



April 2005
Jahrgang 4, Ausgabe 1

In dieser Ausgabe

- 1 Komplikationen von Varizellen Zoster-Virus-Infektionen und Herpes Zoster bei Kindern und Jugendlichen ≤ 16 Jahren
- 3 ESPED-Statistiken
- 3 Systemische Haemophilus influenzae-Erkrankungen bei Kindern in Deutschland immer seltener, aber überraschende Häufung bei geimpften Fällen in den Niederlanden und England
- 4 Neue ESPED-Publikationen

ESPED

Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

Arbeitsgruppe der Kinderklinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Postfach 10 22 44
40013 Düsseldorf

Kontakt: Beate Heinrich (Koordinatorin)

Tel: 0211/81-16263
Fax: 0211/81-16262
Email: heinrich@med.uni-duesseldorf.de
Internet: www.esped.uni-duesseldorf.de

ESPED - Newsletter

Komplikationen von Varizellen Zoster-Virus-Infektionen und Herpes Zoster bei Kindern und Jugendlichen ≤ 16 Jahren – eine Zwischenauswertung

Johannes Liese, Veit Grote

Die ESPED-Varizellen-Studie hatte zum Ziel, eine genaue Schätzung der Häufigkeit und das Spektrum von Varizellenkomplikationen vor der Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung zu erheben. Von Januar 2003 bis Dezember 2004 haben Sie uns Krankenhausaufnahmen von Kindern unter 16 Jahren mit Varizellen und Herpes Zoster gemeldet.

Wir danken Ihnen und Ihren Kolleginnen und Kollegen auf den Stationen ganz herzlich für Ihr freiwilliges Engagement bei der Durchführung dieser Studie. Die wichtigsten Erkenntnisse:

- Varizellen führen häufiger als allgemein angenommen zu Krankenhausaufnahmen.
- Schwere Varizellen-Komplikationen sind jedoch selten.

Insgesamt wurden im Zeitraum 1404 Patienten mit VZV-bedingten Hospitalisationen gemeldet.

- 163 Meldungen wurden als Falsch- oder Doppelmeldungen identifiziert.
- Bis Mitte Februar 2005 lagen von 88% (n=1079) aller Meldungen detaillierte Fragebögen vor.
- Von den 1079 Patienten zeigten 860 (80%) eine Varizellen- und 219 (20%) eine Herpes Zoster-Erkrankung.

Im folgenden berichten wir über die 529 Varizellen- und 147 Herpes Zoster-

Fälle, deren Fragebögen bereits ausgewertet wurden.

- Die 529 Kinder mit Varizellen (VZ) waren im Median 3.3 Jahre (Interquartile range [IQR] 1.4-5.1) alt und zu 55% Jungen.
- Im Median wurden die VZ-Patienten 5 Tage (IQR 3-8) stationär behandelt, in 8% länger als 14 Tage. Das VZ-Exanthem trat im Median 3 Tage (IQR 2-6) vor der Aufnahme auf, bei 6% erst bis zu 6 Tagen nach der Aufnahme.
- 36 (7%) Kinder waren immunsupprimiert, die meisten entweder im Rahmen der Behandlung einer juvenilen rheumatischen Arthritis, einer onkologischen Erkrankung oder eines primären Immundefekts.
- Die häufigsten Symptome waren Fieber (78%), Trink- und Nahrungsverweigerung (52%) sowie neurologische Symptome wie Ataxie (14%), Krampfanfälle (13%) und reduziertes Bewusstsein (11%).
- Neurologische Komplikationen (29%) waren die häufigsten Varizellen-bedingten Komplikationen, gefolgt von infektiösen Hautkomplikationen (23%) und Komplikationen des Gastrointestinaltraktes einschließlich der Dehydratation (15%) (Abb.1).
- Unter den neurologischen Komplikationen waren die Zerebellitis (37%), der Fieberkrampf (30%) und die Meningoenzephalitis (22%) am häufigsten. Es wurden 3 Vaskulitiden mit Hemiparesen gemeldet.

- Schwere systemische Komplikationen (abgesehen von neurologischen, infektiösen Hautkomplikationen und Pneumonien) traten bei 23/529 der Kinder (4%) auf: Sepsis (n=10), Osteomyelitis (4), Purpura fulminans (3), Myositis (2), Leberversagen (1), Retina-Nekrose (2), Lungenembolie und tiefe Beinvenenthrombose (1), Myokardbeteiligung (1), Gelenkblutung (1), Endocarditis (1), ARDS (1).
- Im Jahr 2003 wurden uns 4 VZV-assoziierte Todesfälle gemeldet: (1.) Junge, 6,9 Jahre, foudroyante Strep-A Sepsis; (2.) Mädchen, 5,4 Jahre, Leberversagen, Varizellen-Pneumonie; Leukämie in Remission (3.) Mädchen, 6,7 Jahre, Pneumonie, Multiorganversagen; (4.) Mädchen, 8 Monate, kongenitales Varizellen-Syndrom, intraventrikuläre Blutung.

147 Fälle mit Herpes Zoster (HZ) wurden dokumentiert:

- Sie waren im Median 9.0 Jahre (IQR 4.3-13.0) alt, zu 48% Jungen.
- Stationäre Behandlung: im Median 7 Tage (IQR 5-10)
- Für 61% der Kinder wurde keine Grunderkrankung angegeben, 31% waren immunsupprimiert, 4% hatten eine Neurodermitis und 3% andere chronische Erkrankungen.
- 38% der 147 Kinder hatten eine Neuralgie für die Dauer des Exanths, 16% eine Superinfektion der Haut, 13% einen Zoster ophthalmicus und 9% eine Meningoencephalitis (Abb. 2). Bei 4 Kindern trat ein Zoster oticus mit Facialisparese auf (Ramsay Hunt Syndrom), von denen eines Monate nach Entlassung noch eine Parese hatte.

Unter der Annahme, dass durch ESPED alle Varizellenbedingten Krankenhausaufnahmen erfasst worden sind, ergibt sich eine Inzidenz von 3,6 Krankenhausaufnahmen/100.000 Personenjahre (PJ), und damit eine deutlich höhere Inzidenz als in der ersten ESPED-Erhebung von 1999 mit 0,85/100.000 PJ. Die Vollständigkeit der ESPED-Erfassung wurde mittels einer zweiten unabhängigen Datenquelle aus Praxen in NRW und unter Anwendung der Capture-Recapture-Methode geschätzt. Danach sind in etwa nur 20% aller tatsächlichen VZVbedingten Krankenhausaufnahmen durch ESPED erfasst worden. Die Inzidenzschätzung erhöht sich somit auf 17,4 VZV-Hospitalisierungen/100.000 PJ. Dies entspricht einer Zahl von etwa 2340 VZVbedingten Hospitalisierungen bei Kindern unter 16 Jahren in Deutschland.

Detaillierte Ergebnisse werden gegen Ende 2005 vorliegen. Diese Daten haben insbesondere im Rahmen der kürzlich eingeführten allgemeinen VZV-Impfung eine große Bedeutung, da hierdurch die Aufklärung der Eltern über den Nutzen der Impfung erheblich erleichtert wird. Darüber hinaus ist es jetzt möglich, das Ziel der Impfpflicht, nämlich die Verminderung der Varizellen-Komplikationen, genauer zu definieren und zu überprüfen.

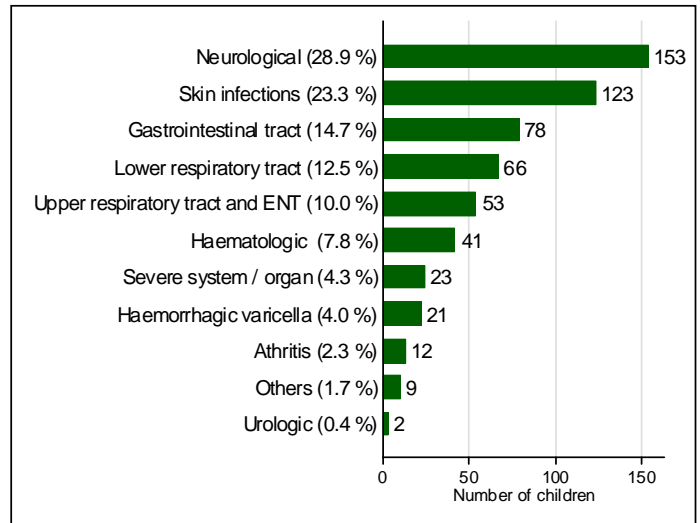


Abbildung 1: Komplikationen bei 340 Kindern mit Varizellen (% aller Kinder in Klammern)

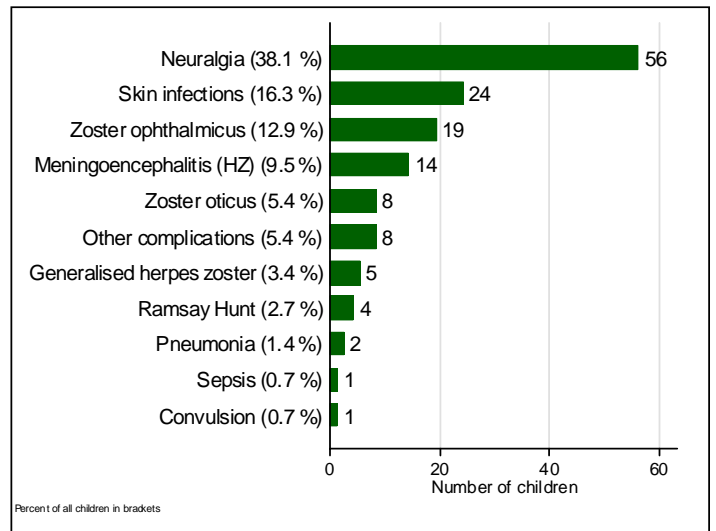


Abbildung 2: Komplikationen bei 147 Kindern mit Herpes Zoster (% aller Kinder in Klammern)

Wir planen die Durchführung einer Surveillance an pädiatrischen Kliniken mittels ICD 10-Abfragen und hoffen weiterhin mit Ihrer Unterstützung rechnen zu dürfen.

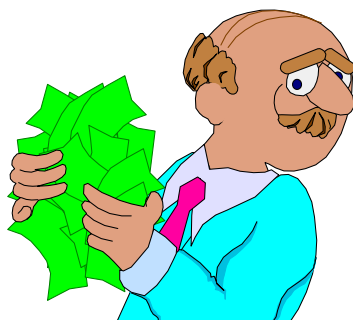
Unser Dank gilt auch den Firmen Sanofi Pasteur MSD und Glaxo Smith Kline, die diese Studie finanziell unterstützt haben.

ESPED-Statistiken (Stand: 31. 3. 2005)

Beate Heinrich

Auswertung 2004

Ausgesandte Karten:	5544
Zurückgehalten:	5406
Kartenrücklauf:	97,5%



Online-Teilnehmer	216 (47,2%)
Online-Rücklauf	98,3%

Postkarten-Teilnehmer	242 (52,8%)
Postkarten-Rücklauf	96,8%

Tab. 1: Meldekartenrücklauf nach Bundesländern [%]

Region	2004	2003
Hessen	100	100
Meckl.-Vorpommern	100	100
Sachsen	100	100
Sachsen-Anhalt	100	99,4
Saarland	100	100
Thüringen	100	100
Brandenburg	99,7	96,4
Baden-Württemberg	98,9	98,3
Bayern	97,7	98,2
Rheinland-Pfalz	97,5	93,4
Niedersachsen	97,3	97,6
Hansestadt Bremen	97,2	100
Berlin	96,4	92,1
Nordrhein-Westfalen	95,9	97,6
Schleswig-Holstein	86,3	86,5
Hansestadt Hamburg	84,9	94,5

Systemische *Haemophilus influenzae*-Erkrankungen bei Kindern in Deutschland immer seltener, aber überraschende Häufung bei geimpften Fällen in den Niederlanden und England

Rüdiger von Kries, Helen Kalies

Dank Ihrer Mitarbeit konnten wir seit Juli 1992 bis jetzt, mit einer Unterbrechung in den Jahren 1996 und 1997, alle in Deutschland aufgetretenen invasiven und hospitalisierten *Haemophilus influenzae*-Erkrankungen bei Kindern dokumentieren. Hierfür vielen Dank!

„Und dann sollte es jetzt ja reichen“ werden Sie sich vielleicht denken. In der Tat ist das Problem systemischer *Haemophilus*-Erkrankungen weitestgehend gelöst: zurzeit treten in Deutschland weniger als 50 invasive *Haemophilus influenzae*-Erkrankungen bei Kindern unter 16 Jahren auf. Dass das Problem aber möglicherweise noch nicht ganz gelöst ist, zeigen uns jüngste Zahlen aus England und den Niederlanden (Ramsey 2003; Rijikers 2003): dort wurden in den Jahren 2002 und 2003 erneut Häufungen von systemischen *Haemophilus influenzae* Typ B (Hib)-Erkrankungen beobachtet. Diese betrafen fast immer geimpfte Kinder. Deshalb ist es wichtig, dass wir in Deutschland die Wirksamkeit der Hib-Impfstoffe weiterhin überprüfen und dokumentieren. Insbesondere gilt es zu belegen, dass die Verwendung von Sechsfach-Impfstoffen nicht mit einem erhöh-

ten Risiko von Hib-Erkrankungen assoziiert ist. Hierbei sind die Meldungen aus den Kliniken von besonderer Bedeutung: nur diese erlauben uns, den klinischen Fall vollständig zu beurteilen. Es ist aber aus verschiedenen Erfassungssystemen bekannt, dass gerade klinische Erfassungssysteme von systemischen Infektionskrankheiten häufig unvollständig sind. Dies resultiert aus der erheblichen Belastung der Ärzte, insbesondere in der Dokumentation.

Andererseits ist aber bei den derzeit niedrigen Fallzahlen in Deutschland jeder einzelne Fall wichtig. Deshalb möchten wir sie bitten, jede systemische *Haemophilus influenzae*-Erkrankung bei Kindern unter 16 Jahren, die in der Klinik beobachtet wird, auch an ESPED zu melden. Der Arbeitsaufwand bei ca. 50 Fällen pro Jahr in Deutschland ist für die einzelne Klinik niedrig. Darüber hinaus sollte der Erreger jeder systemischen *Haemophilus influenzae*-Erkrankung typisiert werden. Dies können Sie kostenfrei im Nationalen Konsiliar-Laboratorium für *Haemophilus influenzae*-Erkrankungen in Mainz (Prof. H.-J. Schmitt) erhalten. Die Versandformulare hierzu erhalten sie auf der ESPED-Website www.esped.uni-duesseldorf.de/downloads.

Im Übrigen wird jeder Kollege, der einen Fall meldet, auf der Publikation auch persönlich erwähnt. Als Beispiel, wie so etwas dann aussieht, hier ein Ausschnitt aus unserer letz-

ten Publikation über die Wirksamkeit von Hib-Impfstoffen in Deutschland (Pediatric Infectious Disease Journal):

Four and One-Half-Year Follow-up of the Effectiveness of Diphtheria-Tetanus Toxoids-Acellular Pertussis/*Haemophilus influenzae* Type b and Diphtheria-Tetanus Toxoids-Acellular Pertussis-Inactivated Poliovirus/*H. influenzae* Type b Combination Vaccines in Germany

Helen Kalies, MSc, MPH,* Thomas Verstraeten, MD,† Veit Grote, MD,‡ Nicole Meyer, MSc, MPH,* Anette Siedler, PhD,§ Heinz-Josef Schmitt, MD,|| Thomas Breuer, MD,† Lawrence H. Moulton, PhD,¶ Rüdiger von Kries, MD,* and the Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland Study Group

14. von Kries R, Heinrich B, Hermann M. Pädiatrische Epidemiologie in Deutschland: Forschungsinstrument ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland). *Monatsschr Kinderheilkd.* 2001;149:1191-1197.

15. Falla TJ, Crook DW, Brophy LN, Maskell D, Kroll JS, Moxon ER. PCR for capsular typing of *Haemophilus influenzae*. *J Clin Microbiol.* 1994; 32:2382-2386.

16. Laubereau B, Hermann M, Schmitt HJ, Weil J, von Kries R. Detection of delayed vaccinations: a new approach to visualize vaccine uptake. *Epidemiol Infect.* 2002;128:185-192.

17. Barlow WE. Robust variance estimation for the case-cohort design. *Biometrics.* 1994;50:1064-1072.

18. Moulton LH, Wolff MC, Brennerman G, Santosham M. Case-cohort analysis of case-coverage studies of vaccine effectiveness. *Am J Epidemiol.* 1995;142:1000-1006.

19. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol.* 2002;51:717-722.

20. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol.* 1993;22:742-746.

21. McVernon J, Andrews N, Slack M, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet.* 2003;361:1521-1523.

22. von Kries R, Böhm O, Windfuhr A. *Haemophilus influenzae* b-vaccination: the urgency for timely vaccination. *Eur J Pediatr.* 1997;156: 282-287.

23. Vidor E, Hoffenbach A, Fletcher MA. *Haemophilus influenzae* type b vaccine: reconstitution of lyophilised PRP-T vaccine with a pertussis-series immunisation schedule, or a change in the primary responses. *Clin Med Res Opin.* 2001;17:197-209.

24. Rijkers GT, Vermeer-de Bondt PE, Spanjaard L, Breukels MA, Sanders EA. Return of *Haemophilus influenzae* type b infections. *Lancet.* 2003; 361:1563-1564.

linik Rosenheim); M. Zant (Cnopf'sche Kinderklinik Nürnberg); U. Hermann, C. Schneider (Kreiskrankenhaus Reutlingen); N. Albers, S. Bertram (Universitätskinderklinik Bonn); H. Giesen, U. Schamberger (Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt); S. Brömme (Universitätskinderklinik Halle-Wittenberg); W. Gründler, E. Raiser, M. Walka (Kreiskrankenhaus Freudenstadt); S. Wild (St. Franziskus-Hospital Ahlen); M. König (Kinderkranke-pital Bonn); P. Emmrich (Krankenhaus München-Schwabing); R. Walch (Helios-Klinikum Erfurt); S. Henning, B. Schmidt (DRK-Kliniken Westend Berlin); S. Haase (Kinderkrankehaus Kiel); S. Eisberg (Klinikum II Minden); S. Singer, A. Klein-franke, B. Behring (Universitätskinderklinik Göttingen); G. Kleinke (Krankenhaus Oranienburg); S. Nowka, S. Stabel (St. Ansgar-Krankenhaus Hörter); L. Biskup (Lukaskrankenhaus Neuss); G. Sierig (Universitätskinderklinik Leipzig); T. Monnheim (St. Josephskrankenhaus Freiburg); F.-K. Gburek (Heidekreis-Klinikum Walsrode); J. Kerstan (Krankenhaus Hildesheim); S. Fürst-Reectenwald (Universitätskinderklinik Erlangen); C. Schneider (Olgahospital Stuttgart); T. Weisbrod (Margaritenhospital Schwäbisch Gmünd); T. Hirsch, K. Nemat (Universitätskinderklinik Dresden); J. Franke (Klinikum Kemp-ten-Oberallgäu); T. Berger, A. Ströhlein (Vestische Kinderklinik Datteln); P. Osswald (Hegau-Klinikum Singen); J. Krämer (Kreiskrankenhaus Bad Hersfeld); A. Kummer-Schwartz (Stadt-krankenhaus Worms); H. Peltner (St. Bernward-Krankenhaus Hildesheim); N. Afsar (Krankenhaus Berlin-Neukölln); F. Snigula (Krankenhaus München-Harlaching); C. Fremerey (St. Elisabeth-Krankenhaus Neuwied); S. Giertz (Klinikum Barmen Wuppertal); K. Rolshoven (Evangelisches Krankenhaus Düssel-)

APPENDIX
Reporting Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland Study Group members: W. John (Kinderk-

Neue ESPED-Publikationen:

- Icks A, Rosenbauer J, Rathmann W, Haastert B, Gandjour A, Giani G. Direct costs of care in Germany for children and adolescents with diabetes in the early course after onset. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17:1551-59
- Kalies H, Verstraeten T, Grote V, Meyer N, Siedler A, Schmitt HJ, Breuer T, Moulton LH, von Kries R. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of Diphtheria-Tetanus Toxoids-Acellular Pertussis/*Haemophilus influenzae* Type b and Diphtheria-Tetanus Toxoids-Acellular Pertussis-Inactivated Poliovirus/*H. influenzae* Type b combination vaccines in Germany. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 944-50
- Kosch A, Kuwertz-Bröking E, Heller C, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Renal venous thrombosis in neonates: Prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood* 2004; 104: 1356-60
- Kosch A, Koch HG, Heinecke A, Kurnik K, Heller C, Nowak-Göttl U., Childhood Thrombophilia Study Group. Increased fasting total homocysteine plasma levels as a risk factor for thromboembolism in children. *Thromb Haemost* 2004; 91:308-14