugatimpfung in Deutschland.

Studienziele und Methode:

- Erfassung von Erregern, Risikofaktoren und Management für PPE/PE
- 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 unter 18 Jahren mit parapneumonischem Pleuraerguss oder -empyem, welcher/s >7 Tage persistiert oder mit Pleuradrainage behandelt wird.

Zwischenauswertung/Ergebnisse:

Zwischen 1.7.2014 und 30.6.2015 (5. Studienjahr) wurden 241 Kinder mit PPE/PE gemeldet (2010/2011: n=270; 2011/2012: n=283; 2012/2013: n=314; 2013/2014: n=239); 165/241 (69%) Kinder mit PPE/PE und gültigen Einschlusskriterien konnten in die Auswertung einbezogen werden. Das Medianalter lag bei 4 Jahren (IQR 2-10), 94 (57%) waren männlich. Der Erguss persistierte im Median 15 Tage (IQR 10-23), die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei 19 Tagen (IQR 13-27). 60 (36%) Kinder mit PPE/PE hatten eine oder mehrere chronische Grunderkrankungen. Eine Erregerdiagnostik aus Blut und/oder Pleurapunktat mittels Kultur und/oder PCR wurde bei 149 von 165 (90%) Kindern mit PPE/PE durchgeführt, bei 52 von 149 (35%) Kindern konnte mindestens ein Erreger identifiziert werden (Tab. 4). Insgesamt konnte in den Studienjahren 2010 bis 2015 bei 316 Kindern ein Erreger nachgewiesen werden. Im fünften Studienjahr 2014/2015 war *Streptococcus pneumoniae* weiterhin der häufigste nachgewiesene Erreger bei 22 (42%) von 52 PPE/PE-Kindern mit positivem Erregernachweis (Tab. 4). Bei 9 Kindern mit *S.pneumoniae* PPE/PE konnte ein Serotyp identifiziert werden: (Serotyp 1 (n=1), Serotyp 3 (n=7), Serotyp 9V (n=1)).

Tabelle 4: Verteilung der häufigsten Erreger bei 316 Kindern mit PPE/PE und positivem Erregernachweis über 5 Studienjahre (10/2010 – 06/2015)

Studienjahr	Alle Erreger n (%)	<i>S. pneumoniae</i> n (%)	<i>S. pyogenes</i> n (%)	Andere Erreger n (%)
1 (2010/11)	62 (100)	41 (66%)	6 (10%)	15 (24%)
2 (2011/12)	64 (100)	40 (61%)	7 (11%)	17 (27%)
3 (2012/13)	84 (100)	36 (43%)	19 (23%)	29 (34%)
4 (2013/14)	54 (100)	16 (30%)	11 (20%)	27 (50%)
5 (2014/15)	52 (100)	22 (42%)	8 (16%)	22 (42%)
Gesamt	316 (100)	155 (49%)	51 (16%)	110 (35%)

Im 5. Studienjahr (2014/2015) wurden 163 Kinder (99% von 165) für eine Dauer von 16 Tagen (Median) parenteral mit Antibiotika behandelt. 32 (19%) Kinder mit PPE/PE erhielten keine weiteren Behandlungsmaßnahmen; bei 133 (81%) Kindern mit PPE/PE wurde der Pleuraraum eröffnet (Pleurapunktion und/oder Drainage). Zusätzlich erhielten 45 (27% von 165) Kinder mit PPE/PE eine zusätzliche chirurgische Intervention wie z.B. VATS und/oder Thorakotomie. Insgesamt traten bei 59 (36% von 165) Kindern mit PPE/PE Komplikationen auf, am häufigsten waren es pulmonale (n=35; 59% von 59), infektiöse (n=28; 48% von 59) und pleurale Komplikationen (n=11; 19% von 59).

Bei 32 (19%) von 165 Kindern mit PPE/PE wurden mögliche (n=29; 16% von 165) und gesicherte Spätfolgen (n=3; 2% von 165) berichtet, hauptsächlich pleurale und pulmonale Beeinträchtigungen (bei 29 Kindern). Im fünften Studienjahr kam es bei 165 Kindern mit PPE/PE zu 2 (1%) Todesfällen bei 2 Patienten mit schweren neurologischen Grunderkrankungen.

Schlussfolgerung:

Im fünften Studienjahr (07/2014 bis 06/2015) wurden 241 Kinder mit PPE/PE gemeldet. In den vorhergehenden Studienjahren wurden mit 271 Kindern mit PPE/PE durchschnittlich deutlich mehr Fälle pro Jahr gemeldet. Bezüglich der eingeschlossenen Fälle konnte vom ersten Studienjahr (1,62 Fälle pro 100.000 Kinder mit PPE/PE) bis zum fünften Studienjahr (1,26 Fälle pro 100.000 Kinder mit PPE/PE) eine rückläufige Inzidenz beobachtet werden.

Streptococcus pneumoniae ist weiterhin der häufigste nachgewiesene Erreger von PPE/PE, allerdings wurde er im Vergleich zu den ersten drei Studienjahren deutlich seltener nachgewiesen. Alle im Studienjahr 2014/2015 identifizierten Pneumokokken-Serotypen (Serotyp 1,3 und 9V) sind theoretisch durch den 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff erfasst. Bei 3 von 6 Kindern mit Serotyp 3-Nachweis ist ein Impfversagen möglich, da die Kinder regelgerecht mit PCV-13 geimpft waren und kein Immundefekt bzw. Immunsuppression vorlag. Inwieweit eine weitere Reduktion der PPE/PE durch die erweiterte Erfassung von Pneumokokken-

Serotypen durch den seit 2009 überwiegend verwendeten PCV-13- Impfstoff gelingt, kann erst in den nächsten Jahren beantwortet werden.

Das therapeutische Management von PPE/PE im Kindesalter ist in Deutschland ausgesprochen heterogen. Die Heterogenität im Management bei Pleuraempyemen in Deutschland weist auf die begrenzte Datenlage im Kindesalter und die Notwendigkeit einer verbindlichen Leitlinie zum Management von PPE/PE bei Kindern hin. Eine weitere Surveillance von PPE/PE ist dringend erforderlich, um den weiteren Rückgang der Inzidenz von Pleuraempyemen bei Kindern in Deutschland zu bestätigen, und das Auftreten neuer Erreger bzw. einen Erregershift rechtzeitig zu erfassen.

Literatur:

1. Sakran W, Ababseh Zel D, Miron D, Koren A. Thoracic empyema in children: clinical presentation, microbiology analysis and therapeutic options. *J. Infect. Chemother.* 2014;20(4):262–5.
2. Strachan RE, Snelling TL, Jaffé A. Increased paediatric hospitalizations for empyema in Australia after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Bull. World Health Organ.* 2013;91(3):167–173.
3. Grisaru-Soen G, Eisenstadt M, Paret G, et al. Pediatric parapneumonic empyema: risk factors, clinical characteristics, microbiology, and management. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29(4):425–9.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Johannes G. Liese, MSc, Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg

(Liese_J@ukw.de)

Prof. Dr. med. Markus A. Rose, Rumpfenheimer Schlossgasse 13a, 63075 Offenbach

Invasive Infektionen durch multiresistente Erreger (MRE) bei Kindern und Jugendlichen (1.1.2015 – 30.12.2015)

Bei Routineabstrichen werden gelegentlich multiresistente bakterielle Infektionserreger (MRE) nachgewiesen. Dies sind Erreger, die mindestens gegen zwei der Antibiotika resistent sind, die als bakterizide Standardtherapie von Infektionen durch die jeweilige Bakterienspezies vorgesehen sind. Die wichtigsten MRE sind:

- Methicillin-resistente *S.aureus*, sowohl im Krankenhaus erworbene (hospital acquired) haMRSA als auch ambulant erworbene (community-acquired) caMRSA
- Vancomycin (bzw. Glycopeptid-) resistente Enterokokken (VRE);
- Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) meist aus der Enterobacteriaceae-Familie (z.B. *E.coli*, *Klebsiella* spp.) oder auch sogenannte Non-Fermenter (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*).

Die Häufigkeit invasiver Erkrankungen durch MRE bei stationär behandelten Kindern wird in dieser Erhebung erfasst. Systemische Infektionen durch MRE sind nach heutigem Kenntnisstand häufig mit einem schlechteren Therapieansprechen, einer verlängerten Liegedauer, höheren Behandlungskosten und möglicherweise auch mit einer erhöhten Letalität assoziiert.

MRE sind typische Erreger nosokomialer oder Gesundheitssystem-assoziiertes Infektionen bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren.

Fragestellungen der Studie sind:

1. Schätzung der Inzidenz invasiver Infektionen durch MRE.
2. Erfassung der Erregerverteilung (z.B. nach Altersgruppen, Erkrankungen)
3. Erfassung des Schweregrades der Erkrankungen (z.B. Hospitalisierungsdauer, Notwendigkeit intensivmedizinischer Behandlung, Komplikationen und Letalität)
4. Erfassung der prädisponierenden Risikofaktoren
5. Erfassung der Häufigkeit invasiver MRE-Infektionen bei gescreenten und bei bislang nicht auf MRE gescreenten Kindern

Falldefinition der Studie lautet:

Diagnose einer invasiven Infektion (Blutstrominfektion, ZNS-Infektion, Beatmungspneumonie, Knochen- und Weichteilinfektion) mittels Nachweises von multiresistenten Erregern aus spezifischem Material (Blutkultur, Liquor, Trachealsekret, BAL, Punktat oder Gewebe) bei hospitalisierten Kindern unter 18 Jahre.

Tabelle 5

Nachweis einer invasiven Infektion	Diagnose
Blutkultur	Blutstrominfektion
Liquor	ZNS-Infektion
Trachealsekret, BAL	Beatmungspneumonie
Punktat, Gewebe	Knochen- und Weichteilinfektion

Bisherige Ergebnisse:

Im Zeitraum vom 1.9.2014 bis 15.4.2015 wurden 87 Nachweise einer invasiven Infektion durch MRE gemeldet, 74 Fragebögen (85,1% Rücklaufquote) wurden bislang für diesen Zeitraum an das Studienzentrum zurückgeschickt. Nach bisherigen Erkenntnissen war 32-mal die Falldefinition nicht erfüllt und 7 Bögen boten einzelne Lücken in dem Meldebogen auf, die aktuell noch telefonisch nachträglich erfragt werden.

Es wurden bislang 5 Neugeborene, 10 Säuglinge und ansonsten 25 Kinder zwischen 1 und 18 Jahren gemeldet (median 23 Monate). Die Geschlechter waren wie folgt verteilt: 23 Mädchen (56,1%) zu 18 Jungen (43,9%). Der größte Anteil der Kinder stammt aus Deutschland (17/41; 41,4% sowie 2 Kinder aus binationalem Elternhaus) gefolgt von der Türkei (4/41) und Afghanistan (3/41). Insgesamt wurden 13/41 Kinder beatmet, 3/41 Kindern waren Frühgeborene (davon 2 bei Aufnahme Neugeborene). Eine Grunderkrankung lag bei 28/41 Kindern vor, 23/41 Kinder waren bereits in den letzten 6 Monaten hospitalisiert.

Als Erreger wurden folgende Keime nachgewiesen:

MRSA (14/41), *E. coli* 2 MRGN (2/41) *E.coli* 3 MRGN (4/41)^{*1}, *Klebsiella pneumoniae* 2 MRGN (3/41), *Klebsiella pneumoniae* 4 MRGN (3/41), *Pseudomonas aeruginosa* 3 MRGN (2/41)^{*1}, *Acinetobacter baumannii* 2 MRGN (1/41), *Acinetobacter Iwoffii* 4 MRGN (1/41), *Enterobacter cloacae complex* 2 MRGN (2/41), *Enterobacter cloacae complex* 3 MRGN (1/41), *Klebsiella oxytoca* 3 MRGN (1/41), *Serratia marcescens* 2 MRGN (1/41), *Stenotrophomonas maltophilia* (2/41), *Enterococcus faecium* VRE (2/41) (Tab. 6).

Bei 2 Kindern wurden zusätzlich zu MRSA 1-2 weitere Erreger nachgewiesen: *Haemophilus influenzae* (1/41; als Koinfektion mit MRSA), *Salmonella typhimurium* und *Morganella morganii* (1/41; als Koinfektion mit MRSA).

Die meisten Kinder hatten Blutstrominfektionen 23/41 (56,1%), 7/41 Kindern (17,1%) eine Beatmungspneumonie, 20/41 Kindern (48,8%) eine schwere Knochen-/Weichteilinfektion und 3/41 (7,3%) eine ZNS-Infektion. Bei 7/20 Kindern (35%) mit einer Knochen-/Weichteilinfektion konnte auch der gleiche Erreger in der Blutkultur identifiziert werden. Bei 2 Patienten konnte MRSA in der Blutkultur, der BAL und im Knochen-/und Weichteilpunktat identifiziert werden.

Alle Kinder erhielten eine gezielte Antibiotikatherapie zur Behandlung der MRE-Infektion. Nur 9/41 Patienten erhielten bereits initial eine Antibiotikatherapie, die den MRE erfasst.

Im Beobachtungszeitraum sind 2 Patienten verstorben, jedoch nur einer an den Folgen der invasiven Infektion. Es handelte sich dabei um ein Frühgeborenes mit einem Geburtsgewicht <1500g (VLBW infant) mit Erregernachweis im Blut (2 MRGN *E.coli*). Bei der Mutter konnte auch ein 2 MRGN *E.coli* nachgewiesen werden.

Eine Vorbesiedlung mit dem gleichen MRE war bei 16/41 Patienten (39%) anamnestisch bekannt. Bei 31/41 (75,6%) wurde ein Screening auf MRE durchgeführt, wobei

alle Screenings MRSA umfassten, die meisten darüber hinaus MRGN und/oder VRE. Die Eltern waren in 4 Fällen (9,8%) mit dem gleichen MRE kolonisiert (1x MRSA, 1x MRSA + *Haemophilus influenzae*, 1x *E.coli* 2 MRGN, 1x *Enterococcus faecium*).

Tabelle 6: Nachgewiesene Erreger und Häufigkeiten

Erreger	Resistenz Phänotyp	Anzahl (%) (n=41)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin-Resistenz	14 (34,1%)
<i>Escherichia coli</i>	2 MRGN	2 (4,9%)
	3 MRGN	4 (9,8%)* ¹
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	2 MRGN	2 (4,9%)
	3 MRGN	2 (4,9%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 MRGN	1 (2,4%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 MRGN	3 (7,3%)
	4 MRGN	3 (7,3%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 MRGN	1 (2,4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 MRGN	2 (4,9%)* ¹
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	4 MRGN	1 (2,4%)
<i>Citrobacter freundii</i>	3 MRGN	1 (2,4%)
<i>Serratia marcescens</i>	2 MRGN	1 (2,4%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	MRGN	2 (4,9%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	1 (2,4%)* ²
<i>Salmonella typhimurium</i>	-	1 (2,4%)* ³
<i>Morganella morganii</i>	-	1 (2,4%)* ³
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin-Resistenz	2 (4,9%)

*¹ Doppelinfektion mit *E. coli* und *Pseudomonas aeruginosa*

*² Koinfektion mit MRSA

*³ Tripple-Infektion mit MRSA

Bei 24/41 Kindern (58,5%) lagen Risikofaktoren wie das Vorhandensein eines Medical Devices vor wie z.B. ein Tubus, ein ZVK, ein Broviak, eine Magensonde oder eine PEG/PEJ. Bereits 19/41 Kinder (46,3%) wurden in den letzten 3 Monaten mit einem Breitspektrum-Antibiotikum behandelt. 8/41 (19,5%) besaßen schlecht heilende Wunden, 2/41 (4,9%) eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, 2/41 (4,9%) urogenitale Auffälligkeiten und ein Kind (2,4%) eine Brandverletzung. Ein Auslandsaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate lag bei 19/41 Kindern vor (46,3%), ein Krankenhausaufenthalt im Ausland innerhalb der letzten 12 Monate lag bei 12/41 Kindern vor (29,3%).

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Daten ein vielfältiges Erregerspektrum mit zumeist Blutstrominfektionen sowie Knochen-/Weichteilinfektionen. MRSA- und MRGN-Infektion kamen ähnlich häufig vor, eine VRE-Infektion wurde nur 2-mal beobachtet. Es zeigen sich bereits erste Hinweise auf relevante Risikofaktoren wie die Vorbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika innerhalb der letzten 3 Monate vor der

gemeldeten Erkrankung, ein Krankenhausaufenthalt im Ausland innerhalb des letzten Jahres und das Vorhandensein von Medical Devices.

Insgesamt ist die Auswertung aller erhobenen Aspekte teilweise jedoch noch unvollständig, sodass aktuell die Eruiierung der fehlenden Informationen erfolgt.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Tobias Tenenbaum, Pädiatrische Infektiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Mannheim, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Theodor-Kutzer Ufer 1-3, 68167 Mannheim
(Tobias.Tenenbaum@umm.de)

ESPED-Publikationen der Jahre 2015 und 2016:

Diabetes mellitus:

- Bächle C, Lange K, Stahl-Pehe A, Castillo K, Holl RW, Giani G, Rosenbauer J. Associations between HbA1c and depressive symptoms in young adults with early-onset type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* (2015) 55, 48-58.
- Baechle C, Lange K, Stahl-Pehe A, Castillo K, Scheuing N, Holl RW, Giani G, Rosenbauer J in cooperation with the German Pediatric Surveillance Unit (ESPED) and the DPV-Science Initiative, supported by the Competence Network Diabetes Mellitus and the German Center for Diabetes Research (DZD) (2015) Symptoms of Eating Disorders and Depression in Emerging Adults with Early-onset, Long-duration Type 1 Diabetes and Their Association with Metabolic Control. *PLoS ONE* 10(6): e0131027. DOI: 10.1371/journal.pone.0131027
- Bendas A, Rothe U, Kiess W, Kapellen T, Stange T, Manuwald U, Salzsieder E, Holl RW, Schoffer O, Stahl-Pehe A, Giani G, Eehalt S, Neu A, Rosenbauer J (2015) Trends in Incidence Rates during 1999-2008 and Prevalence in 2008 in Childhood Type 1 Diabetes Mellitus in Germany – Model-based National Estimates. *PLoS ONE* 10(7): e0132716. DOI: 10.1371/journal.pone.0132716
- Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, Parslow RC, Joner G, Svensson J, Castell C, Bingley PJ, Schoenle E, Jarosz-Chobot P, Urbonaité B, Rothe U, Kržišnik C, Ionescu-Tirgoviste C, Weets I, Kocova M, Stipancic G, Samardzic M, de Beaufort CE, Green A, Soltész G, Dahlquist GG. Seasonal variation in month of diagnosis in children with type 1 diabetes registered in 23 European centers during 1989-2008: little short-term influence of sunshine hours or average temperature. *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 573-80. Doi: 10.1111/pedi.12227
- Bächle C, Stahl-Pehe A, Rosenbauer J (2016). How beneficial to health do children and adolescents with early-onset type 1 diabetes eat after 10 years of diabetes? *Ernahrungs Umschau* 63(03):56-8. DOI: 10.4455/eu.2016.008
- Bächle C, Stahl-Pehe A, Rosenbauer J. Disordered eating and insulin restriction in youths receiving intensified insulin treatment: Results from a nationwide population-based study. *Int J Eat Disord* 2016; 49:191-6.
- Rosenbauer J, Tamayo T, Bächle C, Stahl-Pehe A, Landwehr S, Sugiri D, Krämer U, Maier W, Hermann JM, Holl RW, Rathmann W (2016) Ambient Air Pollution is not associated with early manifestation of type 1 diabetes. *Epidemiology* 26, (Epub ahead of print)
- Tamayo T, Rathmann W, Stahl-Pehe A, Landwehr S, Sugiri D, Krämer U, Hermann J, Holl RW, Rosenbauer J. No adverse effect of outdoor air pollution on HbA1c in children and young adults with type 1 diabetes. *Int J Hyg Environ Health* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.02.002>

Kawasaki-Syndrom:

- Jakob A, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R, von Kries R, Neumann E, Roubinis N, Robert M, Grohmann J, Höhn R, Hufnagel M. Kawasaki disease in Germany – a prospective population-based study adjusted for underreporting. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:129-34.

Invasive Pneumokokken-Infektionen:

- Weinberger R, Falkenhorst G, Bogdan C, van der Linden M, Imöhl M, von Kries R. Incidence of invasive pneumococcal disease in 5-15 year old children with and without comorbidities in Germany after the introduction of PCV13: Implications for vaccinating children with comorbidities. *Vaccine* 33 (2015);6617-21.
- Weinberger R, van der Linden M, Imöhl M, von Kries R. Vaccine effectiveness of PCV13 in a 3+1 vaccination schedule. *Vaccine* 34 (2016);2062-5.

Severe neonatal respiratory failure that requires additional critical care therapy:

- Patry C, Hien S, Demirakca S, Reinhard J, Majorek M, Brade J, Schaible T. Adjunctive therapies for treatment of severe respiratory failure in newborns. *Klin Padiatr* 2015;227:28-32

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.

Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2015

Die ESPED-Datenerhebungen:

Ganzjährig wurden folgende Studien in den Kliniken abgefragt:

- Kindliche und juvenile Myasthenien
- Manifestation eines Diabetes mellitus (Typ 1 und 2)
- Pädiatrische Schlaganfälle / Neonatale Schlaganfälle und Sinusvenenthrombosen
- Vena Galeni-Malformation
- Schwere kombinierte Immundefekte
- Invasive Pneumokokken-Infektionen
- Dünndarmvolvulus ohne Malrotation bei Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht
- Pleuraempyeme/-ergüsse infolge Pneumonie
- Hospitalisierungsbedürftige invasive Infektionen durch multiresistente Erreger

Neu begonnen haben die Erhebungen:

- TSC-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen (ab 1.3.2015)
- Typ 1-Interferonopathien (AGS, SPLENCD, SAVI) (ab 1.7.2015)

Beendet wurden:

- Leigh Syndrom / Leigh-like Syndrom (zum 28.2.2015)
- Angeborene Harnstoffzyklusdefekte (zum 30.6.2015)
- Hospitalisierungsbedürftige Pertussis-Erkrankungen im 1. Lebensjahr (zum 30.6.2015)

Meldekartenstatistik:

Statistik für Kinderkliniken und Kinderchirurgien:

Teilnehmer:

Im Berichtsjahr 2015 wurden 409 ESPED-Ansprechpartner in Kinderkliniken und ausgewählten Kinderchirurgien angeschrieben. Davon beteiligten sich 209 Melder am Onlineverfahren (51%), 200 meldeten per Doppelpostkarte.

Meldekarten:

Insgesamt wurden 4861 monatliche Anfragen an die Klinikmelder gestellt, von denen 4647 beantwortet wurden (Rücklaufrate 96%). Der Meldekarten-Rücklauf bei den Online-Teilnehmern ist 95,6% (Median 94,8%), bei den Postkarten-Meldern 95,6% (Median 98,8%). Abbildung 3 zeigt die regionale Verteilung der Rücklaufzeiten nach Bundesländern (blaue %-Zahlen).

Jede Meldekarte wurde von 367 Klinikern an die ESPED-Geschäftsstelle zurück geschickt im Verhältnis Postkarten- vs. Online-Meldung von 175:192.

Keine einzige der Meldekarten wurde von 9 Ansprechpartnern beantwortet (Postkarte vs. Online 3:6).

Statistik für Sozialpädiatrische Zentren (SPZs):

Teilnehmer:

122 Ärzte aus SPZs beteiligten sich im Jahre 2015 an der Erfassung von Patienten mit neu diagnostizierter Myasthenie, TSC-Erkrankung oder Typ 1-Interferonopathie, 9 (7,4%) per Online-Meldeverfahren und 113 (92,6%) per Doppelpostkarte.

Meldekarten:

1418 monatliche Abfragen wurden an die SPZs versandt, von denen 1274 (89,8%) beantwortet wurden. Von 1314 Postkarten wurden 1176 beantwortet (Rücklauf von 89,5%, Median 98,6%). Von den 104 Emailversendungen wurden 98 Meldekarten ausgefüllt (94,2%, Median 100%). Rücklaufraten nach Bundesländern zeigt Abb. 3 (grüne %-Zahlen).

Jede der Meldekarten wurde von 102 SPZ-Ansprechpartnern zurück geschickt: 8 Online-Melder, 94 Postkarten-Melder. Sechsmal wurde keine einzige Meldekarte beantwortet (5 Postkarten-Melder, 1 Online-Melder).

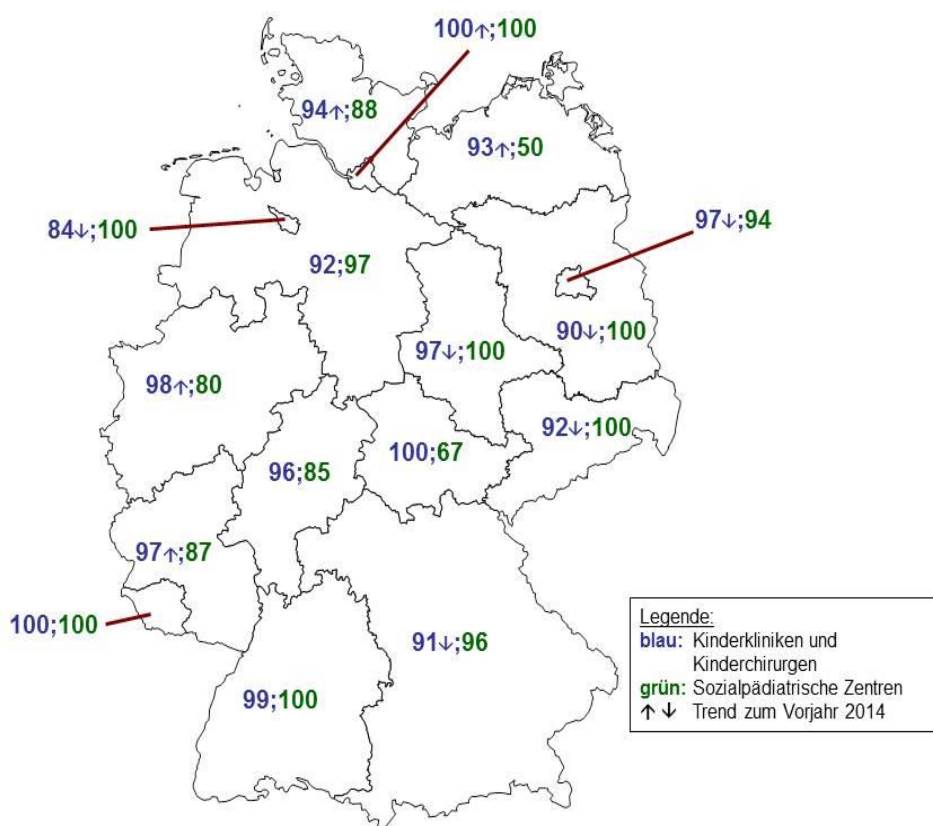


Abbildung 3: Regionale Verteilung der Meldekarten-Rücksendung für 2015 [%]

Fallmeldungen:

Im Berichtsjahr wurden 1936 Fälle von 307 unserer ESPED-Ansprechpartner gemeldet – 1873 aus Kinderkliniken/-Chirurgen und 63 aus den SPZs. Das ist ein Aufwand von 6,3 Fragebögen pro Fallmelder (n=307). Das Spektrum (Abb. 4) reicht bis 37 Meldungen, die aus dem Kinderzentrum Gilead Bielefeld berichtet wurden.

Legt man jeden aktiven ESPED-Teilnehmer (n=531) zugrunde, ergibt sich ein Arbeitsaufwand von 3,6 Fälle je ESPED-Ansprechpartner im Berichtsjahr.

136 unserer Ansprechpartner hatten keinen einzigen Patienten zu berichten: 132 der Pädiater incl. Kinderchirurgen und 88 aus den SPZs.

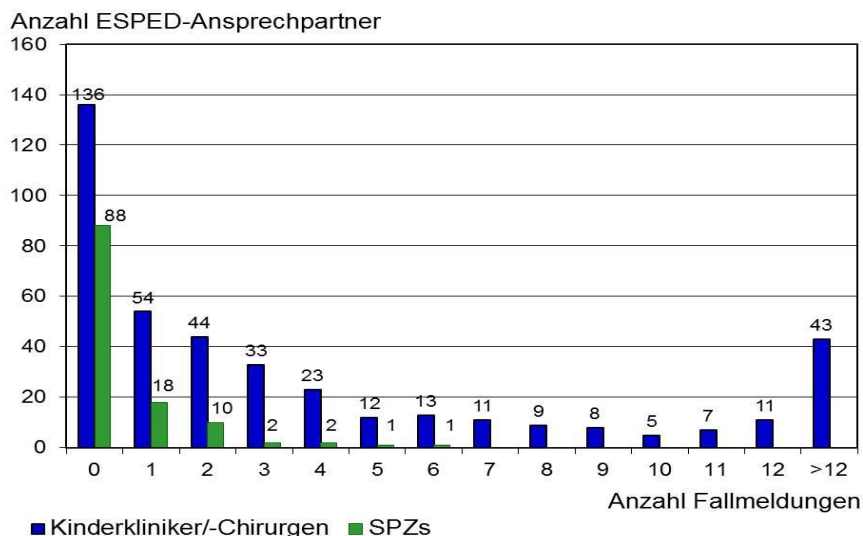


Abbildung 4: Meldeaufwand im Jahr 2015

Rücklauf der ausführlichen Fragebögen:

Der Fragebogen-Rücklauf variierte zwischen 84% und 100% (2014: 78-100%), der Median beträgt 92% (2014: 90,5%; Abb. 5).

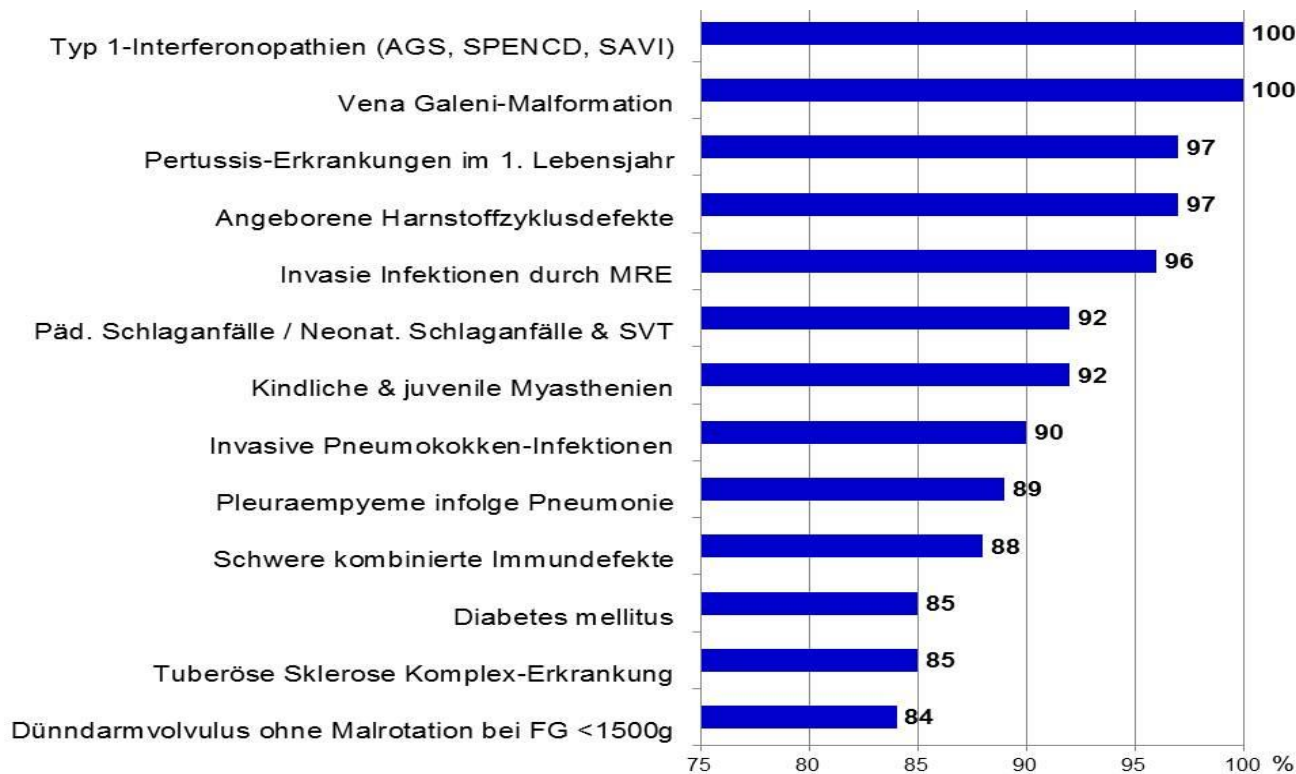


Abbildung 5: Rücklauf der 2015-er Fragebögen [%] (Stand: 23.5.2016)



**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
112. Jahrestagung der DGKJ
vom 14. - 17. September 2016 in Hamburg**

Sie finden uns 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
Universitätsklinikum Düsseldorf

Hausadresse: Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
Postanschrift: Postfach 10 22 44, 40013 Düsseldorf

Telefon: 089/55 27 34-140
Fax: 089/55 27 34-139
Email: ruediger.kries@med.uni-muenchen.de

Telefon: 0211/81-16263
Fax: 0211/81-16262
Email: beate.heinrich@med.uni-duesseldorf.de

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