



Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

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

ESPED-Jahresbericht 2016



Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

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

ESPED-Jahresbericht 2016 ¹

A. Della Marina, L. Gerstl, T. Kallinich,
T. Kaussen, R. von Kries, M. A. Lee-Kirsch,
J. Liese, S. Meyer, J. Rosenbauer,
A. Schielke, C. Staufner, 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), Prof. Dr. E. Mayatepek (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:

Kindliche und juvenile Myasthenien	7
Tuberöse Sklerose Komplex(TSC)-Erkrankung	11
Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2	15
Pädiatrische Schlaganfälle / Neonatale Schlaganfälle und Sinusvenenthrombosen	17
Typ 1-Interferonopathien (AGS, SPENCD, SAVI)	22
Fieber unklarer Genese	25
Therapiebedürftige Neuroborreliose	27
Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE) bei Patienten unter 16 Jahre	30
Akutes Leberversagen	32
Abdominelles Kompartmentsyndrom	34
Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren	41
Hospitalisierungsbedürftige invasive Infektionen durch multiresistente Erreger bei Kindern und Jugendlichen	44
<i>Neue ESPED-Publikationen</i>	<i>48</i>
<i>Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2016.....</i>	<i>50</i>

Kurzberichte der Studienleiter zu ihren Studienfragen:

Kindliche und juvenile Myasthenien bei Patienten unter 18 Jahre (1.1.2015 – 31.12.2016)

Die Erkrankungen der neuromuskulären Transmission umfassen eine sowohl genetisch als auch klinisch heterogene Gruppe der kongenitalen myasthenen Syndrome (CMS) wie auch die Antikörper vermittelte juvenile Myasthenia gravis (JMG). Abhängig von der Lokalisation des genetisch determinierten Defektes unterscheidet man bei CMS präsynaptische Störungen am Nervenende, Störungen der muskulären Basallamina-assoziierten Acetylcholinesterase (AChE) und postsynaptische Störungen am Muskel. Derzeit sind bei CMS 24 verursachende Gene bekannt [1,2,3,4].

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der JMG um eine autoimmun vermittelte Erkrankung, bei der Antikörper gegen die Bestandteile der neuromuskulären Endplatte gerichtet sind.

Im Vordergrund steht die Bildung der Antikörper (Ak) gegen die postsynaptische Membran der neuromuskulären Endplatte, vorwiegend gegen den bindenden Acetylcholin-Rezeptor (AChR). Deutlich seltener werden Antikörper gegen muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK), low density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) und Titin gefunden.

Die Erkrankungen können sich schon im Laufe des ersten Lebensjahres manifestieren, im Falle der CMS schon bei der Geburt (das Bild eines „floppy infants“). Allen Patienten gemeinsam sind die Fluktuation der Symptome im Tagesverlauf und die Besserung nach Ruhe. Allerdings können sich die Patienten aus beiden Gruppen sehr ähnlich präsentieren, so dass die Unterscheidung zwischen autoimmun und genetisch nicht immer möglich ist. Erst der Nachweis der spezifischen Antikörper, das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie oder der molekulargenetische Befund ermöglichen die endgültige Zuordnung. Es handelt sich bei beiden Gruppen um behandelbare Erkrankungen, nicht behandelt sind sie mit einer deutlichen Morbidität und körperlichen Beeinträchtigung verbunden. Die CMS zeigen eine große Variabilität im Phänotyp und das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie ist abhängig vom zugrundeliegenden genetischen Defekt. In Gegensatz dazu sprechen Patienten mit JMG in der Regel gut auf Pyridostigminbromid an, müssen aber auch eine immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie erhalten. Abhängig von der Schwere der Erkrankung wird auch einer Thymektomie durchgeführt (beim Nachweis der AChR-Antikörper und generalisierten Symptomen), um eine Remission der Erkrankung zu erreichen. Die Datenlage zur Prognose ist sehr schlecht und uneinheitlich, therapeutische Standards für Kinder und Jugendliche sind nicht vorhanden.

Die genauen epidemiologischen Daten für CMS und JMG für die Bundesrepublik Deutschland sind unbekannt, in der internationalen Literatur finden sich nur annähernde Daten (10% der Myasthenien [5,6]. Zuletzt erhobene Inzidenz für Norwegen ergab einen Wert von 1,6 auf 1 Million [7].

Ziele der Studie:

1. Häufigkeit/Inzidenz der CMS und JMG in Deutschland.
2. Alters-, Geschlechts- und Herkunftsverteilung bei Diagnosestellung.
3. Beschreibung der klinischen Charakteristika und des Verlaufes.
4. Erhebung angewandter medikamentöser und operativer Therapien.

Falldefinition:

Patienten mit Symptombeginn im Alter von ≤ 18 Jahren mit charakteristischer Klinik:

- Neugeborene und Säuglinge: Trinkschwäche, Saug- und Schluckstörungen, schwaches Schreien, muskuläre Hypotonie (Floppy infant), respiratorische Probleme (Apnoen, Ateminsuffizienz), Arthrogryposis multiplex.
- In jedem Alter: Einseitige oder beidseitige Ptosis, unilaterale oder bilaterale Ophthalmoplegie, faziale Hypomimie, Schluck-/Kauschwierigkeiten, generalisierte Muskelschwäche, Schwankungen der Symptome im Tagesverlauf oder Verschlechterung der Symptome im Rahmen der Infektionen.

Diagnose JMG: Charakteristische Klinik und eine der folgenden Kriterien: Nachweis der spezifischen Antikörper (AChR-, MuSK-, Anti-Titin-, LRP4-Antikörper), Hinweis auf neuromuskuläre Übertragungsstörung (repetitive Stimulation, Einzelfaser-EMG), Ansprechen auf Acetylcholinesterase-Hemmer/Immunsuppression.

Diagnose CMS: Charakteristische Klinik und Nachweis krankheitsassoziierter Genmutation.

Vorläufige Ergebnisse:

Im angegebenen Zeitraum wurden 76 Fälle einer Myasthenie-Neudiagnose an ESPED gemeldet. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 90%. Von insgesamt 66 Fragebögen wurden 22 aufgrund von Fehlmeldungen (Falldefinition nicht erfüllt oder andere Diagnose) abgezogen, 4 zusätzlich aufgrund von Doppelmeldungen. Zwei Meldungen erfolgten über die Diagnose einer transienten neonatalen Myasthenie, die nicht als Erfassungskriterium angegeben wurde und damit ebenfalls als Falschmeldung zu werten sind. Sieben Fragebögen sind ausstehend.

Bei insgesamt 38 Patienten betrug die Geschlechtsverteilung 18:20 (w:m), für die JMG 11:13 (w:m). Die Altersverteilung der Patienten betrug 0 bis 18 Jahre (Median 9,0 Jahre bei Diagnosestellung); die Diagnosestellung erfolgte im Durchschnitt für JMG bei 9,7 Monaten und für CMS bei 70,7 Monaten nach Beginn der ersten Symptome. Insgesamt hatten 24 Patienten die Diagnose einer JMG (16 AChR-Ak positiv, 1 MuSK-Ak positiv, 7 seronegativ). 14 Patienten mit der Diagnose eines CMS hatten folgenden Mutationen: 11 Mutation im *CHRNE*-Gen, 2 Mutation im *RAPSN*-Gen, ein

Patient im *CHRNA1*-Gen.

JMG:

15 Patienten waren präpubertär (<12 Jahre) beim Symptombeginn. 7 Patienten präsentierten sich mit rein okulären Symptomen (keine einseitige, 5 beidseitige Ptosis, 2 Ophthalmoplegien), 17 Patienten zeigten von Beginn an generalisierte Symptome (faziale Hypomimie, Kau-Schluckstörung, generalisierte Muskelschwäche). Thymus-MRT erfolgte bei 21/24 Patienten, bei 19 mit unauffälligem Befund. Eine Patientin hatte Verdacht eines Thymoms (Biopsiebefund unbekannt), ein Patient einen nachgewiesenen Thymom. Pyridostigmin-Therapie erfolgte bei allen Patienten, zusätzliche Immunsuppression mit Prednison/Prednisolon bei 14, Azathioprin bei 10 Patienten. Eine Thymektomie erfolgte bei 4 Patienten, eine Remission konnte bei 7 Patienten erreicht werden.

CMS:

Drei Patienten präsentierten sich mit rein okulären Symptomen, 6 in Kombination mit fazialer Hypomimie, bei 4 war die proximale oder distale Muskelschwäche vorhanden. Obwohl sich die ersten Symptome schon im Säuglingsalter (11 Patienten) zeigten, wurde die Diagnose bei nur 3 Patienten innerhalb der ersten 12 Lebensmonate gestellt. 8/10 Patienten (bei 4 Patienten nicht bekannt) zeigten eine Verschlechterung der Symptome im Tagesverlauf. Eine Therapie mit Pyridostigminbromid erfolgte bei 10 Patienten (bei 2 in Planung, bei 2 keine Angaben), eine zusätzliche Therapie mit 3,4-Diaminopyridin erfolgte bei 2 Patienten (beide mit *CHRNA1*-Mutation).

Schlussfolgerung:

Betreffend JMG zeigen sich 13 Neuerkrankungen in 2015 und 11 Neuerkrankungen in 2016, die zu einer vorläufigen Berechnung von 1,0 bzw. 0,9 Neuerkrankungen auf 1 Million Kinder und Jugendlichen in Deutschland führt. In der Geschlechtsverteilung überwiegt leicht das männliche Geschlecht – was am größeren Anteil der präpubertären Patienten bei Symptombeginn liegen kann (63%) (1:1 Geschlechtsverteilung in der Literatur [5,6]). Von Beginn der ersten Symptome bis zur Feststellung einer JMG dauert es im Median 9,7 Monate – eine relativ späte Diagnosestellung. Daraus ergibt sich ein weiterer Bedarf, die betreuenden Pädiater auf die ersten Symptome der Erkrankung zu sensibilisieren: in unserer Gruppe stellten sich die meisten Patienten aufgrund einer Muskelschwäche (15/24) vor, gefolgt von der Ptosis (10/24), Kau- und Schluckstörungen (9/24) und Müdigkeit (7/24).

Informationen in Bezug auf die durchgeführten Therapien und deren Erfolg sind begrenzt, da die Meldung der Fälle relativ kurzfristig nach Diagnosestellung und Therapiebeginn erfolgt ist und damit der Zeitpunkt der vollständigen Rückbildung der klinischen Symptome (Remission) nicht erfasst werden kann. Die durchgeführten Therapien mit Pyridostigmin und Erweiterung dieser mit Prednison/Prednisolon, teils mit zusätzlich Azathioprin, wie auch die operative Therapie mit Thymektomie lehnen sich an die aktuelle Empfehlungen der Leitlinie für Erwachsenen an [10].

Bei 11/14 Patienten mit CMS konnte eine Mutation im *CHRNE*-Gen nachgewiesen werden. Diese Mutation ist auch eine der am häufigsten in Mitteleuropa (bis zu 50% der CMS, [1]) nachgewiesenen, gefolgt von der *RAPSN*-Mutation, die bei 2 der Patienten gefunden wurde.

In Bezug auf die CMS erfolgte die Diagnosestellung sehr spät, hier ist durch die zunehmende Verwendung der Exom-Sequenzierung zu erwarten, dass die Patienten in Zukunft schneller diagnostiziert werden.

Literatur:

1. Engel AG, Shen XM, Selcen D, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14:420-434.
2. Logan CV, Cossins J, Rodríguez Cruz PM et al. Congenital Myasthenic Syndrome Type 19 Is Caused by Mutations in COL13A1, Encoding the Atypical Non-fibrillar Collagen Type XIII α 1 Chain. *Am J Hum Genet.* 2015 Dec 3;97:878-885
3. Belaya K, Rodríguez Cruz PM, Liu WW et al. Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies. *Brain.* 2015 Sep;138:2493-2504.
4. Bauché S, O'Regan S, Azuma Y et al. Impaired Presynaptic High-Affinity Choline Transporter Causes a Congenital Myasthenic Syndrome with Episodic Apnea. *Am J Hum Genet.* 2016 Sep 1;99:753-761.
5. Della Marina A, Trippe H, Lutz S, Schara U. Juvenile myasthenia gravis: recommendations for diagnostic approaches and treatment. *Neuropediatrics.* 2014;45:75-83.
6. VanderPluym J, Vajsar J, Jacob FD, Mah JK, Grenier D, Kolski H. Clinical Characteristics of pediatric myasthenia: a surveillance study. *Pediatrics.* 2013;132: 939-944.
7. Popperud TH, Boldingh MI, Brunborg C et al. Juvenile myasthenia gravis in Norway: A nationwide epidemiological study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21:312-17.
8. Parr JR, Andrew MJ, Finnis M, Beeson D, Vincent A, Jayawant S. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia. *Arch Dis Child.* 2014;99:539-542
9. Schara U, Della Marina A, Abicht A. Congenital myasthenic syndromes: current diagnostic and therapeutic approaches. *Neuropediatrics.* 2012;43:184-193.
10. AWMF (2014) Leitlinie der Gesellschaft für Neurologie: Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom, Diagnostik und Therapie. S2k-Leitlinie 030/087. www.awmf-leitlinien.de

Studienleitung:

Dr. med. univ. Adela Della Marina (*Korrespondenzadresse*), Prof. Dr. med. Ulrike Schara, Universitätsklinikum Essen, Bereich Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Klinik für Kinderheilkunde I, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (adela.dellamarina@uk-essen.de)

PD Dr. med. Angela Abicht, Friedrich-Baur-Institut der LMU München und MGZ - Medizinisch Genetisches Zentrum, Adresse MGZ: Bayerstraße 3-5, 80335 München (abicht@mgz-muenchen.de)

TSC-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen (1.3.2015 – 28.2.2017)

Bei der tuberösen Sklerose (TSC) handelt sich um eine genetisch bedingte Multisystemerkrankung (betroffene Gene *TSC1* und *TSC2*), die im Wesentlichen charakterisiert ist durch das Auftreten von multiplen Hamartomen. Aufgrund der großen Variabilität des klinischen Phänotyps sowie des zeitlichen Auftretens der klinischen Stigmata wurde die Erkrankung bisher nicht selten erst im Kleinkindalter – meist nach 3 Jahren – diagnostiziert. Im Jahr 2013 erfolgte eine Aktualisierung und Überarbeitung der Kriterien für die Diagnosestellung sowie der klinischen Überwachung der Patienten mit TSC-Erkrankung [1,2]. Man geht heutzutage von einer Frequenz von rund 1:6.000 Geburten aus [3,4]. Etwa 85% der Kinder und Jugendlichen mit TSC leiden unter ZNS-Affektionen (Riesenzellastrozytome, Epilepsie, geistige Entwicklungsretardierung, Verhaltensauffälligkeiten/-störungen, einschließlich Autismus). Die klinische Diagnose einer TSC-Erkrankung kann heutzutage bei ca. 85% der Patienten molekulargenetisch gesichert werden (Genort für *TSC1* auf Chromosom 9; Genlocus q34 und *TSC2* auf Chromosom 16; Genlocus p13.3).

Ziele der Erhebung sowie Methodik:

Ermittlung der Inzidenz gesicherter Fälle; Erfassung der klinischen Präsentation gesicherter Fälle der TSC-Erkrankung und der zugrunde liegenden Molekulargenetik bei Kindern <18 Jahre in Deutschland; Erfassung inzidenter Verdachtsdiagnosen („possible diagnosis“ gemäß den revidierten Leitlinien aus dem Jahr 2013; [1]), pränataler (z. B. kardiale Rhabdomyome) und perinataler Besonderheiten, klinischer Auffälligkeiten und Manifestationen (z. B. Hautläsionen, wie „white spots“). Um eine möglichst flächendeckende Erfassung der TSC-Neuerkrankungen in Deutschland zu erzielen, werden neben den Kinderkliniken in Deutschland auch alle Sozialpädiatrischen Zentren und TSC-Zentren monatlich kontaktiert.

Konkrete Fragestellungen:

1. Wie ist die Altersverteilung bei Erstdiagnose? Wie hoch ist der Prozentsatz der Patienten, die bereits pränatal erkannt werden?
2. Erfassung der klinischen, organspezifischen Symptomatik und Dysfunktion
3. Ergebnisse der Molekulardiagnostik: Bei wie vielen der Patienten wurde diese durchgeführt? Welche Verteilung (*TSC1/TSC2*) liegt vor?
4. Wie hoch ist die Inzidenz der TSC-Neuerkrankung in Deutschland?

Falldefinition:

Eingeschlossen wurden alle Kinder <18 Jahre mit Neudiagnose einer TSC-Erkrankung, die die revidierten Diagnosekriterien (sowohl gesicherter Fall als auch Verdachtsfall) aus dem Jahr 2013 erfüllen [1].

Ergebnisse:

Im oben genannten Erhebungszeitraum, der gleichfalls die gesamte geplante Dauer der TSC-Studie umfasst, gingen insgesamt 149 Fallmeldungen bei der ESPED-Zentrale ein. Davon wurden bisher 128 Fragebögen zurückgesandt, 21 sind noch ausstehend (Rücklaufquote: 85,9%).

40 der 128 Fragebögen waren Falschmeldungen und 8 Doppelmeldungen. Es konnten daher insgesamt 80 Fragebögen vollständig ausgewertet werden (45 Jungen und 35 Mädchen).

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 6 Monate (Minimum: -5 Monate=pränatale Diagnose, Maximum: 197 Monate) und bestätigt damit die Ergebnisse der 1-Jahresauswertung von 2/2016 [5].

Bei 18 der 80 Patienten (22,5%) konnte bereits pränatal die Diagnose einer TSC-Erkrankung gestellt werden (in allen Fällen aufgrund des Vorliegens von kardialen Rhabdomyomen).

Die häufigsten initialen klinischen Symptome waren in 57/80 Fällen zerebrale Affektionen (71,3%), davon in 54/57 Fällen in Form von Krampfanfällen. In 10/57 Fällen traten Entwicklungsauffälligkeiten auf, in 2/57 Fällen neuropsychiatrische Besonderheiten z.B. im Sinne von Autismus-Spektrum-Störungen (ASD).

Zweithäufigste initiale klinische Auffälligkeiten waren in 47/80 Fällen (58,8%) Hautauffälligkeiten, darunter 38 Patienten mit hypomelanotischen Flecken (sog. „white spots“).

Als dritthäufigste Pathologie trat in 40/80 Fällen (50%) initial eine kardiale Symptomatik auf, davon in 11 Fällen Herzrhythmusstörungen, in 22/40 Fällen wurden Rhabdomyome angegeben.

Im Rahmen der weiterführenden Organdiagnostik wurden folgende Organmanifestationen festgestellt, die im Einzelnen ggf. geringfügig von den oben stehenden Ergebnissen abweichen können und nach Häufigkeit aufgeführt sind:

- 1) Kardiale Rhabdomyome: 48/80 (60%)
- 2) Kortikale Dysplasien: 41/80 (51,2%)
- 3) Hypomelanotische Flecken („white spots“): 38/80 (47,5%)
- 4) Subependymale Knötchen: 37/80 (46,3%)
- 5) Subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA): 5/80 (6,3%)
- 6) Angiofibrome: 6/80 (6,4%)
- 7) Multiple Netzhauthamartome 4/80 (5%)
- 8) Nichtrenale Hamartome 4/80 (5%)
- 9) Shagreen-patch: 3/80 (3,8%)
- 10) Konfettiartige Hautläsionen: 3/80 (3,8%)
- 11) Angiomyolipom: 2/80 (2,5%)
- 12) Multiple Nierenzysten: 2/80 (2,5%)
- 13) Zahnschmelzdefekte: 1/80 (1,3%)

In 29/80 Fällen (36,3%) wurde eine genetische Untersuchung durchgeführt. Dabei konnten 13 *TSC2*-Mutationen und 6 *TSC1*-Mutationen festgestellt werden sowie

einmal ein negativer genetischer Befund. 9 Ergebnisse der genetischen Diagnostik lagen zum Zeitpunkt der Erstellung des Jahresberichts noch nicht vor.

Bei der Ermittlung der klinischen Diagnosekriterien nach den aktuellen Leitlinien [1] konnte in 58/80 Fällen (72,5%) eine klinisch gesicherte TSC-Erkrankung festgestellt werden.

Von den 22/80 klinischen Verdachtsfällen wurden 10 Fälle mittels genetischer Diagnostik abgesichert. Bei 12/80 Patienten ist zum jetzigen Zeitpunkt noch keine definitive Diagnosestellung (gesicherter Fall) möglich.

Eine positive Familienanamnese bezüglich der TSC-Erkrankung lag bei 12/80 Patienten (15%) vor.

Es ist aufgrund unserer jetzigen Datenlage mit einer Inzidenz von TSC-Neuerkrankungen für den Zeitraum 03/2015-02/2017 mindestens 1:18.000 Geburten auszugehen.

Bedeutung der aktuellen ESPED-Daten für die Klinik:

In Übereinstimmung mit den Daten der 1-Jahresauswertung [5] liegt unser medianes Alter bei der Erstdiagnostik weiterhin bei 6 Monaten und damit deutlich unter dem in der Literatur angegebenen Alter [6]. Hierbei spielt sicherlich der relativ große Anteil der bereits pränatal diagnostizierten Patienten (23,1%) und das häufige Auftreten der kardialen Rhabdomyome (60,3%) eine wichtige Rolle und führt hierbei zu einer Verschiebung des Erstdiagnosealters. Somit kommt dem intrauterinen kardialen Ultraschall eine große Bedeutung bei der frühzeitigen Detektion einer TSC-Erkrankung zu.

Ein frühes Erkennen einer TSC-Erkrankung eröffnet die Möglichkeit einer frühzeitigen, medikamentösen Behandlung - insbesondere für Kinder mit zerebralen Pathologien und klinische Manifestationen wie beispielsweise Krampfanfälle (siehe EXISTIII-Studie [6]). Des Weiteren ist auch eine frühe engmaschige Überwachung betroffener Kinder in Bezug auf Entwicklungsverzögerungen/-störungen von großer Bedeutung. Denn auch schon bei unserem im Schnitt noch sehr jungen Patientenkollektiv traten solche immerhin bei 10/80 Kindern (12,5%) auf. Diese Erkenntnisse müssen allerdings noch in Zusammenhang mit den Ergebnissen größerer Patientenerhebungen wie der EPISTOP-Studie bewertet werden, bevor eine endgültige Aussage über die Bedeutung des früheren Diagnosealters getroffen werden kann.

Literatur:

1. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. *Pediatr Neurol* 2013; 49:255-265.
2. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. *Pediatr Neurol* 2013; 49:243-254.
3. Yilmaz U, Altmeyer K, Meyer S. *Radiologe* 2013; 53:1091-1098.
4. O'Callaghan F, Shiell A, Osborne J, et al. *Lancet* 1998; 352:318-319.
5. Mann L, Ebrahimi-Fakhari D, Heinrich B et al. *Wien Med Wochenschr* (2016), doi:10.1007/s10354-016-0522-6.
6. Kingswood C, Bolton P, Crawford P, et al. The clinical profile of tuberous sclerosis complex (TSC) in the United Kingdom: A retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:296-308.

Autoren:

Lilian Mann (cand. med.), Daniel Ebrahimi-Fakhari (cand. med.), Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes, 66421 Homburg

Prof. Dr. med. Sascha Meyer, Dr. Marina Flotats-Bastardas, TSC-Zentrum Saarland, Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, 66421 Homburg

Prof. Dr. med. Ludwig Gortner, Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, 66421 Homburg

Prof. Dr. med. Norbert Graf, Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, 66421 Homburg

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Sascha Meyer, TSC-Zentrum Saarland, Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, 66421 Homburg

(sascha.meyer@uks.eu)

Typ 1-Diabetes mellitus (1.1.2016 - 31.12.2016)

Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland:

Im Jahr 2016 wurden bundesweit 386 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 11,1 (95%-KI: 10,0-12,2) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (sekundäre Datenquelle: Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe unter 5 Jahren für 2016 auf 75% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte auf dem Niveau der Vorjahre (1993-2015: 64-78%). Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1993-2016 zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 2,2%, erfassungskorrigiert von 1,9% pro Jahr ($p < 0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 6,8 in 1993 auf 11,1 im Jahr 2016 zugenommen.

Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in Nordrhein-Westfalen:

Im Jahr 2016 wurden in Nordrhein-Westfalen 495 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 20,6 (95%-KI: 18,8-22,5) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (sekundäre Datenquelle: Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 0-14 Jahre für 2016 auf 76% geschätzt. Damit lag die Erfassungsgüte auf dem Niveau der Vorjahre (1993-2014: 72-84%). Erfassungskorrigiert schätzen wir die Inzidenz auf 27,1 (95%-KI: 25,1-29,3). Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1996-2015 in der Altersgruppe der unter 15-Jährigen zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 2,8%, erfassungskorrigiert von 2,6% pro Jahr ($p < 0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 12,7 in 1996 auf 20,6 im Jahr 2016 zugenommen.

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

Im Jahr 2016 wurden in Nordrhein-Westfalen wie bereits seit dem Jahr 2002 Innere Abteilungen und diabetologische Schwerpunktpraxen monatlich über ESPED angeschrieben. Der Rücklauf der Meldekarten (22%) und der Fragebögen (83%) lag im Bereich der Vorjahre. Im Jahr 2016 wurden 155 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes in der Altersgruppe 15–34 Jahre mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 3,6 (95%-KI: 3,1-4,2) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe 15-34 Jahre auf 37% geschätzt. Sie liegt damit

geringfügig unterhalb der Werte der Vorjahre (2002-2015: 34–52%). Die Erfassungsgüte liegt also deutlich niedriger als im Kindesalter. Korrigiert für die Erfassungsvollständigkeit ergibt sich eine Inzidenzschätzung von 9,9 (95%-KI: 8,9–10,9) pro 10^5 Personenjahre. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 2002-2016 in der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen zeigt einen signifikanten Abfall der Inzidenz von 1,4% ($p=0,003$), erfassungskorrigiert von 3,4% pro Jahr ($p<0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personenjahre (nicht erfassungskorrigiert) hat von 4,6 in 2002 auf 3,6 im Jahr 2016 abgenommen.

Typ 2-Diabetes mellitus (1.1.2016 - 31.12.2016)

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 2016 wurden 12 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 0,46 (0,24–0,81) pro 10^5 Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED auf 14% geschätzt. Sie liegt damit unter dem Niveau der Vorjahre (2002-2016: 25–46%). Die erfassungskorrigierte Inzidenz für 2016 beträgt 3,2 (95%-KI: 2,6–4,0) pro 10^5 Personenjahre. Die Trendanalyse der jährlichen Inzidenzschätzungen pro 10^5 Personenjahre für den Zeitraum 2002-2016 schwanken zwischen 0,3 und 0,8 und zeigen nicht erfassungskorrigiert einen signifikanten Inzidenzanstieg von 3,3% ($p=0,034$), erfassungskorrigiert von 2,6% pro Jahr ($p<0,001$).

Literatur:

1. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden: Genesis Online, Tabelle 12411-0012 (Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre; Verfügbarer Zeitraum: 31.12.1967-31.12.2014) Datenabfrage vom 02.05.2016
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

Studienleiter:

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)

Pädiatrischer Schlaganfall / Neonataler Schlaganfall und Sinusvenenthrombose (1.1.2016 – 31.12.2016)

Der kindliche Schlaganfall ist ein akuter Notfall mit hoher Langzeitmorbidity (60%) und Mortalität (8-15%) sowie einem erheblichen Rezidivrisiko (10-30%). Vor dem Hintergrund der Fortschritte in der Therapie des Schlaganfalls bei Erwachsenen stellt sich die Frage, ob nicht auch die Prognose des kindlichen Schlaganfalls verbessert werden kann. Hierzu ist zunächst eine Erfassung der Istzustands bei Schlaganfällen im Kindesalter notwendig:

- Wie häufig sind diese und bei welchen Kindern treten sie auf?
- Was sind die Leitsymptome?
- Wie rasch werden sie diagnostiziert?
- Welche Ursachen liegen zugrunde?

Falldefinition:

Erstdiagnose eines ischämischen Schlaganfalls im Kindes- und Jugendalter (Säuglinge ab Lebenstag 28 nach dem errechneten Termin; Kinder und Jugendliche bis zum 18. Geburtstag) sowie eines ischämischen Schlaganfalls/einer Sinusvenenthrombose in der Perinatal-/Neonatalperiode (bis zum Lebenstag 28 nach dem errechneten Termin).

Fallstatistik:

Für das zweite Erhebungsjahr von Januar bis Dezember 2016 wurden 166 Patienten gemeldet. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 93%. Nach Abzug der Falsch- (n=19) und Doppelmeldungen (n=3) waren insgesamt 144 Fragebögen auswertbar (92 neonatologische Fälle, 52 pädiatrische Fälle). Bis zum Stichtag 1.4.2017 konnten 107 Fälle in diese Auswertung einbezogen werden: 61 neonatale und 46 pädiatrische Schlaganfälle.

Wegen der Unterschiede in Ätiologie und Klinik werden neonataler und pädiatrischer Schlaganfall getrennt dargestellt:

Neonataler Schlaganfall:

Von den 61 bislang ausgewerteten neonatalen Schlaganfällen waren 16 Sinusvenenthrombosen (11 Reifgeborene und 5 Frühgeburten) und 45 Schlaganfälle (35 Reifgeborene und 10 Frühgeburten). Im Folgenden werden nur die 35 reifgeborenen Fälle mit Schlaganfall (25 männlich und 9 weiblich) berichtet, da die Fallzahlen in den anderen Gruppen für eine differenzierende Auswertung zu klein sind.

Tab. 1: Symptome und ihre Häufigkeiten bei neonatalen Schlaganfällen

Geburt \geq 37 SSW (N=35)	Häufigkeit als Symptom	Häufigkeit als führendes Symptom
Krampfanfall	28	22
Hypoglykämie	1	-
Elektrolytimbalancen	-	-
Auffälliges Bewegungsmuster	6	1
Unspezifische Symptome		
Atemstörung	4	1
Apnoen	9	6
Trinkschwäche	4	1
Muskuläre Hypotonie	7	-
Sepsis-ähnliches Krankheitsbild	4	1
Lethargie	1	-
Mehrere Symptome ohne erkennbares führendes Symptom	-	1
Zufallsbefund (keine Symptome)	-	2
Gesamt	64	35

In 14/35 (41,2%) Fällen begannen die Symptome bereits am Tag der Geburt, in 16/35 (45,7%) Fällen in darauf folgenden 2 Tagen. In weiteren 4/35 (11,4%) Fällen war der Symptombeginn später als 2 Tage nach der Geburt. Bei 1/35 (2,9%) Fällen fehlen die Angaben zum Symptombeginn.

In 7/35 (21,2%) Fällen wurde die Diagnose innerhalb des ersten Tages nach Symptombeginn gesichert. In weiteren 11/35 (33,3%) Fällen wurde die Diagnose am darauffolgenden Tag gesichert. Bei 15/35 (42,9%) Fällen dauerte es bis zur Diagnosestellung mindestens 2 Tage. In 2/35 (5,7%) Fällen fehlen die Angaben zum Zeitraum der Diagnosesicherung.

Initial erhielten 35/35 (100%) Fälle ein Sono Schädel. Bei 5/32 (21,9%) Fällen wurde die Diagnose nur durch ein pathologisches Sono Schädel gesichert, bei 27/32 (78,1%) Fällen durch ein pathologisches cMRT.

22/35 (62,9%) Kinder waren primär gesunde Neugeborene ohne erkennbare Risikofaktoren. Bei 13 Kindern lagen in Grunderkrankungen unterschiedlichen Schweregrads oder andere Erkrankungen, die z.T. einer intensivmedizinischen Behandlung bedurften, zu Grunde.

Bei 8/22 scheinbar gesunden reifen Kindern mit ischämischen Schlaganfall lagen bei den Müttern allgemeine Risikofaktoren (z.B. Nikotinkonsum, Adipositas), schwangerschaftsassozierte Risikofaktoren (z.B. intrauterine Wachstumsretardierung, Präeklampsie) oder eine Medikamenteneinnahmen in der Schwangerschaft vor.

Fazit:

- 2/3 der ischämischen Schlaganfälle bei reifen Neugeborenen betrafen scheinbar gesunde Kinder. Für 1/3 dieser scheinbar gesunden Neugeborenen wurden mütterliche Risikofaktoren berichtet.
- Krampfanfälle waren das häufigste Leitsymptom für Schlaganfälle bei Neugeborenen 22/35 (62,9%). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer gezielten Suche nach Schlaganfall bei Neugeborenen mit Krampfanfall.
- Alle Kinder erhielten eine Schädelsonographie, die aber nur in 21,9% zur Diagnosesicherung ausreichte.
- Bei Schlaganfall typischen Symptomen oder bei sonographischem Verdacht auf einen Schlaganfall, sollte zügig ein cMRT angeschlossen werden, damit die Diagnose rasch gesichert wird.
- Derzeit wird die Diagnose nur bei 1/3 der Fälle innerhalb eines Tages nach Symptombeginn gestellt. In über 40% dauert es sogar länger als 2 Tage bis zur Diagnosesicherung.
- Eine frühzeitige Diagnose ist aber die Voraussetzung für zukünftige neuroprotektive oder neuroregenerative Therapien.

Pädiatrischer Schlaganfall:

Insgesamt wurden bisher 46 Fragebögen ausgewertet. 48% der Schlaganfälle traten im Alter zwischen 1 und 12 Jahren auf, 52% im Alter zwischen 12 und 18 Jahren. Das Geschlechterverhältnis betrug männlich zu weiblich 1,4:1. Klinisch zeigten sich als häufigste Symptome eine Hemiparese (59%), Sprachstörungen (44%), Erbrechen (28%), Fazialis Parese (24%), und Kopfschmerzen (24%) (siehe Tab. 2)

39% der Kinder hatten einen Risikofaktor, 35% hatten mehr als einen Risikofaktor. 26% der Kinder hatten keine zugrundeliegenden Risikofaktoren. Am häufigsten wurden kardiale Risikofaktoren (30%) berichtet. Prothrombotische in 28%, andere Risikofaktoren (Bindegewebsschwächen und genetische Erkrankungen) in 24% und Arteriopathien in 17% (Abb. 1).

In 13% der Fälle war der Symptombeginn schlagartig (innerhalb Sekunden), in 46% der Fälle akut (innerhalb Minuten) und in 22% progredient (innerhalb Stunden) (in 20% ist der Symptombeginn unklar).

Die Diagnose wurde in 80% mittels MRT/MRT Angio gestellt, in 9% mittels CT/CT Angio (in 11% ist die Bildgebung nicht bekannt).

Fazit:

- 50% der ischämischen Schlaganfälle bei Kindern traten vor der Pubertät auf
- Fokale Symptome waren bei fast allen Fällen vorhanden; diese traten jedoch nicht immer schlagartig bzw. akut auf
- Auch das nicht akute auftreten fokaler Symptome muss an einen Schlaganfall denken lassen

Tab. 2: Symptome bei 46 Kindern mit pädiatrischem Schlaganfall

Symptome	Fallzahl (n=46(%))
Fokal	43 (93,5)
Hemiparese	27 (58,7)
Faziale Parese	11 (23,9)
Sprachstörung	20 (43,5)
Visusstörung	6 (13,0)
Doppelbilder	4 (8,7)
Ataxie	8 (17,4)
Sensibilitätsstörung	3 (6,5)
andere fokale Symptome	6 (13,0)
Diffus	23 (50,0)
Kopfschmerzen	11 (23,9)
Bewusstseinsstörung	6 (13,0)
Erbrechen	13 (28,3)
Schwindel	10 (21,4)
andere diffuse Symptome	2 (4,4)
Krampfanfall	5 (10,9)
Fokal	5 (10,9)
Generalisiert	-

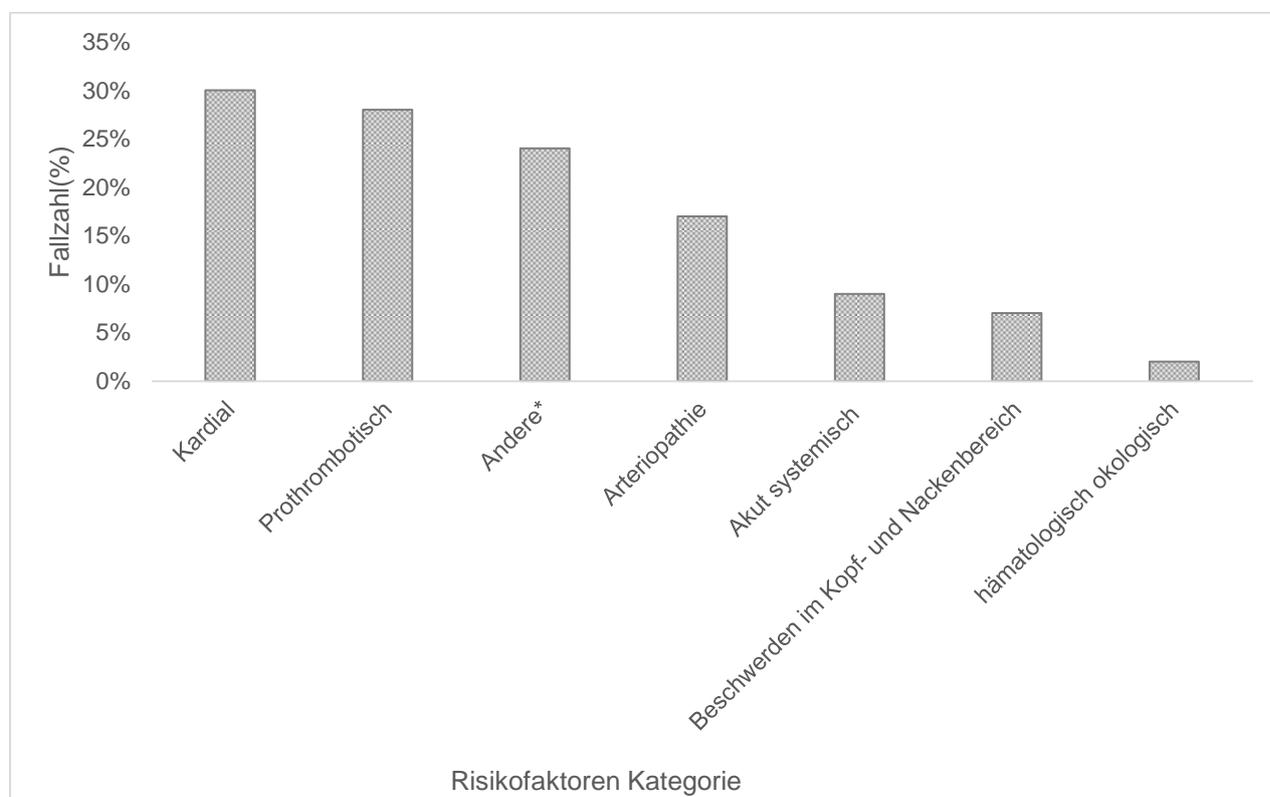


Abb. 1: Risikofaktoren bei 46 Kindern mit pädiatrischem Schlaganfall.

Andere*: Bindegewebsschwächen und genetische Erkrankungen

Literatur:

1. Chalmers EA. Perinatal Stroke – risk factors and management. *BJH*. 2005;130,333–343.
2. Ciccone S, Cappella M, Borgna-Pignatti C. Ischemic stroke in infants and children: practical management in emergency. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:736965.
3. deVeber GA. Delays in the timely diagnosis of stroke in children. *Nat Rev Neurol*. 2010 Feb;6(2):64-66.
4. Kossorotoff M, Meyer P, Lebas A, Chabrier S; French Society of Intensive Care. Experts' recommendations: stroke management in the intensive care unit. Pediatric specificities (excluding neonates). *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Jun;168(6-7):527-532.
5. Lyle CA, Bernard TJ, Goldenberg NA. Childhood arterial ischemic stroke: a review of etiologies, antithrombotic treatments, prognostic factors, and priorities for future research. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Oct;37(7):786-793.
6. Mallick AA, O'Callaghan FJ. Risk factors and treatment outcomes of childhood stroke. *Expert Rev Neurother*. 2010 Aug;10(8):1331-1346.
7. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38[part 2]:742-745.
8. Statler KD, Dong L, Nielsen DM, Bratton SL. Pediatric stroke: clinical characteristics, acute care utilization patterns, and mortality. *Childs Nerv Syst*. 2011 Apr;27(4):565-573.
9. Steinlin M. A clinical approach to arterial ischemic childhood stroke: increasing knowledge over the last decade. *Neuropediatrics*. 2012 Feb;43(1):1-9.
10. Steinlin M, Pfisterl, Pavlovic J, Everts R, Boltshauser E, Capone Mori A, Gubser Mercati D, Hänggeli CA, Keller E, Luetsch J, Marcoz J, Ramelli GP, Roulet Perez E, Schmitt-Mechelke T, Weissert M, The Swiss Societies of Paediatric Neurology and Neonatology. The First Three Years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): A Population-Based Study of Incidence, Symptoms and Risk Factors. *Neuropediatrics* 2005;36:90-97
11. Strater R, Vielhaber H, Kassenbohmer R, von Kries R, Gobel U, Nowak-Gottl U. Genetic risk factors of thrombophilia in ischemic childhood stroke of cardiac origin. A prospective ESPED survey. *Eur J Pediatr* 1999;158(Suppl 3):S122-125
12. Suppiej A, Gentilomo C, Saracco P, Sartori S, Agostini M, Bagna R, Bassi B, Giordano P, Grassi M, Guzzetta A, Lasagni D, Luciani M, Molinari AC, Palmieri A, Putti MC, Ramenghi LA, Rota LL, Sperli D. Anna Maria Laverda¹; Paolo Simioni¹⁶; the Stroke working group of the R. I. T. I. (Registro Italiano Trombosi Infantili) Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. First report from the Italian Registry of Pediatric Thrombosis (R. I. T. I., Registro Italiano Trombosi Infantili). *Thromb Haemost* 2015; 113

Studienleitung:

Dr. med. Lucia Gerstl, Prof. Dr. med. Florian Heinen, Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, iSPZ Hauner, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, Lindwurmstraße 4, 80337 München (lucia.gerstl@med.uni-muenchen.de)

Dr. med. univ. Martin Olivieri, Pädiatrische Hämostaseologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, Lindwurmstraße 4, 80337 München

Prof. Dr. med. Ursula Felderhoff-Müser, Neonatologie, Klinik für Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen

Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries, Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, Haydnstraße 5, 80336 München

Typ-1-Interferonopathien: Aicardi-Goutières-Syndrom, Spondyloenchondrodysplasie, STING-assoziierte Vaskulopathie (1.7.2015 – 3.5.2017)

Die Typ-1-Interferonopathien umfassen eine Gruppe seltener Erkrankungen, die durch eine Fehlfunktion des angeborenen Immunsystems mit inadäquater, konstitutiver Aktivierung der Typ-1-Interferon-Achse hervorgerufen werden [1]. Alle Erkrankungsformen manifestieren sich in der Regel im Säuglings- oder Kleinkindalter und sind durch Autoinflammation und Autoimmunität gekennzeichnet [2]. So führen die ursächlichen genetischen Defekte bei Patienten mit Typ-1-Interferonopathie zu einer intrazellulären Akkumulation von körpereigenen Nukleinsäuren, die von Sensoren des angeborenen Immunsystems als vermeintliche Gefahrensignale erkannt werden und auf diese Weise eine inadäquate chronische Typ-1-IFN-Aktivierung auslösen. Zur Gruppe der Typ-1-Interferonopathien zählen das Aicardi-Goutières Syndrom (AGS), die Spondyloenchondrodysplasie sowie die STING-assoziierte Vaskulopathie des Säuglingsalters (STING-associated vasculopathy with onset in infancy; SAVI) [1-3]. Typischerweise zeigen Kinder mit einer Typ-1-Interferonopathie eine chronisch erhöhte Expression von IFN-induzierten Genen im Blut, welche sich als sogenannte Interferon-Signatur diagnostisch messen lässt. Da die irreversiblen Spätfolgen der Typ-1-Interferonopathien Ausdruck eines chronischen Entzündungsprozesses sind, wird angenommen, dass eine frühe immunmodulatorische Beeinflussung der pathogenen Typ-1-IFN-Aktivierung potentiell therapeutisch wirksam sein könnte. Da es derzeit keine systematischen Daten über die Epidemiologie und die klinische Manifestation der einzelnen Krankheitsbilder der Typ-1-Interferonopathien in Deutschland gibt, ist es Ziel der ESPED-Umfrage diese zu erheben. Gleichzeitig ist es uns wichtig die Aufmerksamkeit für diese seltenen Krankheitsbilder zu erhöhen.

Falldefinition:

Erfasst wurden Kinder < 18 Jahre mit einer der folgenden neu diagnostizierten Erkrankungen:

Aicardi-Goutières Syndrom (AGS)

- Dystonie oder Krämpfe, muskuläre Hypotonie, Spastik, Mikrozephalie und
- Verkalkungen der Basalganglien, Myelinisierungsstörungen und/oder
- Lymphozytose oder erhöhtes IFN- α im Liquor und/oder
- Fieberschübe oder kutane entzündliche Veränderungen an den Akren

Spondyloenchondrodysplasie (SPENCD)

- neurologische Symptome mit Verkalkungen der Basalganglien und Myelinisierungsstörungen und
- metaphysäre Knochenläsionen (insbesondere distaler Radius und Ulna), Platyspondylie, Kleinwuchs und/oder

- SLE-ähnliche Symptome mit erhöhtem ANA-Titer und/oder
- rekurrende Infekte

STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)

- kutane entzündliche Veränderungen der Akren mit Ulzeration oder Gangrän und/oder
- optional: Fieberschübe oder interstitielle Lungenerkrankung

Fragestellungen:

Wie häufig sind Typ-1-Interferonopathien in Deutschland?

Wann und wie unterschiedlich manifestiert sich die klinische Problematik?

Welche klinischen Verlaufsformen gibt es?

Fallstatistik:

Im Zeitraum vom 1.7.2015 bis 3.5.2017 wurden 16 Fallmeldungen bei ESPED eingetragen. Ein Fragebogen wurde bisher noch nicht zurück geschickt. Unter den 16 Rückmeldungen sind 9 Falschmeldungen (keine Neudiagnose, Falscheintrag auf Meldekarte). Die 7 verbleibenden Fallmeldungen betreffen alle das Aicardi-Goutières Syndrom. In jeweils zwei Fällen wurden Mutationen in *TREX1*, *RNASEH2B* und *A-DAR1* nachgewiesen. In einem Fall handelt es sich um eine Mutation in *RNASEH2C*. In fünf Fällen (~70%) kam es zu einem Symptombeginn innerhalb des 1. Lebensjahres, in zwei Fällen (~30%) innerhalb des 2. Lebensjahres.

Beurteilung und Schlussfolgerung:

Die geringe Zahl an Meldungen wird primär auf die Seltenheit der Typ-1-Interferonopathien zurückgeführt. Zudem wurden die Typ-1-Interferonopathien erst in den letzten Jahren in ihrer molekularen Pathogenese aufgeklärt, sodass die Krankheitsbilder teilweise noch relativ unbekannt sind. Dies gilt auch für das Aicardi-Goutières-Syndrom, das bei Vorliegen rein neurologischer Symptome ohne inflammatorische Zeichen ein breites differentialdiagnostisches Spektrum aufweist. So betrug bei einem Fall die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung über 2 Jahre.

Die Erkrankungen SPENCD und SAVI wurden innerhalb des Zeitraumes von 22 Monaten deutschlandweit nicht gemeldet. Dies kann auf der extrem niedrigen Inzidenz, aber auch auf dem dadurch resultierenden niedrigen Bekanntheitsgrad beruhen.

Bei der diagnostischen Abklärung eines Patienten mit Verdacht auf Typ-1-Interferonopathie kann die Untersuchung der Interferon-Signatur im Blut sehr hilfreich sein, da betroffene Patienten eine chronische Aktivierung von Typ-1-Interferon aufweisen. Weitere Informationen zu dieser Untersuchung, die in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Dresden durchgeführt wird, sind über die Studienleitung erhältlich. Es wird angestrebt durch Informationen z.B. in Form

von Übersichtsartikeln und Vorträgen die Aufmerksamkeit für diese seltenen Krankheitsbilder zu erhöhen.

Literatur:

1. Lee-Kirsch MA. The Type I Interferonopathies. Annu Rev Med. 2017 Jan 14;68:297-315.
2. Diesterheft M, Schuster M, Rösen-Wolff A, Berner R, Tüngler V, Lee-Kirsch MA. Klinische Symptome und Pathogenese der Typ-1-Interferonopathien. Monatsschr Kinderheilkd 2015, 163(12):1260–1268.
3. Lee-Kirsch MA, Wolf C, Kretschmer S, Roers A. Type I interferonopathies - an expanding disease spectrum of immunodysregulation. Semin Immunopathol 2015 Jul;37(4):349-357.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Min Ae Lee-Kirsch, Dr. med. Victoria Tüngler (MSc), Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
(minae.lee-kirsch@uniklinikum-dresden.de,victoria.tuengler@uniklinikum-dresden.de)

Fieber unklarer Genese bei Kindern und Jugendlichen (1.5.2016 – 31.12.2016)

Fieber unklarer Genese ist keine Krankheitsentität. Meist liegt der Symptomatik eine Krankheit mit atypischem oder oligosymptomatischem Verlauf zugrunde. Aufgrund der Vielzahl an zugrunde liegenden Differenzialdiagnosen lässt sich beim Fieber unklarer Genese (FuG) kein definitiver Handlungsalgorithmus formulieren. Für das Erwachsenenalter wurden gewisse Grundprinzipien in der Herangehensweise bei Vorliegen eines FuG prospektiv evaluiert, welche bei der Erstellung der pädiatrischen Handlungsempfehlungen berücksichtigt wurden.

Ziel dieser Arbeit sind folgende Fragestellungen: (i) bei wie vielen Kindern kann nach 10 Tagen unter Verwendung der pädiatrischen Handlungsempfehlungen für FuG die zugrundeliegende Erkrankung identifiziert werden, (ii) welche diagnostischen Maßnahmen sind bei der Diagnosestellung entscheidend und (iii) welche therapeutischen Maßnahme sind bei Patienten sinnvoll, bei denen auch im Verlauf keine Ursache gefunden werden kann.

Falldefinition:

Mit Hilfe der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) werden seit Mai 2016 Fälle mit folgender Definition erfasst:

- a) rektal gemessene Temperatur $>38,5$ °C an mindestens 5 von 10 Tagen,
- b) trotz Anamnese, klinischer, allgemeiner laborchemischer, infektiologischer und bildgebender Untersuchungen keine Identifikation der Fieberursache bis zum 10. Erkrankungstag und
- c) Ausschluss von Patienten mit primärer oder sekundärer Immundefizienz/-suppression.

Ergebnisse:

Von Mai bis Dezember 2016 wurden an die ESPED-Zentrale 43 Patienten gemeldet. Ein Fragebogen ist noch ausstehend (Fragebogen-Rücklauf 98%). 5 Fälle entsprechen nicht der Falldefinition. In diese Auswertung konnten 35 Fragebögen einbezogen werden.

Folgende Erkrankungen wurden unter Verwendung der Leitlinien nach mindestens 10 Tagen Fieberdauer identifiziert:

- (i) Infektionen (insgesamt 7 (2x Angina tonsillaris, 1x Endokarditis, 1x Pyelonephritis, 1x EBV-Infektion, 1x Coxsackie-infektion, 1x Adenovirus-Infektion));
- (ii) V.a. Infektionen (insgesamt 4) wobei in 3 Fällen eine probatorische antibiotische Therapie eingeleitet wurde;
- (iii) M. Still (insgesamt 10);
- (iv) weitere inflammatorische Erkrankungen (insgesamt 4 (1x M. Crohn; 1x CAPS/TRAPS; 1x Blau-Syndrom, 1x Sarkoidose));
- (v) unklare Ursache (insgesamt 10), wobei in diesen Fällen 6x Antibiotika, 3x

NSAR, 2x Steroide und 2x IVIG appliziert wurde (Mehrfachnennung möglich). Innerhalb dieser Gruppe entfieberten 3 Patienten ohne Therapie. 2 Patienten fieberten bei der letzten Visite weiter, ohne dass eine Diagnose gestellt werden konnte.

Schlussfolgerung:

Bei 66% (n=23) konnte unter Anwendung der in der Leitlinie vorgeschlagenen Diagnostik die Diagnose der zugrundeliegenden Erkrankung ermittelt werden. Bei 29% (n=10) bleibt die Ursache trotz diagnostischer Schritte unklar; innerhalb dieser Gruppe entfieberten alle mit oder ohne probatorischer Therapie. Zur Formulierung genauerer Aussagen ist die Rekrutierung weiterer Patienten notwendig.

Ausblick:

Nach Sammeln weiterer Fälle soll detailliert analysiert werden, welche Hinweise in der Anamnese, klinischen Untersuchung und in den Basisuntersuchungen den entscheidenden Hinweis gaben um die Diagnose zu stellen. Diese Erkenntnisse werden in die Ausarbeitungen der zukünftigen AWMF-Leitlinien einfließen und damit die Versorgung der Patienten verbessert werden. Zudem sollen weitere Fälle erfasst werden, bei denen - ohne dass die Diagnose der zugrundeliegenden Erkrankung gestellt wurde - eine probatorische Therapie eingeleitet wurde. Diese Analysen werden ebenso die Grundlage für die Formulierung von Empfehlungen darstellen. Zur Erfüllung dieser Ziele ist die Fortführung der Erhebung notwendig.

Studienleitung:

PD Dr. med. Tilmann Kallinich, Dr. Alice Lejeune, Gonza Ngoumou, Charité Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
(tilmann.kallinich@charite.de)

Prof. Dr. med. Dirk Föll, Universitätsklinikum Münster, Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Domagkstraße 3, 48149 Münster

Kinder ANBORD – Neuroborreliose bei Kindern und Jugendlichen (1.7.2016 – 31.12.2016)

Ziel der Studie *Kinder ANBORD* (**A**nzahl der **N**euro**b**orreliosefälle in **D**eutschland) ist eine Schätzung der Inzidenz der Neuroborreliose-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, die im Krankenhaus diagnostiziert werden.

Hintergrund:

Für die Neuroborreliose besteht zurzeit keine bundesweite Meldepflicht, weswegen bislang für die Einschätzung der Inzidenz in Deutschland keine verlässlichen Zahlen existieren. Regelmäßig wird ohne Absicherung durch epidemiologische Daten in der Öffentlichkeit von sehr hohen Patientenzahlen berichtet, die an einer Borrelien-Infektion leiden. Dies führt zu großer Verunsicherung der Bevölkerung und zu einem erhöhten Anfrageaufkommen in verschiedenen Bereichen des Gesundheitswesens. Die derzeit besten Daten zur Einschätzung der Inzidenz in Deutschland stammen aus den sechs östlichen Bundesländern (Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen), in denen seit mehr als 20 Jahren eine Meldepflicht für Lyme-Borreliose besteht. Die jährlichen Meldezahlen (hier Erwachsenen und Kinder) für akute Neuroborreliose schwanken dort in dem Zeitraum zwischen 2009 und 2012 zwischen 104 und 186. Auf der Basis der Meldedaten in diesen Bundesländern wissen wir, dass neben älteren Erwachsenen hauptsächlich Kinder und Jugendliche, insbesondere die Altersgruppe der 5-14-Jährigen, betroffen sind. Ob diese Zahlen für Deutschland repräsentativ sind, ist allerdings nicht bekannt. In der Öffentlichkeit wird eine zum Teil kontroverse Diskussion über die Bedeutung von Borrelien-Infektionen geführt. Gegenstand ist dabei unter anderem auch die Anzahl der Fälle in Deutschland.

Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die Anzahl der Neuroborreliosefälle bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland?
2. Was sind die vorherrschenden Symptome der Neuroborreliose bei Kindern und Jugendlichen?
3. Welche Labormethoden werden zur Diagnostik der Neuroborreliose bei Kindern und Jugendliche verwendet?
4. Welche Therapieschemata werden zur Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern und Jugendlichen angewandt?
5. Wie groß ist die Zeitspanne zwischen Erkrankungs- und Therapiebeginn?

Falldefinition:

Alle Patienten <18 Jahre mit neu diagnostizierter therapiebedürftiger Neuroborreliose (Antibiotika-Behandlung)

Vorläufige Ergebnisse:

Für den Berichtszeitraum 1.7.2016 – 31.12.2016 sind insgesamt 372 Patienten nach Meldedefinition an die ESPED-Geschäftsstelle gemeldet worden. Für 356 Meldungen wurde ein Fragebogen ausgefüllt und an die ESPED-Zentrale zurückgesendet (Rücklauf: 96%). Nach Abzug von 8 Doppel- und 31 Falschmeldungen liegen somit für den Berichtszeitraum 317 relevante Fragebögen vor, von denen 302 Fragebögen mit Datenstand 20.4.2017 in diese Auswertung eingehen. Das sind dann insgesamt 302 therapiebedürftige Neuroborreliosefälle bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr, die in einer der an ESPED teilnehmenden Klinik diagnostiziert und mit einem Aufnahmedatum zwischen dem 1.7.2016 und dem 31.12.2016 stationär behandelt wurden. Im Median waren die Kinder 8 Jahre alt (Spanne 0-17 Jahre); 58% Jungen und 42% Mädchen (Abbildung 2).

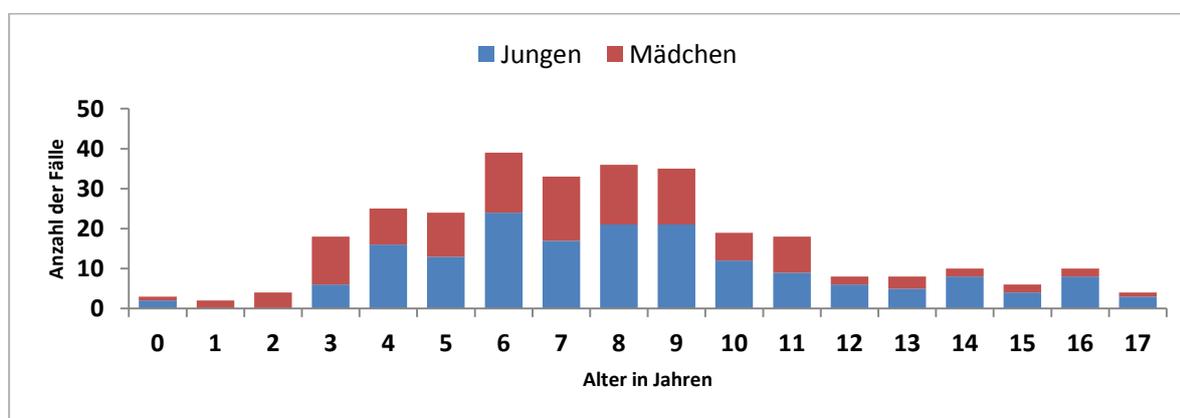


Abb. 2: Alters- und Geschlechtsverteilung (n = 302)

Die meisten Kinder wurden während der hier beobachteten Zeitspanne (Juli bis Dezember 2016) in den Sommermonaten Juli und August stationär aufgenommen (n=205; 68%). Die stationäre Behandlung dauerte durchschnittlich 13 Tage (Spanne 1-58 Tage).

In neun Bundesländern existiert eine Meldepflicht für Lyme-Borreliose (Bayern, Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Rheinland-Pfalz, Saarland, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen). Von den insgesamt 302 Patienten stammen 174 (58%) aus einem der Bundesländer, in denen keine Meldepflicht besteht; dabei vor allem aus Hessen und Nordrhein-Westfalen (jeweils 19%).

Es wurde das Vorhandensein der folgenden klinischen Bilder abgefragt: Meningitis, Meningoradikulitis, fokale neurologische Ausfälle, Hirnnervenausfälle (Fazialisparese oder andere Hirnnervenausfälle), Lyme-Arthritis oder Karditis (Mehrfachangaben möglich). Von den insgesamt 364 Nennungen entfielen die meisten auf Hirnnervenausfälle (n=232; 64%) und dabei insbesondere auf Fazialisparese (n=218; 94%). Bei 80 Kindern wurde unter anderem eine Meningitis festgestellt (22%), was somit das zweithäufigste klinische Bild darstellt. Bei 12 der 302 Patienten (4%) wurde angegeben, dass sie keines der abgefragten klinischen Bilder aufwiesen.

Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) gibt in ihrem Handbuch an, dass die Diagnose einer Neuroborreliose bei Kindern und Jugendlichen als gesichert gilt, wenn neben einer lymphozytären Liquorpleozytose mindestens einer der folgenden Nachweise erfolgt: spezifische IgM-Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* im Serum, intrathekale spezifische Antikörperproduktion oder der direkte Erregernachweis (PCR oder Kultur) im Liquor. Um die Fälle nach den DGPI-Kriterien beurteilen zu können, muss entweder eine entsprechende Serologie und/oder eine Lumbalpunktion durchgeführt werden, was auch bei 300 der 302 Patienten erfolgte. Insgesamt konnten 189 der 300 Fälle (63%) laut DGPI als gesicherte Diagnosen angesehen werden.

Zur Therapie wird in der großen Mehrheit der Fälle Ceftriaxon i.v. für 14 Tage verschrieben (n=205; 68%).

Für 277 Kinder lagen Informationen sowohl zum Symptombeginn der Neuroborreliose als auch zum Therapiebeginn vor. Im Median betrug diese Zeitspanne 3 Tage (Spanne 0-816 Tage). In einem Fall wurde mit der Therapie schon vor dem Symptombeginn der Neuroborreliose zur Behandlung des Erythema migrans begonnen.

Vorläufige Schlussfolgerung:

Insgesamt ist der Rücklauf der Erhebungsbögen aus den Kliniken sehr gut. Durch die Erhebung dieser Daten im Rahmen von ESPED ist es möglich zuverlässige Daten zur Häufigkeit, klinischen Relevanz und gesundheitspolitischen Bedeutung der Neuroborreliose bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland zu gewinnen. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass Neuroborreliose häufiger vorkommt, als aus bisherigen Daten abzuleiten war. Vor dem Hintergrund einer fortgeschrittenen Impfstoffentwicklung für den europäischen Markt sind Daten zur Krankheitslast der Neuroborreliose für die zukünftige Bewertung des Nutzens eines solchen Impfstoffes für die Bevölkerung unabdingbar. Darüber hinaus liefert dieses Vorhaben Daten zum klinischen Spektrum, zur Diagnosesicherheit und Therapie.

Studienleitung:

Dr. rer. nat. Anika Schielke (Korrespondenzadresse) , Dr. med. vet. Hendrik Wilking, Prof. Dr. med. Klaus Stark, Dr. rer. nat. Niklas Willrich, Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, FG Gastrointestinale Infektionen, Zoonosen und tropische Infektionen, Seestraße 10, 13353 Berlin
(anbord@rki.de)

Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE) bei Patienten unter 16 Jahre (1.1.2016 – 31.12.2016)

In Deutschland wurde der 7-valente Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff, für den es seit 2006 eine allgemeine Impfeempfehlung der STIKO gibt, Mitte 2009 vom 10-valenten und seit Beginn 2010 vom 13-valente Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff abgelöst. Ein zentrales Ziel dieser Erhebung ist die Frage: Um wie viel hat die Rate der IPD-Erkrankungen in Deutschland durch die PCV-Impfung abgenommen?

Falldefinition:

Als Fallmeldung gelten nur 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) angezchtet werden konnte und die von einer Kinderklinik/pädiatrischen Abteilung eines Krankenhauses in Deutschland gemeldet wurden.

Ergebnisse:

Melderaten nach Altersgruppen:

Im Jahr 2016 wurden insgesamt 126 Pneumokokkenfälle im Rahmen von ESPED gemeldet. Hiervon stehen noch für 8 Fälle die Fragebögen aus (Rücklaufquote: 93,7%). Bei den verbleibenden 118 Fällen gab es 21 Falsch- und 2 Doppelmeldungen. Für die Auswertung standen somit 95 Fälle zur Verfügung. Zum Stichtag 1.4.2017 waren 91 Fragebögen auswertbar.

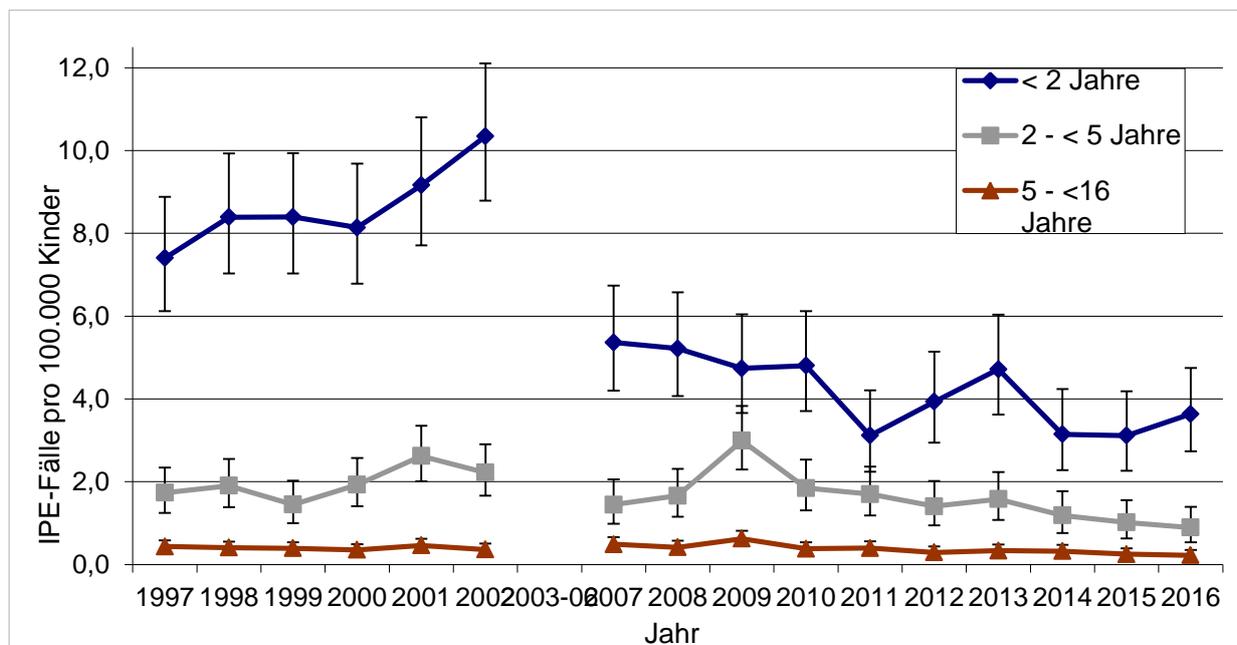


Abb. 3: Altersspezifische Melderaten (pro 100.000 Kinder) für IPE in Deutschland mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall

Bei den <2-Jährigen konnte im Vergleich zum Vorjahr ein leichter Anstieg verzeichnet werden. (2016: N_{<2} Jährigen: 54, 2015: N_{<2} Jährigen: 44). Bei den 2-15-Jährigen konnte eine weitere Abnahme beobachtet werden (2016: N₅₋₁₅ Jährigen: 18, N₂₋₄ Jährigen: 21; 2015: N₅₋₁₅ Jährigen: 20, N₂₋₄ Jährigen: 21).

Serotypenverteilung:

Während 2007 zum Zeitpunkt der Impfung mit PCV7-Impfstoff noch 80% aller Fälle bei Kindern <16 Jahre durch Serotypen im PCV-13 verursacht wurden, verursachten diese Serotypen in 2016 nur noch 15% der Fälle. Der Anteil der nicht PCV-13-Serotypen nahm im gleichen Zeitraum von 20% auf 85% zu.

Diagnosen und Todesfälle:

Vier Kinder verstarben 2016 an IPD. Von diesen vier Patienten waren drei mit PCV13 geimpft. Bei einem dieser drei Fälle war der Serotyp, der der Erkrankung zu Grunde lag, nicht bekannt, bei zwei Kindern war der Serotyp nicht in PCV-13 enthalten.

Schlussfolgerungen:

Gegenüber den Jahren vor der Einführung der PCV-Impfstoffe hat die IPD-Inzidenz um etwa 60% abgenommen, wobei die PCV7-Serotypen fast vollständig und die PCV13-Serotypen weitgehend verschwunden sind – zugunsten der nicht PCV13-Serotypen.

Diese erfreuliche Abnahme der Inzidenz von IPE im Kindesalter wurde trotz eines weitgehenden Replacements der Impfstoffserotypen bei den IPD Fällen beobachtet. Ob diese günstigen Effekte erhalten bleiben werden die nächsten Jahre zeigen.

Studienleitung:

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

Akutes Leberversagen im Kindes- und Jugendalter (1.1.2016 - 31.12.2016)

Akutes Leberversagen (ALV) im Kindes- oder Jugendalter ist ein seltenes Ereignis mit unbekannter Inzidenz. Zudem fehlen aktuelle Angaben zur ätiologischen Verteilung der Ursachen von ALV im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. Die Studie erfolgt in Zusammenarbeit mit der GPGE und der APS. Bei ungeklärter Ätiologie besteht das optionale Angebot kostenfreier komplettierender metabolischer Diagnostik, Exom-Sequenzierung und Detektion unerkannter und/oder unbekannter Viren.

Hauptfragestellungen sind die Folgenden: Inzidenz des akuten Leberversagens im Kindesalter in Deutschland; altersabhängige Verteilung; ätiologische Verteilung inkl. ungeklärter Fälle; Subgruppierung anhand von klinischen, laborchemischen und histologischen Parametern; Prognose in Abhängigkeit von Ätiologie.

Falldefinition ist wie folgt:

Einschluss: alle Patienten vor dem 18. Geburtstag mit neu diagnostiziertem akutem Leberversagen

Kriterien zur Definition eines akuten Leberversagens:

1. Biochemische Evidenz einer akuten Leberschädigung (erhöhte GPT, GOT und/oder erhöhtes gesamtes/ direktes Bilirubin) **UND**
2. Koagulopathie mit INR ≥ 1.5 **UND**
3. Keine bekannte chronische Leberkrankheit

Ergebnisse:

Im Zeitraum Januar-Dezember 2016 fanden 70 Fallmeldungen statt, in 55 Fällen wurde eine Rückmeldung erhalten. Davon waren 4 Falsch- und 4 Doppelmeldungen, sodass 47 auswertbare Fragebögen vorliegen. 38 Fragebögen lagen zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung für 2016 komplett vor. Die Verteilung des Manifestationsalters ist wie folgt: 33% Neonatalalter, 21% restliches Säuglingsalter, 23% Kleinkindalter und 23% Schulkindalter. Die häufigsten bekannten Ursachen sind angeborene Stoffwechseldefekte (18%) und Infektionen (16%), der Anteil nicht sicher geklärt Fälle beträgt 50%. Mittels der optionalen Zusatzdiagnostik konnte in Einzelfällen bereits eine Aufklärung der Ursache erreicht werden. Das Meldeverhalten ist regional deutlich verschieden (bislang keine Meldungen von Patienten mit Wohnort in neuen Bundesländern), so dass von einer relevanten Anzahl zusätzlicher, bislang nicht gemeldeter Fälle ausgegangen werden muss.

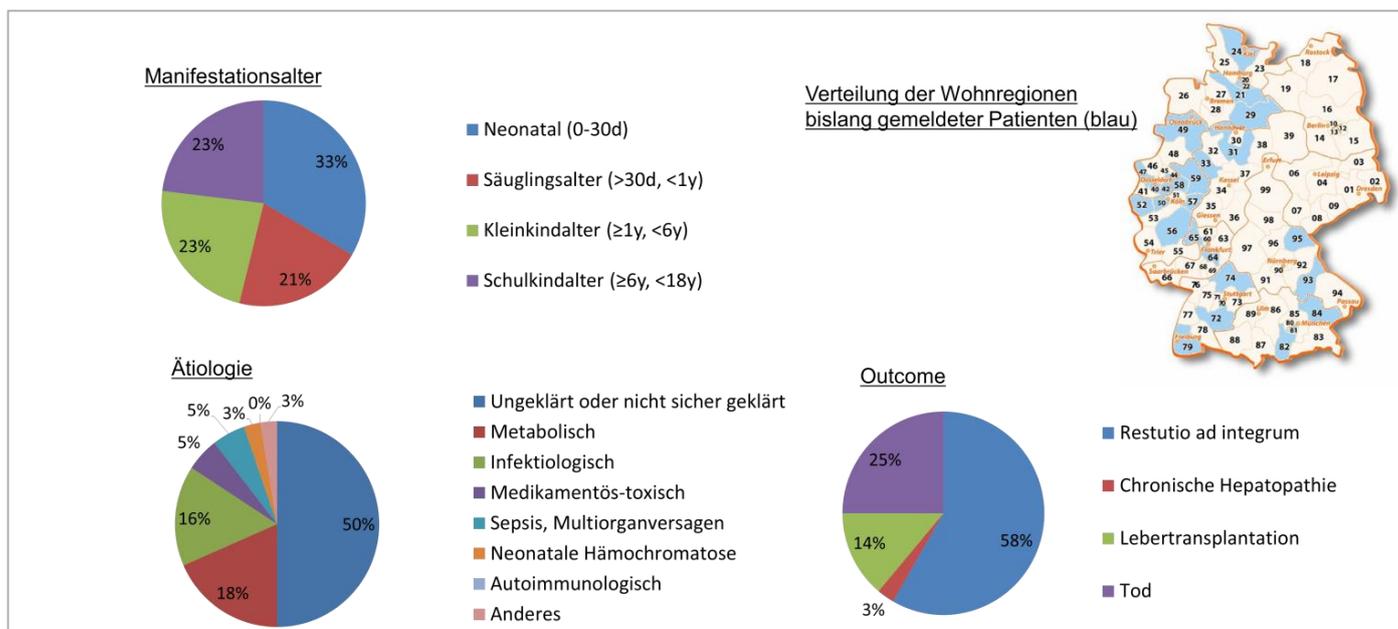


Abb. 4: Manifestationsalter, ätiologische Verteilung, Outcome und Meldeverhalten anhand der ersten 38 komplett eingegangenen Fallbögen aus 2016

Schlussfolgerung:

Diese gemeinschaftliche, von der GPGE unterstützte Studie erlaubt die systematische Erfassung pädiatrischer Patienten mit ALV in Deutschland inkl. der diagnostischen Klärung eines Teils zuvor ungeklärter Fälle. Angeborene Stoffwechseldefekte stellen die prominenteste Gruppe von ALV mit geklärt Ursache dar. Es bestätigt sich ein hoher Anteil nicht sicher geklärt Fälle; erst in einem Teil davon wird die optionale Zusatzdiagnostik wahrgenommen. Für eine exakte Ermittlung der Inzidenz ist die Meldung aller Fälle dringend nötig, aus den Zentren in den neuen Bundesländern wird offensichtlich bislang nicht gemeldet.

Studienleitung:

Dr. med. Christian Staufner (Kontaktperson), Dr. med. Dominic Lenz, Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Dr. med. Daniel Wenning, Prof. Dr. med., Prof. h.c. (RCH) Georg F. Hoffmann, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg (christian.staufner@med.uni-heidelberg.de)

Dr. rer. nat. Holger Prokisch, Institut für Humangenetik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Trogerstraße 32, 81675 München

Abdominelles Kompartmentsyndrom (AKS) bei Kindern und Jugendlichen (1.7.2016 – 31.12.2016)

Das Abdominelle Kompartmentsyndrom (AKS) ist ein in der neonatologischen und pädiatrischen Intensivmedizin wenig beachtetes Krankheitsbild, bei dem es im Rahmen einer intra-abdominellen Hypertonie (IAH; gegeben bei einem intra-abdominellen Druck [IAD] >10 mmHg) zum Auftreten oder Aggravieren von Organdysfunktionen kommt. Bei nicht zeitgerechter Diagnose und inadäquater Therapie führt ein AKS regelhaft zu einem Multiorganversagen und damit zum Tode. Neonaten und Säuglinge neigen durch eine häufige Assoziation mit z.B. nekrotisierender Enterokolitis, Perforation, (Mekonium-)Ileus und Volvulus eher zur Entwicklung eines primären AKS (von einer Erkrankung/Verletzung eines in der Bauchhöhle befindlichen Organs/Gewebes ausgehende IAD-Erhöhung), während im höheren Kindes- und Jugendlichenalter bedingt durch v.a. traumatische, thermische sowie inflammatorische Einflüsse sekundäre AKS vorherrschen (von einer extra-abdominellen Pathologie ausgehende IAD-Erhöhung). Obwohl gerade im Falle einer ausgeprägten IAD-Steigerung und -Dynamik sowie bei drohendem oder bereits eingetretenem AKS eine rasche Entlastung und damit ein in der Regel invasives Verfahren überlebensentscheidend sein kann, zeigt sich im klinischen Alltag häufig eine fatale Latenz bis zur Einleitung einer adäquaten Therapie.

Zu beantwortende Fragestellungen:

- Wie hoch ist die Inzidenz des AKS bei kritisch kranken Neonaten, Kindern und Jugendlichen?
- Welche klinischen Symptome triggern die Awareness und führen zur Diagnose?
- Wie erfolgt derzeit die Diagnostik?
- Können (altersabhängige?) Risikofaktoren/–erkrankungen identifiziert werden?
- Welche Therapieverfahren werden eingesetzt?
- Welche Therapieverfahren werden eingesetzt und mit welchem Erfolg?

Falldefinition:

Gemeldet werden sollen alle Kinder bis zum 18. Lebensjahr, die einen IAD >10 mmHg aufweisen und gleichzeitig mindestens eine neue oder aggravierte Organdysfunktion (OD) aufweisen (gemäß der OD-Definition der International Pediatric Sepsis Consensus Conference von 2005 [11]).

Ergebnisse:

Im ersten Erhebungszeitraum wurden zwischen Juli und Dezember 2016 insgesamt 13 AKS-Fälle gemeldet. Bei einem noch ausstehenden Fragebogen und nach Abzug einer Falschmeldung waren 11 Fragebögen auswertbar. Die Rücklaufquote der Fragebögen entsprach demnach 92,3%.

Die Geschlechterverteilung betrug 8:3 (m:w) bei einem medianen Alter von 8,9 Jah-

ren und einem Gewicht von 30,0 kg (2,1–52,0).

Tabelle 3 beschreibt das Behandlungs- und Patientenspektrum meldender Kinderkliniken. In Tabelle 4 sind die klinischen und apparativen Befunde zusammengefasst, die im Rahmen der AKS-Erkrankung beobachtet und quantifiziert werden konnten. Die laborchemische Ausprägung der beobachteten und das AKS definierenden Organdysfunktionen sowie das Ausmaß des medikamentösen und apparativen Unterstützungsbedarfes zur Aufrechterhaltung einer noch ausreichenden diuretischen sowie kardiorespiratorischen Funktion sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 3: Deskription meldender Kinderkliniken

n=11	Anzahl	Anteil
Versorgungslevel		
Grund- & Regelversorgung	0	0%
Schwerpunktversorgung	3	27%
Maximalversorgung	8	73%
Universitätsklinik	7	64%
Schwerpunkt d. Abteilung		
Ausschließlich NICU	0	0%
Ausschließlich PICU	7	64%
Eher NICU als PICU	3	27%
Eher PICU als NICU	0	0%
Neonatologisches Level		
Level 1	3	100%
Level 2 und 3	0	0%
Altersverteilung		
Frühgeborenes	1	9%
Neugeborene und Säuglinge	2	18%
Klein- und Schulkinder	5	45%
Jugendliche	2	18%
Behandlungszahlen		
<350 Patienten pro Jahr	1	8%
350-700 Patienten pro Jahr	1	8%
>700 Patienten pro Jahr	7	64%
Keine Angabe	2	18%

Abkürzungen: ICU=Intensivstation; NICU=Neonatologische ICU; PICU=Pädiatrische ICU

In 73% der gemeldeten Fälle fanden sich primäre Ursachen für die Entwicklung eines AKS. Im Vordergrund standen dabei perforierte Appendizitiden (2x) und eine Magen-Darm-Perforation, abdominelle und retroperitoneale Blutungen (2x) sowie eine large-for-size-Transplantation. In 4 Fällen fanden sich systemische Inflammationen mit und ohne Bakteriennachweis sowie ausgeprägtem Kapillarlecksyndrom im Sinne einer sekundären Genese. Die Diagnosestellung erfolgte mit einer zeitlichen Latenz von im Median 3 Tagen (1-120) (ab Aufnahme auf die ICU). Die Aufenthaltsdauer auf Inten-

sivstation betrug im Median 16 Tage und war von einer im Median 11-tägigen Rekonvaleszenz auf Normalstation gefolgt. Die Sterblichkeit von an AKS erkrankten Kindern betrug 27%.

Fazit:

Während in der internationalen Literatur eine AKS-Letalität von bis zu 86% beschrieben ist [1-8], ergibt sich aus den bislang eingegangenen Antwortbögen eine Letalität von „nur“ 27%. Die Letalität scheint somit in Deutschland deutlich unter dem internationalen Vergleich zu liegen. Diese Aussage beruht allerdings auf nur wenigen gemeldeten Fällen (n=13). Vor diesem Hintergrund sollte auch die aus den rückläufigen Fragebögen zu errechnende Inzidenz in Höhe von 6,5/10.000 kritisch kranken (intensivpflichtigen) Kindern unter Vorbehalt gewertet werden. In Zusammenschau mit eigenen [9], teils unveröffentlichten Erhebungsdaten und den Ergebnissen diverser Single-Center-Studien [1,2,4,5,8,10] wäre eine Größenordnung zwischen 0,9% und 7,1% zu erwarten gewesen.

Die Hauptursache dieser Diskrepanz könnte in einem „Underreporting“ begründet sein, das sowohl auf „failure to diagnose“ als auch auf „failure to report“ beruhen sollte.

Die Arbeitsintensität und –dichte von Intensivisten dürfte erheblich dazu beitragen, dass selbst eindeutige AKS-Fälle nicht gemeldet werden und dass vor dem Hintergrund des nicht unerheblichen Umfangs des Fragebogens schlicht und ergreifend die Zeit zum Bearbeiten fehlt. Diesbezüglich können wir nur nachdrücklich bitten, auch fragliche Fälle großzügig zu melden. Zur Erfassung der Fragebogen-Daten und zur Minimierung der resultierenden Recherche-Arbeit können wir gerne unsere Hilfestellung vor Ort anbieten. Im Sinne einer möglichst aussagekräftigen Datenerhebung wäre uns hierzu kein Weg zu weit!

Weder die Definitionen von IAH und AKS, noch die IAD-Messmethodik scheinen flächendeckend bekannt zu sein. Im Falle eines Falles dürfte die Diagnosestellung daher in praxi eher klinisch (also ohne Quantifizierung der Druckhöhe) erfolgen und damit die Kriterien dieser ESPED-Erhebung verfehlen. Selbst wenn die Kriterien der ESPED-Erhebung nicht vollständig erfüllt zu sein scheinen, bitten wir dennoch um großzügige Meldung auch fraglicher Fälle. Selbst die Definitionen der verschiedenen Organversagens-Arten wurden von den Antwortenden in bis zu 27% der Fälle nicht vollumfänglich erkannt, wie die vergleichende Analyse von seitens der Antwortenden gemeldeten Organdysfunktionen (Tab. 4) und anhand der klinischen und laborchemischen Daten retrospektiv ableitbaren Integritätsverluste zeigten (Tab. 5). Bei Fragen und eventuellen Unklarheiten stehen wir gerne unter den angegebenen Kontaktmöglichkeiten zur Verfügung.

Tab. 4: Deskription der gemeldeten AKS-Fälle (n=11 Patienten)

	Anzahl	Anteil
A) AKS-Typ		
Primäres AKS	8	73%
Sekundäres AKS	3	27%
B) Klinische Befunde bei AKS-Diagnosestellung (Top 5)		
Abdominelle Distension	11	100%
Oligurie / Anurie	9	82%
Gespanntes Abdomen	9	82%
Respiratorische Insuffizienz	8	73%
Hämodynamische Insuffizienz	5	45%
C) Apparative Befunde bei AKS-Diagnosestellung (Top 5)		
Erhöhter Beatmungsdruckbedarf	6	55%
Darmwandödem/-schwellung	6	55%
Zwerchfellhochstand	3	27%
Perfusionsdefizit	3	27%
ZVD-Erhöhung	3	27%
D) Organdysfunktion bei AKS-Diagnose (siehe Anmerkung)*		
Kardiozirkulatorisch	11 / 8	100% / 73%
Respiratorisch	11 / 8	100% / 73%
Hepatisch	10 / 8	91% / 73%
Renal	9 / 8	82% / 73%
E) Angegebener Grund für die Messung des IAD		
Routinemäßig	5	45%
Wegen Anamnese bzw. klinischem Verlauf	10	91%
F) Genutzte Messmethode (Mehrfach-Antworten möglich)		
Indirekt via	11	100%
- Blasendruckmessung	- 6	- 55%
- Beatmungsspitzen-Druck-Anstieg	- 5	- 45%
- Magendruckmessung	- 5	- 45%
- Zentraler Venendruck-Anstieg	- 2	- 18%
Direkt	0	0%
G) Höchster gemessener IAD während AKS [IAH-Grad]		
IAD 10-12 mmHg [IAH 1°]	2	18%
IAD 13-15 mmHg [IAH 2°]	2	18%
IAD 16-18 mmHg [IAH 3°]	1	9%
IAD >18 mmHg [IAH 4°]	6	55%
H) Nach AKS-Diagnosestellung eingeleitete Therapie		
Magensonde und/oder Darmrohr	6	55%
Diuretika und/oder Flüssigkeitsrestriktion	6	55%
Analosedativa / Muskelrelaxanzien	6	55%
Prokinetika und/oder Einläufe	5	45%
Operative Dekompression	4	36%
Aszitespunktion / -drainage	4	36%
Intubation und mechanische Beatmung	4	36%
Temporärer Bauchdeckenersatz / Laparostomie / Open Abdomen	3	27%
Nierenersatzverfahren / Dialyse	3	27%
Endoskopische Entleerung von Hohlorganen	1	9%
I) Mindestens vorübergehendes Ansprechen auf o.g. Therapien		
- in Hinblick auf Normalisierung des IAD	10	91%
- in Hinblick auf Normalisierung der Organfunktion	8	73%
K) Überlebensrate		
	8	73%

Abkürzungen: AKS=Abdominelles Kompartmentsyndrom; IAD=intra-abdomineller Druck; IAH=intra-abdomineller Hypertonus;

) unter **D erfolgt eine Gegenüberstellung [x% / y%] der durch Auswertung der im Fragebogen angegebenen Labor- und Vitalparameter retrospektiv ableitbaren Organdysfunktionen [x%] im Vergleich zu den von den Antwortenden gemeldeten Organdysfunktionen [y%]*

Für ein „underreporting“ spricht auch der für pädiatrische Patienten ungewöhnlich hohe Anteil an primären AKS-Genesen (wobei das geschilderte Profil an zugrunde liegenden Risikoerkrankungen dem zu erwartenden Spektrum an ursächlichen Primär-Entitäten durchaus entspricht (Tab. 5)). Beck et al. [2] bemerkten bereits 2001, dass vor dem Hintergrund der ausgeprägteren Neigung zur Entwicklung von Kapillarlecksyndromen insbesondere jüngere Kinder bei entsprechendem inflammatorischem Stimulus deutlich häufiger zur Ausbildung eines sekundären AKS neigen. In diesem Zusammenhang wird das AKS möglicherweise noch zu häufig eher als Symptom der dem Kapillarleck zugrunde liegenden Grunderkrankung denn als eigenständige Entität gewertet, daher auch nicht so benannt und schon gar nicht gemeldet. Um auch diesen AKS-Typus besser beschreiben und epidemiologisch aufarbeiten zu können, bitten wir alle Intensivisten, auch solche als Begleitumstände gewerteten Situationen bewusst auf das Vorliegen eines erhöhten IAD hin zu überprüfen und großzügig als AKS zu melden. Die Prüfung der Rechtfertigung einer Meldung übernehmen wir gerne postum, um die Dunkelziffer möglicherweise nicht gemeldeter AKS-Fälle weitest möglich zu minimieren.

Die in Tab. 5 dargestellten Ergebnisse legen zudem nahe, dass die bislang als klassisches Kardinalsymptom eines AKS geltende Oligurie bzw. Anurie vor dem Hintergrund der modernen Kinderintensivmedizin durch den Einsatz von Diuretika zunehmend in den Hintergrund rückt und klinisch kaum noch beobachtet werden kann. Tatsächlich kam es im untersuchten Kollektiv trotz teils sehr hoher IAD-Level (alleine 55% der gemeldeten Patienten zeigten eine IAH IV.°es) weder zu einer signifikanten Abnahme der Stundendiurese, noch zu einem Anstieg der Kreatinin-Konzentration (Tab. 5). Auch herkömmliche Entzündungsparameter wie Leukozytenzahl, CRP und IL-6 zeigten keine richtungsweisenden Veränderungen. Auffällig waren dagegen die am stärksten von der Norm abweichenden Parameter Bilirubin und ALT (bis zu 10 Standardabweichungen oberhalb des alters- und geschlechtsadaptierten Normmittelwertes). Sollte sich diese Beobachtung auch in den künftigen Fragebögen und außerhalb von ESPED bestätigen, müsste ein konsequentes Umdenken erfolgen und zur Vermeidung einer klinischen „underrecognition“ die Diagnosestellung von der Nierenfunktion separiert werden. Ob Bilirubin und Transaminasen als alternative Biomarker in Frage kommen, müssen der weitere Verlauf der ESPED-Erhebung und experimentelle sowie klinische Studien zeigen.

Vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen und der Tragweite für den klinischen Alltag bzw. das Outcome betroffener Kinder müssen alle Bemühungen daran gesetzt werden, die AKS-Melde- und Rücklauftrate weiter zu erhöhen und die Laufzeit dieser ESPED-Erhebung um mindestens ein weiteres Jahr zu verlängern.

Tab. 5: Darstellung der die jeweilige Organdysfunktion definierenden Befunde (Median [Min;Max])

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Labor-Ergebnisse unterschiedlicher Altersgruppen zu ermöglichen und den unterschiedlichen Normwertbereichen gerecht zu werden, erfolgt deren Darstellung als Anzahl der Standardabweichungen (SD) vom mittleren, alters- und geschlechtsadaptierten Normwert.

System	Parameter	Bei Aufnahme in die Klinik	Am Tag des erstmaligen V.a. „AKS“	Retrospektiv kritischer Tag	Letzte Dokumentation	
Zirkulation	Anzahl verabreichter Katecholamine	0 [0 ; 3]	2 [0 ; 3]	3 [1 ; 4]	0 [0-3]	
	Minimaler arterieller Mitteldruck [MAD]	-2 SD [-2 ; +2]	-1 SD [-3 ; +1]	-2 SD [-3 ; -1]	+1 SD [-2 ; +3]	
	pH-Wert	-3 SD [-13 ; +4]	-3 SD [-9 ; +2]	-3 SD [-14 ; +2]	-1 SD [-3 ; +3]	
	Laktat	+3 SD [1 ; 27]	+2,5 SD [-1 ; 33]	+7 SD [-1 ; 26]	+1 SD [-1 ; 2]	
	Basendefizit [BE]	-2 SD [-9 ; +3]	-2 SD [-5 ; +6]	-2 SD [-13 ; +1]	+1 SD [-2 ; +2]	
Leber	Gesamt-Bilirubin	+2,5 SD [-1 ; +33]	+10 SD [-13 ; 58]	+10 SD [+2 ; +72]	+3 SD [-1 ; +109]	
	ALT [syn.: GPT]	+4,5 SD [-1 ; +17]	+10 SD [+2 ; +330]	+7 SD [-1 ; +63]	+3 SD [-1 ; +19]	
	INR	+1,5 SD [+1 ; +10]	+2 SD [+1 ; +6]	+2 SD [+1 ; +7]	+1 SD [0 ; +3]	
	Albumin	-2 SD [-5 ; -1]	-3 SD [-5 ; -1]	-3 SD [-5 ; -1]	-1,5 SD [-5 ; +1]	
	Lipase	-5 SD [-10 ; +24]	-4,5 SD [-9 ; +17]	-4 SD [-9 ; +15]	-5 SD [-10 ; +1]	
Niere	Kreatinin	-3 SD [-4 ; +3]	-2 SD [-5 ; +1]	-2 SD [-6 ; +2]	-3 SD [-5 ; +6]	
	Stundendiurese	0,8ml/kg/h [0 ; 3,5]	1,5ml/kg/h [0 ; 7,9]	0,6ml/kg/h [0 ; 7,5]	2,1ml/kg/h [0 ; 9,0]	
	Anzahl verabreichter Diuretika	0 [0 ; 1]	1 [0 ; 4]	1 [0 ; 2]	0 [0 ; 1]	
Lunge	Oxygenierung Ventilation	Sättigung [Pulsoxymetrie]	99,5% [91 ; 100]	98,0% [92 ; 100]	97,0% [92 ; 100]	99,0% [62 ; 100]
		P _a O ₂	+2 SD [-4 ; +15]	+1 SD [-6 ; +7]	-1 SD [-5 ; +7]	-2 SD [-5 ; +4]
		FiO ₂ [O ₂ -Zufuhr]	30% [21 ; 100]	60% [21 ; 100]	50% [21 ; 100]	21% [21 ; 70]
		P _a CO ₂	+1 SD [-1 ; +14]	+1 SD [-1 ; +3]	+1 SD [-2 ; +3]	+1 SD [-2 ; +3]

Literatur:

1. Thabet FC, Bougmiza IM, Chehab MS, Bafaqih HA, AlMohaimeed SA, Malbrain ML. Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Intra-Abdominal Hypertension in Critically Ill Children: A Prospective Epidemiological Study. *Journal of intensive care medicine*. Jul 2016;31(6):403-408.
2. Beck R. Abdominal Compartment Syndrome in children. *Pediatr Critical Care Medicine*. Vol 22001:51-56.
3. Pearson EG, Rollins MD, Vogler SA, et al. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome in children: before it is too late. *J Pediatr Surg*. Jun 2010;45(6):1324-1329.
4. Ejike JC, Humbert S, Bahjri K, Mathur M. Outcomes of children with abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg Suppl*. 2007(1):141-148.
5. Diaz FJ, Fernandez Sein A, Gotay F. Identification and management of Abdominal Compartment Syndrome in the Pediatric Intensive Care Unit. *Puerto Rico health sciences journal*. Mar 2006;25(1):17-22.
6. Neville HL, Lally KP, Cox CS, Jr. Emergent abdominal decompression with patch abdominoplasty in the pediatric patient. *J Pediatr Surg*. May 2000;35(5):705-708.
7. Steinau G, Kaussen T, Bolten B, et al. Abdominal compartment syndrome in childhood: diagnostics, therapy and survival rate. *Pediatr Surg Int*. Apr 2011;27(4):399-405.
8. Divarci E, Karapinar B, Yalaz M, Ergun O, Celik A. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children. *J Pediatr Surg*. Mar 2016;51(3):503-507.
9. Kaussen T, Steinau G, Srinivasan PK, et al. Recognition and management of abdominal compartment syndrome among German pediatric intensivists: results of a national survey. *Ann Intensive Care*. Jul 5 2012;2 Suppl 1:S8.
10. Akhobadze GR, Chkhaidze MG, Kanjaradze DV, Tsirkvadze I, Ukleba V. Identification, management and complications of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in neonatal intensive care unit (a single centre retrospective analysis). *Georgian medical news*. Mar 2011(192):58-64.
11. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. Jan 2005;6(1):2-8.

Studienleitung:

Dr. med. Torsten Kaussen, Dr. med. Michael Sasse, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
(kaussen.torsten@mh-hannover.de)

Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (1.7.2015 – 30.6.2016)

In einigen Ländern wurde eine Zunahme der Inzidenz parapneumonischer Pleuraergüsse und Pleuraempyeme (PPE/PE) im Kindesalter beobachtet [1,2,3]. Bislang gibt es keine systematischen Daten zur Inzidenz von PPE/PE in Deutschland; diese sind insbesondere auch im Hinblick auf die Auswirkungen der Pneumokokken-Konjugatimpfung in Deutschland von großer Bedeutung.

Studienziele und Methode:

- Erfassung von Erregern, 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
 - Serotypisierung von kulturell oder in der PCR nachgewiesenen Pneumokokken-Isolaten; Nationales Referenzzentrum für Streptokokken (NRZ) Aachen

Falldefinition:

Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahre mit parapneumonischem Pleuraerguss oder -empyem, welcher/s über 7 Tage persistiert oder mit Pleuradrainage behandelt wird.

Zwischenauswertung/Ergebnisse:

Zwischen 1.7.2015 und 30.6.2016 (6. Studienjahr) wurden 284 Kinder mit PPE/PE gemeldet (Stand: 20.9.2016; im Vergleich dazu 2010/2011 (Zeitraum Okt-Jun): n=272; 2011/2012 (Zeitraum Jul-Jun; auch für die folgenden Studienjahre): n=285; 2012/2013: n=314; 2013/2014: n=244; 2014/15: 245).

206 (73%) von 284 gemeldeten Kindern mit PPE/PE und gültigen Einschlusskriterien konnten im Studienjahr 6 in die Auswertung einbezogen werden.

Das mediane Alter lag bei 3,5 Jahren (IQR 2,0-8,3), 118 (57%) waren männlich.

Der Erguss persistierte im Median 14 Tage (IQR 9,0-23,0), die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei 19,5 Tagen (IQR 14,0-27,0).

70 (34%) Kinder mit PPE/PE hatten eine oder mehrere chronische Grunderkrankungen.

Eine Erregerdiagnostik aus Blut und/oder Pleurapunktat mittels Kultur und/oder PCR wurde bei 194 von 206 (94%) Kindern mit PPE/PE durchgeführt, bei 80 dieser 194 (41%) Kinder konnten insgesamt 91 Erreger identifiziert werden (Tab. 6).

Tab. 6: Verteilung der häufigsten Erreger bei 407 Kindern mit PPE/PE und positivem Erregernachweis (n=448) über 6 Studienjahre (10/2010 – 06/2016)

Studienjahr	Patienten	Erreger	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	Andere
	n	N	n (%)*	n (%)*	n (%)*
1 (2010/11)	68	73	45 (62)	6 (8)	22 (30)
2 (2011/12)	66	70	38 (54)	8 (11)	24 (34)
3 (2012/13)	84	95	35 (37)	19 (20)	41 (43)
4 (2013/14)	54	57	19 (33)	12 (21)	26 (46)
5 (2014/15)	55	62	20 (32)	13 (21)	29 (47)
6 (2015/16)	80	91	23 (25)	29 (32)	39 (43)
Gesamt	407	448	180 (40)	87 (19)	181 (40)

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

Insgesamt konnte in den Studienjahren 2010 bis 2016 bei 407 Kindern ein Erreger nachgewiesen werden. Im sechsten Studienjahr 2015/2016 war *Streptococcus pyogenes* erstmals der häufigste nachgewiesene Erreger bei 29 (36%) von 80 PPE/PE-Kindern mit positivem Erregernachweis aus Blutkultur/Pleurapunktat. *Streptococcus pneumoniae* wurde bei 23 (29% von 80) Kindern nachgewiesen (Tab 6). Bei insgesamt 7 von 23 Kindern mit *Streptococcus pneumoniae*- assoziiertem PPE/PE konnte der Serotyp identifiziert werden: Serotyp 3 (n=3), Serotyp 8 (n=2), Serotyp 22F (n=1), Serotyp 23F (n=1). Drei dieser Patienten waren mit 3 bzw. 4 Dosen des 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs (PCV-13) geimpft.

Im 6. Studienjahr (2015/2016) wurden 203 Kinder (99% von 206) für eine mediane Dauer von 17 Tagen parenteral mit Antibiotika behandelt. 37 (18%) Kinder mit PPE/PE erhielten keine weiteren Behandlungsmaßnahmen; bei 169 (82%) Kindern mit PPE/PE wurde der Pleuraraum mittels Pleurapunktion und/oder Drainage eröffnet; 59 (29%) Kinder mit PPE/PE erhielten eine chirurgische Intervention (VATS und/oder Thorakotomie). Bei 76 (37%) Kindern mit PPE/PE traten Komplikationen auf, am häufigsten waren pulmonale (n=39/76; 51%), infektiöse (n=31/76; 41%) und pleurale Komplikationen (n=18/76; 24%).

Bei 28 (14%) von 206 Kindern mit PPE/PE wurden mögliche (n=19; 9% von 206) und gesicherte Spätfolgen (n=9; 4% von 206) berichtet, hauptsächlich pleurale und pulmonale Beeinträchtigungen. Im sechsten Studienjahr ereignete sich unter den 206 Kindern mit PPE/PE ein Todesfall bei einem Patienten mit onkologischer Grunderkrankung.

Schlussfolgerung:

Im Vergleich zu den vorhergehenden Studienjahren lag die Zahl der im 6. Studienjahr (07/2015 bis 06/2016) gemeldeten Kinder mit PPE/PE mit 284 Meldungen im mittleren Bereich (Studienjahre 1-5: 244-314 Meldungen). Bei den in die Studie ein-

geschlossenen PPE/PE-Fällen lag die Inzidenz der PPE/PE Fälle pro 100.000 Kinder in den ersten 5 Studienjahren bei 1,37-1,75 und im sechsten Studienjahr bei 1,55. Die Inzidenz im Studienjahr 6 war dabei niedriger als in den Jahren 1 bis 3 (1,61-1,75/100.000 Kinder), aber höher als in den Studienjahren 4 und 5 (1,37-1,38/100.000 Kinder).

Streptococcus pyogenes war erstmals im Beobachtungszeitraum der häufigste nachgewiesene Erreger, mit einer höheren Inzidenz der mit diesem Erreger assoziierten PPE/PE-Fälle (0,22/100.000 Kinder) als in den Studienjahren 1-5. Die Inzidenz von *Streptococcus pneumoniae*-assoziierten PPE/PE-Fällen lag mit 0,17/100.000 deutlich niedriger als in Studienjahr 1-3 und geringfügig höher als in den Studienjahren 4-5. Von den im 6. Studienjahr identifizierten Pneumokokken-Serotypen sind Serotyp 3 und 23F theoretisch durch den 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff abgedeckt; bei 3 Kindern mit Serotyp 3 bzw. 23F-Nachweis handelt es sich um Impfdurchbrüche (regelgerechte Impfung mit PCV-13, kein Immundefekt bzw. -suppression).

Auch im Studienjahr 6 zeigte sich das therapeutische Management von PPE/PE im Kindesalter ausgesprochen heterogen [4]. Dies weist auf die Notwendigkeit einer verbindlichen Leitlinie zum Management von PPE/PE bei Kindern in Deutschland hin. Eine weitere Surveillance der PPE/PE-Inzidenz ist dringend erforderlich, um die weiteren Auswirkungen des seit 2009 überwiegend verwendeten PCV-13-Impfstoffs zu verfolgen und um die Verschiebung im Erreger- bzw. Serotypenspektrum weiter zu erfassen.

Literatur:

1. Sakran W, Ababseh Zel D, Miron D, et al. 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. Grisar-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.
4. Segerer F, Seeger K, Maier A, et al. Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema – a German nationwide surveillance study. *Pediatric Pulmonol* 2017; 52(4):540-547.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Johannes G. Liese (MSc), 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, Klinikum St. Georg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Delitzscher Str. 141, 04129 Leipzig

(markus.rose@stgeorg.de)

Invasive Infektionen durch multiresistente Erreger (MRE) bei Kindern und Jugendlichen (1.9.2014 – 31.8.2016)

Zunehmend werden auch bei Kindern multiresistente bakterielle Infektionserreger (MRE) nachgewiesen. Die aus klinischer Sicht bedeutsamsten 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 Non-Fermenter (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*).

Die Häufigkeit invasiver Erkrankungen durch MRE bei stationär behandelten Kindern sollte in dieser Erhebung prospektiv erfasst werden. Systemische Infektionen durch MRE sind nach heutigem Kenntnisstand mit einem schlechteren Therapieansprechen, einer verlängerten Liegedauer, höheren Behandlungskosten und möglicherweise auch mit einer erhöhten Letalität assoziiert. Nach bisherigen Erkenntnissen scheint hier weniger eine höhere Virulenz der MRE eine Rolle zu spielen, sondern vielmehr die initial wirkungslose (inadäquate) Therapie mit Standardantibiotika, gegen die MRE resistent sind.

MRE sind typische Erreger nosokomialer Infektionen, d.h. die Infektionen treten meist im Krankenhaus auf und betreffen vor allem Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren. Die Erregerübertragung scheint überwiegend direkt oder indirekt von Patient zu Patient stattzufinden.

Fragestellungen:

1. Schätzung der Inzidenz invasiver Infektionen (Blutstrominfektion, ZNS-Infektion, Beatmungspneumonie, Knochen- und Weichteilinfektion) durch multiresistente Erreger (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 prädisponierender 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 Materialen (Blutkultur, Liquor, Trachealsekret, BAL, Punktat oder Gewebe) bei hospitalisierten Kindern <18 Jahre.

Ergebnisse:

Fragebogenrücklauf: Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich zwischen dem 1.9.2014 und 31. 8.2016 (Datenschluss 31.12.2016)

In diesem Zeitraum wurden 113 Nachweise einer invasiven Infektion durch MRE gemeldet, 105 Fragebögen (92,9% Rücklaufquote) wurden an das Studienzentrum zurückgeschickt. Nach bisherigen Erkenntnissen war davon 45-mal die Falldefinition nicht erfüllt, lagen die Fälle außerhalb des Studienzeitraums oder die Patienten waren nicht mehr erinnerlich. Des Weiteren wurden 4 Fälle doppelt gemeldet. Fehlende Informationen wurden telefonisch und per E-Mail-Anfrage nacherhoben.

Fallzahl: Bei den 56 vorläufigen Fällen handelte es sich um 6 Neugeborene, 15 Säuglinge und 35 Kinder zwischen 1 und 18 Jahren (Altersmedian 21 Monate), darunter 32 Mädchen (57,1%) und 24 Jungen (42,9%).

Herkunft: In 50 von 56 Fällen lagen Informationen zur Staatsangehörigkeit vor. Die meisten Kinder kamen aus Deutschland (22/56 bzw. 39,3% sowie 1 Kind aus binationalem Elternhaus) gefolgt von Syrien (6/56 bzw. 10,7%) und der Türkei (5/56 bzw. 8,9%, Türkischer Pass). Ein Auslandsaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate lag bei 25/56 Kindern vor, ein Krankenhausaufenthalt im Ausland innerhalb der letzten 12 Monate lag bei 14/56 (25%) Kindern vor. Bei 9 Kindern waren vorangehende Auslandsaufenthalte/-behandlungen nicht genau eruierbar. Drei Kinder waren nur zur Krankenhausbehandlung in Deutschland (2x Afghanistan, 1x Angola).

Exposition: Insgesamt wurden 20/56 Kinder beatmet, 5/56 Kinder waren ehemalige Frühgeborene (davon 4 im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes nach der Geburt). Eine vorbestehende Grunderkrankung lag bei 32/56 Kindern vor (hämatologische/onkologische Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen des ZNS, Frühgeburtlichkeit, Erkrankungen des Bewegungsapparates, nephrologische Erkrankungen, genetisch bedingte Erkrankungen), 34/56 Kinder waren bereits in den letzten 6 Monaten hospitalisiert.

Bei 26/56 Kindern lagen Risikofaktoren wie das Vorhandensein eines Medical Devices vor wie z.B. ein Tubus oder ein ZVK. 23/56 Kinder wurden in den letzten 3 Monaten mit einem Breitspektrum-Antibiotikum behandelt, 10/56 besaßen schlecht heilende Wunden, 2/56 urogenitale Auffälligkeiten und je ein Kind eine chronisch entzündliche Darmerkrankung bzw. eine Brandverletzung.

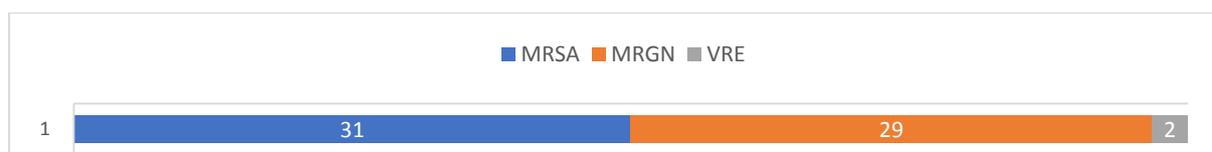


Abb. 5: Übersicht über das Erregerspektrum (enthält Mehrfachnennungen der gemeldeten Fälle)

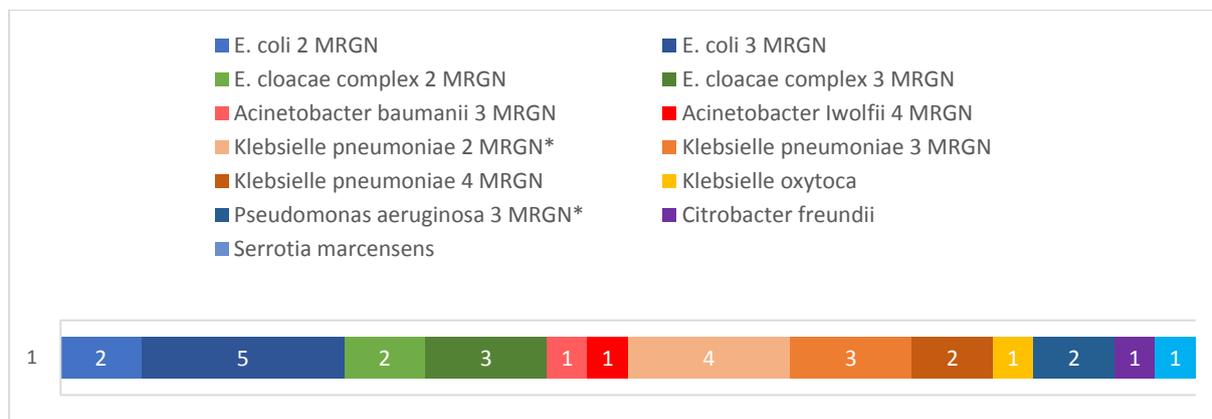


Abb. 6: Differenzierung der MRGN-Erreger (*Koinfektion *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella pneumoniae* 2 MRGN)

Erreger: Die Erregerverteilung findet sich in Abb. 5 und Abb. 6. Bei drei Kindern wurden zusätzlich zum MRSA 1-2 weitere Erreger nachgewiesen: 1x *Haemophilus influenzae*, 1x *Salmonella typhimurium* und *Morganella morganii*, 1x MRGN ohne nähere Bezeichnung.

Klinische Informationen: 28 der 56 Kinder hatten eine Blutstrominfektion, 10/56 Kinder eine Beatmungspneumonie, 28/56 Kinder eine schwere Knochen-/Weichteilinfektion und 4/56 eine ZNS-Infektion.

Bei 6/28 Kindern mit einer Knochen-/Weichteilinfektion konnte der gleiche Erreger in der Blutkultur identifiziert werden. Bei zwei Patienten konnte MRSA sowohl in der Blutkultur als auch der BAL und im Knochen- und Weichteilpunktat identifiziert werden.

53/56 Kinder erhielten eine gezielte Antibiotikatherapie zur Behandlung der MRE-Infektion.

Während des bisherigen Beobachtungszeitraums sind 7 in der Studie eingeschlossene Patienten verstorben, zwei nach Verlegung aus dem meldenden Krankenhaus heraus.

Eine Vorbesiedlung mit dem gleichen MRE war bei 20/56 Patienten anamnestisch bekannt, jedoch erhielten nur 12 der 20 bereits initial eine gezielte Antibiotika-Therapie. Bei 42/56 wurde ein Screening auf MRE durchgeführt, wobei alle Screenings MRSA umfassten, die meisten darüber hinaus MRGN und/oder VRE. Die Eltern von 4 Kindern waren mit dem gleichen MRE kolonisiert (4x MRSA), in 3 Fällen war eine Vorbesiedlung mit demselben Keim bei mindestens 1 Elternteil vorbekannt (je 1x *E.coli* 2 MRGN, *Enterococcus faecum*, *Klebsiella pneumoniae*).

Schlussfolgerung:

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Daten ein vielfältiges Erregerspektrum mit zumeist Blutstrominfektionen sowie Knochen-/Weichteilinfektionen. MRSA-Infektionen stellen mehr als die Hälfte der Fälle dar, MRGN-Infektionen kamen ebenfalls häufig vor, eine VRE-Infektion wurde nur zweimal beobachtet. Es zeigen sich bereits erste Hinweise auf relevante Risikofaktoren wie die Vorbehandlung mit Breitspekt-

rum-Antibiotika innerhalb der letzten 3 Monate vor der gemeldeten Erkrankung und das Vorhandensein von Medical Devices. Die mit MRE infizierten Kinder litten häufig an einer Grunderkrankung und hatten innerhalb der letzten 6 Monate einen Krankenhausaufenthalt. Die Letalität ist mit 7/56 Fällen (12,5%) recht hoch. Eine mögliche Korrelation der Letalität mit den erhobenen klinischen Daten wird noch überprüft. Eine Schätzung der Inzidenz invasiver Infektionen wird in Zusammenarbeit mit dem RKI ebenfalls noch durchgeführt.

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 2016 und 2017:

Symptomatische CMV-Infektionen im 1. Lebensjahr:

- Schuster K, Goelz R, Speckmann C, Henneke P. Symptomatic Cytomegalovirus Infections in the First Year of Life: When Is Antiviral Therapy Conceived to Be Justified? *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:224-227.

Diabetes mellitus:

- Bächle C, Stahl-Pehe A, Rosenbauer J. How beneficial to health do children and adolescents with early-onset type 1 diabetes eat after 10 years of diabetes? *Ernährungs Umschau* 2016;63(3):56-58. doi: 10.4455/eu.2016.008
- Bächle C, Stahl-Pehe A, Rosenbauer J. Disordered eating and insulin restriction in youths receiving intensified insulin treatment: Results from a nationwide population-based study. *Int J Eat Disord* 2016;49:191-196.
- Rosenbauer J, Tamayo T, Bächle C, Stahl-Pehe A, Landwehr S, Sugiri D, Krämer U, Maier W, Hermann JM, Holl RW, Rathmann W (2016) Re: Ambient Air Pollution and Early Manifestation of Type 1 Diabetes. *Epidemiology* 2016;27(4):e25-e26. doi: 10.1097/EDE.0000000000000495
- Tamayo T, Rathmann W, Stahl-Pehe A, Landwehr S, Sugiri D, Krämer U, Hermann J, Holl RW, Rosenbauer J. No adverse effect of outdoor air pollution on HbA1c in children and young adults with type 1 diabetes. *Int J Hyg Environ Health* 2016;219(4-5):349-355. <http://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.02.002>
- Stahl-Pehe A, Landwehr S, Lange K, Bächle C, Castillo K, Lüdtke J, Holl RW, Rosenbauer J. Impact of quality of life (QoL) on glycaemic control (HbA1c) among adolescents and emerging adults with long-duration type 1 diabetes: A prospective cohort-study. *Pediatric Diabetes* 2017, (Epub ahead of print) doi: 10.1111/pedi.12487

Angeborene Harnstoffzyklusdefekte:

- Nettesheim S, Kölker S, Karall D, Häberle J, Posset R, Hoffmann GF, Heinrich B, Gleich F, Garbade SF, on behalf of APS, E-IMD, ESPED, Austrian Metabolic Group, SPSU. Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders – cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:111. doi: 10.1186/s13023-017-0661-x.

Kawasaki-Syndrom:

- Jakob A, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R, von Kries R, Neumann E, Roubinis N, Robert M, Grohmann J, Höhn R, Hufnagel M. Kawasaki disease in Germany – a prospective population-based study adjusted for underreporting. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:129-134.

Nichttuberkulöse Mykobakteriosen:

- Reuss A, Drzymala S, Hauer B, von Kries R, Haas W. Treatment outcome in children with nontuberculous mycobacterial. *Int J Mycobacteriol* 2017;6:76-82.

Invasive Pneumokokken-Infektionen:

- Weinberger R, van der Linden M, Imöhl M, von Kries R. Vaccine effectiveness of PCV13 in a 3+1 vaccination schedule. *Vaccine* 2016;34:2062-2065.

Pädiatrische Schlaganfälle / neonatale Schlaganfälle und Sinusvenenthrombosen:

- Klemme M, Gerstl L, Weinberger R, Olivieri M, Flemmer A, von Kries R, Felderhoff-Müser U, Dzierko M. Neonatal arterial ischemic stroke – a hospital based active Surveillance Study in Germany. *Klin Padiatr* 2017;229:142-146.

Pleuraempyeme/parapneumonische Pleuraergüsse:

- Segerer FJ, Seeger K, Maier A, Hagemann C, Schoen C, van der Linden M, Streng A, Rose MA, Liese JG. Therapy of 645 children with parapneumic effusion and empyema – a German nationwide surveillance study. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:540-547.

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 2016

Die ESPED-Datenerhebungen:

Ganzjährig wurden folgende Studien in den Kliniken abgefragt:

- Kindliche und juvenile Myasthenien
- TSC-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen
- Manifestation eines Diabetes mellitus (Typ 1 und 2)
- Pädiatrische Schlaganfälle / Neonatale Schlaganfälle und Sinusvenenthrombosen
- Typ 1-Interferonopathien (AGS, SPENCD, SAVI)
- Invasive Pneumokokken-Infektionen
- Akutes Leberversagen
- Pleuraempyeme/-ergüsse infolge Pneumonie

Neu begonnen wurden die Erhebungen:

- Fieber unklarer Genese (ab 1.5.2016)
- Therapiebedürftige Neuroborreliose (ab 1.7.2016)
- Abdominelles Kompartmentsyndrom (ab 1.7.2016)
- Lysosomale saure Lipase-Mangelkrankung (LALD; ab 1.9.2016)

Beendet wurden:

- Hospitalisierungsbedürftige invasive Infektionen durch multiresistente Erreger (zum 31.8.2016)

Meldekartenstatistik:

Statistik für Kinderkliniken und Kinderchirurgien:

Teilnehmer:

Im Berichtsjahr 2016 wurden 461 ESPED-Ansprechpartner in Kinderkliniken und ausgewählten Kinderchirurgien angeschrieben. Davon beteiligten sich 221 Melder am Onlineverfahren (48%), 240 meldeten per Doppelpostkarte.

Meldekarten:

Insgesamt wurden 5065 monatliche Anfragen an die Klinikmelder gestellt, von denen 4847 beantwortet wurden (Rücklaufquote 96%). Der Meldekarten-Rücklauf bei den Online-Teilnehmern ist 95,8% (Median 97,6%), bei den Postkarten-Meldern 95,5% (Median 98,1%). Abbildung 7 zeigt die regionale Verteilung der Rücklaufquoten nach Bundesländern (blaue %-Zahlen).

Jede Meldekarte wurde von 414 Klinikern an die ESPED-Geschäftsstelle zurück geschickt im Verhältnis Postkarten- vs. Online-Meldung von 213:201.

Keine einzige der Meldekarten wurde von 7 Ansprechpartnern beantwortet (Postkarte vs. Online 4:3).

Statistik für Sozialpädiatrische Zentren (SPZs):

Teilnehmer:

114 Ärzte aus SPZs beteiligten sich im Jahre 2016 an der Erfassung von Patienten mit neu diagnostizierter Myasthenie, TSC-Erkrankung oder Typ 1-Interferonopathie, 9 (7,9%) per Online-Meldeverfahren und 105 (92,1%) per Doppelpostkarte.

Meldekarten:

1351 monatliche Abfragen wurden an die SPZs versandt, von denen 1188 (87,9%) beantwortet wurden. Von 1243 Postkarten wurden 1086 beantwortet (Rücklauf von 87,4%, Median 96,4%). Von den 108 Emailversendungen wurden 102 Meldekarten ausgefüllt (94,4%, Median 100%). Rücklaufquoten nach Bundesländern zeigt Abb. 7 (grüne %-Zahlen).

Jede der Meldekarten wurde von 87 SPZ-Ansprechpartnern zurück geschickt: 8 Online-Melder, 79 Postkarten-Melder. 11-mal wurde keine einzige Meldekarte beantwortet (10 Postkarten-Melder, 1 Online-Melder).

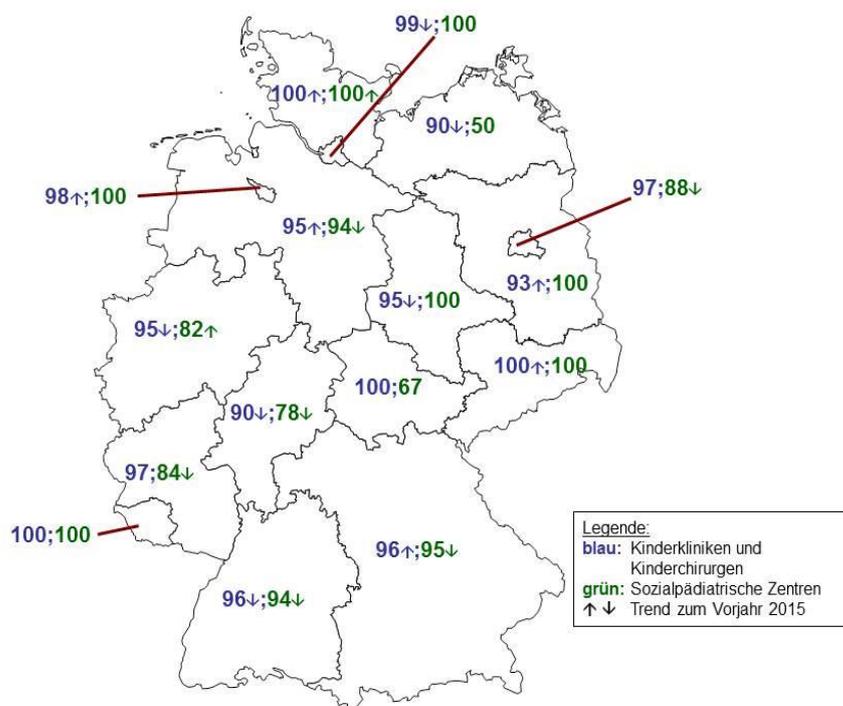


Abb. 7: Regionale Verteilung der Meldekarten-Rücksendung für 2016 [%]

Fallmeldungen:

Im Berichtsjahr wurden 2382 Fälle von 311 unserer ESPED-Ansprechpartner gemeldet – 2355 aus Kinderkliniken/-Chirurgien und 27 aus den SPZs. Das ist ein Aufwand von 7,7 Fragebögen pro Fallmelder (n=311). Das Spektrum (Abb. 8) reicht bis 59 Meldungen, die aus der DRK-Kinderklinik Siegen berichtet wurden, 41 Kinderzentrum Gilead Bielefeld, 37 Westfälisches Kinderzentrum Dortmund.

Für die aktiven ESPED-Teilnehmer (n=575) ergibt sich ein Arbeitsaufwand von 4,1 Fälle je ESPED-Ansprechpartner im Berichtsjahr.

264 unserer Ansprechpartner hatten keinen einzigen Patienten zu berichten: 165 der Pädiater inklusive Kinderchirurgen und 99 aus den SPZs.

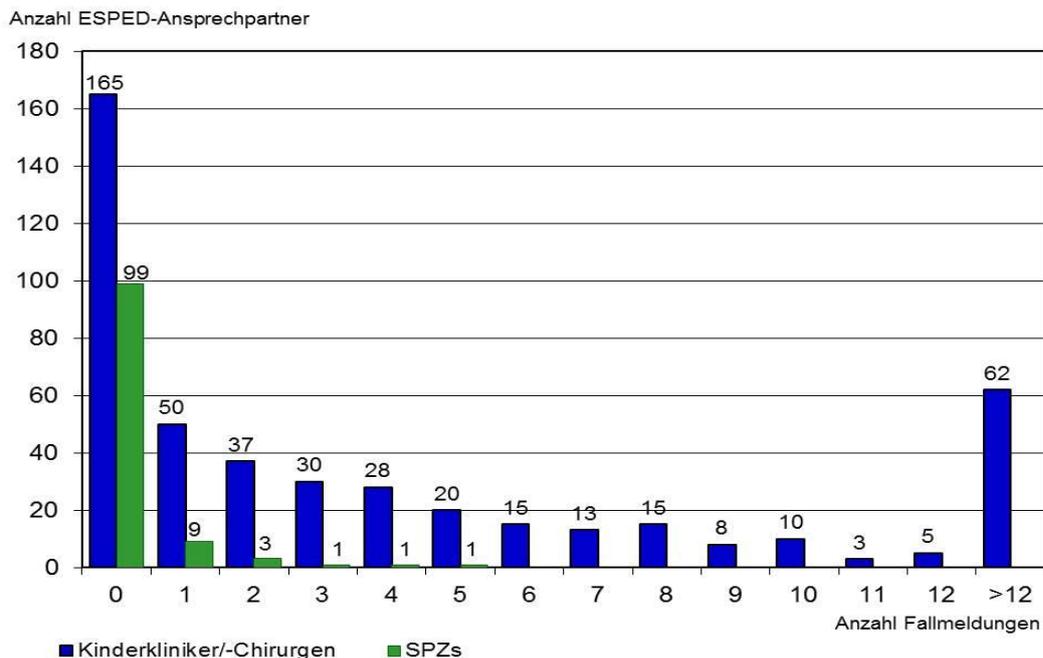


Abb. 8: Meldeaufwand im Jahr 2016

Rücklauf der ausführlichen Fragebögen:

Der Fragebogen-Rücklauf variierte zwischen 86% und 100% (2015: 84-100%), der Median beträgt 94,5% (2015: 92%; Abb. 9).

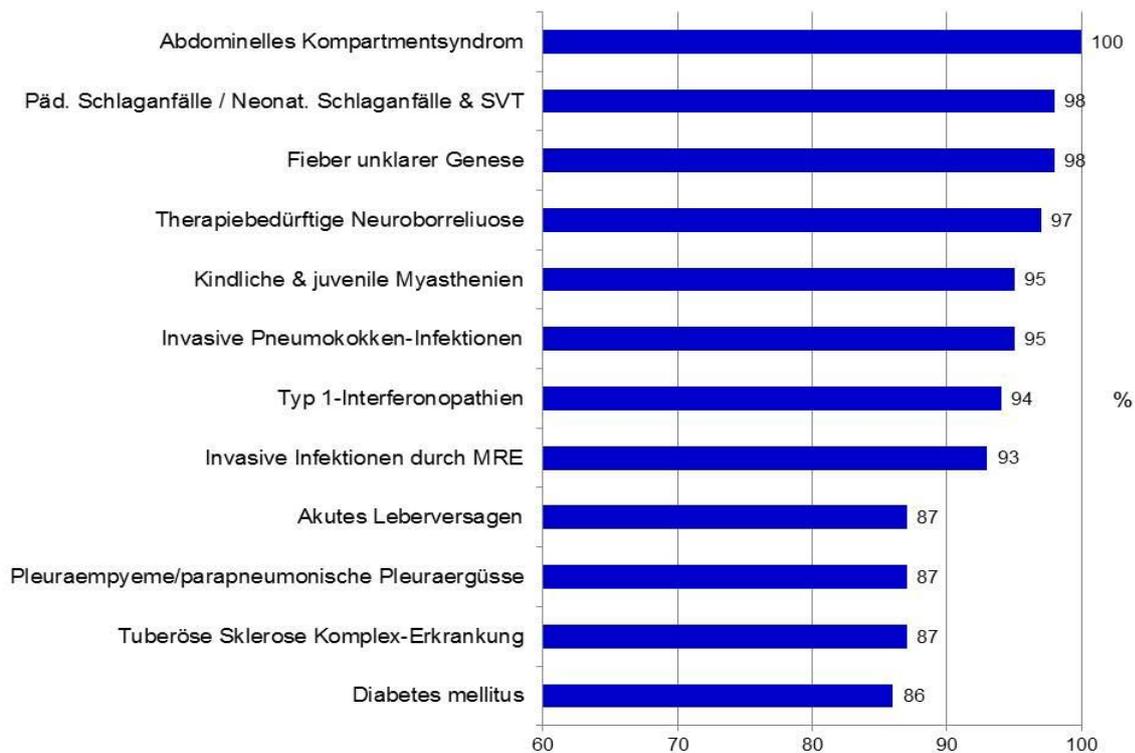


Abb. 9: Rücklauf der 2016-er Fragebögen [%] (Stand: 22.5.2017)



**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
113. Jahrestagung der DGKJ
vom 20. - 23. September 2017 in Köln**

Sie finden uns direkt 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: 089/55 27 34-140
Fax: 089/55 27 34-139
Email: ruediger.kries@med.uni-muenchen.de

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

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

