

ESPED-Jahresbericht 1998¹

G. Giani, F.A. Hanefeld, R. von Kries, U. Nowak-Göttl, U. Schlipkötter, B. Schlüter, H.J. Schmitt, A. Schuster, C.H. Wirsing von König, L.B. Zimmerhackl im Auftrag des ESPED-Beirats²

Im Jahre 1998 – dem 6. Jahr der ESPED-Erfassung – wies der Rücklauf der Meldekarten mit durchschnittlich 95% eine weitere Steigerung gegenüber den Vorjahren auf. Der Meldekartenrücklauf war regional unterschiedlich: Der Streubereich lag zwischen 72-100% (Abb. 1). Die meisten Kollegen schickten die Meldekarten regelmäßig jeden Monat zurück. Nur 4 Kollegen beteiligten sich über alle 12 Monate nicht an der Erhebung. Bei 6% der angeschriebenen Kollegen war der Meldekartenrücklauf geringer als mindestens 6 Karten pro Jahr. Die Anzahl der Fallmeldungen je Klinik variierte jedoch erheblich: 180 ESPED-Ansprechpartner meldeten keine der erfragten Erkrankungen, 25 hatten mehr als 12 Meldungen pro Jahr. 2 Kliniken hatten im vergangenen Jahr jeweils 28 Fälle gemeldet (Abb. 2). Die durchschnittliche Arbeitslast lag bei 3,25 Fälle je Klinik und Jahr.

Erfreulicherweise wurden auch die Fragebögen 1998 wieder recht vollständig zurückgeschickt (Median: 97%, Abb. 3). Im Einzelfall variierte jedoch der Fragebogenrücklauf in Abhängigkeit von der Komplexität des Fragebogens und der Intensität des Nachfragens von 83% bis 100%.

Die Akzeptanz des Instruments ESPED in der wissenschaftlichen Forschung findet einerseits Niederschlag in einer zunehmenden Zahl von internationalen Publikationen in renommierten Zeitschriften (s.u.) andererseits aber auch in der Etablierung dieses Forschungsinstruments in der Deutschen Forschungslandschaft. Derzeit laufen drei von der DFG geförderte Projekte (Fall-Kontroll-Studie zu Ursachen des Diabetes, zur Wirksamkeit der partiellen azellulären Pertussis-Impfung und zur Vollständigkeit der ESPED-Erfassung von systemischen bakteriellen Infektionen), die auf der ESPED-Datenerhebung beruhen. Die nationalen Forschungsträger tragen hierbei im Einzelfall durchaus die ESPED-Nutzungsgebühren (DFG – Pertussiserfassung; BMBF – systemische bakterielle Infektionen).

Von besonderem Interesse für die Bewertung des Forschungsinstruments ESPED ist das von der DFG geförderte Projekt zu systemischen bakteriellen Infektionen: hierbei wird die Vollständigkeit der ESPED-Erfassung durch zwei weitere unabhängige Instrumente überprüft. Nach Beendigung dieses Projekts werden Modelle zur Überprüfung der Vollständigkeit der ESPED-Erfassung etabliert und evaluiert sein, die es erlauben werden, in analoger Weise auch die Vollständigkeit der Erfassung anderer Erkrankungen zu überprüfen. Diese Daten sind für alle Projekte wesentlich, bei denen die tatsächliche Inzidenz von Erkrankungen geschätzt werden soll.

An dieser Stelle möchten wir allen Kolleginnen und Kollegen dank sagen, die durch ihre aktive Mitarbeit bei der Datensammlung der 12 parallel-laufenden Teilprojekte innerhalb ESPED dieses System zu einem etablierten aktiven Surveillance-System in der deutschen Kinderheilkunde wachsen ließen.

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

² Prof. Lentze (Bonn, Vorsitzender), Dr. Christoffel (Düsseldorf), Prof. Giani (Düsseldorf), Prof. Göbel (Düsseldorf), Prof. Laaser (Bielefeld), Frau Dr. Queißer-Luft (Mainz), Prof. Schulte-Wissermann (Krefeld), Frau Dr. Siedler (Berlin)

Aktuelle ESPED-Publikationen in internationalen Zeitschriften:

1. Bökenkamp A, von Kries R, Nowak-Göttl U, Göbel U, Hoyer PF. Neonatal renal venous thrombosis in Germany - Epidemiology, treatment and outcome. Eur J Pediatr (1999) (in print)
2. Herzig P, Hartmann C, Fischer D, Weil J, von Kries R et al. Pertussis complications in Germany – 3 years of hospital-based surveillance during the introduction of acellular vaccines. Infection 26 (1998) No. 4; 227-231
3. Nürnberger W, von Kries R, Böhm O, Göbel U. Systemic meningococcal infection: Which children may benefit from adjuvant hemostatic therapy? Results from an observational study. Eur J Pediatr (1999) (in print)
4. Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G. Temporal, seasonal and geographical incidence pattern of Type 1 diabetes mellitus in children under 5 years in Germany. Diabetologia (1999) 42:1055-1059
5. Sträter R, Vielhaber H, Kassenböhmer R, von Kries R, Göbel U, Nowak-Göttl U. Genetic risk factors of thrombophilia are associated in children with ischaemic stroke of cardiac origin. Eur J Pediatr (1999) (in print)
6. Von Kries R., Hachmeister A. Göbel U. Vitamin K-prophylaxis: efficacy of 3x2mg oral prophylaxis regime in Germany. Eur J Pediatr (1999) (in print)

Multiple Sklerose (MS) und Akute Disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) im Kindesalter (1.1.1997-31.12.1998)

In den ersten beiden Jahren der Erhebung epidemiologischer Daten zu entzündlichen Entmarkungserkrankungen des ZNS bei Kindern erfolgten insgesamt 144 Fallmeldungen an die ESPED-Zentrale. Nach Abzug von 28 Fehlmeldungen (keine Neuerkrankungen, Manifestationsalter über 15 Jahre, Doppelmeldungen) und 25 (noch) fehlenden Rückantworten konnten wir bisher 91 Fragebögen auswerten. Die Diagnose gesicherte Multiple Sklerose wurde bei 29 Kindern gestellt, bei 41 Kindern wurde der Verdacht auf eine MS gemeldet. Weiterhin wurden 10 Kinder mit einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) und 4 Kinder mit V. a. ADEM gemeldet. Bei 7 Kindern wurde die Diagnose „andere Entmarkungserkrankung“ gestellt.

Die 29 Kinder mit gesicherter MS (19 Mädchen, 10 Jungen) waren zwischen 7 und 15 Jahre alt (Mittelwert: 12 Jahre), bei den 41 Kindern mit Verdacht auf MS (24 Mädchen, 17 Jungen) betrug das Manifestationsalter 4-15 Jahre (Mittelwert: 11 Jahre), bei den 14 Kindern mit ADEM bzw. V.a. ADEM (4 Mädchen, 10 Jungen) betrug das Manifestationsalter 7 Monate bis 15 Jahre (Mittelwert: 6 Jahre).

Bei den insgesamt 70 Kindern mit MS und Verdacht auf MS war in 31 Fällen der Erkrankungsbeginn monosymptomatisch [visuelle Störungen (10), pyramidale Störungen (6), cerebelläre Störungen (6), sensorische Symptome (5), Hirnstammsymptomatik (2), cerebromentale Störungen (2)]. Bei 39 Kindern manifestierte sich die Erkrankung polysymptomatisch. Die insgesamt am häufigsten genannten Erstsymptome waren sensorische (30), cerebelläre (30), visuelle (26) und pyramidale Störungen sowie eine Hirnstammsymptomatik (16). Hingegen wurde seltener über cerebromentale Störungen (11) berichtet. Es wurde insgesamt nur ein Fall mit einer primären Blasen- oder Mastdarmstörung gemeldet. Im MRT ließen sich in 65 Fällen cerebrale, in 34 Fällen Läsionen im Bereich des Hirnstamms oder des Rücken-

marks sowie in 18 Fällen cerebelläre Entmarkungen und darstellen. Die Liquordiagnostik führte bei 46 Kindern zum Nachweis oligoklonaler Banden, bei 34 Kindern zeigte sich eine zumeist geringe Pleozytose und bei 18 Kindern eine Eiweißerhöhung. In der neurophysiologischen Untersuchung wiesen 27 Kinder pathologische VEP, 17 Kinder pathologische SSEP und nur 7 Kinder pathologische AEP auf. Lediglich bei 5 der insgesamt 70 Fälle mit V.a. bzw. gesicherter MS lag eine positive Familienanamnese bezüglich einer Multiplen Sklerose vor, und nur in 7 Fällen wurde über einen primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf berichtet.

Das uns aktuell vorliegende Datenmaterial lieferte somit bereits einige interessante Hinweise auf die Charakteristika entzündlicher Entmarkungserkrankungen im Kindesalter. Aufgrund der bisher relativ geringen Fallzahl (insbesondere bezüglich der ADEM) wird die Erhebung jedoch noch mindestens bis zum Ende 1999 fortgeführt.

Studienleiter:

Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. F. Hanefeld, Universitätskinderklinik, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Robert-Koch-Str. 40, D-37075 Göttingen

Hämorrhagisches Schock- und Enzephalopathiesyndrom (HSES) (1.8.1996-31.7.1998)

In dem Zeitraum vom 1.8.1996 bis 31.07.1998 erfolgten 42 Meldungen, darunter waren 6 Fehlmeldungen. Somit standen 36 Fragebogen für die Auswertung zur Verfügung.

Bei 16 von 36 Patienten (44%) lag kein HSES sondern eine andere Erkrankung vor. Folgende Diagnosen wurden gestellt: bakterielle Sepsis (n=7), Enteritis mit Komplikationen (n=4), Enzephalitis (n=2), Reye-Syndrom (n=2), juvenile Polydermatomyositis (n=1).

Bei den verbleibenden 20 Patienten waren die obligaten diagnostischen Kriterien des HSES erfüllt: plötzlich auftretende, fortschreitende Bewußtseinstörung, Kreislaufschock, Gerinnungsstörungen und Ausschluß einer bakteriellen Infektion. Weitere charakteristische Symptome, die Ausdruck einer Multiorganschädigung sind, waren in folgender Häufigkeit vorhanden: Diarrhoe (mindestens 1 wässriger Stuhl) bei 19/20 (95%), Hb-Abfall (um >20%) bei 17/20 (85%), metabolische Azidose (pH <7,3) bei 20/20 (100%), Anstieg der Transaminasen (GOT >50 U/l, GPT >50 U/l) bei 18/20 (90%) und gestörte Nierenfunktion (Kreatinin >1,2 mg/dl) bei 16/20 Patienten (80%).

Da sich die Erhebung auf einen Zeitraum von 24 Monaten und die Population aller Kinder im Alter von 0 bis 14 Jahren in Deutschland (ca. 12 Millionen) bezog, kann eine Berechnung der Inzidenz vorgenommen werden. Demnach muß in Deutschland pro Jahr mit einer Inzidenz des HSES von 0,83 pro 1 Million Kinder im Alter von 0 bis 14 Jahren gerechnet werden.

Bei den 20 HSES-Patienten handelte es sich um 9 Jungen und 11 Mädchen im Alter von 1,5 bis 50 Monaten (Median 7 Monate, Interquartilsspannweite 4,5-13,5 Monate).

Bezüglich der geographischen Verteilung fiel auf, daß 8 Fälle (40%) aus Nordrhein-Westfalen gemeldet wurden, je 3 Fälle aus Hamburg und Baden-Württemberg, 2 Fälle aus Niedersachsen, je 1 Fall aus Berlin, Sachsen-Anhalt, Hessen und Rheinland-Pfalz.

Die jahreszeitliche Verteilung ließ eine größere Häufigkeit in den Herbst- und Wintermonaten erkennen: In den Monaten Januar bis März 7 Fälle, April bis Juni 3 Fälle, Juli bis September 4 Fälle und Oktober bis Dezember 6 Fälle.

Als prodromaler Infekt lag in 5 Fällen eine Enteritis, in 8 Fällen ein Luftwegsinfekt und in 4 Fällen beides vor, bei 3 Patienten wurden keine prodromalen Infektzeichen berichtet.

Bezüglich der Prognose ergab sich folgendes Bild: 10 der 20 HSES-Patienten verstarben in der Phase der akuten Erkrankung, 6 Kinder überlebten mit zerebraler Schädigung, bei 4 Kindern wurde eine Restitutio ad integrum berichtet.

Studienleiter:

Priv.-Doz. Dr. B. Schlüter, Prof. Dr. W. Andler, Vestische Kinderklinik der Universität Witten-Herdecke, Lloydstr. 5, D-45711 Datteln

**Typ 1-Diabetes mellitus
(1.1.1998 - 31.12.1998)**

Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland

Die bundesweite Erfassung von Diabetesmanifestationen wurde fortgeführt. Basierend auf einer Gesamtzahl von 304 dokumentierten Meldungen eines Typ 1-Diabetes mellitus bei Kindern unter 5 Jahren wurde für 1998 eine Inzidenz von 7,7 [10^{-5} Personenjahre] geschätzt.

Tabelle 1

Diabetesinzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland

Studienjahr	Inzidenz [pro 10^5 Personenjahre]	95%-Konfidenzintervall
1993	6,9	6,1 – 7,7
1994	7,9	7,0 – 8,8
1995	9,7	8,7 – 10,7
1996	8,4	7,5 – 9,4
1997	8,7	7,8 – 9,6
1998	7,7	6,8 – 8,6

Tabelle 2

Altersspezifische Diabetesinzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in NRW

Jahr	Alter [Jahre]	Inzidenz [pro 10^5 Personenjahre]	95%-Konfidenzintervall
1996	0 – 4	8,4	6,6 – 10,4
	5 – 9	13,2	11,0 – 15,7
	10 – 14	13,4	11,1 – 16,0
1997	0 – 4	8,7	6,9 – 10,7
	5 – 9	12,4	10,4 – 14,8
	10 – 14	15,0	12,6 – 17,6
1998	0 – 4	7,6	5,9 – 9,6
	5 – 9	14,4	12,1 – 16,9
	10 – 14	15,0	12,6 – 17,6

Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in Nordrhein-Westfalen

1998 wurden in Nordrhein-Westfalen 412 Neuerkrankungen an ESPED gemeldet. Da zwei Kliniken im Studiengebiet über diese Meldung hinaus eine Teilnahme an der Studie ablehnen, konnten nur für 93,2% der Fälle Basisdaten erhoben werden. Die altersspezifischen Inzidenzen in Tabelle 2 berücksichtigen nur die Kinder mit kompletten Basisdaten und unterschätzen damit die wahren Erkrankungsraten.

Risikofaktoren des Typ 1-Diabetes: Zusammenfassung der Fall-Kontroll-Studie (1.7.1992 - 31.12.1995)

Basierend auf der prospektiven bundesweiten Inzidenzstudie wurde von Juli 1992 bis Dezember 1995 eine populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren des Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren durchgeführt. Die Kontrollen wurden mit Unterstützung der Einwohnermeldeämter rekrutiert. Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens wurden Daten zur frühkindlichen Ernährung, zu durchgemachten Kinderkrankheiten, zur Häufigkeit von Infekten, zum Impfstatus, zur familiären Belastung durch Diabeteserkrankungen, zur Exposition gegenüber psychischem Stress, zur Familienkonstellation, zum sozio-ökonomischen Status der Familien und zu fetalen und perinatalen Faktoren erhoben. Es wurden 1072 Fälle und 4302 Kontrollkinder zur Studienteilnahme eingeladen. Die Teilnahmequote bei Fällen und Kontrollen lag bei 72% bzw. 44,4%.

Die wichtigsten Ergebnisse sind:

- Eine längere Stilldauer bzw. eine spätere Exposition gegenüber Kuhmilch verminderte das Diabetesrisiko.
- Ein Kuhmilchkonsum nach der frühen Kindheit hatte einen protektiven Einfluß.
- Ein familiärer Typ 1-Diabetes erhöhte das Diabetesrisiko um mehr als das zehnfache. Ein familiärer Typ 2-Diabetes hingegen hatte keinen Einfluß.
- Kinder von über 40jährigen Müttern hatten ein erhöhtes Risiko.
- Mehr als drei Kinder in einer Familie reduzierten das Risiko deutlich.
- Eine Ekzemerkrankung, eine durchgemachte Windpockenerkrankung, eine komplette Polio- und DT/DPT-Impfung sowie eine Masern-Mumps-Röteln-Impfung minderten das Diabetesrisiko, häufige Antibiotikatherapien hingegen erhöhten es.
- Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Sozialstatus und Diabetesrisiko. Diabetische Kinder lebten häufiger in Familien mit niedrigerem Sozialstatus. Da aber die Teilnahmebereitschaft an einer solchen Studie vom Sozialstatus abhängt, sind durch Selektion induzierte Verzerrungen nicht auszuschließen. Die gefundene Assoziation ist daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Studienleiter:

Prof. Dr. G. Giani, Dr. med., Dipl.-Math. J. Rosenbauer, Dr. A. Icks (MPH), (Dr. P. Herzig, (MPH) - 1992/95), Diabetes-Forschungsinstitut, Abt. Biometrie und Epidemiologie, Auf'm Hennekamp 65, D-40225 Düsseldorf

Invasive Haemophilus influenzae–Infektionen in Deutschland (1.1.1998-31.12.1998)

Die Falldefinition für „invasive H. influenzae-(H.i.) Infektion“ verlangt, daß ein Kind hospitalisiert wird, zu diesem Zeitpunkt ≤ 10 Jahre alt ist, die klinischen Zeichen einer invasiven H. influenzae-Infektion aufweist und daß der Erreger aus einer normalerweise sterilen Körperflüssigkeit isoliert wird. 1998 wurden der „Klinik-ESPED“ insgesamt 27 solcher Fälle aus deutschen Kinderkliniken gemeldet. In 21/27 Fälle konnte der Kapseltyp des ursächlichen Erregers bestimmt werden. 17 Isolate waren Kapseltyp b, 3 waren nicht-Typ b und 1 Isolat hatte einen unbekanntes Kapseltyp.

Parallel dazu wurden in einem zweiten Erfassungssystem, der Labor-ESPED, alle H.i.-Isolate von Kindern bis zum 10. Lebensjahr an das Robert Koch-Institut gemeldet. Insgesamt wurden 50 Labor-Fälle bekannt, von denen es sich 26mal um Typ b handelte. 23 H.i.-Fälle (15 Typ b) wurden sowohl von der Labor-ESPED wie auch von der Klinik-ESPED gemeldet, so daß insgesamt 54 Fälle erfaßt wurden (davon 28 H.i. Typ b).

Nach der Capture-/Recapture-Methode ergibt sich damit eine geschätzte Erkrankungshäufigkeit von 58,7 invasiven H.i.-Fällen (29,5 Typ b) in Deutschland.

Von den 17 erfaßten Fällen invasiver H.i. Typ b (Hib)-Erkrankungen waren 7 Kinder nicht gegen Hib geimpft, die übrigen 10 Kinder hatten nicht die altersentsprechende Anzahl an Impfdosen erhalten. Kein einziges an invasiver Hib-Infektion erkranktes Kind war entsprechend den Empfehlungen der STIKO zeitgerecht geimpft gewesen. Bei den beiden Todesfälle handelte es sich um gar nicht gegen Hib geimpfte Kinder. Möglicherweise wurde bei den 10 nur teilweise geimpften Kindern vom Impfarzt übersehen, daß entsprechend den Empfehlungen der STIKO wie auch der Zulassungsbehörden bei Verwendung von Pertussis-Kombinationsimpfstoffen insgesamt 4 Dosen - statt 3 bei getrennter Applikation – zu geben sind. Eine alternative Erklärung wäre, daß die Eltern eine weitere Impfdosis ablehnten oder zum Impftermin nicht erschienen.

Nach „historischen Daten“ betrug die Inzidenz invasiver H.i.-Erkrankungen vor der Einführung von Hib-Vakzinen im Jahr 1991 in Deutschland ca. 1600 Fälle /Jahr. 1993 gab es noch 120, 1994 noch 65 und 1995 noch 54 durch die ESPED erfaßte Fälle invasiver H.i.-Infektionen. Die vorliegenden Daten zeigen, daß auch bei ganz überwiegender Verwendung von Hib-Kombinationsimpfstoffen die Inzidenz invasiver Hib-Infektionen in Deutschland weiter abnimmt, so daß nun auch - wie erwartet – klinisch eine mindestens gleichwertige Vakzine-Effektivität von Hib-Kombinationsimpfstoffen im Vergleich zu Einzelimpfstoffen nachgewiesen ist.

Damit wir den Erfolg auch in Zukunft dokumentieren können, bleibt es wichtig, daß weiterhin alle Fälle invasiver H.i.-Erkrankungen gemeldet werden. Wir bieten unverändert *kostenlos* die Typisierung von H.i.-Stämmen an: Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Infektiologie, Schwanenweg 20, 24105 Kiel.

Studienleiter:

Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Infektiologie, Schwanenweg 20, D-24105 Kiel

Asthma-Todesfälle und beatmungspflichtige Fälle im Kindes- und Jugendalter (1.1.1998-31.12.1998)

Für das Jahr 1998 gingen an die ESPED-Zentrale 22 Meldungen ein. Nach Abzug eines Falles mit Bronchopulmonaler Dysplasie sowie einer Fehlmeldung lagen 4 Todesfälle und 16 Beatmungsfälle zur Auswertung vor.

Im Vergleich der beiden untersuchten Gruppen fallen einige Unterschiede auf. Die an einem Asthmaanfall verstorbenen Kinder (3 Knaben und 1 Mädchen) waren zwischen 11 und 13 Jahre alt. Im Gegensatz dazu waren die Kinder mit einem beatmungspflichtigen Asthmaanfall (10 Knaben und 6 Mädchen) im Durchschnitt erheblich jünger: 6 der 16 (37,5 %) waren jünger als 5 Jahre alt, 2 der 16 waren 6-10 Jahre alt und 8 Patienten (50 %) gehörten zu der Altersgruppe zwischen 10 und 15 Jahre.

3 der 4 Todesfälle ereigneten sich innerhalb nur einer Stunde nach Auftreten von Asthmasymptomen (klinischer Verlaufstyp 2); bei einem Fall dauerte die Symptomatik 4 Tage und steigerte sich progredient bis zum tödlichen Ausgang (Typ 1). Bei den Beatmungsfällen war der langsame Verlauf gemäß Typ 1 in 14 der 16 Fälle berichtet worden, nur 1 Fall ließ sich dem fulminanten Verlauf des Typ 2 zuordnen; in einem weiteren Fall konnte keine Angabe über den zeitlichen Hergang gemacht werden.

Als mögliche auslösende Faktoren waren Atemwegsinfekte in 10 der 16 beatmungspflichtigen Fälle (darunter 100% der bis zu 10-Jährigen), jedoch in keinem der Todesfälle berichtet worden. Vereinzelt wurden Allergenkontakt und körperliche Anstrengung in beiden Gruppen beobachtet. In 2 der 4 Todesfälle und in 3 der 16 Beatmungsfälle konnten keine Angaben über auslösende Faktoren gemacht werden.

Alle Todesfälle hatten eine regelmäßige Dauertherapie mit kurzwirksamen inhalativen β_2 -Sympathomimetika erhalten, 2 davon zusätzlich mit DNCG und 2 ohne jede antiinflammatorische Therapie. Von den 16 Beatmungsfällen hatten 9 entweder inhalative Corticosteroide oder DNCG als antiinflammatorische Dauertherapie verordnet bekommen, davon 6 gleichzeitig eine Dauertherapie mit kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika. 1 Beatmungsfall hatte ausschließlich ein kurzwirksames β_2 -Sympathomimetikum als Dauertherapie verordnet bekommen. In 6 der Beatmungsfälle wurde keine Dauertherapie gemeldet (alle mit einem Atemwegsinfekt). Compliance-Probleme wurden in der Hälfte der Todesfälle sowie in 7 der 10 Beatmungsfälle mit Dauertherapie angegeben.

Wie bereits in den Jahren zuvor fällt ein hoher Anteil von Symptom-maskierender Dauertherapie mit kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika auf. Problematisch erscheint hier zum einen eine nicht den therapeutischen Richtlinien entsprechende Verordnung und zum anderen eine schlechte Patientencompliance bei adäquater Verordnung antiinflammatorischer Therapeutika. Die in vorherigen Studien diskutierten Risikofaktoren (hoher Verbrauch an β_2 -Sympathomimetika, schlechte Compliance) finden sich auch in unserem 1998 analysierten Kollektiv.

Studienleiter:

Frau Prof. Dr. A. Schuster, Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Kinderklinik, Postfach 101007, D-40001 Düsseldorf

**Vitamin K-Mangelblutungen
(1.1.1998-31.12.1998)**

1998 wurden 19 Fälle von Vitamin K-Mangelblutungen (VKMB) gemeldet, wobei 2 Meldungen davon als Doppelmeldung identifiziert wurden, bei einem Fall stehen noch Daten aus, so daß noch keine eindeutige Zuordnung getroffen werden kann. 16 Meldungen konnten anhand eines Erhebungsbogens überprüft werden. 6 Meldungen betrafen Blutungen in der ersten Lebenswoche, von denen keine als gesicherte Vitamin K-Mangelblutung anzusehen war. 10 Meldungen betrafen Blutungen nach der ersten Lebenswoche.

Tabelle 3
Zuordnung der Meldungen vermuteter Vitamin K-Mangelblutungen

Zuordnung der überprüfbaren Meldungen	Anzahl [n]				
	1994	1995	1996	1997	1998
Keine Blutung	2	0	1	1	1
Blutung in der ersten Lebenswoche	9	9	10	11	5
• Keine gesicherte Vitamin K-Mangelblutung	6	8	10	10	5
• Gesicherte Vitamin K-Mangelblutung	3	1	0	1	0
Blutung nach erster Lebenswoche	33	11	9	9	10
• Keine gesicherte Vitamin K-Mangelblutung	12	1	4	1*	2*
• Kind nicht entsprechend seiner Erkrankung behandelt	3	0	0	0	2
• Vitamin K-Mangelblutung nach 12. Woche	5	3	1	1	1
• Späte Vitamin K-Mangelblutung (8. Lebenstag bis vollendete 12. Lebenswoche)	13	7	4	7	5

* Bei diesen gemeldeten Fällen fehlen Daten - keine eindeutige Zuordnung möglich

Tabelle 4
Erfolgte die Prophylaxe bei den gesicherten späten VKMB bis zur 12. Lebenswoche entsprechend den Empfehlungen?

Empfehlung	1994	1995	1996	1997	1998
	3x1mg	3x2mg	3x2mg	3x2mg	3x2mg
Ja Alte Präparation	8	4	3	3	2
MM-Präparation	0	0	0	1	1
Nein • zu wenig Dosen	2	1	1	1	1
• keine Prophylaxe	3	2	0	1	1
• nichts dokumentiert	0	0	0	1	0

2 dieser Meldungen betrafen Fälle, die anhand des Erhebungsbogens als „nicht gesicherte“ Vitamin K-Mangelblutungen eingestuft werden mußten. 5 gesicherte späte Vitamin K-Mangelblutungen zwischen der 2. und 12. Lebenswoche wurden gemeldet. 3 der 5 Fälle mit späten Vitamin K-Mangelblutungen hatten eine orale Vitamin K-Prophylaxe entsprechend der

Empfehlungen erhalten. 2 dieser Kinder hatten die alte Cremophor-Präparation und 1 Kind 3 Dosen der neuen Mischmizellen-Präparation (MM-Präparation) erhalten. Bei 3 der 5 Kinder mit später Vitamin K-Mangelblutung bestanden Störungen des Gallenflusses (1 Kind mit α 1-Antitrypsin Mangel, 1 Kind hatte eine Gallengangsatresie, 1 Kind eine Cholestase), 4 Kinder waren gestillt, 1 Kind hatte zusätzlich Formelmilch erhalten.

Diese Daten bestätigen die bereits in den Vorjahren gefundene niedrige Rate später Vitamin K-Mangelblutungen bei Gabe von 3x2mg Vitamin K. Auch durch Verwendung der Mischmizellen-Präparation können offenbar nicht alle Fälle von späten Vitamin K-Mangelblutungen verhindert werden.

Studienleiter:

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

Prof. Dr. U. Göbel, Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Kinderklinik, Postfach 101007, D-40001 Düsseldorf

Invasive Infektionen durch Streptococcus Pneumoniae (Pneumokokken) (1.1.1998–31.12.98)

251 Fälle von systemischen Pneumokokken-Erkrankungen wurden aus den Kinderkliniken gemeldet. 90,4% dieser Fälle konnten durch Fragebögen überprüft werden. 6 Fehl- und 4 Doppelmeldungen sowie 24 Fälle, bei denen die Rückantworten fehlten, konnten nicht zur Auswertung herangezogen werden. 217 Fälle (86,5%) entsprechen der Falldefinition.

Von den 217 klinischen Fällen waren 136 Meningitiden (62,7%), 41 Septikämien ohne Fokus (18,9%), 24 Pneumonien mit Sepsis (11,1%) und 8 fokale Erkrankungen (3,7%). Bei 8 Kindern (3,7%) lagen fokale Erkrankungen mit Erregernachweis ausschließlich aus anderen Isolaten als Blut (vor allem Gelenkpunktat) vor. 18 Kinder starben an ihrer Pneumokokken-Erkrankung. 35 Kinder hatten zur Zeit der Meldung noch Residuen. Die häufigsten Schädigungen betrafen das Gehör (n=19). Bei 14 Kindern lagen Risikofaktoren für eine invasive Pneumokokkeninfektion vor: Immunglobulindefekte (n=6), Komplementdefekte (n=4), Asplenie (n=1) und 3 Kinder mit Immunsuppressiver Therapie.

Gleichzeitig zur Klinik-ESPED-Studie wurde im Robert Koch-Institut Berlin ein Laborerfassungssystem etabliert, in dem alle Pneumokokkennachweise der mit den angeschriebenen Kinderkliniken kooperierenden Labors erfragt wurden. In dieser Studie wurden insgesamt 381 Fälle gemeldet in die Auswertung einbezogen; die Erkrankungen verteilen sich auf 176 Meningitiden (46,2%) und 205 Septikämien (53,8%) mit und ohne Fokus.

Insgesamt wurden (in beiden Systemen erfaßte Fälle einfach gezählt) über die beiden unabhängigen Erfassungssysteme 449 invasive Pneumokokken-Erkrankungen gemeldet. Die Erkrankungen verteilen sich wie folgt: 209 Meningitiden (46,5%), 240 Septikämien mit oder ohne Pneumonie oder andere fokale Erkrankungen (53,5%).

59,6% der Erkrankungen treten in den ersten zwei Lebensjahren auf und 80% in den ersten 5 Lebensjahren. Aus den Fallmeldungen der Labor- und Klinikstudie ergeben sich die in der Tabelle 5 dargestellten Inzidenzen.

Die Inzidenz von Meningitiden (Tabelle 6) ist ebenso hoch wie in anderen europäischen Nachbarländern bzw. höher, während die Nicht-Meningitis-Erkrankungen, insbesondere Septikämien, offenbar viel seltener als in anderen Ländern diagnostiziert werden. Grund

dafür ist wahrscheinlich die Tatsache, daß es in Deutschland nicht üblich ist, bei allen hoch fiebernden Kindern, Blutkulturen abzunehmen.

Tabelle 5

Inzidenzen der systemischen Pneumokokken-Infektionen in Deutschland 1998

Alter	Klinik	Labor	Alle Meldungen
	[pro 10 ⁵ Personenjahre]		
< 1 Jahr	10,5	17,4	20,8
< 2 Jahre	8,1	14,3	16,5
< 5 Jahre	4,3	7,8	8,9
< 16 Jahre	1,5	2,7	3,2

Tabelle 6

Inzidenzen der Pneumokokken- Meningitis in Deutschland 1998

Alter	Klinik	Labor	Alle Meldungen
	[pro 10 ⁵ Personenjahre]		
< 1 Jahr	6,9	8,6	10,6
< 2 Jahre	4,9	6,2	7,3
< 5 Jahre	2,6	3,4	3,9
< 16 Jahre	0,9	1,2	1,4

Studienleiter:

Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Infektiologie, Schwannenberg 20, D-24105 Kiel

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

**Kompliziert verlaufende Pertussis-Erkrankungen
(1.1.1997-31.12.1998)**

In den Jahren 1997 und 1998 wurden an ESPED 840 stationär therapierte Pertussis-Erkrankungen gemeldet. Nach Ausschluß von 87 Meldungen, bei denen nur unvollständige Angaben übermittelt wurden (41) oder die Diagnose einer Pertussis-Erkrankung nicht ausreichend gesichert war (46), standen 753 Fälle für die weitere Auswertung zur Verfügung.

Das Studienjahr 1998 ergab keine deutlichen Veränderungen hinsichtlich der Altersverteilung, der Verteilung der Komplikationen sowie des Impfstatus der stationär behandlungsbedürftigen Kinder.

Die Altersverteilung weist weiterhin einen Gipfel im ersten Lebenshalbjahr auf (61%), wobei jedoch immerhin 20% der Fälle älter als 5 Jahre und 5,5% älter als 12 Jahre waren.

44% der Fälle wiesen pertussis-typische Komplikationen auf mit Pneumonien als häufigste Komplikation (211 Fälle), gefolgt von Apnoen (155 Fälle, davon 27 beatmungspflichtig), Krampfanfällen (19) und Enzephalopathien (16). Im Beobachtungszeitraum kamen 2 Todesfälle vor. 63% der Fälle mit den genannten Komplikationen waren jünger als 6 Monate, 19% älter als 5 Jahre.

Entsprechend den STIKO-Empfehlungen hätten von den insgesamt 753 Kindern zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme 315 mindestens zweimal und 258 mindestens dreimal geimpft sein können. Aus der letzteren Gruppe verfügten nur 8% über den empfohlenen, altersentsprechenden Impfschutz.

Auffällig ist 1998 im Vergleich zu 1997 der deutliche Rückgang sowohl der gemeldeten (501 bzw. 335) als auch der auswertbaren Pertussisfälle (428 bzw. 303). Als Ursachen für diesen rückläufigen Trend kommen sowohl der normale epidemische Zyklus der Erkrankung mit einem „Hoch“ (Tabelle 7) etwa alle drei Jahre als auch die Auswirkung allmählich steigender Durchimpfungsraten in Frage.

Tabelle 7

Anzahl der schweren Komplikationen (Pneumonie, beatmete Apnoe, Krampfanfall, Enzephalopathie, Tod) pro Jahr (seit November 1993 durch ESPED erfaßt)

Studienjahr	1994	1995	1996	1997	1998
Komplikationen	116	54	18	130	92

Studienleiter:

Prof. Dr. Wirsing von König, Klinikum Krefeld, Institut für Hygiene und Labormedizin, Lutherplatz 40, D-47805 Krefeld

Dr. P. Herzig, Prof. G. Giani, Diabetes-Forschungsinstitut, Abt. Biometrie und Epidemiologie, Auf'm Hennekamp 65, D-40225 Düsseldorf

Seröse Meningitis nach der Gabe von MMR-Impfstoffen bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr in Deutschland (1.3.1998-31.12.1998)

Im Jahre 1998 gingen 5 Meldungen einer serösen Meningitis in zeitlichem Zusammenhang mit einer Masern-Mumps-Röteln-(MMR-)Impfung ein.

2 Meldungen wurden zurückgezogen, da sie der Falldefinition nicht entsprachen. 3 Meldungen einer serösen Meningitis entsprachen der Falldefinition.

Bei dem ersten Fall handelt es sich um einen zweijährigen Jungen, der mit Verdacht auf seröse Meningitis stationär aufgenommen wurde. Sieben Tage nach einer MMR-Impfung entwickelte der Junge Fieber und zeigte die Symptome Krampfanfall und Bewußtseinsstörung. Eine Liquorpunktion wurde nicht durchgeführt. Der Junge wurde nach einem sechstägigen Krankenhausaufenthalt als geheilt entlassen.

Ein 12jähriger Junge wurde mit den Zeichen einer Parotitis epidemica, Pankreatitis und Mumpsmeningitis stationär aufgenommen. Drei Wochen vor der Aufnahme hatte der Junge, in dessen Schulklasse Mumpsparotitis epidemisch aufgetreten war, eine MMR-Impfung erhalten. Ca. 2 Wochen später entwickelte der Junge die klinischen Symptome einer

Mumpsinfektion (IgG- und IgM-Erhöhung) mit Pankreatitis, die schließlich zu den Zeichen einer Meningitis mit Fieber, Nackensteifigkeit und positivem EEG-Befund führte. Der Liquorbefund bestätigte die Diagnose einer serösen Meningitis. Mit der PCR konnte kein Mumpsvirus im Liquor nachgewiesen werden. Der Junge wurde nach einem 10tägigen Aufenthalt gesund mit allerdings weiterhin erhöhter Amylase und Lipase entlassen.

Als dritter Fall wurde ein sechsjähriges Mädchen gemeldet, das mit der Diagnose einer schwer verlaufenden Gastroenteritis (Fieber, Diarrhoe und rezidivierendem Erbrechen) mit begleitendem Fieberkrampf zur Aufnahme in eine Kinderklinik gelangte. Im Laufe des stationären Aufenthaltes entwickelte das Mädchen die klinischen Symptome einer Enzephalitis mit entsprechendem Liquorbefund und einer beidseitigen Pneumonie. Knapp 6 Wochen vor dem stationären Aufenthalt hatte das Mädchen eine MMR-Impfung erhalten. Im Verlauf des fast 3wöchigen Krankenhausaufenthaltes verschlechterte sich der Allgemeinzustand der Patientin trotz Antibiotikagabe. Unter der kombinierten Gabe von Antibiotika und Acyclovir sowie einer symptomatischen Behandlung normalisierte sich der zuvor bestandene pathologische Liquorbefund, der jedoch keinen Hinweis auf einen ursächlichen Erreger geliefert hatte. Die Patientin verließ die Klinik mit den Folgeschäden eines deutlichen athetotischen Bewegungsmusters, einer Apraxie, Rumpfhypotonie und bestehendem Sprachverlust zur Frühmobilisation in einer Reha-Klinik.

Bei allen 3 Fällen seröser Meningitis nach MMR-Impfung kann per definitionem von lediglich „möglichen Fällen“ gesprochen werden. Ein Vergleich mit den verkauften Impfstoffen des Jahres 1998 ließe jedoch eine höhere Zahl von Fällen erwarten. Möglicherweise wird bei serösen Meningitiden in Deutschland zu selten die Impfanamnese hinsichtlich einer innerhalb von 6 Wochen vorausgegangenen MMR-Impfung erhoben. Bitte denken Sie bei serösen Meningitiden an die Möglichkeit einer Verursachung durch MMR-Impfungen!

Studienleiter:

Frau Dr. med. Ursula Schlipkötter (M.P.H.), IBE (Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie) der Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchioninstr.15, D-81377 München

Dr. med. vet. Nikolai Mühlberger (M.P.H.), GSF Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit Neuherberg, Ingolstädter Landstr. 1, D-85764 Neuherberg

Sinusvenenthrombosen oder Ischämische Schlaganfälle im Kindesalter (1.1.1998-31.12.1998)

Im laufenden Jahr 1998 wurden 84 Kinder gemeldet, nach Ausschluß von Doppelmeldungen und Falschmeldungen standen 80 Kinder und Jugendliche mit ischämischem Schlaganfall für die Auswertung zur Verfügung. Die Verteilung der gemeldeten Fälle unterschied sich nicht wesentlich von der Alters- und Geschlechtsverteilung der 1997 gemeldeten Patienten: Neugeborene 30%, Säuglinge 7%, 1 bis 8 Jahre 40%, 9-17 Jahre 23%.

Die Gefäßlokalisationen waren ebenso verteilt wie im Vorjahr: Die linke A. cerebri media mit 60%, die rechte A. cerebri media mit 30% und vertebro-basiläre Versorgungsgebiet mit 10%. Säuglinge boten als Initialsymptomatik Krampfanfälle, Apnoen und Trinkunlust. Zusätzlich wurden vereinzelt Hemiparesen (!) beschrieben. Ältere Kinder zeigten in 85% der Fälle eine Hemiparese, diese war in 17% mit einer Aphasie und in 15% mit einem Koma ver-

bunden. Die restlichen älteren Patienten mit ischämischem Hirninfarkt zeigten als auffälliges initiales Merkmal Sensibilitätsverluste.

Neben Hirninfarkten mit bisher keiner zugrunde liegenden weiteren Erkrankung sind wie im Vorjahr angeborene und erworbene kardiale Grunderkrankungen, Gefäßanomalien, Infektionen und Trauma zu erwähnen.

Der hohe Anteil an hämostaseologischen Ursachen konnte in diesem Jahr bestätigt werden. Als Risiken konnten erhöhte Werte für Lipoprotein (a), Faktor V G1691A-Mutation, Prothrombin G20210A-Mutation, die homozygote Variante für Methylenetetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) TT677, Protein C Typ I-Mangel identifiziert werden. Antikardiolipin-Antikörper waren bei Patienten mit vorausgegangenen Infekten nachweisbar.

Im Vergleich zu einer gesunden altersentsprechenden Kontrollgruppe ergeben sich die folgenden Odds Ratios (OR) und 95% Vertrauensbereiche (CI) für die Patienten aus 1997 und 1998:

Tabelle 8

Vergleich der Risikofaktoren bei Patienten und Kontrollen in 1997 und 1998

Risikofaktor	Kontrollen [%]	Patienten [%]	OR/CI
Lipoprotein (a) > 30 mg/dl	4,7	26,4	7,2 (3,8 – 13,8)
Faktor V G1691A	4	20,2	6 (2,9 – 12,1)
Prothrombin G20210A	1,3	6	4,7 (1,4 – 15,6)
MTHFR TT677	10,4	23,6	2,64 (1,53 – 4,5)
Protein C Typ I-Mangel	0,67	6	9,5 (2 – 44,6)

Die hier beschriebenen OR und CI unterscheiden sich nicht von Risikoprofilen bei Kindern und Jugendlichen mit venösen Thromboembolien.

Die hier erhobenen Daten erhärten das Konzept einer multifaktoriellen Ätiologie von ischämischen Schlaganfällen im Kindesalter.

Studienleiter:

Frau Prof. Dr. U. Nowak-Göttl, Dr. H. Vielhaber, Westfälische Wilhelms-Universität, Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Albert-Schweitzer-Str. 33, D-48149 Münster

**Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS) im Kindesalter
(1.5.1998-29.4.1999)**

Über den Zeitraum 1.5.1998-29.4.1999 wurden der ESPED insgesamt 136 Kinder mit der Diagnose HUS gemeldet. Bei 27 Meldungen handelte es sich um Doppelmeldungen, da die Kinder in ein anderes Zentrum weiterverlegt wurden. Bei 8 Meldungen, konnte das HUS nachträglich nicht bestätigt werden. Von den verbleibenden 101 Meldungen erhielten wir zu 90 Fällen Rückantworten (1998 [n=78]; 1999 [n=12]). Daneben wurden uns 6 Fälle direkt gemeldet. Die Erfassung der HUS-Erkrankungen beinhaltete folgende Erhebungen: Aufnahme in die Klinik, Tag 21 und Tage 50-60 nach Erkrankungsbeginn. Es wurden die Befunde aus der klinischen Untersuchung, Laborwerte, Angaben über eingeleitete oder fortgesetzte Therapiemaßnahmen sowie zum Verlauf der Erkrankung dokumentiert. Bei der Erhebung am

Aufnahmetag wurde zusätzlich eine Umfeldanamnese erhoben, die Informationen über eine mögliche Infektionsquelle einer durch Enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC) verursachten HUS-Erkrankung liefern könnte. Die Erhebungen für 1999 sind noch nicht abgeschlossen.

Von den 92 Patienten, die 1998 in Deutschland gemeldet wurden (ESPED [n=78]; Studienzentrale Freiburg [n=14]) waren 53 Knaben, 39 Mädchen mit einem Altersmedian von 44 Monaten (Bereich 1-128 Monate). Bei 3 Patienten handelte es sich um eine rezidivierende Erkrankung. In 2 Familien wurde ein familiäres HUS berichtet. Es zeigte sich die typische Häufung der Erkrankungen im Sommer (50 Fälle von Juni-September). Vom Erkrankungsbeginn bis zur Aufnahme in die Klinik vergingen im Median 4 Tage (Bereich 1-15 Tage). Bei 87% der Patienten wurde initial Durchfall beobachtet, davon bei 56% der Patienten blutiger Durchfall. Bei 47% der Patienten entwickelte sich in der akuten Phase eine Oligurie/Anurie. Eine Dialysetherapie wurde bei 59% der Patienten durchgeführt. Die Laborparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme werden in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9

Laborwerte zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme bei Verdacht auf HUS

Parameter	Median	Streubereich
Hämoglobin [g/l]	8,7	4 – 17,9
Thrombozyten [$10^9/l$]	59	10 – 476
Kreatinin [mg/dl]	1,85	0,2 – 13,1
Lactatdehydrogenase [U/l]	2166	83 – 7360

2 Patienten verstarben im akuten Stadium des HUS. Neurologische Defizite waren bei 2 Patienten bis zwei Monate nach Erkrankungsbeginn berichtet worden. Die Erfassung von HUS-Erkrankungen im Kindesalter wird im Rahmen der prospektiven Studie 1999 fortgesetzt. Befunde aus den jährlichen Nachuntersuchungen werden zusätzlich ausgewertet.

Ansprechpartner für die prospektive HUS-Studie *Biomed 2 Programm* sind: Prof. Dr. L.B. Zimmerhackl (Leiter), Frau Dr. H.M. Verweyen (Koordination), Universitätskinderklinik Freiburg, Mathildenstr. 1, D-79106 Freiburg

Studienleiter:

Prof. Dr. L.B. Zimmerhackl, Universitätskinderklinik, Mathildenstr. 1, D-79106 Freiburg

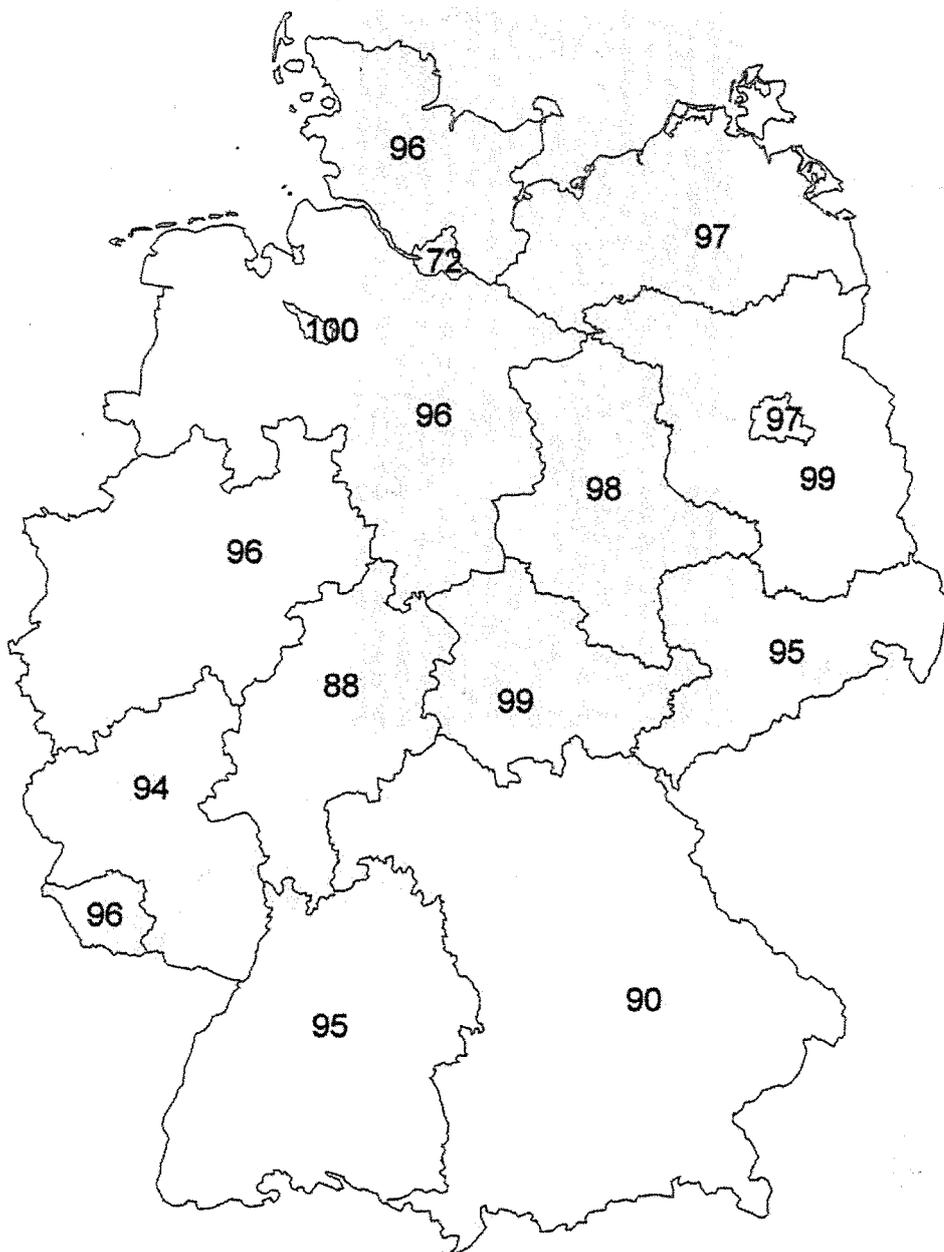


Abb. 1: Regionale Verteilung der Meldekarten-Rücksendung 1998

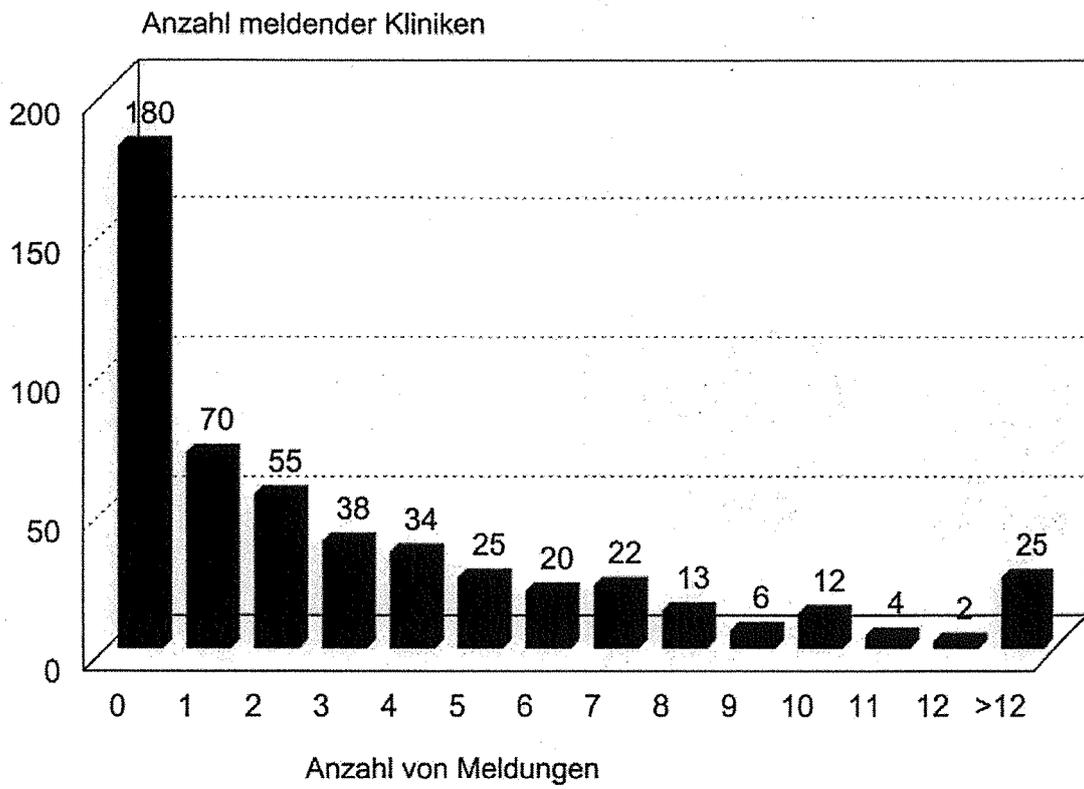


Abb. 2: Meldeaufwand 1998

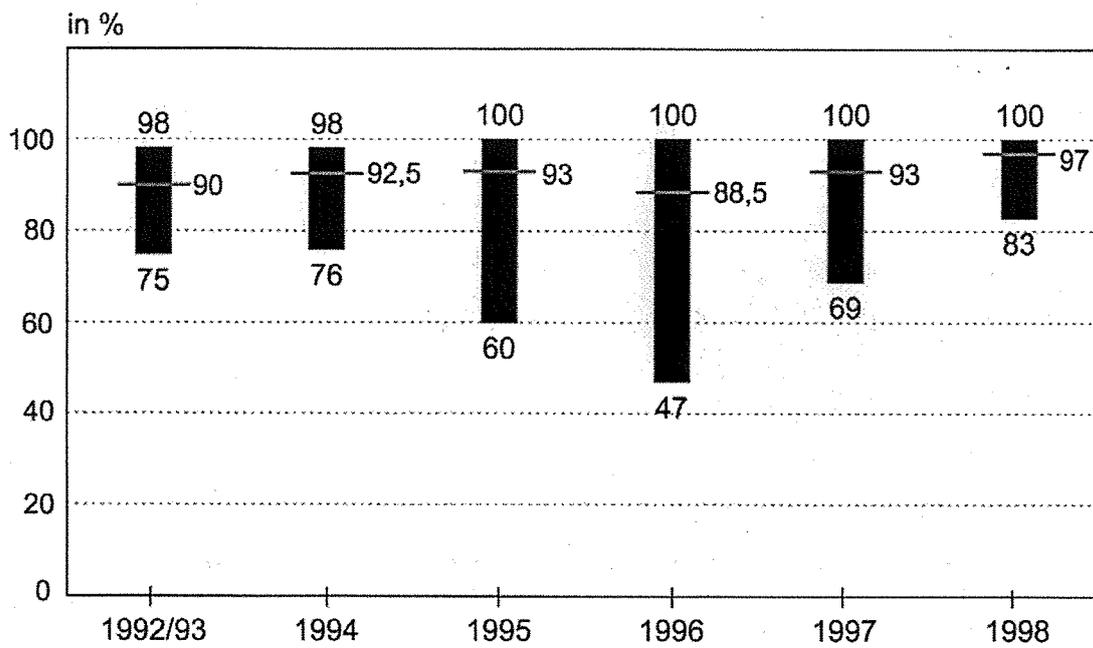


Abb. 3: Rücklaufquoten der Erhebungsbögen