



Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

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

ESPED-Jahresbericht 2014¹

F. Brevis Nuñez, F. Distelmaier, J. Gärtner,
W. Hellenbrand, A. Jakob, S. Kölker,
R. von Kries, J. Liese, T. Niehues, C-F. Poets,
J. Rosenbauer, T. Tenenbaum
im Auftrag des ESPED-Beirats²

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

² Frau Prof. Dr. U. Felderhoff-Müser (Essen, Vorsitzende), Prof. Dr. G. Giani (Düsseldorf), Prof. Dr. U. Göbel (Düsseldorf), Dr. J. Grebe (Düsseldorf), Frau Priv.-Doz. Dr. A. Queißer-Wahrendorf (Mainz), Priv.-Doz. Dr. O. Wichmann (Berlin), Prof. Dr. S. Wirth (Wuppertal)

Ganz herzlichen Dank all unseren Ansprechpartner in den Kliniken und all denen, die die Erhebungsbögen bearbeitet haben, für die gute und langjährige Zusammenarbeit. Nur durch diese gemeinschaftliche Leistung ist es wieder möglich gewesen, bei mehreren seltenen Krankheiten neue Erkenntnisse zu generieren und diese der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Die von den Studiengruppen erzielten Ergebnisse belegen diese erfolgreiche Zusammenarbeit.

Inhaltsverzeichnis

Kurzberichte der Studienleiter zu ihren Studienfragen:

Multiple Sklerose vor dem 16. Geburtstag	5
Leigh Syndrom / Leigh-like Syndrom bei unter 18-jährigen Patienten	9
Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2	12
Kawasaki-Syndrom (komplettes und inkomplettes) vor dem 18. Geburtstag	14
Hospitalisierungsbedürftige Pertussis-Erkrankungen im 1. Lebensjahr und Pertussis-Impfeffektivität	19
Vena Galeni-Malformation: Epidemiologie, Klinik und Management	23
Schwere kombinierte Immundefekte	26
Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE) bei Patienten unter 16 Jahre	29
Neu diagnostizierte Harnstoffzyklusdefekte bei Patienten unter 16 Jahre	32
Dünndarmvolvulus ohne Malrotation bei Frühgeborenen unter 1500g	35
Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren	37
Hospitalisierungsbedürftige invasive Infektionen durch multiresistente Erreger bei Kindern und Jugendlichen.....	41
<i>ESPED-Publikationen der Jahre 2014 und 2015.....</i>	<i>45</i>
<i>Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2014.....</i>	<i>47</i>

Kurzberichte der Studienleiter zu ihren Studienfragen:

Multiple Sklerose vor dem 16. Geburtstag (1.1.2014 – 31.12.2014)

Ziel der Erhebung und Methodik:

Multiple Sklerose (MS) im Kindes- und frühen Jugendalter sollte mit den 2010 zuletzt revidierten und auch auf diese Altersgruppe übertragbaren Diagnosekriterien früh, d.h. möglichst schon bei der klinischen Erstmanifestation, erkannt werden. Dies wird neben der verbesserten Verfügbarkeit von Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen insbesondere durch Vereinfachung der MRT-Kriterien ermöglicht. Aufgrund der lebenslang persistierenden, meist schubhaft beginnenden entzündlichen Demyelinisierung im zentralen Nervensystem spielt gerade der frühe Behandlungsbeginn eine wichtige Rolle, um Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung zu nehmen. Mit der ESPED-Abfrage wurden sowohl Daten zur Eigen- und Familienanamnese, zum klinischen Bild und Verlauf der MS, zur primären Diagnostik incl. Liquoranalysen und MRT als auch zur medikamentösen Schub- und Dauertherapie erfasst. Hierzu wurden neben den Kinder- und Jugendkliniken bundesweit auch neurologische Schwerpunktkliniken und –praxen angeschrieben.

Falldefinition:

Erfasst wurden alle MS-Erstdiagnosen im Jahr 2014 vor dem 16. Geburtstag. Als Diagnosekriterien lagen die revidierten McDonald-Kriterien aus 2005 [1] und 2010 [2] zugrunde, welche insbesondere die Anzahl und Symptomatik der Schübe sowie die räumliche und zeitliche Dissemination der Läsionen in der kraniellen und spinalen MRT beinhalten. Das Vorhandensein oligoklonaler Banden in Liquoranalysen stützt die Diagnose zusätzlich.

Beurteilung der Fragebögen:

- 55 nach der Falldefinition korrekte Meldungen (davon 54 aus Kinderkliniken, 1 aus der Neurologie eines Kreiskrankenhauses) für die vorliegende Auswertung
- 58 Falschmeldungen (Überschreitung der Altersgrenze (n=32), Verdachtsfälle (n=8) ohne Erfüllung der McDonald-Kriterien incl. Klinisch isoliertes Syndrom (CIS), keine MS (n=5), Doppelmeldungen (n=13))
- 21 Fragebögen wurden nach der Fallmeldung nicht zurückgeschickt oder waren nicht beurteilbar (unvollständig, meldender Arzt nicht kontaktierbar), d.h. die Rücklaufquote lag bei 84,33% (Stand: April 2015).

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Das durchschnittliche Alter bei der MS-Diagnosestellung der 55 korrekt gemeldeten Patienten lag bei 13,9 Jahren. Bei 4 Patienten (7,2%) manifestierte sich die MS bereits vor dem 10. Geburtstag, das jüngste Kind war 6,5 Jahre alt. Es wurden 35 Mäd-

chen (64%) und 20 Jungen registriert; Geschlechterverhältnis Mädchen vs. Jungen 1,8 : 1. Bei 9 Patienten wurde eine positive Familienanamnese für MS angegeben, bei zweien davon waren Verwandte ersten Grades betroffen. Zusätzliche Autoimmunerkrankungen lagen bei keinem Patienten vor.

Alle Patienten hatten in dem erfassten Zeitraum einen schubhaften Verlauf. Eine primäre oder sekundäre Progredienz wurde bei keinem der Patienten gesehen.

Der erste Schub verlief bei 33 Patienten (60%) monosymptomatisch: 13x sensorische Ausfälle, 9x Hirnstammsymptomatik (z.B. Abduzens- oder Fazialisparesen), 9x visuelle Verluste (v.a. Optikusneuritiden) und je 1x pyramidalmotorische Lähmungserscheinungen und zerebelläre Funktionsstörungen (z.B. Ataxie, Schwindel, Tremor). 22 Patienten (40%) hatten einen polysymptomatischen Beginn. Auch hier waren sensorisch-sensible Symptome am Häufigsten (n=16). Pyramidal-motorische Ausfälle lagen im Rahmen eines polysymptomatischen Beginns deutlich häufiger und bei 11 Patienten vor. Sie waren meist mit sensorischen Störungen kombiniert. Cerebelläre Symptome (10x) waren etwa gleich häufig innerhalb dieser Gruppe wie visuelle (8x) und Hirnstamm-Symptome (7x). Blase-Mastdarmstörungen und Begleitsymptome wie Kopfschmerzen, emotional-psychische Ausfälle mit kognitiven Einbußen bzw. Konzentrationsstörungen oder auch extreme Müdigkeit bis hin zur Vigilanzminderung wurden bei 4 Patienten beobachtet und waren nicht alleiniges Symptom der MS-Erstmanifestation.

Im Rahmen der Erstdiagnostik fiel bei 39 Patienten (71%) eine Pleozytose (>4 Zellen/ μ l) im Liquor auf. 7 Patienten hatten keine erhöhte Liquorzellzahl, bei 9 Patienten wurden hierzu keine Angaben bzw. Untersuchungen gemacht. Oligoklonale Banden im Liquor waren bei 50 Patienten (91%) positiv und bei nur 4 Patienten (7%) negativ, bei 2 Patienten unbekannt. Das Fehlen oligoklonaler Banden war nicht mit präpubertärer Erstmanifestation der MS korreliert.

Alle Patienten wiesen in der MRT cerebrale Läsionen auf. Die meisten Patienten (n=42, 76%) hatten bereits 5 oder mehr cerebrale Läsionen. Fast ebenso viele Patienten (n=40, 73%) wiesen in der letzten MRT-Untersuchung Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Herde auf. Hierbei wurden multiple ≥ 5 KM+ Herde bei 6 Patienten gezeigt. 10 Patienten hatten bei dieser Untersuchung keine KM+ Läsionen und bei 5 Patienten wurde auf die KM-Gabe verzichtet bzw. es wurden hierzu keine Angaben gemacht. Cerebelläre Herdbefunde fanden sich bei der Hälfte der hieraufhin beurteilten Patienten (23x ja, 24x nein, 8x unbekannt). Spinale Läsionen hatten mehr als die Hälfte aller Patienten (30x ja, 16x nein, 9x unbekannt).

Der erste Schub wurde bei 44 Patienten (80%) mit Steroiden behandelt. 8 Patienten (15%) erhielten keine medikamentöse Therapie. Bei einem Patienten erfolgte sowohl eine Steroidgabe als auch eine Plasmapherese. Bei 2 Patienten wurden keine Angaben zur Therapie des ersten Schubes gemacht.

Die Diagnose MS wurde bei 39 Patienten (71%) bereits nach dem ersten Schub gestellt. Bei 15 Patienten war dies erst nach dem zweiten Schub möglich, darunter alle 8 Patienten, die beim ersten Schub keine Behandlung erhielten. Nur bei einem Patienten wurde erst nach 3 Schüben die Diagnose MS gesichert.

Eine medikamentöse Dauertherapie wurde bei 39 Patienten (71%) bereits zum Zeitpunkt der Meldung eingeführt. Bei 26 Patienten (67% der behandelten Patienten) erfolgte diese mit beta-Interferonen. 6 Patienten (15% der behandelten Patienten) wurden primär auf Dimethylfumarat (Tecfidera®) und 5 auf Glatirameracetat (Copa-xone®) eingestellt. 2 Patienten erhielten direkt Natalizumab (Tysabri®). Bei 9 Patienten wurde bisher auf eine Therapie verzichtet, bei einer von diesen aufgrund einer bestehenden Schwangerschaft. Bei 7 Patienten waren zum Zeitpunkt der Meldung keine Angaben zur Dauertherapie vorhanden. Bei einigen der bisher nicht behandelten Patienten stand eine Vorstellung in einem MS-Zentrum zur Diagnosebestätigung und Therapieeinleitung bevor, was aus handschriftlichen Notizen hervorging.

Beurteilung und Schlussfolgerungen:

Seit Beginn der systematischen ESPED-Erhebung 2009 werden pro Jahr zwischen 40 und 62 MS-Neudiagnosen bei Patienten vor dem 16. Geburtstag aus dem Bundesgebiet gemeldet, das Geschlechterverhältnis immer zu Lasten der Mädchen. Damit liegt die Inzidenz bei ca. 0,64/100.000 Personenjahr. Der Anteil der unter 10-Jährigen liegt konstant bei ca. 5% der gemeldeten Kinder und Jugendlichen. Die jungen MS-Patienten wurden ganz überwiegend aus Kinderkliniken und nicht aus neurologischen MS-Schwerpunkteinrichtungen gemeldet, was auf eine schwerpunktmäßige Betreuung dieser Patientengruppe in Kinderkliniken schließen lässt.

Die 2010 revidierten McDonald-Kriterien erlauben bereits eine definitive Diagnose im Rahmen des klinisch ersten, auch monosymptomatischen Schubes, wenn zusätzlich die MRT-Kriterien der räumlichen und zeitlichen Dissemination erfüllt sind. Mit der ESPED-Erhebung konnte gezeigt werden, dass die Kriterien offenbar in der Praxis zunehmend Umsetzung finden: Im Jahr 2014 hatten 71% der als MS-krank erkannten Kinder und Jugendlichen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur einen Schub, in den Erhebungsjahren 2012 waren es 30%, 2013 schon 38%.

In der Regel wurde die Akutsymptomatik mit Steroiden behandelt, in Einzelfällen war zusätzlich eine Plasmapherese erforderlich. Erfahrungsgemäß berichten einige Patienten über neurologische Ausfälle mit spontaner Remission in der Vergangenheit, oft ohne Arztkontakt, so dass bei einem Teil der Patienten die Diagnose erst beim zweiten Schub gestellt wird. Der Anteil beim ersten Schub nicht behandelter Patienten hat sich von 30% aus den Vorjahren auf 15% im Jahr 2014 reduziert.

Die Indikation für eine medikamentöse „Basistherapie“ zur Schubprophylaxe, Reduktion von cerebral und spinal nachweisbarer entzündlicher Aktivität, Minimierung der Behinderungsprogredienz und des Risikos für einen späteren sekundär-progredienten Verlauf ist gerade auch bei Kindern und Jugendlichen mit der Diagnosestellung gegeben und von hoher Bedeutung. Standardtherapie sind leitliniengerecht die beta-Interferone geblieben. „Außenseiter“-Medikamente wie Immunglobuline, Azathioprin und Rituximab® fanden im letzten Jahr keine Anwendung, wohl aber das Anfang 2014 zugelassene Tecfidera® (Dimethylfumarat). Bei hochaktiven MS-Verläufen sollte frühzeitig eine „Eskalationstherapie“ eingesetzt werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit MS ist derzeit das Mittel der ersten Wahl Natalizumab (Tysabri®).

Die paraklinischen MS-typischen Befunde in MRT und Liquoranalysen sind über die Jahre unverändert bei den Patienten vorhanden. Bei Patienten ohne Nachweis insbesondere cerebraler Läsionen, Fehlen von oligoklonalen Banden im Liquor oder chronisch-progredienter neurologischer Symptomatik sollten weitere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden bzw. engmaschige Verlaufsuntersuchungen erfolgen. Unspezifische, diffuse Beschwerden wie Kopfschmerzen und nicht objektivierbare Schwindelgefühle sind nicht typisch für eine MS, insbesondere wenn keine weiteren, eindeutig neurologischen Ausfälle vorliegen. Eine spinale MRT als Basisdiagnostik ist neben einer regulären Beurteilung auch der hinteren Schädelgrube in der cerebralen MRT sinnvoll und indiziert. Hiermit könnte, wenn z.B. nur periventrikuläre und keine infratentoriellen oder juxtakortikale Läsionen gefunden werden, das Kriterium der räumlichen Dissemination doch noch erfüllt werden.

Fazit:

MS-kranke Kinder und Jugendliche sollten weiter leitliniengetreu von Kinder- und Jugendärzten und ggf. Neurologen mit entsprechender Schwerpunkt-Erfahrung diagnostiziert und behandelt werden. Bei Fortsetzung der ESPED-Erhebung sollte in Zukunft der Einsatz neuer MS-Medikamente einschließlich Daten zu Indikationsstellung, Wirksamkeit und Sicherheit bzw. unerwünschten Wirkungen in der Langzeitbeobachtung abgefragt werden.

Literatur:

1. Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“: Ann Neurol 2005 Dec; 58(6):840-6
2. Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the „McDonald Criteria“: Ann Neurol 2011; 69:292-302

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Jutta Gärtner, Dr. med. Wiebke Stark, Universitätsklinikum Göttingen, Deutsches Zentrum für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
(neuropaed@med.uni-goettingen.de, wiebke.stark@med.uni-goettingen.de)

Leigh Syndrom / Leigh-like Syndrom bei unter 18-jährigen Patienten (1.1.2014 – 28.2.2015)

Das Leigh Syndrom ist eine schwere neurodegenerative Erkrankung, die durch genetisch determinierte Störungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels ausgelöst wird, und mit fokalen bilateral-symmetrischen Läsionen in einer oder mehreren Regionen des ZNS einhergeht. In der Regel liegt dem Leigh Syndrom eine Störung der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) zugrunde und es kann u.a. durch einzelne oder kombinierte Defekte aller fünf OXPHOS-Komplexe verursacht werden. Viele Patienten erkranken bereits im ersten Lebensjahr. Spätmanifestationen und mildere Krankheitsverläufe sind seltener, aber ebenfalls beschrieben worden. Derzeit gibt es keine Heilungsmöglichkeiten und keine großangelegten, abgeschlossenen und kontrollierten Studien zur Evaluation möglicher Therapieoptionen.

Postnatal sind die betroffenen Patienten häufig zunächst asymptomatisch. Infektionen oder andere Phasen metabolischen Stresses begünstigen allerdings eine Erstmanifestation im Säuglingsalter. Dabei können verschiedene neurologische Symptome wie z.B. muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Dystonie, Nystagmus oder Apnoen auftreten. Es kann zu Entwicklungsstörungen bzw. zu Entwicklungsrückschritten kommen. In laborchemischen Untersuchungen findet sich teilweise eine Laktatazidämie/-azidose in Blut und/oder Liquor. Mittels bildgebender Verfahren lassen sich die diagnostisch richtungsweisenden bilateral-symmetrischen Veränderungen im zentralen Nervensystem (ZNS) darstellen. Seltener können zusätzlich sogenannte „stroke-like-lesions“, eine Leukodystrophie oder andere ZNS-Veränderung auftreten. Weichen die klinischen, laborchemischen oder radiologischen Befunde vom typischen Muster des Leigh Syndroms ab, so spricht man auch von einem Leigh-like Syndrom. Durch Untersuchungen von Muskelgewebe und kultivierten Hautfibroblasten und durch genetische Untersuchungen lassen sich die zugrunde liegenden Defekte (teilweise) nachweisen. Als Ursachen der gestörten mitochondrialen Energieproduktion beim Leigh Syndrom wurden Defizienzen aller fünf Enzymkomplexe des OXPHOS-Systems sowie Defekte der Pyruvatdehydrogenase und des Coenzym Q10-Stoffwechsels beschrieben.

Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die Prävalenz des Leigh Syndroms/Leigh-like Syndroms in Deutschland?
2. Welche biochemischen und genetischen Defekte sind besonders häufig?
3. Gibt es bereits prä- und perinatale Besonderheiten/Auffälligkeiten in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Defekt?
4. Wie ist die klinische Symptomatik in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Defekt?
5. Welche Risikofaktoren begünstigen eine (frühe) Erstmanifestation?
6. Welche therapeutischen Maßnahmen werden herangezogen und wie ist deren Erfolg bzw. wie wird der Erfolg bewertet?
7. Wie hoch ist der Anteil der biochemisch und genetisch geklärten Fälle?

8. Wie werden die Patienten betreut (periphere Kliniken, Unikliniken, mitoNET Zentren) und wie wirkt sich dies auf Diagnostik und Therapie aus?

Falldefinition:

Meldung aller Patienten unter 18 Jahre, die beide der folgenden Kriterien erfüllen:

1. In MRT oder CT nachweisbare fokale bilateral-symmetrische Läsionen im ZNS
2. Akut aufgetretene oder chronisch-progrediente neurologische Symptomatik (z.B. Entwicklungsrückschritte oder –verzögerung, muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Nystagmus, Apnoen, Ataxie, Dystonie, vegetative Symptome etc.).

Ergebnisse des Erhebungsjahres 2014/2015:

Für das zweite Erhebungsjahr von Januar 2014 bis Februar 2015 wurden 27 Fälle gemeldet. Von diesen Fällen erhielten wir 24 Fragebögen zurück. Dabei handelte es sich bei einem Fragenbogen um eine Doppelmeldung, bei vier weiteren um Falschmeldungen, sodass schließlich 19 Fälle ausgewertet werden konnten.

Unter den korrekt gemeldeten Patienten zeigte sich eine leichte Mädchenwendigkeit (10 Mädchen und 8 Jungen, 1x keine Angabe). Im Jahresbericht 2013 fand sich eine in ähnlichem Maße ausgeprägte Jungenwendigkeit, sodass man insgesamt von einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis ausgehen kann.

Der Altersmedian betrug 20 Monate mit einer Spannweite von 1 Monat bis 7 Jahre (84 Monate).

Bei 14 Patienten wurde eine biochemische Diagnostik des oxidativen Phosphorylierungssystems durchgeführt. In 4 Fällen konnten Atmungskettenkomplexdefekte identifiziert werden. Auffällig ist, dass im aktuellen Erfassungszeitraum viele Befunde zum Zeitpunkt der Erhebung noch ausstehend waren. Bei den Patienten, bei denen eine biochemische Diagnose vorlag, gab es einen Fall mit kombinierter Komplex I/Komplex IV-Defizienz, einen Fall mit isolierter Komplex I-Defizienz und zwei Fälle mit isolierter Komplex IV-Defizienz (beide mit Mutationen im *SURF1* Gen).

Eine genetische Diagnostik wurde in 15 Fällen veranlasst. Auch hier standen viele Ergebnisse zum Zeitpunkt der Erhebung noch aus. Unter den genetisch geklärten Fällen waren zwei Patienten mit einer *SURF1* Mutation, ein Patient mit einer *TMEM70* Mutation und ein weiterer mit einer *SLC19A3* Mutation.

Schlussfolgerung:

Die Daten aus dem Erhebungszeitraum 2014/15 bestätigen den schweren und frühen Beginn des Leigh und Leigh-like Syndroms im Kindesalter, der bereits durch die Daten aus dem Erhebungszeitraum 2013 unterstrichen worden war.

Es fällt auf, dass in nur wenigen Fällen eine genetische und/oder eine eindeutige biochemische Diagnose vorliegt. Allerdings wurde eine solche Diagnostik in den meisten Fällen veranlasst. Das Stellen einer genetischen Diagnose ist wichtig, insbesondere im Hinblick auf eine genetische Beratung, die von den Eltern betroffener Patienten häufig gewünscht wird. Das häufige Fehlen einer genetischen Diagnose ist vor allem der Tatsache geschuldet, dass die Diagnose „Leigh Syndrom“ als klinisch defi-

niertes Krankheitsbild zwar leicht gestellt werden kann, die möglichen zugrundeliegenden Gendefekte jedoch vielfältig und variabel sind. Moderne diagnostische Methoden wie „Panel“-Untersuchungen und Exomsequenzierungen, die die Untersuchung einer Vielzahl von Genen in einem Ansatz erlaubt, werden in den kommenden Jahren die zurzeit noch übliche, aber beim Leigh Syndrom selten zielführende Kandidatengenanalyse ablösen.

Des Weiteren fällt auch bei den wenigen Fällen auf, in denen sowohl eine genetische als auch eine biochemische Diagnose vorliegt, dass diese nicht unbedingt zueinander passen. So konnte beim o.g. Patienten mit *TMEM70* Mutation keine Atmungskettenkomplexdefizienz im Rahmen der biochemischen Diagnostik nachgewiesen werden. Dies ist insofern erstaunlich, als dass Mutationen in diesem Gen regelhaft zu einer Komplex V-Defizienz führen. Solche Diskrepanzen erschweren zusätzlich die Diagnostik. Dies gilt insbesondere dann, wenn ein schrittweises diagnostisches Vorgehen gewählt wird und Kandidatengene anhand des (möglicherweise irreführenden) biochemischen Befundes ausgewählt werden.

Zusammenfassend bestätigt sich im zweiten Erhebungsjahr die Problematik der weiterführenden Diagnostik nach klinischer Diagnosestellung. Die zusätzlichen Patienteninformationen, die im Rahmen des zweiten Studienjahres gesammelt werden konnten, unterstreichen die Aussagen über Klinik, Biochemie, Genetik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Leigh Syndrom.

Wir danken allen teilnehmenden Kliniken für Ihre Mitwirkung!

Studienleitung:

PD Dr. med. Felix Distelmaier, Dr. med. Fabian Bärtling, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf (Felix.Distelmaier@med.uni-duesseldorf.de, Fabian.Baertling@med.uni-duesseldorf.de)

Typ 1-Diabetes mellitus (1.1.2014 - 31.12.2014)

Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland:

Im Jahr 2014 wurden bundesweit 393 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 11,6 (95%-KI: 10,5–12,8) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture(CRC)-Analyse (sekundäre Datenquelle: Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe unter 5 Jahren für 2014 auf 70% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte auf dem Niveau der Vorjahre (1993-2013: 64-78%). Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1993-2014 zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 2,6%, erfassungskorrigiert von 2,5% pro Jahr ($p < 0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 6,8 in 1993 auf 11,6 im Jahr 2014 zugenommen.

Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in Nordrhein-Westfalen:

Im Jahr 2014 wurden in Nordrhein-Westfalen 523 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 22,3 (95%-KI: 20,4–24,3) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer CRC-Analyse (sekundäre Datenquelle: Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 0-14 Jahre für 2014 auf 82% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte auf dem Niveau der Vorjahre (1993-2013: 71-83%). Erfassungskorrigiert schätzen wir die Inzidenz auf 27,2 (95%-KI: 25,1–29,4). Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1996-2014 in der Altersgruppe der unter 15-Jährigen zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 3,3%, erfassungskorrigiert von 2,8% pro Jahr ($p < 0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 12,7 in 1996 auf 22,3 im Jahr 2014 zugenommen.

Inzidenz bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zwischen 15 und 34 Jahren in Nordrhein-Westfalen:

Im Jahr 2014 wurden in Nordrhein-Westfalen wie bereits seit dem Jahr 2002 Innere Abteilungen und diabetologische Schwerpunktpraxen monatlich über ESPED angeschrieben. Der Rücklauf der Meldekarten (24%) und der Fragebögen (91%) lag im Bereich der Vorjahre. Im Jahr 2014 wurden 127 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes in der Altersgruppe 15–34 Jahre mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 3,1 (2,6–3,7) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer CRC-Analyse (Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 15-34 Jahre auf 44% geschätzt. Sie liegt damit im Bereich der Vorjahre (2002-2013: 34–49%). Die Erfassungsgüte liegt also deutlich niedriger als im Kindesalter. Korrigiert für die Erfassungsvollständigkeit ergibt sich eine Inzidenzschätzung von 7,1 (95%-KI: 6,3–7,9) pro 10^5 Personenjahre. Die Trendanalyse der Inzi-

denzdaten im Zeitraum 2002-2014 in der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen zeigt einen signifikanten Abfall der Inzidenz von 2,6%, erfassungskorrigiert von 5,3% pro Jahr ($p < 0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 4,6 in 2002 auf 3,1 im Jahr 2014 abgenommen.

Typ 2-Diabetes mellitus (1.1.2014 - 31.12.2014)

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

Seit dem Jahr 2002 werden in NRW Neuerkrankungen an Typ 2-Diabetes erfasst. Die Zuordnung zum Typ 2-Diabetes erfolgt aufgrund der klinischen Diagnose. Im Jahr 2014 wurden 16 Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5-19 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenz von 0,62 (0,36–1,01) pro 10^5 Personenjahre. Das mittlere Manifestationsalter (\pm SD) lag 2014 bei $14,8 \pm 1,9$ Jahren, der mittlere Body-Maß-Index war $29,5 \pm 5,4$ kg/m². Anhand einer CRC-Analyse (Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED auf 39% geschätzt. Sie liegt damit auf einem hohen Vorjahresniveau (2002-2014: 25–48%). Die erfassungskorrigierte Inzidenz für 2014 beträgt 1,6 (95%-KI: 1,2–2,2) pro 10^5 Personenjahre. Die jährlichen Inzidenzschätzungen pro 10^5 Personenjahre für den Zeitraum 2002-2014 schwanken zwischen 0,3 und 0,8 und zeigen keine signifikante Veränderung, erfassungskorrigiert ergibt sich eine Zunahme um 2,7% pro Jahr.

Literatur:

1. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden: Genesis Online, Tabelle 12411-0012 (Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre; Verfügbarer Zeitraum: 31.12.1967-31.12.2011) Datenabfrage vom 19.03.2013
2. Grabert M, Schweiggert F, Holl RW. A framework for diabetes documentation and quality management in Germany: 10 years of experience with DPV. Comput Methods Programs Biomed 2002;69:115-121

Studienleitung:

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

Kawasaki-Syndrom (komplettes und inkomplettes) vor dem 18. Geburtstag (1.1.2013 – 31.12.2014)

Einleitung:

Das Kawasaki-Syndrom (KS) ist ein seltenes pädiatrisches Krankheitsbild, das zum Formenkreis der Vaskulitiden zählt. Die Ursache ist nach wie vor unbekannt. Die Vasculitis scheint sich insbesondere auf koronarer Ebene abzuspielen. Ein Teil der betroffenen Patienten entwickelt lebenslang bestehende Koronaraneurysmen mit bedeutsamer Langzeit-Morbidität und –Mortalität. Diese Patienten gilt es rasch zu identifizieren und adäquat zu therapieren, da nur eine rechtzeitige Therapie die Ausbildung der Koronaraneurysmen verhindern bzw. reduzieren kann.

Ergebnisse:

Über die seit 2011 laufende ESPED-Studie konnten in Deutschland insgesamt knapp 700 Kinder aufgenommen werden (Stand 6. 5.2015 insgesamt n=688 Patienten). In den Jahren 2011 (n=141) und 2012 (n=146), wurden nur Kinder < 5 Jahre erfasst, die mit Immunglobulinen (IVIg) behandelt wurden. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die Jahre 2013 und 2014, in denen alle Kinder ohne Alterseinschränkung (<18 Jahre) und unabhängig von einer IVIG-Therapie erfasst wurden (2013: n=206; 2014: n=195). Der Jungenanteil liegt insgesamt bei 64%. Mit zunehmendem Alter nimmt die Jungenlastigkeit jedoch ab (Jungenanteil bei Kindern <1 Jahr: 75%, 1-4 Jahre: 62%, ≥5 Jahre: 56%). Säuglinge und Kleinkinder erkranken zudem besonders häufig an einem KS (78% ≤4 Jahre); die genaue Alters- und Geschlechtsverteilung ist in Abb. 1 dargestellt.

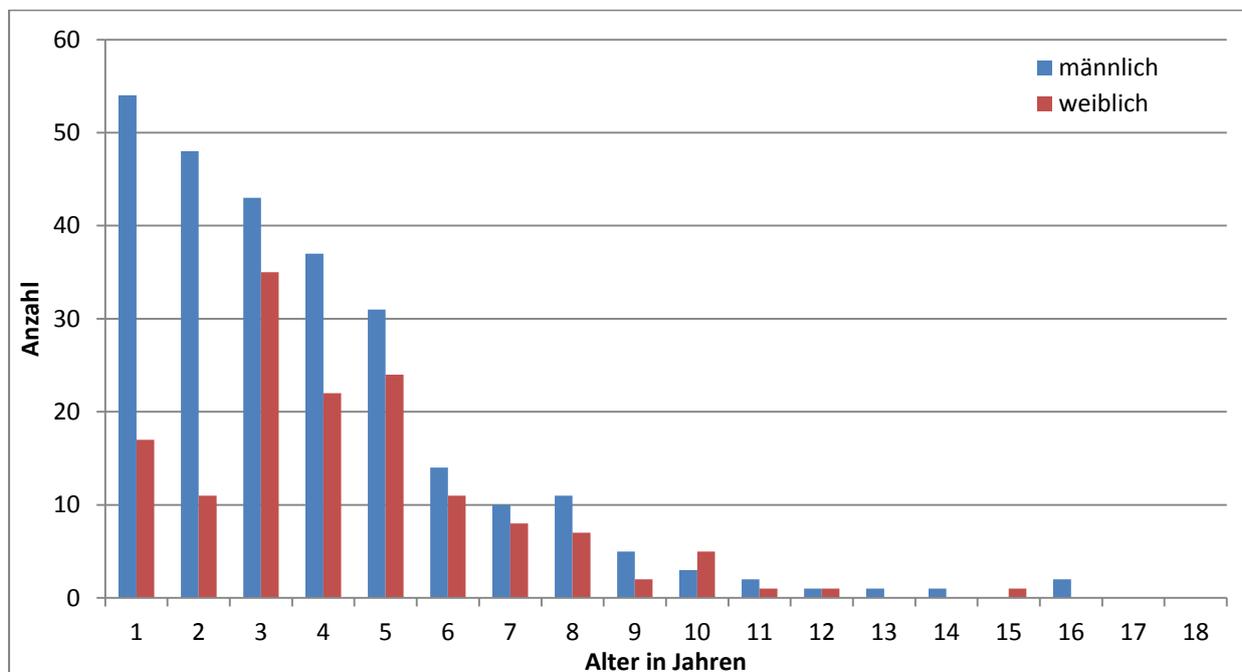


Abbildung 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Kinder mit Kawasaki-Syndrom in den Jahren 2013 und 2014

Die klinische Präsentation des KS scheint ebenso altersspezifisch unterschiedlich zu sein. Nach wie vor wird die Diagnose eines KS anhand der klinischen Symptome gestellt. Das Vollbild eines KS (mindestens 5 der klassischen, dem KS zuzuordnenden Symptome) zeigten 71% aller Kinder (51% der Kinder <1 Jahr, 80% der Kinder zwischen 1-4 Jahre, 74% der Kinder \geq 5 Jahre).

Die schwerwiegendste Komplikation des KS - das Koronararterienaneurysma - entwickelten 11,5% (79/688) aller Patienten. In einer Zwischenanalyse der 2013 gemeldeten Patienten zeigte sich, dass alters- und geschlechtsspezifisch die Rate an Koronararterienaneurysmen variiert. Erstaunlicherweise haben sowohl Säuglinge unter 1 Jahr (OR 2,7; 95%-KI: 1,3-5,6) als auch Kinder \geq 4 Jahre (OR 2,4; 95%-KI: 1,2-5,6) ein höheres Koronaraneurysma-Risiko. Unabhängig vom Alter scheint auch das männliche Geschlecht ein Risikofaktor zu sein (OR 2,7; 95%-KI: 1,3–5,4).

Liegt kein Koronararterienaneurysma vor, können Laborwerte unterstützend zur Diagnosefindung hinzugezogen werden. Ein gesteigertes Inflammationsniveau, dargestellt als erhöhtes CRP, hatten 75% aller Fälle. Eine Alterspräferenz war dabei ebenso wenig abzuleiten wie z.B. bei pathologisch veränderten Werten für GOT bzw. GPT (55%), Bilirubin (41%) oder eine Hyponatriämie (48%). Hingegen waren die hämatologischen Befunde häufiger bei den Säuglingen als bei den älteren Kindern (1–17 Jahre) pathologisch verändert, d.h. altersspezifische Anämie (67% vs. 42%), Thrombozytose (70% vs. 51%) und Leukozytose (50% vs. 33%). Diese altersspezifischen Befundunterschiede können für differentialdiagnostische Überlegungen von Bedeutung sein.

Den behandelnden Kliniken wurde angeboten, im Serum der gemeldeten Patienten bisher nicht routinemäßig verfügbare Inflammationsmarker zu analysieren. Dieses Angebot fand eine breite Akzeptanz; über 70 Serumproben wurden eingesandt. Bei einem Teil (n=60) konnte bereits das S100-Protein S100A12 bestimmt werden, ein Heterodimer, welches an mikrovaskuläre Endothelzellen bindet und in Assoziation zu einer Vaskulitis steht. Im Mittel lag der Wert bei 690 ng/dl, (Norm <120 ng/dl). Zwei Patienten, bei denen sich die Diagnose KS im weiteren Verlauf nicht bestätigte, hatten niedrige Werte für S100A12 (49 bzw. 69 ng/dl). Eine wichtige (und häufig schwierige) Differentialdiagnose zum KS ist die systemische Form einer juvenilen idiopathischen Arthritis. Dort werden deutlich höhere Werte für das S100A12-Protein (in der Regel >1500 ng/dl) erwartet; dies kann möglicherweise in Zukunft eine wesentliche Rolle in der Differenzialdiagnose spielen.

Die Therapie mit Immunglobulinen (IVIG) scheint in Deutschland eine breite Anwendung zu finden und wurde im Schnitt 6,7 Tage (SD 5,1) nach Einsetzen des Fiebers gegeben. Insgesamt erhielten 95% (381/401) der erfassten Kinder mindestens eine IVIG-Therapie (Säuglinge in 97%, Kleinkinder 95%, Kinder \geq 5 Jahre 93%). In einigen Fällen wurde diese Gabe unabhängig vom Alter fraktioniert an aufeinander folgenden Tagen gegeben (zwei Gaben: n=40; drei Gaben: n=6; vier Gaben: n=2). Eine zweite IVIG-Therapie bei therapierefraktären Fällen wurde ebenso altersunabhängig bei 14% (55/401) aller Kinder verabreicht; 13 Kinder erhielten eine dritte und vier Kinder

sogar eine vierte Gabe. In einer Analyse der in den Jahren 2011 und 2012 gemeldeten Fälle war sowohl die wiederholte IVIG-Therapie ($p < 0,03$) als auch insbesondere ein längerer Krankheitsverlauf ($p < 0,001$) signifikant mit dem Risiko für die Entwicklung von Koronaraneurysmen assoziiert.

Ob Kortikosteroide das Therapieversagen von IVIG reduzieren und dadurch einen Benefit bezüglich der Ausbildung von Koronararterienaneurysmen liefern, ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt. In der zuletzt publizierten Raise-Studie [1] aus Japan konnte bei Patienten, die ein hohes Risiko für die Ausbildung von Koronararterienaneurysmen haben („Hochrisiko-Patienten“), eine Reduktion der Rate an Koronararterienaneurysmen durch die Kombination von IVIG und Steroiden nachgewiesen werden. Dazu sollte man erwähnen, dass in Japan traditionell unterschiedliche Score-Systeme zur Detektion von Risiko-Patienten etabliert und dementsprechend unter den Pädiatern gut bekannt sind. Bis vor wenigen Jahren wurden z.B. nur Hochrisiko-Patienten mit IVIG behandelt. Inwieweit diese Scores, z.B. der in der Raise-Studie angewendete Kobayashi-Score (s.u.), auch bei kaukasischen Kindern zuverlässig entsprechende Hochrisiko-Kinder detektiert, ist mehrfach angezweifelt worden [2]. Dennoch, reagierend auf die Raise-Studie, hat die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugend-Rheumatologie (GKJR) im Sommer 2013 eine entsprechende Therapieempfehlung auch für Deutschland ausgesprochen [3].

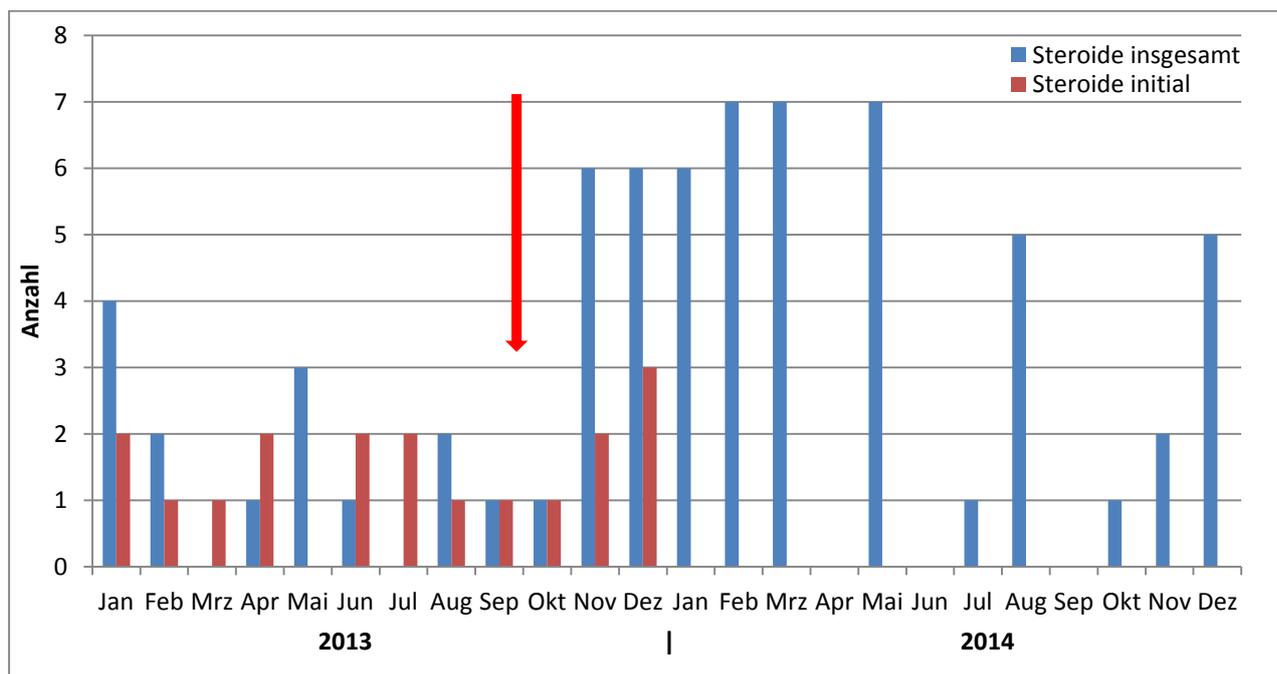


Abbildung 2: Einsatz von Steroiden in Deutschland. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der GKJR-Empfehlung zum Einsatz der Steroide zur Initial-Therapie bei Hochrisiko-Patienten [3].

Im Rahmen dieser ESPED-Studie konnte direkt nach der Empfehlung eine deutliche Zunahme des Steroideinsatzes dokumentiert werden, jedoch vornehmlich in Kombination mit der zweiten IVIG-Therapie. Im weiteren Verlauf nahm dieser Trend wieder

ab. 2014 liegt bis jetzt sogar noch kein Fall vor, bei dem initial Steroide eingesetzt wurden. Das Outcome dieser Patienten versuchen wir aktuell durch Nachverfolgen der Patienten zu dokumentieren.

Unabhängig vom Steroideinsatz wurden die bis jetzt publizierten Score-Systeme in unserer Patientenkohorte evaluiert und wir mussten feststellen, dass sich „Hochrisiko-Kinder“ durch die bisherigen Scores nicht suffizient detektieren lassen (Tab. 1).

Insbesondere die niedrigen Werte für den positiven Vorhersagewert würden zu einem vermehrten Steroideinsatz auch bei Kindern führen, die letztendlich auch eine alleinige IVIG-Gabe gut angesprochen haben.

Tabelle 1: Evaluation unterschiedlicher Score-Systeme für KS-Patienten, die insbesondere in Japan Anwendung finden, um „Hochrisiko“ bzw. therapieresistente Patienten zu detektieren

Nachweis	Kobayashi	Egami	Sano
Sensitivität	64%	27%	18%
Spezifität	69%	79%	86%
PPV (Positive Predictive Value)	24%	17%	17%
NPV (Negative Predictive Value)	92%	87%	87%

Legende:

Kobayashi-Score: Na <133 mmol/l (2*), AST ≥100 U/l (2), Neutrophile ≥80% (2), Krankheitsverlauf ≤4 Tage (2), Thrombozyten ≤300 G/l (1), CRP ≥100 mg/dl (1), Alter ≤12 Monate (1); Hochrisiko ≥5 Punkte.

Egami-Score: ALT ≥100 U/l (2), Thrombozyten ≤300 G/l (1), CRP ≥80 mg/l (1), Krankheitsverlauf ≤4 Tage (1), Alter ≤6 Monate (2); Hochrisiko ≥3 Punkte.

Sano-Score: Gesamt-Bilirubin ≥0,9 mg/dl (1 Punkt), AST ≥200 U/l (1), CRP ≥70 mg/l (1); Hochrisiko ≥2 Punkte.

(* in Klammern die jeweilige Punktzahl pro Item)

Letztendlich hat alles Bestreben nach Diagnose- bzw. Therapieverbesserung das Ziel, kardiale Folgeschäden nach Möglichkeit zu verhindern oder zumindest zu verringern. Die kardiale Morbidität ist erheblich; so stellt das KS in Industrienationen die häufigste Ursache für erworbene Kardiopathien dar. Welchen Langzeiteinfluss bezüglich kardialer Morbidität das KS in Deutschland hat, möchten wir durch regelmäßiges Nachverfolgen der Patienten beantworten.

An dieser Stelle sei allen Kolleginnen und Kollegen für die Mitarbeit herzlich gedankt!

Literatur:

1. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, *et al.* Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blind-ended-endpoints trial. *Lancet.* 379: 1613-20.

2. Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart CJ, Levin M, *et al.* Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 100: 366-8.
3. Hospach A, Neudorf U, Kallinich T, *et al.* Initiale Glukokortikoidtherapie beim Kawasaki-Syndrom. Empfehlung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie im Rahmen der Wörlitzer Konsensusgespräche 2013. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2013

Studienleitung:

Dr. med. Andre Jakob, Prof. Dr. med. Brigitte Stiller, Universitäts-Herzzentrum Freiburg Bad Krozingen, Klinik für Angeborene Herzfehler und Pädiatrische Kardiologie, Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg (andre.jakob@universitaets-herzzentrum.de)

PD Dr. med. Markus Hufnagel, Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg

Prof. Dr. med. Reinhard Berner, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Hospitalisierungsbedürftige Pertussis-Erkrankungen im 1. Lebensjahr und Pertussis-Impfeffektivität (1.1.2014 – 31.12.2014)

Hintergrund und Ziele:

Seit den 1990er Jahren wurde ein Anstieg der Pertussis-Erkrankungen in Deutschland [1,2], aber auch in anderen Industrieländern beobachtet [3-5]. Zusätzlich mehrten sich Hinweise für eine nur kurze Schutzdauer nach Impfung mit azellulären Pertussis-Impfstoffen [6-8]. Daher sind Kenntnisse über die Krankheitslast in der am gefährdetsten geltenden Gruppe der Säuglinge von hoher Bedeutung. Seit März 2013 besteht eine bundesweite Meldepflicht für Pertussis-Erkrankungen, davor bestand eine Meldepflicht nur in den östlichen Bundesländern. Der Vergleich zwischen Infektionsschutzgesetz (IfSG)-Meldedaten und Daten der Krankenhaus-Diagnosestatistik (KHDS) ließ allerdings eine Untererfassung durch das Meldewesen vermuten [2]. Um einen genaueren Einblick in die aktuelle tatsächliche Krankheitslast in Deutschland zu erlangen, sollten daher über ESPED in dieser Studie alle Pertussis-Erkrankungen bei Säuglingen <1 Jahr erfasst werden, die einer Krankenhausbehandlung bedürfen. Der Grad der Untererfassung sollte mittels eines Capture-Recapture(CRC)-Ansatzes unter Hinzuziehung der IfSG-Meldedaten geschätzt werden.

Des Weiteren sollte der Impfstatus der erkrankten Säuglinge erhoben werden, um im Rahmen einer Case-Cohort-Studie die Impfeffektivität der Pertussis-Impfungen im ersten Lebensjahr zu bestimmen.

Die STIKO empfiehlt seit Juli 2009 allen engen Kontaktpersonen von Säuglingen, sich gegen Pertussis impfen zu lassen, sofern dies nicht bereits in den letzten 10 Jahren geschehen ist („Kokon-Strategie“). Zudem wird in verschiedenen Ländern diskutiert, ob eine Impfung der Mutter während der Schwangerschaft zu einer Übertragung von protektiven Antikörpern auf den Säugling führen könnte, die so vor einer Pertussis-Erkrankung in den ersten Lebensmonaten schützen könnten [9,10]. Allerdings ist noch ungeklärt, inwieweit es zu einer möglichen Interferenz zwischen den übertragenen Antikörpern und der kindlichen Immunantwort auf die ersten Impfdosen nach der Geburt kommt [11]. Vor diesem Hintergrund und der Fragestellung, inwieweit die von der STIKO empfohlene Kokon-Strategie umgesetzt wird bzw. einen Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit des Säuglings hat, sollte in dieser Studie der Impfstatus der Mütter der erkrankten Säuglinge mit dem Impfstatus gleichaltriger Mütter von Säuglingen <1 Jahr verglichen werden.

Falldefinition:

Hospitalisiertes Kind im Alter von 0 bis 11 Monaten, welches mit einer labordiagnostisch nachgewiesenen (mittels Polymerase-Kettenreaktion [PCR] und/oder serologischem Nachweis) Pertussis-Erkrankung mit einem Erkrankungsbeginn während der Studiendauer (1.7.2013 bis 30.6.2015) stationär behandelt werden muss.

Vorläufige Ergebnisse:

Für den Berichtszeitraum 1.1.2014 - 31.12.2014 sind insgesamt 146 Meldungen bei der ESPED-Zentrale eingegangen. Bei 8 von diesen Meldungen war die Falldefinition

nicht erfüllt und 2 waren Doppelmeldungen. Somit handelt es sich im Jahr 2014 um 136 für diese Studie relevante Meldungen. Von den jeweils behandelnden Ärzten wurden 121 Fragebögen ausgefüllt und über die ESPED-Zentrale an das Robert Koch-Institut (RKI) zurückgeschickt, was einer Rücklaufquote von 89% entspricht (Stand: 04/2015). Bei 100 der 121 uns vorliegenden Arzt-Fragebögen hat auch die Mutter des Kindes einen entsprechenden Fragebogen erhalten (83%), wovon wiederum 29 Fragebögen am RKI eingegangen sind, die durch die Mutter ausgefüllt wurden (Response: 29%). Bei 104 der insgesamt 121 Arzt-Fragebögen waren die Angaben zum Alter beim Erkrankungsbeginn und Geschlecht des Kindes vollständig. Mädchen wurden dabei etwas häufiger als Jungen gemeldet (1:0,8). Die Kinder waren bei Erkrankungsbeginn zwischen 0 und 11 Monate, im Mittel 2,7 Monate alt.

39 der Kinder (38%) waren ≤ 1 Monat alt und somit noch zu jung, um die erste Impfung zu erhalten. Von den restlichen 65 Kindern hatten 6 Kinder altersgerecht die erste Impfdosis, 2 Kinder altersgerecht 2 Dosen und 3 Kinder hatten altersgerecht 3 Dosen eines Pertussis-Impfstoffes erhalten; 4 Kinder waren nicht altersgerecht geimpft. Bei 8 Kindern fehlten genaue Angaben zu den Impfdosen bzw. generell zum Impfstatus. Die übrigen 42 Kinder waren ungeimpft. Etwa die Hälfte dieser Kinder ($n=20$) war beim Erkrankungsbeginn 2 Monate alt, sodass eventuell die Erkrankung kurz vor einer möglicherweise geplanten Impfung auftrat. Hingegen hätten laut STIKO-Empfehlung 19 dieser ungeimpften Kinder zwischen 3 und 5 Monaten mindestens eine Impfung, 3 Kinder mit 11 Monaten sogar drei Impfungen erhalten haben sollen.

Bei den 29 Pertussis-Fällen, für die uns auch der Mütter-Fragebogen vorlag, waren somit auch detaillierte Informationen zum Impfstatus der Mutter verfügbar. Von den Müttern hatten nur 4 die empfohlene Auffrischungsimpfung erhalten, während bei den meisten Müttern die letzte Impfung mehr als 10 Jahre zurücklag oder keine genauen Angaben gemacht werden konnten.

Um den Grad der Untererfassung im Jahr 2014 zu quantifizieren, wurde der CRC-Ansatz angewandt. Dafür werden alle Fälle mit Erkrankungsbeginn im Jahr 2014, die an ESPED gemeldet wurden ($n=125$), mit den entsprechenden Fällen verglichen, die nach IfSG an das RKI übermittelt worden sind und der für diese Studie formulierten Falldefinition entsprechen ($n=256$). Bei 67 der 125 Pertussis-Fälle aus ESPED (54%) konnte die entsprechende Fallmeldung auch in den IfSG-Meldedaten identifiziert werden. Die Untererfassung wird somit bei der ESPED-Erhebungseinheit auf ca. 74%, bei den IfSG-Meldedaten auf ca. 46% für das Jahr 2014 geschätzt. Durch eine Validierung des Hospitalisierungsstatus bei den Fällen aus den IfSG-Meldedaten konnte die dortige Untererfassung auf 45% gesenkt werden. Dies hatte allerdings keinen Einfluss auf die Schätzung der Inzidenz. Auf der Grundlage der im Jahr 2014 erhobenen Daten wird die Anzahl der Pertussis-Fälle bei den Kindern <1 Jahr, die einer Hospitalisierung bedürfen, auf etwa 475 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 410-541) pro Jahr geschätzt, was einer geschätzten Inzidenz von 70 (95%-KI: 60-79) hospitalisierten Fällen pro 100.000 Kinder in dieser Altersgruppe in Deutschland entspricht.

Vorläufige Schlussfolgerung und Ausblick:

Insgesamt ist der Rücklauf der Arzt-Fragebögen zufriedenstellend. Die geschätzte Inzidenz von 70 hospitalisierten Fällen pro 100.000 zeigt, dass die Krankheitslast durch Pertussis in dieser vulnerablen Altersgruppe fast doppelt so hoch ist wie die Inzidenz, die allein auf der Grundlage der Meldedaten im Jahr 2014 geschätzt werden würde (38/100.000 Kinder <1 Jahr). Obwohl im Rahmen von ESPED eine aktive Surveillance stattfindet, lag die Untererfassung sogar etwas höher als in den IfSG-Meldedaten. Vermutlich ist eine Erklärung hierfür der zeitliche Verzug, der durch die nur einmal im Monat stattfindende Abfrage mit erst nachfolgender Bereitstellung der Fragebögen zustande kommt. Wechselndes Klinikpersonal und eine hohe Arbeitsbelastung der Ärzte könnten auch eine Rolle spielen.

In Deutschland werden Inzidenzanstiege im Abstand von ca. 5 Jahren beobachtet. Im Jahr 2014 lag die Zahl der gemeldeten Fälle in den neuen Bundesländern, für die schon länger Meldedaten vorliegen (s.o.) deutlich unter der in den bisherigen Hochinzidenzjahren 2005-2006 und 2011-2012, was bei der Schätzung der Inzidenz mit berücksichtigt werden sollte. Dennoch zeigen die Ergebnisse eine hohe Krankheitslast durch Pertussis bei Säuglingen auf, die Anlass sein sollte, Präventionsmaßnahmen zu verstärken. So sollte die Mutter als auch die engen Kontaktpersonen des Säuglings möglichst vor der Geburt ihren Impfschutz überprüfen und ausstehende Impfungen nach den geltenden STIKO-Empfehlungen verabreichen lassen. Zudem erscheint nach Erfahrungen aus England eine Tdap-Impfung in der Schwangerschaft als vielversprechende Maßnahme, um die Krankheitslast bei Säuglingen zu senken [12,13].

Viele der Kinder waren beim Erkrankungsbeginn zu jung, um bereits geimpft worden zu sein. Die Datenerfassung für dieses Projekt wird noch bis zum 30.6.2015 fortgesetzt und anschließend die zweite Fragestellung zur Impfeffektivität der Pertussis-Impfungen im 1. Lebensjahr mittels einer Case-Cohort-Studie bearbeitet. Aktuell kann nicht sicher beurteilt werden, ob auch die dritte Zielstellung der Studie – die Berechnung des indirekten Effektes der Mutterimpfung auf den Schutz des Säuglings – beantwortet werden kann. Das hängt schlussendlich von der endgültigen Anzahl der teilnehmenden Mütter ab.

Literatur

1. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, Littmann M, Meyer C, Oppermann H, et al. The Epidemiology of Pertussis in Germany: Past and Present. BMC Infect Dis. 2009;9(22):available online: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/22>.
2. Robert Koch-Institut. Zur Situation bei ausgewählten Infektionskrankheiten in Deutschland. Keuchhusten-Erkrankungen in den neuen Bundesländern seit 2007. Epid Bulletin. 2010(Nr. 47 vom 29.11.2010):463-71.
3. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE. Resurgence of pertussis in Europe. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2005;24(9):761-5.

4. Cherry JD. The Epidemiology of Pertussis: A Comparison of the Epidemiology of the Disease Pertussis With the Epidemiology of Bordetella pertussis Infection. *Pediatrics*. 2005;115(5):1422-7.
5. Winter K, Harriman K, Schechter R, Ymada E, Talarico J, Chavez G. Notes from the field - Pertussis - California, January-June 2010. *Morb Mortal Weekly Rep*. 2010;59(26):817.
6. Abu Sin M, Zenke R, Rönckendorf R, Littmann M, Jorgensen P, Hellenbrand W. Pertussis outbreak in primary and secondary schools in Ludwigslust, Germany - the role of waning immunity. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;28(3):242-4.
7. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning Protection after Fifth Dose of Acellular Pertussis Vaccine in Children. *N Engl J Med*. 2012;367(11):1012-9.
8. Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly Limited Durability of Immunity Following Acellular Pertussis Vaccination in Preadolescents in a North American Outbreak. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1730-5.
9. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus–diphtheria–pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):334.e1-.e5.
10. Leuridan E, Hens N, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P. Effect of a Prepregnancy Pertussis Booster Dose on Maternal Antibody Titers in Young Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(7):608-10
11. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics*. 1995;96(3 Pt 2):580-4. Epub 1995/09/01.
12. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, Fry NK, Miller E, Ramsay M: Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *The Lancet* 2014.
13. Donegan KKBBP: Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014, 349.

Studienleitung:

Dr. med. Wiebke Hellenbrand, Dr. rer. nat. Anika Schielke, Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Seestr. 10, 13353 Berlin
(HellenbrandW@rki.de, SchielkeA@rki.de)

Vena Galeni Malformation: Epidemiologie, Klinik und Management (1.1.2014 – 31.12.2014)

Hintergrund:

Bei der Vena Galeni-Malformation (VGM) handelt es sich um eine sehr seltene angeborene und zerebrale Gefäßmalformation. Die Prognose hängt entscheidend von der rechtzeitigen Diagnosestellung und einem schnellen Therapiebeginn ab. Im Vordergrund steht, insbesondere zu Beginn des Krankheitsverlaufs, die Herzinsuffizienz im Neugeborenenalter, die bis zum Multiorganversagen führen kann.

Werden Kinder erst später klinisch manifest, dominieren zerebrale Symptome.

Zuverlässige Angaben zur Inzidenz, klinischen Erstmanifestation, Diagnostik und Therapie liegen für Deutschland bislang nicht vor.

Ziele der Studie:

- 1) Ermittlung der Inzidenz der Vena Galeni-Malformation in Deutschland
- 2) Erfassung von Altersverteilung, Symptomatik, Diagnostik und Therapie bei Diagnosestellung
- 3) Ermittlung eines Risikoprofils

Falldefinition:

Eingeschlossen werden sollen alle Patienten unter 18 Jahre, bei denen erstmals die Diagnose einer Vena Galeni-Malformation mit geeigneten bildgebenden Methoden (Sonografie, MRT) gestellt wurde.

Vorläufige Ergebnisse:

Für das erste Erhebungsjahr von Januar bis Dezember 2014 wurden 15 Patienten gemeldet. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 100%. Nach Abzug je einer Falsch- und einer Doppelmeldung waren insgesamt 13 Fragebögen auswertbar.

Die Geschlechterverteilung betrug 10:3 (m:w). Bei 7 Patienten wurde die Diagnose pränatal festgestellt. Bei 6 Patienten wurde die VGM postnatal diagnostiziert, 3 davon in der Neonatalzeit, so dass insgesamt 10 Kinder perinatal diagnostiziert wurden. Die restlichen 3 Kinder wurden jeweils im Säuglings- (2x) und im Kleinkindalter (1x) diagnostiziert.

Die primäre Diagnosestellung erfolgte in 12 Fällen sonographisch und einmal durch ein zerebrales MRT. In der weiteren diagnostischen Abklärung erhielten 10 Patienten ein MRT (insgesamt 11). Dabei konnte die VGM in 8 Fällen als choroidealer und in einem Fall als muraler Typ klassifiziert werden. Zwei VGM konnten nicht klassifiziert werden.

Eine echokardiographische Untersuchung wurde bei 12 Kindern durchgeführt: es fand sich bei 8 Kindern der Hinweis auf eine pulmonale Hypertonie. Dabei wird das Vorliegen einer pulmonalen Hypertension in Verbindung mit einer durch das vermehrte Herzzeitvolumen bedingten Herzinsuffizienz in der Literatur als möglicher Indikator für ein schlechtes Outcome gewertet.

In der Schädelsonographie fand sich präinterventionell als typisches Begleitsymptom einer Vena Galeni-Malformation bei 9 Kindern ein begleitender Hydrozephalus.

Eine neuroradiologisch-interventionelle Therapie nach Diagnosestellung wurde bei 9 Kindern durchgeführt, wobei die Anzahl der Interventionen zwischen 1 und 3, während des ersten stationären Aufenthaltes, lagen.

Bei 4 dieser Patienten kam es als Komplikation zu intraventrikulären bzw. intrazerebralen Blutungen. Drei dieser Patienten wurden in der Folge einer neurochirurgischen Operation (Anlage von externen Ventrikeldrainagen (2x), bzw. eines Rickham-Reservoirs) bei Ausbildung (1x) bzw. deutlichen Zunahme (2x) eines Hydrozephalus unterzogen.

Bei einem dieser Patienten fand sich zusätzlich eine Subarachnoidealblutung.

Bei dem anderen fanden sich neben einer Subduralblutung zusätzlich großflächige Infarzierungen der Großhirnhemisphären. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war über die Implantation eines VP-Shunts noch nicht entschieden worden.

Lediglich ein Patient verstarb nach interventioneller Behandlung. Bei diesem Patienten kam es neben einer Subarachnoidealblutung zu intrazerebralen Blutungen in die Stammganglien, so dass die weitere Prognose als infaust eingeschätzt, weitere neurochirurgische Optionen ausgeschlossen wurden und das Kind in der Folge verstarb.

Ein Frühgeborenes wurde unter Zuhilfenahme des sogenannten Bicêtre-Scores als ein Patient mit infauster Prognose eingeschätzt. Dieses Kind verstarb, ohne einer interventionellen Therapie unterzogen worden zu sein.

Ein weiteres Kind erhielt ebenfalls keine interventionelle Therapie aufgrund der bereits bei Geburt vorliegenden schweren Hirnschädigungen. Es wurde ein palliatives Behandlungsschema durchgeführt.

Zwei Kinder wurden in Spezialkliniken zur weiteren Diagnostik und Therapie verlegt, ohne dass eine spezifische Therapie durchgeführt worden war.

Fazit:

Eine abschließende Bewertung der vorliegenden Daten ist aufgrund der geringen Fallzahl noch nicht möglich.

In der Mehrzahl der Fälle wurde die Diagnose entweder im Rahmen eines Pränatal-Ultraschalls oder einer diagnostischen Abklärung als Zufallsbefund gestellt.

Möglicherweise kann der geringen Fallzahl eine deutliche höhere Dunkelziffer durch nicht erkannte Diagnosen oder Schwangerschaftsabbrüche gegenüberstehen.

Die durchgeführte Therapie legt aber die Schlussfolgerung nahe, dass nach erfolgter Diagnose das therapeutische Vorgehen bekannt ist.

Literatur:

1. Lasjaunias PL, Chng Soke M, Sachet M, Alvarez H, Rodesch G, Garcia-Monaco R. The Management of Vein of Galen Aneurysmal Malformations. Neurosurgery 2006; 59 (5), 184-94.

2. Berenstein A et al: Vein of Galen malformations in neonates: new management paradigms for improving outcomes: Neurosurgery 2012 May;70(5):1207-13.
3. Meila D, Brassel F. Vein of galen aneurysmal malformation: combined transvenous ans transarterial method using a “kissing microcatheter technique”. Neuroradiology 2012 Jan;54(1):51-9.
4. Chevret L, Lasjaunias P. Severe cardiac failure in newborns with VGAM. Intensive Care Med 2002; 28:1126-30.
5. Deloison B, Salomon LJ. Hidden mortality of prenatally diagnosed vein of Galen aneurysmal malformation: retrospective study and review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol 2012; 40: 652-8.

Studienleitung:

Francisco Brevis Nuñez, Klinikum Duisburg, Kinder- und Jugendmedizin, Zu den Rehwiesen 9, 47055 Duisburg (francisco.brevis@sana.de)

PD Dr. med. Christian Dohna-Schwake, Universitätskinderklinik Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen

Schwere kombinierte Immundefekte (1.1.2014 – 30.4.2015)

Hintergrund:

Schwere kombinierte Immundefekte (severe combined immunodeficiency, SCID) sind angeborene Störungen des Immunsystems. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von genetischen Störungen, bei denen eine schwere Störung der T-Zell- und konsekutiv auch der B-Zell-Immunität vorliegt. Klinisch zeigen sich Symptome fast immer im Säuglingsalter als rezidivierende schwere Infektionen, Gedeihstörung und massive Durchfälle. Unbehandelt sterben fast alle Patienten im frühen Kindesalter. Antibiotische Prophylaxe und Therapie können die Lebenserwartung zwar verlängern, eine Heilung ist aber nur durch die hämatopoetische Stammzelltransplantation möglich. Voraussetzung für ein gutes Outcome ist eine frühe Transplantation. Daher ist die Früherkennung einer der wichtigsten Faktoren für das Outcome bei SCID. Durch das sogenannte TREC Assay (T-cell recombina nt excision circles) kann ein Neugeborenen-Screening auf SCID durchgeführt werden. Dieses Screening ist bereits seit dem Jahr 2009 in einigen Staaten der USA implementiert. In Deutschland befinden sich Pilotstudien in der Planung.

Es gibt keine systematischen Daten über die Inzidenz von SCID in Deutschland. Es ist unbekannt, wie alt Patienten mit SCID bei Diagnosestellung sind und wie viele noch vor und während der Stammzelltransplantation versterben. Bei Nachweis von auffälligen Befunden im Screening und/oder genetischen Veränderungen ist unklar, wie deren klinische Relevanz einzuordnen ist. Solche Daten werden ein wichtiger Teil der wissenschaftlichen Begleitforschung und Teil der Rationale für oder gegen ein generelles Neugeborenen-Screening auf SCID sein.

Ziel der Studie ist die Erfassung der Häufigkeit von SCID in Deutschland zur Beantwortung folgenden Fragen:

- Wie viele klinisch manifeste SCID-Fälle gibt es in Deutschland und wie manifestieren sich diese Fälle?
- Wie sind Alter bei Diagnosestellung, Geschlecht, Konsanguinität der Eltern, klinische Manifestation und Verlauf der Erkrankung, Zeit bis zur Transplantation bzw. Enzymtherapie?
- Wie viele klinisch bedeutsame SCID-Fälle zeigen keinen pathologischen Befund im TREC Assay?

Falldefinition:

Eingeschlossen werden alle Patienten, die 1 und 2 und 3 erfüllen:

1. Opportunistische und/oder schwere, nicht ausheilende, ggf. letale Infektion oder SCID charakteristische, assoziierte Klinik mit mindestens einem der folgenden Punkte a-e zutreffend:
 - a) Gedeihstörung (meist aufgrund massiver Durchfälle)
 - b) Thymus oder lymphatisches Gewebe fehlen
 - c) Immundysregulation

- d) Spender gegen Empfänger Reaktion (GVH) durch mütterliche T-Zellen
 - e) Nicht-immunologische Manifestationen
2. Nachweis einer gestörten T- (und B-)Zell-Immunität oder Nachweis mütterlicher T-Zellen
 3. Ausschluss sekundärer Immundefekt, z.B. HIV-Infektion

Fallstatistik:

Von Januar 2014 bis April 2015 wurden 34 SCID-Fälle an ESPED gemeldet, zu 22 Fällen gab es eine Rückmeldung. Acht dieser Fälle waren Fehlmeldungen bzw. haben die Einschlusskriterien nicht erfüllt. Es gab 2 Doppelmeldungen.

Insgesamt können 12 Fälle ausgewertet werden, wobei die endgültige SCID-Diagnose in vier Fällen noch ausstehend ist. Die Details von den acht gesicherten Fällen sind in beiden folgenden Tabellen aufgelistet.

Ergebnisse:

Tabelle 2: Details über die 8 gesicherten SCID-Fälle

Fall-Nr.	Meldung [mm/jj]	Alter [Monate]	Klinische Präsentation	Leukozyten [μ l]	Lymphoz. [μ l]
1	02/14	13	Neurologische Symptome	5760	148
2	03/14	3	Gedeihstörung	40100	23160
3	04/14	4	Omenn Syndrom	36500	18615
4	04/14	3	Gedeihstörung	2500	150
5	04/14	5	Durchfall	k.A.	k.A.
6	07/14	7	GVH	k.A.	k.A.
7	01/15	5	Gedeihstörung	7900	474
8	01/15	10	Gedeihstörung	12400	5800

Fall-Nr.	CD3+ [μ l]	CD4+ [μ l]	CD8+ [μ l]	CD19+ [μ l]	CD20+ [μ l]	Mutation	Outcome
1	10	10	0	95	k.A.	PNP-Defiz.	transplantiert
2	21236	7199	13144	12	k.A.	RAG1	transplantiert
3	19159	8421	10390	17	k.A.	k.A.	Verlegung in Uniklinik
4	0	0	0	50	50	ADA	transplantiert
5	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	transplantiert
6	58	40	9	k.A.	k.A.	k.A.	In Behandlung
7	333	245	84	18	k.A.	k.A.	Verlegung in Uniklinik
8	2500	2065	4180	3086	k.A.	k.A.	Transplantation geplant

Legende: k.A. – keine Angabe

Schlussfolgerung:

Bisher sind acht gesicherte Fälle von SCID gemeldet. Weitere statistische Berechnungen wie Inzidenz stehen noch aus. Eine Capture-Recapture-Analyse ist geplant mit Fallerhebung durch das Transplantationsregister als zweite Datenquelle.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Tim Niehues, Sonu Shai, Dr. med. Ruy Perez-Becker, HELIOS Klinikum Krefeld, Kinder- und Jugendmedizin, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld
(tim.niehues@helios-kliniken.de, sonu.shai@helios-kliniken.de)

Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE) bei Patienten unter 16 Jahre (1.1.2014 – 31.12.2014)

Hintergrund:

In Deutschland wurde der 7-valente Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff, für den es seit 2006 eine allgemeine Impfempfehlung der STIKO gibt, Mitte 2009 vom 10-valenten und seit Beginn 2010 vom 13-valente Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff abgelöst. Jeweils nach Einführung der Impfstoffe konnte eine deutliche Verringerung derjenigen Serotypen verzeichnet werden, die in den Impfstoffen enthalten sind.

Gegenüber den Vorjahren 2007-2012 konnte in 2013 jedoch keine weitere Reduktion der IPE-Fallmeldungen bei Kindern <16 Jahre in Deutschland verzeichnet werden. Bei den <2 Jährigen war sogar ein Zuwachs zu beobachten. Zudem deckte im Jahr 2013 der 10- respektive 13-valente Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff nur noch 12% bzw. 20% der beobachteten Serotypen ab, so dass in den Folgejahren nur noch Rückgänge in diesem Prozentbereich erwartet wurden (ESPED-Bericht 2013).

Wie sieht die Entwicklung der Fallzahlen im Jahre 2014 aus und welche Serotypen wurden beobachtet [1]?

Falldefinition:

Als Fallmeldung 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/pädiatrischen Abteilung eines Krankenhauses in Deutschland gemeldet wurden.

Ergebnisse:

Melderaten nach Altersgruppen:

Im Jahr 2014 wurden insgesamt 123 Pneumokokkenfälle im Rahmen von ESPED gemeldet. Hiervon stehen noch für 6 Fälle die Fragebögen aus (Rücklaufquote: 95,1%). Bei den verbleibenden 117 Fällen gab es 20 Falsch- und 4 Doppelmeldungen. Für die Auswertung standen somit 93 Fälle zur Verfügung (Stand 28.04.2015).

Bei den <5 Jährigen konnte im Vergleich zum Vorjahr eine Abnahme der Fallmeldungen beobachtet werden, die bei den <2 Jährigen besonders deutlich ausfiel (2013: N<2 Jährigen: 63, N₂₋₄ Jährigen: 32; 2014: N<2 Jährigen: 43, N₂₋₄ Jährigen: 24). Bei den 5-15 Jährigen konnte gegenüber den Vorjahren keine Veränderung verzeichnet werden (2013: N₅₋₁₅ Jährigen: 27; 2014: N₅₋₁₅ Jährigen: 26) (Abb. 3).

Serotypenverteilung:

Während 2007 zum Zeitpunkt der Impfung mit PCV-7-Impfstoff noch 80% aller Fälle bei Kindern <16 Jahre durch Serotypen im PCV-13 verursacht wurden, waren 2014 diese Serotypen nur noch zu 30% der Fälle die Auslöser, während der Anteil der nicht PCV-13-Serotypen im gleichen Zeitraum von 20% auf 70% zunahm. Noch aus-

geprägter waren diese Veränderungen bei den <2 Jährigen mit einer Abnahme der PCV-13-Serotypen in 2014 auf 13% und einer entsprechenden Zunahme der nicht PCV-13-Serotypen auf 87%.

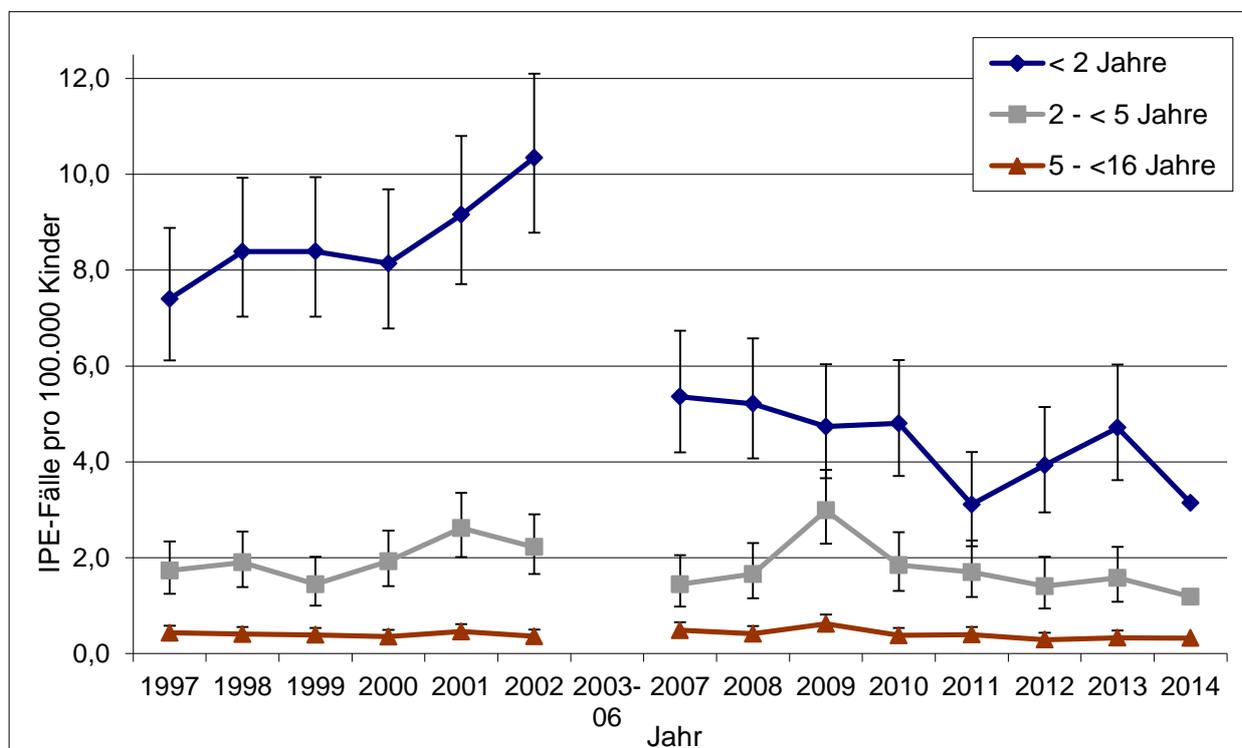


Abbildung 3: Altersspezifische Melderaten (pro 100.000 Kinder) für IPE in Deutschland mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall

Diagnosen und Todesfälle:

Der Anteil der Meningitis-Fälle an allen IPE-Fällen lag 2014 mit 44% im Durchschnitt der Vorjahre (43%, 2007-2013). Die Anzahl der Todesfälle lag 2014 bei drei Fällen (3,2 %). Zwischen 2007 und 2013 lag der Durchschnitt bei 4,1% (Spannweite: 1,9-6,4%). Die Fälle wurden durch die Serotypen 3, 14 (beide in PCV-13 enthalten) und 24F (nicht in PCV-13 enthalten) verursacht. Zwei dieser Fälle war mit PCV-13 geimpft, jedoch fehlte bei dem durch Serotyp 14 verursachten Patienten im Alter von drei Jahren die Boosterimpfung und der zweite Patient wurde durch den nicht in PCV-13 enthaltenen Serotyp 24F verursacht. Der dritte war jünger als zwei Monate alt und noch nicht geimpft.

Schlussfolgerungen:

2014 war die Rate der IPE vergleichbar mit 2011 - zwei Jahre nach Einführung des PCV-13. Dies reflektiert die Tatsache, dass zwar PCV-13-Serotypen deutlich seltener geworden sind, was die Wirksamkeit der Impfung belegt, dass es aber auch gleichzeitig zu einem Replacement mit nicht PCV-13-Serotypen kam. Eine wesentliche weitere Abnahme der IPE-Erkrankungsrate bei Kindern könnte nur durch Einführung noch höher-valenter PCV-Impfstoffe erreicht werden.

Literatur:

1. Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, Imohl M, von Kries R. Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012. *Euro Surveill.* 2015; 20(10).

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries, Raphael Weinberger (MPH), Susanne Weiß (MPH), Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München, Abteilung Epidemiologie, Haydnstr. 5, 80336 München
(ruediger.kries@med.uni-muenchen.de)

Neu diagnostizierte Harnstoffzyklusdefekte bei Patienten unter 16 Jahre (1.7.2012 - 30.6.2015)

Hintergrund:

Der Harnstoffzyklus besteht aus sechs Enzymen und zwei Transportern. Er ist für die Entgiftung von Ammoniak zu Harnstoff verantwortlich. Patienten mit angeborenen Harnstoffzyklusdefekten können sich bereits in der Neonatalzeit mit hyperammonämischen Krisen manifestieren. Die Prognose hängt entscheidend von der frühzeitigen Diagnosestellung und einem raschen Therapiebeginn ab. Je nach Dauer und Höhe der Hyperammonämie besteht ein hohes Risiko für eine irreversible zerebrale Schädigung. Frühere Schätzungen aus den USA gingen von einer kumulativen Inzidenz von 1:8.000 Neugeborenen [1] aus. Im Jahr 2013 publizierte Daten, die auf einer Studie des US-amerikanischen *Urea Cycle Disorder Consortium* (UCDC), der *National Urea Cycle Disorders Foundation* (NUCDF) und dem *European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases* (E-IMD) basieren, weisen eine deutlich geringere Inzidenz von 1:35.000 Neugeborenen [2] auf. Eine finnische Studie aus dem Jahr 2008 fand eine kumulative Inzidenz von 1:39.000 für Harnstoffzyklusdefekte in Finnland [3]. Für Deutschland liegen bisher keine zuverlässigen epidemiologischen Daten vor.

Mit dieser Studie bietet sich nun erstmals die Möglichkeit, präzise Daten zur Inzidenz, klinischen Erstmanifestation, Diagnosestellung und zum Kurzzeitverlauf dieser Patienten in Deutschland zu erheben. Zur Berechnung der Inzidenz wird eine Capture-Recapture(CRC)-Analyse durchgeführt. Neben monatlichen ESPED-Anfragen an alle Kinderkliniken (Quelle 1) erfolgt eine vierteljährliche Anfrage an alle spezialisierten Stoffwechsellabore in Deutschland (Quelle 2).

Analoge Parallelerhebungen erfolgen in der Schweiz und in Österreich.

Ziele der Studie:

- 1) Ermittlung der Inzidenz von Harnstoffzyklusdefekten in Deutschland.
- 2) Erfassung von Altersverteilung, führenden Symptomen, diagnostischem Prozedere, Therapie, sowie kurzfristigem Outcome bei Erstdiagnose
- 3) Steigerung des Bewusstseins für diese Erkrankungsgruppe

Falldefinition:

Eingeschlossen werden Patienten bis 16 Jahren, bei denen:

- im Rahmen der Abklärung einer Stoffwechselkrise oder einer anderen klinischen Präsentation die Diagnose eines Harnstoffzyklusdefekts neu gestellt wurde.
- im Rahmen einer Familienuntersuchung, einer Pränataldiagnostik oder im "Neugeborenenenscreening" eine Harnstoffwechselstörung nachgewiesen wurde.

Vorläufige Ergebnisse für Deutschland:

Vom 1.7.2012 bis 31.3.2015 wurden aus Kinderkliniken (Quelle 1) 52 Fälle eines neu diagnostizierten Harnstoffzyklusdefekts gemeldet. Die Rücklaufquote der Fragebö-

gen betrug 98%. Nach Abzug von 7 Falsch- und 10 Doppelmeldungen waren insgesamt 34 Fragebögen auswertbar. Bei den Falschmeldungen hatte sich entweder die initiale Verdachtsdiagnose nicht bestätigt (n=4) oder die Erstdiagnose war bereits vor Studienbeginn erfolgt (n=3). Im selben Zeitraum meldeten die Stoffwechsellabore (Quelle 2) 24 Fälle. Nach Abzug einer Falsch- (Erstdiagnose vor Studienbeginn) und einer Doppelmeldung wurden 22 Fragebögen ausgewertet. Insgesamt erhielten wir damit aus beiden Quellen 56 auswertbare Fragebögen. 18 Patienten wurden über beide Quellen gemeldet. Somit konnten in einem Zeitraum von 33 Monaten insgesamt 38 Patienten aus Deutschland mit neu diagnostiziertem Harnstoffzyklusdefekt in die Studie eingeschlossen werden. Die Geschlechterverteilung betrug 25:13 (m:w). Bei 31 Patienten (82% der Patienten) wurde die Diagnose in der ersten Lebenswoche gestellt. 11 der neonatal erkrankten Patienten waren männlich und wiesen einen Ornithintranscarbamylase (OTC)-Mangel auf.

7 Patienten zeigten eine spätmanifeste Verlaufsform eines Harnstoffzyklusdefektes. Hiervon litten 5 an einem OTC-Mangel. In dieser Gruppe erfolgte die Diagnosestellung zwischen dem 23. Lebensmonat und dem 16. Lebensjahr.

Die Diagnosen wurden biochemisch und durch Mutationsanalysen gestellt. In keinem Fall wurde eine enzymatische Analyse zur Konfirmation durchgeführt.

18 der 31 Neonaten manifestierten sich mit hyperammonämischer Encephalopathie und zerebralen Krampfanfällen. 10 Patienten wurden biochemisch durch Zusatzuntersuchungen zum erweiterten Neugeborenencreenings identifiziert. Bis auf einem Fall waren diese Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung asymptomatisch.

(Bemerkung: Harnstoffzyklusdefekte sind laut Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses keine Zielkrankheiten des Neugeborenencreenings).

Die Symptomatik der *Late onset*-Patienten spiegelte die vorbeschriebene, heterogene klinische Präsentation wider [4]. Bei der am häufigsten diagnostizierten Krankheit, dem OTC-Mangel, reichte die klinische Präsentation von Proteinaversion über rezidivierendes Erbrechen, Verhaltensauffälligkeiten bis hin zur hyperammonämischen Encephalopathie und in einem Fall zum akuten Leberversagen.

Diskussion und Schlussfolgerung:

Die aktuellen Meldedaten aus Deutschland führen in einer vorläufigen Berechnung mittels CRC-Analyse zu einer Inzidenz von 1:43.708 Neugeborenen. Diese liegt deutlich niedriger als die ursprünglich angenommene von 1:8.000 [1], befindet sich jedoch in einer vergleichbaren Größenordnung wie neuere US-amerikanische Daten, die von einer kumulativen Inzidenz von 1:35.000 [2] ausgehen. Des Weiteren gleicht die relative Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen in unserer Erhebung den Daten der o.g. Studie [2].

Aufgrund der geringen Fallzahlen waren die Meldungen starken Schwankungen unterworfen. Durch die Verlängerung um ein Jahr ergibt sich nun ein homogeneres Bild. So konnten z.B. durch die Meldung eines Patienten mit Argininemangel auch Daten eines sehr seltenen Harnstoffzyklusdefektes erfasst werden.

Für die Gruppe der Patienten mit einer spätmanifesten Verlaufsform bedeutete die Verlängerung der Studie eine Erhöhung der Fallzahl von zwei in den ersten beiden Jahren auf aktuell sieben Patienten. Dies bestätigt die Vermutung, dass diese Gruppe initial stark unterrepräsentiert war. Interessant ist in diesem Zusammenhang die deutliche Diskrepanz der relativen Häufigkeit der *Late onset*-Manifestation im Vergleich zu einer aktuellen europäischen Registerstudie, die eine vermutliche Unterrepräsentation von *Early onset*-Patienten aufweist [4,5].

Unverändert manifestierten sich die meisten der gemeldeten Fälle bereits in der Neonatalperiode. Da die Symptome einer hyperammonämischen Encephalopathie klinisch nicht von denjenigen einer neonatalen Sepsis zu unterscheiden sind, sollte beim V.a. neonatale Sepsis eine Ammoniakbestimmung erwogen werden, um eine Hyperammonämie zu einem frühen Zeitpunkt zu identifizieren. Interessant ist hierbei die Beobachtung, dass 9 über Zusatzuntersuchungen zum erweiterten Neugeborenen-screening identifizierte Neugeborene bereits vor dem Auftreten von klinischen Symptomen diagnostiziert und behandelt werden konnten und im Berichtszeitraum asymptomatisch blieben. Hingegen zeigten die erst nach klinischer Manifestation einer neonatalen hyperammonämischen Encephalopathie diagnostizierten Patienten eine hohe Mortalität und Morbidität. Dieses Ergebnis weist auf die Notwendigkeit einer Reevaluation des Neugeborenen-screeningprogramms in Deutschland hin.

Wir möchten uns an dieser Stelle herzlich bei allen teilnehmenden Kolleginnen und Kollegen für die hervorragende Mitwirkung und bei der ESPED-Zentrale für die professionelle Unterstützung bedanken.

Literatur:

1. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology and therapie. *AdvPediatr* 1996; 43:127-70
2. Summar et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013; 113:105-108.
3. Keskinen P1, Siitonen A, Salo M. Hereditary urea cycle diseases in Finland. *Acta Paediatr* 2008; 97:1412-9.
4. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: The initial presentation. *J Inherit Metab Dis*; DOI 10.1007/s10545-015-9839-3
5. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: The evolving phenotype. *J Inherit Metab Dis*; DOI 10.1007/s10545-015-9840-x

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Univ.-Prof. Dr. med., Prof. h.c. (RCH) Georg F. Hoffmann, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg (stefan.koelker@med.uni-heidelberg.de, susanne.nettesheim@med.uni-heidelberg.de)

Dünndarmvolvulus ohne Malrotation bei Frühgeborenen unter 1500g (1.1.2014 – 31.12.2014)

Der Dünndarmvolvulus ohne Malrotation bei Frühgeborenen (FG) ist ein seltenes, potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild. Frühe Diagnosestellung und umgehendes chirurgisches Eingreifen sind erforderlich, um langstreckige Darmnekrosen und deren Folgeprobleme zu verhindern.

Ziele dieser Studie sind die Erfassung potentieller Risikofaktoren bei Extrem-Frühgeborenen und möglicher früher spezifischer Warnsymptome.

Falldefinition:

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1500g, bei denen im Verlauf des postnatalen stationären Aufenthalts ein Dünndarmvolvulus ohne zu Grunde liegende Darm-anomalie (Malrotation) diagnostiziert wurde.

Im Folgenden werden die Daten als Median (Minimum–Maximum) dargestellt.

Ergebnisse:

In dem ersten Erhebungsjahr 2014 wurden 20 Fälle gemeldet. Von diesen 20 gemeldeten Fällen erhielten wir 18 detailliert beantwortete Fragebögen zurück. Abzüglich zweier Falschmeldungen und noch drei ausstehenden Fragebögen, konnten bisher 15 Fälle ausgewertet werden.

Das Gestationsalter bei Geburt (GA) betrug 25,7 (23,3-34,1) SSW.

Das Geburtsgewicht lag bei 710g (490-1480g). 9/15 der betroffenen Frühgeborenen waren Mädchen. Das Lebensalter bei Manifestation betrug 36 (3-58) Tage. Dies entspricht einem postmenstruellen Alter bei Manifestation von 31,1 (26,0-35,6) Wochen.

Bei 2/15 Frühgeborenen kam es zu einer sehr frühen Manifestation am 3. bzw. 4. Lebenstag. Diese Frühgeborene waren die reifsten der Kohorte (GA: 31,0 bzw. 34,1 SSW) und zeigten intraoperativ eine anatomische Auffälligkeit (Ovarialzysten bzw. Ductus omphaloentericus). Bei einem dieser Kinder zeigten sich bereits im pränatalen Ultraschall dilatierte Darmschlingen. Bei den anderen 13 Frühgeborenen manifestierte sich der Volvulus an LT43 (6-64). Das postmenstruelle Alter bei Manifestation betrug 30,8 SSW (26,0-35,6) und das Geburtsgewicht dieser Frühgeborenen 710g (490-1150g).

Fünf der dreizehn Frühgeborenen waren in den Tagen vor dem Ereignis mittels nasalem CPAP versorgt. 2/13 waren an der Highflow-Nasenbrille atemunterstützt, 2/13 waren spontan atmend und 4/13 über einen endotrachealen Tubus beatmet. Nasale IPPV und nasaler Hochfrequenz-CPAP kam bei keinem der Kinder zur Anwendung.

Am Tag der Diagnose dominierten unspezifische Symptome wie abdominelle Distension, akut vermehrte Magenreste, metabolische Azidose, Verfall des Allgemeinzustandes.

Es konnten 7 der 15 Frühgeborenen ohne Kurzdarmsyndrom nach Hause entlassen werden. Bei 3 Kindern kam es zu einem Kurzdarmsyndrom. Von 5 fehlen noch endgültige Daten zu diesen Fragen. Ein Kind verstarb am ersten postoperativen Tag an den Folgen der Malrotation.

Schlussfolgerung:

Ausgehend von ca. 7000 Frühgeborenen <1500g in Deutschland pro Jahr manifestiert sich ein Volvulus ohne Malrotation bei ca. 2-3/1000 FG <1500g. 20% der betroffenen Kinder erleiden ein Kurzdarmsyndrom. Reifere Frühgeborene scheinen häufiger anatomische Auffälligkeiten als Risikofaktor aufzuweisen, während die Entstehung bei den sehr unreifen Frühgeborenen weiterhin unklar ist. Um zufällige Schwankungen in Inzidenz und Klinik dieser seltenen Erkrankung ausschließen zu können, wurde die ESPED-Erhebung um ein weiteres Jahr verlängert.

Wir danken den teilnehmenden Kliniken und bitten weiterhin um Ihre aktive Unterstützung!

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Christian-F. Poets, Dr. med. Christoph Maas, Dr. med. Yasemin Yarkin, Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen (christoph.maas@med.uni-tuebingen.de)

Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (1.7.2013 – 30.6.2014)

Hintergrund:

Weltweit wurde eine Zunahme der Inzidenz parapneumonischer Pleuraergüsse und Pleuraempyeme (PPE/PE) im Kindesalter beobachtet [1,2]. Am Häufigsten isolierte Erreger sind *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* und *Staphylococcus aureus* [1, 3]. Bislang gibt es keine systematischen Daten zur Inzidenz von PPE/PE in Deutschland. Diese sind insbesondere auch in Hinblick auf die Auswirkungen der 2006 eingeführten allgemeinen Pneumokokken-Impfung von großer Bedeutung.

Studienziele und Methode:

- Erfassung der Erreger, Risikofaktoren und Management für PPE/PE
- Inzidenzschätzung für PPE/PE in Deutschland

Erweiterte Erregerdiagnostik aus Pleurapunktat:

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

Falldefinition:

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit parapneumonischem Pleuraerguss oder -empyem, welcher/s mindestens acht Tage persistiert oder mit Pleuradrainage behandelt wird.

Zwischenauswertung/Ergebnisse:

Zwischen 01.07.2013 und 30.06.2014 (Pneumokokkenjahr) wurden 238 hospitalisierte Kinder mit PPE/PE gemeldet (2010/2011: n=270; 2011/2012: n=283; 2012/2013: n=314), 203 Fragebögen (85% Rücklaufquote) wurden bislang für diesen Zeitraum an das Studienzentrum zurückgeschickt. 10 Meldungen wurden als Doppelmeldungen identifiziert und ausgeschlossen und 23 erfüllten die Einschlusskriterien der Falldefinition nicht. Aus dem genannten Zeitraum wurden 170 der 203 Fälle ausgewertet. Das Medianalter der 170 Kinder mit PPE/PE lag bei 5 Jahren (IQR 2-10), 88 (52%) waren männlich. Der Erguss persistierte im Median 11 Tage (IQR 8-19), die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei 17 Tagen (IQR 12-23). 117 (69%) Kinder mit PPE/PE wurden intensivstationär behandelt. 61 (36%) Kinder mit PPE/PE hatten eine oder mehrere chronische Grunderkrankungen. 100 (59% von 170) Kinder mit PPE/PE waren gegen Pneumokokken geimpft.

Bei allen 170 Kindern mit PPE/PE wurde mindestens eine bildgebende Diagnostik durchgeführt. 153 von 170 Kindern mit PPE/PE konnten den Sonographiestadien für PPE/PE der American Thoracic Society (ATS) zugeordnet werden: 56 (33%) wurden in das exsudative Stadium (anechogene und echogene Flüssigkeit), 72 (42%) in das fibrinopurulente Stadium (Flüssigkeit mit fibrinösen Septierungen) und 25 (15%) in das Stadium der Organisation (>1/3 solide Anteile) eingeteilt.

Eine Erregerdiagnostik aus Blut und/oder Pleurapunktat mittels Kultur und/oder PCR wurde bei 156 von 170 (92%) Kindern mit PPE/PE durchgeführt, bei 48 von 156 (31%) Kindern konnte mindestens ein Erreger identifiziert werden (Tab. 3).

Tabelle 3: Erregerverteilung der Erreger bei 48 (von 170) Kindern mit PPE/PE und positivem Erregernachweis (07/2013 – 06/2014)

Erreger	n (% von 48)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16 (33%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10 (20%)
Koagulase negative Staphylokokken	6 (13%)
<i>Streptococcus spp.</i> (Mundflora)	5 (10%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (4%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 (4%)
Andere Erreger	7 (15%)

Streptococcus pneumoniae war der häufigste nachgewiesene Erreger bei 16 von 48 PPE/PE-Kindern mit positivem Erregernachweis. Bei 10 von 48 Kindern wurde *Streptococcus pyogenes* und bei 4 Kindern mit PPE/PE *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen. Im NRZ wurden folgende Serotypen identifiziert: Serotyp 1 (1x), Serotyp 3 (2x), Serotyp 19A (1x), Serotyp 7F (1x).

169 der 170 Kinder wurden parenteral mit Antibiotika behandelt (mediane Medikationsdauer 15 Tage (IQR 10-21)). Zweiunddreißig (19%) Kinder mit PPE/PE erhielten keine weiteren Behandlungsmaßnahmen; bei 138 (81%) Kindern mit PPE/PE wurde der Pleuraraum eröffnet. Jedes der 138 Kinder mit PPE/PE und eröffnetem Pleuraraum wurde per Drainage und/oder Pleurapunktion behandelt. Zusätzlich erhielten 36 der 138 Kinder mit PPE/PE eine zusätzliche chirurgische Intervention wie z.B. VATS und/oder Thorakotomie. Bei 30 (22%) Kindern mit PPE/PE wurde eine VATS, bei 18 (13%) eine Dekortikation und bei 10 (7%) eine offene Thorakotomie durchgeführt (Mehrfachbehandlungen möglich). Elf (31%) dieser 36 Kinder mit PPE/PE erhielten bereits eine Video-assistierte Thorakotomie innerhalb der ersten drei Tage, bei den anderen 25 (69%) Kindern mit PPE/PE wurde diese Maßnahme offenbar erst nach erfolgloser konservativer Behandlung ergriffen.

Insgesamt traten bei 67 (39%) Kindern mit PPE/PE Komplikationen auf. Am Häufigsten waren es pulmonale (n=24), infektiöse (n=22) und pleurale Komplikationen (n=21). 29 (43%) Kinder mit PPE/PE wurden außerdem mechanisch beatmet.

Bei 31 (18%) von 170 Kindern mit PPE/PE wurden mögliche (n=25; 15%) und gesicherte Spätfolgen (n=6; 4%) berichtet, hauptsächlich pleurale und pulmonale Beeinträchtigungen (bei 27 Kindern). Bei 9 (5%) Kindern mit PPE/PE wurde eine Pleuraschwarte diagnostiziert, bei 4 (2%) Kindern mit PPE/PE persistierte ein Resterguss und eine eingeschränkte Lungenfunktion lag bei 3 (2%) Kindern mit PPE/PE vor. Sonstige pleurale und pulmonale Beeinträchtigungen hatten 8 (5%) Kinder mit PPE/PE (Mehrfachnennungen waren möglich).

Im Berichtszeitraum kam es zu 2 Todesfällen unter den 170 Kindern mit PPE/PE. In einem Fall lagen eine akute myeloische Leukämie und im anderen eine Lissenzephalie, eine Epilepsie und eine hochgradige Behinderung als Grunderkrankung vor.

Ausblick:

Im Pneumokokkenjahr 07/2013 bis 06/2014 wurden 238 Kinder mit PPE/PE gemeldet, die meisten davon im Februar 2014 (44 PPE/PE-Meldungen). In den vorhergehenden Pneumokokkenjahren wurden mit 289 Kindern mit PPE/PE durchschnittlich deutlich mehr Fälle pro Jahr gemeldet.

Streptococcus pneumoniae ist weiterhin der häufigste nachgewiesene Erreger von PPE/PE (n=16, 33% von 48 positiven Nachweisen), allerdings wurde er im Vergleich zu den Vorjahren deutlich seltener nachgewiesen (2010/2011: 66% aller positiven Nachweise, 2011/2012: 60% aller positiven Nachweise, 2012/2013: 43% aller positiven Nachweise). Alle der 4 im Pneumokokkenjahr 2013/2014 identifizierten Pneumokokken-Serotypen sind theoretisch durch den 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff erfasst. Bei zwei Kindern mit Pneumokokken-Pleuraempyem und Nachweis von Pneumokokken des Serotyp 3 bzw. 19A ist ein Impfversagen möglich, da die Kinder regelgerecht mit PCV-13 geimpft wurden und kein Immundefekt/keine Immunsuppression vorlag. Bei den vorausgehend ausgewerteten 280 PPE/PE-Fällen aus dem Zeitraum 07/2012 bis 06/2013 zeigte sich ein ähnlich verteiltes Spektrum der Pneumokokken-Serotypen: von den 36 *S.pneumoniae* Nachweisen waren Serotyp 1 (n=4), Serotyp 3 (n=1), Serotyp 19F (n=1) und Serotyp 7F (n=1) vertreten. Inwieweit eine weitere Reduktion der PPE/PE durch die erweiterte Erfassung von Pneumokokken-Serotypen durch den seit 2009 überwiegend verwendeten PCV-13 Impfstoff gelingt, kann erst in den nächsten Jahren beantwortet werden.

Das therapeutische Management von PPE/PE im Kindesalter ist in Deutschland ausgesprochen heterogen. 19% der 170 Kinder mit PPE/PE wurden lediglich mit Antibiotika behandelt, bei 81% wurde der Pleuraraum eröffnet und 21% erhielten einen thorax-chirurgischen Eingriff (VATS, Dekortikation, offene Thorakotomie). In explorativen Analysen zeigte die Gruppe mit thorax-chirurgischen Eingriffen eine signifikant längere Krankenhausaufenthaltsdauer und Dauer der intravenösen Antibiotikagabe im Vergleich zu der Gruppe, die mit Spülung/Fibrinolyse bzw. Drainage/Punktion behandelt wurde. Es bleibt jedoch offen, ob dies an dem schweren Verlauf des PPE/PE dieser Kinder lag oder an den Folgen der invasiven Therapie. Trotz des generellen Impfprogramms stellen Pneumokokken weiterhin den häufigsten Erreger von pädiatrischen PPE/PE dar. Interessanterweise werden jedoch derzeit nur noch Serotypen

nachgewiesen, die nicht im bis 2009 verwendeten PCV-7 Impfstoff enthalten waren. Eine weitere Surveillance von PPE/PE ist dringend erforderlich, um den möglichen Effekt der PCV-13-Impfung in der Reduktion der zurzeit nachgewiesenen Serotypen zu erfassen und mögliche neue Serotypen frühzeitig zu erkennen.

Literatur:

1. Sakran W, Ababseh Zel D, Miron D, Koren A. Thoracic empyema in children: clinical presentation, microbiology analysis and therapeutic options. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20(4):262–265.
2. Strachan RE, Snelling TL, Jaffé A. Increased paediatric hospitalizations for empyema in Australia after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Bull. World Health Organ.* 2013; 91(3):167–173.
3. Grisaru-Soen G, Eisenstadt M, Paret G, et al. Pediatric parapneumonic empyema: risk factors, clinical characteristics, microbiology, and management. *Pediatr Emerg Care.* 2013; 29(4):425–429.

Studienleitung:

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

Prof. Dr. med. Markus A. Rose, Sana Klinikum Offenbach, Kinder- und Jugendmedizin, Starkenburgring 66, 63069 Offenbach/Main

Invasive Infektionen durch multiresistente Erreger (MRE) bei Kindern und Jugendlichen (1.9.2014 – 30.4.2015)

Einleitung:

Bei Routineabstrichen werden gelegentlich multiresistente bakterielle Infektionserreger (MRE) nachgewiesen. Dies sind Erreger, die mindestens gegen zwei der Antibiotika resistent sind, die als bakterizide Standardtherapie von Infektionen durch die jeweilige Bakterienspezies vorgesehen sind.

Die wichtigsten MRE sind:

- Methicillin-resistente *S.aureus*, sowohl im Krankenhaus erworbene (hospital acquired) haMRSA als auch ambulant erworbene (community-acquired) caMRSA
- Vancomycin (bzw. Glycopeptid-) resistente Enterokokken (VRE);
- Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) meist aus der Familie der Enterobacteriaceae (z.B. *E.coli*, *Klebsiella* spp.) oder auch sogenannte Non-Fermenter (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*).

Die Häufigkeit invasiver Erkrankungen durch MRE bei stationär behandelten Kindern und Jugendlichen soll in dieser Erhebung erfasst werden. Systemische Infektionen durch MRE sind nach heutigem Kenntnisstand häufig mit einem schlechteren Therapieansprechen, einer verlängerten Liegedauer, höheren Behandlungskosten und möglicherweise auch mit einer erhöhten Letalität assoziiert. In der Regel ist letzteres weniger durch eine höhere Virulenz multiresistenter Isolate sondern vielmehr durch die initial wirkungslose (inadäquate) Therapie mit Standardantibiotika bedingt, gegen die MRE resistent sind.

MRE sind typische Erreger nosokomialer oder Gesundheitssystem-assoziiertes Infektionen bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren und können direkt oder indirekt von Patient zu Patient übertragen werden. Sie stellen das gesamte Behandlungsteam, die diagnostische Mikrobiologie und das Hygienefachpersonal (Krankenhaushygieniker, Hygienefachkräfte) vor besondere Herausforderungen.

Fragestellungen der Studie sind:

1. Schätzung der Inzidenz invasiver Infektionen (Blutstrominfektion, ZNS-Infektion, Beatmungspneumonie, Knochen- und Weichteilinfektion) durch MRE
2. Erfassung der Erregerverteilung in verschiedenen Altersgruppen und bei bestimmten Erkrankungen
3. Erfassung des Schweregrades der Erkrankungen mittels Kriterien wie Dauer der Hospitalisierung, Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung, Komplikationen und Letalität
4. Erfassung der prädisponierenden Risikofaktoren

5. Erfassung der Häufigkeit von invasiven Infektionen durch MRE bei gescreenten und bei bislang nicht auf MRE gescreenten Kindern

Falldefinition:

Diagnose einer invasiven Infektion (Blutstrominfektion, ZNS-Infektion, Beatmungspneumonie, Knochen- und Weichteilinfektion) mittels Nachweises von multiresistenten Erregern aus spezifischem Material (Blutkultur, Liquor, Trachealsekret, BAL, Punktat oder Gewebe) bei hospitalisierten Kindern <18 Jahren.

Tabelle 4

Nachweis einer invasiven Infektion	Diagnose
Blutkultur	Blutstrominfektion
Liquor	ZNS-Infektion
Trachealsekret, BAL	Beatmungspneumonie
Punktat, Gewebe	Knochen- und Weichteilinfektion

Bisherige Ergebnisse:

Im Zeitraum vom 1.9.2014 bis 30.4.2015 wurden 34 Nachweise einer invasiven Infektion durch MRE gemeldet, von denen 27 bisher zurückgeschickt wurden. Neunmal war die Falldefinition nicht erfüllt. Fünf Bögen boten einzelne Lücken in dem Meldebogen auf, die aktuell noch telefonisch nachträglich erfragt werden.

Es wurden bislang 3 Neugeborene, 1 Säugling und ansonsten 14 Kinder zwischen 1 und 16 Jahren gemeldet (median 46 Monate). Die Geschlechter waren gleichverteilt (9 Mädchen, 9 Jungen). Die meisten Kinder kamen aus Deutschland (10/18). Insgesamt wurden 6/18 Kinder beatmet, 2/18 Kinder waren Frühgeborene. Eine Grunderkrankung lag bei 10/18 Kindern vor, 10/18 Kinder waren bereits in den letzten 6 Monaten hospitalisiert.

Als Erreger wurden folgende Keime nachgewiesen:

MRSA (7/18), *E. coli* 2 MRGN (2/18), *Klebsiella pneumoniae* 2 MRGN (1/18), *Pseudomonas aeruginosa* 3 MRGN (1/18), *Acinetobacter baumannii* 2 MRGN (2/18), *Acinetobacter lwoffii* 4 MRGN (1/18), *Enterobacter cloacae* 2 MRGN (1/18), *Klebsiella oxytoca* 3 MRGN (2/18), *Enterococcus faecium* VRE (1/18) (Tab. 5).

Bei zwei Kindern wurden zusätzlich zu MRSA 1-2 weitere Erreger nachgewiesen: *Haemophilus influenzae* (1/18; als Koinfektion mit MRSA), *Salmonella typhimurium* und *Morganella morganii* (1/18; als Koinfektion mit MRSA).

Die meisten Kinder hatten Blutstrominfektionen (12/18), 3/18 Kindern eine Beatmungspneumonie, 7/18 Kindern eine schwere Knochen-/Weichteilinfektion, keines jedoch eine ZNS-Infektion. Bei 3 der 18 konnte bei einer Knochen-/Weichteilinfektion auch der gleiche Erreger in der Blutkultur identifiziert werden. Bei einem Patienten konnte MRSA in der Blutkultur, in der BAL und im Knochen- und Weichteilpunktat identifiziert werden.

Alle Kinder erhielten eine gezielte Antibiotikatherapie zur Behandlung der MRE-Infektion. Nur 4/18 Patienten erhielten bereits initial eine Antibiotikatherapie, die den MRE erfasst.

Tabelle 5:

Erreger	Resistenz Phänotyp	Anzahl (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin-Resistenz	7 (38.9%)
<i>Escherichia coli</i>	2 MRGN	2 (11.2%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 MRGN	1 (5.5%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 MRGN	2 (11.1%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 MRGN	1 (5.5%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 MRGN	2 (11.1%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 MRGN	1 (5.5%)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	4 MRGN	1 (5.5%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	1 (5.5%)*
<i>Salmonella typhimurium</i>	-	1 (5.5%)*
<i>Morganella morganii</i>	-	1 (5.5%)*
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin-Resistenz	1 (5.5%)
Gesamt	-	18 Patienten

*Koinfektion mit MRSA

Ein Patient ist an der Infektion mit dem MRE verstorben. Es handelte sich dabei um ein Frühgeborenes mit einem Geburtsgewicht <1500g (VLBW infant) mit Erregernachweis im Blut (2 MRGN *E.coli*). Bei der Mutter konnte auch ein 2 MRGN *E.coli* nachgewiesen werden.

Eine Vorbesiedlung mit dem gleichen MRE war in 3/18 Patienten anamnestisch bekannt. Bei 10/18 wurde ein Screening auf MRE durchgeführt, meist auf MRSA. Die Eltern waren in 2 Fällen mit dem gleichen MRE kolonisiert (1x MRSA, 1x *E.coli* 2 MRGN).

Bei 10/18 Kindern lagen Risikofaktoren wie das Vorhandensein eines Medical Devices vor wie z.B. ein Tubus, ein ZVK, ein Broviak, eine Magensonde oder eine PEG/PEJ. Bereits 7/18 Kinder wurden in den letzten 3 Monaten mit einem Breitspektrum-Antibiotikum behandelt, 3/18 besaßen schlecht heilende Wunden, 2/18 eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, ein Kind urogenitale Auffälligkeiten. Ein Auslandsaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate lag bei 5/12 Kindern vor, ein Krankenhausaufenthalt im Ausland innerhalb der letzten 12 Monate lag bei 4/12 Kindern.

Zusammenfassend zeigen die bisherige Daten eine vielfältiges Erregerspektrum mit zumeist Blutstrominfektionen sowie Knochen-/Weichteilinfektionen. MRSA- und MRGN-Infektion kamen ähnlich häufig vor, eine VRE-Infektion wurde nur einmalig beobachtet. Es zeigen sich bereits erste Hinweise auf relevante Risikofaktoren wie die Vorbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika innerhalb der letzten 3 Monate vor

der gemeldeten Erkrankung und das Vorhandensein von Medical Devices. Insgesamt ist die Auswertung aller erhobenen Aspekte jedoch noch teilweise unvollständig. Dies liegt zum Teil daran, dass nicht alle Bögen vollständig ausgefüllt sind. Mit Hilfe eines medizinischen Doktoranden erfolgt aktuell die Eruiierung der fehlenden Informationen.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Tobias Tenenbaum, Pädiatrische Infektiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Mannheim, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Theodor-Kutzer Ufer 1-3, 68167 Mannheim (Tobias.Tenenbaum@umm.de)

ESPED-Publikationen der Jahre 2014 und 2015:

Diabetes mellitus:

- Baechle C, Castillo K, Straßburger K, Stahl-Pehe A, Meissner T, Holl RW, Giani R, Rosenbauer J in cooperation with the German Paediatric Surveillance Unit (ESPED) and the DPV-Science initiative. Is disordered eating behavior more prevalent in adolescents with early-onset type 1 diabetes than in their representative peers? *Int J Eat Disord* 2014; 47:342-52.
- Stahl-Pehe A, Lange K, Bächle C, Castillo K, Holl RW, Rosenbauer J. Mental health problems among adolescents with early-onset and long-duration type 1 diabetes and their association with quality of life: A population-based survey. *PloS One* 2014; 9: e92473
- Baechle C, Lange K, Stahl-Pehe A, Castillo K, Holl RW, Giani G, Rosenbauer J. Associations between HbA1c and depressive symptoms in young adults with early-onset type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 55:48-58.
- Kummer S, Stahl-Pehe A, Castillo K, Bächle C, Graf C, Straßburger K, Salgin B, Mayatepek E, Giani G, Meissner T, Rosenbauer J. Health behaviour in children and adolescents with type 1 diabetes compared to a representative reference population. *PLoS One* 2014; 9: e112083
- Patterson C, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, Parslow R, Joner G, Svensson J, Castell C, Bingley P, Schoenle E, Jarosz-Chobot P, Urbanaité B, Rothe U, Kržišnik C, Ionescu-Tirgoviste C, Weets I, Kocova M, Stipancic G, Samardzic M, de Beaufort C, Green A, Soltész G, Dahlquist G. Seasonal variation in month of diagnosis in children with type 1 diabetes registered in 23 European centers during 1989-2008: little short-term influence of sunshine hours or average temperature. *Pediatr Diabetes* 2014 Oct 15. doi: 10.1111/pedi.12227. [Epub ahead of print]
- Stahl-Pehe A, Castillo Reinado K, Bächle C, Lange K, Holl RW, Rosenbauer J. Quality of life in youths with early-onset type 1 diabetes. Disagreement between self- and parent-reports. *Pädiatrische Praxis* 2014; 82:417-29.
- Stahl-Pehe A, Straßburger K, Castillo K, Bächle C, Holl RW, Lange K, Rosenbauer J. Quality of life in intensively treated youths with early-onset type 1 diabetes: a population-based survey. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:436-43.
- Baechle C, Scheuing N, Kruse J, Teufel M, Icks A, Rosenbauer J, Holl RW für das Kompetenznetz Diabetes mellitus des BMBF. Gestörtes Essverhalten und Essstörungen. *Diabetes Stoffwech Herz* 2014; 23:156-160.

Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter:

- Reinhardt K, Weiß S, Rosenbauer J, Gärtner 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.

Oligohydramnie-Sequenz bei Neugeborenen / Bedeutung mütterlicher Sartan- und ACE-Hemmer-Einnahme in der Schwangerschaft:

- Hünseler C, von Kries R, Roth B. Decrease of the incidence of renin-angiotensin-system inhibitor induced oligohydramnios-sequence in Germany in 2011. *Klin Padiatr.* 2014 Apr; 226(2):59-61.
DOI: 10.1055/s-0033-1363267. Epub 2014 Mar 14.

Pierre Robin-Sequenz und assoziierte Syndrome im 1. Lebensjahr:

- Vatlach S, Maas C, Poets CF. Birth prevalence and initial treatment of Robin sequence in Germany: a prospective epidemiologic study. *Orphanet Journal of rare diseases* 2014; 9(1):9.
- Maas C, Poets CF. Initial treatment and early weight gain of children with Robin Sequence in Germany: a prospective epidemiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 Nov;99(6):F491-4.

Invasive Pneumokokken-Infektionen:

- Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, Imohl M, von Kries R. Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012. *Euro Surveill.* 2015; 20(10).

Da die Ergebnisse der ESPED-Umfragen von international renommierten Zeitschriften zur Veröffentlichung angenommen worden sind, dürfen die generierten Erkenntnisse generell als neu und wichtig eingestuft werden.

Die Veröffentlichungen früherer Jahre, die mittels ESPED entstanden sind, werden auf unserer Website <http://www.esped.uni-duesseldorf.de> gelistet.

Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2014

ESPED-Datenerhebungen:

Ganzjährig wurden folgende Studien in den Kliniken abgefragt:

- Multiple Sklerose
- Leigh Syndrom / Leigh-like Syndrom
- Manifestation eines Diabetes mellitus (Typ 1 und 2)
- Kawasaki-Syndrom (<18 Jahre), komplett und inkomplett
- Hospitalisierungsbedürftige Pertussis-Erkrankungen im ersten Lebensjahr
- Vena Galeni-Malformation
- Schwere kombinierte Immundefekte
- Invasive Pneumokokken-Infektionen
- Angeborene Harnstoffzyklusdefekte
- Dünndarmvolvulus ohne Malrotation bei FG <1500g
- Pleuraempyeme/-ergüsse infolge Pneumonie
- Extreme Adipositas (BMI $\geq 99,9$. Perzentil nach Kromeyer-Hauschild)

Neu ab 1. September 2014 war die Erhebung zu:

- Hospitalisierungsbedürftige invasive Infektionen durch multiresistente Erreger

Beendet wurde per 31. März 2014:

- Extreme Adipositas (BMI $\geq 99,9$. Perzentil nach Kromeyer-Hauschild)

Meldekartenstatistik:

Statistik für Kinderkliniken und Kinderchirurgien:

Teilnehmer:

Im Berichtsjahr 2014 wurden 415 ESPED-Ansprechpartner in Kinderkliniken und ausgewählten Kinderchirurgien angeschrieben. Davon beteiligten sich 220 Melder am Onlineverfahren (53%), 195 meldeten per Doppelpostkarte.

Meldekarten:

Insgesamt wurden 4935 monatliche Anfragen an die Klinikmelder gestellt, von denen 4687 beantwortet wurden (Rücklaufquote 95%). Der Meldekarten-Rücklauf bei den Online-Teilnehmern ist 94,7% (Median 96,1%), bei den Postkarten-Meldern 95,3% (Median 98,7%). Abbildung 4 zeigt die regionale Verteilung der Rücklaufquoten nach Bundesländern (blaue %-Zahlen).

Jede Meldekarte wurde von 373 Klinikern an die ESPED-Geschäftsstelle zurück geschickt im Verhältnis Postkarten- vs. Online-Meldung von 176:220.

Keine einzige der Meldekarten wurde von 10 Ansprechpartnern beantwortet (Postkarte vs. Online 3:7).

Statistik für neurologische Kliniken, Abteilungen und Schwerpunktpraxen zur Erfassung der jungen Multiplen Sklerose-Patienten:

Teilnehmer:

119 Neurologen beteiligten sich im Jahre 2014 an der Erfassung zur Multiplen Sklerose im Kindes- und Jugendalter, 35 (29,4%) per Online-Meldeverfahren und 84 (70,6%) per Doppelpostkarte.

Meldekarten:

1421 monatliche Abfragen wurden an die ESPED-Melder versandt, von denen 820 (57,7%) beantwortet wurden. Von den 420 Emailversendungen wurden 399 Meldekarten ausgefüllt (95%, Median 100%). Im Postkarten-Meldeverfahren wurden von 1001 Postkarten 421 beantwortet (Rücklauf von 42,1%, Median 52,5%). Rücklaufraten nach Bundesländern zeigt Abb. 4 (grüne %-Zahlen).

Jede der Meldekarten wurde von 63 Ansprechpartnern zurück geschickt: 32 Online-Melder, 31 Postkarten-Melder. 49-Mal wurde keine einzige Meldekarte beantwortet (48 Postkarten-Melder, 1 Online-Melder).

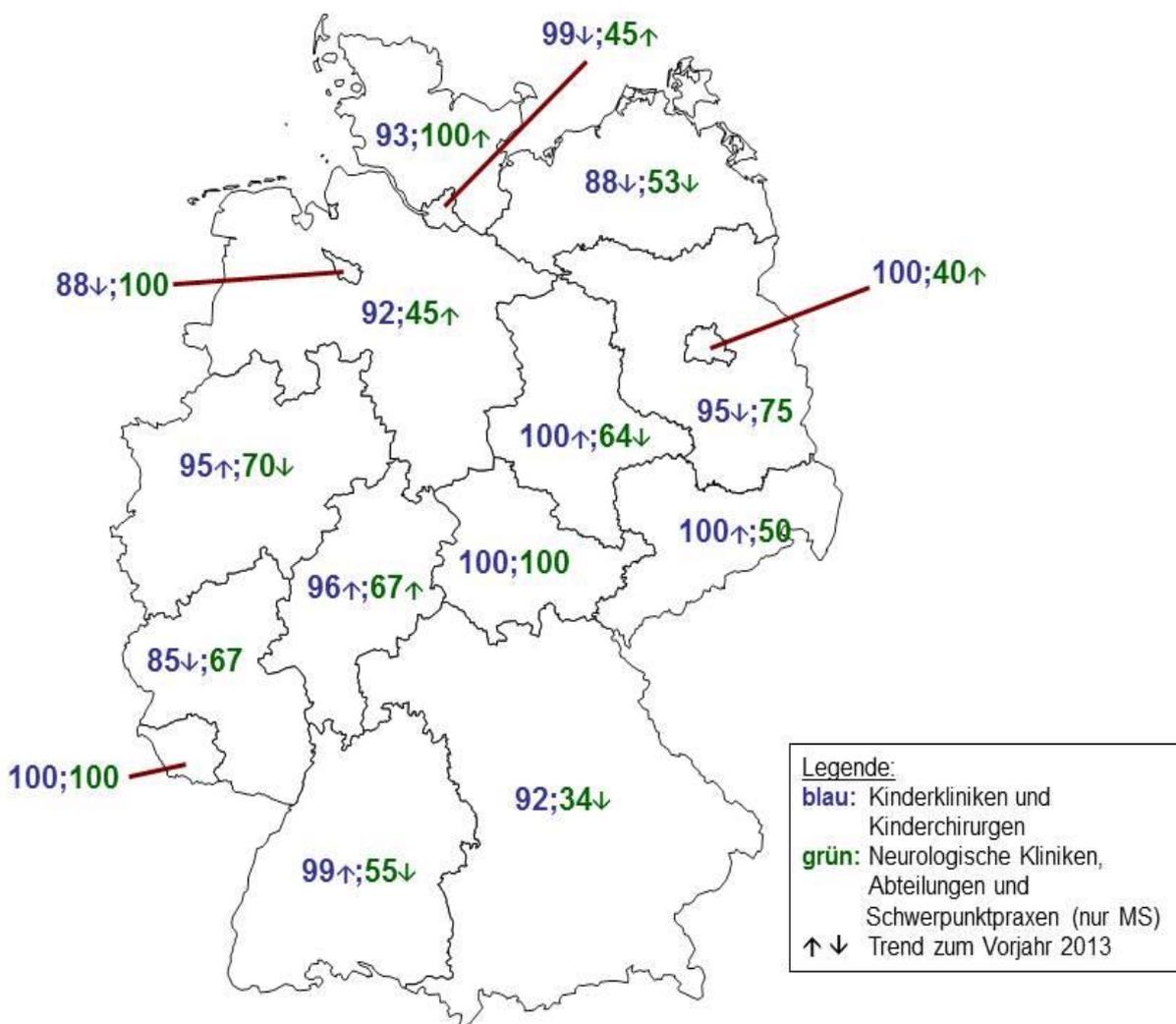


Abbildung 4: Regionale Verteilung der Meldekarten-Rücksendung für 2014 [%]

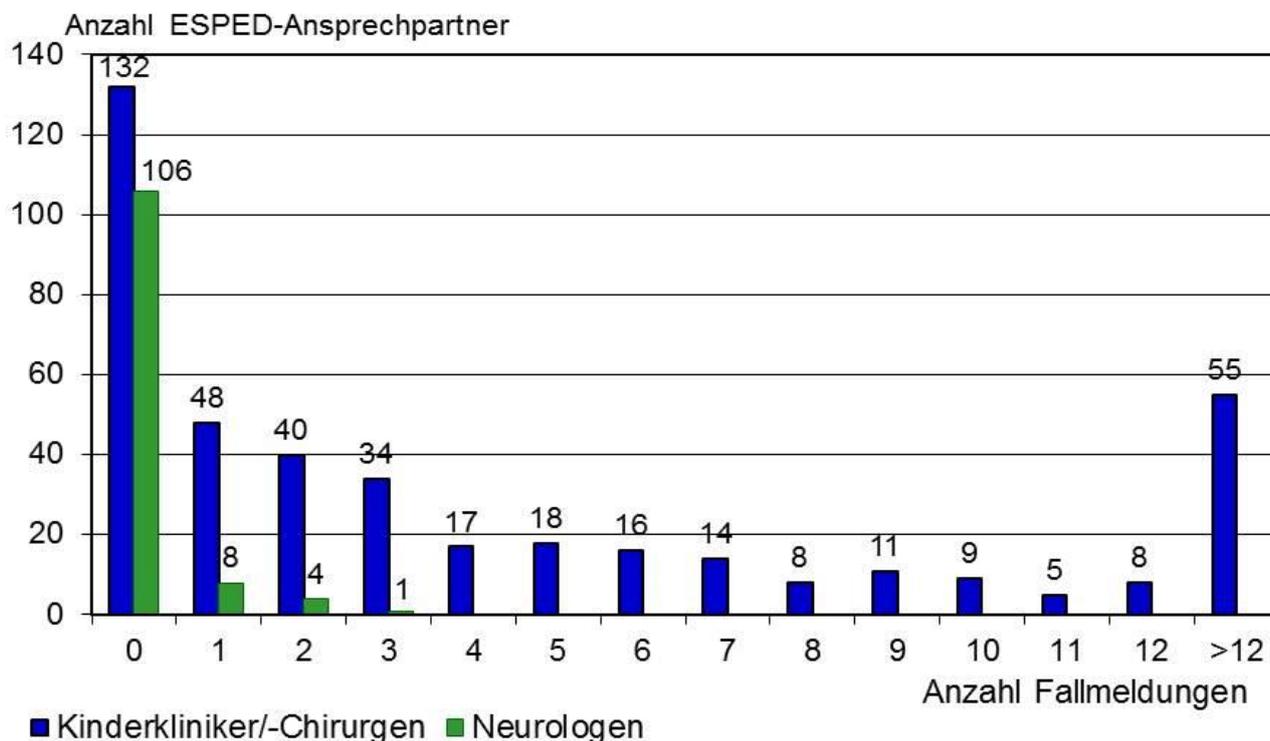


Abbildung 5: Meldeaufwand im Jahr 2014

Fallmeldungen:

Im Berichtsjahr wurden 2182 Fälle von 296 unserer ESPED-Ansprechpartner gemeldet – 2163 aus Kinderkliniken/-Chirurgien und 19 aus neurologischen Kliniken und Schwerpunktpraxen. Das ist ein Aufwand von 7,4 Fragebögen pro Fallmelder. Das Spektrum (Abb. 5) reicht bis 38 Meldungen, die vom Kinderkrankenhaus Auf der Bult Hannover und aus dem St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn berichtet wurden.

Legt man jeden aktiven ESPED-Teilnehmer (n=534) zugrunde, ergibt sich ein Arbeitsaufwand von 4,1 Fälle je ESPED-Ansprechpartner im Berichtsjahr.

238 unserer Ansprechpartner hatten keinen einzigen Patienten zu berichten: 132 der Pädiater incl. Kinderchirurgen und 106 der Neurologen.

Rücklauf der ausführlichen Fragebögen:

Der Fragebogen-Rücklauf variierte zwischen 78% und 100% (2013: 86-100%), der Median beträgt 90,5% (2013: 94%; Abb. 6).

All denen, die die Fragebögen ausgefüllt und zurückgesandt haben, gilt unser besonderer Dank für die zusätzliche Arbeit und die Unterstützung der laufenden Datenerhebungen.

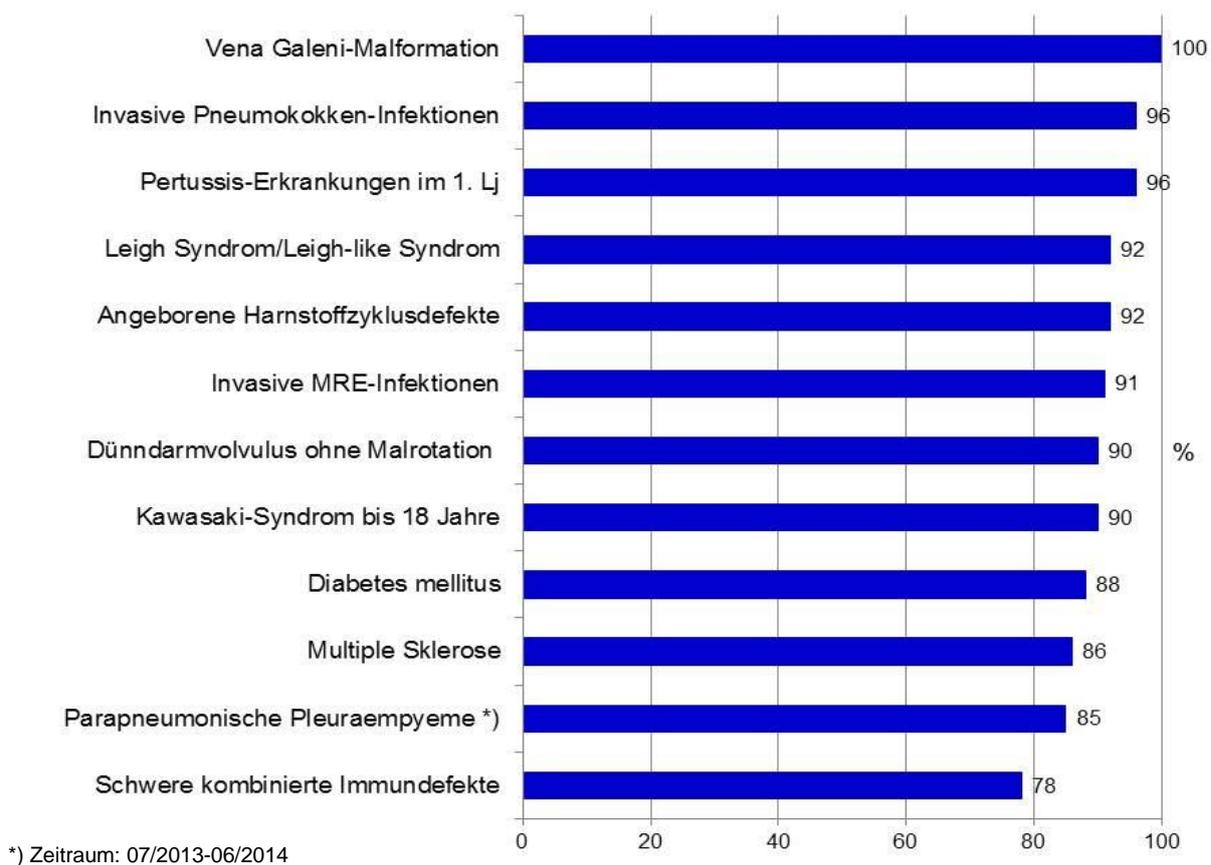


Abbildung 6: Rücklauf der 2014-er Fragebögen [%] (Stand: 19.6.2015)



**ESPED
Erhebungseinheit
für seltene
pädiatrische Erkrankungen
in Deutschland**

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



**ESPED auf der
111. Jahrestagung der DGKJ
vom 2. bis 5. September 2015 in München**

Sie finden uns neben dem Stand der
Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)

Arbeitsgruppe am Koordinierungszentrum für Klinische Studien
Universitätsklinikum Düsseldorf

Hausadresse: Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
Postanschrift: Postfach 10 22 44, 40013 Düsseldorf

Telefon: 0211/81-16263
Fax: 0211/81-16262
Email: Ruediger.Kries@med.uni-muenchen.de
beate.heinrich@med.uni-duesseldorf.de

Website: <http://www.esped.uni-duesseldorf.de>