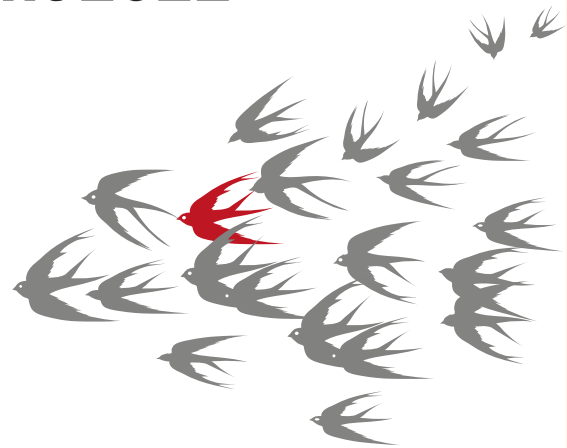




Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

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

Jahresbericht 2022





Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

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

ESPED Jahresbericht 2022

Zusammengestellt von Susanne Blumenkamp, Malik Cakir, Anja Heß,
Diana Perera Cutiño und Michael S. Urschitz

Mit Beiträgen von L. Arnold, H. von Bernuth, A. Blaschek, S. Blumenkamp, N. Bruns,
D. Bühl, C. Dohna-Schwake, S. Dreßen, C. Engel, A. W. Flemmer, A. R. Franz, R. Goelz,
K. Gründler, N. A. Haas, S. Holzhauer, F. Kipfmüller, A. Kley, S. Kölker, J. Langer, J. Lieber,
J. Liese, H. Müller, U. Mütze, C. F. Poets, J. Rosenbauer, J. Schlaberg, J. Schlecht, F. Schwier,
C. Silwedel, A.-L. Sorg, A. Stauch, A. Streng, S. Syrbe, 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 und liebe Forscherinnen und Forscher,

wir blicken zurück auf ein ereignisreiches Jahr 2022 und möchten Ihnen für Ihre wertvolle Unterstützung und engagierte Teilnahme an der ESPED-Surveillance unseren herzlichen Dank aussprechen. Ihre Mitarbeit hat dazu beigetragen, dass ESPED weiterhin erfolgreich aktualisiert und digitalisiert werden konnte, um den wachsenden Anforderungen gerecht zu werden.

Im vergangenen Jahr haben wir gemeinsam Fortschritte in der Erlangung der Vollständigkeit in den Fallerefassungen erzielt und auch die hinderlichen Gründe und Probleme erhoben. Besonders möchten wir uns bei allen Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartnern sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in den Kliniken bedanken, die mit ihrem Engagement die monatliche Fallerefassung und Bearbeitung der digitalen Klinik-Fragebögen ermöglicht haben. Ihre Mühe und Engagement haben einen bedeutenden Beitrag zur Weiterentwicklung geleistet.

Zudem möchten wir unseren Dank an alle Helferinnen und Helfer im Hintergrund aussprechen. Ihr vielfältiges Engagement, sei es im ESPED-Beirat, der DGKJ, der hauseigenen IT oder als Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der ESPED-Geschäftsstelle, ist von unschätzbarem Wert und ermöglichte den Erfolg unserer Bemühungen.

Ein besonderes Highlight in 2022 war das 30-jährige Jubiläum von ESPED, das im Rahmen eines Symposiums am Kongress für Kinder- und Jugendmedizin gebührend gefeiert wurde.

Die Ergebnisse der Studien für das Jahr 2022 werden im Folgenden von den Studiengruppen präsentiert. Sie zeigen die Ergebnisse der laufenden Studien und bieten einen ersten oder auch abschließenden Einblick in die jeweils beforschten Fragestellungen.

Abschließend wünschen wir Ihnen eine rückblickend interessante Lektüre des Jahresberichts für das Jahr 2022 und freuen uns auf weitere erfolgreiche Zusammenarbeit in der Zukunft.

*Susanne Blumenkamp
ESPED Koordinatorin*

Inhaltsverzeichnis

Dank.....	1
Inhalt	3
Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2021	5
Adelheid Kley, Leonie Arnold, N. A. Haas und AW Flemmer Häufigkeit des operativen und/oder interventionellen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen.....	13
Daniel Bühl & Horst von Bernuth Masern-exponierte ungeimpfte Säuglinge	16
J. Rosenbauer Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (1.1.2022 - 31.12.2022)	18
Hanna Müller Nierenversagen bei (ehemaligen) Frühgeborenen (<35 SSW oder <2000g bei Geburt)	21
Christine Silwedel Infektionen des Zentralen Nervensystems durch Ureaplasma species bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen im 1. Lebensjahr	24
Ulrike Mütze Vitamin B12-Mangel im ersten Lebensjahr	26
Florian Kipfmüller Kongenitale Zwerchfellhernie bei Neugeborenen	30
Sabine Vygen-Bonnet Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE)	32
Christian Dohna-Schwake & Nora Bruns Schweres SHT vor dem 10. Geburtstag	35
Astrid Blaschek Inzidenz akuter demyelinisierender Syndrome in der Pädiatrie	37
Kerstin Gründler Omphalozelen und assoziierte Fehlbildungen	39
Frauke Schwier Bildgebende Diagnostik bei Kindern mit V.a. nichtakzidentelle Verletzungen	45
Andrea Streng & Johannes Liese Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren	47
Susanne Holzhauer & Julia Thumfart Abdominelle venöse Thrombosen	52
ESPED-Publikationen	56

Impressum

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

Erscheinungsort: Mainz

Erscheinungsweise: Jährlich

Redaktion: Susanne Blumenkamp, Michael S. Urschitz

Layout: Susanne Blumenkamp

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

Auflage: 50



Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2022

1 ESPED-Erhebungen im Jahr 2022:

Im Berichtsjahr wurden 14 Studien in den Kliniken wie folgt ganzjährig und nicht beendet abgefragt (Tab. 1):

- Masern-exponierte ungeimpfte Säuglinge mit Alter < 6 Monate und IVIG-Gabe
- Manifestation Diabetes mellitus NRW bis 35 J. und bundesweit <5 Jahre
- Kongenitale Zwerchfellhernie bei Neugeborenen
- Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE)
- Pleuraempyeme/-ergüsse infolge Pneumonie

Neu begonnen wurden innerhalb des Jahres 2022 folgende Studien:

- Häufigkeit des operativen und/oder interventionellen PDA (Persistierender Ductus arteriosus)-Verschlusses bei Frühgeborenen
- Nierenversagen (1/2022)
- Akute demyelinisierende Syndrome (7/2022)
- V. a. nichtakzidentelle Verletzungen (7/2022)

Beendet wurden im Jahr 2022:

- ZNS-Infektion durch Ureaplasmen im 1. Lebens-

jahr (01.10.2019-30.09.2022)

- Vitamin B12-Mangel im 1. Lebensjahr (01.01.2021-31.12.2022)
- Schweres Schädelhirntrauma vor dem 10. Geburtstag (01.07.2019-30.07.2022)
- Omphalozelen und assoziierte Fehlbildungen
- Abdominelle venöse Thrombosen (01.10.2019-30.09.2022)

2 Fallmeldungen 2022

2.1 Teilnehmende Kliniken und Abteilungen 2022

ESPED startete im Januar 2022 mit 501 freigeschalteten Abteilungen und schloss zum Jahresende mit 491 Abteilungen. Gründe hierfür sind Zusammenlegungen von Abteilungen, Schließung von Kinderkliniken, Schließung von Standorten, Deaktivierungen wegen fehlender Zuständigkeiten oder fehlende Zeit wegen zu hohem Arbeitsaufkommen in der Klinik. Ende 2022 nahmen 355 meldende Pädiatrien, 7 Neonatologien, 19 Kinderchirurgien und 12 Kinderkardiologien in insgesamt 328 Kliniken teil.

Nummer Meldekarte	2022											
	Jan-22	Feb-22	Mar-22	Apr-22	May-22	Jun-22	Jul-22	Aug-22	Sep-22	Oct-22	Nov-22	Dec-22
1	Häufigkeit des PDA-Verschluss bei Frühgeborenen											
2	Masern-exponierte ungeimpfte Säuglinge											
3	Manifestation Diabetes mellitus											
4	Nierenversagen											
5	Infektionen des Zentralen Nervensystems durch Ureaplasmen im 1. Lj									vakant		
6	Vitamin B12-Mangel im 1. Lebensjahr											
7	Kongenitale Zwerchfellhernie bei Neugeborenen											
8	Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE)											
9	Schweres Schädelhirntrauma						Akute demyelinisierende Syndrome					
10	Omphalozelen						V. a. nichtakzidentelle Verletzungen					
11	Pleuraempyeme/-ergüsse infolge Pneumonie											
12	Abdominelle venöse Thrombosen									vakant		
13	Platz für akute Abfragen											

Tab. 1: Blick auf die Studien im Berichtsjahr 2022. Gelb: Im Jahr 2022 beendet, Grün: Beginn im Jahr 2022, Weiß: durchlaufend.

2.2 Fallmeldungen 2022 (Meldekarten)

Versand der Fallerfassungen

Im Berichtsjahr 2022 wurden insgesamt 4.711 (mit SPZ 5.954) E-Mails mit Bitte um Fallmeldung versendet. Aufgrund geringer Response der für die Studie Vitamin-B¹² freigeschalteten SPZ (N=105) werden die Meldekarten dieser Gruppe nicht in die Berechnung einbezogen. Nachmeldungen waren

sowohl über die laufenden digitalen Abfragen als auch über die später postalisch versendeten Jahresmeldekarten (Anfang 2023) möglich. Der Rücklauf mit 3846 Antworten im Jahr 2022 liegt bei 82 %, damit wurde im Vergleich zum Vorjahr eine Steigerung von 11 % erreicht (Abb. 1). Die 4.381 Anschreiben an die Allg. Pädiatrien weisen sogar eine Response von 84 % auf.



Abb. 1: Während in 2021 im Zuge des Standortwechsels, der Digitalisierung des Fallportals und den Folgen der Corona-Pandemie die Beantwortungen stark zurückgingen, konnte sich 2022 der Rücklauf wieder um 11 % auf durchschnittlich 82 % steigern.

Entwicklung der Melderoutine

Nach einem sehr starken Rückgang der Fallmeldungen, vermutlich durch mehrere Faktoren wie Standortwechsel, Digitalisierung und auch durch die Corona-Pandemie begründet, konnte im Berichtsjahr 2022 wieder ein Anstieg der Rückmeldungen zu den Fall-

erfassungen verzeichnet werden. Die zusätzliche Steigerung durch den Versand der Jahresmeldekarte wird in Abb. 2 dargestellt. Während in 2021 die Melder:innen sich mit der Meldung aller Monate/Jahr nach Versand der Jahresmeldekarte 2021 auf 189 Kliniken steigern konnten, waren es in 2022 bereits 263 Beauf-

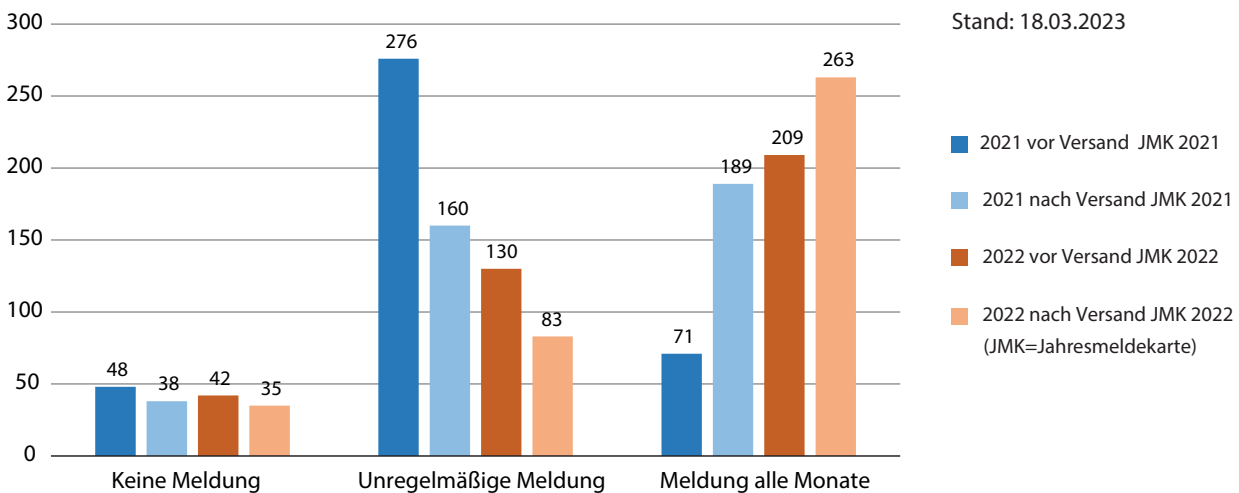


Abb. 2: Die Melderoutine erfuhr in 2022 eine deutliche Steigerung. Die zum Jahresabschluss versendete Jahresmeldekarte (JMK) sorgte am Ende des Jahres dafür, dass fehlende Monate nachgetragen werden konnten.

tragte, welche ganzjährig meldeten. 83 Abteilungen meldeten unregelmäßig, 35 Melder:innen gaben keine Meldung ab. Auf Wunsch vieler ESPED-Beauftragten wird die Jahresmeldekarte seit 2022 mit den aktuellen schon erfolgten Fallmeldungen vorausgefüllt versendet.

Fallmeldungen

Im Berichtsjahr wurden insgesamt 2.426 Fälle (2021 2.052 Fälle) gemeldet (Tab. 2). Auffallend ist die Erhöhung der Fallzahlen bei den infektiologischen oder Infektion-assoziierten Erkrankungen. Insbesondere Pleuraempyeme und Pneumokokkenerkrankungen

sind bis zum Ende des Jahres sprunghaft angestiegen, auch bei der Manifestation Diabetes <5 Jahre ist ein deutlicher Anstieg erkennbar.

Der Rücklauf der Studienfragebögen lag im Jahr 2022 zwischen 69 und 92 % je Studie.

Meldeaufwand

Der Meldeaufwand in den Kliniken stellt sich sehr heterogen dar (Abb. 3). 72 Kliniken gaben Nullmeldungen ab, der überwiegende Anteil der Kliniken (152) meldete 1-10 Fälle pro Jahr, 41 Kliniken 11-20 Fälle in 2022. 30 Kliniken melden 21-40 Fälle, nur wenige Kliniken meldeten mehr als 40 Fälle im Jahr 2022.

Tab. 2: Gemeldete Fälle für das Jahr nach Abzug der Fehlmeldungen/Falschmeldungen (Stand 2.09.2023)

Erhebung		Fallmeldungen 2022				Response [%]
		Q1	Q2	Q3	Q4	
1	PDA	22	18	20	29	84
2	Masern	0	0	0	0	
3	Diabetes mellitus bundesweit D < 5J	120	135	157	161	84
3	Diabetes mellitus NRW < 35J	185	178	199	177	84
4	Nierenversagen	22	16	17	8	79
5	ZNS-Ureaplasmen	0	0	0	0	
6	Vitamin B12-Mangel im 1.Lj.	10	9	8	10	92
7	Zwerchfellhernien	24	14	11	28	69
8	Syst. Pneumokokken-Infektionen	25	28	17	90	79
9	Schweres SHT / Akutes demyel. Syndrom	25	31	29	41	80 / 74
10	Omphalozelen / V.a. nichtakz. Verletzungen	18	7	86	60	80 / 77
11	Pleuraempyeme/-ergüsse infolge Pneumonie	44	59	54	201	84
12	Abdominelle venöse Thrombosen	6	12	15	-	91

* s. Bericht zur Studie Pleuraempyeme

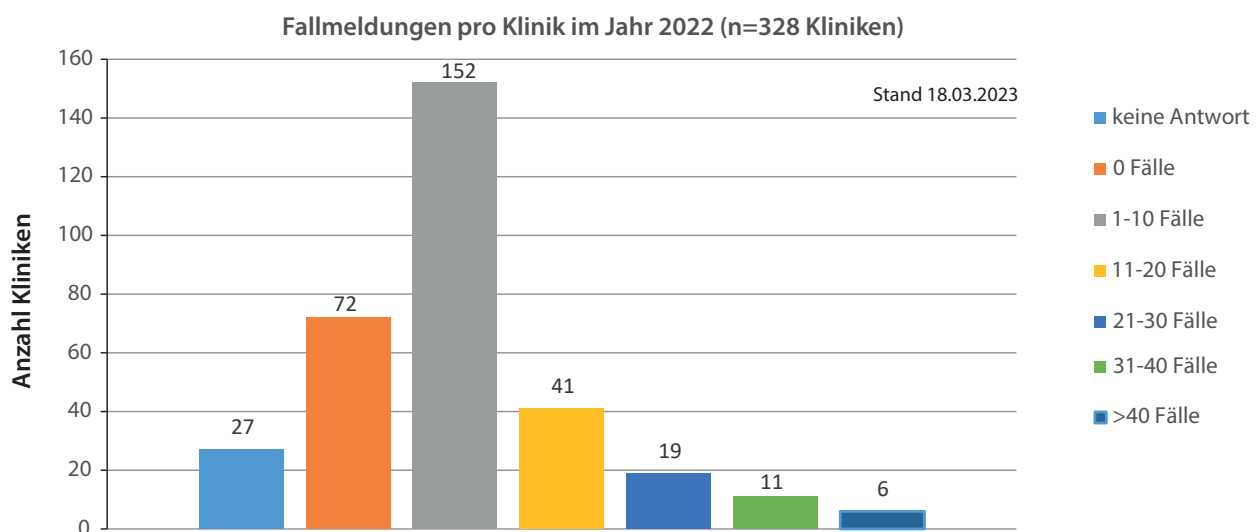


Abb.3.:Meldeaufwand der Kliniken im Jahr 2022.

30 Jahre ESPED* – Ein erfolgreiches Symposium auf dem Kongress für Kinder- und Jugendmedizin in Düsseldorf

Auch beim Kongress für Kinder- und Jugendmedizin vom 7. bis 10.09.2022 in Düsseldorf war die ESPED-Geschäftsstelle wieder mit einem Informationsstand vertreten. Zudem gab es erstmalig ein vom Mainzer Team initiiertes und organisiertes ESPED-Symposium zum Thema „Wie häufig ist selten?“ mit einer anschließenden Feier zum 30-jährigen Bestehen von ESPED. Ein guter Anlass, auf eine erfolgreiche Arbeit und zahlreiche Studien zu seltenen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter zurückzublicken. So wurden ausgewählte aktuelle und auch abge-

schlossene Studien nach Eröffnung durch Herrn Prof. Urschitz, dem Leiter der ESPED-Geschäftsstelle an der Universitätsmedizin Mainz, in weiteren Vorträgen präsentiert und diskutiert. Das Symposium war – durch die explizite Empfehlung von Vertreter:innen der Nachwuchsärzt:innen (Junge DGKJ**) – gut besucht. Abgerundet wurde das Symposium durch eine Rede von Herrn Prof. Dötsch, aktueller Präsident der DGKJ, welcher auch die Feierstunde eröffnete. In dieser konnten das Team der ehemaligen Geschäftsstelle in Düsseldorf und das Team der neuen Geschäftsstelle in Mainz nach mehr als zwei Jahren mit Online-Besprechungen nun endlich in den direkten Austausch gehen. Nach langjähriger Arbeit in Düsseldorf wird ESPED seit 2021 am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik an der Unimedizin in Mainz weitergeführt und weiterentwickelt.

* **ESPED** = Erhebungseinheit für **Seltene Pädiatrische Erkrankungen** im Kindes- und Jugendalter in **Deutschland**
 ** **DGKJ** = **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin**
 *** **GNPI** = **Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin**



Abb. 4: von links nach rechts stehend: Herr Dr. Graubner (ZI, Berlin), Frau Dr. Olbrisch (DGKJ Geschäftsstelle, Berlin); Herr Dr. Rosenbauer (DDZ, Düsseldorf); Herr Prof. Dötsch (Präsident der DGKJ); Herr Prof. Urschitz (Leitung der ESPED Geschäftsstelle, Mainz); Frau Hachmeister (KIPRA, München); Herr Prof. Bühner (Präsident der GNPI***); von links nach rechts sitzend: Frau Dr. Töpfner (Charité, Berlin); Herr Dr. Eichinger (Pädiatrische Epidemiologie, Mainz), Frau Heß und Frau Blumenkamp (ESPED Geschäftsstelle, Mainz); Frau Heinrich (ehem. ESPED Geschäftsstelle, Düsseldorf); Frau Prof. Felderhoff-Müser (Vizepräsidentin der DGKJ). Foto: © DGKJ/Hauss

Qualitätssicherungsmaßnahmen zu „Potentiellen Barrieren“ in der digitalen Fallfassung

1 Hintergrund (Standortwechsel und Neuausrichtung der ESPED)

Die Übernahme und Weiterführung der ESPED, die 2021 in Mainz Ihre Arbeit aufnahm, bedeutete eine völlige Neuaufstellung von Strukturen und Prozessen.

Ein wesentliches Vorhaben und die Voraussetzung für die zukünftige Arbeit war die Umstellung auf digitalisierte Abläufe. Eine grundlegende Komponente dieser Transformation war die Einführung eines vollständig papierlosen Meldeportals zur Fallfassung.

Die Transition von traditionellen, papierbasierten Prozessen hin zu digitalen Mechanismen erwies sich jedoch als nicht ganz barrierefreies Vorhaben, das einige Anpassungen erforderte – sowohl für die involvierten Kliniken als auch für die ESPED-Geschäftsstelle selbst.

Mit Abschluss des ersten Jahres nach der Arbeitsaufnahme in Mainz wurde es erforderlich, im Rahmen unserer fortlaufenden Qualitätssicherungsmaßnahmen eine gründliche Analyse der Herausforderungen der Digitalisierung vorzunehmen. Ziel war es, die auftretenden Probleme und Hindernisse bei der Implementierung der digitalen Prozesse zu identifizieren und Lösungswege zu erarbeiten.

2 Methoden

Im Rahmen der Qualitätssicherungsmaßnahmen wurde Anfang 2022 ein Fragebogen zur digitalen Fallmeldung an ESPED entwickelt mit dem Ziel, die Performance der digitalen Meldungen zu optimieren. Der Fokus des Fragebogens lag auf Identifizierung der Probleme und Hindernisse in der digitalen Fallmeldung, von der Benutzerfreundlichkeit der Plattform bis hin zu möglichen technischen Problemen. Alle aktuellen ESPED-Melder:innen wurden eingeladen, an dieser Umfrage teilzunehmen. Der Fragebogen wurde sowohl in digitaler Form als auch in Papierform erstellt und an alle derzeitigen ESPED-Melder:innen versendet. Die Teilnahme an der Umfrage war freiwillig und anonym, um eine möglichst unbeeinflusste Rückmeldung zu gewährleisten.

3 Ergebnisse

Insgesamt nahmen 148 Teilnehmer:innen bis Ende Juni 2022 an der Umfrage teil. Die Auswertung der Antworten konnte für Maßnahmen zur Verbesserung herangezogen werden.

3.1 Zugang zum digitalen Fallportal

Die Frage, ob die Teilnehmer:innen im vergangenen Jahr jeweils Anfang des Monats eine E-Mail mit dem Zugang zum digitalen Fallportal von ESPED erhalten haben, wurde von der Mehrheit (89% der Teilnehmer:innen) bejaht. Es gab jedoch auch Teilnehmer:innen, die den Erhalt der E-Mails verneinten (9%), während 2% der Teilnehmer:innen keine Angaben zu dieser Frage machten.

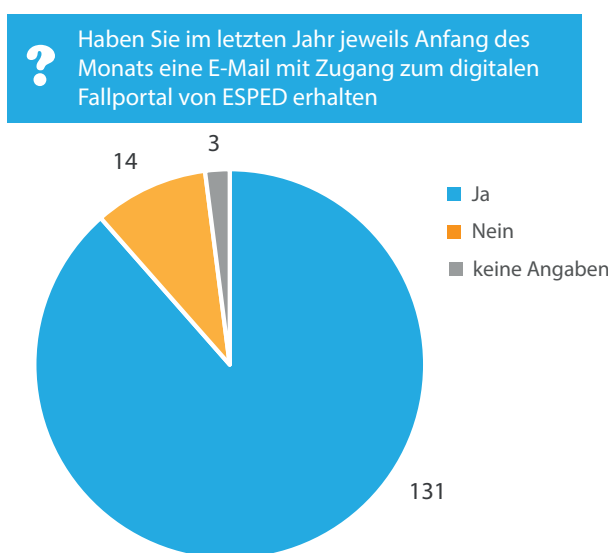


Abb. 1: Die Mehrheit der Teilnehmer:innen (89%) hatte einen digitalen Zugang zum Fallportal erhalten, 9% verneinten den Erhalt der Zugangs-Mail.

3.2 Probleme bei den Fallmeldungen über das digitale Fallportal

Die Mehrheit der Teilnehmer:innen (61%) gab an, dass bei den Fallmeldungen über das digitale Fallportal bisher keine Probleme aufgetreten sind. Dennoch wurden einige Probleme identifiziert:

- **Probleme mit E-Mail-Eingang:** 11% der Teilnehmer:innen gaben an, die Mails nicht bzw. nicht regelmäßig erhalten zu haben oder dass diese im Spamordner gelandet sind (8%).

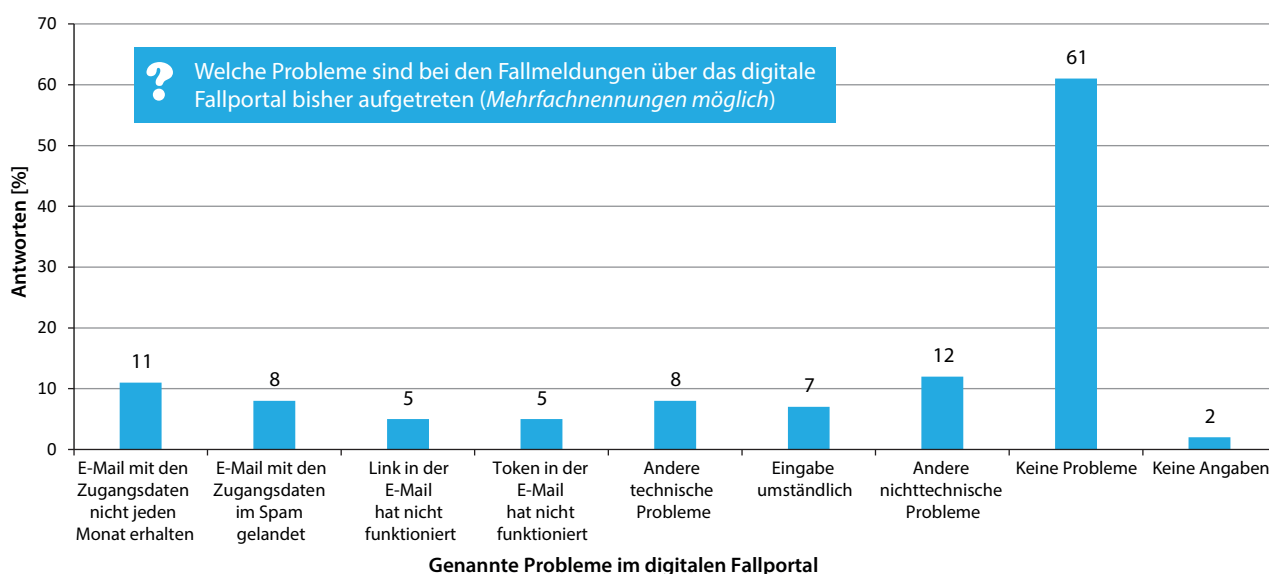


Abb. 2: Relative Häufigkeiten der Antworten zu Problemen mit dem digitalen Fallportal.

- **Nicht funktionierende Links oder Tokens:** 5 % der Teilnehmer:innen berichteten von nicht funktionierenden Links oder ungültigen Tokens.
- **Andere technische Probleme:** 8 % der Teilnehmer:innen verwiesen auf hausinterne technische Schwierigkeiten, wie Zugangsfreischaltung durch die hauseigene EDV, Warnungen von Virusprogrammen oder Blockierung durch die hausinterne Firewall.
- **Umständliche Eingabe:** 7 % der Teilnehmer:innen empfanden die Eingabe im Fallportal als umständlich, vor allem aufgrund des monatlich wechselnden Tokens und des fehlenden Zwischenspeichers. Ein Link, um bereits gemeldete Fälle einzusehen, wurde von einigen Melder:innen gewünscht, sowie eine schnelle Verfügbarkeit der Falldefinitionen, zudem eine Bestätigung zur erfolgten Fallerfassung.
- **Andere nichttechnische Probleme:** 12 % der Teilnehmer:innen nannten nichttechnische Herausforderungen, darunter Personalwechsel, unklare Zuständigkeiten in der Klinik, Kommunikationsprobleme wie fehlende Rückmeldungen der Kolleg:innen zu Fällen, längere Abwesenheiten, doppelt angeforderte Fragebögen durch ESPED, ausbleibende Meldungen oder verlorengegangene Meldungen. Gewünscht wurden Erinnerungs-Mails und die Möglichkeit, die monatlichen Meldekarten auszudrucken.

3.3 Weitere Hinderungen an Fallmeldungen über das digitale Fallportal

34 % der Teilnehmer:innen begründeten Ihre Nichtteilnahme damit, dass sie keine entsprechenden Fälle in der Klinik hatten.

Weitere 21 % der Teilnehmer:innen hatten die Fallmeldung vergessen. Hier wurde der Wunsch auf Erinnerung an die Fallerfassung geäußert, nicht erst mit der Jahresmeldekarte, die letztendlich der Überprüfung des ganzen Jahres dient.

Bei 10 % der Teilnehmer:innen spielt Zeitmangel eine signifikante Rolle: davon hatten 4 % generell zu wenig Zeit für die Fallmeldungen, 3 % gaben an, pandemiebedingt zu wenig Zeit für die Fallmeldungen zu haben und 3 % unterließen die Meldung, da auch die klinischen Fragebögen nicht beantwortet werden. Bedenken bezüglich des Datenschutzes wurde von einem Teilnehmer geäußert.

3.4 Zeitlicher Aufwand der Meldungen im digitalen Fallportal

99 von 148 Teilnehmer:innen gaben eine Antwort zum zeitlichen Aufwand von Fallmeldungen. Die Zeitspanne ging von 1 Minute bis hin zu 60 Minuten. Die Meldung im Fallportal durchzuführen, ist bei Nullmeldungen innerhalb einer Minute getan, die größere Zeitananspruchnahme ist laut Melder:innen der Sammlung der Informationen zu Fällen außerhalb der Abteilungen/Klinik geschuldet. Zusätzlich wurde neben der Fallerfassung ein hoher Arbeitsaufwand

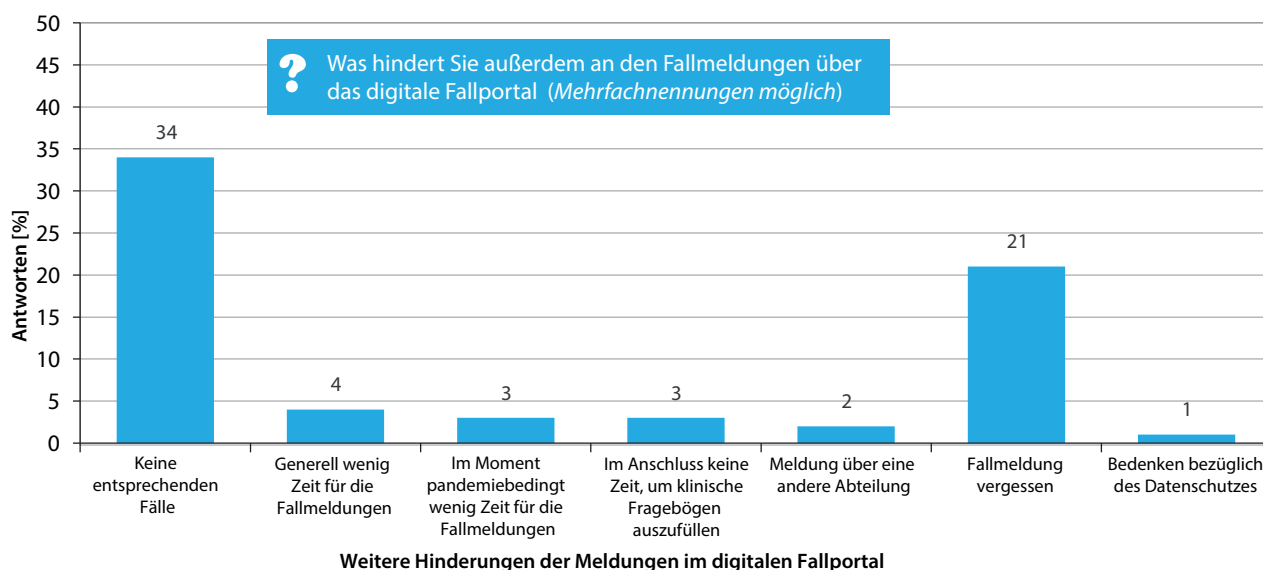


Abb. 3: Ein großer Anteil der Teilnehmer:innen (34 %) gaben an, die Beantwortung der Fallerfassung nicht durchzuführen, wenn keine Fälle zu melden sind. 21 % der Teilnehmer:innen vergaßen die Teilnahme.

bei der nachfolgenden Beantwortung der Studienfragebögen mitgeteilt.

4 Zusammenfassung, Maßnahmen und Ausblick

Im Zuge der Digitalisierung und Ablösung der per Post versendeten Papier-Meldekarten entstanden insbesondere mit dem Mail-Versand neue Probleme für ESPED-Melder:innen, in erster Linie wurden hier der Nichterhalt der E-Mail, die nichtfunktionierenden Links und Token genannt.

Den **Nichterhalt der E-Mail** und auch das Versenden von ungültigen E-Mail-Adressen (Weggang Ansprechpartner:innen, Änderung der Zuständigkeiten) können nur schwer erfasst werden und führen oftmals dazu, dass Anfragen ins „Leere“ laufen.

Die Links sind heute mehr denn je durch Firewalls der Kliniken entweder geblockt, zerstört oder es wird mit Warnungen auf eine Gefahr hingewiesen. Bei **nicht funktionierenden Links** ohne Lösungsmöglichkeit durch die hauseigene IT bieten wir alternativ die Mitteilung zu Fällen über eine Antwort per Mail, per Post oder telefonisch an. Mit einem zukünftig geplanten überarbeiteten Fallportal erhoffen wir uns mehr Benutzerfreundlichkeit, auch in Bezug auf immer weiter aufgebaute Sicherheitsvorkehrungen (wie z.B. hausinterne Firewalls) der Kliniken im elektronischen Verkehr.

Die **nicht funktionierenden Token** werden bei Anfragen in unserem Hause getestet. 95 % der Tokens

sind funktionsfähig, sodass Probleme eher auf suboptimale Einstellungen der von Melder:innen benutzten Webbrowser zurückgeführt werden können. Die genutzten Webbrowser sollten folglich angepasst werden und hier kann insbesondere die regelmäßige Löschung von Cookies eine Lösung sein.

Auf Wunsch vieler Kliniken erhalten Sie nun nach erfolgter Meldung im Fallportal eine Bestätigungsmail. Damit behalten Sie den Überblick und gehen sicher, dass Ihre Meldung auch bei uns eingegangen ist. Zu den **weiteren Hinderungsgründen** teilten 34% der Melder:innen mit, dass Sie keine Meldungen bei nicht vorhandenen Fällen machen. Für die Qualität der aktiven ESPED-Erhebungen ist es jedoch unbedingt erforderlich, dass uns Melder:innen auch mitteilen, wenn sie in einem Monat keine Fälle hatten. Nur mit sogenannten Nullmeldungen kann ESPED eine aktive Surveillance – in Abgrenzung zur passiven Surveillance, wo keine Nullmeldungen gemacht werden – gewährleisten. Im Zuge des immer größer werdenden E-Mail-Verkehrs werden auch die Fallerfassungen recht schnell vergessen oder verschwinden in der großen Menge an Mitteilungen/Anfragen. Um zu verhindern, dass die Fallerfassungen in Vergessenheit geraten, werden regelmäßige Erinnerungen an die Fallerfassung gestartet.

Eine **schnelle Verfügbarkeit der Falldefinitionen** ist an folgenden Stellen möglich: am Ende der E-Mail mit dem Zugang zum Fallportal, im Fallportal selbst,

wenn mit der Cursor über den Text der aktuellen Studien geführt wird, zudem auch auf unserer Homepage: <https://www.unimedizin-mainz.de/esped/erkrankungen/aktuelle-erhebungen.html>.

Zudem wurde von uns eine Leitlinie zur Fragebogenerstellung erarbeitet, die vorsieht, dass der klinische Fragebogen in neu zu beantragenden ESPED-Erhebungen eine gewisse Länge nicht überschreiten darf. Damit streben wir eine mittlere Bearbeitungszeit von max. zehn Minuten an, um die Belastung bei der Bearbeitung so gering wie möglich zu halten.

Fazit

Die Ergebnisse dieser Umfrage lieferten wertvolle Einblicke in die Erfahrungen und Probleme der Teilnehmer:innen im Alltag der Kliniken mit dem digitalen Fallportal. Die identifizierten Probleme dienen als Grundlage für zielgerichtete Verbesserungsmaßnahmen, um den Meldeprozess weiter zu optimieren und die Zusammenarbeit zwischen den Kliniken und ESPED effizienter zu gestalten. Wir danken allen Teilnehmer:innen für ihre aktive Beteiligung und ihr wertvolles Feedback.

Susanne Blumenkamp
Jennifer Schlecht

Kurzberichte der Studienleitungen für 2022

Häufigkeit des operativen und/oder interventionellen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen < 1500g und/oder < 32 SSW

Adelheid Kley, Leonie Arnold, N. A. Haas und A. W. Flemmer

Hintergrund

In Deutschland kommen jährlich ca. 8-9 % aller Neugeborenen als Frühgeborene (FG) zur Welt, der Anteil der sehr kleinen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500g (VLBWI) liegt dabei bei ca. 1 % aller Neugeborenen (1). Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko für einen verzögerten Verschluss des Ductus arteriosus. Das Risiko für einen relevanten persistierenden Ductus arteriosus (PDA) steigt mit abnehmendem Gestationsalter (GA) und Geburtsgewicht (GG). Die Inzidenz eines relevanten PDA bei FG < 28 SSW liegt bei 50 % und bei 10 % zwischen 30 bis 37 SSW (2). Es liegen jedoch keine allgemein gültigen Kriterien vor, wann ein PDA hämodynamisch bedeutsam ist und entsprechend ein PDA-Verschluss erfolgen soll. Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Indikation zum PDA-Verschluss und es gibt eine relativ hohe Rate an Spontanverschlüssen bis zur Entlassung bei einem GA < 26 SSW von 68 % und bis zu 76 % bei einem GG < 750g (3). Inwiefern zentrumsspezifische und/oder klinische Faktoren die Indikation zum PDA-Verschluss indizieren, soll ebenfalls durch die Erhebung erfasst werden.

Der medikamentöse PDA-Verschluss ist derzeit als Standardtherapie anzusehen. Als Medikamente stehen Indometacin, Ibuprofen und Paracetamol zur Verfügung, wobei Ibuprofen als einziges Medikament für diese Indikation in Deutschland zugelassen ist. Die medikamentöse PDA-Verschlussrate bei VLBWI (FG < 1500g) liegt jedoch nur bei ca. 60-80 % (4) (5).

Bei Versagen der medikamentösen Therapie oder bei Vorliegen von Kontraindikationen ist derzeit der operative PDA-Verschluss (Ligatur/Clipping) in den meisten Zentren Deutschlands die Therapie der Wahl. Die Verfügbarkeit neuer Verschlussysteme ermöglicht nun auch den minimalinvasiven PDA-Verschluss im Katheterlabor bei ausgewählten Frühgeborenen ab 700 g (6). Zukünftig könnte dies auch bettseitig auf der Neonatologischen Intensivstation (NICU) unter rein echokardiographischer Kontrolle möglich sein. Aktuelle Zahlen zur Inzidenz des operativen und/oder interventionellen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen in Deutschland liegen nicht vor. Das Ziel dieser Erhebung ist es die Häufigkeit eines operativen und/oder interventionellen PDA-Verschluss bei Frühgeborenen < 1500g und/oder < 32 SSW in Deutschland zu erfassen. Des Weiteren sollen die aktuell verwendeten Kriterien für einen PDA-Verschluss und die konservativen Therapiestrategien der einzelnen Kliniken ermittelt werden.

Fragestellungen

1. Gestationsalter und Geburtsgewicht
2. Medikamentöse PDA-Therapie vor operativem oder interventionellem PDA-Verschluss
3. Häufigkeit und Art des operativen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen < 1500g bis zum Zeitpunkt der Entlassung nach Hause
4. Häufigkeit des interventionellen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen < 1500g bis zum Zeitpunkt der Entlassung nach Hause

5. Alter und Gewicht zum Zeitpunkt des PDA-Verschlusses
6. Klinischer Verlauf nach PDA-Verschluss: Komplikationen und kurzfristiges Outcome
7. Daten der behandelnden Kliniken/Abteilungen.

Falldefinition

Frühgeborene < 1500g und/oder < 32 SSW mit der Notwendigkeit des operativen und/oder interventionellen PDA-Verschlusses bis zum Zeitpunkt der Entlassung.

Vorläufige Ergebnisse

Fallstatistik:

Bis Ende 2022 gab es 101 Meldungen zu o.g. Fragestellung, 13 davon galten als Fehlermeldungen. Von den 88 gemeldeten Fällen lagen 72 Online-Beantwortungen vor, 16 Meldungen war bisher unbeantwortet. Unter den 72 beantworteten Fragebögen gab es 3 weitere, die die Einschlusskriterien nicht erfüllt haben. Für die Auswertung waren somit 69 Fragebögen verfügbar.

Klinische Charakterisierung:

Für das Jahr 2022 konnten 69 Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500g und/oder < 32 SSW ausgewertet werden, bei denen ein operativer und/oder interventioneller PDA-Verschluss bis zur Entlassung durchgeführt worden war. Das Gestationsalter der Patientinnen und Patienten lag im Median bei 25 + 1 SSW (Gestationsalter Median \pm IQR: 176 \pm 13 Tage). Das mediane Geburtsgewicht der Frühgeborenen lag bei 680 \pm 210g. Mit 52 % (n= 36) waren es etwas mehr männliche als weibliche Frühgeborene mit 48 % (n= 33). Alle Frühgeborenen (n= 69) erhielten vor dem operativen oder interventionellen PDA-Verschluss eine medikamentöse Therapie mit mindestens einem Präparat. 83 % (n= 57) der Frühgeborenen wurden mit Ibuprofen, 25 % (n= 17) mit Indometacin und 33 % (n= 23) mit Paracetamol behandelt, hier ist eine Mehrfachtherapie eingeschlossen. Das Alter zum Zeitpunkt des PDA-Verschlusses lag im Median bei 32,5 \pm 22,5 Tage. Das Gewicht zum Zeitpunkt des PDA-Verschlusses betrug im Median 1000 \pm 455g. Von den 69 Frühgeborenen wurde bei 65 % (n= 45) der PDA-Verschluss offen operativ durchgeführt, 35 % (n= 24) erhielten einen interventionellen PDA-Verschluss. Komplikationen traten bei insgesamt 17 % (n= 12) der Frühgeborenen auf, dabei waren 18 % der Frühgeborene nach operativem PDA-Verschluss betroffen (8/45) und bei 17 % (4/24) Frühgeborene nach interventionellem Verschluss.

Bei 88 % (n= 61) der 69 Frühgeborenen war der PDA bei Entlassung verschlossen, von 7 Kindern liegen uns diesbezüglich keine Angaben vor.

Die meldenden Kinderkliniken waren in 27 Fällen reine neonatologische Intensivstationen (Perinatalzentrum Level 1), bei 37 handelte es sich um gemischte neonatologische und pädiatrische Intensivstationen (Perinatalzentrum Level 1) und 5 Kliniken/Ab-

teilungen waren kinderardiologische Abteilungen. Die durchschnittliche Anzahl der im Jahr behandelten Kinder < 1500g der einzelnen Kliniken/Abteilungen lag im Mittel bei 59 \pm 27 Kindern.

Schlussfolgerung

Die Anzahl der für das Jahr 2022 gemeldeten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500g und/oder < 32 SSW, bei denen ein operativer und/oder interventioneller PDA-Verschluss bis zur Entlassung notwendig war, liegt mit 69 deutlich über der von uns erwarteten Anzahl von < 50 Kindern pro Jahr. Alle gemeldeten Frühgeborenen erhielten vor dem operativen oder interventionellen PDA-Verschluss eine medikamentöse Therapie. Hierbei war das am häufigsten eingesetzte Medikament Ibuprofen. Fast ein Viertel aller Frühgeborenen erhielt Paracetamol zum medikamentösen PDA-Verschluss. Die Wirkung von Paracetamol ist ähnlich der von Ibuprofen, es liegen jedoch noch keine Daten zum langfristigen Outcome vor und der Einsatz für diese Indikation ist wie der von Indometacin derzeit Off-Label Use. Bei der Mehrzahl der Frühgeborenen (65 %) wurde der PDA-Verschluss operativ durchgeführt. Dies war zu erwarten, da die chirurgische Ligatur bzw. das Ductus-Clipping aktuell die Methode der Wahl ist nach frustriertem medikamentösem PDA-Verschluss. Der Anteil der Frühgeborenen mit interventionellem PDA-Verschluss war in dieser Erhebung jedoch bereits relativ hoch mit 35 %. Die Komplikationsrate war mit 17 % insgesamt hoch, wobei sich prozentual die Rate der Komplikationen beider Methoden kaum unterschied (18 % operativ vs. 17 % interventionell). Bei der Mehrheit der Kinder (88 %) war der PDA erwartungsgemäß zum Zeitpunkt der Entlassung verschlossen.

Kontaktinformationen der Studienleitung

Dr. med. Adelheid Kley, Abteilung für Neonatologie LMU Klinikum München, Marchioninistraße 15, 81377 München. Tel. 089 4400 72801; Fax 089 4400 75807, adelheid.kley@med.uni-muenchen.de.

Literatur

1. https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG_Qualitaetsreport-2019_2019-09-25.pdf.
2. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics* 2020; 146.

3. Semberova. Semberova J, Sirc J, Miletin J, et al. Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g. *Pediatrics*. 2017;140 (2):e2016425. 2017.
4. P, Lago. Continuous Infusion of Ibuprofen for Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants. 2014.
5. Koehne, P. S. Patent ductus arteriosus in very low birth-weight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001;29(4):327-34. doi: 10.1515/JPM.2001.047.
6. Sathanandam et al., Amplatzer Piccolo Occluder clinical trial for percutaneous closure of the patent ductus arteriosus in patients ≥ 700 grams. 2020.

Zusammenfassung

Die Häufigkeit der operativen und/oder interventionellen PDA-Verschlüsse bei Frühgeborenen < 1500 g und/oder < 32 SSW im Jahr 2022 in Deutschland lag mit 69 gemeldeten Fällen deutlich höher als wir erwartet hätten. Es zeigte sich, dass viele Kliniken bereits Paracetamol für den medikamentösen PDA-Verschluss bei Frühgeborenen einsetzen und der interventionelle PDA-Verschluss mit mehr als 1/3 der Fälle bereits einen hohen Stellenwert in der Therapie des PDA bei sehr kleinen Frühgeborenen in Deutschland eingenommen hat.

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

Ergebnisse

Während der 2-jährigen Laufzeit wurde über ESPED kein Fall gemeldet. Die Studie wurde am 30.06.2023 beendet.

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?. Monatschr 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.

Zusammenfassung

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) vor einer Maserninfektion schützen. Ziel der Studie war die Erfassung der Inzidenz dieser Kinder sowie die Ermittlung des optimalen Zeitpunkts der aktiven Impfung gegen Masern nach intravenöse Gabe von IgG (IVIG). Während der 2-jährigen Laufzeit wurde seit dem 01.07.2021, bei weltweit zurückgegangener Maserninzidenz, hauptsächlich in der Zeit sehr verbreiteter Nutzung von Atemmasken wegen der SARS-COV2-Pandemie, über ESPED kein Fall gemeldet und die Erfassung am 30.06.2023 beendet.

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 (1). In Deutschland und vielen anderen Ländern weltweit steigt die Diabetesinzidenz an (2).

Fragestellungen:

- Wie ist die Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland?
- Wie ist die Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Nordrhein-Westfalen?
- Wie ist die Inzidenz des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Nordrhein-Westfalen?

Falldefinition:

Klinische Diagnose eines Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes im Zeitraum 1.1.2022 bis 31.12.2022

Methoden

Die Vollständigkeit der Erfassung wurde mithilfe der Capture-Recapture-Methode geschätzt. Als sekundäre Datenquellen dienten in Nordrhein-Westfalen (NRW) Internistische Kliniken, Diabetes-Schwerpunktpraxen und Praxen und bundesweit die DPV-Datenbank, Ulm (3). Inzidenzen inklusive 95%-Intervalle wurden unter Annahme einer Poisson-Verteilung der Fälle nach der Personenjahre-Methode (4) auf der Grundlage der vorliegenden Bevölkerungsdaten von 2021 berechnet (5). Trendanalysen wurden mit Poisson-Regressionen durchgeführt (4).

Ergebnisse (vorläufig)

a. Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland:

Im Jahr 2022 wurden bundesweit 544 Neuerkrankungen eines Typ-1-Diabetes bei Kindern im Alter unter 5 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht,

Geburts- und Manifestationsmonat und -jahr) von ESPED erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 13,7 (95%-KI: 12,6–14,8) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED für 2022 auf 40,2 % geschätzt. Sie liegt damit etwas höher als 2021 (37,4 %), aber deutlich unter dem Niveau der Vorjahre (1993–2020: 58–78 %). Erfassungskorrigiert wird die Inzidenz auf 34,0 (95%-KI: 32,3–35,9) pro 10^5 Personenjahre geschätzt. Die ESPED-basierte Inzidenz pro 10^5 Personenjahre hat von 6,9 im Jahr 1993 auf 13,7 im Jahr 2022 zugenommen, die erfassungskorrigierte Inzidenz von 10,9 auf 34,0. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten zeigt im diesem Zeitraum einen signifikanten Inzidenzanstieg von 1,4 % (95%-KI: 0,8–1,9 %), erfassungskorrigiert ergibt sich eine Zunahme von 2,8 % (95%-KI: 2,1–3,4 %) pro Jahr (jeweils $p < 0,001$).

b. Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Nordrhein-Westfalen:

Im Jahr 2022 wurden in NRW 546 Neuerkrankungen eines Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen der Altersgruppe von 0 bis <18 Jahren mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 18,0 (95%-KI: 16,5–19,5) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED für 2022 auf 47,3 % geschätzt. Die Erfassungsvollständigkeit war unverändert zum Jahr 2021 (47,8 %), aber deutlich unter dem Niveau der Vorjahre (1996–2020: 68–79 %). Erfassungskorrigiert wird die Inzidenz auf 38,0 % (95%-KI: 35,8–40,2) pro

10⁵ Personenjahre geschätzt. Die ESPED-basierte Inzidenz pro 10⁵ Personenjahre hat von 11,2 im Jahr 1996 auf 18,0 im Jahr 2022 zugenommen, die erfassungskorrigierte Inzidenz von 16,1 auf 38,0. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten zeigt in diesem Zeitraum einen signifikanten Inzidenzanstieg von 2,3 % (95%-KI: 1,8–2,7 %), erfassungskorrigiert liegt der Anstieg bei 3,1 % (95%-KI: 2,7–3,6 %) pro Jahr (jeweils $p < 0,001$).

c. Inzidenz des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Nordrhein-Westfalen:

Seit 2002 werden in NRW Neuerkrankungen an Typ-2-Diabetes erfasst. Im Jahr 2022 wurden 22 Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis <18 Jahren mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenz von 1,0 (95%-KI: 0,6–1,5) pro 10⁵ Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED für 2022 auf 25,9 % geschätzt. Sie liegt damit im Bereich der Vorjahre (2002–2021: 14–54 %). Die erfassungskorrigierte Inzidenz für 2022 beträgt 4,1 (95%-KI: 3,3–5,0) pro 10⁵ Personenjahre. Die ESPED-basierte Inzidenz pro 10⁵ Personenjahre ist von 0,2 im Jahr 2002 auf 1,0 im Jahr 2022 angestiegen, die erfassungskorrigierte Inzidenz von 0,8 auf 4,1. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten zeigt im diesem Zeitraum einen signifikanten jähr-

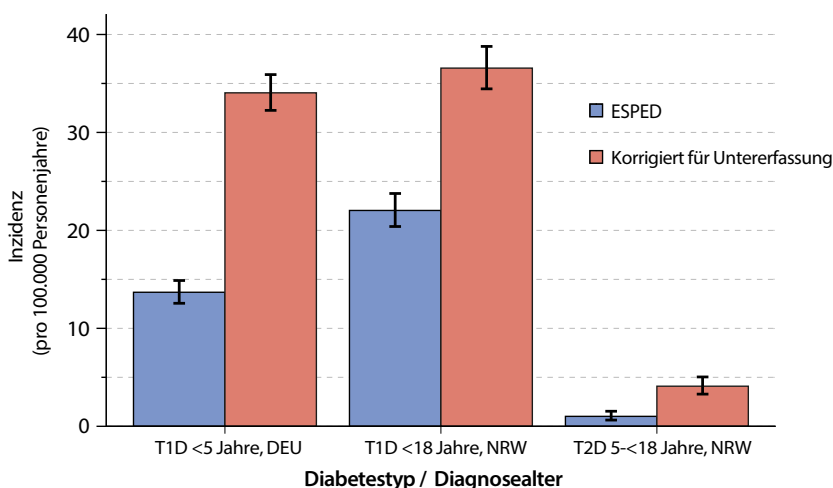
lichen Inzidenzanstieg von 9,0 % (95%-KI: 6,8–11,4 %), erfassungskorrigiert ergibt sich eine Zunahme um 8,3 % (95%-KI: 5,8–10,8 %) pro Jahr (jeweils $p < 0,001$).

Diskussion:

Die erfassungskorrigierten Inzidenzschätzungen für Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes für das Jahr 2022 liegen wie bereits für die Jahre 2020 und 2021 deutlich über den Neuerkrankungsraten im Zeitraum vor 2020. Diese Beobachtungen sind in Übereinstimmung mit dem berichteten Anstieg der Inzidenz von Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen während der COVID-19-Pandemie (6,7). Im Zeitraum 2020–20221 wurde parallel zur Covid-19-Pandemie auch ein Inzidenzanstieg des Typ-2-Diabetes bei 10- bis <18-Jährigen beobachtet (8).

Im Langzeittrend zeigt sich ein Inzidenzanstieg für den Typ-1-Diabetes und den Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Dabei zeigen die Trendschätzungen einen stärkeren Anstieg für den Typ-2-Diabetes als für den Typ-1-Diabetes. Für den Beobachtungszeitraum 2002 bis 2019 wurde bereits berichtet, dass die Typ-2-Diabetes-Inzidenz bei Jugendlichen in Deutschland stärker angestiegen war als die Typ-1-Diabetes-Inzidenz (9).

Die Schätzungen der Erfassungsvollständigkeiten für den Typ-1-Diabetes im Jahre 2022 liegen wie bereits für 2021 deutlich niedriger als in den vorangegangenen Jahren. Ursache hierfür ist möglicherweise eine noch verringerte Teilnahme von Kinderkliniken nach der Umstellung des ESPED-Systems im Jahr 2021. Eine weitere Ursache ist vermutlich die seither vergrößerte Datenerfassung in ESPED (nur Monat und Jahr von Geburtstag und Diagnose, grobe räumliche Auflösung nur nach Klinikadresse), die den für Capture-Recapture-Analysen notwendigen Abgleich mit den sekundären Datenquellen erschwert. So ist vermutlich aufgrund fehlender Zuordnung von Fällen der Anteil von T1D-Fällen, die sowohl von ESPED als auch von den sekundären Datenquellen



Inzidenz	13.7	34.0	22.0	36.6	1.0	4.1
Anzahl Fälle	544	1353	670	1112	22	89

Abb. 1: Beobachtete und erfassungskorrigierte Inzidenz des Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Jahr 2022

erfasst wurden, seit 2021 deutlich gesunken (bundesweit <5 Jahre, 1993-2020/2021/2022: 52-75%/34%/35 %; NRW <17 Jahre: 1993-2020/2021/2022: 59-77%/44%/43 %). Dies führt zu einer vermutlich verzerrten, geringeren Erfassungsvollständigkeit und damit möglicherweise zu einer Überschätzung der erfassungskorrigierten Inzidenzen für 2022 (und 2021).

Kontaktdaten der Studienleitung:

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

Literatur:

Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, Seufert J, Holl RW. Types of diabetes are not limited to age groups: type 1 diabetes in adults and type 2 diabetes in children and adolescents. *J Health Monit.* 2019;4(2): 29–49.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation. Verfügbar unter: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf [Abgerufen 25.04.2023].

Hofer SE, Schwandt A, Holl RW for the Austrian/German DPV Initiative. Standardized documentation in pediatric diabetology: experience from Austria and Germany. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(5): 1042–1049.

Woodward M. *Epidemiology – Study Design and Data Analysis.* 3rd ed. London: Chapman & Hall (CRC); 2013.

Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Genesis-Online, Tabelle 12411-0013 (Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre; Verfügbarer Zeitraum: 31.12.1967-31.12.2021), Wiesbaden. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0013&bypass=true&levelindex=1&levelid=1685706002904#abreadcrumb> [Abgerufen 25.04.2023].

Kamrath C, Eckert AJ, Holl RW, Rosenbauer J. Impact of the COVID-19 Pandemic on Children and Adolescents with New-Onset Type 1 Diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2023; doi: 10.1155/2023/7660985.

Baechle C, Eckert A, Kamrath C, Neu A, Manuwald U, Thiele-Schmitz S, Weidler O, Endler H, Rosenbauer J, Holl RW. Incidence and presentation of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents from Germany during the COVID-19 pandemic 2020 and 2021: Current data from the DPV Registry. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;197: 110559. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110559

Denzer C, Rosenbauer J, Klose D, Körner A, Reinehr T, Baechle C, Schröder C, Wiegand S, Holl RW, Prinz N, for the DPV Initiative. Is COVID-19 to blame? Trends of incidence and sex ratio in youth-onset Type 2 Diabetes in Germany. *Diabetes Care.* 2023; dc222257. doi: 10.2337/dc22-2257.

Rosenbauer J, Stahl-Pehe A, Bächle C, Castillo K, Selinski S, Meissner T, Holl RW. Inzidenztrends des Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen in Deutschland, 2002-2019. *Diabetologie.* 2021;16: S43–S44 .

Zusammenfassung

Die Inzidenzen des Typ-1- und Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter wurden mit Hilfe von ESPED geschätzt und mit Hilfe von Capture-Recapture-Analysen anhand sekundärer Datenquellen (in NRW internistische Kliniken, Diabetes-Schwerpunktpraxen und Praxen sowie bundesweit DPV-Datenbank) für eine Untererfassung korrigiert. Die ESPED-basierte Inzidenz pro 100.000 Personenjahren des Typ-1-Diabetes betrug bei Kindern <5 Jahren in Deutschland 13,7 (95%-KI: 12,6–14,8) [erfassungskorrigiert 34,0 (32,3–35,9)], bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren in NRW 18,0 (16,5–19,5) [38,0 % (35,8–40,2)] und für Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren in NRW 1,0 (0,6–1,5) [4,1 (3,3–5,0)]. Die seit der Umstellung des ESPED-Systems im Jahr 2021 vergrößerte Datenerfassung erschwert den Abgleich mit den sekundären Datenquellen und führt möglicherweise zu einer Überschätzung der erfassungskorrigierten Inzidenzen.

Nierenversagen bei (ehemaligen) Frühgeborenen (<35 SSW oder <2000g bei Geburt)

Hanna Müller

Hintergrund:

Ziel der neonatologischen Behandlung ist ein Überleben ohne Beeinträchtigungen. Ein Nierenversagen ist in dieser Patientengruppe eine seltene schwerwiegende Komplikation. Es kann durch angeborene Nierenfehlbildungen bedingt sein. Zum anderen werden Frühgeborene mit wenigen Nephronen geboren, deren Anzahl postpartal während der intensivmedizinischen Betreuung zunimmt. Das akute Nierenversagen bei (ehemaligen) Frühgeborenen ist oft multifaktoriell bedingt; prä-, peri- und postnatale Faktoren spielen eine Rolle [1, 2]. Die genaue Inzidenz des akuten Nierenversagens bei (ehemaligen) Frühgeborenen im 1. Lebensjahr in Deutschland ist unklar, da es unterschiedliche Definitionen des Nierenversagens gibt [3]. Gemäß Wedekin et al. war ein akutes Nierenversagen bei Kindern im 1. Lebensjahr in 27 % durch Frühgeburtlichkeit bedingt [4]. Da der absolute Serum-Kreatinin-Wert kein idealer Marker für die Diagnose des akuten Nierenversagens ist, wird nun das akute Nierenversagen häufig gemäß „neonatal Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI classification“ diagnostiziert [2]. Das Auftreten eines Nierenversagens ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [3]. Bei einem Nierenversagen wird zunehmend die Peritonealdialyse auch bei sehr kleinen Frühgeborenen eingesetzt. Frühgeborene mit einem akuten Nierenversagen haben ein erhöhtes Risiko, im Verlauf ein chronisches Nierenversagen zu erleiden [1, 2].

Fragestellung(en):

Ziel der Studie ist die Erfassung der Inzidenz des akuten und chronischen Nierenversagens bei (ehemaligen) Frühgeborenen im 1. Lebensjahr im Rahmen eines stationären Aufenthalts in Deutschland. Es sollen die Risikofaktoren für ein akutes bzw. chronisches Nierenversagen erarbeitet werden und die Diagnostik und Therapie evaluiert werden.

1. Wie hoch ist die kumulative Inzidenz des akuten bzw. chronischen Nierenversagens bei (ehemaligen) Frühgeborenen im 1. Lebensjahr?
2. Welche prä- und postnatalen Risikofaktoren gibt es?
3. Welche klinischen Diagnosen bzw. Therapien mit nephrotoxischen Nebenwirkungen sind mit einem Nierenversagen bei Frühgeborenen assoziiert?
4. Welche Methoden / Laborparameter werden zur Diagnostik bei einem Nierenversagen bei (ehemaligen) Frühgeborenen verwendet?
5. Ab wann und wie wird das akute bzw. chronische Nierenversagen bei (ehemaligen) Frühgeborenen im Rahmen des 1. Lebensjahres therapiert?

Falldefinition:

- (ehemalige) Frühgeborenen (<35 SSW oder <2000g bei Geburt) ohne Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) mit Nierenversagen bis zu einem korrigierten Alter von 1 Jahr, die stationär betreut werden.
- Bevorzugte Definition der akuten Niereninsuffizienz: nach neonatal Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI classification [5]

Vorläufige Ergebnisse:

Fallstatistik

Von Januar bis Dezember 2022 gab es 71 Meldungen, davon gelten 10 als Fehlmeldungen/Studienauschlüsse. Zu den 61 gemeldeten Fällen liegen 49 Online-Beantwortungen vor, 12 Fragebögen stehen noch aus. Zudem befinden sich unter den 49 beantworteten Fragebögen 4 Doppelmeldungen, sodass zum jetzigen Zeitpunkt eine Auswertung von 45 Meldungen möglich ist. Da ein gemeldetes Kind kein Frühgeborenes ist, verbleiben dann noch 44 Kinder zur Auswertung.

Tab. 1: Definition des akuten Nierenversagens bei Kindern und Jugendlichen sowie Neugeborenen.

Stadium	Kinder und Jugendliche		Neugeborene			
	Serum-Kreatinin	ODER	Urinausscheidung	Serum-Kreatinin	ODER	Urinausscheidung/24h
1	≥ 1,5-1,9-facher Anstieg oder Anstieg um 0,3 mg/dL ¹			< 0,5 ml/kg/h für 6-12 h		≥ 1,5-1,9-facher Anstieg oder Anstieg um 0,3 mg/dL ¹
2	≥ 2-2,9-facher Anstieg		< 0,5 ml/kg/h für > 12 h	≥ 2-2,9-facher Anstieg		> 0,3 und ≤ 0,5 ml/kg/h
3	≥ 3-facher Anstieg oder Kreat > 4 mg/dL oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder eGFR < 35ml/min/ 1,73m ²		≤ 0,3 ml/kg/h für ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h	≥ 3-facher Anstieg oder Kreat > 2,5 mg/dL oder Beginn einer Nierenersatztherapie		≤ 0,3 ml/kg/h

¹ in 48 Stunden, in Fettdruck markiert jeweils die Änderungen

Abkürzungen: h: Stunden, Kreat: Serum-Kreatinin

Klinische Charakterisierung

Die 44 Kinder setzen sich aus 21 Jungen und 23 Mädchen zusammen. Das Geburtsgewicht betrug zwischen 316 g und 3980 g und das Schwangerschaftsalter bei Geburt befand sich zwischen 22,4 und 35,4 Schwangerschaftswochen. Zum Zeitpunkt des Nierenversagens betrug das Gewicht zwischen 316 g und 5850 g und das postnatale Alter variierte zwischen dem 1. Lebenstag und dem 9. Lebensmonat. Alle 44 Kinder hatten ein akutes Nierenversagen und bei drei dieser 44 Kinder ging das akute Nierenversagen in ein chronisches Nierenversagen über. Bei 8 Kindern wurde eine prärenale Ursache für das Nierenversagen angegeben, bei 10 Kindern eine intrarenale Ursache und bei keinem Kind wurde von einer postrenalen Ursache berichtet.

Bei den prärenaln Ursachen für ein akutes Nierenversagen wurden folgende Diagnosen angegeben: Plazentainsuffizienz (1 Kind), Plazentalösung (1 Kind), Sepsis (7 Kinder), arterielle Hypotension (23 Kinder), Herzinsuffizienz (5 Kinder), Exsikkose (3 Kinder), schlechte Nierenperfusion durch geringes intravasales Volumen (15 Kinder), niedriger onkotischer Druck (5 Kinder), abdominelles Kompartmentsyndrom (4 Kinder), Shunt bei PDA (3 Kinder), postnatale Therapie mit Indometacin/Ibuprofen (5 Kinder). Bei den intrarenalen Ursachen für ein Nierenversagen wurde bei einem Kind von Tubulusnekrosen und Niereninfarkten berichtet, bei einem weiteren Kind von einer Nierenvenenthrombose nach ZVK, bei 3 Kindern war die Niere von einer ausgeprägten Ischämie betroffen und bei einem weiteren Kind war die Niere von Nebenwirkungen eines Medikaments beeinflusst.

Wenn man insgesamt analysiert, welche Ursachen für ein akutes Nierenversagen am häufigsten von den Meldern beschrieben wurden, so dominieren eine ausgeprägte Hypotonie bzw. ein schwerer Flüssigkeitsmangel (10 Kinder) und eine schwere Infektion (bakteriell, viral, fungal; insgesamt 8 Kinder) und es folgen mit Abstand ein ausgeprägter PDA (3 Kinder), ein feto-fetales Transfusionssyndrom (2 Kinder) sowie eine schwere Anämie (2 Kinder) und die Gabe von einem ACE-Hemmer (2 Kinder).

Bei den allermeisten Kindern kommt nur die konservative Therapie beim akuten Nierenversagen zum Einsatz. Bei 8 Kindern erfolgte auch eine Peritonealdialyse und bei einem Kind auch eine Hämodialyse.

Schlussfolgerungen (vorläufig)

Das akute Nierenversagen bei (ehemaligen) Frühgeborenen kann viele Ursachen haben. Es dominieren aber vor allem die ausgeprägte Hypotonie bzw. ein schwerer Flüssigkeitsmangel sowie eine schwere Infektion. Die Peritonealdialyse ist ein Verfahren, das neben der konservativen Therapie, nicht selten zur Anwendung kommt.

Kontakt Daten der Studienleitung

Prof. Dr. med. Hanna Müller (Korrespondenzadresse), Univ.-Prof. Dr. med. Stefanie Weber, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie, Pädiatrische Nephrologie, Transplantationsnephrologie und Allgemeine Pädiatrie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Marburg, Baldingerstraße, 35043 Marburg; Tel.: 06421-58-66973, Hanna.Mueller@med.uni-marburg.de; stefanie.weber@med.unimarburg.de

Literatur:

1. Bruns N, Stähling A-C, Greve S, Weiss C, Köninger A, Felderhoff-Müser U, Müller H. Postnatal serum creatinine is elevated in preterm infants with PPROM-induced anhydramnios. *Pediatr Neonatol* 2020;61:414-419.
2. Nada A, Bonachea EM, Askenazi D. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22:90-97.
3. Chowdhary V, Vajpeyajula R, Jain M, Maqsood S, Raina R, Kumar D, Mhanna MJ. Comparison of different definitions of acute kidney injury in extremely low birth weight infants. *Clin Exp Nephrol* 2018;22:117-125.
4. Wedekin M, Ehrich JHH, Offner G, Pape L. Aetiology and outcome of acute and chronic renal failure in infants. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1575-1580.
5. Weber A, Zeiher M, Habbig S. Akutes Nierenversagen im Früh- und Neugeborenenalter. *Der Nephrologe* 2022;17:148-156.

Zusammenfassung

Das akute Nierenversagen bei (ehemaligen) Frühgeborenen kann viele Ursachen haben. Es dominieren aber vor allem die ausgeprägte Hypotonie bzw. ein schwerer Flüssigkeitsmangel sowie eine schwere Infektion. Oft ist eine konservative Therapie beim akuten Nierenversagen ausreichend; nicht selten kommt aber auch die Peritonealdialyse zur Anwendung.

Infektionen des Zentralen Nervensystems durch *Ureaplasma species* bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen im 1. Lebensjahr (01/2022-09/2022)

Christine Silwedel

Hintergrund

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 wesentlicher 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 diene 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 sollte 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.

Ergebnisse

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

Schlussfolgerung

Die insgesamt geringe Zahl erfasster Patienten verdeutlicht 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. Somit ist weiterhin von einer hohen Dunkelziffer von Ureaplasmen-Infektionen des ZNS bei Früh- und Neugeborenen auszugehen. Aufgrund der fehlenden Meldungen wurde die Erfassung nach drei Jahren eingestellt.

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

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.

Zusammenfassung

Die Studie diente der Erfassung von Infektionen des zentralen Nervensystems durch *Ureaplasma species* (spp.), da diese insbesondere bei Frühgeborenen u. a. mit Meningitiden, chronischem Hydrocephalus und Entwicklungsbeeinträchtigung assoziiert sein können. Eingeschlossen wurden Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge vor dem ersten Geburtstag mit (1) Nachweis von *Ureaplasma* spp. im Liquor und/oder (2) therapieresistenten klinischen Zeichen der Meningitis und persistierenden Entzündungszeichen im Liquor (Pleozytose und/oder Eiweißerhöhung und/oder erniedrigte Glukosespiegel) und/oder (3) unklarem Hydrocephalus (akut oder chronisch) und persistierenden Entzündungszeichen im Liquor. Über den gesamten Erfassungszeitraum wurden 5 Patienten in die Studie eingeschlossen, so dass weiterhin von einer hohen Dunkelziffer von *Ureaplasma*-Infektionen des zentralen Nervensystems bei Früh- und Neugeborenen auszugehen ist. Die insgesamt geringe Zahl erfasster Patienten verdeutlicht die Problematik bei ZNS-Infektionen durch *Ureaplasma*: nur durch gezielte *Ureaplasma*-Diagnostik, idealerweise mittels PCR, gelingt ein Erregernachweis und kann eine gezielte Therapie initiiert werden.

Vitamin B₁₂-Mangel im ersten Lebensjahr (01.01.2021-31.12.2022)

Ulrike Mütze, Steffen Syrbe, Stefan Kölker

Hintergrund

Der Vitamin B₁₂-Mangel ist eine seltene Ursache mittlerer und schwerer Entwicklungsstörungen im ersten Lebensjahr. Verlässliche Inzidenzdaten für Deutschland sind bislang nicht vorhanden. Ein Neugeborenen-screening (NGS) auf neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel ist technisch möglich [1-3] und wird aktuell an drei deutschen NGS-Zentren im Rahmen von Pilotstudien untersucht. Hierbei variiert die Inzidenz zwischen 1: 30.000 [3] und 1: 3.800 [1-3] gescreenter Neugeborener. Belastbare Daten zum klinischen Nutzen eines NGS auf neonatalen 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:*

- Vitamin B₁₂ (Serum/Plasma) erniedrigt (<160 pmol/l; <215 pg/ml) **und/oder**
- 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 die Jahre 2021 und 2022 wurden der ESPED 79 Fälle gemeldet (Abbildung 1). Nach Abzug von Fehlmeldungen (N=3), Meldungen mit ausstehendem Dateneintrag trotz Mahnung (N=10), Doppelseinträgen (N=5) und Ausschluss aufgrund nicht erfüllter Falldefinition (N=1) wurden 60 Datensätze von Kindern mit Vitamin B₁₂-Mangel im ersten Lebensjahr, die im NGS identifiziert (N=31) oder nach dem Auftreten suggestiver Symptome diagnostiziert wurden (N=29), in die Analyse eingeschlossen.

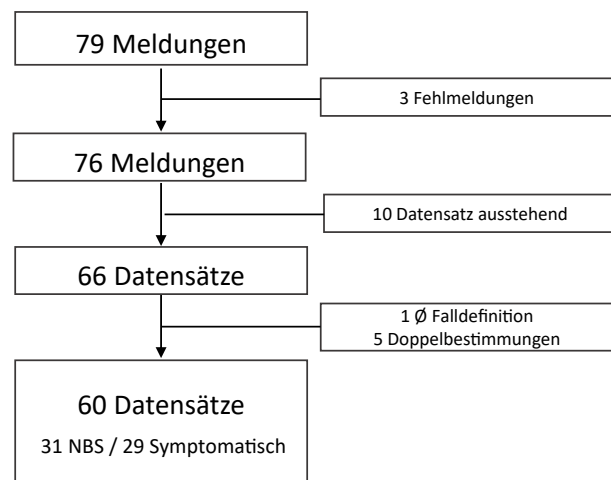


Abb. 1: Flussdiagramm: Meldungen und Datensätze in der Auswertung.

Einfluss des Neugeborenen Screenings

In den Jahren 2021-2022 wurde in drei NGS-Zentren ein Pilot screening auf neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel (Hannover, Heidelberg, München) durchgeführt. In Hannover und München lag die Teilnehmer rate am Pilot screening bei 97,5-99% aller gescreenten Kinder (Durchschnitt 2018-2020: 344.100 gescreente Kinder/Jahr: [4]), in Heidelberg (Durchschnitt 2018-2020: 140.750 gescreente Kinder/Jahr: [4]) bei etwa zwei Dritteln (damit etwa 92.895 gescreente Kinder/Jahr). Damit erhielten deutschlandweit 2021 und 2022 etwa 876.800 Neugeborene ein NGS auf neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel, während etwa 662.900 Neugeborene im selben Zeitraum nicht auf das Vorliegen eines neonatalen Vitamin B₁₂- Mangels gescreent wurden (Tabelle 1).

Bei 24 symptomatisch diagnostizierten Kindern war das screenende NGS Labor angegeben (Tabelle 1). In den NGS Laboren Hannover und München ist ein erfolgtes NGS auf neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel anzunehmen. Bei den sechs Kinder, die in Heidelberg gescreent wurden, ist aufgrund der Anonymität des Datensatzes nicht nachvollziehbar, ob sie ein Pilot screening auf Vitamin B₁₂-Mangel erhielten (im Mittel 66% der gescreenten Kinder im NGS Labor Heidelberg). Daher wurden diese sechs Kinder für die folgende Analyse des Effektes des NGS ausgeschlossen. Ein symptomatisch diagnostizierter Vitamin B₁₂-Mangel im ersten Lebensjahr wurde bei Kindern, die kein NGS auf neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel erhielten (N=14 auf 584.800 gescreenten Neugeborene), viermal so häufig gemeldet wie bei Kindern, die als Neugeborene darauf gescreent worden waren (N=4 auf 688.200 gescreenten Neugeborene; Tabelle 1; Fisher's Exact Test, OR 4,12, P=0,0081).

Inzidenz

Bezogen auf die durchschnittliche Anzahl an Neugeborenen, die ein NGS auf neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel erhielten (Tabelle 1), ergibt sich eine Inzidenz von etwa 1:28.000 Neugeborene.

Für die gemeldeten Fälle mit symptomatischem Vitamin B₁₂-Mangel im ersten Lebensjahr ergibt sich, bezogen auf die vorläufige Anzahl der Geburten in Deutschland 2021 (795.492 Geburten) und 2022 (738.856 Geburten) [5], eine Inzidenz von etwa 1:51.000 Neugeborene.

Für beide Berechnungen ist allerdings von einer Dunkelziffer nicht berichteter bzw. nicht diagnostizierter Fälle auszugehen. Für den im NGS diagnostizierten neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel ist diese Zahl quantifizierbar. Allein im Heidelberger NGS wurden 2021-2022 in 192.512 gescreenten Neugeborenen 43 Fälle eines neonatalen (funktionellen) Vitamin B₁₂-Mangels identifiziert (Inzidenz 1: 4.500 Neugeborene).

Symptomatik

Das mediane Alter (Spanne) bei ersten Symptomen [N= 21; 120 (24-330) Tage] und Diagnosesicherung [N=26 (165 (21-330) Tage] unterschied sich dabei nicht zwischen den Gruppen symptomatisch trotz und symptomatisch ohne NGS. Für 25/29 Kindern lagen Angaben zur Symptomatik bei Diagnosestellung vor. Die häufigsten Symptome waren die muskuläre Hypotonie (68%), Anämie (58%) und Entwicklungsstörung (44%) (Abbildung 2).

Kindliche und mütterliche Ernährung

In der symptomatisch identifizierten Gruppe wurden 97% (28/29) aller Kinder bei Diagnose im medianen

Tab. 1: Gemeldete Fälle eines Symptomatische Kinder mit Vitamin B₁₂-Mangel im ersten Lebensjahr in Abhängigkeit von der Durchführung des NGS.

	Gescreente in 2 Jahren*, N	Gemeldete Fälle	
		Symptomatische Kinder mit Vitamin B12-Mangel, N	Im NGS identifizierter Neonataler B12-Mangel, N
NBS inkl. neonatalen Vitamin B12-Mangel **	688.200	4	6
Teilweise NBS inkl. neonatalen Vitamin B12-Mangel***	281.500	6	25
NBS ohne neonatalen Vitamin B12-Mangel ****	584.800	14	-
Fehlende Daten	-	5	-

* Hochrechnung für 2021 und 2022 aus dem Durchschnitt der 2018-2020 gescreenten Kinder/ Jahr [4], ** Screeningzentren Hannover und München (Teilnahme 97,5-99%), *** Screeningzentrum Heidelberg (Teilnahme ~66%). **** Screeningzentren Weiden, Sachsen/Thüringen, Dresden, Berlin/Brandenburg, Hamburg, Greifswald, Magdeburg, Frankfurt.

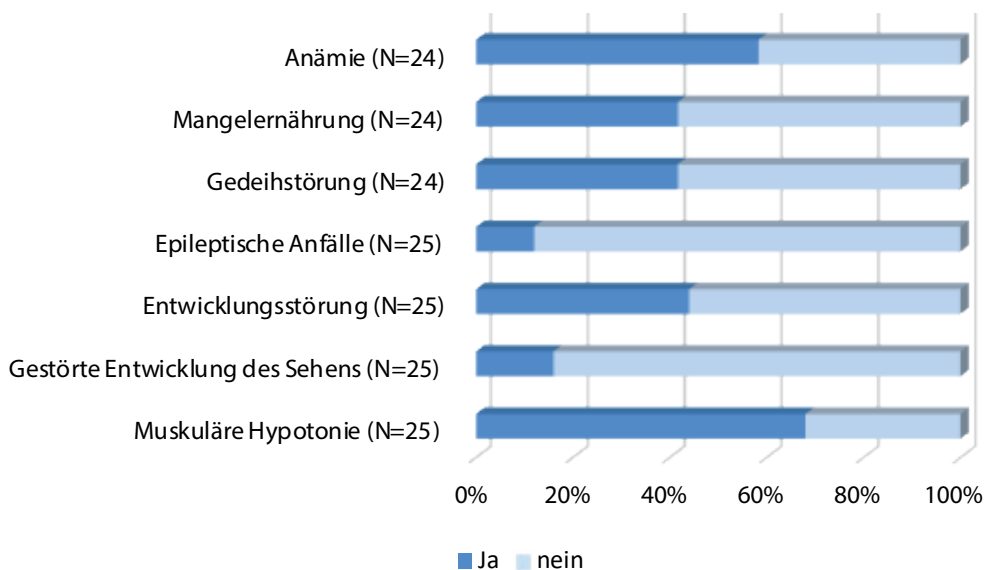


Abb.2: Häufigkeiten der klinischen Symptome bei infantilem Vitamin B12-Mangel.

Alter von 165 Tagen, noch gestillt, davon 86% vollgestillt.

Mütter der im NGS identifizierten Neugeborenen folgten in der Schwangerschaft zu 47% einer Mischkost (inklusive Fleisch) und zu 23% einer weitgehend vegetarischen oder veganen Ernährung (20% unbekannt). Während Mütter der nach Auftreten suggestiver klinischer Symptome diagnostizierten Kinder in der Stillzeit zu 39% einer Mischkost (inklusive Fleisch) und zu 31% einer weitgehend vegetarischen oder veganen Ernährung folgten (30% unbekannt).

Mütterlicher Vitamin B₁₂-Mangel

Daten zum Bestehen eines mütterlichen Vitamin B₁₂- Mangels lagen für 38 Datensätze (21 im NGS identifizierte Kinder, 17 symptomatisch diagnostizierte Kinder) vor: 62% der Mütter der im NGS identifizierten Kinder und 59% der Mütter der symptomatisch diagnostizierten Kinder hatten selbst einen nachgewiesenen Vitamin B₁₂-Mangel.

Diskussion

Die Erhebung wurde am 31. Dezember 2022 beendet und hat die anvisierten Fallzahlen erfüllt. Noch sind nicht alle Datensätze übermittelt und die Nachfragen beantwortet.

Kinder ohne Zugang zu einem Pilotsscreening auf neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel, hatten ein vierfach erhöhtes Risiko einen symptomatischen Vitamin B₁₂-Mangel zu erleiden, der an die ESPED berichtet

wurde. Das Neugeborenenenscreening auf neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel kann jedoch das Auftreten eines Vitamin B₁₂-Mangels zu einem späteren Zeitpunkt des ersten Lebensjahrs nicht in jedem Fall sicher verhindern.

Die gescreente Kohorte unterscheidet sich erwartungsgemäß von der symptomatisch diagnostizierten Kohorte. Fast alle klinisch identifizierten Kinder wurden bei Diagnose noch gestillt. Klinisch präsentierten sich symptomatische Kinder zumeist mit einer muskulären Hypotonie, Anämie und globalen Entwicklungsstörung.

Eine detaillierte Auswertung der Erhebung erfolgt mit dem komplettierten Datensatz und soll in einem internationalen Fachjournal veröffentlicht werden.

Kontaktinformationen der Studienleitung

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

Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Syrbe, Sektion für Pädiatrische Epileptologie, Klinik Kinderheilkunde I, Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, Universitätsklinikum 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.
4. DGNS. DGNS reports 2018-2020. 2023 [cited 2023 02.05.2023].
5. Statistisches_Bundesamt. Geburten. Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr. 2023 [cited 2023 02.05.2023].

Zusammenfassung

Ziel der ESPED Erhebung war die Erfassung der Inzidenz des symptomatischen Vitamin B12-Mangels im ersten Lebensjahr und die Überprüfung, ob ein Neugeborenen-Screening (NGS) auf neonatalen Vitamin B12-Mangel diese senken kann. Die Evaluation der 60 vollständigen Datensätze von Kindern mit Vitamin B12-Mangel im ersten Lebensjahr (N=31 im NGS identifiziert; N=29 symptomatisch diagnostiziert) ergab ein 4fach erhöhtes Risiko (Odds ratio 4,12, P=0.0081) für einen symptomatischen Vitamin B12-Mangel im ersten Lebensjahr für Kinder ohne dieses Pilot-Screening. Mit einer Inzidenz von etwa 1:50.000 Säuglingen traten dabei erste Symptome (N=25) ab einem medianen Alter von 120 Tagen auf, insbesondere eine muskuläre Hypotonie (in 68%), Anämie (58%) und Entwicklungs- und Gedeihstörung (44%).

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 Kreißsaal verstorbener Kinder).

Vorläufige Ergebnisse

In den ersten 18 Monaten der Erhebung sind 131 Meldungen eingegangen, bei 73 Kindern lagen zum Zeitpunkt der Berichterfassung ausreichende Ergebnisse vor. Gemeldet wurden 57 Kinder mit linksseitiger CDH (77%), 15 mit rechtsseitiger CDH und 1 Kind mit bilateraler CDH. Bei 11 Kindern fand sich als prognostisch ungünstiges Zeichen die Leber in den Thorax herniert.

Insgesamt waren 54 der gemeldeten Kinder (74%) in einer Kinderklinik geboren (davon 81% in der jeweils meldenden Klinik) und 38 Kinder (52%) per Spontanpartus. 18% der Kinder kamen vor 37+0 Schwangerschaftswochen zur Welt kamen. Bei 23% der Kindern lag eine Begleitfehlbildung vor (u.a. Vitium Cordis, Ösophagustherapie und Omphalozele). In der ersten Echokardiographie nach Aufnahme zeigte sich bei 50% der Kinder ein pulmonaler Hypertonus und bei 20% eine kardiale Dysfunktion. 8% der gemeldeten Kinder erhielten eine ECMO-Therapie, 27% eine Hochfrequenzoszillationsbeatmung und 46% inhalatives NO als adjuvante Therapieoption. Die Beatmungsdauer betrug im Mittel 12 Tage

[Spannweite 1 – 51 Tage]. Von 64 Kindern lagen Informationen zur Entlassungsart vor: 63% Lebend entlassen, 30% Verlegung in andere Klinik und 7% während des Krankenhausaufenthaltes verstorben.

Diskussion

Die Zahl der gemeldeten Fälle ist vielversprechend und gibt einen ersten Eindruck in die Versorgungssituation von Neugeborenen mit CDH in Deutschland. Die statistische Aussagekraft ist auf Grund der Menge der rückgemeldeten Fälle noch eingeschränkt, zumal bei einer großen Anzahl der gemeldeten Patienten die Dateneingabe noch nicht erfolgt war.

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.kipfmuller@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.

Zusammenfassung

Bislang existieren für Deutschland keine guten populationsbezogenen Daten zur kongenitalen Zwerchfellhernie. In den 18 Monaten seit Beginn der Behandlung wurden 131 Kinder gemeldet, deren Charakteristika auf eine repräsentative Stichprobe schließen lassen. Die Ergebnisse sind hilfreich für die Analyse von Versorgungsstruktur, Behandlungsdaten und Outcome dieser Patientengruppe.

Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE) (1.1.2022– 31.12.2022)

Johanna Schlaberg & 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 für Säuglinge eine Impfung gegen Pneumokokken mit einem Konjugatimpfstoff (PCV). In Deutschland wurde der 7-valente Mitte 2009 vom 10-valenten und seit Beginn 2010 vom 13-valenten PCV abgelöst. Seit Ende 2022 ist in der EU zudem ein 15-valenter PCV ab dem Alter von 6 Wochen zugelassen. Aktuell wird in Deutschland ein 2+1 Impfschema für reifgeborene Säuglinge empfohlen. Nach Einführung der Säuglingsimpfung im Jahr 2006 zeigte sich eine deutliche Abnahme der IPE, die durch in PCV enthaltene Serotypen verursacht wurden, in der Altersgruppe der geimpften Kleinkinder, aber zusätzlich auch in allen anderen Altersgruppen. Allerdings kam es in den Folgejahren 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 [1]. 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 11.04.2023 wurden von den Kinderkliniken 117 IPE-Fälle mit dem Aufnahmejahr 2022 an ESPED gemeldet. Nach Ausschluss von einer Doppelmeldung und einem Fall, der die Falldefinition nicht erfüllte, konnten 115 Datensätze ausgewertet werden. Dies sind 62 (117 %) Fälle mehr als im Vorjahr. Die Gesamtfallzahl liegt somit wieder auf dem prä-COVID-19-pandemischen Niveau der Jahre 2013-2019 (Abb. 1). Die Altersverteilung ist jedoch etwas anders als dies bisher der Fall war: Während die Inzidenzen in den Altersgruppen der 2 bis <5 sowie

5 bis <16-Jährigen über dem präpandemischen Niveau liegen, liegt die Inzidenz pro 100.000 Kinder in der Altersgruppe der <2-Jährigen weit unter dem Durchschnittsniveau der Jahre 2013-2019.

Epidemiologie:

Die Anzahl der gemeldeten IPE-Fälle ist relativ gleichmäßig auf die unterschiedlichen Altersgruppen verteilt. Auf die Altersgruppe der <2-Jährigen entfielen 37 Fälle (2021: n=33). 40 gemeldete Fälle waren 2 bis <5 (2021: n=14) und 38 Fälle 5 bis <16 Jahre alt (2021: 6). 48 Fälle waren Mädchen und 67 Jungen. Die häufigste klinische Diagnose war die Pneumonie mit 63 Meldungen bei insgesamt 115 bewertbaren Fällen (55 %), gefolgt von Sepsis (40 %) und Meningitis (28 %) (Tab. 1).

Bei 28 Kindern (24 %) lagen Vorerkrankungen vor. Bei 15 Kindern wurden bei Entlassung aus dem Krankenhaus nach der IPE Residuen angegeben. Die häufigsten Residuen waren pulmonaler oder auditive Natur gefolgt von neurologischen und nephrologischen Residuen. Die Kinder mit bleibenden Einschränkungen waren gleichmäßig auf die 3 Alters-

Tab.1: Klinische Diagnosen. ESPED-Erhebung zu invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern in Deutschland, 2022; Doppelnennungen möglich.

Diagnose	Altersgruppe			
	0 bis <2 Jahre	2 bis <5 Jahre	5 bis <16 Jahre	alle
Sepsis	19	15	12	46
Meningitis	11	6	17	32
Pneumonie	19	27	17	63
Pleuraempyem	10	19	10	39
Mastoiditis	3	4	4	11
Peritonitis	0	0	1	1
Arthritis/Osteomyelitis	2	1	2	5

gruppen verteilt. Bei 4 dieser Kinder war eine Vorerkrankung bekannt. Acht Kinder im Alter von 1-11 Jahren sind 2022 an der IPE verstorben (2021: n=2). Bei 3 der verstorbenen Kinder war eine Vorerkrankung diagnostiziert (eine globale Entwicklungsverzögerung sowie zwei Fälle mit angeborenen Immundefekten). Bei den anderen verstorbenen Kindern waren keine Vorerkrankungen bekannt.

Serotypenverteilung:

Für 36 von 115 Fällen wurde angegeben, dass eine Untersuchung des Serotyps angestrebt wurde (31 %). In 4 Fällen wurde angegeben, dass die Untersuchung noch nicht abgeschlossen sei sowie bei 2 weiteren Fällen, dass die Bestimmung nicht möglich sei. Für 30 Fälle liegen somit verwertbare Angaben zu Serotypen vor (26 %; 2021: 40 %). 15-mal (50 %) wurden Serotypen angegeben, die in PCV-13 enthalten sind: 11-mal Serotyp 3, 3-mal Serotyp 19A und einmal Serotyp 19F. 5 Kinder hatten Nachweise von Serotypen, die nicht in PCV-13 aber in den höhervalenten Impfstoffen PCV-15 oder PCV-20 (aktuell nicht für Kinder zugelassen) enthalten sind. Bei 10 Kindern wurden Serotypen nachgewiesen die weder in PCV-13/-15 noch PCV-20 enthalten sind: je 3-mal Serotyp 15C sowie 23B, zweimal der Serotyp 35F und jeweils einmal die Serotypen 24F und 35.

stofften PCV-15 oder PCV-20 (aktuell nicht für Kinder zugelassen) enthalten sind. Bei 10 Kindern wurden Serotypen nachgewiesen die weder in PCV-13/-15 noch PCV-20 enthalten sind: je 3-mal Serotyp 15C sowie 23B, zweimal der Serotyp 35F und jeweils einmal die Serotypen 24F und 35.

Impfstatus:

73 % (n=84) aller Kinder hatten mindestens eine Impfstoffdosis erhalten, 44 % (n=51) hatten Angaben zu vollständig altersgerechten Impfungen. 11 (15 %) Kinder waren laut den Meldedaten ungeimpft. Bei 20 Kindern war der genaue Impfstatus unklar und 33 Kinder waren unvollständig geimpft. Von den 28 Kindern mit Vorerkrankungen waren 16 vollständig, 4 unvollständig und 4 nicht geimpft. Bei 4 Fällen war der Impfstatus unklar. Drei Kinder die als vollständig altersgerecht geimpft gemeldet wurden, sind an in PCV-13 enthaltenen Serotypen (Serotyp 3 n=2; Serotyp 19A n=1) erkrankt. Von den 8 verstorbenen Kindern waren 4 vollständig altersgerecht geimpft, je 2 Kinder waren unvollständig geimpft oder die Angabe war unbekannt. Lediglich bei 2 der verstorbenen Kinder wurde eine Angabe zum Serotyp (22F und 23B) gemacht. Beide angegebenen Serotypen sind nicht in PCV-13 enthalten.

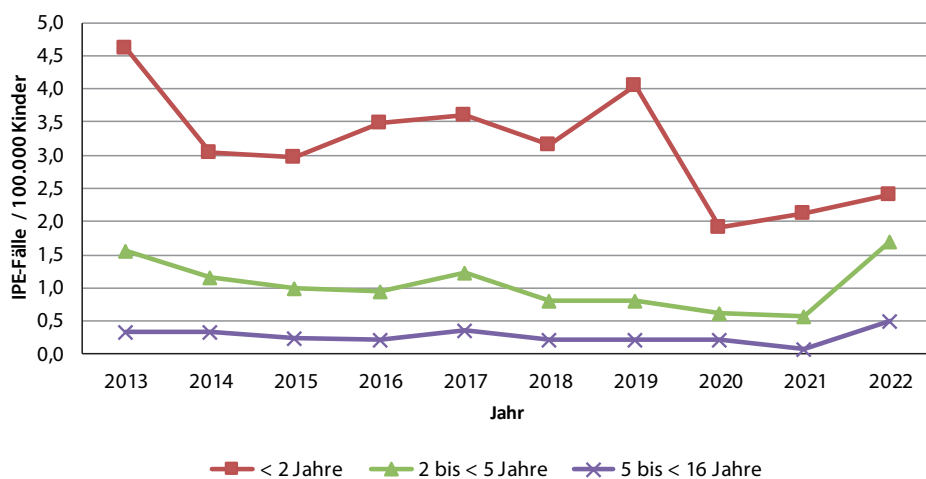


Abb. 1: Altersspezifische ESPED-Melderaten (pro 100.000 Kinder) für invasive Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland

Schlussfolgerungen

Im Vergleich zum Vorjahr ist die Gesamtzahl an gemeldeten IPE-Fällen deutlich gestiegen und liegt auf einem prä-COVID-19-pandemischen Niveau. Die Altersverteilung hat sich dahingehend geändert, dass sie sich in den drei Altersgruppen angeglichen hat. Für die <2-Jährigen wurden nicht deutlich mehr Fälle gemeldet als für die jeweils anderen beiden Altersgruppen. Dies ist ein deutlicher Unterschied zu den Jahre 2013-19, in denen die Inzidenz bei den kleinsten Kindern im Durchschnitt um das 5-fache höher war, als bei den anderen beiden Altersgruppen zusammengenommen. Warum dies so ist, ist unklar. Möglicherweise sind die Fallzahlen in den Altersgruppen der 2 bis <5-Jährigen sowie der 5 bis <16-Jährigen aufgrund von vermehrten sozialen Kontakten im Vergleich zu den <2-Jährigen auf und sogar über das prä-pandemische-Niveau gestiegen. Ein starker Anstieg von bakteriellen Erregernachweisen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland wurde in der Wintersaison 2022/2023 auch an andere Stelle berichtet [2]. Es bestätigt sich somit der in der Literatur beschriebene Effekt des Wiederanstieges der IPE-Fälle nach der COVID-19-Pandemie [3].

Die Angaben zu den Serotypen bleiben sehr unvollständig. Lediglich bei 31 % und somit nicht mal einem Drittel der Meldungen wurde eine Untersuchung des Serotyps angestrebt. Für die Differenzierung von durch Impferotypen und andere Serotypen verursachte 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 ca. 80 % aller Fälle bei Kindern und Jugendlichen <16 Jahre durch Serotypen, die in PCV-13 enthalten sind verursacht wurden, verursachten diese Serotypen im Jahr 2022 50 % der Fälle mit Angaben zu Serotypen. Serotyp 3 spielt als Krankheitsauslöser unter den in PCV-13 enthaltenen Serotypen die größte Rolle (37 % aller IPE Fälle mit Angabe zum Serotyp). Es ist bekannt, dass die Wirksamkeit der verfügbaren Impfstoffe gegenüber dem Serotyp 3 ungenügend ist.

Fünf Kinder hatten IPE, die durch Serotypen ausgelöst wurden, die nicht in PCV-13 aber in den höhervalenten, neuen Impfstoffen (PCV15, PCV20) enthalten sind. Ein deutlicher Anteil der IPE Fälle mit Angabe zum Serotyp (33 %) entfiel auf Serotypen die

auch in diesen höhervalenten Impfstoffen nicht enthalten sind. Daher bleibt die Weiterentwicklung der bestehenden Impfstoffe bzw. Impfstofftechnologien sowie die Entwicklung möglicher neuer Technologien ein wichtiges Ziel, um in Zukunft mehr IPE Fälle verhindern zu können.

Aktuell ist eine altersgerechte Impfung die bestmögliche Präventionsmaßnahme um IPE und deren Folgen bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen zu vermeiden. Jeder Arztbesuch sollte genutzt werden um den Pneumokokkenimpfstatus zu überprüfen und gegebenenfalls entsprechend der geltenden Empfehlungen zu impfen.

Referenzen

- [1] Weinberger et al. Invasive pneumococcal disease in children under 16 years of age: Incomplete rebound in incidence after the maximum effect of PCV13 in 2012/13 in Germany. *Vaccine* Volume 36, Issue 4, 25 January 2018, Pages 572-577
- [2] RKI. Update: Anstieg bakterieller Infektionen durch Gruppe-A-Streptokokken, Pneumokokken und Haemophilus influenzae in Deutschland seit Ende 2022. *Epid Bull* 2023;8:39-44 | DOI 10.25646/11164
- [3] 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, Seestraße 10, 13353 Berlin, Vygen-BonnetS@rki.de

Zusammenfassung

Im Jahr 2022 liegt die Gesamtzahl an gemeldeten Invasiven Pneumokokkenerkrankungen (IPE) auf einem prä-COVID-19-pandemischen Niveau. Während die IPE-Fälle bei den 2 bis <16-Jährigen etwas höher liegen als vor der Pandemie, ist bei den unter 2-Jährigen nur ein geringer Anstieg zu beobachten. Angaben des Pneumokokken-Serotyps und zum Impfstatus fehlen häufig. Diese sind wichtig zur Beurteilung von Impfdurchbrüchen. Eine altersgerechte Impfung ist die bestmögliche Präventionsmaßnahme um IPE und deren Folgen bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen zu vermeiden.

Schweres Schädelhirntrauma 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]. Ab 2016 bis 2021 gab 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.

Ergebnisse

Von Juli 2019 bis Juni 2022 gingen 212 auswertbare Fälle ein. Das mediane Alter betrug 3^{3/12} Jahre (20Tage bis 9^{10/12} Jahre), wobei 127 (60 %) Patienten männlich und 85 (40 %) weiblich waren. In 142 (67 %) Fällen entstand die Verletzung akzidentell, in 16 (8 %) Fällen nicht-akzidentell. 21 (10 %) Fälle waren ungeklärt. Berichtete Begleitverletzungen betreffen das Auge (n = 48; 23 %), Lunge/Thorax (n = 53; 25 %), das Abdomen (n = 34; 16 %) das Becken/ableitende Harnwege (n = 28; 13 %), die Wirbelsäule (n = 21, 10 %) und das Skelettsystem (n = 52, 25 %). In der Schockraumphase waren 81 (38 %) Patienten intubiert und 101 (48 %) Patienten spontanatmend, und bei 30 (14 %) Patienten fehlte die Angabe. Volumengabe im Schockraum erhielten 84 (40 %) Patienten, Katecholamine 47 (22 %), Erythrozytenkonzentrat(e) (n = 56, 26 %), Thrombozytenkonzentrate (n = 5; 2 %) und gefrorenes Frischplasma (n = 15; 7 %). Die analgetische Therapie im Schockraum erfolgte mit NSAR (n = 62; 29 %) und Opiaten (n = 78; 37 %). Sedierung wurde in der Schockraumphase mit Benzodiazepinen (n = 45; 21 %), Propofol (n = 56; 26 %), Ketanest (n = 17; 8 %) und Thiopental (n = 5; 2 %) durchgeführt. Folgende neurochirurgische Interventionen wurden

durchgeführt: Anlage einer Hirndrucksonde (n = 51; 24 %), Hämatomausräumung (n = 61; 29 %), Rekonstruktion einer Schädelfraktur (n = 22; 10 %), dekompressive Kraniektomie (n = 34; 16 %). 28 (13 %) Patienten verstarben.

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, PD Dr. Nora Bruns
Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde I, Hufelandstr. 55, 45147 Essen
Christian.dohna-schwake@uk-essen.de,
nora.brunns@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.

Zusammenfassung:

In drei Jahren wurden insgesamt 212 Fälle von Kindern unter 10 Jahren mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) oder SHT mit neurochirurgischem Eingriff gemeldet, darunter 16 Fälle, die als eindeutig nicht-akzidentell gewertet wurden. Die häufigste Begleitverletzung betraf mit 25% den Thorax/die Lunge. Die häufigste neurochirurgische Intervention war die Hämatomausräumung bei 29%, gefolgt von der Anlage einer Hirndrucksonde bei 24% und der dekompressiven Kraniektomie bei 16%. 28 (13%) Patienten verstarben.

Inzidenz akuter demyelinisierender Syndrome in der Pädiatrie (1.07.22-31.12.2022)

Astrid Blaschek

Hintergrund

Mit Beginn des Jahres 2022 fiel eine merkliche Zunahme der akuten demyelinisierenden Syndrome am Dr. v. Haunerschen Kinderspital auf. Die über viele Jahre in mehreren epidemiologischen Studien gefundene Inzidenz aller akuten demyelinisierenden Syndrome beträgt zwischen 0,6/100.000 in einer holländischen Registerstudie¹ und 1,5/100.000 in Südkalifornien², im Mittel wird eine Inzidenz von 0,9/100.000 Einwohner/ Jahr angenommen. Für Deutschland liegen Zahlen für die Inzidenz aus Registerstudien vor, die eine Inzidenz zwischen 0,37³ und 0,64⁴ vor, wenngleich die Studie von Reinhardt et al. nur das Auftreten einer MS abgefragt hat. Pohl et al. gehen in ihrer Studie von einer zu niedrigen Inzidenz aus aufgrund von einer höheren Dunkelziffer aus. Damit dürfte die Inzidenz in Deutschland nicht wesentlich von den kanadischen oder holländischen Daten abweichen und zwischen 0,6 und 0,9/100.000 / Jahr liegen.

Fragestellung(en)

Wie oft treten akute demyelinisierende Syndrome im Untersuchungszeitraum 2022-2023 auf?

Falldefinition

Abgefragt werden folgende Gruppen akuter demyelinisierender Syndrome (ADS)

1. Optikus Neuritis (**ON**),
 2. Transverse Myelitis (**TM**)
 3. **ADEM**
 4. Monofokale Demyelinisierung (**Mono-ADS** andere)
 5. polyfokale akute demyelinisierende Erkrankung (**poly ADS**) ohne Enzephalopathie
 6. Neuromyelitis Optica Spektrum (**NMOSD**).
1. **ON**: definiert durch akuten oder subakuten Sehverlust, typischerweise assoziiert. Mit relativem afferenten Pupillendefekt, eingeschränktes Gesichtsfeld, Schmerzen bei Augenbewegungen und Schwellung der Sehnerven bzw. abnormes Signal im CT oder MRT der Orbita
 2. **TM**: definiert durch Schwäche der Extremitäten, mit spinalem Niveau, Blasen- oder Darmfunktionsstörung und MRT-Beweis einer Rückenmarksalteration.
 3. **ADEM**: definiert durch polyfokale neurologische

Defizite, mit Enzephalopathie

4. Monofokale Demyelinisierung (**Mono-ADS** andere): definiert durch neurologische Defizite, die sich auf eine einzelne ZNS-Stelle beziehen, und nicht einer Optikusneuritis oder Transversen Myelitis zuzuordnen sind
5. Polyfokale Demyelinisierung (**Poly-ADS**): definiert durch polyfokale neurologische Defizite im ZNS ohne Enzephalopathie.
6. **NMOSD**: Mit Nachweis von Aquaporin Antikörpern, muss mindestens eines der 6 Kernsymptomen bestehen: Neuritis nervi optici, Akute Myelitis, Area postrema Syndrom, Akute Hirnstamm-symptomatik, Symptomatische Narkolepsie oder akute dienzephal klinisches Syndrom mit NMOSD-typischen MRT-Läsionen, Symptomatische cerebrale Syndrome mit NMOSD-typischen MRT-Läsionen. Bei seronegativen Patienten muss die örtliche Disseminierung und zweier klinischer Kernkriterien (mindestens ON und / oder TM) vorliegen.

Ergebnisse (vorläufig)

Fallstatistik

Anzahl der **rohen** (d.h. unkorrigierten) Fallmeldungen für 2022: 47 Fälle

Anzahl der **gültigen** Fallmeldungen für 2022: 45 Fälle.

Die klinische Charakterisierung ist bis dato noch nicht ausgewertet, ggf. vorläufige Schlussfolgerungen noch nicht mgl.

Kontaktinformationen der Studienleitung

PD Dr. Astrid Blaschek, Prof. Dr. Ingo Borggräfe; PD Dr. Katharina Vill
Neuropädiatrie
Dr. v. Haunersches Kinderspital
Lindwurmstr. 4, 80337 München
+49 89 440055110
Fax: +49 89 440055133
Astrid.blaschek@med.lmu.de

Literatur

1. Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF, et al. Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: a nationwide study. *Journal of neurology* 2012;259:1929-35.
2. Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J, Yeung Y, Waubant E, Yao J. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology* 2011;77:1143-8.
3. Pohl D, Hennemuth I, von Kries R, Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nation-wide survey. *European journal of pediatrics* 2007;166:405-12.
4. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gartner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *Eur J Neurol* 2014;21:654-9.

Zusammenfassung

Mit Abschluss der Erhebung im Sommer wird die Frage der Inzidenz für Deutschland 2022/2023 ausgewertet werden.
Bis dato noch keine Grafiken bzw. Publikationen.

Omphalozelen und assoziierte Fehlbildungen (01.07.2019 – 30.06.2022)

Dr. med. Kerstin Gruendler ¹⁾, Anna-Lisa Sorg ¹⁾, Prof. Dr. med. Justus Lieber ³⁾, Prof. Dr. med. Axel R. Franz ¹⁾²⁾, Dr. med. Rangmar Goelz ¹⁾, Dr. biol. hum. Corinna Engel ²⁾, Dr. Anette Stauch ²⁾, Prof. Dr. med. Christian F. Poets

1 Hintergrund

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

Im Jahr 2021 sind laut statistischem Bundesamt in Deutschland 2127 Kinder mit angeborenen Fehlbildungen, Deformitäten, Chromosomenanomalien im Vergleich zu 83 mit plötzlichem Kindstod gestorben (1).

Im Fehlbildungsregister Sachsen-Anhalt, einem aktiven Erfassungssystem, wird für die Indikatorfehlbildung Omphalozele für das Jahr 2021 eine Erkrankungsrate von 3,11/10.000 Geburten angegeben. Die Inzidenz variiert über den Zeitraum 2009-2020, liegt aber im Konfidenzintervall der Basisinzidenz (2,62/10.000 Geburten, KI 95% 1,97 - 3,41) (2). Ähnliche Zahlen ergeben die Daten des EUROCAT-Registers für den Zeitraum 2009-2020 mit einer Basisinzidenz von 2,68/10.000 Geburten (95% KI 2,57 – 2,79) (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 40-50% geht der Bauchwanddefekt mit Fehlbildungen anderer Organe einher, wie z.B. des Magen-Darmtraktes, des Herzen oder des Erbgutes (4, 5).

Als Komplikation 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 (6).

Für das Erkrankungsbild der Omphalozele wird eine Sterblichkeitsrate von 32% angegeben, so dass die Qualität der Behandlung ein entscheidender Punkt ist (7-9). Die schwerste Ausprägungsform – Riesen-Omphalozele – geht mit deutlich erhöhter Mortalität einher (10, 11).

Zur längerfristigen Entwicklung dieser Kinder und zu Wachstum und Gedeihen gibt es bisher keine nationalen und international nur wenige Daten (12-14).

2 Fragestellungen

1. Ermittlung der Inzidenz der Omphalozele bei Früh- und Neugeborenen (Lebensalter ≤ 28 Tage) in Deutschland
2. Erfassung assoziierter organbezogener und chromosomaler Fehlbildungen
3. Erfassung des klinischen Spektrums: Geburtsmaße, Geschlecht, Omphalozelengröße, beinhaltetere Organe, Notwendigkeit der Intubation und Beatmung, Dauer der Beatmung
4. Erfassung von Risikofaktoren für das Auftreten von spezifischen Komplikationen wie pulmonale Hypertension sowie deren Behandlung
5. Screeningverhalten bezüglich pulmonaler Hyper-

1) Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Neonatologie, Tübingen

2) Universitätsklinikum Tübingen, Center for Pediatric Clinical Studies (CPCS), Tübingen

3) Universitätsklinikum Tübingen, Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Tübingen

4) Universität Düsseldorf, Zentrum für klinische Studien, ESPED Studiengruppe, Düsseldorf/ Universität Mainz, Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informatik ESPED Studiengruppe, Mainz

6. Zwei-Jahresnachverfolgung hinsichtlich Entwicklung, Wachstum und Gedeihen.

3 Falldefinition

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

4 Methoden

Die deutsche Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) fragte zwischen dem 1. Juli 2019 und dem 30. Juni 2022 monatlich in Kinderkrankenhäusern und kinderchirurgischen Einrichtungen (n = 423) in Deutschland nach Früh- und Neugeborenen mit Omphalozele mit der Bitte, diese umgehend nach Aufnahme bzw. postnatal zu melden. Die Einholung der Einwilligung für die postnatale Datenerhebung und den Kontakt im Alter von zwei Jahren erfolgte durch die Klinikärzte vor Ort. Nach Einwilligung füllten die behandelnden Ärzte pseudonymisierte Fragebögen auf Basis der Krankenakte des Patienten aus. Inhaltliche Aspekte waren kindliche und maternale Daten, postnataler Befund der Omphalozele, Pränataldiagnostik, Beatmung/Atemunterstützung sowie Echokardiografie vor und nach Behandlung der Omphalozele, Behandlung der Omphalozele, Ernährung und gastrointestinale Passage nach Verschluss der Bauchdecke sowie der Outcome.

Seit dem 01.01.2021 erfolgte die postnatale Datenerhebung bei fehlender Einwilligungserklärung in einem Onlineportal in anonymisierter, vergrößerter Form, die Zwei-Jahreserhebung entfiel.

Die Einwilligungserklärung und der ausgefüllte Fragebogen wurden nach Eingang in Tübingen überprüft, vervollständigt und die Eltern/der behandelnde Kinderarzt im Alter von 2 Jahren kontaktiert. Sie bekamen und bekommen den „Ages and Stages Questionnaire 3“ (ASQ3) zugesandt. Dies ist der derzeit am häufigsten benutzte unter den von Eltern zur Gesundheit ihrer Kinder auszufüllenden Tests (15-17).

5 Ergebnisse:

5.1 Fallstatistik Studienjahre 2019 - 2022

Die Grundlage der Auswertung bildete der Datenbankabzug vom 11.05.2023.

In den Jahren 2019 – 2022 gab es 20, 42, 32 und 24 Rückläufe der Fragebögen nach Tübingen mit 100% Vollständigkeit der Daten in 2019 und 2020, 42% in 2021 und 17% in 2022. Über den genannten Zeitraum

gehen wir anhand der vorliegenden Daten von einer Inzidenz von 0,52 Fällen pro 10.000 Geburten [95% KI 0,42 – 0,61, verwendete Geburtenzahl 2019 – 2022 581777 Geburten, Quelle: Statistisches Bundesamt] aus.

5.2 Klinische Charakteristika aus den Studienjahren 2019-2022

Assoziierte Fehlbildungen und chromosomale Anomalien (Angaben bei N=118):

Bei insgesamt 21 (17,8%) Kindern lagen eine oder mehrere zusätzliche Fehlbildungen bzw. Anomalien vor (s. Tab. 1). Bei zwei Kindern wurde „keine Angabe“ gewählt, bei weiteren zwei fehlten die Angaben, bei 22 Fällen war im Fragebogen „unbekannt“ angegeben.

Tab. 1: Assoziierte organbezogene Fehlbildungen (Angaben bei N=118)

Fehlbildungen	Häufigkeit N (%)
Kardial	6 (5,1)
Diaphragma	4 (3,4)
Gastrointestinal	3 (2,5)
Orofacial	2 (1,7)
Neuralrohr	1 (0,8)
Andere	4 (3,4)

Kardial: Ventrikelseptumdefekt, Truncus bicaroticus, Cantrell-Pentalogie

Andere: Skoliose, Lungenhypoplasie, milde Polyektasie, Pes equinovarus, verkürzte lange Röhrenknochen

Klinisches Spektrum:

Von den 118 Fällen 2019 - 2022 waren 52% (N = 61) weiblich und 34 Kinder (29%) Frühgeborene. 27 Kinder hatten ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile (SGA).

In 23 Fällen (19,5%) lag eine Omphalozelengröße von ≥ 5 cm vor. Im Bruchsack befanden sich am häufigsten Darm und/ oder Leber, sehr viel seltener Milz oder Magen. Bei zwei Kindern befand sich auch die Blase im Bruchsack.

Der definitive Bauchdeckenverschluss nach Omphalozelenkorrektur erfolgte im Median am 3. Lebensstag mit einem Range von 1 bis 124 Tagen (N = 118; s. Tab. 2).

In 69/108 Fällen mussten die Kinder postoperativ mit einem Median von zwei Tagen invasiv beatmet werden, 61/69 benötigten Sauerstoff, wobei bei zehn dieser Kinder der maximale Sauerstoffbedarf bei 50% oder mehr lag (s. dazu Tab. 3).

Tab. 2: Übersicht der Daten

Charakteristika	n	N
Kindliche Daten		
Männliches Geschlecht	57 (48,3)	118
Frühgeburt (<37 SSW)	34 (29,1)	117
Mehrlinge	6 (5,2)	116
Herkunft Deutsch	90 (94,7)	95
Gestationsalter (in Wochen+ Tage)	37+5 [22+5;41+5]	117
Geburtsgewicht (in Gramm)	3015 [485;4380]	118
SGA (<10. Perzentile)	27 (23,1)	117
Länge bei Geburt in cm	49 [31;58]	116
Kopfumfang bei Geburt (in cm)	34[21;38]	116
Mikrozephalie (<3. Perzentile)	12 (10,4)	115
Apgar 1 Min 5 Min 10 Min	8 [1;10] 9 [4;10] 10 [4;10]	116 116 116
Entbindungsart Spontan Vaginal-operativ Sectio Andere	18 (15,5) 2 (1,7) 94 (81,0) 2 (1,7)	116
Mütterliche Daten		
Alter Mutter	32 [15;61]	110
Postnataler Befund		
Omphalozelengröße ≥ 5cm (Giant Omphalozele)	23 (24,0)	96
Beinhaltete Organe unbekannt Leber Magen Milz Darm Weitere Organe#	6 (5,1) 53 (44,9) 8 (6,8) 6 (5,1) 86 (72,9) 7 (5,9)	118
Pränataldiagnostik		
Differenzierten Organultraschall durchgeführt Auffälligkeiten im differenzierten Organultraschall Omphalozele pränatal bekannt	89 (96,7) 69 (77,5) 63 (70,8)	92 89 89
Beatmung		
Respiratorische Insuffizienz vor Korrektur+	6 (21,4)	28
Outcome		
Überleben Mit Hilfsmittel* entlassen Dauer der stationären Behandlung bei Überleben (d)	111 (97,4) 15 (15,5) 17.5 [1;226]	114 97 58

N verfügbare Daten bei 118 eingeschlossenen Patienten Jahre 2019 - 2022; Quantitative Variablen werden als Median (Range) angegeben, kategoriale Variablen (Häufigkeiten) werden als n (%) ausgedrückt ; # Blase, Urachus, Ileum, Coecum und Appendix, Hernia in the Cord.;* Magensonde, Sauerstoff, Beatmung bei Entlassung; +Intubation >1 Tag vor Omphalozelenkorrektur.

Tab. 3: Postoperative Atemunterstützung nach Omphalozelenkorrektur

	n	N
Invasive Beatmung (IV)	69 (63,9)	108
Sauerstoffbedarf	61 (88,4)	69
Sauerstoffbedarf \geq 50%	10 (16,7)	60
Postoperative Dauer der invasiven Beatmung in Tagen	2 [0;75]	57
Andere* (non-invasive Beatmung)	46 (46,0)	100
Sauerstoffbedarf	43 (93,5)	46
Sauerstoffbedarf \geq 50%	5 (14,7)	34
Postoperative Dauer der anderen Atemunterstützung in Tagen	1 [0;92]	39

N verfügbare Daten bei 118 eingeschlossenen Patienten Jahre 2019 - 2022; Quantitative Variablen sind als Median (Range) angegeben, kategoriale Variablen (Häufigkeiten) als n (%) ausgedrückt; * CPAP, HFNC, Sauerstoffbrille.

Pulmonale Hypertension und Screening:

Bei 92 Kindern wurde eine echokardiografische Untersuchung vor der operativen Behandlung durchgeführt, hier wurden 11 Kinder mit Zeichen der pulmonalen Hypertonie diagnostiziert. 3/11 Kindern wurden mit inhalativem NO (iNO), Milrinone, Sildenafil und Sauerstoff behandelt. Bei vier Kindern ist nach Omphalozelenkorrektur eine pulmonale Hypertension angegeben, zwei davon wurden mit iNO und Sildenafil, eines nur mit Sildenafil und eines nicht medikamentös behandelt. Von drei Kindern ist bekannt, dass diese verstorben sind. Zwei der verstorbenen Kinder hatten im Vorfeld eine medikamentöse Therapie der pulmonalen Hypertension, eine echokardiografische Kontrolle erfolgte nicht bzw. wurde nicht angegeben. Das dritte Kind verstarb mit bestehender medikamentöser Therapie der pulmonalen Hypertension.

Bei 69 Kindern erfolgte nach Korrektur der Omphalozele eine Echokardiografie, hier wurden sechs Befunde als behandlungsbedürftig eingeschätzt.

In einer kleineren Auswertung von noch unveröffentlichten Daten von sieben Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu 50 Omphalozelenkindern ohne aufgetretene pulmonale Hypertension zeigte sich, dass die Patienten öfter eine giant Omphalozele hatten (5/7 versus 8/49; $p = 0,008$), öfter mehr zwei Organe beinhaltet waren (3/7 versus 2/50; $p = 0,01$), diese signifikant länger beatmet waren (7/7 versus 34/50; $p = 0,007$), tendenziell einen längeren Nahrungsaufbau benötigten (19 Tage (N = 5) versus 10,5 Tage (N = 42; $p = 0,01$), die Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant länger war (30 versus 17,5 Tage, $p = 0,004$) und diese öfter verstarben (2/7 und 0/49; $p = 0,01$).

Zwei-Jahresnachverfolgung:

Das Patientenkollektiv für die Zwei-Jahreserhebung umfasste bis 31.12.2022 55 Patienten, 30 davon konnten in die Auswertung einbezogen werden.

Bei diesen wurden die Ergebnisse mittels des ASQ3 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.

Die Daten der Patienten zeigten im ASQ3 Mittelwerte von 44 (Standardabweichung, $SD \pm 6,5$ Punkte) und lagen damit über den vorgegebenen Cut-off-Werten.

Zwei Kinder fielen heraus, ein Kind mit insgesamt drei Punkten und eines mit 60 Punkten in allen Kategorien.

Beim Gewicht ergibt sich ein Mittelwert von 12 kg ($SD \pm 2,4$ kg), bei der Länge 87,6 cm ($SD \pm 4,2$ cm), beim Kopfumfang zeigt sich ein Mittelwert von 47 cm ($SD \pm 1,9$ cm). Die Werte für die 50. Perzentile in diesem Alter ergeben für Mädchen 12 kg, 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 ein Verdacht darauf, in einem Fall lag ein noch unbekanntes Fehlbildungssyndrom vor.

Limitationen im Bereich der Zwei-Jahresnachverfolgung sind die Rücklaufquote der Studie (von insgesamt 55 Pat. konnten nur 55% (30) berücksichtigt werden, 5% (3) der Patienten verstarben und von 40% (22) erfolgte keine Rückmeldung). Weiterhin liegen keine Vergleichswerte eines gesunden, deutschen Patientenkollektivs vor. Aufgrund der geringen

Patientenzahl kann keine allgemeine Gültigkeit abgeleitet werden. Tendenziell scheinen die in Deutschland betreuten Kinder mit Omphalozele im Alter von zwei Jahren in ihrer psychomotorischen und anthropometrischen Entwicklung normal entwickelt.

6 Diskussion/ Schlussfolgerungen

Die errechnete Inzidenz basierend auf den uns vorliegenden Daten ergibt 0,52 Fälle pro 10.000 Geburten über die Studienjahre 2019 - 2022. Die Inzidenzen der einzelnen Jahre bewegen sich zwischen 0,39 - 0,65 Fälle pro 10.000 Geburten.

Es zeigt sich eine etwa 5-fach niedrigere Inzidenz als in den Zahlen des Sachsen-Anhaltinischen Registers und der EUROCAT Angaben (3,11 Fälle pro 10.000 Geburten; 2,68 Fälle pro 10.000 Geburten) (2, 3). Die genannten Register beinhalteten Lebendgeborene, Totgeborene ab der 16. bzw. 20. Lebenswoche und Fälle, in denen ein Schwangerschaftsabbruch wegen kongenitaler Anomalie erfolgte (TOPFA) (2, 3). Die beiden Letztgenannten machten im Jahre 2020 im europäischen Netzwerk 3,37 Fälle/10.000 Geburten aus und somit würde die Inzidenz ohne diese Fälle bei 0,28/10.000 Geburten liegen.

Im Sachsen-Anhaltinischen Register ergibt sich nach Abzug der Termination (1,25/10.000 Geburten) weiterhin eine 2-fach höhere Inzidenz der Omphalozele als vorliegend.

Dieser Unterschied könnte in einer nicht flächendeckenden Meldung der Omphalozelenpatienten „Underreporting“ begründet sein. Frühere ESPED-Erhebungen hatten je nach erfasster Erkrankung Rücklaufquoten von 25-96% gezeigt (18-23).

Assoziierte Fehlbildungen traten bei 23% (21/92) der Kinder auf, dies liegt unter dem in der Literatur beschriebenen, variierenden Vorkommen von 40-74% (4, 5, 24).

In der überwiegenden Zahl der Fälle zeigte ich ein blander klinischer Verlauf und ein sehr guter Behandlungserfolg, in 23/96 Fällen trat eine giant Omphalozele auf.

In nur 44% der Fälle erfolgte prä- und postoperativ ein echokardiografisches Screening. Eine behandlungsbedürftige pulmonale Hypertension zeigte sich in der Kohorte bei 5% der Kinder. Im Rahmen der Studie traten drei Todesfälle auf, welche mit pulmonaler Hypertension/ respiratorischer Insuffizienz, welche auf pulmonale Hypertension hindeuten kann, assoziiert sind. Daher könnten regelmäßige Unter-

suchungen auf pulmonale Hypertension zu einer früheren Erkennung und rechtzeitigen Behandlung und darüber möglicherweise zur Verbesserung der Sterblichkeitsrate führen.

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

Insgesamt wäre eine zentrale, deutschlandweite Erfassung über große Zeiträume in einem Register für angeborene Fehlbildungen sinnvoll, wie z.B. dem Kinderregister für angeborene Fehlbildungen, um entsprechende Fragestellungen klären zu können und zur Verbesserung der Versorgung beizutragen.

7 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
 Prof. Dr. Justus Lieber, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Abteilung Kinderchirurgie und Kinderurologie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen

8 Literatur:

1. Gestorbene, Deutschland, Jahre, Todesursachen, Geschlecht. 2021.
2. Dorit Götz AK, Anke Reißmann, Claudia Spillner, Cornelia Vogt. Jahresbericht 2021 - Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt. 2022:1-92.
3. EUROCAT. European registry of congenital anomalies and twins. [Internet]. 2022. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.
4. Holland-Cunz S. S1-Leitlinie Bauchwanddefekte (Laparoschisis und Omphalozele) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie. 2020:[1-8. pp.]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/006-042>.
5. Adams AD, Stover S, Rac MW. Omphalocele-What should we tell the prospective parents? Prenat Diagn. 2021;41(4):486-96.
6. Hutson S, Baerg J, Deming D, St Peter SD, Hopper A, Goff DA. High Prevalence of Pulmonary Hypertension Complicates the Care of Infants with Omphalocele. Neonatology. 2017;112(3):281-6.
7. Queißer-Luft A SJ. Fehlbildungen beim Neugeborenen. Deutsches Ärzteblatt. 2006;103(38):2464-71.
8. Queißer-Luft AS, Klaus; Schicketanz, Karl-Heinz; Spran-

- ger, Jürgen. Erfassung angeborener Fehlbildungen bei Neugeborenen: Das Mainzer Modell. Deutsches Ärzteblatt. 1994;91.
9. Nembhard WN, Bergman JEH, Politis MD, Arteaga-Vazquez J, Bermejo-Sanchez E, Canfield MA, et al. A multi-country study of prevalence and early childhood mortality among children with omphalocele. *Birth Defects Res.* 2020;112(20):1787-801.
 10. Lee SL, Beyer TD, Kim SS, Waldhausen JH, Healey PJ, Sawin RS, et al. Initial nonoperative management and delayed closure for treatment of giant omphaloceles. *J Pediatr Surg.* 2006;41(11):1846-9.
 11. Partridge EA, Hanna BD, Panitch HB, Rintoul NE, Peranteau WH, Flake AW, et al. Pulmonary hypertension in giant omphalocele infants. *J Pediatr Surg.* 2014;49(12):1767-70.
 12. Hijkoop A, Peters NCJ, Lechner RL, van Bever Y, van Gils-Frijters A, Tibboel D, et al. Omphalocele: from diagnosis to growth and development at 2 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(1):F18-F23.
 13. Hijkoop A, Rietman AB, Wijnen RMH, Tibboel D, Cohen-Overbeek TE, van Rosmalen J, et al. Omphalocele at school age: What do parents report? A call for long-term follow-up of complex omphalocele patients. *Early Hum Dev.* 2019;137:104830.
 14. Baerg JE, Munoz AN. Long term complications and outcomes in omphalocele. *Semin Pediatr Surg.* 2019;28(2):118-21.
 15. Lindsay NM, Healy GN, Colditz PB, Lingwood BE. Use of the Ages and Stages Questionnaire to predict outcome after hypoxic-ischaemic encephalopathy in the neonate. *Journal of paediatrics and child health.* 2008;44(10):590-5.
 16. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *Bjog.* 2007;114(3):289-99.
 17. Jane Squires DB. Ages and Stages Questionnaires, A Parent completed Child Monitoring System. 3rd Edition ed2009.
 18. Brenner H. Use and limitations of the capture-recapture method in disease monitoring with two dependent sources. *Epidemiology.* 1995;6(1):42-8.
 19. Jakob A, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R, et al. Kawasaki Disease in Germany A Prospective, Population-based Study Adjusted for Underreporting. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(2):129-34.
 20. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gartner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *Eur J Neurol.* 2014;21(4):654-9.
 21. Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia.* 1999;42(9):1055-9.
 22. Schielke A, Takla A, von Kries R, Wichmann O, Hellenbrand W. Marked Underreporting of Pertussis Requiring Hospitalization in Infants as Estimated by Capture-Recapture Methodology, Germany, 2013-2015. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(2):119-25.
 23. Gobel U, Heinrich B, Krauth KA, Steingruber HJ, von Kries R. [Process and outcome quality of the German Paediatric Surveillance Unit (ESPED)]. *Klin Padiatr.* 2010;222(2):92-7.
 24. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Omphalocele and gastroschisis and associated malformations. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(10):1280-5.

Zusammenfassung

Feststellung einer geringen Inzidenz von Omphalozelen in Deutschland, die wahrscheinlich nicht der Realität entspricht. Organbezogene und chromosomale Fehlbildungen traten im Kollektiv in geringer Häufigkeit auf, am zahlreichsten waren kardiale, diaphragmale und andere Fehlbildungen. Am häufigsten befanden sich Darm und Leber in der Omphalozele. Wenige Kinder mussten vor operativer Korrektur wegen respiratorischer Insuffizienz beatmet werden, über die Hälfte der Kinder wurde postoperativ für wenige Tage beatmet.

Eine pulmonale Hypertension war selten, stellte aber wahrscheinlich die Haupttodesursache dar. Um diesen Punkt zu klären, sind weiterführende Studien notwendig.

Das Screeningverhalten der Zentren ist unterschiedlich. 15% der Kinder wurden mit Hilfsmitteln entlassen, der Median des stationären Aufenthaltes betrug 17,5 Tage.

Tendenziell waren die Kinder mit Omphalozele psychomotorisch und anthropometrisch altersgerecht entwickelt.

Bildgebende Diagnostik bei Kindern mit V. a. nichtakzidentelle Verletzungen

Frauke Schwier

Hintergrund

Die medizinische Abklärung bei Kindern mit Verdacht auf nichtakzidentelle Verletzungen bedarf einer umfassenden Diagnostik mit gezielter Anamneseerhebung, körperlicher Untersuchung, Laboruntersuchungen und bildgebender Diagnostik. Der Stellenwert der bildgebenden Diagnostik bei vermuteter körperlicher Misshandlung von Säuglingen und Kindern ist hoch (1). In der AWMF S3+ Kinderschutzleitlinie wurde im Jahr 2019 (2) wurden Indikationen und ein modifiziertes Ablaufschema zur bildgebenden Diagnostik bei V.a. nichtakzidentelle Verletzungen veröffentlicht, das zum Ziel hat, die Sensitivität zur Detektion okkulten Frakturen zu erhöhen und zudem die Strahlendosis bei der Durchführung eines Röntgen-Skelettscreenings zu reduzieren. Weitere Empfehlungen der Kinderschutzleitlinie beziehen sich auf die Diagnostik und das Vorgehen im Umgang mit Geschwisterkindern von Kindern mit V.a. auf nichtakzidentelle Verletzungen.

Fragestellungen

1. Wie häufig werden Kinder < 36 mit Verdacht auf nichtakzidentelle Verletzungen in Kinder- und Jugendkliniken in Deutschland behandelt?
2. Inwieweit sind Geschwisterkinder erfasst worden und wurden die von der Kinderschutzleitlinie empfohlenen Untersuchungen für die Geschwisterkinder durchgeführt?
3. Wie häufig werden bildgebende Verfahren zur Diagnostik angewendet und gibt es Unterschiede in Bezug auf bestehende Krankenhausstrukturen?
4. Inwieweit sind die von der Kinderschutzleitlinie empfohlenen Ablaufschema der bildgebenden Diagnostik durchgeführt worden?
5. Gibt es einen Unterschied für klinische Charakteristika (Alter, Vorstellungsgründe, klinische Symptomatik und Anamnese) zwischen den Gruppen „Kinder mit misshandlungsverdächtigen Verletzungen“ und „Kinder mit fehlenden und nicht-misshandlungsverdächtigen Verletzungen“.

Falldefinition

Einschlusskriterien: Kinder < 36 Monate, bei denen der Verdacht auf eine nichtakzidentelle Verletzung bestand UND bei denen eine bildgebende Diagnostik (Röntgen, MRT, CT) durchgeführt wurde.

Ausschlusskriterien: Kinder und Jugendliche mit Verletzungen, bei denen zu keinem Zeitpunkt der Verdacht auf eine nichtakzidentelle Verletzung bestand.

Methoden

Fallmeldung von Kinder- und Jugendkliniken über das ESPED System

(Vorläufige) Ergebnisse

Fallstatistik

Im Zeitraum 07 bis 12/22 wurden insgesamt 160 Fälle an ESPED gemeldet. Nach Abzug aller Falschmeldungen (n=19), Meldungen mit fehlenden Daten (n=40) wurden in den 6 Monaten 101 Kinder < 36 Monate einbezogen (weiblich: 37,6 % (38/101); männlich: 62,4 % (63/101)). Das mediane Alter betrug 8,1 Monate mit einer Range von 0,1 bis 35,6 Monate. Bei der Aufnahme wurde bei 1% der Kinder (n=1) kein Verletzungsstatus dokumentiert, 18,8% der Kinder (n=19) hatten keine Verletzungen und bei 81,2% der Kinder (n=81) lagen Verletzungen vor, z.T waren diese mehrfach. Verletzungen der Haut wurden mit 39,6% (n=40), Frakturen mit 34,7% (n=35), Verletzung von Neurokranium/Spinalkanal mit 25,7% (n=26), Verletzungen der inneren Organe mit 4% (n=4) und thermische Verletzungen mit 2% (n=2) angegeben. Initiale Symptome bei der Vorstellung wurden bei allen Kindern dokumentiert. Es fehlten Symptome bei 30,7% der Kinder (n=31) und die Symptome bei den anderen Kindern verteilte sich auf jeweils 31,7% (n=32) auf lokalisierte Schmerzen und Schwellungen, bei 23,8% der Kinder (n=24) bestanden Bewegungseinschränkungen und bei 15,8% der Kinder (n=16) wurde Veränderungen der Vigilanz beobachtet. Bei

72,3% der Kinder (n=73) wurden keine alters- und entwicklungsabhängigen Auffälligkeiten beobachtet, bei 5% der Kinder (n=5) wurde der Entwicklungsstatus nicht dokumentiert und bei 22,3% der Kinder (n=23) war dieser auffällig.

Es wurde bei 67,2% der Kinder (n=77) eine Röntgen-Diagnostik, davon bei n=64 Kindern ein Röntgen-Skelettscreening durchgeführt. Danach folgten Untersuchungen mittels MRT Schädel (57,4%, n=58), MRT Wirbelsäule (15,8%, n=16), MRT Ganzkörper (2%, n=2) sowie CT Schädel (5,9%, n=6) und CT-Polytrauma (1%, n=1).

Anhand der bildgebenden Diagnostik wurden bei 29,7% der Kinder (n=30) keine Verletzungen festgestellt, bei 10,9% (n=11) wurden akzidentelle Verletzungen diagnostiziert und bei n=58 Kindern wurden nichtakzidentelle Verletzungen festgestellt. Diese nichtakzidentellen Verletzungen waren bei n=38 Kindern Frakturen, bei n=27 Kindern intrakranielle Verletzungen, bei n=4 Kindern waren innere Organe verletzt und bei n=6 Kindern wurde eine Mehrdeutigkeit der Verletzungen festgestellt. Die Anzahl der Frakturen lag bei n=22 Kindern bei 1 Fraktur, bei n=12 bei 2 bis 5 Frakturen und bei n=4 Kindern bei 6 bis 10 Frakturen.

In Bezug auf die Frage nach Geschwistern wurde diese Frage bei n=6 Kindern nicht dokumentiert, bei n=49 Kindern leben keine weiteren Kinder im Haushalt und bei n=44 Kindern leben Kinder im selben Haushalt, wobei n=20 Geschwisterkinder jünger als 2 Jahre sind. Von diesen 44 Kindern wurde bei n=15 Kindern die klinische Untersuchung empfohlen und bei n=13 eine bildgebende Diagnostik durchgeführt.

Schlussfolgerungen

Bei Kindern < 36 Monate mit Verdacht auf eine nichtakzidentelle Verletzung gehört die bildgebende Diagnostik mittels Röntgen-Skelettscreening und

folgendem Stufenschema der Kinderschutzleitlinie und das MRT von Schädel und Wirbelsäule zum standardisierten Vorgehen. Die weiteren Betrachtungen der Fallmeldungen werden Aufschluss geben auf die Vollständigkeit der durchgeführten Röntgendiagnostik und lassen auch Rückschlüsse auf die Indikationsstellung der bildgebenden Diagnostik zu.

Kontakt Daten der Studienleitung

Arbeitskreis Kooperative Studien der Deutschen Gesellschaft für Kinderschutz in der Medizin (DGKiM e.V.) in Kooperation mit der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR e.V.)

Kontakt: Frauke Schwier, DGKiM e.V., Sendnicher Str. 72b, 56072 Koblenz, schwierig@dgkim.de

Literatur

1. Stenzel M, Mentzel H. Kindesmisshandlung: Radiologische Diagnostik skelettaler Verletzungsfolgen. Radiologie up2date. 1. Juni 2012;12:103–22.
2. Kinderschutzleitlinienbüro. AWMF S3+ Leitlinie Kindesmisshandlung, -missbrauch, -vernachlässigung unter Einbindung der Jugendhilfe und Pädagogik (Kinderschutzleitlinie), Langfassung 1.0 [Internet]. AWMF-Registernummer: 027 – 069; 2019 [zitiert 4. März 2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-069.html>

Zusammenfassung

Bei Kindern < 36 Monate mit Verdacht auf eine nichtakzidentelle Verletzung gehört das Stufenschema der Kinderschutzleitlinie in Bezug auf die bildgebende Diagnostik mittels Röntgen-Skelettscreening und weiterer Röntgenaufnahmen im Bedarf sowie das MRT von Schädel und Wirbelsäule zum standardisierten Vorgehen.

Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren (12. Studienjahr, 01.07.2021 – 30.06.2022)

Johannes Liese & Andrea Streng

1 Hintergrund

Parapneumonische Pleuraergüsse und Pleuraempyeme (PPE/PE) bei Kindern sind seltene aber schwere Komplikationen von zumeist bakteriellen Pneumonien, am häufigsten assoziiert mit *Streptococcus pneumoniae* und *S. pyogenes* [1, 2]. In Deutschland führte die Einführung der generellen Pneumokokken-Konjugatimpfung für Kleinkinder zu einem anfänglichen Rückgang von PPE/PE, jedoch stieg die Inzidenz seit 2014/15 wieder an, verbunden mit einer Zunahme sowohl von *S. pneumoniae* Serotyp 3-assoziierten PPE/PE [2] als auch von *S. pyogenes*-assoziierten PPE/PE [3]. Der Ausbruch der SARS-CoV-2-Pandemie führte zur Implementierung vielfältiger nicht-pharmazeutischer Präventionsmaßnahmen, die ab April 2020 und in der gesamten Saison 2020/21 sowohl einen drastischen Rückgang von respiratorischen Erkrankungen insgesamt [4] als auch von pädiatrischen bakteriellen PPE/PE zur Folge hatten [ESPED-Bericht 2021]. Zusätzlich kam es im ersten Pandemiejahr zu deutlichen Verschiebungen im bakteriellen Erregerspektrum.

Mit dem Auftreten der deutlich infektiöseren SARS-CoV-2 Omikron-Variante seit Ende 2021 nahmen zudem die SARS-CoV-2 Infektionen und Hospitalisierungen in der bisher geringer betroffenen Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen stark zu. [5]. Bei Kindern mit COVID-19-assoziiierter Hospitalisierung wird die Rate von Pneumonien auf etwa 5 % und von pulmonalen bakteriellen Koinfektionen auf etwa 1 % (DGPI Survey 2022, <https://dgpi.de/covid-19-survey-update/>) geschätzt. Zur Häufigkeit von pädiatrischen PPE/PE als mögliche Folge einer akuten SARS-CoV-2 Infektion ist die Datenlage bislang begrenzt.

2 Fragestellungen (Studienjahr 12)

- Inzidenz
- Ätiologie, Risikofaktoren und Management
- Rate der Ko-detektionen von SARS-CoV-2 bei hospitalisierten Kindern mit PPE/PE in Deutschland, 2021/22.

3 Falldefinition (Studienjahr 12)

- Kinder und Jugendliche <18 Jahren in Kinderkliniken in Deutschland mit länger als 7 Tage andauerndem oder Drainage-pflichtigem PPE/PE
- Krankenhausaufnahme im Zeitraum 1.7.2021-30.06.2022

4 Methodik

- Fallmeldungen aus den Kinderkliniken über das ESPED-System
- Erhebung klinischer Daten
- 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

5 Ergebnisse (Zwischenauswertung 25.4.2023)

5.1 Fallstatistik

Die ESPED-Erhebung startete in der Saison 2010/11. Im Zeitraum Studienjahr (SJ) 1 bis SJ 12 (abgeschlossenen Studienjahre) wurden 3184 Kinder über das ESPED-System gemeldet und 2433 (76,4 %) mit gültigen Meldungen (d.h. gemäß der Falldefinition) in die Studie eingeschlossen.

Für den Zeitraum 01.07.21 bis 30.06.22 (SJ 12) wurden 236 Kinder mit PPE/PE gemeldet; 170 (72,0 %) Meldungen wurden als gültig bewertet (Stand 25.4.2023; Tab. 1).

Tab. 1: Fallmeldungen / Ausschlüsse / gültige Fälle von Kindern mit PPE/PE in Deutschland; Inzidenz pro 1.000.000 Kinder <18J; pro Studienjahr (Juli-Juni); ESPED-Studie*.

Studienjahr (SJ)	1 2010/ 11	2 2011/ 12	3 2012/ 13	4 2013/ 14	5 2014/ 15	6 2015/ 16	7 2016/ 17	8 2017/ 18	9 2018/ 19	10 2019/ 20	11 2020/ 21	12 2021/ 22	13** 2022/ 23
Meldungen (roh)	272	285	314	244	245	297	315	301	273	322	80	236	(266)
-Doppelmeldungen	13	13	20	12	11	9	8	13	20	7	6	17	(11)
-Fehlmeldungen	31	23	32	26	28	24	25	20	26	29	11	20	(10)
-Kein Fragebogen	12	38	33	28	25	33	38	25	17	25	6	29	(92)
-Einschluss (gültig)	216	211	229	178	181	231	244	243	212	261	57	170	(152)

*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: 25.4.23).

** Studienjahr 13 noch nicht abgeschlossen; vorläufige Meldungen Juli 2022 bis Dezember 2022

5.2 Epidemiologische und klinische Daten

Die monatliche Verteilung der Meldungen zeigt Abb. 1. Im abgeschlossenen SJ 12 (Jul 21-Jun 22) lag die Anzahl der monatlichen Meldungen zwischen 12 Fällen (August 2021) und 33 Fällen (November 2021); der übliche saisonale Gipfel im Winter/Frühjahr 2021/22 entfiel.

Für das aktuell noch nicht abgeschlossene SJ 13 (ab Juli 2022) zeigte sich ein starker Anstieg der Meldungen im Dezember 2022 (bislang 132 Meldungen für Dez, Stand 25.04.23).

Basierend auf den als gültig bewerteten 170 Fällen wurde die Inzidenz der PPE/PE bei Kindern insgesamt im SJ 12 auf 12,3 (95%KI 10,5-14,3) pro 1 Million Kinder geschätzt (Tab. 2). Für Kinder mit *S. pneumoniae*- bzw. Kinder mit *S. pyogenes*-assoziiertem PPE/PE lag die Inzidenz im SJ 12 bei 3,5 (95%KI 2,6-4,6) bzw. 0,2 (95%KI 0,04-0,6) pro 1 Million Kinder (Erregerfallzahlen siehe Tab. 3).

In die vorläufige Zwischenauswertung der klinischen Daten im SJ 12 wurden 159 Kinder einbezogen (Stand 25.04.2023). Im SJ 12 lag das mediane Alter

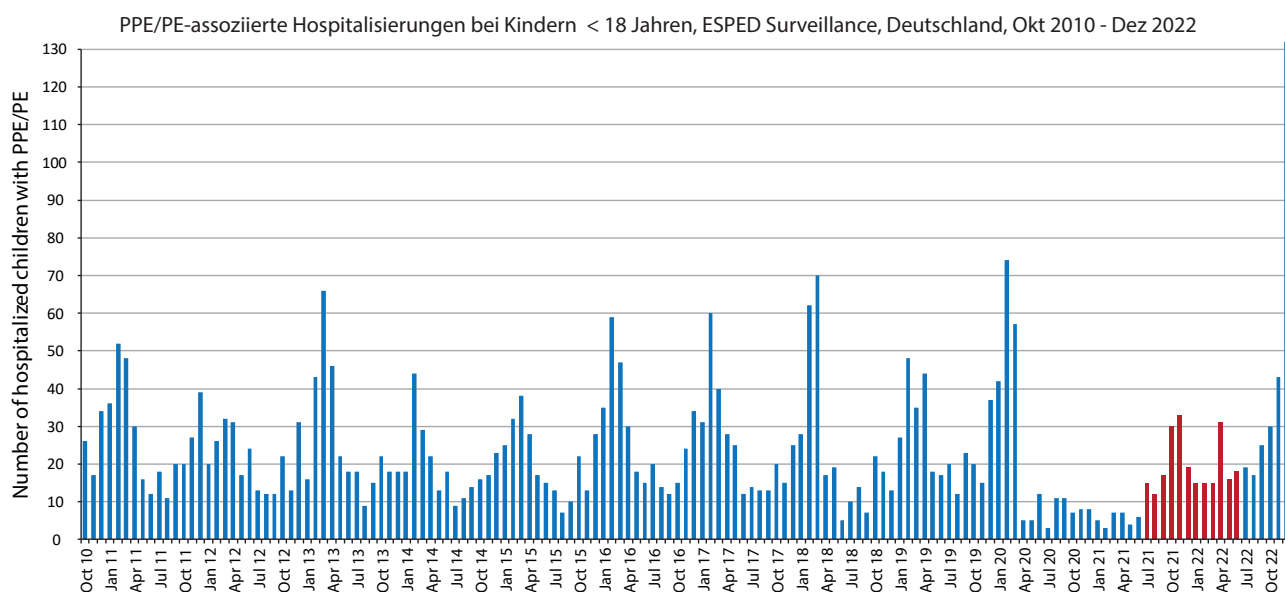


Abb. 1: Meldungen pädiatrische Krankenhausaufnahmen aufgrund von PPE/PE in Deutschland in den Studienjahren 1-12 (Okt 2010 bis Juni 2022, n=3184), sowie vorläufige Meldedaten zur ersten Hälfte des Studienjahres 13 (Juli 2022-Dez 2022, n=266). Das Studienjahr 12 (ESPED-Berichtsjahr) ist farblich hervorgehoben.

Tab. 2: Inzidenz pro 1.000.000 Kinder <18J mit PPE/PE in Kinderkliniken in Deutschland, basierend auf der Anzahl der in die Studie als „gültig“ eingeschlossenen Fälle und Erregernachweise (Mindestinzidenz); pro Studienjahr (Juli-Juni); ESPED-Studie (Stand 25.4.2023)*

Studienjahr (SJ)	1 2010/ 11	2 2011/ 12	3 2012/ 13	4 2013/ 14	5 2014/ 15	6 2015/ 16	7 2016/ 17	8 2017/ 18	9 2018/ 19	10 2019/ 20	11 2020/ 21	12 2021/ 22	13** 2022/ 23
Kinder <18Jahre mit PPE/PE (alle)	216	211	229	178	181	231	244	243	212	261	57	170	(152)
Inzidenz pro 106 Kinder <18Jahre													
-PPE/PE (alle)	16,2	16,1	17,5	13,7	13,8	17,4	18,1	17,9	15,6	19,1	4,2	12,3	()
-PPE/PE assoziiert mit <i>S. pneumoniae</i>	3,4	2,9	2,7	1,5	1,6	2,2	2,9	2,1	2,4	3,6	0,4	3,5	()
-PPE/PE assoziiert mit <i>S. pyogenes</i>	0,4	0,6	1,5	0,9	1,0	2,6	1,3	2,2	1,8	3,2	0	0,2	()

*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: 25.4.23).

** Studienjahr 13 noch nicht abgeschlossen; vorläufige Meldungen Juli 2022 bis Dezember 2022

bei 3,8 Jahren (IQR 2,3-6,4); 86 (54 %) der 159 Kinder mit PPE/PE waren männlich. 42 (26 %) Kinder hatten eine relevante Grunderkrankung. Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei 16 Tagen (IQR 12-24). 117 (74 %) Kinder wurden intensivmedizinisch behandelt, für im Median 7 Tage (IQR 4-13). 155 Kinder (98 %) erhielten für im Median 16 Tage (IQR 11-23) parenteral Antibiotika. Bei 128 (80,5 %) wurde der Pleuraraum mittels Punktion/Drainage oder chirurgisch eröffnet; darunter 46 (29 %) mit einer chirurgischen Intervention (VATS / Thorakotomie / Dekortikation). Bei 126 (79 %) Kindern traten Komplikationen auf, bei 31 (19,5 %) wurden mögliche Spätfolgen berichtet, v.a. pleurale/pulmonale Beeinträchtigungen. Im SJ 12 ereignete sich ein Todesfall bei einem 2-jährigen Jungen (keine Angabe von Vorerkrankungen) mit COVID-19-Pneumonie und PPE/PE nach plötzlicher respiratorischer Verschlechterung unter Reanimation bei Pneumothorax und Pneumomediastinum; in einer Pleurapunktat-PCR wurde SARS-CoV-2 nachgewiesen, ein bakterieller Erregernachweis gelang nicht. Ein weiterer Todesfall ereignete sich bei einem 3-jährigen Jungen (ohne Vorerkrankung) mit Pneumonie und *S. pneumoniae*-assoziiertem Pleuraempyem mit großer Fistel, massivem Pneumothorax und Hirnödemen nach Reanimation (Todesursache intrakranielle Einklemmung).

Erregerdiagnostik aus Blut (Kultur, Next Generation Sequencing) wurde bei 136 (86 %) von 159 Kindern

durchgeführt, und aus Pleurapunktat (Kultur/PCR) bei 127 (80 %) Kindern. Bei 81 (51 %) der 159 Kinder konnte damit mindestens ein bakterieller Erreger identifiziert werden (insgesamt 91 Erregernachweise; siehe Tab. 3); *S. pneumoniae* wurde bei 48/81 (59 %) nachgewiesen, *S. pyogenes* und *Staphylococcus aureus* bei jeweils 3/81 Kindern (4 %). Bei den sonstigen Erregern (n=39) war *Haemophilus influenzae* am häufigsten (7/81; 9 %). Der Anteil der Kinder mit Grunderkrankungen war niedriger bei Kindern mit *S. pneumoniae*-assoziiertem PPE/PE als bei Kindern mit anderen bakteriellen Erregernachweisen aus Blut/Pleurapunktat (17 % vs. 39 %, p=0.027).

Von den 159 Kindern mit PPE/PE waren 119 (75 %) mindestens 1x gegen Pneumokokken geimpft. Von den 48 Kindern mit *S. pneumoniae*-assoziiertem PPE/PE waren 39 (81 %) geimpft (3 je 4x mit PCV-13, 23 je 3x mit PCV-13, 1 Kind 3x mit PCV-10; 4 Kinder hatten <3 Dosen erhalten, bei 8 Geimpften fehlten die Angaben zu Impfstoff/-dosen).

Serotypennachweise lagen zu 13 (27 %) der 48 Kinder mit *S. pneumoniae* - assoziiertem PPE/PE vor, davon 12x ST 3, 1x ST 19A (weitere 5 *S. pneumoniae*-Nachweise mittels eubakterieller 16s-rDNA PCR (3x ST3, 2x ST unklar) lagen aus eingesendeten Pleurapunktat-Proben vor, für die kein Fragebogen mit Angaben zu den Einschlusskriterien verfügbar war und die daher von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden).

Tab. 3: Bakterielle Erreger aus Blut oder Pleuraflüssigkeit bei 895 in die Studie eingeschlossenen Kindern mit PPE/PE und positivem Erregernachweis (n=1001 Erreger) über 12 Studienjahre (10/2010– 06/2022)

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)
12 (2021/22)	91 (100)	48 (53)	3 (3)	3 (3)	2 (2)	35 (38)
Gesamt	1001 (100)	393 (39)	212 (21)	68 (7)	40 (4)	288 (29)

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

Für 100 (59 %) der insgesamt 170 im SJ 12 eingeschlossenen Kinder mit PPE/PE waren zusätzliche Dokumentationen von Testungen auf eine akute SARS-CoV-2-Infektion verfügbar. 99 Testungen erfolgten aus respiratorischen Sekreten, bei einem Kind aus Pleurapunktat. Insgesamt waren 4/100 (4 %) Kinder mit Testdokumentation SARS-CoV-2 positiv. Zusätzlich wurde bei 2 Kindern trotz negativer Testung von einer akuten SARS-CoV-2 Infektion ausgegangen (Antikörpertest positiv für SARS-CoV-2 IgA bzw. Mutter akut an COVID-19 erkrankt). Unter den damit insgesamt 6/100 (6 %) Kindern mit PPE/PE-Hospitalisierung mit SARS-CoV-2 Infektion war 1 SARS-CoV-2 assoziierter Todesfall (s.o.), 1 Kind mit PIMS, und 2 Kinder mit relevanten Vorerkrankungen (Schwerstbehinderung bzw. Trisomie 21).

6 Schlussfolgerungen

Im Studienjahr 12 (2021/22) lag die Inzidenz der in der Studie eingeschlossenen Kinder mit PPE/PE deutlich über der des SJ 11 (2020/21), in dem die nicht-pharmazeutischen pandemischen Präventionsmaßnahmen während der Corona Pandemie zu einer Reduktion der meisten viralen und bakteriellen Infektionskrankheiten geführt hatten. Die Inzidenz

2021/2022 lag jedoch noch unter der Inzidenz der vorpandemischen Studienjahre, dies ist am ehesten durch die im SJ 12 noch teilweise bestehen Präventionsmaßnahmen erklärbar.

Charakteristika und klinische Befunde der an PPE/PE betroffenen Kinder im SJ12 ähnelten weitgehend den Befunden der vor-pandemischen Studienjahre. Dies betraf insbesondere das mediane Patientenalter (SJ 10: 4 Jahre, IQR 2-8; SJ 11: 7,5 Jahre, IQR 3-14; SJ 12: 4 Jahre, IQR 2-6), die Rate der Kinder mit Eröffnung des Pleuraraumes (SJ 10: 82 %; SJ 11: 72 %; SJ 12: 81 %), sowie den Anteil der Kinder mit intensivstationärer Behandlung (SY 10: 69 %; SJ 11: 54 %; SJ 12: 74 %).

Nach dem starken Rückgang in SJ 11 erreichte die Inzidenz von *S. pneumoniae*-assoziierten PPE/PE im SJ 12 den zweithöchsten in der gesamten Studie bislang beobachteten Wert, ähnlich hoch wie in SJ 10 (SJ 10: 3,6; SJ 11: 0,4 Fälle; SJ 12: 3,5; pro 1.000.000 Kinder <18J). Wie in den Vorjahren wurde Serotyp 3 am häufigsten detektiert. Der Großteil der Kinder mit *S. pneumoniae*-Nachweis war STIKO-konform geimpft. *S. pyogenes*-assoziierten PPE/PE wurden im SJ 11 nicht detektiert und zeigten auch im SJ 12 nur einen sehr geringfügigen Wiederanstieg. Dies könn-

te auf eine unterschiedliche direkte oder indirekte Beeinträchtigung der beiden Erreger durch die gegen SARS-CoV-2 gerichteten nicht-pharmazeutischen Präventionsmaßnahmen hinweisen oder auf eine Konkurrenzsituation in der Besiedelung des Nasen-Rachen-Raumes.

Insgesamt wurden 6 Kinder mit akuter SARS-CoV-2 Infektion identifiziert, darunter 1 Todesfall. Bei ca. 16.000 vom RKI erfassten SARS-CoV-2-assoziierten Hospitalisierungen im SJ 12 bei Kindern von 0-14 Jahren, einer Rate von ca. 1 % pulmonaler bakterieller Ko-Infektionen (DGPI Survey) sowie einer angenommenen Rate von komplizierten pädiatrischen PPE/PE bei ca. 1%-5 % der bakteriellen Pneumonien lag die unserer Studie dokumentierte Anzahl im erwarteten Bereich von 2-8 Fällen.

Eine kontinuierliche Surveillance von pädiatrischen PPE/PE ist weiterhin notwendig, um neben möglichem weiteren Pneumokokken-Serotypen-Replace-ment und dessen Auswirkung auf die Impfprävention insbesondere die aktuellen, im Nachgang der SARS-CoV-2 Pandemie stattfindenden Veränderungen im Erregerspektrum und deren Auswirkungen weiter zu erfassen. Für das noch laufende SJ 13 (2022/23), in dem die Präventionsmaßnahmen weitgehend aufgehoben wurden, zeichnet sich seit Dezember 2022 bereits ein weiterer Anstieg der PPE/PE-Fallzahlen und insbesondere ein starker Wiederanstieg der *S. pyogenes*-assoziierten PPE/PE ab.

7 Kontaktdaten der Studienleitung

Prof. Dr. med. Johannes G. Liese, MSc, Priv.-Doz. Dr. Andrea Streng, Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Liese_J@ukw.de, Streng_A@ukw.de.

8 Literatur

1. 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.
2. 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.

3. Tanzberger E-L, Streng A, Niekler P, et al. *Streptococcus pyogenes* in children with parapneumonic pleural effusions/empyema (PPE/PE) – patient characteristics and subtype distribution (ESPED Study, 2010-2020). ESPID Kongress 2023 (Lissabon/Portugal, Mai 2023); Abstract 1243.
4. 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.
5. RKI. COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter/Verstorbener und Altersmittelwert/-median. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspekte.html?nn=2386228

9 Zusammenfassung

- Gegen die SARS-CoV-2-Pandemie gerichtete, nicht-pharmazeutische Präventionsmaßnahmen hatten in der Saison 2020/21 als Nebeneffekt zu einem starken Rückgang der Inzidenz komplizierter parapneumonischer Pleuraergüsse und Pleuraempyeme (PPE/PE) geführt; mit der Reduzierung dieser Präventionsmaßnahmen stieg die PPE/PE-Inzidenz in der Saison 2021/22 wieder deutlich an, lag aber noch unter dem prä-pandemischen Level. Seit Dezember 2022 steigen die Meldezahlen außergewöhnlich stark.
- Der Wiederanstieg in der Saison 2021/22 war v.a. bedingt durch Wiederrückgang von *Streptococcus pneumoniae*-assoziierten PPE/PE, zumeist vom Serotyp 3; ein Todesfall ereignete sich bei einem Kind mit *S.-pneumoniae*-assoziiertem PPE/PE.
- *Streptococcus pyogenes*-assoziierte PPE/PE, die in der Saison 2020/21 nicht nachgewiesen wurden, wurden auch bis Ende 2022 nur sehr selten detektiert; seit Beginn 2023 zeichnet sich hier ein starker Wiederanstieg ab.
- Bei 5 % der Kinder mit PPE/PE war eine akute SARS-CoV-2-Infektion laborbestätigt und bei 1 % aus dem epidemiologischen Zusammenhang vermutet; darunter ein Todesfall mit COVID-19-Pneumonie.

Abdominelle venöse Thrombosen bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Deutschland

Susanne Holzhauer & Julia Thumfart

Hintergrund

Abdominelle venöse Thrombosen treten im Kindesalter sehr selten auf, sind aber für die betroffenen PatientInnen 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 Thrombolysen sowie interventionellen oder operativen Thrombektomie für diese PatientInnengruppe 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 mit einer abdominalen venösen Thrombose beobachtet?
4. Wie ist das Management, abhängig von der Lokalisation der Thrombosen?

Falldefinition:

PatientInnen 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:

Im Studienzeitraum von 10/2019 bis Ende 09/2022 sowie im anschließenden Nachmeldezeitraum wurden insgesamt 120 PatientInnen gemeldet, die die Falldefinition erfüllten und in die Studie aufgenommen

wurden. Die Anzahl der Meldungen pro Jahr war von 2020 mit 57 Fällen, 2021 32 Fälle, 2022 31 Fälle rückläufig.

Zu Fragestellung 1:

Bei den eingeschlossenen PatientInnen war das am häufigsten betroffene Gefäß die Vena cava inferior (n=71), am zweithäufigsten wurden Fälle mit Nierenvenenthrombosen gemeldet (n=38). Abdominelle venöse Thrombosen wurden in der Mehrheit in den ersten zwei Lebensmonaten diagnostiziert (n=72). Jenseits der Neonatalperiode gibt es einen zweiten Häufigkeitsgipfel in der Adoleszenz.

Zu Fragestellung 2:

Die Risikofaktoren unterschieden sich signifikant zwischen beiden Altersgruppen. Klassische Risikofaktoren in der Neonatalperiode sind eine intensivmedizinische Behandlung, Frühgeburtlichkeit und ein zentralvenöser Katheter. Insgesamt trat bei mehr als 25 % die Thrombose im Zusammenhang mit multiplen, i.e. mehr als drei Risikofaktoren auf. Bei den älteren Kindern wurden mit 27 % häufiger Thrombosen ohne eindeutige Risikofaktoren gemeldet. Für eine detaillierte Zusammenstellung der Patientencharakteristik siehe Tab. 1 und Abb. 1.

Zu Fragestellung 3:

Häufige Symptome die zur Diagnose einer abdominalen Thrombose geführt haben, waren abdominelle Schmerzen oder Ascites, laborchemisch wurde bei ca. 20% der PatientInnen eine Thrombozytopenie nachgewiesen. Die Symptome unterschieden sich ab-

Tab. 1: Patientencharakteristik, aus Kalff et al, in preparation.

	all patients	≤ 2 months	> 2 months	p-value
patients (n)	120	72	48	
sex (male n, %)	69	46	23	0.087
localization (n, %)				
V. cava inf.	71	40	31	0.293
V. renalis	38	30	8	0.004
<i>bilateral</i>	9	9	0	0.011
V. portae	26	16	10	0.856
V. hepatica	8	1	7	0.005
V. mesenterica	3	0	3	0.032
V. lienalis	0	0	0	-
risk factors (n,%)				
central venous catheter (CVC)	60	46	14	0.001
treatment on intensive care station (ICU)	56	44	12	0.001
premature birth	50	45	5	0.000
sepsis	25	22	3	0.004
surgery	24	14	10	0.546
congenital malformation	18	11	7	0.747
coagulation disorder	12	6	6	0.566
metabolic disorder	5	2	3	0.412
inflammatory bowel disease (IBS)	3	0	3	0.040

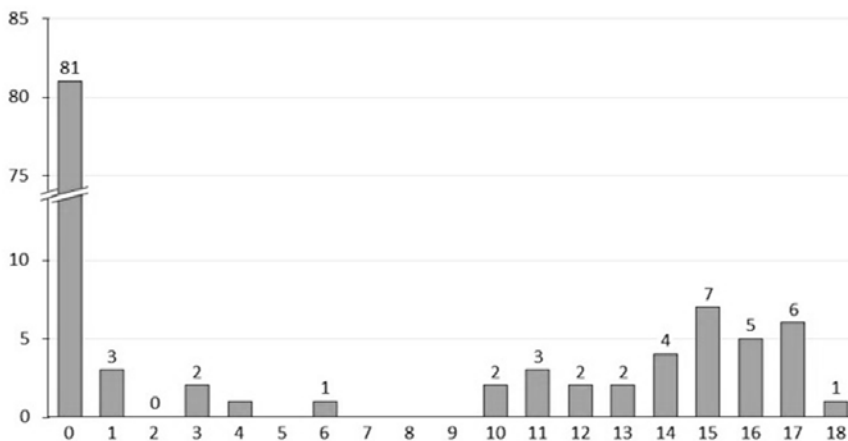


Abb1: Altersverteilung, aus Kalff et al in preparation.

hängig von der Thromboselokalisation. Eine Hämaturie wurde ausschließlich und zu 30% bei PatientInnen mit Nierenvenenthrombose beobachtet. Bei ca. einem Drittel der PatientInnen wurde die Thrombose ohne Beobachtung klinischer Symptome diagnostiziert.

Zu Fragestellung 4:

Standardmethode zur Diagnosestellung ist die Dopplersonografie (in 93% der Fälle). Nach Diagnose-

stellung erfolgte in der Mehrheit der Fälle eine therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin. Das Management war unabhängig von der Thromboselokalisation. Ab 2022 wurden bei insgesamt 13 Kindern mit direkten oralen Antikoagulantien, i.e. Rivaroxaban, behandelt. Rivaroxaban wurde bevorzugt bei älteren Kindern eingesetzt. Bei neun Kindern wurde eine Thrombolyse, bei 13 Kinder eine Thrombektomie durchgeführt, Abb.5.

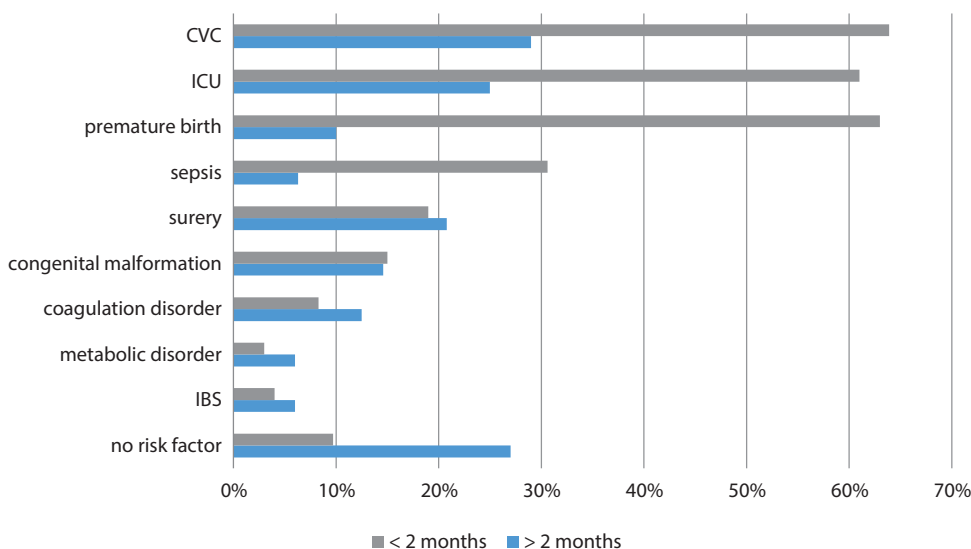


Abb. 2: Risikofaktoren nach Altersgruppe, aus Kalff et al, in preparation.

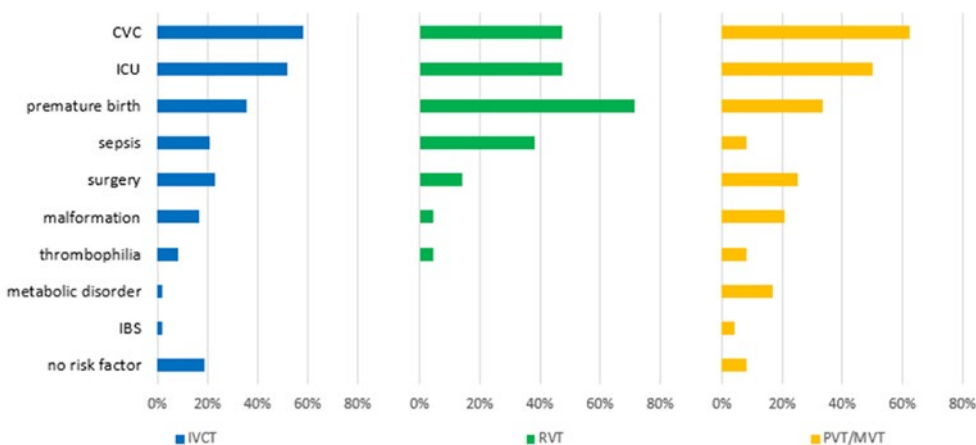


Abb. 3: Risikofaktoren nach Thromboselokalisation. Aus Kalff et al in preparation.

Die Wirksamkeit der Therapie war unabhängig vom Alter der PatientInnen mit kompletter Rekanalisation in 38% der Fälle; in 35% der Fälle wurde im Beobachtungszeitraum keine Veränderung nachgewiesen.

Beurteilung:

Vena cava Thrombosen stellen die größte Gruppe abdomineller thrombotischer Ereignisse dar. Häufige Risikofaktoren sind, wie erwartet, zentrale Venenkatheter, Frühgeburtlichkeit und eine intensivmedizinische Behandlung. Bei jedem siebten Kind liegt aber keiner der bekannten Risikofaktoren vor. Symptome sind vielfältig und vor allem abhängig von der Lokalisation. Niedermolekulares Heparin ist in der Akutbehandlung die Standardtherapie, aber auch unfractioniertes Heparin wird in ca. 1/3 der Fälle weiterhin eingesetzt. Für eine Beurteilung der seit 2021 zugelassenen DOAK ist der Beobachtungszeitraum zu kurz.

Das deutschlandweite prospektive populationsbasierte Studiendesign von ESPED ermöglicht ein

Bild über den aktuellen Diagnose- und Behandlungsstandard dieser seltenen und heterogenen Erkrankung. Das Konzept Langzeitverläufe von Pfortaderthrombosen prospektiv zu beobachten, verfolgen wir, aufgrund der geringen Patientenzahlen, nicht weiter. Die beobachteten Meldungsrückgänge ab 2021, die seit dem Umzug der Studienzentrale und die Umstellung auf digitale Datenerfassung beobachtet wurden, sprechen unter anderem gegen eine zuverlässige Inzidenzerhebung zu abdominellen Thrombosen im Rahmen dieser Studie. Welchen Anteil die COVID 19 Pandemie an den Meldezahlen oder an der Inzidenz abdomineller Thrombosen hat, kann durch die Studie nicht beantwortet werden.

Studienleitung

Dr. Susanne Holzhauser MSc, Charité, Universitätsmedizin, Virchow Klinikum, Klinik für Pädiatrie m.S. Hämatologie und Onkologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, susanne.holzhauser@charite.de;

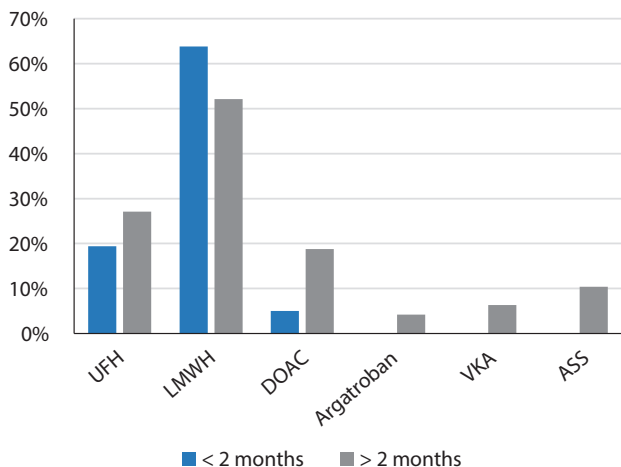


Abb. 4: Typ der Antikoagulation nach Altersgruppe, aus Kalff et al, in preparation.

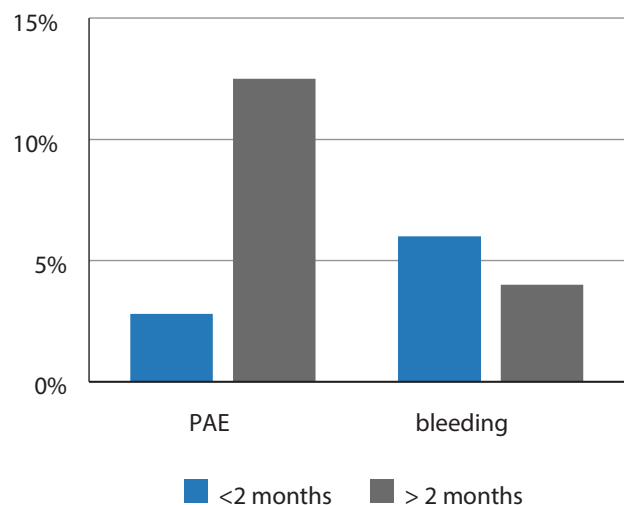
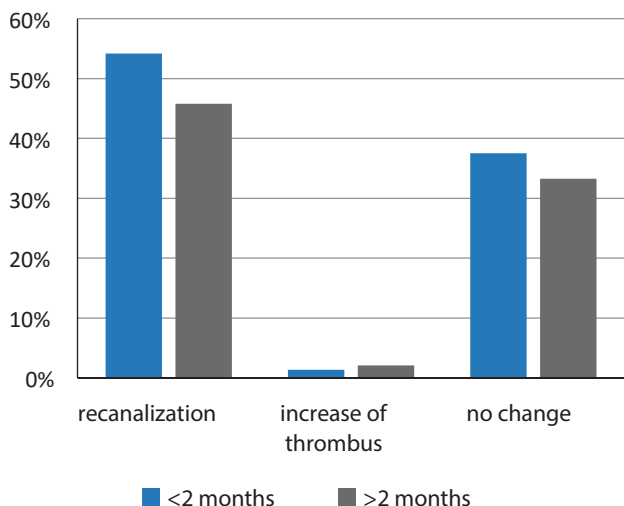


Abb. 5: Wirksamkeit (oben) und Sicherheit (unten) nach Altersgruppe, aus Kalff et al in preparation.

PD Dr. Julia Thumfart, Klinik für Pädiatrie m.S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselforschung, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, julia.thumfart@charite.de
Studiensekretariat: Hannah Kalff

Literatur

1. Kumar R, Kerlin BA. Thrombosis of the Abdominal Veins in Childhood. *Front Pediatr.* 2017 Sep 5;5:188. doi: 10.3389/fped.2017.00188. PMID: 28929091; PMCID: PMC5591784.
2. Morag I, Shah PS, Epelman M, Daneman A, Strauss T, Moore AM. Childhood outcomes of neonates diagnosed with portal vein thrombosis. *J Paediatr Child Health.* 2011 Jun;47(6):356-60. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01987.x. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21309882.
3. El-Karakasy H, El-Raziky M. Splanchnic vein thrombosis in the mediterranean area in children. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011027. doi: 10.4084/MJHID.2011.027. Epub 2011 Jul 8. PMID: 21869913; PMCID: PMC3152449.
4. Ferri PM, Ferreira AR, Fagundes ED, Liu SM, Roquete ML, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents: 20 years experience of a pediatric hepatology reference center. *Arq Gastroenterol.* 2012 Jan-Mar;49(1):69-76. doi: 10.1590/s0004-28032012000100012. PMID: 22481689.
5. Di Giorgio A, De Angelis P, Cheli M, Vajro P, Iorio R, Cannanzi M, Riva S, Maggiore G, Indolfi G, Calvo PL, Nicastro E, D'Antiga L. Etiology, presenting features and outcome of children with non-cirrhotic portal vein thrombosis: A multicentre national study. *Dig Liver Dis.* 2019 Aug;51(8):1179-1184. doi: 10.1016/j.dld.2019.02.014. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30928422.

Zusammenfassung:

Abdominelle Thrombosen treten nur selten bei pädiatrischen PatientInnen auf und dann in der Regel im Zusammenhang mit Geburtskomplikationen, einer schweren oder chronischen Erkrankung oder als Komplikation zentralvenöser Katheter. Säuglinge und ältere Kinder unterscheiden sich hinsichtlich Risikofaktoren und Lokalisation abdomineller Thrombosen signifikant. Management und Outcome hingegen sind in beiden PatientInnengruppen vergleichbar. Interventionelle Verfahren werden über alle Altersgruppen und Lokalisationen selten durchgeführt. Beobachtungsstudien sind notwendig, um die langfristigen Folgen verschiedener therapeutischer Strategien besser vergleichen zu können.

Gemeldete ESPED-Publikationen

- 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;130(9): 604-613. doi: 10.1055/a-1729-7972.
- 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*. 2022;185: 109220. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109220.
- Baechle C, Stahl-Pehe A, Prinz N, Meissner T, Kamrath C, Holl RW, Rosenbauer J; in cooperation with the German Paediatric Surveillance Unit (ESPED), the DPV initiative and the German Center for Diabetes Research (DZD). Prevalence trends of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in North Rhine-Westphalia, the most populous federal state in Germany, 2002-2020. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 190:109995. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109995.
- 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*. 2022;14(1): 40. doi: 10.1186/s13098-022-00809-w .
- 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*. 2022; 184: 109197. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109197.
- Svensson J, Ibfelt EH, Carstensen B, Neu A, Cinek O, Skriverhaug T, et al. Age-period-cohort modelling of type 1 diabetes incidence rates among children included in the EURODIAB 25-year follow-up study. *Acta Diabetol*. 2023;60(1): 73–82. doi: 10.1007/s00592-022-01977-x.

