



ERHEBUNGSEINHEIT FÜR SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

ESPED-Jahresbericht 2000¹

U. Creutzig, J. Forster, G. Giani, A. Hahn, G.F. Hoffmann, J. Klepper, R. von Kries, U. Nowak-Göttl, H.J. Schmitt, U. Thyen, C.H. Wirsing von König, U. Vester im Auftrag des ESPED-Beirats²

Im Jahre 2000 war der Rücklauf der Meldekarten mit durchschnittlich 98% erfreulich hoch. Nach Bundesländern unterschieden ergeben sich Rücksenderaten von 82-100%, Median=99,5% (Abb. 1)³. 95% der beteiligten Kolleginnen und Kollegen sandten alle Karten zurück, die sie erhalten hatten. Von nur 2% wurden keine Meldekarten an das ESPED-Büro zurückgeschickt.

168 Kolleginnen und Kollegen hatten keine Erkrankungen zu berichten. 65mal wurde 1 Erkrankung gemeldet, 33mal wurden 12 und mehr Fälle (Maximum: 1 Klinik mit 38 Fällen) im gesamten Jahr an ESPED gemeldet (Abb. 2)³.

Die Hauptarbeitslast liegt bei den Kolleginnen und Kollegen, die nach der Meldung gebeten werden, den Fragebogen zu beantworten. Der Fragebogenrücklauf variierte von 55% bis 100%, Median= 93% (Abb. 3)³.

Insbesondere diesen aber auch allen anderen beteiligten Kolleginnen und Kollegen möchten wir auch im Namen aller Studienleiter recht herzlich danken. Durch sie wurde ESPED zu einem etablierten, auch international anerkannten Surveillance-System. Das mit Ihrer Hilfe in den letzten Jahren Erreichte und das wissenschaftliche Potential der Datenerhebung in ESPED wurde in einer gesonderten Publikation dargestellt (von Kries R, Heinrich B, Hermann M. Pädiatrische Epidemiologie in Deutschland: Forschungsinstrument ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland), Monatsschr Kinderheilkd 2001, im Druck).

Die aktuelle Liste der auf ESPED-Daten basierenden Publikationen finden Sie auf der ESPED-Homepage³.

Intubationsbedürftige RSV-Erkrankungen (1.1.2000-30.3.2001)

Die bundesweite Studie „Intubationsbedürftige RSV-Erkrankungen“ wurde im Januar 2000 begonnen. Ziel dieser Studie ist die Erfassung der Risikofaktoren für schwere und tödlich verlaufende RSV-

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. Dr. Lentze (Bonn, Vorsitzender), Dr. Christoffel (Düsseldorf), Prof. Dr. Giani (Düsseldorf), Prof. Dr. Göbel (Düsseldorf), Frau Priv.-Doz. Dr. Queißer-Luft (Mainz), Frau Dr. Siedler (Berlin), Prof. Dr. Wirth (Wuppertal)

³ Alle Abbildungen und die Publikationsliste finden Sie auf der ESPED-Homepage:

<http://www-public.rz.uni-duesseldorf.de/~esped/rahmen.html>

Infektionen zur Etablierung einer risiko-adaptierten Prävention.

Bei der ESPED-Zentrale gemeldet wurden Kinder bis zum vollendeten 3. Lebensjahr, die auf einer Intensivstation einer Kinderklinik intubiert waren entweder auf Grund einer Bronchitis/Bronchiolitis (mit oder ohne Pneumonie) oder Apnoen und mit positivem RSV-Antigen-Nachweis im Nasopharyngeal- oder Trachealsekret im Zeitraum von 1 Woche vor bis 1 Woche nach Erkrankungsbeginn.

Während dieser 15 Monate erfolgten insgesamt 305 Fallmeldungen.

Nach Abzug von 7 Fehlmeldungen (Doppelmeldungen, keine Intubation oder kein trachealer CPAP) konnten wir 298 Fälle in unsere Studie einschließen.

In 169 dieser Fälle erhielten wir bis zum 30.03.2001 den Fragebogen zurück, bei 96 Patienten waren die Eltern mit einer Nachbeobachtung unsererseits einverstanden.

2/3 der Patienten waren männlichen Geschlechts.

Von den Kindern waren 164 beatmet (Dauer: 1 bis 36 Tage), 5 erhielten trachealen CPAP (Dauer: 2 bis 5 Tage). Bei 86 der Kinder handelte es sich um Frühgeborene (24 bis 36 SSW), 24 hatten einen Herzfehler, 37 eine bestehende BPD.

33 (19,5%) waren durch eine nosokomiale Infektion erkrankt.

11 Kinder (6 Knaben, 5 Mädchen) sind im Zusammenhang mit der akuten RSV-Erkrankung verstorben: von diesen waren 4 Frühgeborene, 6 hatten einen Herzfehler, 6 eine Broncho-pulmonale Dysplasie, 2/11 hatten eine Neugeborenen-Pneumonie durchgemacht, 6/11 hatten multiple Fehlbildungen, 6 der Verstorbenen waren nosokomial infiziert worden (Mehrfachnennung).

Diese Zahlen können definitiv erst auf das ganze Bundesgebiet bezogen werden, wenn auf einem weiteren Wege die Vollständigkeit der Erhebung abgesichert ist. Der hohe Anteil nosokomialer Infektionen gibt außerdem einen Ansatzpunkt für unmittelbare lokale Prävention durch Hygienemaßnahmen.

Studienleiter:

Prof. Dr. med. Johannes Forster, St. Josefkrankenhaus, Kinderabteilung St. Hedwig, Hermann-Herder-Str. 1, 79104 Freiburg

Transientes Myeloproliferatives Syndrom (TMD) bei Kindern mit Down-Syndrom (1.1.2000-31.12.2000)

Im Jahr 2000 wurden bundesweit 14 Fälle eines Transienten Myeloproliferativen Syndroms (TMD) bei Kindern mit konstitutioneller Trisomie 21 an die ESPED-Zentrale gemeldet. Eine Meldung stellte sich als Fehl-, eine andere als Doppelmeldung eines in eine andere Klinik weiterverlegten Kindes heraus. Bei zum Teil noch fehlenden Rückantworten konnten für das Jahr 2000 bisher 7 Fragebögen ausgewertet werden.

In der Literatur liegen nur wenige Daten über die verschiedenen klinischen Ausprägungsformen des Transienten Myeloproliferativen Syndroms vor. Als Erkrankung der Neonatalperiode umfaßt unser primärer Erhebungsbogen daher klinische und krankheitsrelevante laborchemische Parameter der ersten 4 Lebenswochen:

Von den erkrankten Kindern (4 Mädchen/3 Jungen) kamen 5 als Frühgeborene (vollendete 35.-36. SSW) und 2 als Reifgeborene zur Welt. Das Geburtsgewicht lag zwischen 2440g und 4610g. 3 der

Kinder wurden auf einer Intensivstation betreut. In 6 Fällen wurde eine freie Trisomie 21, in einem Fall ein Trisomie 21-Mosaik nachgewiesen. Die maximale Leukozytenzahl innerhalb der ersten 4 Lebenswochen betrug zwischen 28900/ μ l und 94000/ μ l, der Blastenanteil variierte zwischen minimal 2% und maximal 76%. Eine Hepatosplenomegalie wurde bei 6 von 7 Kindern getastet. Interessanterweise wurde bei 2 Kindern ein Perikarderguss bei fehlenden Pleuraergüssen oder Aszites gesehen. Eine pathologische Gerinnung im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie war bei einem der Kinder therapiebedürftig. Eine Thrombozytopenie war die Regel mit minimalen Werten zwischen 29000/ μ l bis 91000/ μ l. In einem Fall wurden Thrombozyten substituiert. 4 Kinder zeigten eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase im Serum (maximal 9087 U/l). Die Harnsäure im Serum wurde bei 4 Kindern bestimmt und lag jeweils im Normbereich.

Eines der Kinder erhielt bei schlechtem Allgemeinzustand bis zur endgültigen Sicherung der Diagnose durch die Chromosomenanalyse eine niedrig dosierte Chemotherapie mit Ara-C und Thioguanin. Bei 4 der Kinder waren nach 4 Lebenswochen bereits keine Blasten mehr im peripheren Blut nachweisbar. Zusammenfassend zeigen sich aus den im Jahre 2000 erhobenen Daten bisher folgende Tendenzen: Kinder mit Down-Syndrom und TMD kommen häufig als Frühgeborene zur Welt. Bei einer meist ausgeprägten Leukozytose kann der Blastenanteil unterschiedlich hoch sein. Meistens liegt eine Hepatosplenomegalie vor. Ein Perikarderguss (blasteninduziert?) sollte ausgeschlossen werden. Selten ist die Thrombozytopenie so ausgeprägt, dass Blutplättchen substituiert werden müssen. Die Laktatdehydrogenase als Hinweis für einen gesteigerten Zellerfall ist meist erhöht, eine relevante Hyperurikämie wird nicht nachgewiesen. Meist kommt es schon innerhalb der ersten 4 Lebenswochen zur Spontanremission des myeloproliferativen Prozesses.

Aus bisher älteren und nicht europäischen Studiendaten liegt der Anteil der betroffenen Kinder, die innerhalb der ersten 4 Lebensjahre nach dem Vorliegen einer TMD sekundär eine AML entwickeln, bei 20 bis 30%. In unserer Studie ist daher ein Follow-Up-Fragebogen mit halbjährlicher Befragung des betreuenden Ärztin/Arztes integriert, zu dem das Einverständnis der Eltern eingeholt wird. Bisher liegt bei 4 der 7 Fälle dieses Einverständnis vor. Keines dieser Kinder entwickelte bisher eine AML. Eines der Kinder verstarb an den Folgen seines Herzvitiums in Revision seiner TMD jenseits der Neonatalperiode.

Ob sich klinische Merkmale der primären Krankheitsverläufe der TMD ermitteln lassen, die einen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer AML innerhalb der ersten vier Lebensjahre haben, wird sich erst nach Abschluss der Studie, mit ausreichender Follow-Up-Beobachtung sagen lassen.

Studienleiter:

Frau Prof. Dr. U. Creutzig, Frau Dr. M. Baumann-Köhler, Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Münster, Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Albert-Schweitzer-Straße 33, D-48149 Münster

**Typ 1-Diabetes mellitus
(1.1.2000-31.12.2000)**

Im Jahr 2000 wurden bundesweit 372 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 9,9 pro 100.000 Kinder pro Jahr, d.h. 1 von ca. 10.100 Kindern unter 5 Jahren erkrankt pro Jahr an Typ 1-Diabetes. Die kumulative Inzidenz wurde im Jahr 2000 auf 49,3 pro 100.000 geschätzt, d.h. von 100.000 Neugeborenen erkranken 49 bis zum Alter von 5 Jahren. Damit ist etwa jedes 2000. Kind in den ersten 5 Lebensjahren betroffen. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe "unter 5 Jahre" für 2000 auf 91% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte im unteren Bereich der Vorjahre (1996-1999: 89-98%). Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1993-2000 zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg ($p < 0,05$) (Tabelle 1).

Tabelle 1

Diabetesinzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland

| Studienjahr | Inzidenz [pro 100.000 Kinder pro Jahr] | 95%-Konfidenzintervall | Kumulative Inzidenz * [pro 100.000] | 95%-Konfidenzintervall |
|-------------|---|------------------------|--|------------------------|
| 1993 | 6,9 | 6,1 - 7,7 | 34,3 | 30,4 - 38,2 |
| 1994 | 8,0 | 7,2 - 8,9 | 40,0 | 35,7 - 44,2 |
| 1995 | 9,8 | 8,9 - 10,8 | 49,1 | 44,3 - 54,0 |
| 1996 | 8,0 | 7,2 - 8,9 | 40,1 | 35,7 - 44,5 |
| 1997 | 8,5 | 7,6 - 9,5 | 42,5 | 38,0 - 47,1 |
| 1998 | 7,5 | 6,7 - 8,4 | 37,5 | 33,2 - 41,8 |
| 1999 | 9,2 | 8,3 - 10,2 | 46,0 | 41,2 - 50,7 |
| 2000 | 9,9 | 8,9 - 10,9 | 49,3 | 44,4 - 54,2 |
| 1993/2000 | 8,5 | 8,1 - 8,8 | 42,2 | 40,7 - 43,8 |

* Risiko, in den ersten 5 Lebensjahren an Typ 1-Diabetes zu erkranken

Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in Nordrhein-Westfalen

Im Jahr 2000 wurden in Nordrhein-Westfalen 473 Neuerkrankungen eines Typ I-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 16,1 (95%-KI: 14,7-17,6) pro 100.000 Kinder pro Jahr, d.h. 1 von ca. 6200 Kindern unter 15 Jahren erkrankt pro Jahr an Typ 1-Diabetes. Die kumulative Inzidenz bis zum Alter von 15 Jahre wurde im Jahr 2000 auf 244,6 pro 100.000 geschätzt, d.h. von 100.000 Neugeborenen erkranken 245 bis zum Alter von 15 Jahren. Dies ist etwa jedes 400. Kind. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 0-15 Jahre für 2000 auf 78% geschätzt. Tabelle 2 zeigt altersspezifische Inzidenzschätzungen für den Zeitraum 1996-2000 auf der Basis der ESPED-Erfassung. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1996-2000 in der Altersgruppe der unter 15Jährigen zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg ($p < 0,05$).

Tabelle 2

Altersspezifische Diabetesinzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in NRW

| Jahr | Alter | Inzidenz [pro 100.000 Kinder pro Jahr] | 95%-Konfidenzintervall | Kumulative Inzidenz * [pro 100.000] | 95%-Konfidenzintervall |
|--------|-------|---|------------------------|--|------------------------|
| 1996 | 0-4 | 9,1 | 7,3 - 11,2 | 45,4 | 35,9 - 54,9 |
| | 5-9 | 14,2 | 12,0 - 16,7 | 116,3 | 101,3 - 131,2 |
| | 10-14 | 13,7 | 11,4 - 16,3 | 184,7 | 165,5 - 203,8 |
| 1997 | 0-4 | 9,4 | 7,5 - 11,5 | 46,9 | 37,2 - 56,6 |
| | 5-9 | 12,8 | 10,7 - 15,2 | 110,8 | 96,2 - 125,4 |
| | 10-14 | 15,0 | 12,6 - 17,6 | 185,5 | 166,5 - 204,6 |
| 1998 | 0-4 | 7,9 | 6,2 - 10,0 | 39,6 | 30,6 - 48,7 |
| | 5-9 | 15,4 | 13,1 - 18,0 | 116,5 | 101,5 - 131,5 |
| | 10-14 | 15,4 | 13,1 - 18,1 | 193,5 | 174,1 - 212,9 |
| 1999 | 0-4 | 11,0 | 9,0 - 13,4 | 55,2 | 44,5 - 65,9 |
| | 5-9 | 15,9 | 13,5 - 18,5 | 134,5 | 118,2 - 150,8 |
| | 10-14 | 18,6 | 16,1 - 21,5 | 227,5 | 206,4 - 248,5 |
| 2000 | 0-4 | 11,8 | 9,7 - 14,2 | 59,0 | 47,9 - 70,0 |
| | 5-9 | 17,5 | 15,0 - 20,2 | 146,2 | 129,2 - 163,2 |
| | 10-14 | 19,7 | 17,1 - 22,7 | 244,6 | 222,8 - 266,4 |
| 1996 / | 0-4 | 9,8 | 9,0 - 10,8 | 49,2 | 44,7 - 53,6 |
| 2000 | 5-9 | 15,1 | 14,1 - 16,2 | 124,7 | 117,8 - 131,7 |
| | 10-14 | 16,5 | 15,4 - 17,7 | 207,3 | 198,3 - 216,3 |

* Risiko, in den ersten 5 Lebensjahren an Typ 1-Diabetes zu erkranken

Studienleiter:

Prof. Dr. G. Giani, Dr. med., Dipl.-Math. J. Rosenbauer, Diabetes-Forschungsinstitut, Abt. Biometrie und Epidemiologie, Auf'm Hennekamp 65, D-40225 Düsseldorf

Invasive *Haemophilus influenzae*-Infektionen in Deutschland (1.1.2000-31.12.2000)

Ziel der fortgesetzten Erfassung systemischer *Haemophilus influenzae* (Hi)-Infektionen ist es, die Wirksamkeit der neuen Kombinationsimpfstoffe hinsichtlich *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) zu überprüfen und eine mögliche Zunahme von nicht-Typ b Hi-Fällen als Folge der weitgehenden Eradikation von Hib zu dokumentieren.

Im Jahr 2000 wurden insgesamt 62 Fälle einer invasiven Hi-Infektion bei Kindern unter 10 Jahren erfaßt. Diese setzen sich wie folgt zusammen: 12 Fälle wurden nur aus Kinderkliniken gemeldet, 30 Fälle nur aus mikrobiologischen Laboratorien und 20 Fälle aus beiden Systemen. Da die Daten zu den Hi-Fällen über zwei voneinander unabhängige Systeme gesammelt wurden, kann die Vollständigkeit der Erhebung nach der Capture-Recapture-Methode abgeschätzt werden. Nach dieser Methode lag die geschätzte Zahl für Hi-Fälle bei 80 Fällen (Vollständigkeit der Erhebung in beiden Systemen: 76%). Im Vergleich zum Vorjahr 1999 (n = 53 Fälle; Capture-Recapture-Schätzer) sind invasive Hi-Fälle bei Kindern in Deutschland also häufiger geworden.

Im Jahr 2000 traten 69% der Fälle bei Kindern unter 5 Jahren und 40% bei Kindern unter einem Jahr

auf. Mit 58% war der Anteil der Jungen etwas höher als der der Mädchen. Die am häufigsten berichtete Krankheit war mit 49% die Meningitis (n=29), gefolgt von Bakteriämie ohne bekanntem Fokus (n=18; 30%). Die restlichen Kinder hatten invasive Infektionen, die aus anderen Foci hervorgegangen waren (Epiglottitis (n=6), bakterielle Pneumonie (n=3), sonstige Foci (n=13)).

Insgesamt erfolgte bei 79% der Fälle (n=49) eine Typisierung: 24 Fälle waren Typ b, d.h. 49% der typisierten Fälle, und 25 Fälle, d.h. 51% der typisierten Fälle, waren definitiv nicht-Typ b. Wiederum konnte eine Typisierung bei der Mehrzahl der Fälle erreicht werden. Die Qualität der Erfassung konnte somit auf hohem Niveau gehalten werden. Vielen Dank an Sie als Einsender!

Die Zahl der Typ b-Fälle ist in etwa konstant geblieben: 28 im Jahr 1998, 13 im Jahr 1999 und 24 im Jahr 2000. Unter den Fällen mit gesicherter Typ b-Infektion waren wiederum die meisten nicht geimpft (n=13), wobei lediglich zwei Kinder definitiv zu jung für die erste Impfung waren (0 und 1 Monate alt). Zu vier Kindern blieb der Impfstatus unklar.

Von den sieben geimpften Kindern hätten vier zum Zeitpunkt der Erkrankung bereits weitere Impfdosen erhalten haben können. Dies unterstreicht zum wiederholten Male die Wichtigkeit einer zeitgerechten Hib-Impfung. Drei Kinder waren zum Zeitpunkt der Erkrankung zeitgerecht geimpft. Bei zwei dieser Kinder wurde explizit „keine Grundkrankheit“ angegeben, bei einem weiteren Kind war dies unklar. Aus diesen 3 Fällen kann jedoch noch kein Hinweis auf eine möglicherweise unzureichende Wirksamkeit der Kombinationsimpfstoffe abgeleitet werden. Eine weitere Beobachtung der Epidemiologie der systemischen Hib-Infektionen in Deutschland scheint aber sinnvoll.

Von besonderem Interesse ist die Fallzahl der invasiven Hi-Infektionen, die nicht durch den Kapseltyp b hervorgerufen werden: die absolute Anzahl der nicht-Typ b-Fälle hat seit 1998 kontinuierlich zugenommen, von 10 über 16 auf 25 Fälle im Jahr 2000. Auch hier werden die Daten der nächsten Jahre zeigen, ob dies ein potentiell bedrohlicher Trend ist oder nicht.

Insgesamt unterstreichen diese Daten die Notwendigkeit der Fortsetzung der Erfassung systemischer *Haemophilus influenzae*-Infektionen in ESPED. Wir bieten auch weiterhin eine kostenfreie Kapseltypisierung von *H. influenzae*-Stämmen an, sofern diese aus einem normalerweise sterilen Körpergewebe isoliert wurden. Bitte informieren Sie ggf. Ihr mikrobiologisches Labor über diesen kostenlosen Service. Beachten Sie dabei auch, dass die Isolate ab sofort nicht mehr nach Kiel, sondern nach Mainz versandt werden an: Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Nationales Konsiliarlabor für *Haemophilus influenzae*, Pädiatrische Infektiologie, Langenbeckstraße 1, D-55101 Mainz. Tel. Anfragen ggf. unter 06131/17-5033, Fax 06131/17-5662.

Studienleiter:

Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Zentrum für Präventive Pädiatrie, Pediatric Infectious Diseases, Johannes-Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, D-55101 Mainz.

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

Organoazidopathien/ Fettsäureoxidationsstörungen (1.1.1999-31.12.2000)

In den beiden Jahren der Erhebung epidemiologischer Daten zu Organoazidopathien / Fettsäureoxidationsstörungen erfolgten insgesamt 144 Meldungen. Nach Abzug von 27 Meldungen, die sich auf asymptomatische Kinder bezogen, welche im erweiterten Neonatalscreening diagnostiziert wurden, 62 Fehlmeldungen anderer Art (gemeldete Stoffwechselerkrankung nicht zu den Zielkrankheiten gehörend, falscher Zeitrahmen, Doppelmeldungen, ursprünglicher Verdacht hatte sich nicht bestätigt) und 8 (noch) fehlender Rückantworten konnten wir 47 Klinikfragebögen auswerten.

Parallel zum Klinik-ESPED wurde ein Erfassungssystem über die deutschen Stoffwechsellaboratorien etabliert. Darüber wurden 1999-2000 insgesamt 175 neu diagnostizierte Patienten gemeldet. Nach Abzug der Fehlmeldungen verblieben noch 88 auswertbare Labormeldungen. Nach Zusammenführen der Ergebnisse der Klinikmeldungen mit den Meldungen der Stoffwechsellaboratorien kann von einer Gesamtzahl von insgesamt 118 symptomatischen Patienten mit einer Organoazidopathie / Fettsäureoxidationsstörung ausgegangen werden (call- und recall-Berechnung). Bezogen auf die Grundmenge der noch nicht durch das erweiterte Neugeborenen-Screening (ohne Bayern, Baden-Württemberg, und teilweise Niedersachsen) untersuchten Neugeborenen in Deutschland (n \approx 900.000 Geburten in 1999/2000) ergibt sich für die symptomatischen Organoazidopathien / Fettsäureoxidationsstörungen eine Inzidenz von 1 auf 7.600 Neugeborene über den Zeitraum von 2 Jahren.

Tabelle 3

Vorläufige Fallzahlen 1999 / 2000 (Stand Mai 2001)

| Erkrankung | Anzahl insgesamt | davon in den Kliniken gemeldet |
|---|------------------|--------------------------------|
| MSUD | 3 | 1 |
| Isovalerianazidämie | 5 | 3 |
| 3-Methylcrotonylglyzinurie | 4 | 0 |
| Propionazidämie | 6 | 5 |
| Methylmalonazidurie | 8 | 5 |
| 3-Methylglutaconazidurie* | 2 | 0 |
| Glutarazidurie Typ I | 5 | 1 |
| Fumarazidurie* | 1 | 0 |
| Mevalonazidurie* | 1 | 0 |
| Malonazidurie* | 2 | 0 |
| 2-OH-Glutarazidurie | 5 | 2 |
| 4-OH-Butyrazidurie* | 2 | 1 |
| M.Canavan* | 4 | 1 |
| Carnitin-Transporter-Defekt | 2 | 1 |
| CPT-2-Mangel | 3 | 0 |
| VLCAD | 4 | 2 |
| LCHAD | 5 | 3 |
| MCAD | 32 | 14 |
| Noch ungeklärter Fettsäureoxidationsdefekt | 4 | 3 |
| Unklar, neue? Erkrankung* | 5 | 5 |
| Summe | 101 | 47 |
| Davon im erweiterten Neonatalscreening potentiell erkennbar | 85 | 40 |

* kennzeichnen im erweiterten Neonatal-Screening nicht diagnostizierbare Erkrankungen.

Angaben über Art und Zeitpunkt der zur Diagnose führenden Symptomatik liegen nur für die primär aus den Kinderkliniken gemeldeten 47 Fälle vor: Es wurden im Alter 0-<1 Monat 20 Patienten, 1-<6 Monate 10 Patienten, 6-<12 Monate 8 Patienten, 18-<24 Monate 4 Patienten und 4 Jahre und älter 5 Patienten symptomatisch. Davon wurde in 17 Fällen (36,1%) eine akute Stoffwechsellentgleisung im Rahmen einer Gastroenteritis, fieberhaften Infekts oder unbekannter Ursache beschrieben. 5 weitere Patienten waren direkt postpartal akut erkrankt. Im Rahmen der akuten Entgleisung verstarben 5 dieser 22 Patienten! (2mal LCHAD, VLCAD, MCAD, IVA). Von weiteren 4 Todesfällen wurde über Labormeldungen berichtet (2xMCAD, davon 1x Entgleisung unmittelbar nach einer Routine-Op; LCHAD; GA II). Weitere 14 Patienten (29,7%) wurden durch Trinkschwäche, Gedeihstörung, muskuläre Hypotonie, Apathie auffällig. In dieser Gruppe ist kein tödlicher Verlauf beschrieben worden, alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Fragebogenerstellung in einem klinisch besseren Zustand, eine Beurteilung der längerfristigen Morbidität ist zur Zeit noch nicht möglich. 7 Patienten sind im Rahmen der Abklärung einer Entwicklungsverzögerung diagnostiziert worden. 4 Patienten fielen im Rahmen von Familienuntersuchungen bei erkranktem Geschwister auf (alle z.Zt. symptomfrei).

Die Zeit zwischen Beginn der Symptomatik und Stellung der Verdachtsdiagnose war <1 Woche in 27 Fällen (57%) zwischen 1 Woche und 1 Monat in 8 Fällen (17%), länger als 1 Monat in 6 Fällen und >2 Jahre in 6 Fällen (jeweils Patienten mit langer Anamnese einer Entwicklungsverzögerung zur Abklärung der Ursache). In 4 Fällen wurde erst postmortal die endgültige Diagnose gestellt.

Zusammenfassend zeigt sich eine rasche Diagnosestellung nach Symptombeginn bei akuter und chronischer progredienter Symptomatik. Jedoch zeigt sich trotz der schnellen Verdachtsdiagnose die erhebliche Gefährdung der betroffenen Patienten im Rahmen akuter Entgleisungen, welche in 9 Fällen primär tödlich verliefen (allesamt Erkrankungen, welche im erweiterten Neonatalscreening auffallen!). Die Daten belegen eindrücklich die Häufigkeit und das Ausmaß der Morbidität und Mortalität der durch ein flächendeckendes erweitertes Neonatalscreening frühzeitig erkennbaren Erkrankungen. Hier wird das Neonatalscreening in Zukunft sicherlich einen wichtigen Beitrag zur Senkung der Mortalitätsrate dieser Erkrankungen leisten, jedoch zeigt die Zahl der 5 (10,6%) direkt postpartal entgleisten Patienten, daß auch in Zukunft schwere Verläufe nicht in jedem Fall vermeidbar sein werden.

Studienleiter:

Prof. Dr. G.F. Hoffmann, Frau Dr. Klose, Kompetenzzentrum für Stoffwechseldiagnostik, Universitätskinderklinik, Im Neuenheimer Feld 150, D-69120 Heidelberg

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

Vitamin K-Mangelblutungen

(1.1.2000-31.12.2000)

Für das Jahr 2000 wurden 30 Fälle von Vitamin K-Mangelblutungen gemeldet, wobei bereits im Vorfeld der Rücksendung des Erhebungsbogen 2 Meldungen davon als Doppelmeldung und 2 als Falschmeldung identifiziert wurden. 26 Meldungen konnten anhand eines Erhebungsbogens überprüft werden. 10 Meldungen betrafen Blutungen in der ersten Lebenswoche, von denen 3 als gesicherte Vitamin K-Mangelblutung anzusehen waren. 16 Meldungen betrafen Blutungen nach der ersten Lebens-

woche.

3 dieser Meldungen betrafen Fälle, die anhand des Erhebungsbogens als nicht gesicherte Vitamin K-Mangelblutungen eingestuft werden mußten, und 2 Kinder waren bei Blutung älter als 3 Monate. Ein Kind mit einer gesicherten späten Vitamin K-Mangelblutung wurde nicht gemäß seiner Erkrankung behandelt (bekannte Cholestase).

10 gesicherte späte Vitamin K-Mangelblutungen zwischen der 2. und 12. Lebenswoche wurden gemeldet. 6 der 10 Fälle mit späten Vitamin K-Mangelblutungen hatten eine orale Vitamin K-Prophylaxe entsprechend den Empfehlungen erhalten. Zwei Kinder hatten die alte Cremophor-Präparation erhalten, 3 Kinder bekamen 2 bzw. 3 Dosen der neuen Mischmizellen-Präparation. Nur ein Kind erhielt das Präparat Kanavit. Bei 9 der 10 Kinder mit später Vitamin K-Mangelblutung bestanden Störungen des Gallenflusses in Form einer Cholestase. Alle 10 Kinder waren gestillt. Die Blutungen traten in 6 von 10 Fällen als cerebrale Blutungen auf, bei zwei Kindern fanden sie sich im Gastrointestinaltrakt, bei einem Kind kam es nach einer Blutentnahme an der Einstichstelle zu Nachblutungen und eins der Kinder hatte Nasenbluten.

Die Rate der späten Vitamin K-Mangelblutungen war im Jahr 2000 etwas höher als in den Vorjahren. Dies ist aber wahrscheinlich als Ausdruck der statistischen Streuung anzusehen. Bemerkenswert war der hohe Anteil von Fällen, die die Mischmizellen-Präparation erhalten hatten. Dies korrespondiert in etwa mit der Häufigkeit des Einsatzes der Mischmizellen-Präparation. Somit ergeben diese Daten keinen Anhalt für eine Überlegenheit der Mischmizellen-Präparation gegenüber den anderen in Deutschland zur Vitamin K-Prophylaxe verwendeten Präparationen.

Tabelle 4

Zuordnung der Meldungen vermuteter Vitamin K-Mangelblutungen

| Zuordnung der überprüfbaren Meldungen | Anzahl [n] | | | | | | |
|--|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 |
| Keine Blutung | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Blutung in der ersten Lebenswoche | 9 | 9 | 10 | 12 | 5 | 11 | 10 |
| • Keine gesicherte Vitamin K-Mangelblutung | 6 | 8 | 10 | 11 | 5 | 11 | 7 |
| • Gesicherte Vitamin K-Mangelblutung | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| Blutung nach erster Lebenswoche | 33 | 11 | 9 | 9 | 10 | 10 | 16 |
| • Keine gesicherte Vitamin K-Mangelblutung | 12 | 1 | 4 | 1* | 2* | 3** | 3 |
| • Kind nicht entsprechend seiner Erkrankung behandelt | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| • Vitamin K-Mangelblutung nach 12. Woche | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| • späte Vitamin K-Mangelblutung (8. Lebenstag bis vollendete 12. Lebenswoche) | 13 | 7 | 4 | 7 | 5 | 7 | 10 |

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

** Bei einem dieser gemeldeten Fällen fehlen Daten, keine eindeutige Zuordnung möglich

Tabelle 5

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

| Empfehlung | | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 |
|------------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| | | 3x1 mg | 3x2 mg | 3x2mg |
| Ja | Alte Präparation | 8 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 2 |

| | | | | | | | | |
|------|-----------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| | MM-Präparation | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| | Beide | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | Kanavit | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Nein | • zu wenig Dosen | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | • keine Prophylaxe | 3 | 2 | 0 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| | • nichts dokumentiert | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |

Studienleiter:

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

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

**Fokal-segmentale Glomerulosklerose/steroid-resistentes nephrotisches Syndrom (FSGS)
(1.1.2000-31.12.2000)**

Aus den ersten 15 Monaten der Umfrage liegen uns bislang 32 auswertbare Rückmeldungen von 58 Meldungen vor. Darunter befindet sich eine Doppelmeldung sowie 11 Fälle, in denen die Nierenbiopsie eine andere Diagnose bestätigte (z.B. Purpura-Schönlein-Henoch-Nephritis, membranöse Glomerulonephritis u.a.).

In insgesamt 7 Fällen wurde die Verdachtsdiagnose Fokal-segmentale Glomerulosklerose histologisch bestätigt, in 13 weiteren Fällen ist bei steroid-resistentem nephrotischen Syndrom eine Biopsie bislang nicht erfolgt oder der Befund liegt noch nicht vor.

Bei den gesicherten Fällen mit FSGS handelt es sich um 5 Knaben und 2 Mädchen im Alter von 1 bis 15 2/12 Jahren (im Mittel: 7 Jahre). Bei 4 dieser Patienten wurde eine Therapie mit Cyclosporin A begonnen, 3 davon wurden zusätzlich mit einem ACE-Hemmer behandelt. Eine Patientin erhielt Cyclophosphamid und einen ACE-Hemmer, ein Patient mit einer angeborenen Form der FSGS und Niereninsuffizienz wurde nur mit einem ACE-Hemmer behandelt. Ein Hypertonus erforderte bei allen 7 Fällen eine medikamentöse Therapie.

Trotz noch vieler ausstehender Befunde bestätigt sich, daß die FSGS eine sehr seltene Erkrankung des Kindesalters ist und sich Studien zur Therapieoptimierung nur durch langfristige multinationale Studien verwirklichen lassen.

Es ist geplant, durch weitere Abfragen den Verlauf der Erkrankung nach Diagnosestellung zu evaluieren.

Studienleiter:

Prof. Dr. P.F. Hoyer, Dr. U. Vester, Universitäts-Kinderklinik Essen, Pädiatrische Nephrologie, Hufelandstr. 55, D-45122 Essen

Invasive Infektionen durch Streptococcus Pneumoniae (Pneumokokken)

(1.1.2000 – 31.12.2000)

Im Jahr 2000 wurden 221 Fälle von systemischen Pneumokokken-Erkrankungen aus den Kinderkliniken gemeldet. 219 (99,1%) dieser Meldungen konnten anhand der zurückgeschickten Fragebögen oder Informationen der Klinik überprüft werden, wobei sich 2 Fälle als Doppelmeldungen und 10 als Fehlmeldungen herausstellten. Insgesamt konnten somit 207 Fälle (94,5%), für die ein informativer Fragebogen vorlag und die der Falldefinition entsprachen, zur Auswertung herangezogen werden.

Tabelle 6

Pneumokokken-Infektionen im Jahre 2000

| Art der Erkrankung | n | % |
|---|-----|------|
| Meningitis | 120 | 58,0 |
| Septikämie | 81 | 39,1 |
| • Ohne Focus | 39 | 48,1 |
| • Mit Focus Pneumonie | 32 | 39,5 |
| • Mit anderem Focus | 10 | 12,3 |
| Pleuro-Pneumonie (mit Erregernachweis in Pleurapunktat) | 3 | 1,4 |
| Andere fokale Erkrankung mit Erregernachweis | 3* | 1,4 |

* Ein Kind mit Osteomyelitis, 2 Kinder mit Peritonitis

13 Kinder (6,3%) starben an ihrer Pneumokokkenerkrankung und 24 Kinder (11,6%) hatten zur Zeit der Meldung noch Residuen. Bei 40 Kindern (19,3%) war dies zum Zeitpunkt der Meldung noch unklar, da noch Befunde fehlten oder die Kinder verlegt wurden. Die häufigsten Schädigungen betrafen das zerebrale Nervensystem (n=14). Das Gehör war bei 5 Kindern betroffen, und bei weiteren 5 Kindern lagen mehrere Defekte vor. Ein Junge starb am plötzlichen Kindstod, wobei kein Zusammenhang mit einer vorausgegangenen ausgeheilten Meningitis erkennbar war.

Wie in den Vorjahren lag der Anteil der Pneumokokken-Meningitiden an allen aus den Kliniken gemeldeten Pneumokokken-Erkrankungen bei knapp 60%.

Auffallend war in dem beschriebenen Beobachtungszeitraum das Auftreten einer Meningitis, bei der im Liquor Pneumokokken- und Haemophilus influenzae-Erreger gleichzeitig nachgewiesen wurden. Ebenfalls fiel ein Fall mit einem gesicherten Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom auf. Bei einem weiteren Fall wurde dieses Syndrom aufgrund der Symptomatik vermutet. Schon in den Jahren 1997 und 1998 wurde das Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom bereits einmal berichtet.

Diese Daten dokumentieren eine konstant hohe Rate an systemischen Pneumokokken-Infektionen in Deutschland, insbesondere Meningitiden. Die erhebliche Rate an Todesfällen und bleibenden Behinderungen unterstreicht die klinische Relevanz dieser Erkrankungen. Diese Basisdaten werden es erlauben, die Wirksamkeit der Pneumokokken-Konjugatvaccine, die in diesem Jahr zugelassen wurde, zu beurteilen.

Studienleiter:

Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Zentrum für Präventive Pädiatrie, Pediatric Infectious Diseases, Johannes-Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, D-55101 Mainz

Pertussis-Komplikationen bei Kindern und Jugendlichen (1.1.1997-31.12.2000)

Im Jahre 2000 wurden 56 Pertussisfälle mit definierten Komplikationen (Pneumonie, Apnoe, Krampfanfälle, Enzephalopathie und Tod) an ESPED gemeldet. Nach Ausschluß von 4 Fällen, bei denen der Klinikfragebogen noch nicht vorlag, standen 52 Meldungen für die weitere Auswertung zur Verfügung. Wie in den vergangenen Jahren setzte sich der Abwärtstrend der an ESPED gemeldeten Pertussisfälle mit definierten Komplikationen auch im Jahre 2000 fort. Dieser Trend könnte unter Berücksichtigung der Meldungen seit 1995 nach wie vor noch durch den epidemischen Zyklus der Erkrankung zu erklären sein, so dass in den kommenden Jahren ein Wiederanstieg möglich wäre (Abb. 4)³. Die häufigsten gemeldeten Komplikationen waren Apnoen (34 Fälle) und Pneumonien (31 Fälle). Krampfanfälle traten bei 2 Kindern auf. Enzephalopathien und Todesfälle durch Pertussis wurden im Jahr 2000 nicht verzeichnet. Etwa 80% der Fälle waren jünger als 6 Monate.

26 der Fälle (50%) hätten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mindestens einmal geimpft sein können. Für 15 der Kinder im impffähigen Alter lagen Angaben der Eltern zum Impfstatus vor. Nur eins der Kinder war demnach einmal geimpft, die übrigen Kinder hatten noch keine Pertussis-Impfung erhalten. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme hätte bei 7 dieser Kinder die Grundimmunisierung abgeschlossen sein können.

Ein Ziel dieser Studie war die Abschätzung der Wirksamkeit der heute gebräuchlichen Impfstoffe in Bezug auf stationär behandlungspflichtige Pertussis-Erkrankungen. Zur Bestimmung der Effektivität von azellulärem Impfstoff außerhalb kontrollierter Studienbedingungen wurde die Durchimpfungsrate in der Bevölkerung für Kinder, die im Zeitraum Juli 1996 bis Ende 1999 geboren wurden, mit Hilfe eines Telefonsurveys geschätzt. Für Kindern zwischen 4 und 36 Monaten ergab die Analyse nach der Screening-Methode eine Effektivität einer abgeschlossenen Grundimmunisierung von 99,8% [95%-CI: 98,6% - 100%]. Bereits nach der ersten Impfung zeigte sich ein signifikanter Schutzeffekt von 77,1% [95%-CI: 49,8% - 89,5%], der nach der zweiten Impfung auf 93,6% [95%-CI: 86,0% - 98,0%] zunahm. Die Zufallsstichprobe aus der Bevölkerung zeigte dabei im Alter von 12 Monaten zwar eine hohe Durchimpfungsrate mit über 80% abgeschlossenen Grundimmunisierungen, jedoch einen hohen Anteil nicht zeitgerechter Immunisierungen. So hatten im Alter von 6 Monaten erst 34% der Kinder die Grundimmunisierung abgeschlossen. Besonders junge Säuglinge sind jedoch von ernststen Pertussisverläufen und damit verbundenen Hospitalisierungen bedroht, wie auch der konstant hohe Anteil junger Säuglinge unter den stationären Fällen zeigt. Da bereits eine partielle Immunisierung einen deutlichen Schutzeffekt gegenüber diesen Verläufen zeigt, müssen vermehrte Anstrengungen unternommen werden, die Pertussis-Grundimmunisierung noch zeitgerechter zu beginnen und auch abzuschließen.

Studienleiter:

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

Intersexualität und schwere Genitalfehlbildungen (1.9.2000-31.3.2001)

Die epidemiologische Erhebung zu Intersexualität und schweren Genitalfehlbildungen im Neugeborenenalter erfolgt, da wegen der Heterogenität des Krankheitsbildes und der vielfältigen Versorgungsstrukturen unzureichende Daten über die Inzidenz und Prävalenz dieser Störung vorliegen. Bessere Informationen über Auftreten, diagnostische Zuordnung und Geschlechtszuweisung können helfen, den Versorgungsbedarf zu ermitteln und sind eine Voraussetzung zur Entwicklung von Qualitätsstandards in der Versorgung.

Die Studie schließt Neugeborene (<4 Wochen) ein, die wegen Intersexualität in einer Kinderklinik gesehen wurden. Hierzu gehören:

- ◆ alle Neugeborene mit uneindeutigem Phänotyp der äußeren Geschlechtsmerkmale, der eine primäre Geschlechtszuweisung erschwert und
- ◆ Neugeborene mit eindeutigem Phänotyp bei abweichendem Genotyp (z.B. nach pränataler Diagnostik)

Seit September letzten Jahres haben wir 38 Meldungen bekommen, davon zwei Fehlmeldungen (nicht zutreffende Einschlusskriterien) und zwei doppelte Meldungen. Durchschnittlich waren das bis jetzt pro Monat etwa 5 Fallmeldungen. Von diesen haben wir bisher 29 Fragebögen von den behandelnden Zentren zurückerhalten. Es handelte sich um 9 Neugeborene mit weiblichem, 16 mit männlichem Karyotyp und 4 Kinder mit „anderem“ Karyotyp. Bei den meisten, aber nicht allen Kindern war eine primäre Geschlechtszuweisung entsprechend dem chromosomalen Geschlecht erfolgt. Bei den XY-Kindern waren vier dem weiblichen Geschlecht zugewiesen, da die äußeren Geschlechtsmerkmale überwiegend weiblich waren, während keines der vier XX-Kinder trotz nahezu vollständiger Virilisierung dem männlichen Geschlecht zugewiesen worden waren. Assoziierte Fehlbildungen waren überraschend häufig und wurden bei 16 der 29 Kinder gefunden. Aufgrund der wenigen Fallzahlen ist eine genaue Auswertung noch nicht sinnvoll. Im weiteren ist geplant, die behandelnden Zentren sechs Monate nach der ersten Meldung nochmals zur endgültigen Diagnose und zu eventuellen Änderungen der Geschlechtszuweisung sowie ersten Behandlungsschritten zu befragen.

Es sollen mindestens 100 Fälle dokumentiert werden, d.h. eine Fortsetzung der Befragung für ein zweites Jahr erscheint bereits jetzt sinnvoll. Die Rückmelderate war bisher 100%, d.h. die Bereitschaft, einmal gemeldete Fälle auf unserem Fragebogen zu dokumentieren war sehr groß. Insgesamt ist von einem erfreulichen Start und guter Akzeptanz der Umfrage zu berichten.

Studienleiter:

Frau Priv.-Doz. Dr. U. Thyen, Universitäts-Kinderklinik Lübeck, Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Vergiftungen durch Lampenöle

(1.3.2000-28.2.2001)

Im ersten Studienjahr wurden insgesamt 166 Fälle von Lampenölingestionen von den teilnehmenden Kinderkliniken gemeldet. Speziell in der Anfangsphase der Studie und auch in 2001 traten Verzögerungen (ca. 4-8 Wochen) im Rücklauf der Fragebögen auf. Die Rücklaufquote konnte mit zusätzlichen Rundschreiben mit direktem Informationsmaterial für die beteiligten Abteilungen (weitere Fragebögen, Poster mit den wichtigsten Studienzielen, Broschüren) deutlich verbessert werden (Klinikfragebogen 60%, Elternfragebogen 32%, Epikrisen 39%). Die erste Jahresauswertung basiert auf der Grundlage von insgesamt 99 Klinik-, 53 Elternfragebögen und 64 Epikrisen mit z.T. guter/sehr guter Datenlage (vollständig ausgefüllte Fragebögen, z.T. mit Etikettenkopien und handschriftlichen Angaben zum Produkt, Zeichnungen der Öllampen usw.) Die Ergebnisse der verschiedenen Lampenölrezepturen vs. Entstehen von Pneumonien zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7

Lampenölrezepturen vs. Entstehen von Pneumonien bei Kleinkindern*

| Lampenölrezeptur | Fälle, gesamt | Pneumonie | Keine Pneumonie |
|--|---------------|-----------|-----------------|
| Petroleumdestillat-/Paraffin-haltige Rezepturen (<u>gesichert</u>) | 49 | 24 | 25 |
| Petroleumdestillat-/Paraffin-haltige Rezepturen (<u>vermutet</u>) | 9 | 4 | 5 |
| Ersatzstoffe (z.B. Biodiesel) Rezeptur (bisher) nicht geklärt | 3 | 0 | 3 |
| Summe | 38 | 14 | 24 |
| Summe | 99 | 42 | 57 |

* auf der Basis von insgesamt 99 Klinik-, 53 Elternfragebögen und 64 Epikrisen

Pneumonien traten nur bei Ingestionen mit den gefährlichen Petroleumdestillat-/Paraffin-haltigen Lampenölen auf. Bei den Ersatzstoffen wurde kein Fall einer Pneumonie dokumentiert. Trotz intensiver Recherchen konnte die Rezeptur aber nur in 52 Fällen (31 %) eindeutig gesichert werden, wobei es sich überwiegend um Petroleumdestillat-/Paraffin-haltige Produkte handelte (49 Fälle). Für das erste Jahr gibt es 38 Fälle mit insgesamt 14 Pneumonien, bei denen die Rezepturen bisher noch nicht eindeutig geklärt werden konnten. Bei einem Großteil der Fälle, speziell wenn Pneumonien auftraten, wird es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um Petroleumdestillat-/Paraffin-haltige Rezepturen handeln. Dies kann aber zum jetzigen Zeitpunkt nicht belegt werden.

In 95 Fällen (57%) lagen eindeutige Angaben vor, woraus die Kinder getrunken hatten. In 53 Fällen war es die Öllampe direkt und in 36 Fällen der Nachfüllbehälter. Genaue Angaben zur Farbe der Lampenöle wurden nur in 20% der Fälle gemacht. Nach den bisherigen Studiendaten werden klare Lampenöle sogar häufiger als die blauen, roten, gelben und grünen Lampenöle getrunken.

Zusammenfassung:

- Die ESPED-Studie ermöglicht erstmalig eine prospektive rezepturabhängige Erfassung von lampenölbedingten Pneumonien in Deutschland.
- Eine Abschätzung der Dunkelziffer von Lampenölungestungen im Jahr 2000 zeigt, dass dem BgVV etwa 80% der Fälle bisher nicht mitgeteilt wurden.
- Auch wenn dem BgVV nur 3 Fälle mit Ersatzstoffen im Rahmen der Studie mitgeteilt wurden,

gibt die Auswertung Hinweise, dass die Ersatzstoffe eine niedrigere Aspirationsinzidenz haben könnten. Da in 2001 die „alten Lampenöle“ nach dem EU-Verbot (1.7.2000) weiterhin sukzessive in den Haushalten durch die Ersatzstoffe ersetzt werden, wird das zweite Studienjahr sicher zu einer Klärung beitragen, ob die Ersatzstoffe zu einer Risikoverminderung führen.

Studienleiter:

Dr. A. Hahn, Zentrale Erfassungsstelle für Vergiftungen, gefährliche Stoffe und Zubereitungen, Umweltmedizin, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Thielallee 88-92, D-14195 Berlin

**Sinusvenenthrombosen im Kindesalter
(1.10.1999-31.12.2000)**

Während des 15-monatigen Untersuchungszeitraums wurden 56 Kinder nach einer symptomatischen Sinusvenenthrombose gemeldet. Das mediane Alter der Kinder lag bei 9 Jahren (Neugeborene - < 18 Jahre: 55% männlich). Neben der Erfassung der klinischen Daten (Alter, Geschlecht, initiale Symptomatik, Lokalisation, begleitende Grunderkrankungen) wurden folgende hämostaseologischen Parameter untersucht: Faktor V G1691A Mutation, Prothrombin G20210A Mutation, Methylentetrahydrofolat Reduktase C677T Genotyp, Protein C, Protein S, Antithrombin und Lipoprotein (a). Zusätzlich wurden Antikardiolipin-, IgM- und IgG-Antikörper mit erfasst.

Klinische Leitsymptome wurden mit Kopfschmerzen, Erbrechen, Krampfanfälle, Coma und Hemiparese gemeldet. Als Lokalisationen wurden der Sinus sagittalis superior (n=43), der Sinus transversus (n=8), der Sinus sagittalis inferior (n=2), die inneren Hirnvenen (n=2) und einmal eine Thrombose der Arteria centralis retinae angegeben.

Aus der Tabelle gehen die prothrombotischen Risikofaktoren im Vergleich zu 168 alters- und geschlechts-gematchten gesunden Kontrollkindern hervor.

Tabelle 8

Vergleich prothrombotischer Risikoparameter von Fällen und Kontrollen

| Risikofaktoren | Kontrollen (n=168) | Patienten (n=56) | ORs / 95%-Konfidenzintervall | P-Wert |
|----------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------|--------|
| Lipoprotein (a) <30mg/dl | 10 / 168 | 13 / 56 | 4,8 (1,9-11,6) | 0,0006 |
| Faktor V GA | 8 / 168 | 10 / 56 | 4,3 (1,6-11,6) | 0,005 |
| Prothrombin GA | 3 / 168 | 2 / 56 | 2,0 (0,3-12,5) | 0,6 |
| Protein C-Mangel | 1 / 168 | 2 / 56 | - | 0,15* |
| Antithrombin-Mangel | 0 / 168 | 2 / 56 | - | 0,06* |
| Antikardiolipin-Antikörper | 0 / 168 | 2 / 56 | - | 0,25* |

* Fisher's exact test

Als begleitende Grunderkrankungen kindlicher Sinusvenenthrombosen wurden eine generalisierte Sepsis (n=4), Mastoiditis (n=5), die Anlage zentraler Venenkatheter (n=7), Schädel-Hirn-Trauma (n=1) beobachtet; einmal ging eine schwere Gastroenteritis der Sinusvenenthrombose unmittelbar voraus. Über die gleichzeitig mit dem Auftreten der Thrombose verabreichte Gabe von Prednison (ALL:

n=3; Lymphom: n=3; Colitis ulcerosa: n=1; Induktion der fetalen Lungenreife:n=3) wurde insgesamt 10 mal berichtet.

Die Patienten wurden in der Mehrzahl der Fälle mit niedermolekularem Heparin behandelt. Während der akuten Phase der Erkrankung verstarben drei Patienten (5,3%), ein weiterer Säugling verstarb an den Folgen der Sinusvenenthrombose 8 Monate nach dem Ereignis.

Zusammenfassend zeigen die ersten Daten dieser ESPED-Erhebung, dass neben begleitenden Grunderkrankungen und der Gabe von Prednison prothrombotische Risikofaktoren, insbesondere erhöhte Werte für Lipoprotein (a) und die heterozygote Faktor V-Mutation mit auslösend sein können für eine Erstmanifestation von venösen Thrombosen im zentralen Nervensystem.

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

**Glukose-Transporter-(GLUT1)-Defekt
(1.7.1999-31.12.2000)**

Statistik: Eingegangene Meldungen: 12, davon Diagnose bestätigt: 8

Tabelle 9

Übersicht der eingegangenen Meldungen

| ESPED- LNr. | Monat | Diagnose bestätigt | Anmerkung |
|-------------|-------|--------------------|--|
| 10279 | 07/99 | nein | Liquorlaktat erhöht, Diagnostik negativ |
| 10453 | 08/99 | ja | |
| 10533 | 09/99 | ja | |
| 10599 | 09/99 | nein | 1. LP bei pathol Zellzahl + Eiweiß nicht auswertbar 2. LP unter standard. Bedingungen regelrecht. |
| 10771 | 09/99 | ja | |
| 11049 | 12/99 | ja | |
| 11135 | 01/00 | ja | |
| 11214 | 01/00 | ja | |
| 11270 | 02/00 | nein | Rickham-Punktion; Artefakt |
| 11597 | 01/00 | ja | |
| 12664 | 11/00 | fraglich | Diagnostik ausstehend |
| 12841 | 12/00 | ja | |

Insgesamt wurden 12 Fälle von unerklärt niedrigem Liquorzucker (Hypoglykorrhachie) im Kindesalter gemeldet. In 8 Fällen konnte durch weitergehende Diagnostik der Glukosetransporter(GLUT1)-Defekt bestätigt werden.

In zwei Fällen wurde eine weitergehende Diagnostik durchgeführt:

1. Es bestand Hypoglykorrhachie und Laktaterhöhung im Liquor – weitere Diagnostik auf GLUT1-Defekt waren negativ.
2. In einem Fall ist aufgrund ausstehender Daten eine eindeutige Zuordnung noch nicht möglich. Der

Patient zeigte eine Hypoglykorrhachie mit entsprechender Klinik, jedoch eine unauffällige Glukoseaufnahme in Erythrozyten – die Ergebnisse der Molekulargenetik stehen noch aus.

In zwei Fällen wurde aus folgenden Gründen auf weitergehende Diagnostik verzichtet:

1. Bei einem Säugling mit Hirnfehlbildung und externer Liquordrainage wurde ein extrem niedriger Liquorzucker bei Punktion eines Rickham-Reservoirs nachgewiesen – diese Beobachtung wurde uns wiederholt durch nicht gemeldete Einzelfallberichte bestätigt und stellt vermutlich ein Artefakt aufgrund lokaler Liquorzirkulationsstörungen in Shuntsystemen dar.
2. Im zweiten Fall war die Lumbalpunktion blutig und nicht nüchtern durchgeführt. Kontrollpunktionen konnten die Hypoglykorrhachie nicht bestätigen.

Die als GLUT1-Defekt bestätigten Patienten belegen deutlich das Vorkommen dieser behandelbaren Epilepsie – innerhalb von 2 Jahren wurden in Deutschland alleine 20 Patienten diagnostiziert; weltweit sind seit 1991 derzeit ca. 60 Patienten bekannt. Alle Patienten konnten erfolgreich mit einer ketogenen Diät therapiert werden.

Die nicht bestätigten Fälle verdeutlichen die Bedeutung einer standardisierten Lumbalpunktion als Voraussetzung für weitergehende Diagnostik: die Hypoglykorrhachie definiert sich nicht als absoluter Wert sondern aus dem Quotienten aus Liquor-/Blutzucker. Da der Blutzucker streßbedingt und postprandial wesentlich höheren Schwankungen unterliegt als der Liquorzucker, muß die Blutentnahme *vor* Lumbalpunktion und die Lumbalpunktion im Nüchternzustand (4h) erfolgen. Bei blutiger LP, erhöhter Zellzahl, Eiweiß oder Laktat im Liquor (z.B. nach Meningitis) läßt sich der Quotient ebenfalls nicht interpretieren. Dies sollte bei weiteren Meldungen berücksichtigt werden.

Studienleiter:

Prof. Dr. Th. Voit, Dr. J. Klepper, Universität Essen, Klinik für Pädiatrie, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Hufelandstr. 55, D-45122 Essen

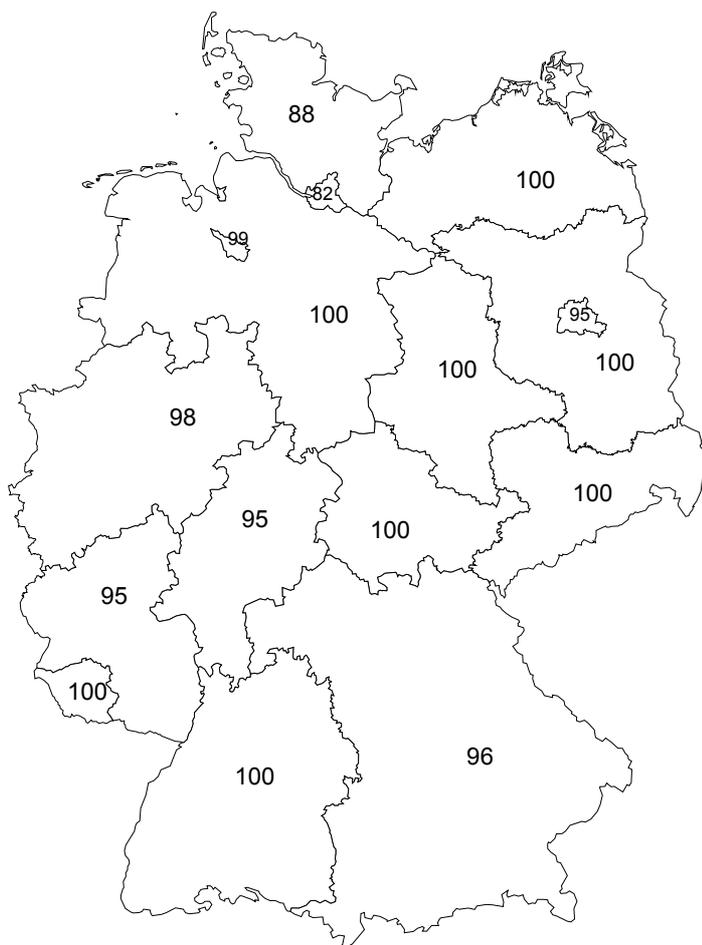


Abb. 1: Regionale Verteilung der Meldekarten-Rücksendung für 2000

Anzahl meldender Kinderkliniken

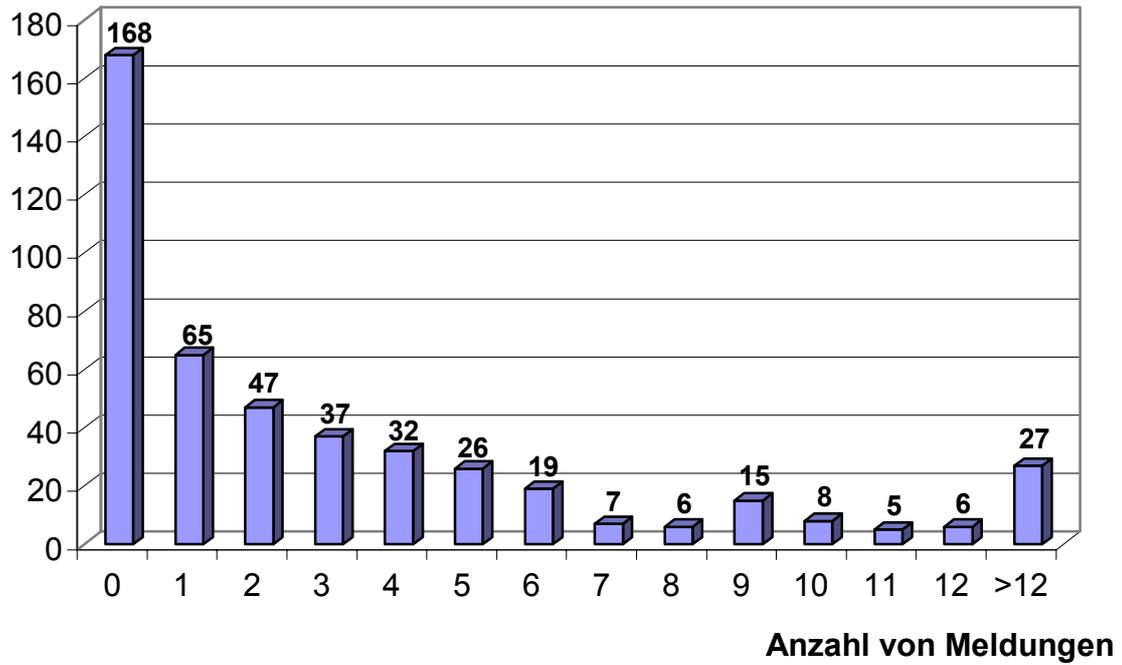


Abb. 2: Meldeaufwand im Jahr 2000

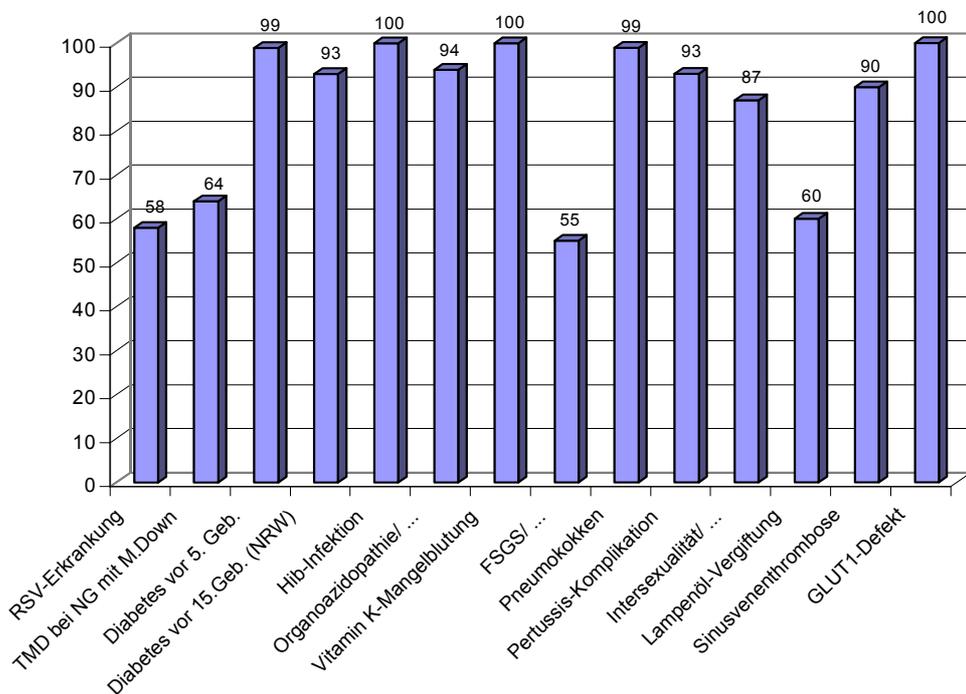


Abb. 3: Fragebogen-Rücklauf 2000

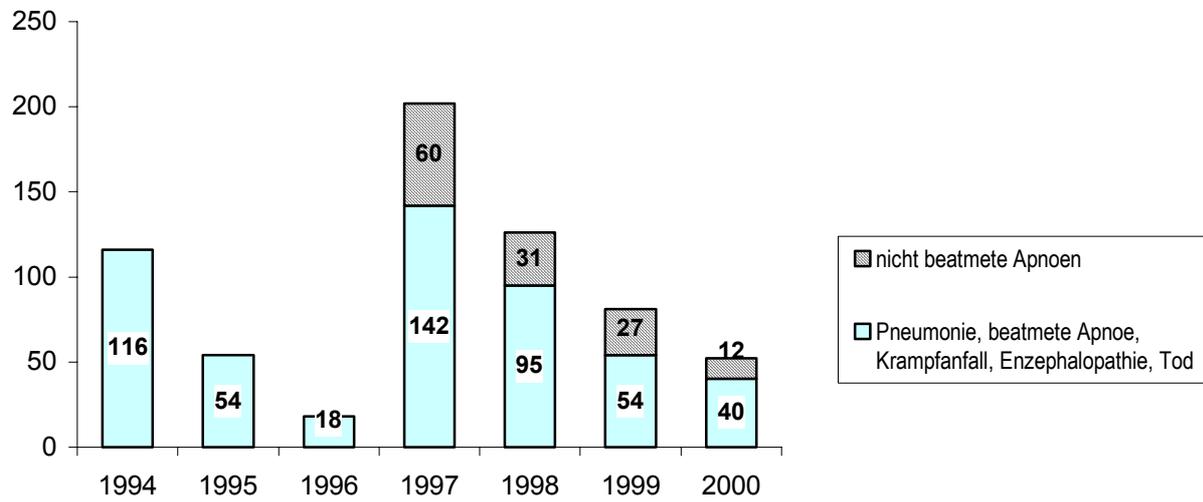


Abb. 4: Anzahl schwerer Pertussis-Komplikationen pro Jahr