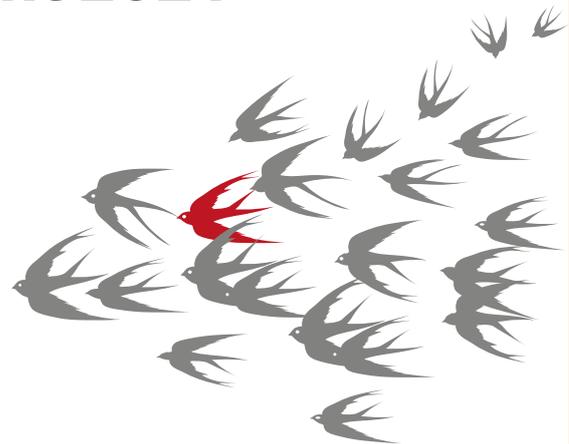




Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

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

Jahresbericht 2021





Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

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

ESPED Jahresbericht 2021

Zusammengestellt von Susanne Blumenkamp, Diana Perera Cutino,
Jennifer Schlecht und Michael S. Urschitz

Mit Beiträgen von R. Berner , H. von Bernuth, N. Bruns, D. Bühl, C. Dohna-Schwake,
S. Dreßen, Daniel Ebrahimi-Fakhari, K. Gründler, B. Heinrich, S. Holzhauer,
F. Kipfmüller, R. von Kries, J. Langer, J. Liese, S. Meyer, H. Müller, U. Mütze,
J. Rosenbauer, C. Silwedel, A. Streng, N. Töpfner, S. Vygen-Bonnet

Im Auftrag des ESPED-Beirats*

* Frau Prof. Dr. U. Felderhoff-Müser (Essen, Vorsitzende), Prof. Dr. R. Berner (Dresden), Prof. Dr. P. Freisinger (Reutlingen), Prof. Dr. H. Hebestreit (Würzburg), Prof. Dr. G.F. Hoffmann (Heidelberg), Prof. Dr. R. von Kries (München), Prof. Dr. E. Mayatepek (Düsseldorf), Prof. Dr. T. Niehues (Krefeld), Priv.-Doz. Dr. O. Wichmann (Berlin)

Dank

Liebe Leserinnen und Leser, liebe ESPED-Melderinnen und Melder, liebe ESPED-Interessierte,

am 01.01.2021 wurde ESPED offiziell nach Mainz übergeben und wird seitdem vom Mainzer Team aktualisiert und digitalisiert. Neben den Herausforderungen, insbesondere in Pandemiezeiten, anfänglichen Pannen bei der digitalen Fallerfassung und sonstigen Umstellungen, haben wir eine großartige Unterstützung auf Seiten der ESPED-Melderinnen und -Melder erlebt.

Wir bedanken uns ganz herzlich bei allen Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartnern und all den Mitwirkenden in den Kliniken, die mit der Beantwortung der monatlichen Fallerfassung und der Bearbeitung der digitalen Klinik-Fragebögen einen nicht unerheblichen Aufwand hatten, jedoch zielführend auf diesem Wege einen wichtigen Beitrag zur Gewinnung neuer Erkenntnisse zu den spezifischen Fragestellungen geleistet haben.

Gerade auch durch die Unterstützung bei der im Rahmen des Qualitätsmanagements gesuchten Antworten sind wir ein sehr großes Stück weitergekommen.

Last but not least möchte ich an dieser Stelle allen danken, die die Arbeit bei und für ESPED im Hintergrund so vielfältig unterstützen, insbesondere dem Beirat, der DGKJ und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der ESPED.

Die Studienergebnisse werden folgend für das Jahr 2021 von den Studiengruppen vorgestellt.

Ich wünsche Ihnen ein gutes Lesen der ersten Ausgabe des Jahresberichts aus Mainz.

*Susanne Blumenkamp
ESPED Koordinatorin*

Inhaltsverzeichnis

Dank.....	1
Inhalt	3
Beate Heinrich, Rüdiger von Kries & Michael S. Urschitz 30 Jahre ESPED	5
Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2021	9
Nicole Töpfner, Svenja Dreßen & Reinhard Berner Invasive Infektionen durch A-Streptokokken sowie durch andere β -hämolisierende Streptokokken der Gruppen B, C, G und F nach dem 28. Lebenstag	13
Jaro Langer, Prof. Dr. med. Sascha Meyer & Daniel Ebrahimi-Fakhari Intensiv-pflichtiger Status epilepticus ab dem 29. Lebenstag	15
Daniel Bühl & Horst von Bernuth Masern-exponierte ungeimpfte Säuglinge	25
J. Rosenbauer Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (1.1.2021 - 31.12.2021)	27
Hanna Müller Ösophagus- und Magenperforationen bei Frühgeborenen während der neonatologischen Betreuung und bei allen Neugeborenen bis zum 28. Lebenstag	30
Christine Silwedel Infektionen des Zentralen Nervensystems durch Ureaplasma species bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen im 1. Lebensjahr	32
Ulrike Mütze Vitamin B12-Mangel im ersten Lebensjahr	35
Florian Kipfmüller Kongenitale Zwerchfellhernie bei Neugeborenen	37
Sabine Vygen-Bonnet Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE)	39
Christian Dohna-Schwake & Nora Bruns Schweres SHT vor dem 10. Geburtstag	42
Kerstin Gründler Omphalozelen und assoziierte Fehlbildungen	44
Andrea Streng & Johannes Liese Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren	49
Susanne Holzhauer & Hannah Kalff Abdominelle venöse Thrombosen	53
ESPED-Publikationen	55

Impressum

Herausgeber: Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
der Universitätsmedizin Mainz

Erscheinungsort: Mainz

Erscheinungsweise: Jährlich

Redaktion: Susanne Blumenkamp, Jennifer Schlecht, Michael S. Urschitz

Layout: Susanne Blumenkamp

Druck: Servicecenter Technik und Wirtschaftsbetriebe der
Universitätsmedizin Mainz | Abteilung Druckerei

Auflage: 50



30 Jahre ESPED – Gratulation!

„Frau Heinrich, wir müssen mal ein paar Karten versenden!“

... das war die Geburtsstunde von ESPED¹! Wer hätte gedacht, dass daraus etwas entsteht, was 30 Jahre und länger Bestand hat! Improvisation war fast die ganze Miete, als wir mit ESPED begannen. Eine Finanzierung, Personal und eine Datenbank gab es noch nicht – aber den Wunsch, etwas auf die Beine zu stellen.

Funktionieren konnte so ein reichlich unprofessionelles Unterfangen natürlich nur mit Rückenwind durch die Klinikleitung – Prof. Eberhard Schmidt und Prof. Ulrich Göbel hielten die Hand darüber und warben in der Szene der Klinikleiter, Prof. Hans-Gerd Lenard half beratend als Leiter der Ethik-Kommission des Universitätsklinikum Düsseldorf.

Frau Heinrich – eigentlich für ein anderes Projekt angestellt – hatte zeitlich noch Valenzen. Dr. Peter Herzig hatte den Plan für die dBase-Datenbank, ein professioneller Programmierer wurde gefunden. Prof. Eberhard Schmidt konnte aus einer Industriespende ein gewisses Startkapital beisteuern.

Die ersten Projekte wurden durch eine Umfrage auf einem Kinderärztekongress generiert. Herr Prof. Schmidt stellte die Frage an Pädiater und Wissenschaftler, welche Themen relevant und von gesundheitspolitischem Interessen wären. Es gab mehrere Rückmeldungen und Projektvorschläge, aus denen die ersten fünf Meldekartenbelegungen entstanden.

Projektleiter der ersten Stunde waren (in der Reihenfolge der Meldekarte): Prof. B. Koletzko, Prof. HJ. Schmitt, Prof. G. Giani, Prof. J. Schöber und Prof. R. von Kries. Schnell konnten wir auf acht Abfragen erweitern mit Vitamin K-Mangelblutungen, akutes

Nierenversagen und Kawasaki-Syndrom. Im Mai 1998 wurden erstmals 12 Erkrankungen abgefragt. Dies wurde auch als Projektobergrenze festgehalten. Bis zum Jahre 2020 konnten so 119 Projekte begonnen werden.

Die ersten Kartenaussendungen umfassten fast 1.000 Adressaten. Aus mehreren Quellen konnten die Klinikchefs in den neuen und alten Bundesländern zusammengestellt werden; die Adressdatei als Basis für alles Weitere entstand. Bis zum Jahresende 1992 hatte sich die Adressenzahl auf etwa die Hälfte reduziert aufgrund von falschen und überalterten Angaben, Klinikzusammenlegungen und dergleichen mehr.

ESPED - Meldekarte Juli 1992

Bitte **Anzahl** der beobachteten Erkrankungen eintragen!

1. Reye-Syndrom	<input type="checkbox"/>
2. System. HiB-Infektion	<input type="checkbox"/>
3. Erstmanifest. Diab. mell. bei Kind unter 5 Jahren	<input type="checkbox"/>
4. Undine-Syndrom	<input type="checkbox"/>
5. Neonatale Thrombosen	<input type="checkbox"/>

Keine der obigen Erkrankungen beobachtet: (Bitte ankreuzen!)

Abb.1: ESPED-Meldekarte aus dem „Gründerjahr“ 1992

Foto: ESPED Archiv Düsseldorf

¹ ESPED – Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

Nummerncode umgestellt. Was nun? Letztendlich haben wir entschieden, die Datenbank so zu belassen und konsequent das „Geheimnis des Aufbaus der alten PLZs“ wie unseren Augapfel zu hüten. – Es war keine schlechte Entscheidung!

Im Februar 1994 konstituierte sich der wissenschaftliche ESPED-Beirat. Die Aufgaben waren damals wie heute die Überwachung der ESPED-Arbeit, Begutachtung und Auswahl neuer Studienanträge u.a.m. Mitglieder des ersten ESPED-Beirates waren:

- als Pädiater: Prof. Erik Harms (Münster), Prof. Hermann Schulte-Wissermann (Krefeld), Dr. Annette Queißer-Wahrendorf (Mainz)
- als Epidemiologen: Prof. Guido Giani (Düsseldorf), Prof. Ulrich Laaser (Bielefeld)
- als Justiziar: Dr. Roman Christoffel (Düsseldorf)
- und ex officio: Prof. Rüdiger von Kries (Düsseldorf, als Leiter ESPED), Prof. Klaus von Schnakenburg (Sankt Augustin, als Vertreter/Schatzmeister der DGKJ), Prof. Eberhard Schmidt (Düsseldorf, Präsident der DGKJ)

Gewachsen ist die ESPED an ihren Aufgaben. Zur überraschend guten Akzeptanz kamen auch die ersten „ordentlichen“ Publikationen, die deutlich machten: Dies kann ein brauchbares Instrument für



Abb. 2: ESPED-Stand auf dem Kongress für Kinder- und Jugendmedizin 2016 in Hamburg. Foto: ESPED Archiv Düsseldorf



Abb. 3: Symposium 2017 in Köln: Feierliche Übergabe des Blumenstraußes von Frau Felderhoff-Müser an Frau Heinrich zum 25. Geburtstag von ESPED Foto: ESPED Archiv Düsseldorf

die pädiatrische Forschung sein. So wurden in der Düsseldorfer ESPED-Zeit mehr als 300 Publikationen veröffentlicht - mit einem kumulativen Impactfactor von mehr als 700.

Aber was wäre ESPED ohne die Ärztinnen und Ärzte in den Kliniken und Ambulanzen vor Ort, die die Mühe hatten, die einzelnen Krankheitsbilder abzufragen, die Fallmeldungen zusammenzutragen und an die Geschäftsstelle zu melden. Und letztendlich was wäre ESPED ohne die Ärztinnen und Ärzte, die unermüdlich die Erhebungsbögen ausgefüllt haben. Ihnen gilt unser ganz besonderer Dank!

Last but not least: Dank an alle, die damals an ESPED geglaubt haben und uns den nötigen Rückenwind gaben.

Dank an das Mainzer Team und die DGKJ, die sich die Fortführung von ESPED und die Weiterentwicklung zur Aufgabe im digitalen Zeitalter gemacht haben.

*Beate Heinrich (Düsseldorf)
und Rüdiger von Kries (München)*

„Es geht um ESPED!“

Wir schreiben den 26. März 2020. Der erste Lockdown der Coronapandemie war gerade erst 4 Tage alt, da hatte ich um 15:21 Uhr einen Anruf von Rüdiger von Kries auf meinem Anrufbeantworter. Ich sollte dringend zurückrufen, es ginge um ESPED. Es war der Tag, an dem ESPED Teil unseres beruflichen Lebens am Institut werden sollte.

Danach ging es Schlag auf Schlag, Telefon- und Videokonferenzen folgten, ein erstes Konzept musste her. Es war schnell klar, wir sollten ab 1. Januar 2021 ESPED in Mainz betreiben. Die Ehre war groß, die Verantwortung viel größer. Schnell war das Team zusammengestellt und die Arbeit verteilt. Viel Zeit blieb nicht, denn in den 9 Monaten mussten Verträge mit der DGKJ und dem bisherigen Standort Düsseldorf abgeschlossen werden, ein Studienprotokoll musste geschrieben, Datenschutzaspekte neu beleuchtet und aktualisiert werden, Voten eingeholt, ein Melderportal auf die Beine gestellt und 12 laufende Studien mit allen ihren methodischen Eigenheiten mal eben übernommen und weitergeführt werden. Ab dem Moment gab es mindestens wöchentliche Updatebesprechungen und ja, wir hatten so einiges zu besprechen...

Aber wie es eben oft so ist: Man wächst mit seinen Aufgaben und Hindernisse mussten teilweise übersprungen werden, zum Wegräumen blieb einfach keine Zeit. Frau Heinrich, die bisherige Koordinatorin und Seele der ESPED, wurde vorübergehend Teil des Teams und wir saugten alle ihre Informationen auf, versuchten schnell zu lernen, was ESPED ist, wie es funktioniert und was alles schiefgehen kann. Es war hektisch aber unter unseren Händen formte sich langsam ein neues ESPED: Mit ganz wenigen Ausnahmen rein digital und mit weitestgehend standardisierten Prozessen. Wir lernten unsere ESPED-Studienleitungen und unsere ESPED-Melderinnen und -Melder kennen und die Lernkurve ging langsam aber stetig nach oben. Noch in den Weihnachtsferien 2020 wurde am Melderportal gebastelt und die klinischen Fragebögen erstellt, damit wir am 1. Januar 2021 auch tatsächlich so gut es ging vorbereitet in den Probetrieb gehen und Anfang Februar die erste monatliche Abfrage verschicken konnten.



Abb. 4: Plakat für den ersten von der Geschäftsstelle Mainz aus geplanten ESPED-Stand auf dem Kongress für Kinder- und Jugendmedizin 2021 in Berlin. Foto: ESPED Mainz

Heute blicken wir auf zwei Jahre ESPED-Vorbereitungen und -Betrieb zurück und müssen feststellen, dass zwar einiges geschafft, aber eben auch noch vieles offen ist. Wir mussten lernen, dass Digitalisierung nicht nur Chance, sondern auch Risiko sein kann – E-Mails, die nicht ankommen, Links, die sich nicht öffnen, Rückmeldungen, die uns nicht erreichen. So waren wir Anfang 2022 mit einer Reihe qualitätssichernder Maßnahmen beschäftigt, deren Ergebnisse und Konsequenzen uns bis heute beschäftigen und auch noch weiter beschäftigen werden.

Auf Basis der bisherigen Unterstützung seitens des DGKJ-Vorstandes und der DGKJ-Geschäftsstelle sowie seitens des ESPED Beirats – und da vor allem Herr

von Kries und Frau Felderhoff-Müser – wollen wir als Geschäftsstelle Mainz ESPED auch in den kommenden Jahren weiterentwickeln. Ziele sind dabei, ESPED als Forschungsplattform administrativ zu professionalisieren, inhaltlich zu verbreitern und methodisch auf dem hohen Niveau der letzten Jahre zu halten.

Damit wollen wir den Aufbau weiterer Surveillance-Strukturen und Krankheitsregister unterstützen. Wir hoffen, ESPED auf diese Weise in eine weiterhin sehr erfolgreiche Zukunft zum Wohle von Kindern und Jugendlichen in Deutschland führen zu können.

*Michael S. Urschitz
für die ESPED Geschäftsstelle Mainz*



Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische
Erkrankungen in Deutschland

1992–2022
30 Jahre ESPED



Zu diesem Anlass möchten wir Sie herzlich zum ESPED-Symposium mit anschließender Feierstunde auf dem Kongress für Kinder- und Jugendmedizin in Düsseldorf einladen:

Samstag, den 10.09.2022, Saal 19 a und b

13:15 Uhr Symposium „Wie häufig ist selten? Studien mit ESPED – eine sehr gute Wahl für Nachwuchs-wissenschaftler*innen“ mit wissenschaftlichen Beiträgen zu ESPED-Erhebungen

14:45 Uhr Feierstunde 30 Jahre ESPED

Wir freuen uns auf Sie!

Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2021

1 ESPED-Erhebungen im Jahr 2021:

Im Berichtsjahr wurden folgende Studien in den Kliniken abgefragt (ganzjährig und nicht beendet, Abb. 1):

- Manifestation Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2
- ZNS-Infektion durch Ureaplasmen im 1. Lebensjahr
- Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE)
- Schweres SHT vor dem 10. Geburtstag
- Omphalozelen und assoziierte Fehlbildungen
- Pleuraempyeme/-ergüsse infolge Pneumonie
- Abdominelle venöse Thrombosen (AVT)

Neu begonnen wurden innerhalb des Jahres 2021 folgende Studien:

- Masern-exponierte ungeimpfte Säuglinge (7/2021)

- Vitamin B12-Mangel im 1. Lebensjahr (1/2021)
- Kongenitale Zwerchfellhernie bei Neugeborenen (7/2021)

Beendet wurden im Jahr 2021:

- Invasive Infektionen durch A-Streptokokken sowie andere beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppen B, C, G und F (01.01.2019-31.12.2021)
- Intensiv-pflichtiger Status epilepticus ab dem 29. Lebenstag (01.07.2019-30.06.2021)
- Ösophagus- und Magenperforationen bei Frühgeborenen während der neonatologischen Betreuung und bei allen Neugeborenen bis zum 28. Lebenstag (01.01.2019-31.12.2021)
- Infektiöse Endokarditis (01.07.2018-30.06.2021)

Nummer Meldekarte	2021											
	Jan-21	Feb-21	Mar-21	Apr-21	May-21	Jun-21	Jul-21	Aug-21	Sep-21	Oct-21	Nov-21	Dec-21
1	Invasive Infektionen durch Strep ABCGF											
2	Status epilepticus						Masern-exponierte ungeimpfte Säuglinge					
3	Manifestation Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2											
4	Ösophagus- oder Magenperforation											
5	ZNS-Infektion durch Ureaplasmen im 1. Lebensjahr											
6	Vitamin B12-Mangel im 1. Lebensjahr											
7	Infektiöse Endokarditis						Kongenitale Zwerchfellhernie bei Neugeborenen					
8	Syst. Pneumokokken-Infektionen											
9	Schweres Schädelhirntrauma											
10	Omphalozelen											
11	Pleuraempyeme/-ergüsse infolge Pneumonie											
12	Abdominelle venöse Thrombosen											
13	Platz für schnelle Abfragen											

Abb. 1: Blick auf die Studien im Berichtsjahr 2021. Gelb: Im Jahr 2021 beendet, Grün: Beginn im Jahr 2021, Weiß: durchlaufend.

2 Fallmeldungen 2021

2.1 Teilnehmende Abteilungen 2021

ESPED startete im Januar 2021 mit 513 freigeschalteten Abteilungen und schloss zum Jahresende mit 503 Abteilungen. Während des Jahres:

- ist 1 neue Abteilung hinzugekommen (N)
- sind 3 Kinderkliniken geschlossen worden
- wurden 3 Abteilungen deaktiviert, da Meldungen über andere Abteilungen erfolgen
- gab es 2 Deaktivierungen wegen fehlender Zuständigkeiten,
- erfolgten 2 Deaktivierungen von Abteilungen der Kardiologie (Studienende Endokarditis)

Der Großteil der meldenden Abteilungen waren Allgemeine Pädiatrien (n=367), s. Abb. 2.

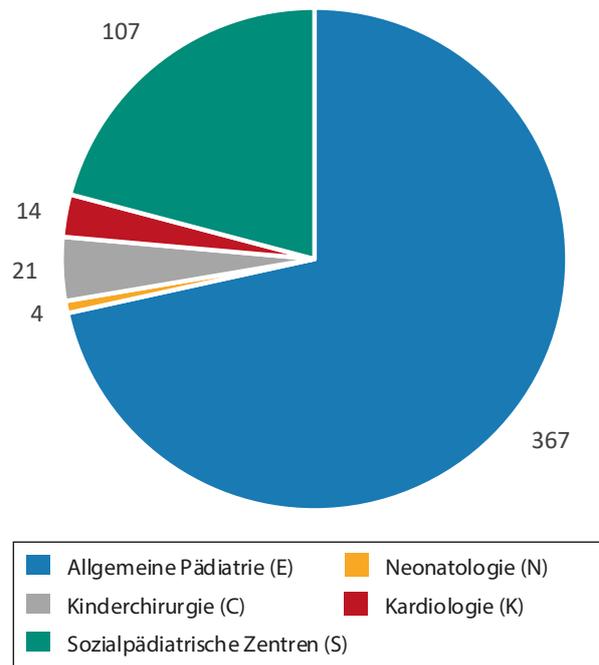


Abb2: Teilnehmende Abteilungen im Jahr 2021 (n=513)

2.2 Fallmeldungen 2021 (Meldekarten)

Versand der Fallerfassungen

Im Berichtsjahr wurden insgesamt 6082 (ohne SPZ 4822) E-Mails mit Bitte um Fallmeldung versendet. Aufgrund geringer Response der für die Studie VitaminB¹² freigeschalteten SPZ (107) werden die Meldekarten dieser Gruppe nicht in die Berechnung einbezogen (Rücklauf bei 107 SPZ < 15%). Nachmeldungen waren sowohl über die laufenden digitalen Abfragen als auch über die später postalisch versen-

deten Jahresmeldekarten möglich. Der Rücklauf mit 3410 Antworten im Jahr 2021 liegt bei 71%. Die 4.381 Anschreiben an die Allg. Pädiatrien weisen eine Response von 73% auf (Abb. 3).

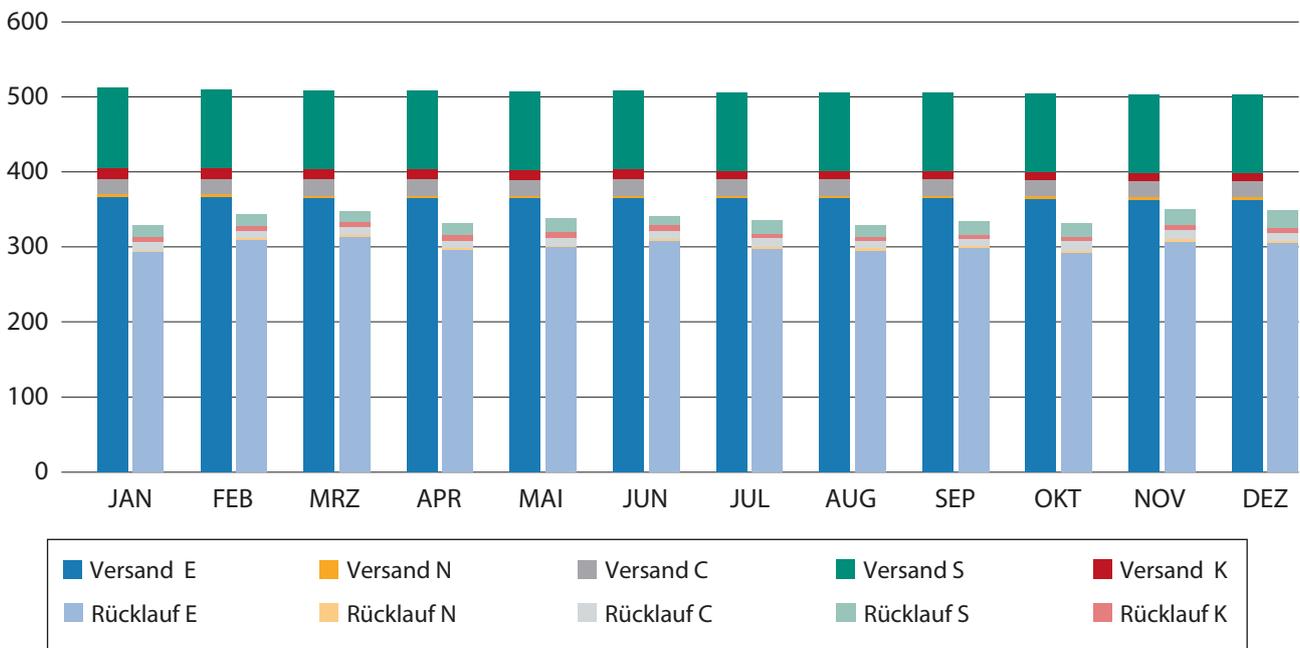


Abb. 3: Anzahl des monatlichen Versands von Meldekarten und Rücklauf (E=Allg. Pädiatrie, N=Neonatologie, C=Kinderchirurgie, S=SPZ (Sozialpädiatrisches Zentrum), K=Kardiologie).

Während 39 Abteilungen keine der Fallerfassungen beantworteten, meldeten 188 Abteilungen über alle Monate hinweg. Bei 161 Abteilungen fehlte mindes-

tens ein Monat bei den im Jahr 2021 beantworteten monatlichen Abfragen (Stand 15.08.2022, ohne SPZ).

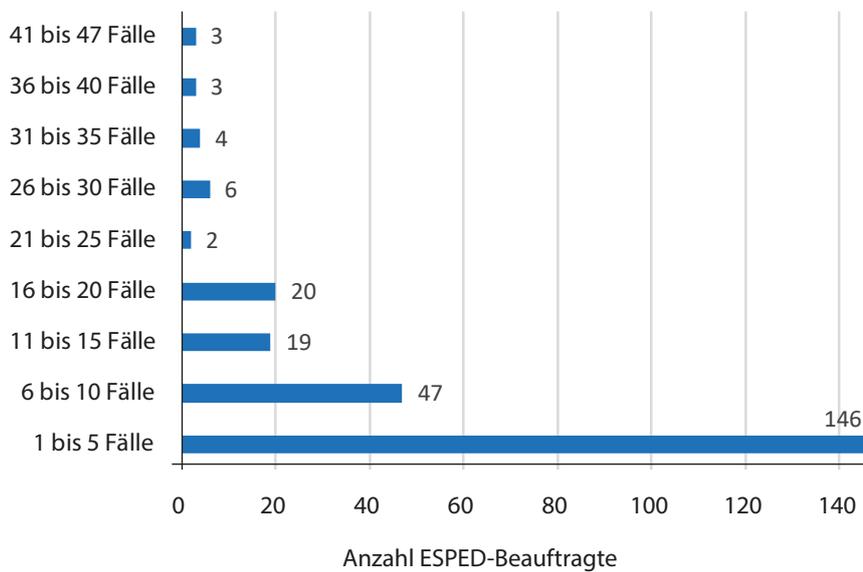


Abb. 4: Meldeaufwand im Jahr 2021

Fallmeldungen

In 2021 wurden insgesamt 2.052 Fälle von 250 ESPED-Beauftragten gemeldet. Das entspricht im Durchschnitt 8,2 Fällen pro ESPED-Beauftragten mit mindestens einem gemeldeten Fall. Die Spannweite

der Fallmeldungen reicht von 1 bis 47 Fallmeldungen pro ESPED-Beauftragten (Abb. 4). Die Zahl der gemeldeten Fälle pro Erhebung reicht von 1 Fall (Ureaplasmen) bis 786 Fälle (Diabetes mellitus).

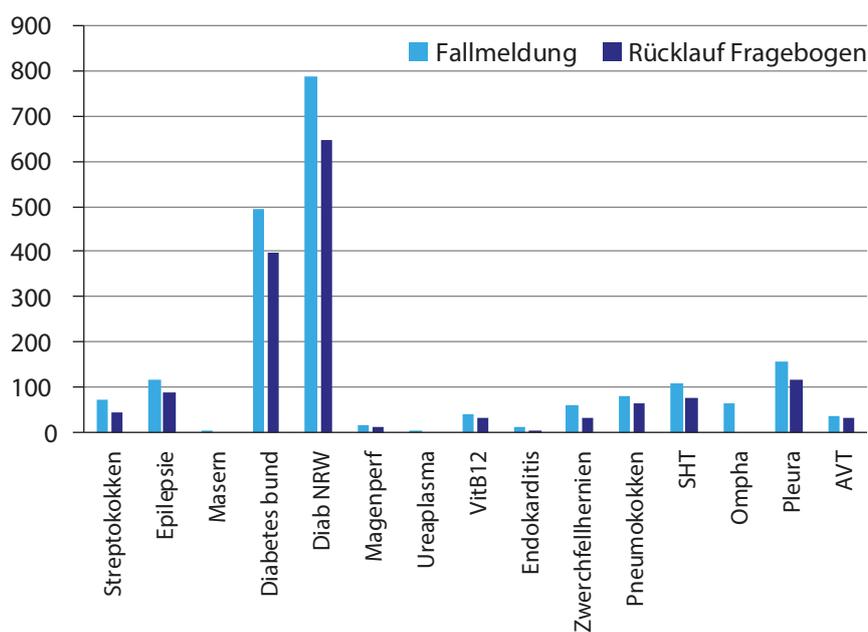


Abb. 5: Fallmeldungen und Rücklauf der klinischen Fragebögen zu den aktuellen Studien 2021.

2.3 Entwicklung der Fallmeldungen 2019-2021

Im Rahmen der internen Qualitätssicherung beschäftigten wir uns mit der Entwicklung der Fallmeldungen über die letzten Jahre in Hinblick auf die Auswirkungen der Pandemie und der Digitalisierung der Fallfassung. Abbildung 6 zeigt die Anzahl der versendeten und beantworteten Meldekarten. Die Fallfassung erfolgte bis Ende 2020 per Doppelpost-

karte oder Email/Internet und seit 2021 per Eingabe in einem webbasierten Fallportal. Es lässt sich ein leichter rückläufiger Trend bei der Anzahl der versendeten Meldekarten und ein deutlicher Rückgang bei der Anzahl der beantworteten Meldekarten im Jahr 2021 feststellen. Dies war u.a. ein Anlass, eine umfangreiche Nutzerbefragung unter den ESPED Beauftragten in 2022 durchzuführen.

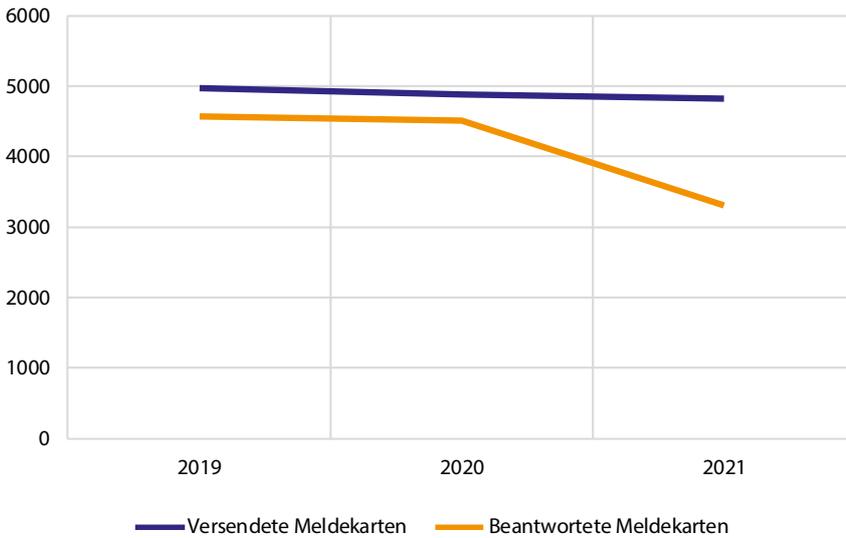


Abb. 6: Absolute Anzahl der versendeten und beantworteten Meldekarten, 2019 bis 2021

Zusätzlich betrachteten wir die gemeldeten Fälle von ESPED-Erhebungen, die zwischen Januar 2019 und Dezember 2021 durchgängig aktiv waren (Abb. 7). Hier zeigen sich konstante bis leicht steigende Fallzahlen in den beiden Diabetes-Erhebungen, leicht fallende Fallzahlen in den Erhebungen zu den Pneumokokken- und Streptokokken-Infektionen und deutlich sinkende Fallzahlen in der Erhebung zu

Pleuraempyemen und Pleuraergüssen. Die möglichen Ursachen wie Barrieren in der Fallmeldung und Pandemie-bedingte Veränderungen der Hintergrundinzidenz wurden mit den Studienleitungen diskutiert. Der Rückgang der Fallzahlen in einigen ESPED-Erhebungen könnte auch in Teilen auf einen Rückgang der beantworteten Meldekarten zurückzuführen sein.

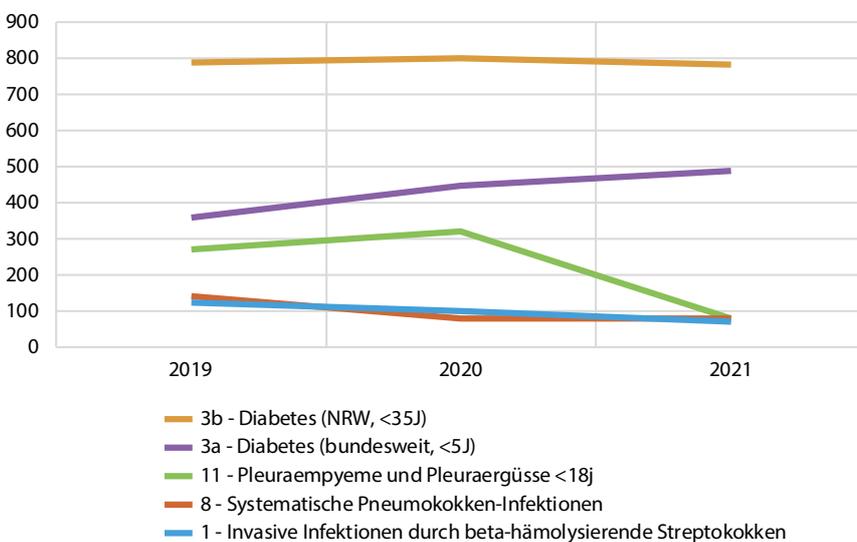


Abb. 7: Absolute Anzahl der Fälle aller ESPED-Erhebungen zwischen Januar 2019 und Dezember 2021

Kurzberichte 2021 der Studienleitungen

Invasive Infektionen durch A-Streptokokken sowie andere beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppen B, C, G und F

Nicole Töpfner, Svenja Dreßen & Reinhard Berner

Hintergrund

Invasive Infektionen durch β -hämolysierende Streptokokken jenseits der Neonatalperiode sind selten, nehmen jedoch weltweit zu. Inzidenzdaten für Deutschland sind nicht bekannt. Nach dem Rückgang invasiver Pneumokokken-Infektionen durch die erfolgreiche Implementierung der Pneumokokken-Impfung, beschreiben verschiedene europäische Studien in den letzten Jahren einen Anstieg β -hämolysierender Streptokokken-Infektionen (insbesondere durch *S. dysgalactiae* spp.) bei Erwachsenen. Daher soll im Rahmen dieser ESPED-Erhebung die Krankheitslast durch invasive Streptokokken-Infektionen im Kindes- und Jugendalter ermittelt werden. Anhand der erhobenen Daten soll die Relevanz eines möglichen Replacements (in Folge der Pneumokokken-Impfung) und die Krankheitslast ermittelt und der mögliche Nutzen von sich in Entwicklung befindlichen Impfstoffen gegen Gruppe-A- und Gruppe-B-Streptokokken bewertet werden.

Fragestellungen

1. Häufigkeit invasiver Infektionen durch β -hämolysierende Streptokokken bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland (>28. Lebensstag bis 18. Lebensjahr).
2. Klinisches Spektrum, Altersverteilung und Spezies-spezifische Unterschiede der Krankheitsbilder invasiver Infektionen durch β -hämolysierende Streptokokken.

Falldefinitionen:

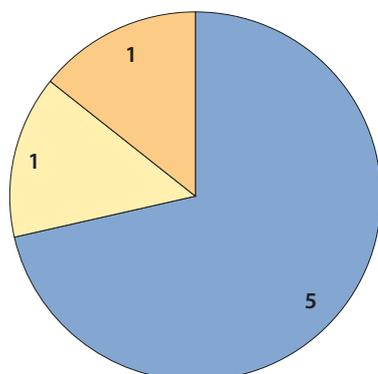
Patienten (> 28 Lebensstag - 18. Lebensjahr) mit Nachweis einer klinischen Infektion (Sepsis, Meningitis, tiefe Weichgewebeeinfektion/Pyomyositis, Osteomyelitis/Arthritis, „Scharlach“, Streptokokken-Toxinschock-Syndrom, (Pleuro-)Pneumonie, Mastoiditis, Nekrotisierende Fasziitis etc.) durch β -hämolysierende Streptokokken aus primär sterilem Material (Blut, Liquor, Gelenk-/Knochenpunktat, Abzess-/Pleurapunktat etc.)

Ergebnisse:

Für den Studienzeitraum 01.01.-31.12.2021 wurden 67 Fälle invasiver Streptokokken-Infektionen gemeldet. In 40 Fällen erfolgte eine Rückmeldung an ESPED (Rücklaufquote: 59,7%), sodass insgesamt 29 Meldungen validiert werden konnten, welche die Falldefinitionen erfüllen (43,28%). Zu allen 29 validierten Meldungen wurde der Studienfragebogen eingesandt (Rücklaufquote: 100%), aus denen die Ergebnisse ermittelt wurden.

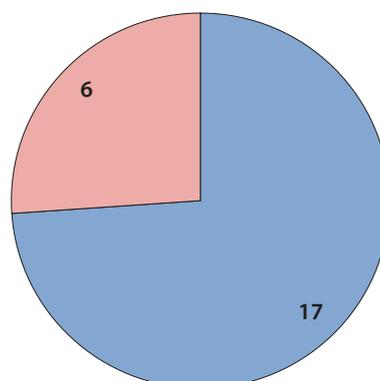
- 1) Im Jahr 2021 traten 29 invasive Infektionen durch β -hämolysierende Streptokokken bei Kindern und Jugendlichen jenseits der Neonatalperiode in Deutschland auf. Bei einer Zahl von 13743944 Kindern und Jugendlichen in Deutschland (gemäß Statistischem Bundesamt zum 31. Dezember 2020) lässt sich eine Inzidenz von ca. 0,21 / 100 000 abschätzen.
- 2) Es wurden fünf invasive GAS-Infektionen und zweiundzwanzig invasive GBS-Infektionen jenseits der Neonatalperiode mittels Fragebogen gemeldet. Zusätzlich wurden zwei invasive Infektionen durch andere β -hämolysierende Streptokokken gemeldet. Die invasiven GAS-Infektionen traten bei Patienten vom ersten bis zum fünfzehnten Lebensjahr auf (Altersmedian: 7,85 Jahre). Es waren zwei Mädchen und drei Jungen betroffen (Geschlechtsverhältnis m/w ca. 1:1,5). Die invasiven GBS-Infektionen traten vorwiegend im ersten Lebensjahr der Patienten auf, zusätzlich waren ein Patient im 10. Lebensjahr und ein Patient im 16. Lebensjahr betroffen (Altersmedian: 7,85 Jahre). Es waren siebzehn männliche und fünf weibliche Patienten betroffen (Geschlechtsverhältnis m/w ca. 1:3,4). Es traten 2 Infektionen (6. und 10. Lebensjahr, Altersmedian: 7,86) durch andere β -hämolysierende Streptokokken auf im Geschlechtsverhältnis 1:1. Die untenstehenden Abbildungen zeigen die durch GAS-Infektionen (links) und GBS-Infektionen ausgelösten Krankheitsbilder mit Haupt- und Nebendiagnosen.

Invasive GAS-Infektionen



■ Sepsis ■ Pyomyositis ■ Osteomyelitis/Arthritis

Invasive GBS-Infektionen



■ Sepsis ■ Meningitis

Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug bei Patienten mit invasiven GAS-Infektionen 15 Tage, bei den Patienten mit invasiven GBS-Infektionen 12,2 Tage und bei den Patienten mit invasiven Infektionen durch andere β -hämolisierende Streptokokken 39 Tage. Es wurden 2 Patienten mit invasiver GAS-Infektion (40%), acht Patienten mit invasiver GBS-Infektion (36,4%) und kein Patient mit Infektionen durch andere β -hämolisierende Streptokokken intensivmedizinisch behandelt. Bei den intensivmedizinischen Therapien war bei den Patienten mit invasiver GAS-Infektion in einem Fall eine Beatmung (20%) und in einem Fall eine medikamentöse Kreislaufunterstützung (20%) notwendig. Bei den Patienten mit invasiver GBS-Infektion war in einem Fall eine Beatmung (4,6%) und in keinem Fall eine medikamentöse Kreislaufunterstützung notwendig. Die invasiven Infektionen durch andere β -hämolisierende Streptokokken verursachten bei den Patienten Sepsis, Meningitis und Mastoiditis. Es wurde ein Todesfall durch invasive GAS-Infektionen (20%) und keine Todesfälle durch invasive GAS-Infektionen oder invasive Infektionen durch andere β -hämolisierende Streptokokken gemeldet.

Diskussion:

Bei invasiven Infektionen durch β -hämolisierende Streptokokken handelt es sich um seltene Ereignisse im Kindes- und Jugendalter. Bei den betroffenen Patienten deutet sich jedoch an, dass diese Infek-

tionen auch bei Kindern und Jugendlichen ohne bekannte Grunderkrankung mit einer hohen Morbidität einhergehen. Während invasive GBS-Infektionen fast ausschließlich bei Säuglingen Sepsis u./o. Meningitis verursachten, zeigte bei den invasiven GAS-Infektionen sowohl die Altersverteilung, als auch das klinische Bild ein breiteres Spektrum. Die deutlich geringere Anzahl an gemeldeten Fällen im Jahr 2021 (Differenz von -46,4% im Vergleich zu Anzahl gemeldeter Fälle im Jahr 2019) könnte sowohl pandemiebedingt als auch technisch bedingt durch die Umstellung der ESPED-Erhebung von analogem zu digitalem System sowie durch den Ortswechsel der ESPED-Erhebungszentrale bedingt sein.

Studienleitung:

Dr. Nicole Töpfner, Dr. Svenja Dreßen,
 Prof. Dr. Reinhard Berner
 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, Haus 21/Postfach 43, 01307 Dresden, Tel.: 0351 458-0; Fax: 0351 458-4384, Email: Dresden@Paediatrische-Infektiologie.de

Literatur:

Anzahl der Kinder und Jugendlichen in Deutschland nach Altersgruppen im Jahr 2020, Statistisches Bundesamt (Destatis), 31. Dezember 2020.

Intensiv-pflichtiger Status epilepticus ab dem 29. Lebenstag (01.07.2019-30.06.2021)

Jaro Langer, Sascha Meyer & Daniel Ebrahimi-Fakhari

Hintergrund:

Der pädiatrische Status epilepticus (SE) ist ein häufiger lebensbedrohlicher neurologischer Notfall, der häufig eine Einweisung auf die pädiatrische Intensivstation (PICU) erfordert [1]. Die in der Literatur angegebene Häufigkeit des SE mit und ohne Intensivbehandlung beträgt 18-23 pro 100.000 Kinder pro Jahr. Trotz der Fortschritte bei der Behandlung in den letzten zwei Jahrzehnten ist der SE nach wie vor mit erheblicher Morbidität und Mortalität verbunden, wobei umstritten ist, inwieweit diese nachteiligen Folgen mit dem SE selbst zusammenhängen und inwieweit andere Faktoren das Ergebnis beeinflussen. Zu den nachteiligen Folgen des SE gehören kognitive Beeinträchtigungen, bleibende neurologische Defizite, Hippocampus-Schäden und Epilepsie [1]. Die dem SE zugrunde liegende Ätiologie scheint jedoch eine sehr entscheidende Rolle für das Ergebnis zu spielen [2]. Während die Sterblichkeitsrate auf 2-7 % geschätzt wird [3], gibt es erhebliche Unterschiede in der berichteten Häufigkeit der unerwünschten Morbiditätsfolgen.

Eine sofortige Behandlung mit Benzodiazepinen innerhalb von 5-10 Minuten ist die erste Wahl bei der Behandlung des SE, aber viele Patienten benötigen eine zusätzliche Behandlung mit zusätzlichen Medikamenten gegen Krampfanfälle (Antikonvulsiva), einschließlich Phenytoin, Valproinsäure, Phenobarbital oder Levetiracetam. Eine aktuelle deutsche Konsensus-Leitlinie zum SE bei Kindern ist noch nicht veröffentlicht worden. Die Veröffentlichung von Leitlinien könnte die Rechtzeitigkeit und Wirksamkeit der Behandlung des SE verbessern [4].

Bisherige epidemiologische Studien zum konvulsiven SE basieren hauptsächlich oder ausschließlich auf erwachsenen Populationen, so dass ihre Ergebnisse möglicherweise keine zuverlässige Charakterisierung dieser Störung bei Kindern liefern. Außerdem sind die Daten von Erwachsenen möglicherweise nicht direkt auf Kinder übertragbar, da sich die physikalischen und neurochemischen Merkmale des entwickelten Gehirns von denen des sich entwickelnden Gehirns unterscheiden. Daher haben wir diese prospektive Überwachungsstudie durchgeführt, um aktuelle Daten über die zugrunde liegende Ätiologie, das diagnostische und therapeutische Vorgehen - sowohl ambulant als auch stationär - sowie die Ergebnisse bei Kindern und Jugendlichen mit SE zu gewinnen, die eine Aufnahme auf der Kinderintensivstation (PICU) über einen Zeitraum von mehr als 4 Stunden erfordern.

SE wurde gemäß ILAE mit einer Dauer von > 5 Minuten für generalisierte tonisch-klonische Anfälle und > 10 Minuten für fokale Anfälle definiert [5]. Die aus dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse können genutzt werden, um einen standardisierteren Ansatz in dieser hochgradig anfälligen Kohorte umzusetzen.

Fragestellungen:

- 1) Beurteilung der Anfallssemiologie, der Anfallsdauer und der zugrundeliegenden Ätiologie
- 2) Bewertung der diagnostischen Verfahren
- 3) Bewertung der ambulanten und stationären therapeutischen Interventionen
- 5) Bewertung der anfallsbedingten Morbidität bei Entlassung und der Sterblichkeitsrate

Falldefinition:

Kinder- und Jugendliche vom 29. Lebenstag bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit einem Status epilepticus (gemäß ILAE), der den Aufenthalt auf einer Kinderintensivstation von mindestens 4 Stunden erforderlich macht.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden ursprünglich 580 Fälle an ESPED gemeldet. Nach Abzug aller Doppel- (n = 17) und Falschmeldungen (n = 26), Meldungen mit fehlenden Daten (n = 48) sowie Patienten mit rezidivierendem SE (n = 8) wurden während des zweijährigen Studienzeitraums 481 Episoden bei 481 Kindern analysiert und in die endgültige Analyse einbezogen (weiblich: 46,2 % (222/481); männlich: 53,8 % (259/481)). Das mediane Alter (Range) betrug 43 Monate (1 Monat - 17 Jahre und 11 Monate) (Figure 1). Eine Frühgeburt bestand bei 6,2 % (30/481).

Krampfanfälle:

Die häufigste anfängliche Anfallssemiologie war in 240/481 Fällen (49,9 %; 234/240 motorisch) generalisiert, in 183/481 Fällen (38,0 %; 167/183 motorisch) fokal, wobei sich 72/183 (39,3 %) zu generalisierten Anfällen entwickelten, und bei 58 Patienten (12,1 %; 27/58 motorisch) unbekannt.

Die mittlere anfängliche Anfallsdauer betrug 26,8 Minuten (Median 10 Minuten; Range 5 Minuten - 7,5 Stunden) in 202/481 Fällen (42,0 %) mit rezidivierenden epileptischen Anfällen ohne vollständige Wiedererlangung des Bewusstseins in 247/481 Fällen (51,4 %). Bei 195 Episoden (40,5 %) trat ein refraktärer SE (RSE) auf, bei 24 Episoden (5,0 %) ein superrefraktärer SE (SRSE). Die mediane Gesamtdauer des SE betrug 90 Minuten (Range: 5 Minuten - 17 Tage).

Ätiologie:

Die am häufigsten identifizierten akuten Ursachen des SE sind in Figure 2 dargestellt.

Es wurden intrazerebrale Läsionen und Pathologien in der Vorgeschichte sowie abnorme neurologische klinische Befunde gemeldet: intrakranielle Blutungen (25/481; 5,2 %) mit posthämorrhagischem Hydrozephalus (21/481; 4,4 %), periventrikuläre Leukomalazie (14/481; 2,9 %), perinatale Asphyxie (14/481; 2,9 %), ZNS-Tumore (11/481; 2,3 %), Schlaganfall (8/481; 1,7 %), nicht-hämorrhagischer Hydrozephalus (8/481; 1,7 %), kortikale Dysplasien (2/481; 0,4 %) und traumatische Hirnverletzungen (1/481; 0,2 %).

Eine Epilepsie in der Vorgeschichte wurde bei 243/481 Patienten (50,5 %) festgestellt, wobei 58/481 Patienten (12,1 %) an genetischen Epilepsien und genetischen Syndromen litten (Dravet-Syndrom: 21; RETT-Syndrom: 5; Absence-Anfälle: 4; Lennox-Gastaut-Syndrom: 4; Wolf-Hirschhorn-Syndrom: 4; Angelman-Syndrom: 4; Tuberöse-Sklerose-Komplex: 4; Rolandische Epilepsie: 3; Sturge-Weber-Syndrom: 3; Panayiotopoulos-Syndrom: 2; West-Syndrom, Doose-Syndrom, Ohtahara-Syndrom und Watanabe-Epilepsie: jeweils 1). Frühere Episoden von SE wurden bei 119/481 (24,7 %) berichtet (Figure 3).

Diagnostik:

Eine labordiagnostische Blutuntersuchung wurde bei 464/481 SE-Episoden (96,5 %) durchgeführt, eine Lumbalpunktion bei 244/481 (50,7 %), Medikamentenspiegel von Antikonvulsiva bei 165/481 (34,3 %), und toxikologische Analysen bei 34/481 (7,1 %). EEG-Untersuchungen wurden bei 385/481 Episoden (80,0 %; pathologische Befunde: 292 (60,7 %)) durchgeführt. Bei den bildgebenden Untersuchungen wurde bei 229/481 Episoden (47,6 %; pathologisch:

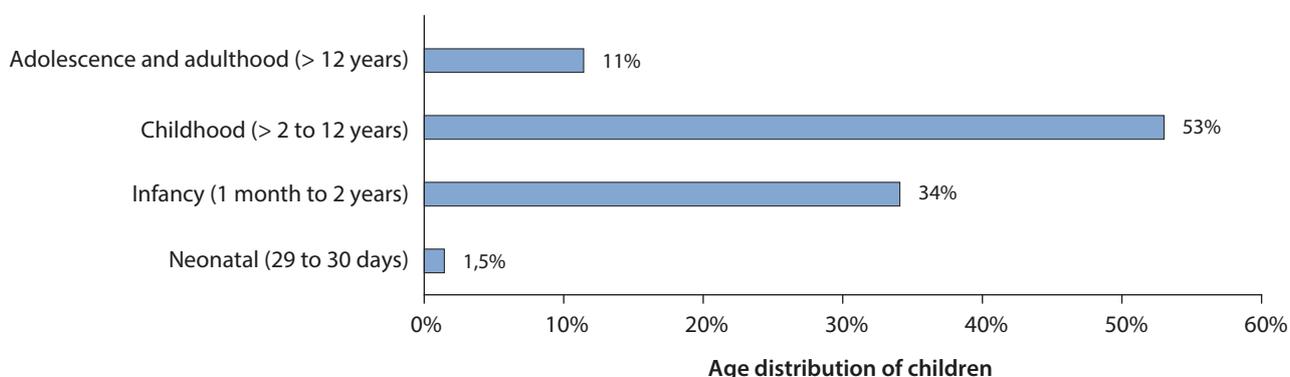


Abb.1: Demografische Daten der Patientenkohorte. – Patient demographics (n=481).

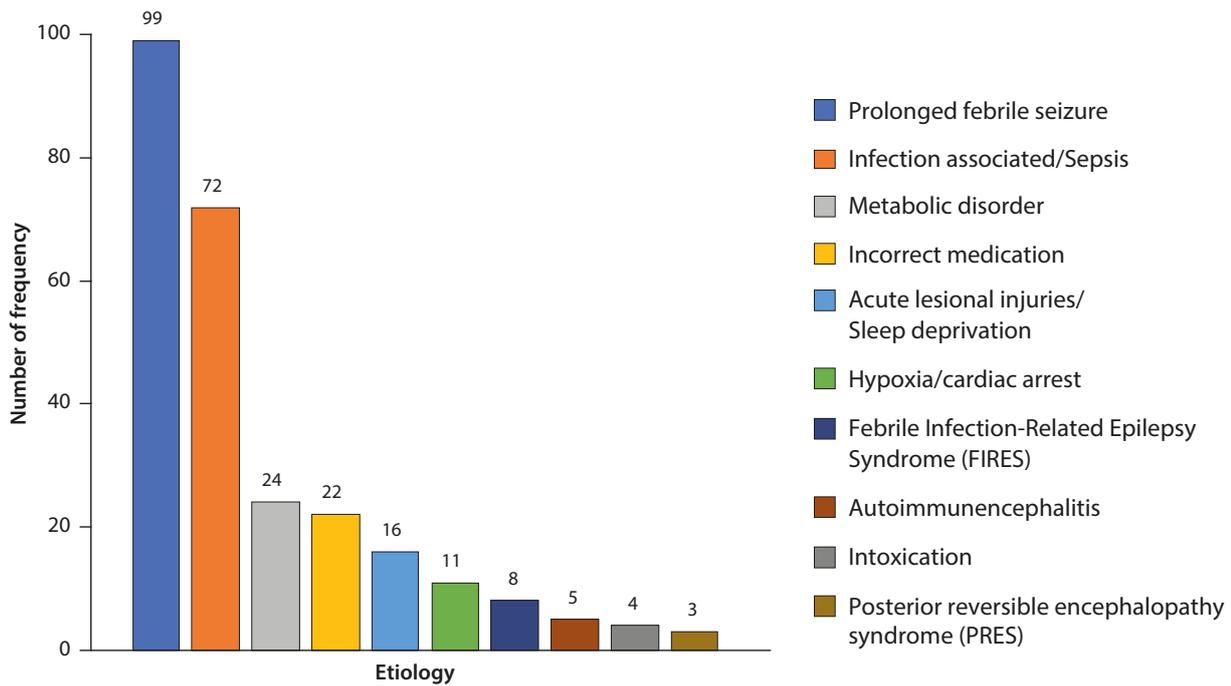


Abb. 2: Ätiologie (akut) des Status epilepticus. – *Acute etiology of status epilepticus.*

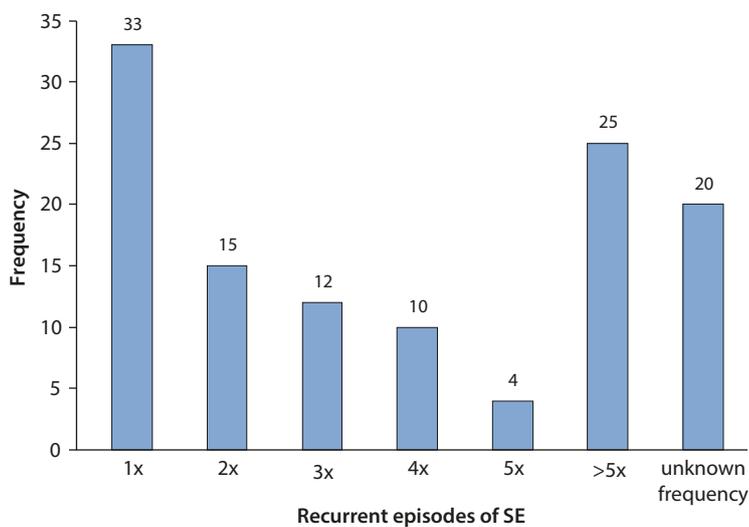


Abb. 3: Anzahl der Patienten mit vorausgegangenem Status epilepticus. – *Number of patients with previous episode of status epilepticus (n=119).*

124 (25,8 %) ein zerebrales MRT (cMRI), bei 112/481 (23,3 %; pathologisch: 38 (7,9 %)) ein cCT und bei 62/481 (12,8 %; pathologisch: 18 (3,7 %)) eine zerebrale Sonographie durchgeführt.

417/481 (86,7 %) der behandelnden Ärzte gaben an, eine interne klinische Leitlinie zu verwenden, während 64/481 (13,3 %) nicht nach einer spezifischen SE-Leitlinie handelten.

Behandlung:

Der SE wurde in 77/481 Fällen (16,0 %) außerhalb des Krankenhauses, in 92 Fällen (19,1 %) in der Notaufnahme und in 279 Fällen (58,0 %) auf der Kinderintensivstation beendet. In 32 (6,7 %) Fällen war der Ort der Beendigung des SE unbekannt.

In unserer Kohorte wurden viele verschiedene Medikamente eingesetzt (Abbildungen 4a-c und 5).

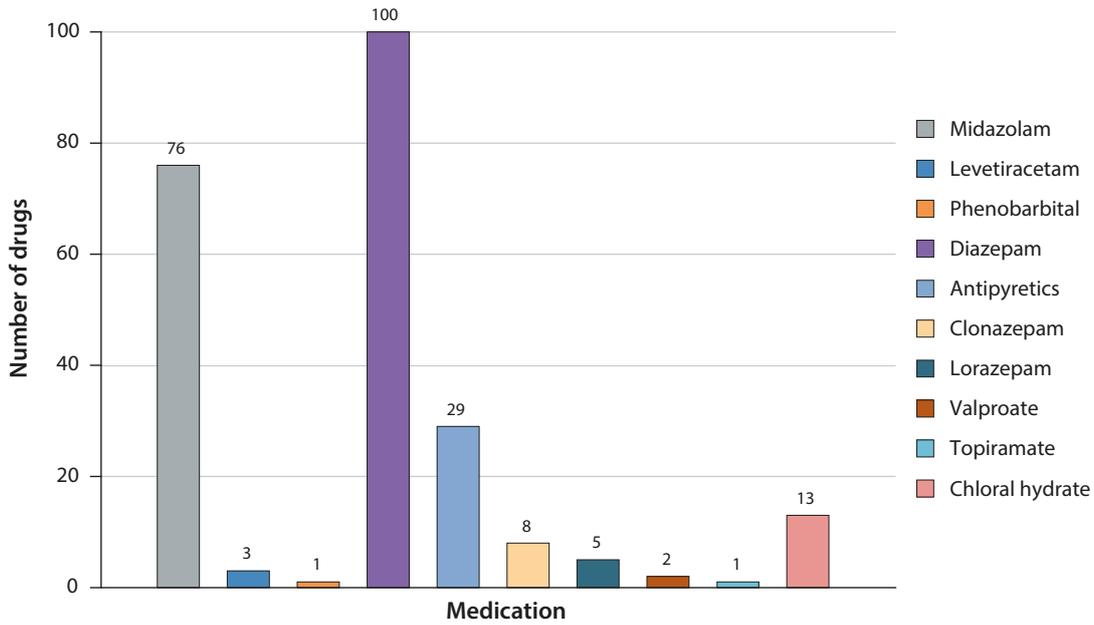


Abb. 4a: Nicht-professionelle Notfallmedikation zuhause. – Non-professional home rescue medication.

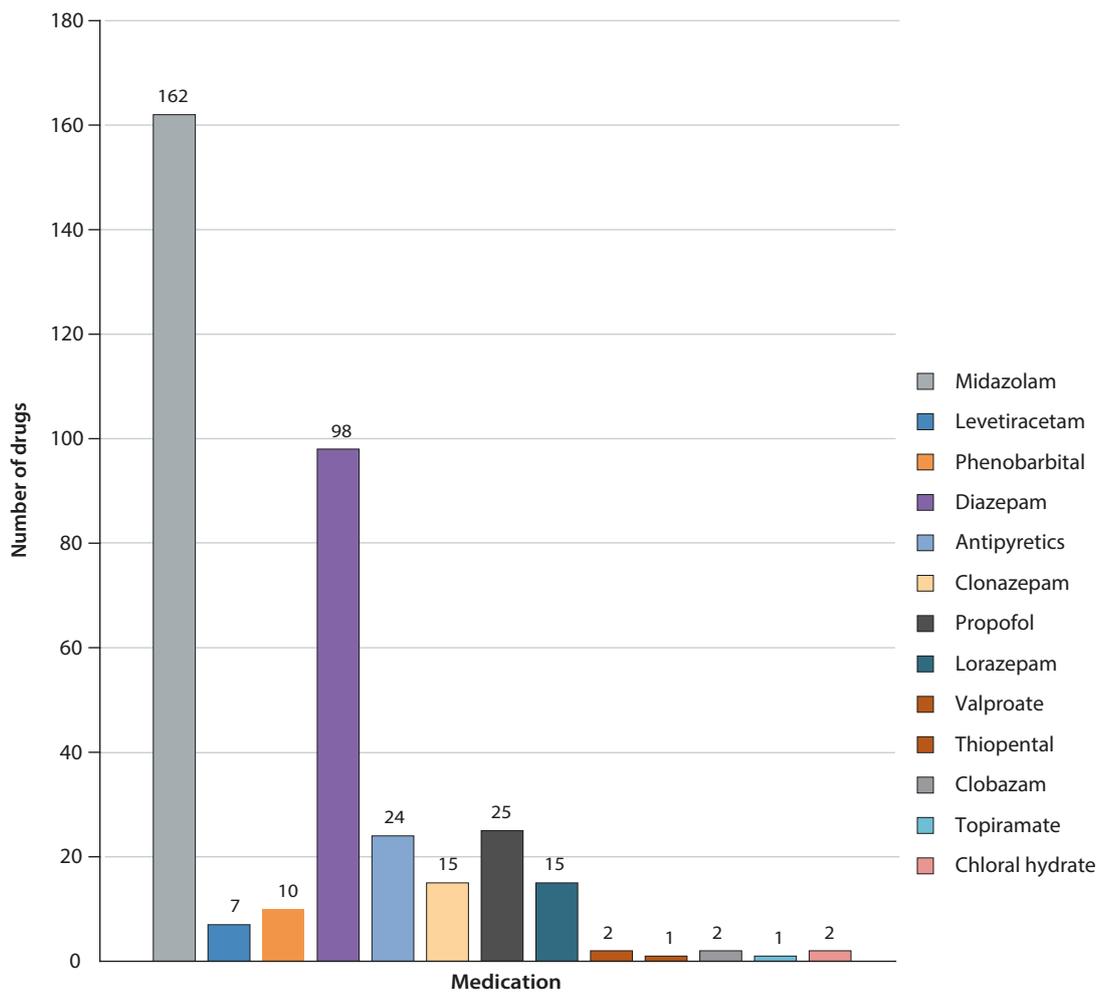


Abb. 4b: Notfallmedikation durch Notfallteam/Notarzt. – Ambulance service / emergency physician.

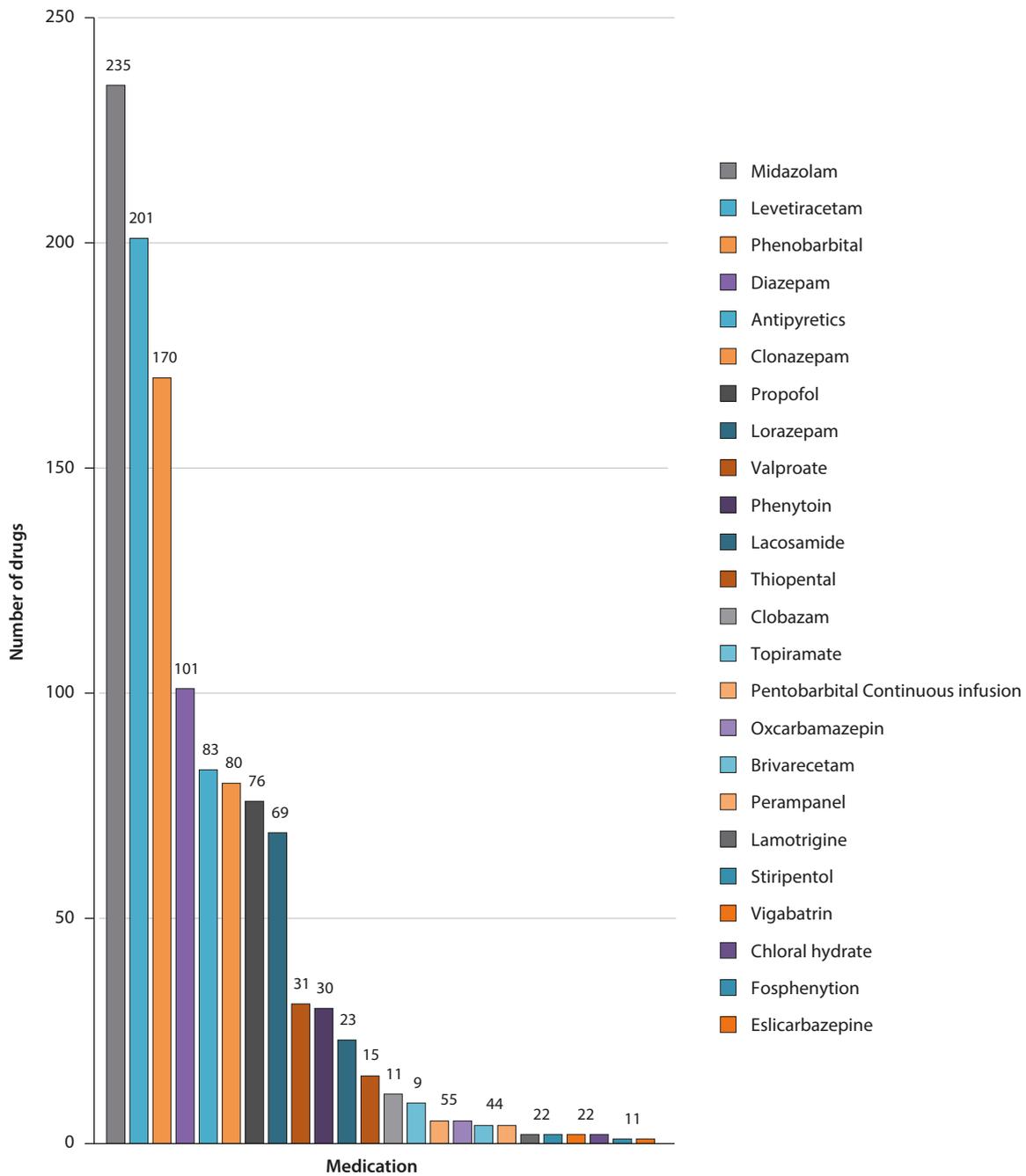


Abb. 4c: Medikamentöse Therapie auf der pädiatrischen Intensivstation. – *Pediatric intensive care unit.*

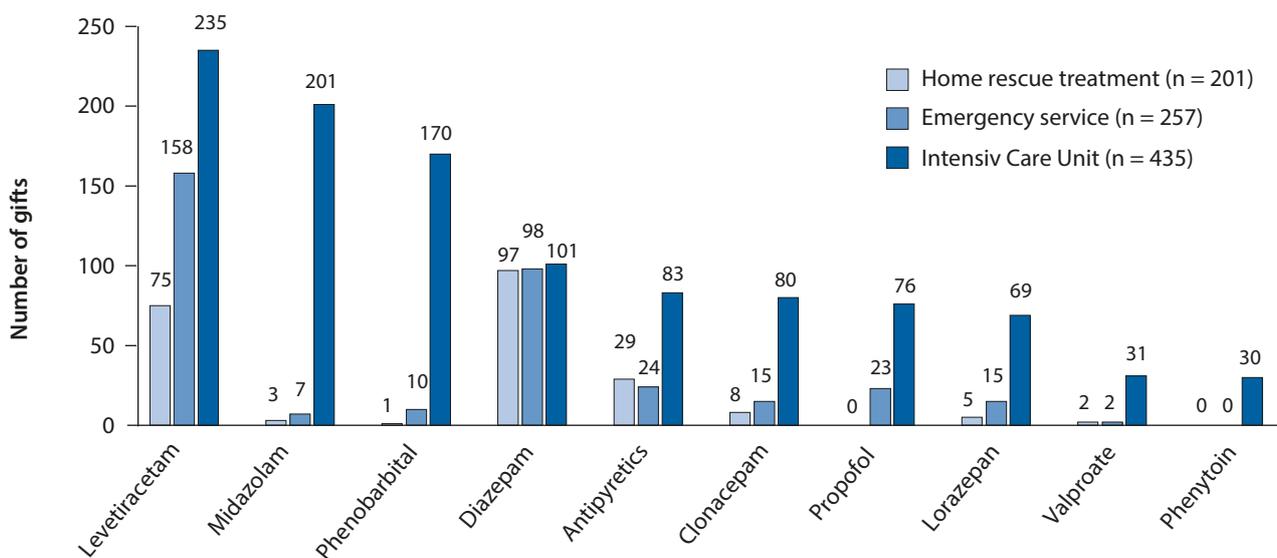


Abb. 5: Die 10 am häufigsten verwendeten Notfallmedikamente (ASM) zuhause, durch das Notfallteam und auf der pädiatrischen Intensivstation. – *The 10 most frequently used medications (out-of hospital, emergency department/services, pediatric intensive care unit).*

Bei 201/481 SE-Episoden (41,8 %) erhielten die Kinder zunächst eine nicht-professionelle Notfallmedikation für zu Hause. Am häufigsten wurde Diazepam verabreicht, gefolgt von Midazolam, daneben wurden fiebersenkende Mittel wie Paracetamol oder Ibuprofen gegeben (Abbildung 4a).

Bei 18/201 (8,9 %) umfasste diese Therapie die Verabreichung von zwei oder mehr Antikonvulsiva (Median 0; Range 0-3).

In 257/481 SE-Episoden (53,4 %) wurden die pädiatrischen Patienten vom Rettungsdienst und Notarzt behandelt, und in 74/257 SE (28,8 %) verwendete der Rettungsdienst/Notarzt zwei oder mehr Antikonvulsiva (Median 1; Range 0-5). Die drei am häufigsten vom Notarzt verwendeten Antikonvulsiva waren: Midazolam und Diazepam sowie fiebersenkende Mittel (Abbildung 4b).

Bei 435/481 SE (90,6 %) wurden die Kinder in der Klinik mit Medikamenten behandelt. In der klinischen Umgebung waren die drei häufigsten Antikonvulsiva: Midazolam, Levetiracetam und Phenobarbital (Abbildung 4c).

In 312/481 Fällen (64,9 %) erhielten die Kinder ≥ 2 verschiedene Antikonvulsiva (Median 2; Range 0-10).

Während des gesamten Behandlungszeitraums wurden in unserer Kohorte im Median 2 Antikonvul-

siva (Range 1-10) eingesetzt, wobei die Rate der Antikonvulsiva-assoziierten Nebenwirkungen in unserer Studienkohorte gering war. Während der stationären Behandlung wurden in 56/481 Fällen (11,6 %) relevante therapieassoziierte Nebenwirkungen gemeldet. In Abbildung 5 sind die 10 am häufigsten verwendeten Medikamente aufgeführt (ambulant, Notaufnahme/Dienste, PICU).

Eine Intubation wurde in 126/481 Fällen (26,6 %) durchgeführt; die mittlere (SD) Beatmungsdauer betrug 89,3 h (Median 15 h; Range 1 - 1087 h).

Ergebnis:

Die mediane Aufenthaltsdauer auf der PICU betrug 2 (1-121) Tage und 5 (1-126) Tage für den gesamten Krankenhausaufenthalt. Die mittlere (SD) modifizierte Rankin-Skala betrug $1,85 \pm 1,95$ (Median 1; Range 0-5) bei der Aufnahme (457/481) und $2,12 \pm 2,10$ (Median 2; Range 0-6) bei der Entlassung (455/481).

Der mediane PEDSS-Score lag bei 3 mit einer Range von 0 - 6. Neurologische Defizite nach SE wurden bei 30/481 Patienten (6,2 %) festgestellt. Die Sterblichkeitsrate betrug in unserer Studienpopulation 3,5 % (17/481). Die häufigste Ursache war eine Mitochondriopathie (3 Patienten), aber die Todesursachen waren heterogen (Tabelle 1).

Tab. 1: Übersicht über die verstorbenen Patienten

Patient	Todesursache	Initiale Anfallssemiologie	Rankin vor Aufnahme	RSE	SRSE
1	Ertrinken	Generalisiert	0	Ja	Ja
2	Mitochondriopathie	N/A	N/A	Ja	Ja
3	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom / CMV- und HHV-6-Enzephalitis bei akuter myeloischer Leukämie	Generalisiert	2	Nein	Nein
4	HSV-Enzephalitis	Fokal	3	Nein	Nein
5	Zerebrales Ödem	N/A	4	Ja	Nein
6	Enzephalitis bei Carnitinmangel	Generalisiert	3	Nein	Nein
7	Sepsis bei Dystroglykanopathie	Fokal	5	Ja	Ja
8	Schlaganfall im Zusammenhang mit einer Influenza-A-Infektion	Fokal	0	Ja	Nein
9	Mitochondriopathie (Leigh-Syndrom)	Generalisiert	5	Ja	Nein
10	Herzstillstand	Fokal	0	Ja	Ja
11	Mitochondriopathie	Fokal	2	Ja	Ja
12	Febriles infektiionsbedingtes Epilepsiesyndrom (FIRES)	Generalisiert	0	Ja	Ja
13	Metastasiertes Neuroblastom	Fokal	1	Ja	Nein
14	Diabetische Ketoazidose	Fokal	3	Nein	Ja
15	Akute nekrotisierende Enzephalopathie	Fokal	0	Nein	Nein
16	Nicht-ketotische Hyperglykämie	N/A	5	Ja	Ja
17	Missbräuchliches Kopftrauma	Generalisiert	0	N/A	N/A

Diskussion:

Diese große prospektive 2-Jahres-Überwachungsstudie liefert systematische Daten über die Art der Anfälle, die zugrundeliegenden Ursachen, die Diagnostik außerhalb und innerhalb des Krankenhauses und die Behandlungsmodalitäten bei Kindern mit aufgetretenen SE. In der klinischen Praxis erfordert nicht jeder SE die Aufnahme in eine Kinderintensivstation, was sowohl vom klinischen Zustand des Kindes als auch von der klinischen Erfahrung und dem Fachwissen des behandelnden Arztes abhängt. Um nur schwer betroffene Kinder und Jugendliche mit SE einzubeziehen, haben wir nur SE-Patienten auf-

genommen, die mindestens 4 Stunden lang auf der Kinderintensivstation behandelt werden mussten.

In Übereinstimmung mit früheren Berichten waren Fieberkrämpfe die häufigste Ursache in unserer Kohorte [6-8]. In unserer Studienkohorte wurden insbesondere intrazerebrale Läsionen und Pathologien in der Vorgeschichte sowie abnorme neurologische klinische Befunde gemeldet, darunter in absteigender Reihenfolge: intrakranielle Blutungen mit post-hämorrhagischem Hydrozephalus, periventrikuläre Leukomalazie, perinatale Asphyxie, ZNS-Tumore, Schlaganfall und nichthämorrhagischer Hydrozephalus, kortikale Dysplasien und traumatische Hirnver-

letzungen. Interessanterweise und im Gegensatz zu unserer Studie wurde in einer prospektiven Studie berichtet, dass die häufigsten akuten symptomatischen Ursachen eine ZNS-Infektion (55 %), ein vaskulärer Insult (21 %), Toxine (8 %), ein Elektrolyt-Störungen (8 %) und Traumen (8 %) waren [8].

Bei einem hohen Prozentsatz unserer Patienten (50,5 %) lag eine Epilepsie in der Vorgeschichte vor, wobei ein großer Teil von ihnen an genetisch bedingten Epilepsien und genetischen Syndromen litt (12,1 %), und 24,7 % unserer Studienkohorte berichteten über frühere Anfallsereignisse mit SE. Dieses Ergebnis steht in krassm Gegensatz zu früheren Berichten, in denen geschätzt wurde, dass weniger als 15 % der Kinder eine Vorgeschichte von Epilepsie haben [8]. Es muss jedoch auch darauf hingewiesen werden, dass in einer relevanten Anzahl von Fällen kein genauer Auslöser oder eine zugrundeliegende Ätiologie ermittelt werden konnte. Außerdem haben wir in unserer Studie kränkere Patienten eingeschlossen, die mindestens 4 Stunden auf der Kinderintensivstation behandelt werden mussten.

In Übereinstimmung mit früheren Berichten war das Alter die wichtigste Determinante für die Epidemiologie von SE in unserer Kohorte, und selbst innerhalb der pädiatrischen Population bestehen erhebliche Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Kindern in Bezug auf Inzidenz, Ätiologie und Häufigkeit früherer neurologischer Anomalien oder früherer Anfälle [8]. Dies steht im Einklang mit unseren Daten, wonach ein febriler SE vor allem bei jüngeren Kindern auftritt, wobei das Durchschnittsalter in unserer Kohorte 43 Monate betrug (Spanne: 1 Monat - 17 Jahre und 11 Monate). Darüber hinaus traten in unserer Studienkohorte bei 24,7 % der Kinder wiederkehrende SE-Episoden auf, verglichen mit einer Rate von 34 % in der von Mitchell et al. [10] berichteten Studie.

In unserer Studie litten 40,5 % an RSE und 5,0 % an SRSE, was im Großen und Ganzen mit der von Kravljanić et al. berichteten RSE-Rate von 50,7 % und SRSE-Rate von 7,1 % sowie der von Schubert-Bast et al. berichteten Rate von 26,8 % bzw. 12,8 % vergleichbar ist [11,12]. Bemerkenswert und interessant ist, dass die Dauer des Aufenthalts auf der PICU in unserer Kohorte im Vergleich zu einer früheren Studie aus Deutschland signifikant kürzer war [13].

Neben epidemiologischen Daten liefert unsere Studie wichtige Einblicke in das derzeitige außerklinische und stationäre Management in Bezug auf

Diagnostik und Behandlung bei Kindern mit SE, die eine Aufnahme auf der Kinderintensivstation (PICU) über einen Zeitraum von ≥ 4 Stunden erfordern.

Unsere Studie liefert wichtige Erkenntnisse über die differenzierte medizinische Behandlung, d. h. die Verabreichung von Antikonvulsiva durch Laien, durch das Notfallteam und durch professionelles medizinisches Personal im Krankenhaus. Die drei häufigsten nicht-professionellen Rettungsmittel für zu Hause waren: Diazepam, Midazolam und zusätzlich Antipyretika; die drei am häufigsten vom Notarzt/Team verabreichten Medikamente waren Midazolam, Diazepam und Propofol. Die drei am häufigsten im Krankenhaus verabreichten ASM waren Midazolam, Levetiracetam und Phenobarbital. Die meisten der behandelnden Krankenhäuser verwendeten eine interne klinische Leitlinie für die Behandlung von SE bei Kindern und Jugendlichen. Angesichts der Tatsache, dass jedoch immer noch 13,1 % der behandelnden Ärzte SE behandelten, ohne auf eine klinische Leitlinie zurückzugreifen, besteht offensichtlich die Notwendigkeit, evidenzbasierte Leitlinien für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit SE einzuführen.

Eine sofortige Behandlung mit Benzodiazepinen ist die erste Wahl bei der Behandlung von SE, aber viele Patienten benötigen eine zusätzliche Behandlung mit weiteren Antikonvulsiva wie Phenytoin, Valproinsäure, Phenobarbital oder Levetiracetam. Wenn ein erstes Benzodiazepin und ein zusätzliches Antikonvulsivum den SE nicht beenden können, wird ein refraktärer SE diagnostiziert, was bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten in unserer Studienkohorte der Fall ist. Unsere Studie liefert wichtige und systematische Erkenntnisse über die Behandlungsphase außerhalb des Krankenhauses

Die Sterblichkeitsrate betrug in unserer Studienpopulation 3,5 % bei einer Vielzahl unterschiedlicher Ursachen, was mit den Ergebnissen einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse übereinstimmt, in der eine Sterblichkeitsrate von 3,6 % ermittelt wurde [14]. In unserer Studienkohorte war die Sterblichkeit mit einer schweren neurologischen Grunderkrankung verbunden, wobei Mitochondriopathien die häufigste klinische Entität darstellten.

Neurologische Defizite zum Zeitpunkt der Entlassung traten in unserer Kohorte bei 6,2 % auf, was deutlich weniger ist als in früheren Berichten [15, 16].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir eine große Heterogenität bei den zugrundeliegenden

Ursachen des SE mit einer insgesamt günstigen Prognose in Bezug auf das neurologische Ergebnis und das Überleben in unserer Kohorte festgestellt haben. Unsere Studie liefert eine aktuelle, differenzierte und detaillierte Beschreibung des SE in Bezug auf Ätiologie, Diagnose, Verlauf, Behandlung im Krankenhaus und Ergebnis unter Verwendung realer Daten. Außerdem stellten wir Veränderungen im Muster der Verwendung von Antikonvulsiva fest, wobei eine Reihe von Patienten neue Antikonvulsiva wie Levetiracetam, Lacosamid, Brivaracetam, Perampanel und Stiripentol erhielten. Die Veröffentlichung von Leitlinien könnte die Rechtzeitigkeit und Wirksamkeit der Behandlung von SE verbessern [4]. Wir hoffen, dass unsere Daten bei der Veröffentlichung einer nationalen/internationalen Leitlinie für Kinder und Jugendliche mit SE von Nutzen sein werden. Auf diese Weise kann ein standardisierter Ansatz für die Diagnostik und Behandlung von pädiatrischer SE eingeführt werden, der das Potenzial hat, die Ergebnisse für diese gefährdete Gruppe weiter zu verbessern.

Danksagung:

Wir bedanken uns herzlich bei allen Ärztinnen und Ärzten für die Fallmeldungen zu dieser Fragestellung. Wir freuen uns sehr über die große Anzahl der Rückmeldungen und werden bei Wunsch der meldenden Kolleginnen und Kollegen, diese als „Collaborators“ in der finalen Publikation namentlich aufführen.

Kontaktinformationen der Studienleitung:

Prof. Dr. med. Sascha Meyer¹ und Dr. med. Daniel Ebrahimi-Fakhari²

¹Sektion Neuropädiatrie, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, Gebäude 9, 66421 Homburg/Saar. sascha.meyer@uks.eu

²Allgemeine Pädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster. daniel.ebrahimi-fakhari@ukmuenster.de

Literatur:

1. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5: 769-779
2. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006; 368: 222-229
3. Cheng JY. Latency to treatment of status epilepticus is associated with mortality and functional status. *J Neurol Sci* 2016; 370: 290-295
4. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, Riviello JJ Jr, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17: 3-23
5. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56: 1515-1523
6. Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC for the NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006; 368: 222-229
7. Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RS. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 696-703
8. Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: A critical review. *Epilepsia* 2007; 48(9): 1652-1663
9. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, John P, Riviello J, Sloan E, Treiman DM. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016; 16: 48-61
10. Mitchell C, Chatterton Dickson L, Ramsay A, Mesalles-Naranjo O, Leonard P, Brand C, McLellan A, Shetty J. Epidemiology and outcome of status epilepticus in children: a Scottish population cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Sep;63(9):1075-1084. doi: 10.1111/dmcn.14900. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33929072
11. Kravljanc R, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Etiology, clinical course and response to the treatment of status epilepticus in children: A 16-year single-center experience based on 602 episodes of status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Sep;19(5):584-90
12. Schubert-Bast S, Zöllner JP, Ansoorge S, Hapfelmeier J, Bonthapally V, Eldar-Lissai A, Rosenow F, Strzelczyk A. Burden and epidemiology of status epilepticus in infants, children, and adolescents: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsia*. 2019 May;60(5):911-920

13. Schubert-Bast S, Lenders C, Kieslich M, Rosenow F, Strzelczyk A. Costs and cost-driving factors of acute treatment of status epilepticus in children and adolescents: A cohort study from Germany. *Seizure*. 2022 Apr;97:63-72
14. Sanchez Fernandez I, Gainza-Lein M, Lamb N, Loddenkemper T. Meta-analysis and cost-effectiveness of second-line antiepileptic drugs for status epilepticus. *Neurology* 2019; 92: e2339-e2348
15. Pujar SS, Martinos MM, Cortina-Borja M, Chong WKK, De Haan M, Gillberg C, Brian G Neville, Rod C Scott, Richard F Chin, North London Epilepsy Research Network. Long-term prognosis after childhood convulsive status epilepticus: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 103-111
16. Kravljanac R, Jovic N, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit: a study of 302 cases. *Epilepsia*. 2011 Feb;52(2):358-63

Masern-exponierte ungeimpfte Säuglinge

Daniel Bühl & Horst von Bernuth

Hintergrund

Ziel der Studie ist die Erfassung der Inzidenz Masern-exponierter, ungeimpfter Säuglinge sowie die Ermittlung des optimalen Zeitpunkts der aktiven Impfung gegen Masern nach IVIG Therapie.

Trotz großer Bemühungen bleibt das Ziel der WHO, die Masern zu eliminieren bislang unerreicht, so dass Todesfälle und Komplikationen nach Maserninfektion weiterhin auftreten. 2019 kam es bei etwa 10 Millionen Infektionen zu 207.500 gemeldeten Todesfällen weltweit, davon größtenteils Kinder unter fünf Jahren¹.

Die erste Impfung gegen Masern mit MMR-Vakzine wird von der STIKO zwischen dem 11. und 14. Lebensmonat, bzw. bei früherem Besuch einer Kindertagesstätte ab dem 9. Lebensmonat, empfohlen. Gegenüber Masern exponierte Kinder dürfen auch nach dem vollendeten 6. Lebensmonat geimpft werden (off-label use).

Säuglinge, die jünger als 6 Monate alt sind und bestätigt Masern exponiert wurden, soll die intravenöse Gabe von 400mg Immunglobulinen (IVIG) pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG) als Postexpositionsprophylaxe (PEP) schützen.^{2,3} Da diese Patienten nicht nach dem Infektionsschutzgesetz gemeldet werden müssen ist die genaue Inzidenz dieser Fälle nicht bekannt. Um die Wirksamkeit einer nachfolgenden Lebendimpfung zu garantieren, soll diese für acht Monate ausgesetzt werden.^{4,5} Dieser Zeitraum wurde jedoch nie empirisch bestätigt.⁶ Rechnerisch ergibt sich bei einer Halbwertszeit intravenös verabreichter Immunglobuline von etwa drei Wochen ein Abfall der IgG-Konzentration in den Bereich des insuffizienten Schutzes von 0,2 IU/ml IgG-Antikörper gegen Masern nach etwa vier Monaten.^{7,8} Die Studie wird gemeinsam mit dem Nationalen Referenzzentrum für Masern, Mumps und Röteln am Robert-Koch-Institut durchgeführt.

Fragestellungen:

1. Wie viele Masern-exponierte, ungeimpfte Säuglinge werden in den Notaufnahmen deutscher Kinderkliniken vorstellig?
2. Ist durch das neue Masernschutzgesetz die Inzidenz dieser Säuglinge in den kommenden Jahren rückläufig?

Sofern die meldende Klinik sich bereiterklärt, den Säugling erneut für eine Blutentnahme einzubestellen:

3. Ist die IgG-Serumkonzentration nach vier Monaten bereits unter den Bereich des insuffizienten Schutzes von 0,2 IU/ml gefallen?
4. Sofern 3. zutrifft: Erzielt eine Lebendimpfung zu diesem Zeitpunkt einen suffizienten Impfschutz?

Falldefinition:

Masern-exponierten, ungeimpften Säuglinge, die in der Notaufnahme vorgestellt werden, unabhängig von einer IgG Gabe, die jünger als 6 Monate alt sind.

Ergebnisse:

Bislang wurde über die ESPED noch kein Fall gemeldet. Wir freuen uns, wenn Sie bei Ihrer täglichen Arbeit an unsere Studie denken.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Horst von Bernuth, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité, Universitätsmedizin, Virchow Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Tel.: 030 - 450-666384, Fax: 030 - 450-566960,
horst.von-bernuth@charite.de

Literatur:

- 1 Patel MK, Goodson JL, Alexander JP, Jr., Kretsinger K, Sodha SV, Steulet C, et al. Progress toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* (2020) 69(45):1700-5. Epub 2020/11/13. doi: 10.15585/mmwr.mm6945a6.

2 Endo et al: Current efficacy of postexposure prophylaxis against measles with IG: J Ped 2001;138(6):926 – 928

3 Matysiak-Klose et al, Post-exposure prophylaxis for measles with immunoglobulins revised recommendations of the standing committee on vaccination in Germany. Vaccine. 2018 Dec 18;36(52):7916-7922

4 RKI Epidemiologisches Bulletin 12. Januar 2017 / Nr. 2

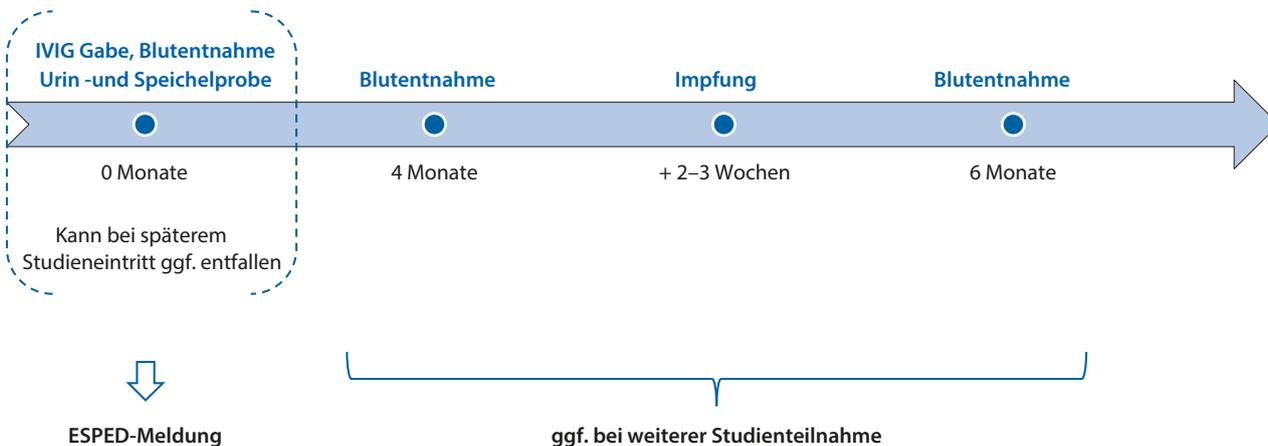
5 Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, Jones MA. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD010056

6 Siber GR, Werner BG, Halsey NA, Reid R, Almeida-Hill J, Garrett SC, Thompson C, Santosham M: Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. J Ped 1993;122(2):204 – 211

7 Bühl, D., Santibanez, S., Kallinich, T. et al. Wie schützen wir Säuglinge gegen Masern?. Monatsschr Kinderheilkd 168, 950 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00980-2>

8 Dierig, Alexa; Heininger, Ulrich (2015): Titerbestimmungen: Sind sie vor oder nach Impfungen überflüssig oder sinnvoll? In: Pädiatrie (6), S. 15–18.

Studienablauf Masern-exponierte ungeimpfte Säuglinge



Urin- und Speichelprobe: wenn möglich sowohl für Hauslabor als auch für das RKI (RKI-Entnahmeset)
 Blutentnahme: 2 Serumröhrchen je 1 ml (1 für IgG, IgM und FRNT im RKI + 1 für IgG- & IgM-Bestimmung im Hauslabor)

Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Joachim Rosenbauer

Hintergrund:

Aus gesundheitspolitischer Sicht spielen vor allem zwei Formen des Diabetes eine wichtige Rolle: der immunvermittelte Typ-1-Diabetes, der in der Regel zu einem absoluten Insulinmangel führt, und der Typ-2-Diabetes, bei dem sowohl eine Insulinresistenz als auch eine verminderte Insulinsekretion eine Rolle spielen. Die Krankheit verringert sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität. Daten über die Inzidenz von Diabetes liefern daher wichtige Informationen für den Aufbau und die Weiterentwicklung einer Infrastruktur für die Diabetesversorgung (Rosenbauer 2019). In Deutschland und vielen anderen Ländern weltweit steigt die Diabetesinzidenz an (International Diabetes Federation 2019).

Fragestellungen:

1. Wie ist die Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland?
2. Wie ist die Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei Kindern unter 15 Jahren in Nordrhein-Westfalen?
3. Wie ist die Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zwischen 15 und unter 35 Jahren in Nordrhein-Westfalen?
4. Wie ist die Inzidenz des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren in Nordrhein-Westfalen?

Falldefinition:

Klinische Diagnose eines Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes im Zeitraum 1.1.2021 bis 31.12.2021

Methoden:

Die Vollständigkeit der Erfassung wurde mithilfe der Capture-Recapture-Methode geschätzt, als sekundäre Datenquellen dienten in Nordrhein-Westfalen Internistische Kliniken, Diabetes-Schwerpunktpraxen und Praxen und bundesweit die DPV-Datenbank, Ulm (Hofer 2016). Inzidenzen inklusive 95%-Intervalle wurden unter Annahme einer Poissonverteilung der Fälle nach der Personenjahre-Methode (Woodward 1999) auf der Grundlage der vorliegenden Bevölkerungsdaten von 2020 berechnet (Statistisches Bundesamt 2021). Trendanalysen wurden mit Poisson-Regressionen durchgeführt (Woodward 1999).

(Vorläufige) Ergebnisse:

Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland:

Im Jahr 2021 wurden bundesweit 446 Neuerkrankungen eines Typ-1-Diabetes bei Kindern unter 5

Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsmonat und -jahr) von ESPED erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 11,2 (95%-KI: 10,2–12,3) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe unter 5 Jahren für 2021 auf 42,2 % geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte deutlich unter dem Niveau der Vorjahre (1993–2020: 60–79 %). Erfassungskorrigiert wird die Inzidenz auf 26,6 (95%-KI: 25,1–28,3) pro 10^5 Personenjahre geschätzt. Die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre hat von 6,9 im Jahr 1993 auf 11,2 im Jahr 2021 zugenommen, die erfassungskorrigierte Inzidenz von 10,6 auf 26,6. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten zeigt im diesem Zeitraum einen signifikanten Inzidenzanstieg von 1,3 %, erfassungskorrigiert von 2,1 % pro Jahr ($p < 0,001$).

Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in Nordrhein-Westfalen:

Im Jahr 2021 wurden in Nordrhein-Westfalen 483 Neuerkrankungen eines Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 19,2 (95%-KI: 17,6–21,0) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe von 0 bis <15 Jahre für 2021 auf 51 % geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte deutlich unter dem Niveau der Vorjahre (1993–2020: 73–85 %). Erfassungskorrigiert wird die Inzidenz auf 38,0 (95%-KI: 35,7–40,2) pro 10^5 Personenjahre geschätzt. Die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre hat von 13,5 im Jahr 1996 auf 19,2 im Jahr 2021 zugenommen, die erfassungskorrigierte Inzidenz auf 38,0 (95%-KI: 35,7–40,2) pro 10^5 Personenjahre geschätzt.

sungskorrigierte Inzidenz von 17.9 auf 28.0. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten zeigt in diesem Zeitraum einen signifikanten Inzidenzanstieg von 2,0 %, erfassungskorrigiert von 2,5 % pro Jahr ($p < 0,001$).

Inzidenz bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zwischen 15 und unter 35 Jahren in Nordrhein-Westfalen:

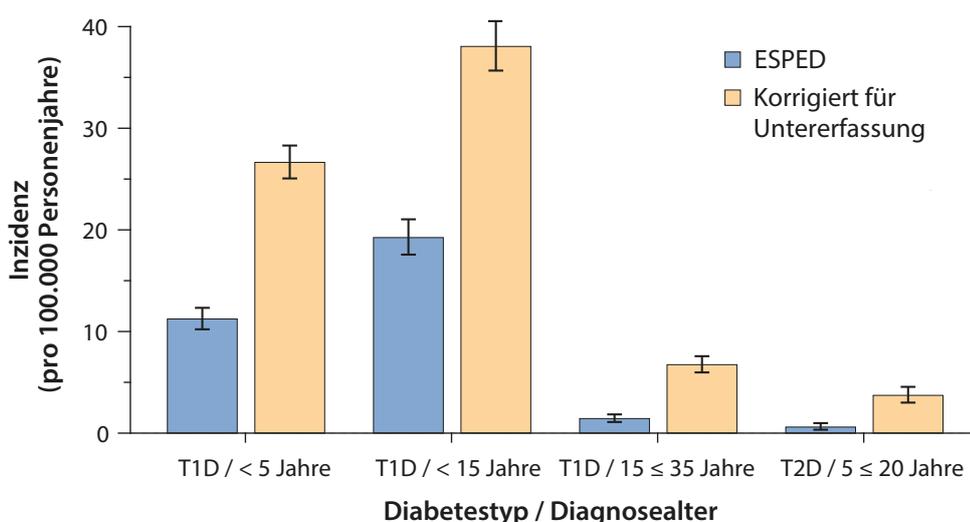
Seit 2002 werden in Nordrhein-Westfalen Neuerkrankungen an Typ-1-Diabetes in der Altersgruppe 15–34 Jahre erfasst. Im Jahr 2021 wurden in 60 Neuerkrankungen eines Typ-1-Diabetes in der Altersgruppe 15 bis <35 Jahre mit vollständigen Basisdaten von ESPED erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 1,4 (1,1–1,8) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 15 bis <35 Jahre auf 21 % geschätzt. Sie liegt damit unterhalb der Werte der Vorjahre (2002-2020: 34–56 %) und deutlich niedriger als im Kindesalter. Korrigiert für die Erfassungsvollständigkeit ergibt sich eine Inzidenzschätzung von 6,7 (95%-KI: 6,0–7,6) pro 10^5 Personenjahre. Die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre hat von 4,9 im Jahr 2002 auf 1,4 im Jahr 2021 abgenommen, die erfassungskorrigierte Inzidenz von 12.6 auf 6.7. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten zeigt im diesem Zeitraum eine signifikante Abnahme der Inzidenz von 1,6 % ($p = 0,027$), erfassungskorrigiert von 2,7 % pro Jahr ($p < 0,001$).

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

Seit 2002 werden in Nordrhein-Westfalen Neuerkrankungen an Typ-2-Diabetes erfasst. Im Jahr 2021 wurden 15 Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis <20 Jahren mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenz von 0,6 (95%-KI: 0,3–1,0) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED auf 16 % geschätzt. Sie liegt damit unter den Werten der Vorjahre (2002-2020: 19–50 %). Die erfassungskorrigierte Inzidenz für 2021 beträgt 3,7 (95%-KI: 3,0–4,6) pro 10^5 Personenjahre. Die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre ist von 0,4 im Jahr 2002 auf 0,6 im Jahr 2021 angestiegen, die erfassungskorrigierte Inzidenz von 1,4 auf 6,7. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten zeigt im diesem Zeitraum einen signifikanten jährlichen Inzidenzanstieg von 4,1 % ($p < 0,001$), erfassungskorrigiert ergibt sich eine Zunahme um 4,6 % pro Jahr ($p < 0,001$).

Diskussion:

Die aktuellen erfassungskorrigierten Inzidenzschätzungen für Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes für das Jahr 2021 zeigen, dass die Inzidenz in allen betrachteten Altersgruppen im Vergleich zum Vorjahr angestiegen ist. Diese Beobachtungen sind in Übereinstimmung mit einem aktuell berichteten Anstieg



	T1D / < 5 Jahre		T1D / < 15 Jahre		T1D / 15 ≤ 35 Jahre		T2D / 5 ≤ 20 Jahre	
Inzidenz	11,2	26,6	19,2	38,0	1,4	6,7	0,6	3,7
Anzahl Fälle	446	1057	483	955	60	282	15	93

Abb. 1: Beobachtete und erfassungskorrigierte Inzidenz des Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen 2021

der Inzidenz von Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen während der COVID-19-Pandemie (Beobachtungszeitraum 1.1.2020 bis 30. Juni 2021). Im Vergleich zu den Vorjahren lag die Inzidenz von Typ-1-Diabetes besonders in den Sommermonaten höher, also etwa 3 Monate nach den Höhepunkten der COVID-19-Inzidenz und auch nach Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie höher (Kamrath 2022). Im selben Beobachtungszeitraum wurde parallel zur Covid-19-Pandemie ein Inzidenzanstieg des Typ-2-Diabetes bei 10- bis 18-Jährigen beobachtet (Prinz2022).

Im Langzeittrend zeigt sich ein Inzidenzanstieg für den Typ-1-Diabetes in den Altersgruppen unter 5 und unter 15 Jahren und für den Typ-2-Diabetes, während die Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei den jungen Erwachsenen einen stetigen Abfall aufweist. Dabei zeigen die Trendschätzungen eine größere Dynamik für Typ-2-Diabetes als für Typ-1-Diabetes. Für den Beobachtungszeitraum 2002 bis 2019 ist bereits berichtet worden, dass die Typ-2-Diabetes-Inzidenz bei Jugendlichen in Deutschland stärker angestiegen war als die Typ-1-Diabetes-Inzidenz (Rosenbauer 2021).

Bei den Schätzungen der Erfassungsvollständigkeits für 2021 fällt auf, dass die Erfassungsgüte deutlich geringer war als in den vorangegangenen Jahren. Die niedrigere Erfassungsvollständigkeit ist möglicherweise auf eine noch verringerte Teilnahme von Kinderkliniken nach der Umstellung des ESPED-Systems im Jahr 2021 zurückzuführen. Eine weitere Ursache vor allem für die niedrigere Erfassung bei den jungen Erwachsenen ist natürlich, dass die ESPED-Erhebung in Nordrhein-Westfalen im Jahr 2021 abweichend zu den Vorjahren keine internistischen Kliniken und Diabetes-Schwerpunktpraxen mehr umfasste. Aufgrund der geringeren Erfassungsvollständigkeits werden die erfassungskorrigierten Inzidenzen für 2021 möglicherweise überschätzt.

Kontaktdaten der Studienleitung:

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

Literatur:

- Hofer SE, Schwandt A, Holl RW for the Austrian/German DPV Initiative (2016) Standardized documentation in pediatric diabetology: experience from Austria and Germany. *J Diabetes Sci Technol* 10:1042–1049
- International Diabetes Federation (2019) IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation
- Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, Siedler K, Bartelt H, Klose D, Sindichakis M, Herrlinger S, Lahn V, Holl RW (2022) Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care*
- Prinz N, Denzer C, Bächle C, Klose D, Körner A, Reinehr T, Rosenbauer J, Schröder C, Wiegand S, Holl RW (2022). Inzidenter Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen – Zunahme oder spontane Schwankung seit Covid-19? *Diabetologie und Stoffwechsel* 17: S 01 (P 061)
- Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, Seufert J, Holl RW (2019). Types of diabetes are not limited to age groups: type 1 diabetes in adults and type 2 diabetes in children and adolescents. *Journal of Health Monitoring* 4: 29-49
- Rosenbauer J, Stahl-Pehe A, Bächle C, Castillo K, Selinski S, Meissner T, Holl RW (2021). Inzidenztrends des Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen in Deutschland, 2002-2019. *Diabetologie und Stoffwechsel* 16: S 43-S44
- Statistisches Bundesamt (2021). Genesis Online, Tabelle 12411-0012 (Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre; Verfügbarer Zeitraum: 31.12.1967-31.12.2020), Datenabfrage vom 13.08.2021. Wiesbaden.
- Woodward M (2013) *Epidemiology – Study Design and Data Analysis* (Third Edition). Chapman & Hall (CRC), London

Ösophagus- und Magenperforationen bei Frühgeborenen während der neonatologischen Betreuung und bei allen Neugeborenen bis zum 28. Lebenstag

Hanna Müller

Hintergrund:

Sowohl die Ösophagus- als auch die Magenperforation sind seltene Krankheitsbilder in der Neonatologie. Die Inzidenz einer Ösophagusperforation wird bei Frühgeborenen mit einem Gewicht unter 1500 g mit 1:124 angegeben. Bei allen Frühgeborenen beträgt die geschätzte Inzidenz für eine iatrogene Ösophagusperforation 0,8 % [1, 2]. In einer Publikation über einen Zeitraum von 20 Jahren wurde bei 5 von 3401 Frühgeborenen (0,15 %) eine Magenperforation diagnostiziert [3]. Insgesamt ist die Datenlage sehr unbefriedigend, da sich nur wenige Publikationen damit befassen, ein einzelnes Zentrum beschreiben oder sehr lange Zeiträume betrachten, in denen sich das Patientenkollektiv und die neonatologischen Therapien sehr gewandelt haben [4]. Trotzdem zeichnet sich ab, dass insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen diese Erkrankungen als Komplikation nach Einlegen einer Magensonde auftreten können. Beide Krankheitsbilder gehen mit einer deutlich erhöhten Mortalität bei Frühgeborenen einher: Während es im Rahmen der Ösophagusperforation zu einer schweren Mediastinitis und zu einem respiratorischen Versagen durch den damit einhergehenden Pleuraerguss kommen kann, kann eine Magenperforation mit einer ausgeprägten Peritonitis einhergehen.

Ziel der Studie ist die Erfassung der Inzidenz der Ösophagus- und Magenperforationen bei Früh- und Neugeborenen in Deutschland und die Erarbeitung von Risikofaktoren für diese Erkrankungen. Zudem soll die Diagnostik und Therapie bei einer Ösophagus-/ Magenperforation evaluiert werden.

Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die kumulative Inzidenz der Ösophagus- und Magenperforationen bei Früh- und Neugeborenen in Deutschland?
2. Welche Magensonden (Größe, Material) sind häufiger mit einer Ösophagus-/ Magenperforation bei Früh- und Neugeborenen assoziiert?
3. Welche klinischen Befunde führen zu der Verdachtsdiagnose einer Ösophagus-/Magenperforation?
4. Welche Methoden werden zur Diagnostik der Ösophagus-/Magenperforation bei Früh- und Neugeborenen verwendet?
5. Welche Therapieschemata werden zur Behandlung der Ösophagus-/ Magenperforation bei Früh- und Neugeborenen angewandt?

Falldefinition:

Ösophagus- und Magenperforationen bei Frühgeborenen während der neonatologischen Betreuung und bei allen Neugeborenen bis zum 28. Lebenstag.

Vorläufige Ergebnisse:

Es ist bei der Begutachtung der Ergebnisse zu beachten, dass die Meldungen und erst recht das Ausfüllen der Fragebögen mit deutlicher Verspätung erfolgt. Nicht bei allen im Jahr 2021 aufgetretenen Fällen liegt ein ausgefüllter Fragebogen vor. Daher wird über alle Kinder mit vollständigen Meldebögen in der Studiendauer vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2021 berichtet. Am 31.12.2021 wurde diese ESPED-Studie beendet.

Zusammen ergeben sich zum jetzigen Zeitpunkt (Mai 2022) dann 73 Meldungen seit dem 01.01.2018, wobei 21 Kinder eine Ösophagusperforation und 52 Kinder eine Magenperforation hatten. Dies ergibt gegenüber dem Jahresbericht 2020 (63 auswertbare Meldungen), dass 4 Kinder mit einer Ösophagusperforation und 6 Kinder mit einer Magenperforation in den vergangenen 12 Monaten vollständig gemeldet wurden. Die Anzahl der im Jahr 2021 gemeldeten Fälle ist geringer im Vergleich zu den Vorjahren. Ob dies damit in Zusammenhang steht, dass im Verlauf des Jahres 2021 die Studienzentrale von Düsseldorf

nach Mainz gewechselt ist oder ob in diesem Jahr einfach weniger Fälle aufgetreten sind, ist letztendlich nicht zu klären.

Ösophagusperforationen:

In dem Studienzeitraum 01.01.2018 bis 31.12.2021 wurden bisher 21 Kinder mit einer Ösophagusperforation vollständig gemeldet. Einzelne unbeantwortete Fragebögen stehen noch aus. Das Geburtsgewicht dieser Kinder betrug 250 – 3500 g (Median: 500 g) und das Gestationsalter bei Geburt 22,6 SSW – 39,4 SSW (Median: 24,7 SSW). Die Perforation war am Lebenstag 1 – 30 (Median: 6 Tage) aufgetreten. Zum Zeitpunkt der Perforation lag das Gewicht der betroffenen Kinder bei 250 – 3000 g und das korrigierte Gestationsalter bei 23,3 SSW – 40,6 SSW (Median: 25,9 SSW). Die meisten betroffenen Kinder sind aber sehr unreife Frühgeborene; nur zwei Kinder (36,1 SSW und 39,4 SSW) hatten ein Gestationsalter bei Geburt von > 28 SSW. Bei diesen beiden Kindern lag bei Geburt eine Ösophagusatresie vor. Es wurden verschiedene Magensonden verwendet. Nur ein Kind wurde operiert (39,4 SSW), da die Perforation durch die Magensonde beim 1. Sondenwechsel nach erfolgter Rekonstruktion bei Ösophagusatresie aufgetreten war. Bei allen anderen 20 Kindern wurde ausschließlich eine konservative Therapie (Karenz, Antibiose) durchgeführt. Die Karenz wurde 2 - 14 Tage beibehalten, danach wurde bei 14 der 21 Kinder (67 %) vor Nahrungsbeginn eine Kontrastmittel-Darstellung durchgeführt.

Magenperforationen:

52 Kinder mit Magenperforation wurden seit dem 01.01.2018 bisher vollständig gemeldet. Auch hier stehen einzelne unbeantwortete Fragebögen noch aus. Das Geburtsgewicht dieser Kinder lag im Bereich von 350 – 3320 g (Median: 980 g) und das Gestationsalter bei Geburt bei 22,6 SSW – 39,6 SSW (Median: 28,2 SSW). Die Diagnose einer Magenperforation wurde jeweils am Lebenstag 1 – 33 gestellt, wobei die Kinder zu dem Zeitpunkt ein Gewicht von 350 – 3080 g und ein korrigiertes Gestationsalter von 22,6 SSW – 40,4 SSW (Median: 29,2 SSW) hatten. Bei den Kindern wurden mehrere unterschiedliche Magensonden sowie eine PEG verwendet. Ein reifes Neugeborenes kam – nach unauffälliger U2 - von zu Hause im septischen Schock und hatte ohne Magensonde eine Magenperforation. Vor Auftreten der Magenperforation waren 6 Kinder mit Hydrocortison, 3 Kinder mit Ibuprofen und 3 Kinder mit Indometacin postnatal therapiert worden. 45 Kinder (87 %) mit Magenperforation wurden primär operiert. Bei 5 Kindern wurde eine konser-

vative Therapie mit Karenz und Antibiose durchgeführt, davon mussten dann doch noch 2 operiert werden. Ein Kind sollte operiert werden, verstarb aber vor Beginn der OP trotz Reanimationsmaßnahmen. Ein weiteres Kind hatte eine Magenperforation im Rahmen einer endoskopischen PEG-Anlage, hier wurde erfolgreich eine Endovac-Therapie durchgeführt. Die Karenz betrug bei einem Kind >3 Monate, bei den restlichen Kindern 1,5 - 23 Tage (sofern Angaben dazu gemacht worden waren). Eine Darstellung mit Kontrastmittel wurde im Anschluss bei 6 betroffenen Kindern vor Nahrungsbeginn durchgeführt.

Schlussfolgerung:

Die vorläufigen Daten zeigen, dass eine Ösophagusperforation insbesondere die sehr kleinen Frühgeborenen betrifft, aber auch reifere Kinder mit Fehlbildungen des Ösophagus. Eine Magenperforation kann bei sehr kleinen Frühgeborenen, aber durchaus auch bei reiferen Frühgeborenen bzw. bei Neugeborenen auftreten, ohne dass Fehlbildungen vorhanden sind. Diese ESPED-Erhebung wurde am 31.12.2021 beendet. Es wird noch abgewartet, ob die noch fehlenden Meldebögen geliefert werden. Dann wird der finale Datensatz entsprechend veröffentlicht werden.

Literatur:

- [1] Filippi L, Pezzati M, Poggi C. Use of polyvinyl orogastric tubes and iatrogenic pharyngo-oesophageal perforation in very low birth weight infants. *Acta Paediatr* 2005;94:1824-1828.
- [2] Suryawanshi P, Dahat A, Nagpal R, Malshe N, Kalrao V. A rare case of accidental esophageal perforation in an extremely low birth weight neonate. *J Clin Diagn Res* 2014;8:PD01-2.
- [3] Lee DK, Shim SY, Cho SJ, Park EA, Lee SW. Comparison of gastric and other bowel perforations in preterm infants: a review of 20 years' experience in a single institution. *Korean J Pediatr* 2015;58:288-293.
- [4] Byun J, Kim HY, Noh SY, Kim SH, Jung SE, Lee SC, Park KW. Neonatal gastric perforation: A single center experience. *World J Gastrointest Surg* 2014;6:151-155.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Hanna Müller (Korrespondenzadresse), Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Marburg, Baldingerstraße, 35043 Marburg
Tel.: 06421-58-66973,
Hanna.Mueller@med.uni-marburg.de
Prof. Dr. med. Ursula Felderhoff-Müser, Kinderheilkunde I, Neonatologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Telefon: +49-201-723-2451, Ursula.Felderhoff@uk-essen.de

Infektionen des Zentralen Nervensystems durch *Ureaplasma species* bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen im 1. Lebensjahr (01/2021-12/2021)

Christine Silwedel

Studienziel ist die Erfassung von Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) durch *Ureaplasma species* (spp.) bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen im ersten Lebensjahr im Hinblick auf Inzidenz, Risikofaktoren, klinischen Verlauf und Outcome.

Ureaplasma spp. gelten als Kommensalen des adulten Urogenitaltraktes, gleichwohl kann eine Aszension der Erreger in der Schwangerschaft einen wesentlichen Risikofaktor für Chorioamnionitis und Frühgeburtlichkeit bedeuten (1). Die prä- oder perinatale Ureaplasmen-Transmission scheint zudem nicht nur mit der Entwicklung chronischer Morbiditäten des Frühgeborenen, insbesondere der Bronchopulmonalen Dysplasie, assoziiert zu sein, sondern kann darüber hinaus zu invasiven neonatalen Infektionen u. a. des zentralen Nervensystems führen (2-5). Verschiedene Fallberichte beschreiben Meningitiden durch *Ureaplasma* spp. bei Früh- und Neugeborenen (2). Diese manifestieren sich z. B. durch klinische Zeichen der Meningitis oder Entwicklung eines Hydrozephalus. Kerncharakteristika der Ureaplasmen-Meningitis scheinen eine Liquorpleozytose, Eiweißerhöhung und ein deutlich erniedrigter Glukosespiegel im Liquor zu sein, zudem bleibt ein Ansprechen auf übliche antibiotische Therapieregime bei Meningitis aus (2). Der Nachweis von *Ureaplasma* spp. gelingt nur durch gezielte Erregerdiagnostik, hierbei ist die PCR den kulturellen Methoden deutlich überlegen, allerdings nicht ubiquitär verfügbar. Eine prospektive Studie beschrieb Nachweisraten von Ureaplasmen im Liquor von bis zu 20 % der Frühgeborenen < 1500 g Geburtsgewicht (6). Dies lässt eine deutlich unterschätzte klinische Relevanz von Ureaplasmen-Infektionen des ZNS in der Neonatologie vermuten.

Diese Studie dient der systematischen Datenerhebung, aber auch der Schaffung eines Bewusstseins der Relevanz von Infektionen des ZNS durch *Ureaplasma* spp. Das Angebot einer kostenlosen Liquor-PCR als diagnostischer Goldstandard zur Ureaplasmen-Detektion soll die Nachweisrate des unterdiagnostizierten Erregers erhöhen.

Fragestellungen:

1. Wie häufig sind Infektionen des zentralen Nervensystems durch *Ureaplasma* spp.?
2. Welche Risikofaktoren lassen sich identifizieren?
3. Wie stellen sich klinischer Verlauf, therapeutisches Management, Komplikationen und Outcome dar?

Falldefinition:

Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge vor dem ersten Geburtstag mit

- Nachweis von *Ureaplasma* spp. im Liquor und/oder
- Therapieresistenten klinischen Zeichen der Meningitis und persistierenden Entzündungszeichen im Liquor (Pleozytose und/oder Eiweißerhöhung und/oder erniedrigte Glukosespiegel) und/oder
- unklarem Hydrozephalus (akut oder chronisch) und persistierenden Entzündungszeichen im Liquor.

Vorläufige Ergebnisse:

Während im Vorjahr 3 Fälle einer Infektion des ZNS durch *Ureaplasma* spp. gemeldet worden waren, konnte im aktuellen Studienzeitraum kein weiterer Fall erfasst werden.

Im Vorjahr betroffen waren Extremfrühgeborene der 25. und 26. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht zwischen 600 g und 770 g. Bei 2 der 3 gemeldeten Fälle lag als Risikofaktor für aszendierende Infektionen ein vorzeitiger Blasensprung vor.

Die ZNS-Infektion äußerte sich in allen Fällen durch klinische Symptome, insbesondere wiesen alle gemeldeten Patienten eine Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) und einen Hydrozephalus auf (Tabelle 1).

Tabelle 1: Klinische Symptomatik bei 3 Patienten mit ZNS-Infektion durch Ureaplasmen (Erfassungszeitraum 10/2019-12/2020).

Symptom	% der Fälle
IVH	100
Hydrocephalus	100
Cerebrale Krampfanfälle	66,6
Apnoen	66,6
Temperaturinstabilität	33,3
Irritabilität	33,3
Vorgewölbte Fontanelle	33,3
Bewusstseinstörung	33,3
Fieber	0

Der Beginn der klinischen Symptomatik lag in allen Fällen in den ersten 2 Lebenswochen, die Diagnose einer Ureaplasmen-Meningitis wurde jedoch erst zwischen dem 42. und dem 73. Lebenstag gestellt.

Bei allen gemeldeten Patienten waren *Ureaplasma* spp. im Liquor nachweisbar, es handelte sich in 2 Fällen um *U. urealyticum*, einmal um *U. parvum*. Die Diagnose wurde zweimal mittels PCR und einmal durch die Liquorkultur gestellt.

In allen gemeldeten Fällen lagen eine Eiweißerhöhung im Liquor, deutlich erniedrigte Glukosespiegel sowie eine Liquorpleozytose vor (Abbildung 1).

Verschiedene therapeutische Regime mit unterschiedlichen Präparaten und in variierender Dauer wurden verfolgt, so kamen in einem Fall Azithromycin, Ciprofloxacin und Clarithromycin zum Einsatz, in einem weiteren Fall wurde Doxycyclin verwendet, und ein Patient wurde mit Chloramphenicol behandelt.

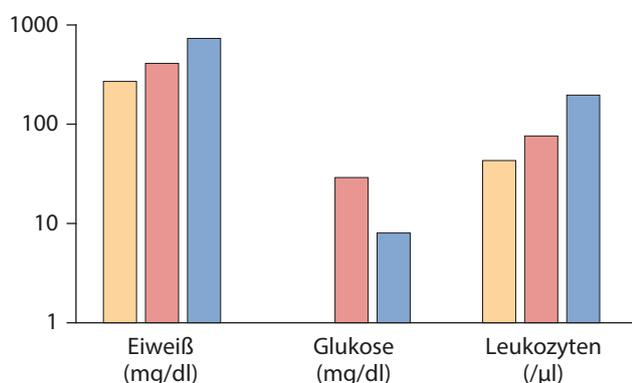


Abbildung 1: Eiweiß-, Glukosespiegel sowie Leukozytenzahl im Liquor bei Diagnosestellung, aufgeführt für die 3 gemeldeten Fälle. In einem Fall lag der Glukosespiegel im Liquor unterhalb der Nachweisgrenze von 2 mg/dl.

Obwohl die gemeldeten Patienten nach Hause entlassen werden konnten, zeigten sie ausnahmslos neurologische Auffälligkeiten in Form einer kognitiven und motorischen Entwicklungsverzögerung. Ebenso wurde in allen Fällen eine Liquorableitung (Rickham-Reservoir / Shunt) benötigt.

Schlussfolgerung:

Die vorläufigen Daten bestätigen, dass Ureaplasmen invasive ZNS-Infektionen bei Frühgeborenen verursachen können. Unter den typischen klinischen Zeichen sind die IVH sowie der Hydrocephalus zu nennen; wegweisende Liquorbefunde beinhalten – wie in der Literatur beschrieben (2) – erhöhte Eiweißspiegel, erniedrigte oder nicht nachweisbare Glukosewerte sowie eine Pleozytose.

Die zeitliche Verzögerung zwischen Beginn der klinischen Symptomatik und Diagnosestellung ebenso wie die insgesamt geringe Zahl erfasster Patienten verdeutlichen die Problematik bei ZNS-Infektionen durch Ureaplasmen: nur durch gezielte Ureaplasmen-Diagnostik, idealerweise mittels PCR, gelingt ein Erregernachweis und kann eine gezielte Therapie initiiert werden. Grundvoraussetzung hierfür ist ein Bewusstsein für die Relevanz von *Ureaplasma* spp. als Erreger von ZNS-Infektionen insbesondere bei Frühgeborenen.

Angesichts der vermutlich weiterhin hohen Dunkelziffer von Ureaplasmen-Infektionen des ZNS werden alle in die Behandlung Früh- und Neugeborener involvierte Kliniken erneut zur Meldung von (Verdachts)Fällen aufgerufen. Im Falle einer unklaren neurologischen Symptomatik, insbesondere eines Hydrocephalus, oder bei persistierenden Entzündungszeichen im Liquor ohne Nachweis klassischer Meningitiserreger sollte immer auch eine gezielte Ureaplasmen-Diagnostik initiiert werden. Hierfür erbitten wir die großzügige Wahrnehmung der von uns angebotenen kostenlosen PCR-Diagnostik auf Ureaplasmen im Liquor.

Literatur:

1. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000 May 18;342(20):1500-7.
2. Glaser K, Speer CP. Neonatal CNS infection and inflammation caused by *Ureaplasma species*: rare or relevant? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015 Feb;13(2):233-48.
3. Silwedel C, Speer CP, Glaser K. *Ureaplasma*-associated prenatal, perinatal, and neonatal morbidities. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Sep 18;13(11):1073-87.

4. Silwedel C, Speer CP, Hartel C, Glaser K. Ureaplasma-Driven Neuroinflammation in Neonates: Assembling the Puzzle Pieces. *Neonatology*. [Review]. 2020;117(6):665-72.
5. Speer CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and pro-inflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. [Review]. 2009;95(4):353-61.
6. Viscardi RM, Hashmi N, Gross GW, Sun CC, Rodriguez A, Fairchild KD. Incidence of invasive ureaplasma in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage. *J Perinatol*. 2008 Nov;28(11):759-65.

Studienleitung:

PD Dr. med. Christine Silwedel, Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Neonatologie
Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg
Silwedel_C@ukw.de

PD Dr. med. Kirsten Glaser, Universitätsklinikum Leipzig, Kinderklinik, Neonatologie, Liebigstraße 20a, Haus 6, 04103 Leipzig;
Kirsten.glaser@medizin.uni-leipzig.de

Vitamin B12-Mangel im ersten Lebensjahr (01.01.2021-31.12.2021)

Ulrike Mütze

Hintergrund

Der Vitamin B12-Mangel ist eine seltene Ursache mittlerer und schwerer Entwicklungsstörungen im ersten Lebensjahr. Inzidenzdaten für Deutschland sind nicht bekannt. Ein Neugeborenen-Screening (NGS) auf neonatalen Vitamin B12-Mangel ist möglich [1-3] und erfolgt aktuell in drei deutschen NGS-Zentren im Rahmen von Pilotstudien. Hier zeigt sich eine Inzidenz von 1: 30.000 [3] - 1: 5.300 [1-3] gescreener Neugeborener. Belastbare Daten zum klinischen Nutzen eines NGS auf konnatalen Vitamin B12-Mangel fehlen hingegen. Diese Lücke soll mit dieser ESPED-Erhebung geschlossen werden.

Primäres Studienziel ist die Ermittlung der Inzidenz des sich klinisch neurologisch manifestierenden, symptomatischen Vitamin B12-Mangels im ersten Lebensjahr in Abhängigkeit zum Vorhandensein eines NGS auf Vitamin B12-Mangel.

Sekundäre Studienziele sind die Erfassung der Ursachen dieses symptomatischen Vitamin B12-Mangels und des Spektrums des klinischen Phänotyps anhand anamnestischer, klinischer, bildgebender und laborchemischer Befunde

Fragestellungen

- 1) Bestimmung der Inzidenz des klinisch symptomatischen und laborchemisch gesicherten Vitamin B12-Mangels im ersten Lebensjahr.
- 2) Vergleich der Inzidenz des klinisch symptomatischen Vitamin B12-Mangels im 1. Lebensjahr in Regionen mit NGS auf Vitamin B12-Mangel und ohne entsprechende NGS-Pilotprojekte.
- 3) Bestimmung der Inzidenz des im NGS identifizierten Vitamin B12-Mangels.
- 4) Evaluation der Ursachen des Vitamin B12-Mangels im 1. Lebensjahr
- 5) Erfassung des Spektrums der klinischen Manifestation des symptomatischen Vitamin B12-Mangels im 1. Lebensjahr.

Falldefinition

Patienten bis einschließlich 12 Lebensmonaten mit laborchemischem Nachweis eines Vitamin B12-Mangels (Erstdiagnose), *definiert wie folgt:*

- o Vitamin B12 (Serum/Plasma) erniedrigt (<160 pmol/l; <215 pg/ml) und/oder
- o Holo-Transcobalamin (Serum/Plasma) erniedrigt (<35 pmol/l)

Und

entweder klinisch neurologischer Symptomatik (u. a. Entwicklungsstörung, muskuläre Hypotonie, epileptische Anfälle, zerebrale Atrophie) oder Identifikation im NGS

Vorläufige Ergebnisse

Für das Jahr 2021 wurden der ESPED 41 Fälle gemeldet. Von diesen wurden 32 Fragebögen beantwortet, 9 Fragebögen sind ausstehend.

31 der 32 beantworteten Fragebögen erfüllen die Falldefinition. 17 Kinder wurden über das NGS und 13 symptomatisch identifiziert. Die im Screening identifizierte Gruppe wurde bei Diagnose, medianes Alter 22 Tage, zu 88 % gestillt, in der symptomatisch identifizierten Gruppe wurden alle Kinder bei Diagnose, medianes Alter 155 Tage, noch gestillt, davon 79 % vollgestillt.

Die Mütter der im Screening identifizierten Neugeborenen, folgten in der Schwangerschaft zu 53 % einer Mischkost (inklusive Fleisch) und zu 18 % einer weitgehend vegetarischen oder veganen Ernährung (29 % unbekannt; Abbildung 1).

Die Mütter der klinisch symptomatisch diagnostizierten Kinder ernährten sich in der Stillzeit zu 36 % weitgehend vegetarisch oder vegan und nur zu 21 % mit einer Mischkost (inklusive Fleisch) (42 % unbekannt; Abbildung 2)

Diskussion

Die Erhebung verspricht die anvisierten Fallzahlen zu erfüllen. Zur vollständigen Auswertung insbesondere des regionalen Vergleichs mit und ohne NGS auf Vitamin B12-Mangel wird das Ende der Erhebung (31.12.2022) abgewartet. Die gescreente Kohorte

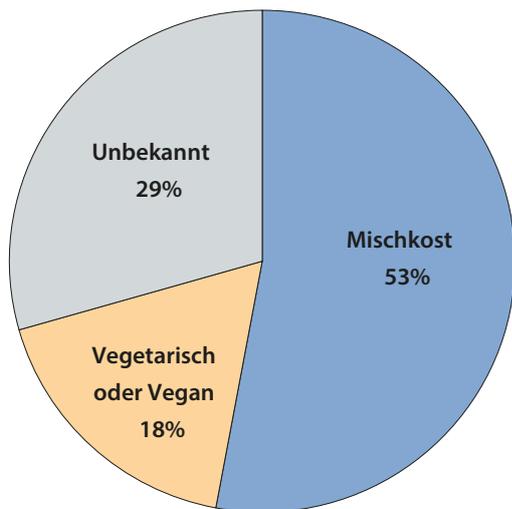


Abbildung 1: NGS-Kohorte. Mütterliche Ernährung in der Schwangerschaft.

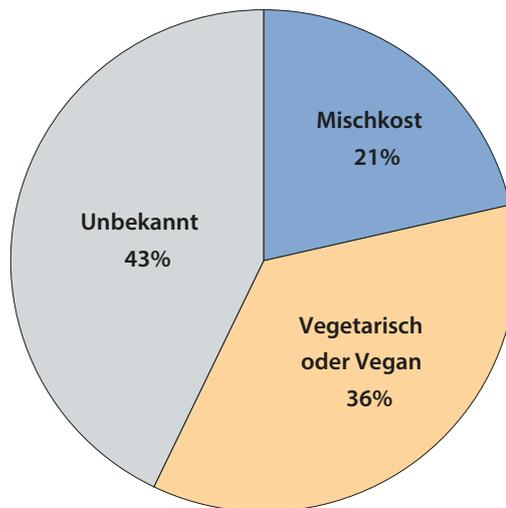


Abbildung 2: Symptomatisch diagnostizierte Kohorte. Mütterliche Ernährung in der Stillzeit.

unterscheidet sich erwartungsgemäß von der symptomatisch diagnostizierten Kohorte. Alle klinisch identifizierten Kinder wurden bei Diagnose noch gestillt. Die Mütter dieser Gruppe folgten häufiger (36 %) als die Mütter der Screening Kohorte einer weitgehend vegetarischen oder veganen Ernährung. Die Auswertung nach Ende der Erhebung wird auch diesen Punkt weiter analysieren.

Kontaktdaten der Studienleitung

PD Dr. med. Ulrike Mütze (Kontaktperson),
 Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Sektion Neuro-
 pädiatrie und Stoffwechselmedizin, Klinik Kinder-
 heilkunde I, Zentrum für Kinder und Jugendmedi-
 zin, Universitätsklinikum Heidelberg,
 Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg,
 Ulrike.Muetze@med.uni-heidelberg.de.

Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Syrbe, Sektion für pädi-
 atrische Epileptologie, Klinik Kinderheilkunde I, Zen-
 trum für Kinder und Jugendmedizin, Universitäts-
 klinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 430,
 69120 Heidelberg.

Literatur

1. Gramer, G., et al., *Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications.* J Pediatr, 2020. 216: p. 165-172. e4.
2. Mütze, U., et al., *Health Outcomes of Infants with Vitamin B(12) Deficiency Identified by Newborn Screening and Early Treated.* J Pediatr, 2021. 235: p. 42-48.
3. Röschinger, W., et al., *Neue Zielerkrankungen im Neugeborenen screening.* Monatsschrift Kinderheilkunde, 2015. 163(2): p. 142-149.

Kongenitale Zwerchfellhernie bei Neugeborenen

Florian Kipfmüller

Hintergrund:

Eine kongenitale Zwerchfellhernie (CDH) tritt in etwa mit einer Häufigkeit von ca. 1:3.000 Geburten auf. Heutzutage wird ein großer Anteil der Kinder mit CDH bereits pränatal identifiziert und sollte je nach Schweregrad in einem entsprechend spezialisierten Zentrum behandelt werden [1]. Zu den wesentlichen akuten Komorbiditäten der CDH gehören Lungenhypoplasie, pulmonale Hypertonie und Herzinsuffizienz [2, 3]. Je nach Ausprägung des Defektes benötigt ein gewisser Prozentsatz in den ersten Lebenstagen eine ECMO-Therapie [4]. Obwohl sich die Behandlung von Neonaten mit CDH über die letzten Jahrzehnte verbessert hat, liegt die Mortalität in den meisten Studien bei 20-30%.

In der postnatalen Adaptationsphase liegen die Behandlungsziele in der Aufrechterhaltung einer suffizienten Oxygenierung unter Vermeidung einer Ventilator-assoziierten Lungenschädigung. Medikamentös steht die Behandlung der pulmonalen Hypertonie und der Herzinsuffizienz im Vordergrund [5]. Da zu den postnatalen Behandlungsmöglichkeiten bislang kaum Studien mit hohem Evidenzgrad vorliegen, unterliegt die Therapie der Erfahrung der behandelnden Zentren. Die Notwendigkeit therapeutischer Ansätze variiert zusätzlich je nach Größe und Seite des vorliegenden Defektes [6], was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Zentrum zu Zentrum schwierig macht.

Bekannt ist, dass ein signifikanter Prozentsatz der Kinder mit gastrointestinalen, pulmonalen oder auch neurologischen Komorbiditäten entlassen wird.

Bislang existieren für Deutschland keine guten populationsbezogenen Daten zur kongenitalen Zwerchfellhernie. Anhand der erhobenen Daten sollen die Inzidenz, Diagnostik, Therapie und das kurzfristige Outcome bei CDH in Deutschland untersucht werden.

Fragestellungen:

1. Wie häufig werden Neugeborene mit kongenitaler Zwerchfellhernie in neonatologischen Abteilungen in Deutschland behandelt?
2. Wie häufig ist die prä- bzw. postnatale Diagnosestellung?
3. Wie ist die Versorgungsstruktur bezüglich der behandelnden Zentren in Deutschland?
4. Welche Therapieformen werden mit welcher Häufigkeit angewandt?
5. Wie ist das Outcome von Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie in Deutschland?
6. Korrelieren Outcomeparameter mit therapeutischen Maßnahmen oder Patientencharakteristika?

Falldefinition:

Neonatologische Patienten, die mit einer pränatal oder postnatal (in den ersten 14 Lebenstagen) diagnostizierten kongenitalen Zwerchfellhernie in Ihrer Klinik behandelt werden (inklusive im Kreißaal verstorbener Kinder).

Vorläufige Ergebnisse:

In den ersten 6 Monaten der Erhebung sind 56 Meldungen eingegangen, bei 27 Kindern lagen zum Zeitpunkt der Berichterfassung ausreichende Ergebnisse vor. Gemeldet wurden 20 Kinder mit linksseitiger CDH (74%), 6 mit rechtsseitiger CDH und 1 Kind mit bilateraler CDH. Bei 4 Kindern fand sich als prognostisch ungünstiges Zeichen die Leber in den Thorax herniert.

Insgesamt waren 23 der gemeldeten Kinder in einer Kinderklinik geboren (davon 18 in der jeweils meldenden Klinik) und 14 Kinder (52%) per Spontanpartus. Auffallend ist, dass nur ein kleiner Prozentsatz der Kinder (4/27) vor 37+0 Schwangerschaftswochen zur Welt kamen. Bei 6 Kindern lag eine Begleitfehlbildung vor (u.a. Vitium Cordis und Omphalozele). 18,5% der gemeldeten Kinder erhielten eine ECMO-Therapie und 48% inhalatives NO als adjuvante Therapieoption.

Diskussion:

Auf Grund der bisher gemeldeten Fälle lässt sich noch keine sinnvolle statistische Auswertung durchführen, zumal bei mehr als der Hälfte der gemeldeten Patienten eine Dateneingabe noch nicht erfolgt war. Dennoch ist die Meldung von 56 Patienten innerhalb von 6 Monaten eine solide Zahl, die auf ein entsprechend großes Patientenkollektiv am Ende des Erhebungszeitraums schließen lässt.

Kontakt Daten der Studienleitung:

PD Dr. med. Florian Kipfmüller (Kontaktperson),
Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Kinderheilkunde – Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn,
Tel.: 0228-287 37834, Fax: 0228-287 33296, florian.kipfmueller@ukbonn.de

Prof. Dr. med. Thomas Schaible, Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Neonatologie, Theodor-Kutzer-Ufer 1, 68167 Mannheim

Literatur:

- 1 Schaible T, et al. A 20-year experience on neonatal extracorporeal membrane oxygenation in a referral center. *Intensive Care Med.* 2010 Jul;36(7):1229-34.
- 2 Kipfmüller F, et al. Early postnatal echocardiographic assessment of pulmonary blood flow in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinat Med.* 2018 Sep 25;46(7):735-743.
- 3 Patel N, et al. Ventricular Dysfunction Is a Critical Determinant of Mortality in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Dec 15;200(12):1522-1530.
- 4 Rafat N, Schaible T. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Front Pediatr.* 2019 Aug 8;7:336.
- 5 Kipfmüller F, et al. Continuous intravenous sildenafil as an early treatment in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Apr;53(4):452-460.
- 6 Schaible T, et al. Right- versus left-sided congenital diaphragmatic hernia: postnatal outcome at a specialized tertiary care center. *Pediatr Crit Care Med.* 2012 Jan;13(1):66-71.

Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE)

Sabine Vygen-Bonnet

Hintergrund

Invasive Pneumokokkenerkrankungen (IPE) treten häufig bei Kleinkindern und älteren Menschen auf und nehmen teilweise sehr schwere Verläufe, die sich klinisch als Meningitis, septische Arthritis oder Sepsis manifestieren. Nicht selten bleiben Residuen. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt seit 2006 allen Säugling eine Impfung gegen Pneumokokken. In Deutschland wurde der 7-valente Mitte 2009 vom 10-valenten und seit Beginn 2010 vom 13-valenten Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff (PCV) abgelöst. Im Jahr 2015 wurde das Impfschema von 3+1 Dosen auf 2+1 Dosen geändert. Nach Einführung der Säuglingsimpfung zeigte sich eine deutliche Abnahme der IPE, die durch die in PCV enthaltenen Serotypen verursacht waren, in der Altersgruppe der geimpften Kleinkinder, aber zusätzlich auch in allen anderen Altersgruppen. Allerdings kam es in den folgenden Jahren zu einer Zunahme von Erkrankungen durch Pneumokokken mit Serotypen, die nicht im Impfstoff enthalten sind (*Replacement-Phänomen*). Zunächst wurde dieser negative Effekt von einer steigenden Impfquote und den positiven Effekten der Herdenprotektion ausbalanciert. Sobald jedoch die Zunahme der Inzidenz der nicht im Impfstoff enthaltenen Serotypen über die maximale Reduktion der IPE Inzidenz von im Impfstoff enthaltenen Serotypen hinausgeht, ist der Höhepunkt des Nutzens des Impfprogrammes überschritten. Dies war 2014 der Fall. Es ist für die Evaluation des Impfprogrammes und eines möglichen zusätzlichen Nutzens von in der Entwicklung befindlichen, höhervalenten Impfstoffen unerlässlich, die Epidemiologie der IPE weiter zu beobachten. Das ESPED-Projekt ist ein wichtiger Baustein der IPE Surveillance in Deutschland.

Falldefinition:

Als Fälle gelten 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 oder pädiatrischen Abteilung eines Krankenhauses in Deutschland an ESPED gemeldet wurden.

Ergebnisse:

Melderaten nach Altersgruppen:

Mit Datenstand 16.06.2022 wurden von den Kinderkliniken 59 IPE-Fälle mit Aufnahmejahr 2021 an ESPED gemeldet. Nach Ausschluss von 4 Doppelmeldungen und 2 Fällen, die die Falldefinition nicht erfüllten, konnten 53 Datensätze ausgewertet werden. Dies sind 11 Fälle weniger als im Vorjahr und etwa 46 % weniger als im Durchschnitt der prä-COVID-19-pandemischen Jahre 2013-2019 (Abb. 1).

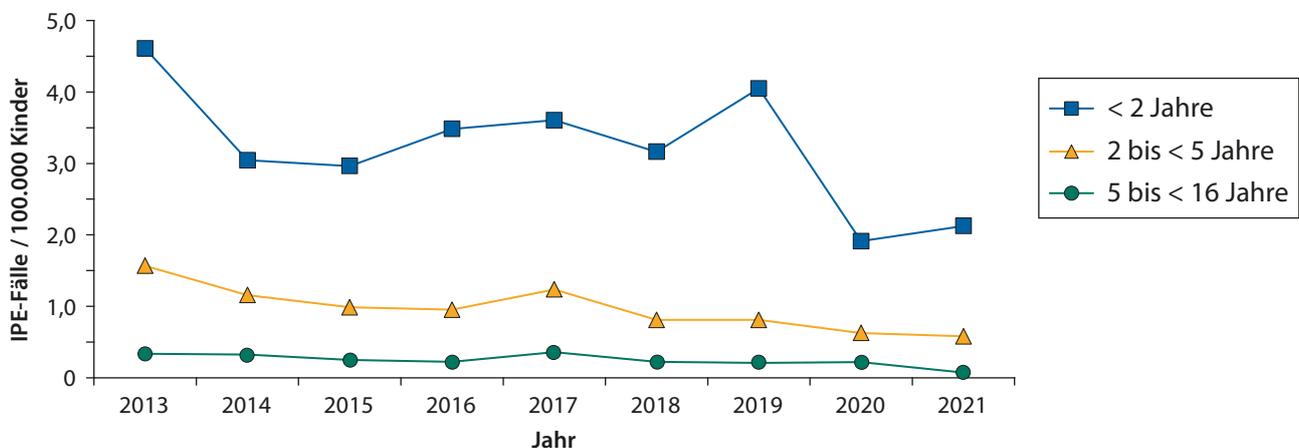


Abb. 1: Altersspezifische ESPED-Melderaten (pro 100.000 Kinder) für invasive Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland

Tab. 1: Klinische Diagnosen. ESPED-Erhebung zu invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern in Deutschland, 2021

Diagnose	Altersgruppe			
	0 bis <2 Jahre	2 bis <5 Jahre	5 bis < 16 Jahre	alle
Sepsis	23	8	1	32
Meningitis	18	3	4	25
Pneumonie	9	10	2	21
Pleuraempyem	4	5	1	10
Mastoiditis	4	1	1	6
Peritonitis	0	1	0	1
Osteoarthritis	1	0	0	1

Epidemiologie:

Die meisten IPE-Fälle waren <2 Jahre alt (n=33; 2020: n=30). Vierzehn waren 2 bis <5 (2020: n=16) und 6 5 bis <16 Jahre alt (2020: 18). Achtzehn Fälle waren Mädchen und 35 Jungen. An klinischen Diagnosen wurden am häufigsten Meningitiden (47 %) und Sepsen (47 %) gemeldet (Tab. 1).

Bei 15 Kindern (28 %) lagen Vorerkrankungen vor. Bei 5 Kindern wurden bei Entlassung aus dem Krankenhaus nach der IPE Residuen angegeben (3-mal neurologische und je einmal pulmonale und auditive Residuen). Alle Kinder mit Residuen waren <5 Jahre alt, bei einem dieser Kinder war eine Sichelzellerkrankung als Vorerkrankung bekannt, die übrigen hatten keine Vorerkrankungen. Zwei Kinder im Alter von 0-2 Jahren sind 2021 an der IPE verstorben (2020: n=3). Bei dem einen verstorbenen Kind wurde im Rahmen der aktuellen Erkrankung die Diagnose eines angeborenen Immundefektes gestellt. Bei dem anderen verstorbenen Kind waren keine Vorerkrankungen bekannt.

Serotypenverteilung:

Für 25 von 53 Fällen wurde angegeben, dass eine Untersuchung des Serotyps angestrebt wurde (47 %) Zweimal waren die Pneumokokken nicht anzüchtbar, einmal nicht typisierbar und einmal wurde angegeben, dass die Untersuchung noch nicht abgeschlossen sei. Für 21 Fälle liegen somit verwertbare Angaben zu Serotypen vor (40 %; 2020: 60 %). 4-mal (19 %) wurden Serotypen angegeben, die in PCV-13 enthalten sind: 3-mal Serotyp 3 und einmal Serotyp 19F. Von den Serotypen, die nicht in PCV-13 enthalten sind, kamen dreimal Serotyp 10A und jeweils zweimal Serotyp 8, 35F vor. Elf Kinder hatten Nachweise von Serotypen, die nicht in PCV-13 wohl aber in den noch nicht für Kinder zugelassenen Impfstoffen PCV-

15 oder PCV-20 enthalten sind. Eines der verstorbenen Kleinkinder war an einer IPE mit dem in PCV-13 enthaltenen Serotyp 19F erkrankt. Das Kind war altersgerecht mit PCV-13 geimpft und hatte keine bekannten Vorerkrankungen. Zu dem zweiten verstorbenen Kind lagen keine Angaben zum Serotyp vor.

Impfstatus:

70 % (n=37) aller Kinder hatten mindestens eine Impfstoffdosis erhalten, 60 % (n=32) hatten Angaben zu vollständig altersgerechten Impfungen. 8 (15 %) Kinder waren ungeimpft. Bei 8 Kindern war der genaue Impfstatus unklar und 5 Kinder waren unvollständig geimpft. Von den 15 Kindern mit Vorerkrankungen waren 11 vollständig, 2 unvollständig und 1 nicht geimpft. Bei 1 Fall war der Impfstatus unklar. Alle Kinder mit in PCV-13 enthaltenen Serotypen (Serotyp 3 n= 3; 19F n=1) waren vollständig nach den STIKO-Empfehlungen geimpft.

Schlussfolgerungen:

Im Vergleich zum Vorjahr ist die Gesamtzahl an gemeldeten IPE Fällen leicht zurückgegangen, die Altersverteilung etwa gleichgeblieben. Weiterhin wurden weniger Fälle als im Durchschnitt der prä-COVID-19-pandemischen Jahre gemeldet. Dies ist wahrscheinlich zumindest teilweise auf die pandemiebedingten Kontaktbeschränkungen und die damit verbundenen Kita- und Schul-Schließungen zurückzuführen. Ein deutlicher Rückgang von invasiven bakteriellen Erkrankungen über alle Altersgruppen während der Pandemie wird aus zahlreichen Ländern berichtet, darunter auch aus Deutschland [1]. Allerdings wurde aus anderen Datenquellen für das Jahr 2021 ein Wiederanstieg der IPD-Fallzahlen bei Kindern in Deutschland berichtet [2]. Wie diese Diskrepanz zustande kommt ist unklar.

Die Angaben zu den Serotypen sind sehr unvollständig. In weniger als der Hälfte der Meldungen wurde eine Untersuchung des Serotyps angestrebt. Für die Differenzierung von durch Impferotypen und anderen Serotypen verursachten IPE ist es wichtig, dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sicherstellen, dass Isolate an das Nationale Referenzzentrum für Streptokokken gesandt werden und Serotypen an ESPED gemeldet werden. Während im Jahr 2007 zum Zeitpunkt der Impfung mit PCV-7-Impfstoff noch 80 % aller Fälle bei Kindern und Jugendlichen <16 Jahre durch Serotypen, die in PCV-13 enthalten sind verursacht wurden, verursachten diese Serotypen im Jahr 2021 nur noch knapp 20 % der Fälle mit Angaben zu Serotypen. Serotyp 3 spielt als Krankheitsauslöser unter den in PCV-13 enthaltenen Serotypen die größte Rolle. Es ist bekannt, dass die Wirksamkeit der verfügbaren Impfstoffe gegenüber dem Serotyp 3 ungenügend ist.

Elf Kinder (mehr als die Hälfte aller Fälle mit Angaben zu Serotypen) hatten IPE, die durch Serotypen

ausgelöst wurden, die nicht in PCV-13 wohl aber in den noch nicht für Kinder zugelassenen höherwertigen, neuen Impfstoffen enthalten sind.

Referenzen:

- [1] Brueggemann AB, et al. The Invasive Respiratory Infection Surveillance (IRIS) Initiative reveals significant reductions in invasive bacterial infections during the COVID-19 pandemic. Preprint online verfügbar seit 20. November 2020 auf medRxiv unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.18.20225029v1> (zuletzt aufgesucht am 22.03.2021)
- [2] Perniciaro S, van der Linden M, Weinberger DM. Re-emergence of Invasive Pneumococcal Disease in Germany during the Spring and Summer of 2021. *Clin Infect Dis.* 2022 Feb 7:ciac100. doi: 10.1093/cid/ciac100. Epub ahead of print. PMID: 35136983.

Studienleitung:

Dr. Sabine Vygen-Bonnet, Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention, Seestr. 10, 13353 Berlin, Vygen-BonnetS@rki.de

Schweres SHT vor dem 10. Geburtstag

Christian Dohna-Schwake & Nora Bruns

Studienziel

Bislang existieren für Deutschland keine populationsbezogenen Daten zum schweren Schädelhirntrauma. Ziel der Erfassung ist es, Erkenntnisse über die Inzidenz, Therapie und das kurzfristige Outcome schwerer Schädelhirntraumata bei Kindern unter 10 Jahren in Deutschland zu gewinnen.

Ein Schädelhirntrauma (SHT) ist im Kindesalter häufig. Der Anteil der (erstgradigen) leichten SHT ist mit bis zu 97 % sehr hoch, der Anteil an mittelgradigen (1,7-4 %) und schweren SHT (1,0-5 %) entsprechend niedrig. Die Letalität erreicht in der am schwersten betroffenen Altersgruppe der 1-3 Jährigen etwa 18 % [1]. Zur Prognose überlebender Patienten liegen uneinheitliche Daten vor, insbesondere in Bezug auf neuropsychologische Defizite [2,3].

Das primäre Ziel therapeutischer Maßnahmen beim schweren SHT besteht in der Verhinderung von Sekundärschäden. In diesem Zusammenhang sind Basismaßnahmen beschrieben, die der Aufrechterhaltung normaler Organfunktionen dienen und einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks vorbeugen sollen [4,5]. Die weiteren therapeutischen Maßnahmen richten sich nach auftretenden Komplikationen wie steigendem Hirndruck, sinkender zerebraler Oxygenierung, drohender Einklemmung, zerebralen Krampfanfällen und Versagen weiterer Organe [4,5]. Seit 2016 gibt es in Deutschland keine gültige AWMF-Leitlinie mehr, sodass auf internationale Leitlinien oder hausinterne SOPs zurückgegriffen werden muss. Dies führt zu einer signifikanten Heterogenität in Bezug auf die primäre Therapie und das Management von Komplikationen [6].

Fragestellungen

1. Wie häufig und in welchem Alter werden Kinder mit schwerem Schädelhirntrauma in Kinderkliniken aufgenommen?
2. Wie ist der Unfallhergang beim pädiatrischen schweren Schädelhirntrauma?
3. Welche Begleitverletzungen treten auf?
4. Wie erfolgt die Erstversorgung und die weitere Behandlung, insbesondere die Hirndruckprophylaxe nach einem schweren Schädelhirntrauma?
5. Welche Form von Neuromonitoring wird angewandt?
6. Was sind die häufigsten Komplikationen, die bei Kindern nach einem Schädelhirntrauma auftreten?
7. Korrelieren das Überleben und das kurzfristige Outcome mit therapeutischen Maßnahmen, Unfallhergang oder Patientenalter?

Falldefinition

Patienten vor dem 10. Geburtstag (inklusive Früh- und Neugeborener), die im Rahmen eines schweren Schädelhirntraumas (Glasgow-Coma-Scale ≤ 8 oder intrakranieller Verletzung mit neurochirurgischer Intervention) in Ihrer Klinik behandelt werden.

Vorläufige Ergebnisse

Von Juli 2019 bis Dezember 2021 sind 145 auswertbare Fälle eingegangen. Das mediane Alter betrug 2 10/12 Jahre (20 Tage bis 9 10/12 Jahre), wobei 94 (65 %) Patienten männlich und 51 (35 %) weiblich waren. In 111 (77 %) Fällen entstand die Verletzung akzidentell, in 10 (7 %) Fällen nicht-akzidentell. 18 (12 %) Fälle waren ungeklärt. Berichtete Begleitverletzungen betreffen das Auge ($n = 38$; 26 %), Lunge/Thorax ($n = 34$; 23 %), das Abdomen ($n = 21$; 14 %), Becken/ableitende Harnwege ($n = 14$; 10 %), die Wirbelsäule ($n = 4$, 3 %) und das Skelettsystem ($n = 44$; 30 %). In der Schockraumphase waren 66 (46 %) Patienten intubiert und 75 (52 %) spontanatmend, und bei 4 (3 %) Patienten fehlte die Angabe. Volumengabe im Schockraum erhielten 68 (47 %) Patienten, Katecholamine 38 (26 %), Erythrozytenkonzentrat(e) ($n = 41$, 28 %), Thrombozytenkonzentrate ($n = 5$, 3 %), gefrorenes Frischplasma ($n = 14$, 10 %) und weitere Gerinnungsprodukte (Tranexamsäure, Fibrinogen, PPSB) ($n = 25$, 17 %). Die analgetische Therapie im Schockraum erfolgte mit NSAR ($n = 36$; 25 %) und Opiaten ($n = 66$; 46 %). Sedierung wurde in der Schockraumphase mit Benzodiazepinen ($n = 37$;

26 %), Propofol (n = 45; 31 %), Ketanest (n = 14; 10 %) und Thiopental (n = 5; 3 %) durchgeführt. Folgende neurochirurgische Interventionen wurden durchgeführt: Anlage einer Hirndrucksonde (n = 45; 31 %), Hämatomausräumung (n = 52; 36 %), Rekonstruktion einer Schädelfraktur (n = 18; 12 %), dekompressive Kraniektomie (n = 30; 21 %).

21 (14 %) Patienten verstarben, 1 Patient befand im minimal conscious state, 24 (17 %) hatten bei Entlassung aus der Kinderklinik eine schwere Behinderung, 21 (14 %) eine leichte Behinderung und 59 (41 %) Patienten hatten keine Behinderung. Die Todesursachen waren Hirntod (n = 10; 48 %), Multiorganversagen (n = 1) erfolglose Reanimation (n = 2) und palliative Versorgung bei infauster Prognose (n = 5; 24 %). Bei zwei Patienten fehlten die Angaben.

Schlussfolgerung

Die gemeldeten Fälle beinhalten die gesamte Altersspanne von der Neugeborenenperiode bis zum zehnten Lebensjahr, mit einer schiefen Verteilung zugunsten des Kleinkindalters. Begleitverletzungen betreffen vorwiegend die Augen und die Lunge/den Thorax. Etwa die Hälfte der Patienten wird in der Schockraumphase beatmet, Kreislauf stabilisierende Maßnahmen und operative Interventionen sind häufig. Die Mortalität liegt bei ca. 14 %, 41 % der Patienten überstehen die Verletzung ohne bleibende Behinderung.

Studienleitung

Prof. Dr. Christian Dohna-Schwake, Dr. Nora Bruns
Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde I, Hufelandstr. 55, 45147 Essen
Christian.dohna-schwake@uk-essen.de,
nora.bruns@uk-essen.de

Literatur

1. Lichte P et al.; TraumaRegister DGU: Increased in-hospital mortality following severe head injury in young children: results from a nationwide trauma registry. *Eur J Med Res.* 2015; 20:65.
2. Volpe DSJ, et al.: Neuropsychological outcome of children with traumatic brain injury and its association with late magnetic resonance imaging findings. A cohort study. *Brain Inj* 2017; 31 (12): 1689–1694.
3. Moen KG et al.: Traumatic axonal injury. The prognostic value of lesion load in corpus callosum, brain stem, and thalamus in different magnetic resonance imaging sequences. *J Neurotrauma* 2014; 31 (17): 1486–1496.
4. Kochanek PM et al.: Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury: 2019 Consensus and Guidelines-Based Algorithm for First and Second Tier Therapies. *Pediatr Crit Care Med.* 2019 Mar;20(3):269-279.
5. Kochanek PM et al.: Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines, Executive Summary. *Pediatr Crit Care Med.* 2019 Mar;20(3):280-289.
6. Regensburger AP et al.: Treatment of severe traumatic brain injury in German pediatric intensive care units—a survey of current practice. *Childs Nerv Syst.* 2019 May;35(5):815-822.

Omphalozelen und assoziierte Fehlbildungen

Kerstin Gründler

Hintergrund

Diese ESPED-Erhebung soll dazu dienen, die Inzidenz aller Omphalozelen bei Früh- und Neugeborenen (Lebensalter ≤ 28 Tage) in Deutschland zu bestimmen. Besonderer Fokus liegt auf der Erfassung weiterer klinischer Parameter und der Ermittlung von Risikofaktoren für das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie sowie deren Behandlung sowie der Erfassung der Entwicklung im Alter von zwei Jahren.

Im Fehlbildungsregister Sachsen-Anhalt, einem aktiven Erfassungssystem, wird für die Indikatorfehlbildung Omphalozele für das Jahr 2018 eine Erkrankungsrate von 5,1/10.000 Geborene angegeben [1].

Die Inzidenzen in verschiedenen Erfassungssystemen einzelner Bundesländer und europaweit deuten seit 2015 auf einen zunehmenden Trend der Häufigkeit hin [1, 2].

Bislang gibt es keine flächendeckenden, systematischen Daten zur Inzidenz von Omphalozelen und assoziierten Fehlbildungen in Deutschland. Basierend auf den Daten von 2020 (antizipierte Geburtenzahl von 770.000) zeigte sich in dieser Studie eine Inzidenz von 0,87 Fällen pro 10.000 Geburten [95 % KI 0,67–1,11] [3].

Die Erkrankungszahlen sind insbesondere auch im Hinblick auf die Auswirkungen der nachgeburtlichen Betreuung der versorgenden Zentren in Deutschland von Relevanz.

Eine pränatale Diagnose ist für die postnatale Versorgung des Neugeborenen von wesentlicher Bedeutung, damit es nicht zu einer Schädigung des Bruchsackes und darin befindlicher Organe kommt. In 40 % ist der Bauchwanddefekt kompliziert durch eine weitere Fehlbildung anderer Organe, wie z. B. des Magen-Darmtraktes, des Herzen oder des Erbgutes [4]. Komplizierend kann es u. a. zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertension kommen. Diese tritt laut Literatur meist in der ersten Lebenswoche auf, kann aber auch deutlich später auftreten und stellt einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Eine sekundäre respiratorische Insuffizienz kann auf eine pulmonale Hypertonie hindeuten [5].

Für das Erkrankungsbild der Omphalozele wird eine Sterblichkeitsrate von 32,1 % angegeben, so dass die Qualität der Behandlung ein entscheidender Punkt ist [6-8]. Die schwerste Ausprägungsform – Riesen-Omphalozele – geht mit deutlich erhöhter Mortalitätsrate einher [9, 10].

Zur weiteren längerfristigen Entwicklung dieser Kinder und zu Wachstum und Gedeihen gibt es bisher keine nationalen Daten und international nur wenig.

Dies sind daher zentrale Punkte der deutschlandweiten Erhebung. Die postnatale Datenerhebung wurde in Zusammenarbeit mit der ESPED-Studiengruppe seit Juli 2019 an der Universitätskinderklinik Tübingen, Abteilung Neonatologie und dem Center for Pediatric Clinical Studies Tübingen etabliert und läuft über insgesamt 3 Jahre.

Seit dem 01.01.2021 hat sich durch den Wechsel der ESPED-Studienzentrale an die Universitätsklinik Mainz die postnatale Datenerhebung insofern verändert, dass nun die Daten bei fehlender Einwilligungserklärung anonym in einem Onlineportal erhoben werden. Bei diesen Patienten ohne Einwilligungserklärung entfällt dann die 2-Jahresnachverfolgung.

Bei Erklärung zur Studienteilnahme können die Einwilligungserklärung und die Erhebung der Daten (inklusive personenbezogener Daten zur späteren Kontaktaufnahme) ebenfalls online erfolgen. Dann kann die geplante Nachverfolgung der Kinder hinsichtlich Entwicklung, Wachstum und Gedeihen im Alter von 2 Jahren stattfinden. Diese ist ein besonderes Novum bei dieser Erfassung.

Die Einwilligungserklärung wird nach Eingang in Tübingen überprüft, vervollständigt und entsprechende Fragebögen an die Eltern versandt bzw. die Eltern/der behandelnde Kinderarzt im Alter von 2 Jahren kontaktiert.

Fragestellungen

1. Ermittlung der Inzidenz aller Omphalozelen bei Früh- und Neugeborenen (Lebensalter ≤ 28 Tage) in Deutschland
2. Erfassung assoziierter organbezogener und chromosomaler Fehlbildungen
3. Erfassen des klinischen Spektrums: Geburtsmaße, Geschlecht, Omphalozelengröße, beinhaltet Organe, Notwendigkeit der Intubation und Beatmung, Dauer der Beatmung
4. Erfassen von Risikofaktoren für das Auftreten von spezifischen Komplikationen wie pulmonale Hypertension, deren Behandlung
5. Screeningverhalten bezüglich pulmonaler Hypertension der versorgenden Zentren in Deutschland
6. 2-Jahresnachverfolgung hinsichtlich Entwicklung, Wachstum und Gedeihen

Falldefinition

Früh- und neugeborene Kinder bis einschließlich 28. Lebenstag mit Nachweis einer Omphalozele

Zwischenauswertung und Ergebnisse:**Fallstatistik Studienjahr 2021:**

Für den Zeitraum 01.01.21 bis 31.12.21 (3. Studienjahr) wurden 32 Fälle mit Omphalozele gemeldet (bis 29.04.2022). Von den gemeldeten Fällen handelte es sich um 2 Falschmeldungen und eine Doppelmeldung, somit verbleiben 29 Fälle, von denen bis zum Tage der Auswertung die Fragebögen vorlagen.

Bei einer antizipierten Geburtenzahl von 773.100 für das Jahr 2021 in Deutschland gehen wir anhand der vorliegenden Daten von einer Inzidenz von 0,37 Fällen pro 10.000 Geburten [95 % KI 0,35–0,4] aus.

Leider sind nicht von allen 29 Patienten entsprechende Daten bis zum Auswertungszeitpunkt verfügbar gewesen.

Assoziierte Fehlbildungen und chromosomale**Anomalien (Angaben bei N=19):**

Bei insgesamt zehn Kindern lagen eine oder mehrere zusätzliche Fehlbildungen bzw. Anomalien vor (s.Tab. 1).

Klinisches Spektrum:

Von den 29 Fällen im Jahr 2021 waren 46 % (n=13) männlich und zehn (36 %) der Kinder kamen zu früh zur Welt. Fünf Kinder hatten ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile (SGA).

In vier Fällen (19 %) lag eine Omphalozelengröße von

Tabelle 1: Assoziierte organbezogene Fehlbildungen (Angaben bei N=15)

Fehlbildungen	Häufigkeit N (%)
Kardial	3 (20)
Diaphragma	2 (13)
Orofacial	1 (7)
Gastrointestinal	2 (13)
Andere	4 (27)

≥ 5 cm vor. In dem Bruchsack befanden sich am häufigsten Leber (14/29) und/oder Darm (12/29), sehr viel seltener Magen (2/29) und Milz (2/29). Bei einem Kind befand sich auch die Blase im Bruchsack. Der definitive Bauchdeckenverschluss nach Omphalozelenkorrektur erfolgte im Median am 5. Lebenstag mit einem breiten Range von ein bis 133 Tagen (N=16; s. dazu Tab. 2).

In 11/17 Fällen mussten die Kinder postoperativ mit einem Median von acht Tagen invasiv beatmet werden. Acht dieser Kinder benötigten Sauerstoff, wobei bei sechs dieser Kinder der maximale Sauerstoffbedarf bei 50 % oder mehr lag (s. dazu Tab. 3).

Pulmonale Hypertension und Screening:

Bei 25 Kindern wurde eine echokardiografische Untersuchung durchgeführt. Bei drei Kindern nur vor der Behandlung, bei 12 nur danach, bei zehn Kindern sowohl vor der Operation als auch danach. Vier Kinder erhielten keine echokardiografische Untersuchung. Bei drei Kindern lag eine nicht behandlungsbedürftige pulmonale Hypertonie vor.

2-Jahresnachverfolgung:

Bis zum gegenwärtigen Auswertungszeitpunkt (bis 29.04.2022) liegen uns von 22 Patienten die 2-Jahresdaten vor. Sie wurden mittels Ages of Stages Questionnaire 3 ausgewertet, dabei fließen die Kategorien Kommunikation, Grob- und Feinmotorik, Problemlösung und Persönlich/Sozial mit ein. Zu jeder Kategorie gibt es sechs Fragen mit einer maximal erreichbaren Punktzahl von 60. Im Durchschnitt erzielten die Kinder einen Mittelwert von $46 \pm 11,7$ Punkten. Zwei Kinder fielen dabei heraus, ein Kind mit insgesamt drei Punkten und eines mit 60 Punkten in allen Kategorien. Beim Gewicht ergibt sich ein Mittelwert von $12 \pm 2,4$ kg, bei der Länge $87,6 \pm 4,2$ cm, beim Kopfumfang zeigt sich ein Mittelwert von $47, \pm 1,9$ cm. Die Werte für die 50. Perzentile in diesem Alter ergeben für Mädchen 12 kg,

Tabelle 2: Übersicht der Daten

Charakteristika	n	N
Kindliche Daten		
Männliches Geschlecht	13 (46)	28
Frühgeburt (<37 SSW)	10 (36)	28
Mehrlinge	1 (4)	28
Herkunft Deutsch	22 (81)	27
Gestationsalter (in Wochen+ Tage)	37 ⁺⁶ [33 ⁺⁵ ;41 ⁺²]	28
Geburtsgewicht (in Gramm)	2950 [1930;4040]	29
SGA (<10. Perzentile)	5 (19)	27
Länge bei Geburt in cm	48 [41;54]	28
Kopfumfang bei Geburt (in cm)	33.75 [31;38]	28
Mikrozephalie (<3. Perzentile)	0 (-)	26
Apgar		
1 Min	8 [1;10]	28
5 Min	9 [5;10]	28
10 Min	9 [6;10]	28
Entbindungsart		
Spontan	2 (7)	27
Vaginal-operativ	1 (4)	
Sectio	24 (89)	
Mütterliche Daten		
Alter Mutter	33 [20;41]	27
Postnataler Befund		
Omphalozelengröße ≥5cm (Giant Omphalozele)	4 (19)	21
Beinhaltete Organe		25
Leber	14 (56)	
Magen	2 (8)	
Milz	2 (8)	
Darm	12 (48)	
Bladder	1 (4)	
Pränataldiagnostik		
Differenzierten Organultraschall durchgeführt	15 (83)	18
Auffälligkeiten im differenzierten Organultraschall	15 (83)	18
Omphalozele pränatal bekannt	14 (78)	18
Beatmung		
Respiratorische Insuffizienz vor Korrektur ⁺	4 (14)	29
Outcome		
Überleben	26 (100)	26
Mit Hilfsmittel* entlassen	6 (30)	20
Dauer der stationären Behandlung bei Überleben (d)	19 [2;121]	13

N verfügbare Daten bei 29 eingeschlossenen Patienten im Jahr 2021; Quantitative Variablen werden als Median (Range) angegeben, kategoriale Variablen (Häufigkeiten) werden als n (%) ausgedrückt; * Magensonde, Sauerstoff, Beatmung bei Entlassung; +Intubation >1 Tag vor Omphalozelenkorrektur

Tabelle 3: Atemunterstützung nach Omphalozelenkorrektur

Atemunterstützung postoperativ in d	N	
Invasive Beatmung (IV)	25	19 (76)
Sauerstoffbedarf	19	15(79)
Sauerstoffbedarf $\geq 50\%$	19	2 (11)
Postoperative Dauer der invasiven Beatmung	19	7 [1;62]
Anderer* (<i>non-invasive Beatmung</i>)	23	7 (30)
Sauerstoffbedarf	7	4 (57)
Sauerstoffbedarf $\geq 50\%$	7	0 (-)
Postoperative Dauer der anderen Atemunterstützung	7	4 [1;71]

N verfügbare Daten bei 29 eingeschlossenen Patienten im Jahr 2021; Quantitative Variablen werden als Median (Range) angegeben, kategoriale Variablen (Häufigkeiten) werden als n (%) ausgedrückt; * CPAP, HFNC, Sauerstoffbrille

86,8 cm und 48,3 cm, für Jungen 12,5 kg, 88,3 cm und 49,5 cm (Gewicht, Länge, Kopfumfang). In einem Fall wurde ein Williams-Beuren-Syndrom beschrieben, bei zwei weiteren Fällen bestand der Verdacht dazu, in einem Fall lag ein noch unbekanntes Fehlbildungssyndrom vor.

Diskussion:

Die für 2021 errechnete Inzidenz basierend auf den uns vorliegenden Daten ergibt 0,37 Fälle pro 10.000 Geburten.

Es stellt sich ein deutlicher Unterschied zu o.g. Zahlen des Sachsen-Anhaltinischen Registers und der EUROCAT Angaben dar (5,1 Fälle pro 10.000 Geburten; 4,44 Fälle pro 10.000 Geburten) [1, 2]. Dieser Unterschied könnte in einer nicht flächendeckenden Meldung der Omphalozelenpatienten begründet sein. Frühere ESPED-Erhebungen hatten eine Rücklaufquote von 25-70 % gezeigt [11]. Zudem sind in dieser ESPED-Erhebung nur lebend geborene Fälle eingeschlossen, die genannten beiden Register beinhalten fetale Todesfälle, Totgeborene ab der 20. Lebenswoche, alle Lebendgeborenen und Fälle, in denen eine Termination wegen kongenitaler Anomalie erfolgte.

In etwas mehr als der Hälfte der Fälle lagen zusätzliche Fehlbildungen vor. Dies deckt sich ungefähr mit dem in der Literatur beschriebenen Vorkommen von 40 % [4].

In der überwiegenden Zahl der Fälle betrug die Omphalozelengröße ≥ 5 cm mit bledem klinischem Verlauf und sehr gutem Behandlungserfolg.

In der Mehrzahl der Zentren erfolgt prä- und postoperativ ein echokardiografisches Screening. Regel-

mäßige Untersuchungen auf pulmonale Hypertension könnten zu einer früheren Erkennung und rechtzeitigen Behandlung und somit zur Verbesserung der Sterblichkeitsrate führen.

Der verwendete Ages & Stages Questionnaire 3 ist der derzeit am häufigsten benutzte Test unter den von Eltern ausgefüllten Tests [12, 13].

In der 2-Jahresnachverfolgung zeigten sich im Mittel zufriedenstellende Werte, ebenso die anthropometrischen Daten.

Studienleitung:

Dr. Kerstin Gründler (Kontaktperson), Prof. Dr. Axel Franz, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Abteilung Neonatologie, Calwer Str. 7, 72076 Tübingen, kerstin-gruendler@med.uni-tuebingen.de, OmphaNO@med.uni-tuebingen.de
PD Dr. Justus Lieber, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Abteilung Kinderchirurgie und Kinderurologie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen

Literatur:

- Götz, D.H., J; Köhn, A; Rißmann, A; Spillner, C; Vogt, C, Jahresbericht 2018 - Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt. 2018: p. 1-92.
- EUROCAT, European registry of congenital anomalies and twins. https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.
- Gründler, K., Omphalozelen und assoziierte Fehlbildungen ESPED-Jahresbericht 2020, 20200. 1: p. 37-42.
- Holland-Cunz, S., Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, Bauchwanddefekte AWMF online, 2012: p. 1-8.

5. Hutson, S., et al., High Prevalence of Pulmonary Hypertension Complicates the Care of Infants with Omphalocele. *Neonatology*, 2017. 112(3): p. 281-286.
6. Queißer-Luft, A. and J. Spranger, Fehlbildungen bei Neugeborenen. *Deutsches Ärzteblatt*, 2006. 103(38): p. 2464-71.
7. Queißer-Luft, A.S., Klaus; Schicketanz, Karl-Heinz; Spranger, Jürgen, Erfassung angeborener Fehlbildungen bei Neugeborenen: Das Mainzer Modell. *Deutsches Ärzteblatt*, 1994. 91.
8. Nembhard, W.N., et al., A multi-country study of prevalence and early childhood mortality among children with omphalocele. *Birth Defects Res*, 2020.
9. Lee, S.L., et al., Initial nonoperative management and delayed closure for treatment of giant omphaloceles. *J Pediatr Surg*, 2006. 41(11): p. 1846-9.
10. Partridge, E.A., et al., Pulmonary hypertension in giant omphalocele infants. *J Pediatr Surg*, 2014. 49(12): p. 1767-70.
11. Ebrahimi-Fakhari, D., et al., [25 Years of ESPED as a Surveillance Tool for Rare Diseases in Children in Germany: A Critical Analysis]. *Klin Padiatr*, 2018. 230(4): p. 215-224.
12. Lindsay, N.M., et al., Use of the Ages and Stages Questionnaire to predict outcome after hypoxic-ischaemic encephalopathy in the neonate. *J Paediatr Child Health*, 2008. 44(10): p. 590-5.
13. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *Bjog*, 2007. 114(3): p. 289-99.

Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren

Johannes Liese & Andrea Streng

Hintergrund

In Deutschland steigt die Inzidenz parapneumonischer Pleuraergüsse und Pleuraempyeme (PPE/PE) im Kindesalter nach einem anfänglich beobachteten Rückgang in den Jahren nach Einführung der Pneumokokken-Konjugatimpfung seit 2015/16 wieder an [1,2]. Auch zur Behandlung von PPE/PE sind Daten aus Deutschland nur begrenzt verfügbar [3]. Die seit 2020 grassierende SARS-CoV-2-Pandemie und die damit verbundenen Präventionsmaßnahmen haben zu einer deutlichen Reduktion von respiratorische Erkrankungen geführt [4]; die Auswirkung auf die Inzidenz und das Erregerspektrum von PPE/PE im Kindesalter sind jedoch noch unklar.

Studienziele

- Inzidenzschätzung für PPE/PE bei Kindern in Deutschland
- Erfassung von Erregern, Risikofaktoren und Management für PPE/PE bei Kindern
- Abschätzung der Auswirkungen der SARS-CoV-2 Pandemie auf PPE/PE bei Kindern

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

Methode

- Fallmeldung der Kinderkliniken über das ESPED-System von Kindern und Jugendlichen <18 Jahren mit >7 Tage andauerndem oder Drainage-pflichtigem PPE/PE; Erhebung klinischer Daten

Ergebnisse (Zwischenauswertung 12.5.2022)

Für den Zeitraum 01.07.20 bis 30.06.21 (11. Studienjahr, SJ11) wurden 80 Kinder mit PPE/PE über ESPED gemeldet (Tab. 1).

Tabelle 1: Gemeldete/in die Studie eingeschlossene Kinder mit PPE/PE in Deutschland; Inzidenz pro 1.000.000 Kinder <18J; pro Studienjahr (ESPED-Studie)*

Studienjahr (SJ)	1 2010/ 2011	2 2011/ 2012	3 2012/ 2013	4 2013/ 2014	5 2014/ 2015	6 2015/ 2016	7 2016/ 2017	8 2017/ 2018	9 2018/ 2019	10 2019/ 2020	11 2020/ 2021
Meldungen	272	285	314	244	245	297	315	301	274	322	80
Einschluss	216	211	229	178	181	231	244	243	212	261	57
Inzidenz PPE/PE pro 10 ⁶ Kinder <18J	16,2	16,1	17,5	13,7	13,8	17,4	18,1	17,9	15,6	19,1	4,2
Inzidenz PPE/PE assoziiert mit <i>S. pneumoniae</i> pro 10 ⁶ Kinder <18J	3,4	2,9	2,7	1,5	1,6	2,2	2,9	2,1	2,4	3,6	0,4
Inzidenz PPE/PE assoziiert mit <i>S. pyogenes</i> pro 10 ⁶ Kinder <18J	0,4	0,6	1,5	0,9	1,0	2,6	1,3	2,2	1,8	3,2	0

*Geringfügige Änderungen in der Anzahl der eingeschlossenen Patienten im Vergleich zu früheren Berichten ergeben sich aus laufenden Datenkorrekturen (z.B. Nachmeldungen, weitere Identifizierungen von Doppelmeldungen etc.; Stand: 12.5.22).

Klinische Daten (Fragebogen-basierte Erhebung):

Im SJ 11 erfüllten 57 (71 %) der 80 gemeldeten Kinder die Einschlusskriterien und konnten in die Zwischenauswertung einbezogen werden (Stand 12.05.2022). In allen Monaten des SJ11 wurden auffällig wenige Fälle registriert; der übliche saisonale Gipfel im Winter/Frühjahr 2020/21 entfiel komplett (Abb. 1).

Das mediane Alter lag bei 7,5 Jahren (IQR 3,1-14,0). 27 (47 %) der 57 Kinder mit PPE/PE waren männlich. 15 (26 %) Kinder hatten eine chronische Grunderkrankung. 68 % waren mindestens 1x gegen Pneumokokken geimpft. Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei 16 Tagen (IQR 12-24). 31 (54 %) der 57 Kinder wurden intensivmedizinisch behandelt. 56 Kinder (98 %) wurden für im Median 14 Tage (IQR 11-21) parenteral mit Antibiotika behandelt. 16 (28 %) erhielten nur eine antibiotische Therapie ohne Eröffnung des Pleuraraumes. Bei 41 (72 %) wurde der Pleuraraum mittels Punktion/Drainage oder chirurgisch eröffnet; darunter 11 (19 %) mit einer chirurgischen Intervention (VATS / Thorakotomie / Dekortikation). Bei 45 (81 % von 57) Kindern traten Komplikationen auf. Bei 9 (16 %) wurden mögliche Spätfolgen berichtet, v. a. pleurale/pulmonale Beeinträchtigungen. Im SJ11 ereignete sich 1 Todesfall bei einem Neugeborenen mit PPE/PE und einer HSV Typ 2 assoziierten Pneumonie.

Erregerdiagnostik aus Blutkultur wurde bei 51 (89 %) von 57 Kindern durchgeführt, und aus Pleura-

punktat (Kultur/PCR) bei 40 (70 %) Kindern. Bei 16 (28 %) der 57 Kinder konnte damit mindestens ein bakterieller Erreger identifiziert werden (insgesamt 18 Erregernachweise, davon 2 aus Blutkultur; siehe Tab. 2). *Streptococcus pneumoniae* wurde bei 5 (31 %) der 16 Kindern mit Erregernachweis aus Blutkultur/Pleurapunktat nachgewiesen; *S. pyogenes* und *Staphylococcus aureus* hingegen bei keinem Kind. Bei den „Anderen Erregern“ (n=13 Erreger bei 11 Kindern) waren Kommensalen des Mund-/Nasen-/Rachen-Raumes am häufigsten (n=9/13); 4 von 11 Kindern mit Kommensalen-Nachweis hatten Grunderkrankungen.

Von den 57 Kindern mit PPE/PE waren 38 (67 %) gegen Pneumokokken geimpft, inklusive der 5 Kinder mit Pneumokokken-Nachweis (4 je 3x mit PCV-13, bei einem Kind waren keine detaillierten Angaben vorhanden). Serotypennachweise lagen von einem (20 %) der 5 Kindern mit *S. pneumoniae*-assoziiertem PPE/PE vor; hier wurde Serotyp 3 identifiziert.

Zusätzliche Erregernachweise aus Pleurapunktat-Einsendungen

Aus dem SJ11 lagen 6 zusätzliche Nachweise mittels eubakterieller 16s-rDNA PCR aus eingesendeten Pleurapunktat-Proben vor, für die die klinischen Angaben aus dem Fragebogen fehlten (weitere 3x Kommensalen des Mund-/Nasen-/Rachen-Raumes, 3x „Mischflora“).

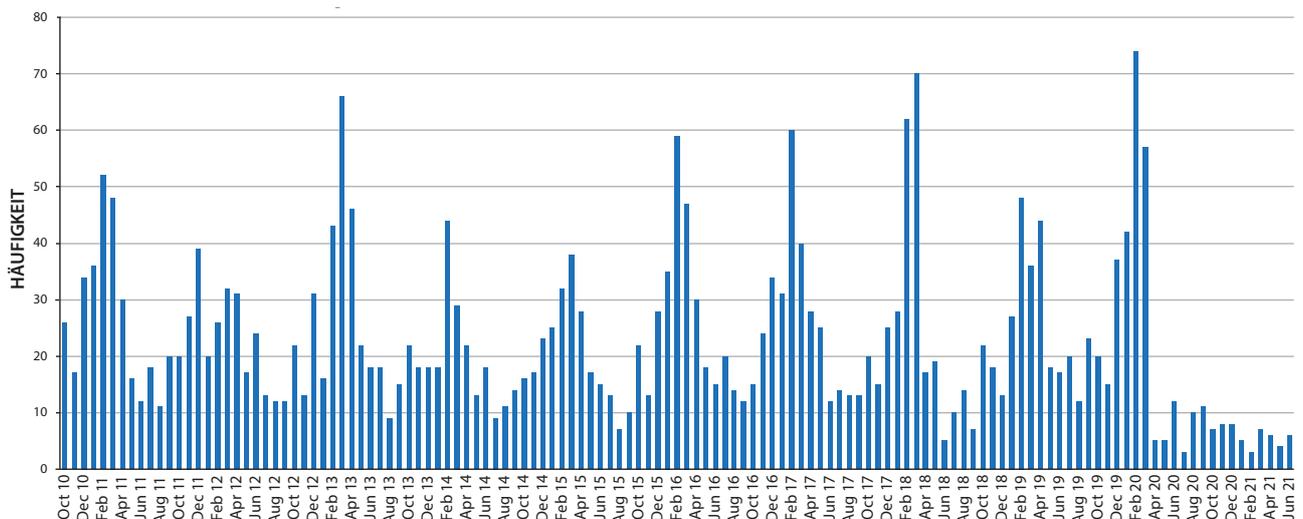


Abb. 1: Pädiatrische Krankenhausaufnahmen aufgrund von PPE/PE in Deutschland von Okt 2010 bis Juni 2021 (Studienjahre 1 bis 11)

Tabelle 2: Bakteriellen Erreger aus Blut oder Pleuraflüssigkeit bei 815 in die Studie eingeschlossenen Kindern mit PPE/PE und positivem Erregernachweis (n=910 Erreger) über 11 Studienjahre (10/2010 – 06/2021)

Studienjahr	Erreger n (%)	<i>S. pneumoniae</i> n (%)*	<i>S. pyogenes</i> n (%)*	<i>S. aureus</i> n (%)*	<i>S. epidermidis</i> n (%)*	Andere n (%)*
1 (2010/11)	74 (100)	46 (62)	6 (8)	1 (1)	2 (3)	19 (26)
2 (2011/12)	70 (100)	38 (54)	8 (11)	1 (1)	5 (7)	18 (26)
3 (2012/13)	96 (100)	35 (37)	20 (21)	7 (7)	5 (5)	29 (31)
4 (2013/14)	58 (100)	20 (35)	12 (21)	2 (3)	3 (5)	21 (36)
5 (2014/15)	63 (100)	21 (33)	13 (21)	7 (11)	3 (5)	19 (30)
6 (2015/16)	99 (100)	29 (29)	34 (34)	11 (11)	7 (7)	18 (18)
7 (2016/17)	100 (100)	39 (39)	18 (18)	7 (7)	4 (4)	32 (32)
8 (2017/18)	108 (100)	29 (27)	30 (28)	13 (12)	5 (5)	31 (29)
9 (2018/19)	94 (100)	33 (35)	24 (26)	7 (7)	2 (2)	28 (30)
10 (2019/20)	130 (100)	50 (38)	44 (34)	9 (7)	2 (2)	25 (19)
11 (2020/21)	18 (100)	5 (28)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	13 (72)
Gesamt	910 (100)	345 (38)	209 (23)	65 (7)	38 (4)	253 (28)

*Prozentangaben in der Tabelle beziehen sich auf die jeweilige Anzahl nachgewiesener Erreger pro Studienjahr

Diskussion

Die Anzahl der während des „Pandemiejahres“ 2020/21 (SJ11) in die Studie eingeschlossenen Kinder mit PPE/PE (n=57) lag deutlich niedriger als in jedem der vorherigen Studienjahre (SJ1-10: Spanne 179-261); ebenso die Inzidenz mit 4,2 PPE/PE pro 1 Million Kinder <18J (SJ1-10: 13,7-19,1). Das mediane Alter lag im SJ11 mit 7,5 Jahren (IQR 3 -14) deutlich über dem des SJ10 (Median 4, IQR 2-8 Jahre), dem Studienjahr mit den bisher meisten PPE/PE-Fällen. Der Anteil der Kinder mit Grunderkrankung insgesamt entsprach mit 26 % dem Anteil im SJ10, ebenso die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (SJ11 Median 16 Tage, IQR 12-24 vs. SJ10 17 Tage, IQR 12-23). Der Anteil der Kinder, die nur mit Antibiotika i.v. therapiert wurden, war im SJ11 höher als im SY10 (28 % vs. 18 %); der Anteil mit intensivstationärer Behandlung lag im SY11 niedriger (54 % vs. 69 %); dies spricht für etwas weniger schwere Verläufe im SY11.

Im „Pandemiejahr“ zeigte sich auch eine deutliche Änderung in der Erregerverteilung. Die Inzidenz von *S. pneumoniae*-assoziierten PPE/PE, die im Vorjahr SJ10 mit 3,6 Fällen pro 1.000.000 <18 J den bislang höchsten Wert erreicht hatte, sank im SJ11 deutlich ab auf 0,4 Fälle, die bislang niedrigste Inzidenz. Die in der Regel zweit- und dritthäufigsten Erreger von PPE/PE, *S. pyogenes* und *S. aureus*, wurden im SJ11 nicht nachgewiesen. Auch bei den „anderen Erregern“ war ein gewisser Rückgang zu beobachten, der vermutlich auf den Rückgang von weiteren Erregern mit Übertragung über Aerosole oder engem Kontakt zurückzuführen ist. Auffällig war der ungewöhnlich hohe Anteil von Kommensalen des Mund-/Nasen-/Rachen-Raumes, die zumeist nicht über Aerosole übertragen werden, sondern eher endogene Infektionen verursachen. Daher ist der beobachtete Rückgang in der Inzidenz der PPE/PE nicht auf ein geändertes Meldeverhalten der Ärzte zurückzuführen,

sondern war höchstwahrscheinlich durch den allgemeinen Rückgang von respiratorischen Infektionskrankheiten durch die Pandemie-bezogenen Präventionsmaßnahmen bedingt.

Im SY11 wurde nur bei einem einzigen Kind mit PPE/PE eine ca. 2 Wochen vorher bestehende SARS-CoV-2 Infektion mit Krankenhausaufnahme berichtet.

Die ungewöhnlich niedrigen Meldezahlen Ende SY10 und im SY11 begannen mit den erstmaligen bundesweiten Maßnahmen inkl. Schulschließungen und hielten bis nach Ende des SY11 an. Für das noch laufende Studienjahr 12 zeichnet sich seit Oktober 2021 ein Wiederanstieg der PPE/PE-Fallzahlen sowie der Pneumokokken-assoziierten PPE/PE ab.

Schlussfolgerung

Nach einem anfänglichen Rückgang der *S. pneumoniae*-assoziierten PPE/PE in den ersten Studienjahren nach Einführung der generellen Pneumokokkenimpfung für Kleinkinder kam es zu einem Wiederanstieg der Inzidenz, die in 2019/2020 über dem Studien-Ausgangsniveau von 2010/11 lag. Der 2020/21 beobachtete Rückgang von PPE/PE ist am ehesten auf die Präventionsmaßnahmen im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie zurückzuführen. Eine kontinuierliche Surveillance von PPE/PE ist weiterhin erforderlich, um die Veränderungen im Erregerspektrum inklusive Pneumokokken-Serotypen-Replace-ment und deren Auswirkungen auf Inzidenz, klinischen Manifestationen und therapeutisches Management zu erfassen und die Wirksamkeit der Impfprävention zu überwachen.

Studienleitung

Prof. Dr. med. Johannes G. Liese, MSc,
Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und
Poliklinik, Pädiatrische Infektiologie und Immuno-
logie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg,
Liese_J@ukw.de.

Literatur

Liese JG, Schoen C, van der Linden M, et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010-2017: a nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(7):857-864.

Goettler D, Streng A, Kemmling D, et al. Increase in Streptococcus pneumoniae serotype 3 associated parapneumonic pleural effusion/empyema after the introduction of PCV-13 in Germany. *Vaccine* 2020;38(3):570-577.

Forster J, Piazza G, Goettler D, et al. Effect of prehospital antibiotic therapy on clinical outcome and pathogen detection of children with parapneumonic pleural effusion/pleural empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40(6):544-549.

Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Neisseria meningitidis during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data *Lancet Digit Health*. 2021;3(6):e360-e370.

Abdominelle venöse Thrombosen

Susanne Holzhauer & Hannah Kalff

Hintergrund

Abdominelle venöse Thrombosen treten im Kindesalter sehr selten auf, sind aber für die betroffenen Patienten hochrelevant. Viele der Kinder oder Jugendlichen leiden unter langfristigen Gesundheitsschäden. Die Symptome variieren stark und können sehr unspezifisch sein; die Diagnosestellung erfolgt daher häufig verzögert. Systematische Erhebungen bezüglich der Inzidenz und Ätiologie der Erkrankung fehlen. Derzeit sind Diagnosestellung und Therapie sehr stark von der jeweiligen Expertise des Zentrums abhängig. Der Nutzen einer therapeutischen Antikoagulation ist ebenso wie Nutzen und Risiken einer interventionellen oder operativen Thrombektomie für diese Patientengruppe noch nicht geklärt.

Ziele

Erfassung aller neu diagnostizierten abdominalen venösen Thrombosen bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen von <18 Jahren in Deutschland. Ermittlung der (i) Inzidenz, (ii) der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Lokalisationen, (iii) der Risikofaktoren, (iiii) der Therapie und (iv) des klinischen Verlaufs.

Fragestellungen

1. Wie häufig treten venöse abdominelle Thrombosen in einer oder mehreren der folgenden Venen bei Kindern und Jugendlichen auf: a) Vena renalis, b) Vena cava inferior, c) Vena portae, d) Vena hepatica, e) Vena mesenterica, f) Vena lienalis.
2. Welche Risikofaktoren sind mit dem Auftreten venöser abdominaler Thrombosen assoziiert?
3. Welche Symptome werden bei Kindern und Jugendlichen beobachtet?
4. Wie ist das Management, abhängig von der Lokalisation der Thrombosen?

Falldefinition

Patienten vor dem 18. Geburtstag mit neu diagnostizierter venöser Thrombose in einem oder mehreren der folgenden Gefäße: V. renalis, V. Cava inferior, V. portae, V. hepatica, V. mesenterica, Vena lienalis.

Ergebnisse

Von 10/2019 bis 12/2021 wurden 76 Patient*innen gemeldet, die die Falldefinition erfüllen. Die Altersverteilung der eingeschlossenen Patient*innen zeigte zwei Spitzen: abdominelle venöse Thrombosen wurden bei 66 % der Patient*innen im ersten Lebensjahr, bei 29 % in der Adoleszenz diagnostiziert. Risikofaktoren und therapeutisches Management dieser zwei Altersgruppen unterschieden sich signifikant. Abdominelle venöse Thrombosen im 1. Lebensjahr sind mit Frühgeburtlichkeit sowie zentralen Venenkathetern assoziiert. Bei 50 % der Kinder älter als 10 Jahre wurde dagegen kein Risikofaktor berichtet. Am weitest häufigsten wurde die Diagnose bisher mittels Dopplersonografie gestellt. Das bisher am häufigsten betroffene Gefäß ist die Vena cava inferior mit insgesamt 39 Meldungen, am zweithäufigsten sind Nierenvenenthrombosen (27 Patient*innen). Für eine detaillierte Zusammenstellung der Patientencharakteristik siehe Tabelle 1.

Alle Patient*innen wurden mit Heparin behandelt, 57 % davon initial mit niedermolekularem Heparin. Bei den älteren Kindern erhielten 28 % eine Thrombektomie oder Thrombolyse als zusätzliche interventionelle Rekanalisierungsmaßnahme. In 53 % der Patient*innen wurde eine Rekanalisierung berichtet, davon in 35 % komplett.

Tabelle 1: Patientencharakteristik nach Alter (Stand 17.08.2022)

age (years)	≤ 1	>1
patients (n, %)	50 (65.8 %)	26 (34.2 %)
sex (male n, %)	30 (60 %)	17 (65.4 %)
localization (n, %)		
V. cava inf.	25 (50 %)	14 (53.8 %)
V. renalis	21 (42 %)	6 (23.1 %)
V. portae	13 (26 %)	4 (15.8 %)
V. hepatica	1 (2 %)	5 (19.2 %)
V. mesenterica	0 (0 %)	2 (7.7 %)
V. lienalis	0 (0 %)	0 (0 %)
multiple localizations	12 (24 %)	10 (38.5 %)
risk factors (n,%)		
premature birth	35 (70 %)	1 (3.8 %)
sepsis	15 (30 %)	3 (11.5 %)
surgery	12 (24 %)	4 (15.4 %)
central venous catheter	30 (60 %)	3 (11.5 %)
congenital malformation	9 (18 %)	2 (7.7 %)
coagulation disorder / thrombophilia	7 (14 %)	1 (3.8 %)
number of risk factors		
0	5 (10 %)	10 (40 %)
1	5 (10 %)	6 (24 %)
2	8 (16 %)	6 (24 %)
>2	32 (64 %)	3 (12 %)
missing	0	1
therapy		
UFH	20 (40 %)	12 (46.2 %)
LMWH	27 (54 %)	16 (61.5 %)
thrombolysis	2 (4 %)	6 (23.1 %)
systemic	2	3
local	0	3
thrombectomy	2 (4 %)	7 (26.9 %)
outcome		
recanalization	26 (57.8 %)	14 (70 %)
partial	12	8
complete	10	4
no further data	4	2
no change	18 (40 %)	6 (30 %)
increase of thrombus	1 (2.2 %)	0 (0 %)
missing	5	6
secondary outcome		
none	31 (67.4 %)	16 (69.6 %)
bleeding	4 (8.7 %)	4 (17.4 %)
pulmonary artery embolism	2 (4.3 %)	1 (4.3 %)
renal dysfunction	5 (10.9 %)	2 (8.7 %)
liver dysfunction	1 (2.2 %)	0 (0 %)
death	3 (6.5 %)	0 (0 %)
missing	4	3

Studienleitung

Dr. Susanne Holzhauer MSc, Charité, Universitätsmedizin, Virchow Klinikum, Klinik für Pädiatrie m.S. Hämatologie und Onkologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, susanne.holzhauer@charite.de;
 PD Dr. Julia Thumfarth, Klinik für Pädiatrie m.S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, julia.thumfart@charite.de

Studiensekretariat

Hannah Kalff

Gemeldete ESPED-Publikationen

Diabetes mellitus:

2021/2022

Originalarbeiten (peer review):

Baechle C, Stahl-Pehe A, Castillo K, Selinski S, Holl RW, Rosenbauer J (2021) Association of family structure with type 1 diabetes management and outcomes in adolescents: A population-based cross-sectional survey. *Pediatr Diabetes* 22:482-494 (doi: [10.1111/pedi.13166](https://doi.org/10.1111/pedi.13166)) (IF 4,866)

Baechle C, Stahl-Pehe A, Castillo K, Holl RW, Rosenbauer J (2022) Family structure is associated with mental health and attention deficit (hyperactivity) disorders in adolescents with type 1 diabetes.

Exp Clin Endocrinol Diabetes 2022 Mar 31 (Epub ahead of print, doi: [10.1055/a-1729-7972](https://doi.org/10.1055/a-1729-7972)) (IF 2,949)

Baechle C, Stahl-Pehe A, Castillo K, Lange K, Holl RW, Rosenbauer J (2022) Course of screening-based depression in young adults with a long type 1 diabetes duration: Prevalence and transition probabilities – a cohort study.

Diabetes Res Clin Pract 185: 109220 (Epub ahead of print, doi: [10.1016/j.diabres.2022.109220](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109220)) (IF 5,602)

Stahl-Pehe A, Selinski S, Bächle C, Rosenbauer J (2021) Increased risk of impaired treatment satisfaction among girls/women and young people with suboptimal HbA1c: Results of a nationwide type 1 diabetes study.

Diabetol Metabol Syndr 13: 55 (Epub ahead of print, doi: [10.1186/s13098-021-00673-0](https://doi.org/10.1186/s13098-021-00673-0)) (IF 3.05)

Stahl-Pehe A, Selinski S, Bächle C, Castillo K, Lange K, Holl RW, Rosenbauer J (2022) Overestimation and underestimation of youths' health-related quality of life are associated with youth and caregiver positive screens for depression: results of a population-based study among youths with longstanding type 1 diabetes.

Diabetol Metab Syndr 14: 40 (doi: [10.1186/s13098-022-00809-w](https://doi.org/10.1186/s13098-022-00809-w)) (IF 3.05)

Stahl-Pehe A, Selinski S, Bächle C, Castillo K, Lange K, Holl RW, Rosenbauer J (2022) Screening for generalized anxiety disorder (GAD) and associated factors in adolescents and emerging adults with type 1 diabetes: cross-sectional results of a Germany-wide population-based study.

Diabetes Res Clin Pract 184: 109197 (Epub ahead of print, doi: [10.1016/j.diabres.2022.109197](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109197)) (IF 5,602)

Wissenschaftliche Vorträge mit publizierten Abstracts

Rosenbauer J, Stahl-Pehe A, Baechle C, Castillo K, Selinski S, Meissner T, Holl RW, in Kooperation mit ESPED, der DPV-Initiative und dem Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) (2021) Inzidenztrends des Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen in Deutschland, 2002-2019.

56. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (virtuelle Tagung), 12.05.2021, *Diabetologie* 16: S43–S44

Bächle C, Stahl-Pehe A, Prinz N, Meissner T, Kamrath C, Holl RW, Rosenbauer J in Zusammenarbeit mit ESPED, der DPV-Initiative und dem Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) (2022) Wieviele Kinder und Jugendliche sind an Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus erkrankt? Schätzung von Prävalenzen und Trends von 2002-2020.

57. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, 25.05.2022, *Diabetologie* 17: S4–S5

Peurampyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse

Forster J, Piazza G, Goettler D, et al. Effect of prehospital antibiotic therapy on clinical outcome and pathogen detection of children with parapneumonic pleural effusion/pleural empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40(6):544-549.

