

ESPED-Jahresbericht 2001¹

R. Berner, R. Bialek, U. Creutzig, J. Forster, G. Giani, A. Hahn, J. Klepper, U. Nowak-Göttl, F. Schaaff, H.J. Schmitt, E. Schönau, U. Thyen, U. Vester im Auftrag des ESPED-Beirats²

Im Jahre 2001 wurden zu 14 Erkrankungen Datenerhebungen durchgeführt. Insgesamt wurden 5419 Karten ausgesendet, von denen 5301 zurückgeschickt wurden. Das entspricht einer durchschnittlichen Quote von 97,8%. Nach Bundesländern betrachtet ergeben sich Rücklauf-raten zwischen 86-100%, Median: 99% (Abbildung 1). Von 6 Meldern (1,3%) erhielten wir keine Karten der 12 Meldekarten zurück, 427 (94%) sandten regelmäßig jeden Monat die Meldekarten an die ESPED-Zentrale zurück.

Im gesamten Jahr wurden 1777 Patienten von 456 Kliniken gemeldet. Das entspricht einem durchschnittlichen Aufwand von 3,9 Meldungen pro meldendem Kliniker. Die Anzahl der Meldungen pro Klinik für das gesamte Jahr variierte von keiner Meldung (140 Melder) bis zu 28 Meldungen aus einer Klinik. 37 unserer ESPED-Ansprechpartner hatten mehr als 12 Fälle gemeldet (Abbildung 2).

Die Fragebogen-Rückläufe je Studie sind aus Abbildung 3 ersichtlich (min. 50%; max. 99%).

Publikationen des Jahres 2001, basierend auf ESPED-Daten:

- Green A, Patterson CC behalf of the EURODIAB TIGER Study Group. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* (2001) 44 [Suppl. 3]: B3-B8
- Icks A, Rosenbauer J, Haastert B, Giani G. Hospitalisation among diabetic children and adolescents and non-diabetic control subjects: a prospective population-based study. *Diabetologia* (2001) 44 [Suppl. 3]: B87-B92
- Juretzko P, Fabian-Marx T, Haastert B et al. Pertussis in Germany: regional differences in management and vaccination status of hospitalized cases. *Epidemiol Infect* (2001) 127: 63-71
- Kalies H, Hermann M, Schmitt HJ, von Kries R. Prävention invasiver Pneumokokken-Infektionen im Kindesalter. Welche Impfstrategie ist zu empfehlen? *Kinderärztliche Praxis* (2001) 72: 90-98
- Klepper J, Ecker D, Burkart P, Leiendecker B, Voit T, Baumeister FAM. Indikation und Anwendung der ketogenen Diät im Kindesalter – 1. Workshop ketogene Diät am 15. Dezember 2000 in Essen. *Monatsschr Kinderheilkd* (2001) 149;12: 1383-1390
- Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A on behalf of the EURODIAB ACE Study Group. Geographical variation of the presentation of diagnosis of Typ 1 diabetes in children: the EURODIAB ACE Study. *Diabetologia* (2001) 44 [Suppl. 3]: B75-B80

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

² Prof. Dr. Michalk (Köln, Vorsitzender), Prof. Dr. Bergmann (Berlin), Dr. Christoffel (Düsseldorf), Prof. Dr. Giani (Düsseldorf), Prof. Dr. Göbel (Düsseldorf), Frau Priv.-Doz. Dr. Queißer-Luft (Mainz), Prof. Dr. Wirth (Wuppertal)

- Nowak-Göttl U, Sträter R, Kosch A, von Eckardstein A, Schobess R, Luigs P, Nabel P, Vielhaber H, Kurnik K, Junker R. The plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 promoter 4G/4G genotyp is not associated with ischemic stroke in a population of German children. *Eur J Haematol* (2001) 66: 57-62
- Patterson CC, Dahlquist G, Soltész G, Green A on behalf of the EURODIAB ACE Study Group. Is childhood-onset Type 1 diabetes a wealth-related disease? An ecological analysis of European incidence rates. *Diabetologia* (2001) 44 [Suppl. 3]: B9-B16
- Rønningen KS, Keiding N, Green A on behalf of the Genomic Marker Contributors and the EURODIAB ACE Study Group. Correlation between the incidence of childhood-onset Type 1 diabetes in Europe and HLA genotypes. *Diabetologia* (2001) 44 [Suppl. 3]: B51-B59
- Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Epidemiologie des Typ 1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter. *Kinder- und Jugendarzt* (2001) 32: 326-331
- Schmitt HJ, von Kries R, Hassenpflug B, Hermann M, Siedler A, Niessing W. Epidemiologie invasiver Haemophilus influenzae typ b (Hib)-Infektionen in Deutschland. Welchen Einfluß haben DTaP-Hib-Kombinationsimpfstoffe? *Kinderärztl Prax* (2001) 72: 85-89
- Schmitt HJ, von Kries R, Hassenpflug B, Hermann M, Siedler A, Niessing W, Clemens R, Weil J. Haemophilus influenzae typ b (Hib) disease: impact and effectiveness of DTaP(-IPV)/Hib combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* (2001) 20: 767-774
- Sträter R, Kurnik K, Heller C et al. Aspirin versus low-dose low-molecular-weight heparin: antithrombotic therapy in pediatric ischemic stroke patients. A prospective follow-up study. *Stroke* (2001) 32: 2554-2558
- Ziebold Ch, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of Varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics* (2001) 108 (5): 79-84

Allen Kolleginnen und Kollegen in den beteiligten Kliniken gilt - auch im Namen aller Studienleiter - unser herzlichster Dank. Nur durch Ihre stete Mitarbeit ist es möglich, den hier vorliegenden Jahresbericht zu erstellen.

Intubationsbedürftige RSV-Erkrankungen (1.1.2000-31.12.2001)

Die Studie wurde im Januar 2000 begonnen mit dem Ziel, die Risikofaktoren für schwere und tödlich verlaufende RSV-Infektionen zur Etablierung einer risiko-adaptierten Prävention zu erfassen.

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

Während dieser 24 Monate erfolgten insgesamt 351 Fallmeldungen: 164 im Jahr 2000, 187 im Jahr 2001.

Nach Abzug von 32 Fehlmeldungen (Doppelmeldungen, kein RSV-Nachweis, keine Intubation oder kein trachealer CPAP) konnten wir 319 Fälle in unsere Studie einschließen.

In 251 dieser Fälle (78,7%) erhielten wir bis zum 30.04.2002 den Fragebogen zurück, bei 112 Patienten waren die Eltern mit einer Nachbeobachtung unsererseits einverstanden.

2/3 der Patienten waren männlichen Geschlechts.

Von den Kindern waren 242 beatmet (Dauer: 1-36 Tage; 1 Kind war über 153 Tage beatmet), 9 erhielten trachealen CPAP (Dauer: 2-5 Tage). Bei 144 der Kinder handelte es sich um Frühgeborene (23.-36. SSW), 31 hatten einen Herzfehler, 58 eine bestehende BPD.

67 (26,7%) waren durch eine nosokomiale Infektion erkrankt.

16 Kinder sind im Zusammenhang mit der akuten RSV-Erkrankung verstorben. Unter diesen waren 6 Frühgeborene, 5 hatten einen Herzfehler, 6 BPD, 7 hatten multiple Fehlbildungen, 8 waren nosokomial infiziert worden (Mehrfachnennung).

Die Datenerhebung wird bis zum Juni 2002 fortgesetzt, damit zwei vollständige Winterperioden (2000/2001 und 2001/2002) abgebildet werden können. Der hohe Anteil nosokomialer Infektionen gibt schon jetzt einen Ansatzpunkt für unmittelbare lokale Prävention durch Hygienemaßnahmen.

Studienleiter:

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

Transientes Myeloproliferatives Syndrom (TMD) bei Kindern mit Down-Syndrom (1.1.2001-31.12.2001)

Im Jahr 2001 wurde 29mal eine Transientes Myeloproliferatives Syndrom (TMD) bei Kindern mit konstitutioneller Trisomie 21 an die ESPED-Zentrale gemeldet. Eine Meldung stellte sich als Fehl-, 6 als Doppelmeldung eines in eine andere Klinik verlegten Kindes heraus. Bei 5 Meldungen war es nicht möglich, die entsprechenden Informationen der Kliniken zu erhalten. Zur Analyse lagen damit 17 klinische Verläufe der Erkrankung vor. 10mal gaben die Eltern mit einem separaten Einverständnis die Möglichkeit, halbjährlich über die/den weiterbehandelnde(n) Arzt/Ärztin Informationen über den klinischen Verlauf - insbesondere über die Entwicklung einer AML - zu ermitteln.

Im Primärfragebogen wurden Informationen zu den ersten 4 Lebenswochen, das typische Alter für die Entwicklung einer TMD, erfragt:

Von den 8 Mädchen und 9 Jungen kamen 9 als Frühgeborenen (<37. vollendete SSW) und 10 Kinder per Sectio zur Welt. Bereits präpartal war bei 2 Kindern ein Hydrops fetalis und bei 1 Kind ein Aszites gesehen worden. Postpartal wurden zusätzlich bei 3 Patienten ein Perikarderguss und bei 1 Patienten ein Aszites nachgewiesen. 12mal war das Geburtsgewicht >2500g, 5mal <2500g. 16 Kinder zeigten eine gute postpartale Anpassung mit APGAR-Werten >6, ein Kind <6. 7 der Neugeborenen wurden postpartal intensivmedizinisch betreut.

Die Variationsbreite der charakteristischen Blutbild-/Laborwertveränderungen der TMD stellen sich postpartal bis zur vollendete 4. Lebenswoche wie folgt dar:

Tabelle 1

Charakteristische Blutbild-/Laborwertveränderungen der TMD

	Maximum	Minimum
Leukozyten	178.000/ μ l	5900/ μ l
Thrombozyten	225.000/ μ l	15.000/ μ l
Hämoglobin	18,2 mg/dl	6,4 mg/dl
Leukämischer“ Blastenanteil im Blut	82%	14%
LDH (Wert in 12 Fällen bestimmt)	4812 U/l	762 U/l
Harnsäure (Wert in 8 Fällen bestimmt)	7,7 mg/dl	0,5 mg/dl

Bei 6 von 15 Kindern, für die der komplette Datensatz vorlag, waren schon am Ende der 4. Lebenswoche keine Blasten mehr nachweisbar. Klinische Zeichen eines Hyperleukozytose-Syndroms wurden nicht dokumentiert. Eine diagnostische Knochenmarkpunktion wurde nur 4mal durchgeführt und meist erst nach mehreren Lebenswochen.

Eine Vergrößerung der Leber wurde bei 13, eine Splenomegalie bei 8 Kindern nachgewiesen. Bei 6 Neugeborenen lag zusätzlich ein Vitium cordis vor, so dass an Hand der vorhandenen Daten bei einer möglichen Rechtsherzinsuffizienz, die Organomegalie kausal nicht eindeutig der TMD zuzuordnen war. Zusätzliche Hinweise auf eine Leberbeteiligung der TMD ergeben sich 3mal durch eine plasmatische Gerinnungsstörungen und 4mal durch eine nicht näher dokumentierte Hepatopathie.

4 Kinder wurden mit Chemotherapie (Ara-C) behandelt. 2 Kinder verstarben an den Folgen der TMD innerhalb der ersten vier Lebenswochen: das eine Kind in den ersten Lebenstagen bei bereits präpartal entstandenem Hydrops fetalis im Multiorganversagen, das zweite Kind an den Folgen einer ausgeprägten Hepatopathie.

Bei keinem der nachbeobachteten Kindern ist bisher eine AML aufgetreten.

Vorläufige zusammenfassende Beurteilung der Daten:

Kinder mit Down-Syndrom und TMD kommen häufig als Frühgeborene zur Welt. Sowohl präpartal als auch postpartal können Ergüsse, insbesondere Perikardergüsse, auftreten. Direkt postpartal zeigen die Kinder meist eine gute Anpassung. Die Höhe der Leukozyten kann >100.000/ μ l oder Normalwerte betragen. Ebenso variiert der "leukämische" Blastenanteil. Das Hyperleukozytose-Syndrom scheint auch bei sehr hohen Leukozytenzahlen keine wesentliche klinische Relevanz zu haben. Selten sinken die Thrombozyten und/oder Erythrozyten soweit ab, dass substituiert werden müsste. Meist liegt eine Hepatomegalie und/oder Splenomegalie vor. Eine begleitende Hepatopathie, sollte als eine seltenere, aber wenn sie auftritt häufig bedrohliche Begleiterkrankung, ausgeschlossen werden. Eine chemotherapeutische Behandlung ist nur in wenigen Fällen indiziert. Allgemein gültige Empfehlungen, in welcher klinischen Konstellation sie indiziert ist, liegen bisher nicht vor, sollen aber nach Analyse der vorliegenden Daten durch die AML-Studie formuliert werden.

Die Nachbeobachtung der Kinder erfolgt bis zur Vollendung ihres 4. Lebensjahres. Über die Häufigkeit des Auftretens einer AML, sekundär zu einer TMD, ist bei der bisher kurzen

Nachbeobachtungszeit noch keine Aussage zu treffen.

Studienleiter:

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

**Typ 1-Diabetes mellitus
(1.1.2001-31.12.2001)**

Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland

Im Jahr 2001 wurden bundesweit 383 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum) erfasst. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 9,7 pro 10⁵ Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe "unter 5 Jahren" für 2001 auf 79% geschätzt. Damit war die Erfassungsgüte deutlich niedriger als in den Vorjahren (1996/2000: 90-98%). Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1993-2001 zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 3,2% pro Jahr (p<0,05) (Tabelle 2).

Tabelle 2

Diabetesinzidenz bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland

Jahr	Inzidenz °	95%-Konfidenzintervall
1993	6,9	6,1 - 7,7
1994	8,0	7,2 - 8,9
1995	9,9	8,9 - 10,9
1996	8,2	7,3 - 9,1
1997	8,7	7,8 - 9,7
1998	7,6	6,8 - 8,5
1999	9,4	8,5 - 10,4
2000	10,1	9,1 - 11,1
2001	9,7	8,8 - 10,7

° pro 10⁵ Personenjahre

Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in Nordrhein-Westfalen

Im Jahr 2001 wurden in Nordrhein-Westfalen 418 Neuerkrankungen eines Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenzschätzung von 14,2 (95%-KI: 12,9–15,7) pro 10⁵ Personenjahre. Anhand einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit von ESPED in der Altersgruppe "0-15 Jahre" für 2001 auf 75% geschätzt. Sie liegt damit niedriger als in den Vorjahren (1996/2000: 78–85%). Tabelle 3 zeigt altersspezifische Inzidenzschätzungen für den Zeitraum 1996-2001 auf der Basis der ESPED-

Erfassung. Die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1996-2001 in der Altersgruppe der unter 15-Jährigen zeigt einen signifikanten Inzidenzanstieg von 4,9% pro Jahr ($p < 0,05$).

Tabelle 3

Altersspezifische Diabetesinzidenz bei Kindern unter 15 Jahren in NRW

Jahr	Alter	Inzidenz °	95%-Konfidenzintervall
1996	0-4	9,1	7,3 - 11,2
	5-9	14,3	12,1 - 16,8
	10-14	13,7	11,5 - 16,3
1997	0-4	9,6	7,7 - 11,8
	5-9	13,1	11,0 - 15,5
	10-14	15,1	12,7 - 17,7
1998	0-4	7,9	6,2 - 10,0
	5-9	15,8	13,4 - 18,4
	10-14	15,8	13,4 - 18,5
1999	0-4	11,3	9,2 - 13,6
	5-9	16,1	13,7 - 18,8
	10-14	18,7	16,2 - 21,6
2000	0-4	12,1	10,0 - 14,6
	5-9	17,4	14,9 - 20,1
	10-14	20,0	17,4 - 23,0
2001	0-4	9,5	7,6 - 11,7
	5-9	15,6	13,2 - 18,2
	10-14	17,2	14,8 - 20,0

° pro 10⁵ Personenjahre

Studienleiter:

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

**Invasive Haemophilus influenzae Infektionen in Deutschland
(1.1.2001–31.12.2001)**

Ziele der fortgesetzten Erfassung systemischer Haemophilus influenzae (Hi)-Infektionen ist:

- (1) Überprüfen der Wirksamkeit der neuen Kombinationsimpfstoffe hinsichtlich Haemophilus influenzae Typ b (Hib). Der derzeitige Marktanteil der seit Ende 2000 zugelassenen hexavalenten Vaccinen liegt bei ca. 60%.
- (2) Erfassung einer möglichen Zunahme von nicht-Typ b Hi-Fällen als Folge der weitgehenden Eradikation von Hib.

Im Jahr 2001 wurden an die ESPED-Zentrale 42 Haemophilus influenzae-Infektionen bei bis zu 16-Jährigen gemeldet. In nur einem Fall stehen die Daten noch aus.

Insgesamt 50 Erkrankungen bei Kindern unter 10 Jahren wurden an das Klinik- und das Labor-ESPED-System weitergegeben - 29 Fälle von Kinderkliniken (Kinderklinik-ESPED) und 49 Fälle von mikrobiologischen Laboren (Labor-ESPED, über das Robert Koch-Institut), wo-

bei 28 Fälle in beiden Systemen vorkamen. Da die Daten zu den Hi-Fällen über zwei voneinander unabhängige Systeme gesammelt wurden, kann die Vollständigkeit der Erhebung nach der Capture-Recapture-Methode abgeschätzt werden. Nach dieser Methode läge die geschätzte Zahl für Hi-Fälle bei 51 Fällen (Vollständigkeit der Erhebung in beiden Systemen zusammen: 99%).

Im Jahr 2001 traten 86% der Fälle bei Kindern unter 5 Jahren und 50% der Fälle bei Kindern unter einem Jahr auf. Dies entspricht einer Jahresinzidenz von 1,1/100.000 (95%-KI: 0,8-1,5/100.000) für unter 5jährige und 3,3/100.000 (95%-KI: 2,1-4,8/100.000) für unter 1jährige Kinder. Von 47 Kindern mit bekannter Nationalität waren 32% der Kinder nicht-deutscher Staatsangehörigkeit. Mit 52% war der Anteil der Jungen etwas höher als der der Mädchen.

Die am häufigsten berichtete Erkrankung war mit 46% von allen bekannten Erkrankungen die Meningitis (n=23), gefolgt von 16% Pneumonien (n=8). Die restlichen Kinder hatten Bakteriämien ohne Focus (n=7), Epiglottiten (n=2) oder Erkrankungen mit sonstigen Foci (n=9). Von allen Kindern mit bekanntem Verlauf der Erkrankung (n=46) verstarben 9% der Kinder (n=4), bei 4% war ein bleibender Defekt festzustellen (n=2) und bei 11% war der Ausgang zum Meldezeitpunkt noch unklar (n=5).

Insgesamt erfolgte bei 80% der Fälle (n=40) eine Typisierung: 17 Fälle waren Typ b und 27 Fälle nicht-Typ b (Typ f: n=3; Typ a-f negativ: n=19; nicht näher spezifiziert: n=1).

Im Vergleich zu den letzten vier Jahren hat sich die Zahl der Hib-Fälle auf einem niedrigen Niveau eingependelt: während im Jahr 1998 noch 28 Fälle registriert wurden, waren dies 1999 nur 13 Fälle, im Jahr 2000 wieder 23 Fälle und im Jahr 2001 lediglich 17 Fälle. Die Zahl der nicht-Typ b-Fälle ist von 10 Fällen im Jahr 1998 über 16 im Jahr 1999 und 27 im Jahr 2000 auf 23 Fälle im Jahr 2001 gestiegen. Hier werden die Daten der nächsten Jahre zeigen, ob dieser Trend sich fortsetzt oder nicht. Die Verteilung der einzelnen Serotypen pro Jahr ist in Abbildung 4 veranschaulicht.

Unter den 17 Fällen mit gesicherter Typ b-Infektion im Jahr 2001 waren die meisten nicht geimpft (n=11), wobei lediglich 2 Kinder mit einem Alter von 2 Monaten zu jung für die erste Impfung gewesen wären. Zu einem Kind war der Impfstatus unklar.

Von den 5 geimpften Kindern mit Hib hätte eines zum Zeitpunkt der Erkrankung bereits weitere Impfungen erhalten haben sollen. 4 Kinder waren zum Zeitpunkt der Erkrankung zeitgerecht geimpft (je 4 Dosen), wobei 1 Kind schon im Alter von 8 Monaten die Booster-Impfung erhielt und erst im Alter von 17 Monaten erkrankte. Keines dieser 4 Kinder hatte den hexavalenten Impfstoff erhalten. Bei allen Kindern wurde explizit "keine Grundkrankheit" angegeben.

Fazit:

- Die weiterhin niedrige Zahl der Hib-Fälle in Deutschland spricht für eine gute Wirksamkeit der 6-valenten Vaccine. Eine sichere Beurteilung der Wirksamkeit dieser Vaccine erfordert jedoch eine weitere Nachbeobachtung.
- Die absolute Zahl der nicht Typ b-Fälle ist im Jahr 2001 deutlich höher als 1998, gegenüber dem Jahr 2000 ist jedoch keine weitere Zunahme zu verzeichnen.

Studienleiter:

Dipl. Biol. H. Kalies (MPH), Prof. Dr. R. von Kries (Msc), Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München, Abteilung Epidemiologie, Heiglhofstr. 63, D-81377 München

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

**Idiopathische Juvenile Osteoporose
(1.1.2001-31.12.2001)**

Im Erfassungsjahr 2001 erfolgten 4 Meldungen über Patienten mit der Verdachtsdiagnose "Idiopathische Juvenile Osteoporose". Von 2 dieser Patienten liegen vollständige Datenangaben vor. Beim ersten Patienten handelt es sich um ein 12jähriges Mädchen mit einer spontanen Fraktur des 5. Lendenwirbelkörpers. Körpergröße und Gewicht waren normal. Die durchgeführten Untersuchungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels (Kalzium i. S., Phosphor i. S., Alkalische Phosphatase, Parathormon, Kalzium i. U., Phosphatrückresorption) waren normal. Die konventionellen Röntgenaufnahmen ergaben den Befund einer Osteopenie. Die quantitative Untersuchung der Knochendichte ergab mit der peripheren quantitativen Computertomographie am distalen Radius eine Spongiosadichte entsprechend -3,9 Standardabweichung. Die Untersuchung des Ganzkörper-BMD mit DXA ergab einen Wert von 0,813 g/cm² (Referenzwerte liegen nicht vor). Es wurde eine Therapie mit Vitamin D 3 und Kalzium eingeleitet. Der Einsatz von Biphosphonaten wurde diskutiert.

Bei dem zweiten Patienten handelt es sich um einen 14jährigen Jungen, der im Alter von einem Jahr bereits eine Tibiafraktur hatte. Es folgten dann drei weitere Tibiafrakturen im Alter von zwei bis drei Jahren. Im Alter von 12 Jahren zeigte sich eine Wirbelkörperfraktur und im Alter von 13 Jahren eine Oberarmfraktur. Die berichteten Parameter des Calcium- und Phosphatstoffwechsels zeigten sich unauffällig. Die Knochendichtemessung wurde mit einer DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Es erfolgte keine Bewertung anhand von Referenzwerten. Therapeutisch wurden 500 Einheiten Vitamin D eingesetzt. Aufgrund der Frakturen im Kleinkindesalter ist diese Fallbeschreibung eher nicht mit der "idiopathischen juvenilen Osteoporose" vereinbar.

Zusammenfassung:

Aufgrund der gemeldeten Patientenzahl wurde die weitere Erfassung dieser Patienten über ESPED beendet. Möglicherweise werden Jugendliche mit dieser Erkrankung häufig durch Orthopäden und überwiegend ambulant betreut.

Studienleiter:

Prof. Dr. E. Schönau, Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde der Universität zu Köln, Josef-Stelzmann-Str. 9, D-50924 Köln

Dr. D. Schnabel, Charité, Campus Virchow-Klinikum, OHC-Kinderklinik, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin

Invasive Infektionen durch Gruppe B-Streptokokken (1.4.2001-31.3.2002)

Ziel der bundesweiten Studie zur Erfassung invasiver Infektionen durch Gruppe B-Streptokokken (*Streptococcus agalactiae*, GBS) ist die Ermittlung der derzeitigen Inzidenz bei Neugeborenen und jungen Säuglingen bis zum Ende des 3. Lebensmonats in Deutschland. Bei der ESPED-Zentrale werden Blut- oder Liquorkultur-positive (Falldefinition!) GBS-Erkrankungsfälle gemeldet. Parallel zur ESPED-Meldung werden über die mikrobiologischen Labors in Deutschland ebenfalls monatlich invasive GBS-Infektionen an das Robert Koch-Institut Berlin gemeldet und an die Studienleitung weitergeleitet.

Für den Zeitraum von 1. April 2001 bis 31. März 2002 erfolgten bisher 231 Meldungen. Nach Abzug von 70 Meldungen (65 Meldungen mit GBS nur in Abstrichmaterial, 1 Meldung ohne Materialangabe und 1 Meldung ohne GBS-Nachweis, 4 Meldungen außerhalb des Studienzeitrahmens) gingen bis zum jetzigen Zeitpunkt 161 Fragebögen in die Auswertung ein. Der größere Teil der Meldungen (206 von 231) kam aus städtischen bzw. kommunalen Kliniken, 23 von 231 aus Universitätskliniken. 2 von 231 Meldungen erfolgten ohne Angabe der meldenden Klinik. Der Nachweis der GBS erfolgte in 119 Fällen in der Blutkultur, in 10 Fällen im Liquor und in 2 Fällen aus Punktaten. In 30 weiteren Fällen wurde der Keim sowohl in Blut- als auch in Liquorkultur nachgewiesen.

Zwei Drittel der Fälle (n=102) waren Kinder mit "Early-onset"-Sepsis, das heißt einem Erkrankungsbeginn innerhalb der ersten 7 Lebenstage, 55 von 161 Kinder (34,2%) erkrankten in einem Zeitraum von 7 Tagen bis 3 Monaten postnatal ("late-onset"). Bei 3 Kindern war der Erkrankungszeitpunkt nicht mitgeteilt worden, 1 Kind war zum Zeitpunkt der GBS-Infektion älter als 3 Monate.

Bei den erkrankten Patienten handelte es sich in 100 Fällen (62,1%) um reife Neugeborene, 48 Fälle (29,8%) waren Frühgeborene. In 13 Fällen (8,1%) fand sich keine Angabe zum Gestationsalter. In 118 Fällen (73,3%) kam es zur völligen Ausheilung, 9 Kinder (5,6%) verstarben. In 8 Fällen waren die Folgen zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht absehbar, 16mal erfolgte diesbezüglich keine Angabe.

Da die Jahresfrist der Erhebung erst am 31. März 2002 abgelaufen ist und einige Nachfragen noch ausstehen, sind diese Zahlen als vorläufig anzusehen. Sie können erst nach Eingang der letzten Erhebungsbögen vollständig ausgewertet werden. Durch das Capture-Recapture-Verfahren wird es nach Erhalt aller Daten von ESPED und RKI auch möglich sein, Aussagen zur Inzidenz invasiver B-Streptokokken-Infektionen in Deutschland zu machen.

Die Studie wird für ein weiteres Jahr fortgesetzt (bis 31. März 2003). Allen Kliniken, die sich bisher beteiligt haben bzw. sich in Zukunft beteiligen werden, sei bereits heute sehr herzlich dafür gedankt!

Studienleiter:

Priv.-Doz. Dr. med. R. Berner, Frau K. Flügge (AiP), Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Freiburg, Mathildenstr. 1, D-79106 Freiburg

Fokal-segmentale Glomerulosklerose (1.1.2000-31.12.2001)

Aus den ersten 24 Monaten der Umfrage liegen uns bislang 45 auswertbare Rückmeldungen vor (bei insgesamt 84 Meldungen). Darunter befindet sich eine Doppelmeldung sowie 13 Fälle, in denen die Nierenbiopsie eine andere Diagnose bestätigte (z. B. Schönlein-Henoch-Nephritis, membranöse Glomerulonephritis u.a.).

In insgesamt 14 Fällen wurde die Verdachtsdiagnose fokal-segmentale Glomerulosklerose bestätigt, in 16 weiteren Fällen ist bei steroid-resistenten nephrotischen Syndrom eine Biopsie bislang noch nicht erfolgt oder der Befund liegt noch nicht vor.

Bei den gesicherten Fällen mit FSGS handelt es sich um 9 Knaben und 5 Mädchen im Alter von 1 bis 15,2 Jahren (im Mittel 7,0). 8 dieser Kinder sind 4 Jahre oder jünger, die verbliebenen 9,4 bis 15,2 Jahre alt.

Bei 9 Patienten wurde eine Behandlung mit Cyclosporin A begonnen, 7 davon erhielten zusätzlich eine Therapie mit einem ACE-Hemmer, ein weiterer Steroid-Boli. 2 Patienten erhielten eine Bolus-Therapie mit Endoxan, einer Endoxan in Kombination mit einem ACE-Hemmer. Ein Hypertonus erforderte eine medikamentöse Einstellung aller gesicherten FSGS- Fälle.

Die Daten zeigen, daß die Diagnose und Klassifizierung einer fokal-segmentalen Sklerose erhebliche Schwierigkeiten bereitet und nur im Rahmen multizentrischer Studien prospektive Daten zu erheben sind.

Die noch ausstehenden Befunde sollen weiter vervollständigt werden, um eine genauere Abschätzung der Erkrankungsinzidenz zu erhalten.

Studienleiter:

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

Invasive Infektionen durch Streptococcus Pneumoniae (Pneumokokken) (1.1.2001–31.12.2001)

Im Jahr 2001 wurden 276 Fälle von systemischen Pneumokokken-Erkrankungen aus den Kinderkliniken gemeldet. 272 (98,6%) dieser Meldungen konnten anhand der zurückgeschickten Fragebögen oder Informationen der Klinik überprüft werden, wobei sich 9 Fälle als Doppelmeldungen und 18 als Falschmeldungen herausstellten. Insgesamt konnten somit 245 Fälle (88,8%), für die ein informativer Fragebogen vorlag und die der Falldefinition entsprachen, zur Auswertung herangezogen werden.

Tabelle 4

Übersicht der gemeldeten Fälle im Jahre 2001

Art der Erkrankung	Anzahl	%
Meningitis	116	47,3
Septikämie	123	50,2
• ohne Fokus	50	40,7
• mit Fokus Pneumonie	43	35,0
• mit anderem Fokus	30	24,4
Pleuro-Pneumonie (mit Erregernachweis in Pleurapunktat)	2	0,8
Andere fokale Erkrankung mit Erregernachweis*	4	1,6

* 2 Kinder mit Coxitis, 1 Kind mit Peritonitis, 1 Kind mit eitriger Arthritis

Von den 116 Meningitis-Erkrankungen verstarben 9 Kinder (7,8%) an ihrer Erkrankung, 23 Kinder (19,8%) hatten zur Zeit der Meldung noch Residuen und bei 29 Kindern (25,0%) war zum Meldezeitpunkt der Ausgang noch unklar, da noch Befunde fehlten oder die Kinder verlegt wurden. Die häufigsten Schäden nach einer Meningitis betrafen das Gehör (n=11) und das zerebrale Nervensystem (n=10); bei weiteren 2 Kindern lagen mehrere Defekte vor.

Von den 129 Nicht-Meningitiden verstarben 3 Kinder (2,3%) an ihrer Erkrankung, 2 Kinder (1,6%) hatten bei Meldung noch Residuen (Schäden an der Pleura). Bei 13 Kindern (10,1%) war der Ausgang zum Meldezeitpunkt noch unklar.

Die altersabhängigen jährlichen Inzidenzen der in ESPED erfaßten Pneumokokken-Infektionen sind in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt. Auffallend ist ein Anstieg der Inzidenz der Nicht-Meningitiden im Berichtszeitraum, während die Inzidenz der Pneumokokkenmeningitiden im Vergleich zu den Vorjahren in etwa gleich geblieben ist.

Im aktuellen Berichtszeitraum wurde erstmals auch der Impfstatus der erkrankten Kinder mit-erfasst. Es wurden 2 Pneumokokken-Septikämien bei geimpften Kinder gemeldet, beide heilten wieder vollständig aus. Beim ersten Fall handelt es sich um einen Jungen mit Verdacht auf eine homozygote Sichelzellanämie, der mit 4 Monaten eine Dosis eines 23-valenten Impfstoffes erhielt und im Alter von 2 Jahren erkrankte. Ein weiterer Junge, der an einer akuten myeloischen Leukämie leidet, erhielt im Alter von 9 Jahren 2 Dosen eines 7-valenten Impfstoffes und erkrankte einen Monat später im Alter von 10 Jahren. In diesem Fall konnte ein Pneumokokkus des Serotyps 7F identifiziert werden, der nicht im 7-valenten Impfstoff enthalten ist. In beiden Fällen wurde die Impfung nicht gemäß der Indikation verabreicht.

Die Daten zeigen eine unverändert hohe Letalität und Rate von Folgeschäden bei systemischen Pneumokokken-Infektionen (8%), insbesondere der Meningitiden (20%). Auch bei Septikämien wurde noch eine Letalität von 2% gesehen. Der beobachtete Anstieg an Septikämien kann verschiedene Ursachen haben: erhöhtes Meldeverhalten, vermehrte Abnahme von Blutkulturen zur Diagnostik bei Säuglingen und jungen Kleinkindern mit hohem Fieber oder einen Anstieg an Erkrankungen. Welche dieser Ursachen zutrifft, kann erst nach Abgleich mit weiteren Datenquellen sicher beurteilt werden.

Studienleiter:

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

Intersexualität und schwere Genitalfehlbildungen

(1.9.2000-31.3.2002)

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

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

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

Seit September 2000 haben wir 99 Meldungen bekommen, davon 7 Fehlmeldungen (nicht zutreffende Einschlusskriterien) und 4 doppelte Meldungen. Durchschnittlich waren das bis jetzt pro Monat etwa 5 Fallmeldungen. Von diesen haben wir bisher 78 Fragebögen von den behandelnden Zentren zurückerhalten.

Bei den 67 ausgewerteten Fragebögen handelte sich um 18 Neugeborene mit weiblichem, 35 mit männlichem Karyotyp und 10 Kinder mit "anderem" Karyotyp. In 4 Fällen fehlte eine Angabe zum Karyotyp. Bei den meisten Kindern war eine primäre Geschlechtszuweisung entsprechend dem chromosomalen Geschlecht erfolgt.

Bei den XY-Kindern waren 11 dem weiblichen Geschlecht zugewiesen, da die äußeren Geschlechtsmerkmale überwiegend weiblich waren, während keines der 18 XX-Kinder trotz nahezu vollständiger Virilisierung dem männlichen Geschlecht zugewiesen worden waren. Assoziierte Fehlbildungen waren überraschend häufig und wurden bei 30 der 67 Kinder gefunden.

Die behandelnden Zentren werden sechs Monate nach der ersten Meldung nochmals zur endgültigen Diagnose und zu eventuellen Änderungen der Geschlechtszuweisung sowie ersten Behandlungsschritten befragt. Bis jetzt sind von den 44 verschickten Fragebögen 33 zurückgekommen. Die Geschlechtszuweisung wurde nur in einem Fall von primär männlich in weiblich geändert, bei allen anderen Kindern blieb sie gleich. Bei 19 von 33 Kindern konnte eine Diagnose als Ursache des intersexuellen Genitales gefunden werden, in 14 Fällen blieb die Diagnose offen.

Die Rückmelderate war bisher etwa 84% für den ersten Fragebogen (es wurden nur die 93 Fragebögen betrachtet, die mindestens sechs Wochen zuvor verschickt wurden) und 75% für den zweiten. Die Ursache der schlechteren Rückmeldung der Folgebefragungen liegt wohl

vor allem an der mangelnden Weiterleitung der Fragebögen aus den ursprünglichen Meldekliniken im Falle einer veränderten Betreuungssituation des entsprechenden Kindes.

Die noch laufende Auswertung dieser Daten erlaubt folgende Aussagen:

- Eine Analyse der Daten aus den laufenden AGS Screening Studien, läßt erwarten, daß eine Inzidenzschätzung basierend auf diesen Meldungen die tatsächliche Inzidenz und Prävalenz unterschätzen würde.
- Die Daten zeigen, daß die Geschlechtsfestlegung bei Kindern mit intersexuellem Genitale meist in Richtung Feminisierung geht.
- Assoziierte Fehlbildungen wurden überraschen häufig gefunden.

Studienleiter:

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

Vergiftungen durch Lampenöle in Deutschland (1.3.2000–28.2.2002)

Im o.g. Zeitraum wurden insgesamt 313 Fälle von Lampenölingestionen von den teilnehmenden Kinderkliniken gemeldet. Davon wurden 183 Klinikfragebögen an das BgVV zurückgeschickt, darunter 84 Epikrisen und 63 Elternfragebögen. In 17 Fällen handelte es sich nicht um Lampenöl als Noxe. In 2 Fällen wurde eine inhalative Exposition bzw. eine Exposition über die Haut beschrieben. Ausgewertet wurden daher insgesamt 164 gemeldete Fälle mit oraler Aufnahme von Lampenöl mit Daten aus den Klinikfragebögen, Epikrisen und Elternfragebögen. In 45 Fällen wurden Etiketten beigelegt.

Tabelle 5

Lampenölrezepturen vs. Entstehen von Pneumonien bei Kleinkindern

Lampenölrezeptur	Fälle gesamt	Pneumonie	Keine Pneumonie
Petroleumdestillat-/Paraffin-haltige Rezepturen (gesichert)	84	33	51
Petroleumdestillat-/Paraffin-haltige Rezepturen (vermutet)	10	6	4
Ersatzstoffe (gesichert)	5	0	5
Rezeptur (bisher) nicht geklärt	65	24	41
Summe	164	63	101

Pneumonien traten bei Fällen von Ingestionen mit den gefährlichen Petroleumdestillat-/Paraffin-haltigen Lampenölen auf und auch bei Fällen, in denen die Rezeptur der Lampenöle bisher nicht geklärt werden konnte (Tab. 5). Bei den Lampenölersatzstoffen wurde bis jetzt keine Pneumonie dokumentiert. Die insgesamt 5 Ingestionsfälle mit Ersatzstoffen zeigten nur leichte Gesundheitsbeeinträchtigungen wie Erbrechen oder Husten und Fieber bei vorbestehendem Infekt der oberen Atemwege.

Trotz intensiver Recherchen konnte die Rezeptur aber nur in 89 von den 164 Fällen (54%)

eindeutig gesichert werden. Es handelte sich überwiegend um Petroleumdestillat-/Paraffin-haltige Produkte (84 Fälle). In 65 Fällen mit insgesamt 24 Pneumonien konnten die Rezepturen bisher noch nicht eindeutig geklärt werden. Bei einem Großteil der Fälle, speziell wenn Pneumonien auftraten, muss angenommen werden, dass es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um Petroleumdestillat-/Paraffin-haltige Rezepturen handeln dürfte. Dies kann aber zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend belegt werden. In 134 Fällen lagen eindeutige Angaben vor, woraus die Kinder getrunken hatten. In 78 Fällen war es die Öllampe direkt und in 56 Fällen der Nachfüllbehälter.

Genauere Angaben zur Farbe der Lampenöle wurden bei 60 Fällen (67%) gemacht. In 40 Fällen handelte es sich um gefärbte Lampenöle, wobei in 23 Fällen gesichert werden konnte, dass es sich um Paraffin-haltige Erzeugnisse gehandelt hat. In 17 Fällen ist der Inhaltsstoff nicht bekannt. In 18 Fällen wurden nicht-gefärbte Paraffin-haltige Lampenöle getrunken. Da diese nicht verboten sind, bleibt hier ein Risiko weiterhin bestehen.

In diesem Sinn kann zukünftig eine BgVV-Initiative helfen, mittels einer europäischen Norm sicherere Öllampen auf den Markt zu bringen. Wir erwarten diese Norm noch in 2002 und glauben, dass dadurch die Konstruktion der Öllampen wesentlich verbessert wird. Die Identifikation von Produkten mit den genauen Rezepturen bleibt nach wie vor schwierig, obwohl das BgVV mit einer Posterkampagne auf die Wichtigkeit der genauen Produktidentifikation hingewiesen hat.

Zusammenfassung:

- Die BgVV-ESPED-Studie ermöglicht erstmalig eine prospektive rezepturabhängige Erfassung von lampenölbedingten Pneumonien in Deutschland. Auch wenn dem BgVV nur 5 Fälle mit Ersatzstoffen im Rahmen der Studie mitgeteilt wurden, ergeben sich aus diesen Auswertungen und aus zwei Umfragen in den deutschen Giftinformationszentren Hinweise, dass die Rezepturänderungen zu einem erniedrigten Aspirationsrisiko geführt haben. Begründet werden kann diese Aussage dadurch, dass in der Bundesrepublik Deutschland seit etwa Anfang 1999 für den Großteil der verkauften Lampenöle (ca. 90% sind gefärbt und parfümiert) nur noch Ersatzstoffe im Handel sind. Hätten diese Ersatzstoffe ein vergleichbares Gefahrenpotential wie die Paraffine, wären in der BgVV-ESPED-Studie sicher mehr Meldungen mit Gesundheitsbeeinträchtigungen zu verzeichnen gewesen.
- Fälle mit Aspirationen und Pneumonien werden weiterhin mit den alten Lampenölen gemeldet. Nach Rückfragen handelt es sich hier um "alte Lampenöle", die immer noch in den Haushalten stehen! Hier können die Kinderärzte mit einer entsprechenden Aufklärung helfen. Das BgVV bereitet eine Pressemitteilung vor, mit der auf die Gefahr dieser "Altbestände" hingewiesen wird. Darüber hinaus wird sich das BgVV auch dafür einsetzen, dass die klaren Lampenöle verboten werden. Dazu liefert die BgVV-ESPED-Studie ja gerade die Grundlage, weil bisher nicht nur die Rezeptur der Lampenöle sondern auch die Farbe nie ausreichend dokumentiert wurde.
- Die Kinderärzte werden weiterhin gebeten, die Lampenöle per Etikett einschließlich der Farbe genau zu dokumentieren und ein besonderes Augenmerk auf die neuen Lampenöle zu haben. .

Studienleiter:

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

**Sinusvenenthrombosen im Kindesalter
(1.10.1999–31.12.2001)**

Im Jahr 2001 wurden 58 neue Fälle von gesicherter Sinusvenenthrombose erfaßt. Während des 27monatigen Gesamtuntersuchungszeitraums wurden bisher 195 Kinder nach einer symptomatischen Sinusvenenthrombose gemeldet (1999: n=39; 2000: n=99; 2001: n=58). Das mediane Alter der Kinder lag bei 6,6 Jahren (Neugeborene - < 18 Jahre: 59% männlich).

Neben der Erfassung der klinischen Daten (Alter, Geschlecht, initiale Symptomatik, Lokalisation, begleitende Grunderkrankungen) wurden folgende hämostaseologischen Parameter untersucht: Faktor V G1691A Mutation, Prothrombin G20210A Mutation, Methylentetrahydrofolat Reduktase C677T Genotyp, Protein C, Protein S, Antithrombin und Lipoprotein (a). Zusätzlich wurden Antikardiolipin, IgM- und IgG-Antikörper miterfasst.

Als klinische Leitsymptome wurden Kopfschmerzen, Erbrechen, Krampfanfälle, Coma und Hemiparese gemeldet. Von den bisher eingegangenen Patienten hatten 67% der Kinder einen prothrombotischen Risikofaktor und 63,3% hatten eine der folgenden Grunderkrankungen bzw. Therapien: Sepsis, Meningitis, Sinusitis, Otitis media, Enteritis, Trauma, zentrale Katheter, Malignom, Steroidtherapie.

In der jetzigen Auswertung wurde mittels eines multivariaten statistischen Verfahrens (conditional logistic regression) der zusätzliche Einfluß der zugrunde liegenden Grunderkrankungen in Zusammenhang mit dem Vorliegen eines prothrombotischen Risikofaktors geprüft. Hierzu wurden bisher 90 Patienten mit Sinusvenenthrombose und vollständigen hämostaseologischen und klinischen Daten mit 180 Kindern gleicher/ähnlicher Grunderkrankungen verglichen. Die Ergebnisse (Hazard Ratio und 95%-Konfidenzintervall [KI]) stellen sich wie folgt dar:

Tabelle 6

Zusammenhang prothrombotischer Risikofaktor - zugrunde liegende Grunderkrankung

Risikofaktoren	Hazard ratio [95%-KI]
Lipoprotein (a) > 30 mg/dl	3,7 (1,7-8,4)
Faktor V GA	1,7 (0,5-5,7)
Prothrombin GA	4,3 (0,7-27,5)
Protein C Typ I Mangel	4,6 (0,4-50,5)
Protein S Typ I Mangel	1,4 (0,05-40,6)
APS	4,0 (0,3-48,3)
Grunderkrankung & prothrombotisches Risiko	5,2 (2,0-13,3)

Gegenüber der Vorauswertung in einem kleinerem Patientenkollektiv – hier wurden Patienten mit gesunden Kindern verglichen – zeigt die Auswertung unter Berücksichtigung gleicher /ähnlicher Grunderkrankungen signifikante Zusammenhänge nur noch zwischen isoliert erhöhten Werten für Lipoprotein(a) ohne Grunderkrankung sowie für die Kombination aus mindestens einem der etablierten Risikofaktoren für eine Thromboseneigung zusammen mit einer der o.g. Grunderkrankungen.

Die Patienten wurden in der Mehrzahl der Fälle mit niedermolekularem Heparin behandelt. Während der akuten Phase der Erkrankung verstarben 3,6% der Patienten (n=7). 2 weitere Säuglinge verstarben an den Folgen der Sinusvenenthrombose 8 und 15 Monate nach dem Ereignis. Ein Patient mit erhöhtem Lipoprotein (a) erlitt ein frühes Thromboserezidiv auf der Gegenseite. Spätrezidive >3 Monate wurden bisher noch nicht erfasst.

Zusammenfassend zeigen die Daten dieser ESPED-Auswertung, dass neben der schon bekannten isoliert auftretenden Erhöhung von Lipoprotein (a) die Kombination aus Grunderkrankung mit mindestens einem etablierten prothrombotischen Risikofaktor für die Erstmanifestation von venösen Thrombosen im zentralen Nervensystem verantwortlich ist. Eine weitere Rekrutierung von Patienten ist erforderlich, um ausreichend große Gruppen für die statistische Auswertung zu erhalten.

Studienleiter:

Prof. Dr. U. Nowak-Göttl, Dr. R. Sträter, Dr. rer. nat. A. Heinecke (für die Statistik), Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Straße 33, D-48149 Münster

Importierte parasitäre Tropenerkrankungen (1.7.2001-31.3.2002)

Es wurden 41 parasitologisch gesicherte und auswertbare Fälle von Malaria bei Kindern zwischen 2 und 16 Jahren gemeldet. Bei 37 handelte es sich um eine Malaria tropica, die in 5 Fällen Kriterien eines komplizierten Verlaufes erfüllte. Alle diese Erkrankungen wurden aus Afrika, insbesondere Ghana und Nigeria, importiert. Es stammten 30 Kinder (81%) aus Endemiegebieten und immigrierten nach Deutschland oder mindestens ein Elternteil stammte aus einem Endemiegebiet und die Erkrankung wurde im Rahmen eines Verwandtenbesuches erworben. Eine Malaria tropica wurde bei 7 deutschen Kindern nachgewiesen, davon sind 3 als ausschließliche Touristen anzusehen. Eines dieser 3 Kinder hatte eine komplizierte Malaria tropica nach einem Urlaub im Senegal. In allen gemeldeten Fällen wurde entweder keine oder eine inadäquate Chemoprophylaxe durchgeführt oder die empfohlene Chemoprophylaxe wurde wegen Unverträglichkeit vorzeitig abgebrochen. 3 Kinder mit einer Malaria tertiana stammten aus Afghanistan und Indien. Zusätzlich wurde eine konnatale Malaria tertiana gemeldet bei einem Neugeborenen, dessen Mutter aus Südostasien stammte. Im Vergleich zu Daten des Robert Koch-Institutes aus früheren Jahren ergibt sich eine ähnliche Häufigkeit der Malaria im Kindesalter in Deutschland (30-80 Fälle/Jahr). Auch in den Vorjahren wurde die Malaria tropica vorwiegend aus Westafrika importiert, jedoch zeigen die neu erhobenen Daten erstmalig, dass der größte Teil der Infektionen im Rahmen von Immigration oder Ver-

wandtenbesuchen im Endemiegebiet beobachtet wird, während weniger als 10% der Malaria im Kindesalter im Rahmen von sogenannten Pauschalurlaubsreisen erworben werden. Da für afrikanische Länder südlich der Sahara unverändert eine kontinuierliche Chemoprophylaxe mit Mefloquin empfohlen wird, die bei keinem der gemeldeten Kinder adäquat durchgeführt wurde, ergeben sich derzeit keine Hinweise, dass die seit Juni 2001 geltenden neuen Empfehlungen der DTG zur Malariaphylaxe eine höhere Inzidenz der Malaria im Kindesalter zur Folge haben.

Jeweils nur ein gesicherter Fall einer Schistosomiasis und viszeralen Leishmaniasis wurden bisher gemeldet.

Studienleiter:

Dr. med. R. Bialek, Institut für Tropenmedizin des Universitätsklinikums Tübingen, Keplerstr. 15, D-72074 Tübingen

**Glukosetransporter(GLUT1)-Defekt
(1.1.2001-30.6.2001)**

Eingegangene Meldungen: 4

Tabelle 7

Übersicht GLUT1-Defekt-Meldungen

ESPED-LNr.	Meldemonat	Diagnose bestätigt	Anmerkung
12664	11/2000	ja (Vorjahresmeldung)	im Vorbericht Diagnostik noch ausstehend; mittlerweile bestätigt
12942	01/2001	ja	
13074	01/2001	ja	
13143	02/2001	nein	Fehlender Fragebogen
13876	06/2001	nein	Diagnose: Ketotische Hypoglykämie

In einem bereits 11/2000 gemeldeten Fall - die Diagnostik war im Rahmen der letzten Erhebung noch nicht abgeschlossen - konnte zwischenzeitlich der Glukosetransporter(GLUT1)-Defekt durch reduzierte Glukoseaufnahme in Erythrozyten bestätigt werden

Aktuell wurden 4 weitere Fälle von unerklärt niedrigem Liquorzucker (Hypoglykorrhachie) im Kindesalter gemeldet, wobei von einem Patienten bisher keine Informationen zuerhalten waren. Bei 2 Fällen konnte der GLUT1-Defekt biochemisch bestätigt werden, molekulargenetische Analysen sind z.Zt. noch nicht abgeschlossen. Beide Patienten wurden unter ketogener Diät anfallsfrei.

Im dritten Fall wurde der GLUT1-Defekt nicht bestätigt. Der Patient zeigte trotz eindeutig erniedrigtem Liquor-/Blutglukose-Quotienten im Rahmen der weiteren Diagnostik auf GLUT1-Defekt sämtlich Normbefunde. Die mit Fastensituationen assoziierten Anfallsäquivalente ließen sich schließlich im Fastentest durch einen fehlenden Blutzuckeranstieg nach Glukagongabe am ehesten einer ketotischen Hypoglykämie zuordnen.

Aktuell wurden in Deutschland 25 Patienten, davon 9 Patienten im Rahmen der ESPED-Studie, diagnostiziert. Weltweit sind 74 Patienten mit GLUT1-Defekt bekannt.

Die wesentlichen neuen Erkenntnisse aus dieser ESPED-Erhebung sind:

- Wird in einer sachgemäß durchgeführten Nüchtern-Lumbalpunktion ein unerklärt niedriger Liquorzucker gefunden, ist die Wahrscheinlichkeit eines GLUT1-Defektes recht groß (in 11/17 Fällen Diagnose bestätigt = 65%).
- Alle Kinder mit unklarer Epilepsie und Entwicklungsverzögerung sollten einmalig nüchtern-lumbalpunktiert werden, um diese gut behandelbare Erkrankung auszuschließen.
- Von 38 europäischen Patienten wurden bisher 24 (63%!) deutsche Patienten diagnostiziert (nicht alle durch unsere Arbeitsgruppe). Die Inzidenz der Erkrankung wird jedoch innerhalb Europas sicherlich gleich sein – diese Beobachtung läßt sich allein auf die intensive Aufklärung über dieses neue, seltene Krankheitsbild zurückführen, an der ESPED maßgeblich beteiligt war.

Studienleiter:

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

Kernikterus

(1.4.2001-31.10.2001)

In der Neufassung der „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten“ der Bundesärztekammer vom 7.7.2000 wurde für alle Neugeborenen die Durchführung eines Coombstests aus dem Nabelschnurblut vorgeschrieben, um Neugeborene mit *M. haemolyticus neonatorum* zu identifizieren und dadurch Folgeerkrankungen (v.a. Kernikterus) zu vermeiden. Weil Daten zur Häufigkeit des Kernikterus nicht vorlagen, wurde auf Vorschlag des Konvents der DGKJ das Screening mittels Coombs-Test für ein Jahr ausgesetzt. Dieser Zeitraum wurde genutzt, um epidemiologische Daten zum Kernikterus, der schwerwiegendsten Folgeerkrankung des *M. haemolyticus*, zu erheben und eine begründete fachliche Empfehlung abgeben zu können.

Die Erhebung dieser Daten wurde von April bis Oktober 2001 mittels ESPED durchgeführt (Erhebung I). Da nur 1 Meldung während dieses Zeitraums erfolgte, wurde im Oktober zusätzlich die Prävalenz des Kernikterus, d.h. Kernikterus-Fälle, die in früheren Jahren diagnostiziert wurden, abgefragt (Erhebung II). Da nach erinnerlichen Kernikterus-Fällen der letzten Jahre gefragt wurde und nicht nach systematischem Aktenstudium eines bestimmten Zeitraums, bildet die Zahl der in Erhebung II gemeldeten Fälle nicht exakt die Prävalenz des Kernikterus in Deutschland ab.

Im Zeitraum der Erhebung I wurde 1 Kernikterus-Fall gemeldet. In der Erhebung II erhielten wir 8 weitere Kernikterus-Meldungen, wovon eine fälschlicherweise erfolgte. 2 Fragebögen wurden nicht zurückgesandt. Folglich wurden in Erhebung II 7 Fälle erfaßt, von denen 5 aus-

wertbar waren. Einen Überblick über die insgesamt 6 Kernikterus-Fälle verschafft die Tabelle 8.

Bei allen gemeldeten Kindern bestand eine der Falldefinition entsprechende typische Symptomatik.

Nur bei 2/6 Kinder war der Coombstest positiv. Bei einem Kind bestand eine Inkompatibilität im Rhesus-System, bei 3 weiteren im AB0-System. Wie zu erwarten, wies das Kind mit der Rhesusinkompatibilität einen positiven Coombstest auf, während er nur bei einem der 3 Kinder mit AB0-Inkompatibilität positiv war.

Bei den Kindern mit Inkompatibilität im AB0-System und negativem Coombstest konnten keine weiteren Risikofaktoren für eine Hyperbilirubinämie erfaßt werden. Das Kind mit AB0-Inkompatibilität und positivem Coombstest wies als weitere Risikofaktoren Mangelgeburtlichkeit und eine *E. coli*-Sepsis auf.

In 2 weiteren Fällen lag der Hämolyse eine Sphärozytose bzw. ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel zugrunde.

Tabelle 8

Überblick über Patientendaten

Erhebung	Hämatologische Konstellation	andere Risikofaktoren	Coombs-test	Max. Bilirubinwert [mg/dl]	Gestationswoche (SSW)	Geburtsgewicht [g]	Austauschtransfusion	Phototherapie	Angaben zur Geburt	Geburtsjahr
I	Rhesusinkompatibilität Anti-D-Antikörper	nein	pos	29	37	2930	Ja	Ja	Klinik m. Neo	2001
II	A0-Inkompatibilität	nein	neg	31,1	40	2500	ja	ja	Hausgeburt	2001
II	kA	Sphärozytose	kA	41,8	34	2910	ja	ja	Klinik o. Neo, Entlassung am 1.LT	2000
II	B0-Inkompatibilität	nein	neg	30,7	36	3100	ja	ja	Hausgeburt	1994
II	A0-Inkompatibilität	<i>E.coli</i> -Sepsis	pos	36,8	38	2025	ja	ja	Klinik m. Neo	2000
II	keine Inkompatibilität	G6PD	kA	kA	39	kA	kA	kA	Klinik in Pakistan	1997

Legende: G6PD: Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, pos: positiv, neg: negativ, m./o. Neo: Entbindungsklinik mit/ohne neonatologische(r)/pädiatrische(r) Betreuung, kA: keine Angabe.

Schlußfolgerungen:

Insgesamt scheint der Kernikterus in Deutschland auch weiterhin eine seltene Erkrankung zu sein. Auch wenn über das ESPED-Instrument sicher nicht alle aufgetretenen Kernikterus-Fälle erfaßt werden und die Daten zur Prävalenz mit Einschränkung zu sehen sind (s.o.), lassen die Daten folgende Schlüsse zu:

Nur bei einem Teil der erfaßten Kinder mit Kernikterus liegt eine Alloimmun-Hämolyse vor, die mit dem Coombstest erfaßt werden kann. Erwartungsgemäß fiel der Coombstest bei dem

Kind mit Rhesusinkompatibilität positiv aus, während er in 2/3 Fällen bei ABO-Inkompatibilität negativ blieb. Dies reflektiert, daß der Coombstest im Hinblick auf Spezifität und Sensitivität die Voraussetzungen an ein Screeninginstrument nicht erfüllt. Außerdem werden durch den Coombstest Fälle von nicht-immunologisch bedingter Hämolyse nicht erfaßt.

Die insgesamt niedrige Zahl gemeldeter Fälle läßt darauf schließen, daß die derzeit in Deutschland durchgeführte Praxis im Umgang mit Hyperbilirubinämie zur effizienten Prävention des Kernikterus führt.

Die ESPED-Umfrage lenkt den Blick auf das potentiell erhöhte Risiko für einen Kernikterus durch Hausgeburten und ambulante Krankenhausentbindungen, die zur Zeit allerdings nur einen kleinen Anteil an den Entbindungen ausmachen. Eine Verstärkung der Prävention in diesem Bereich wäre wünschenswert.

Studienleiter:

Frau Dr. F. Schaaff, Prof. Dr. Dr. P. Bartmann, Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für Kinderheilkunde, Neonatologie, Adenauerallee 119, D-53113 Bonn

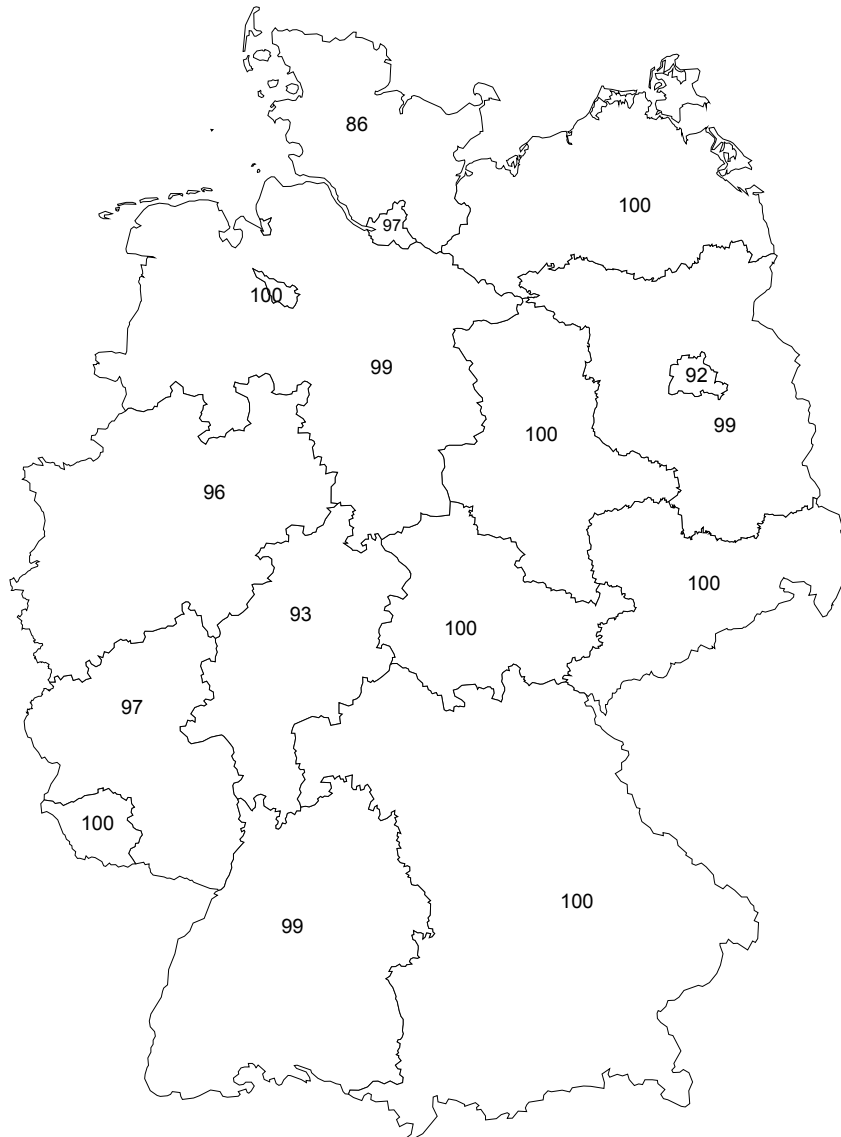


Abb. 1: Regionale Verteilung der Meldekarten-Rücksendung für 2001

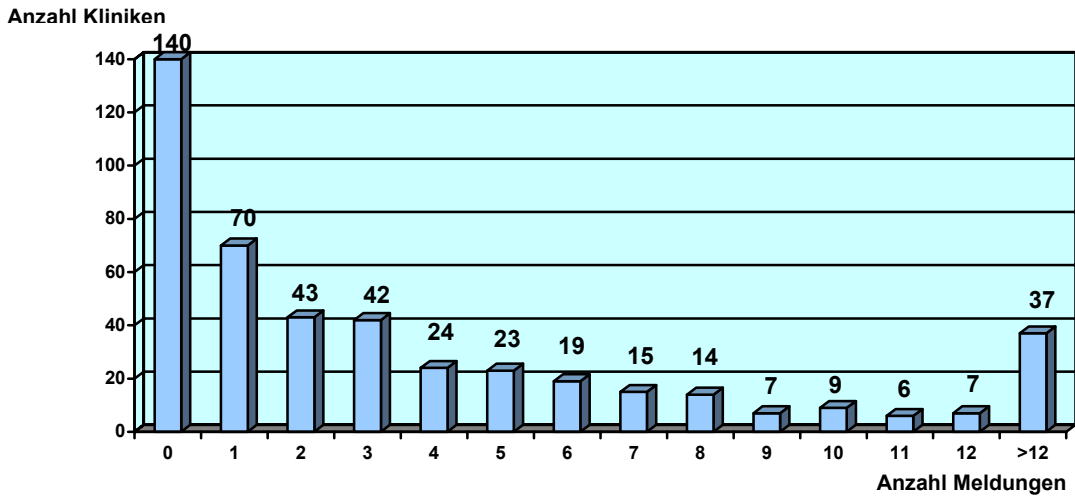


Abb. 2: Meldeaufwand 2001

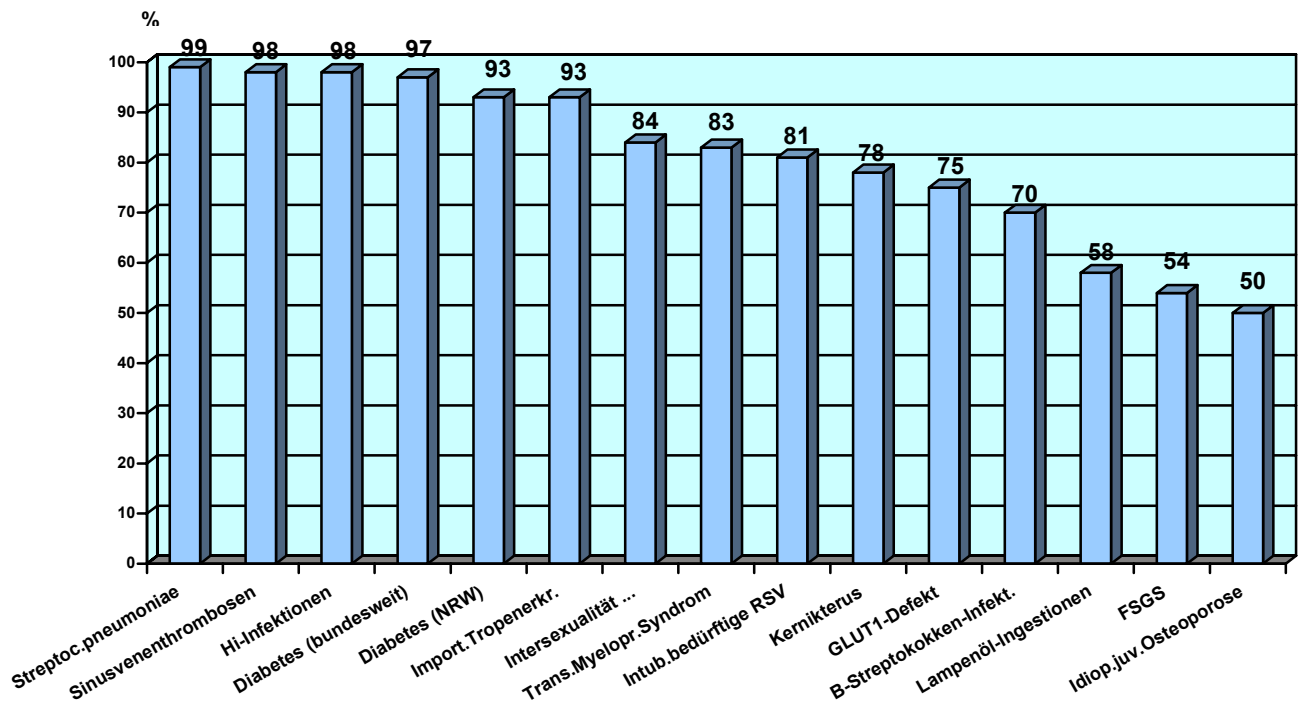


Abb. 3: Fragebogen-Rückläufe der ESPED-Studien 2001

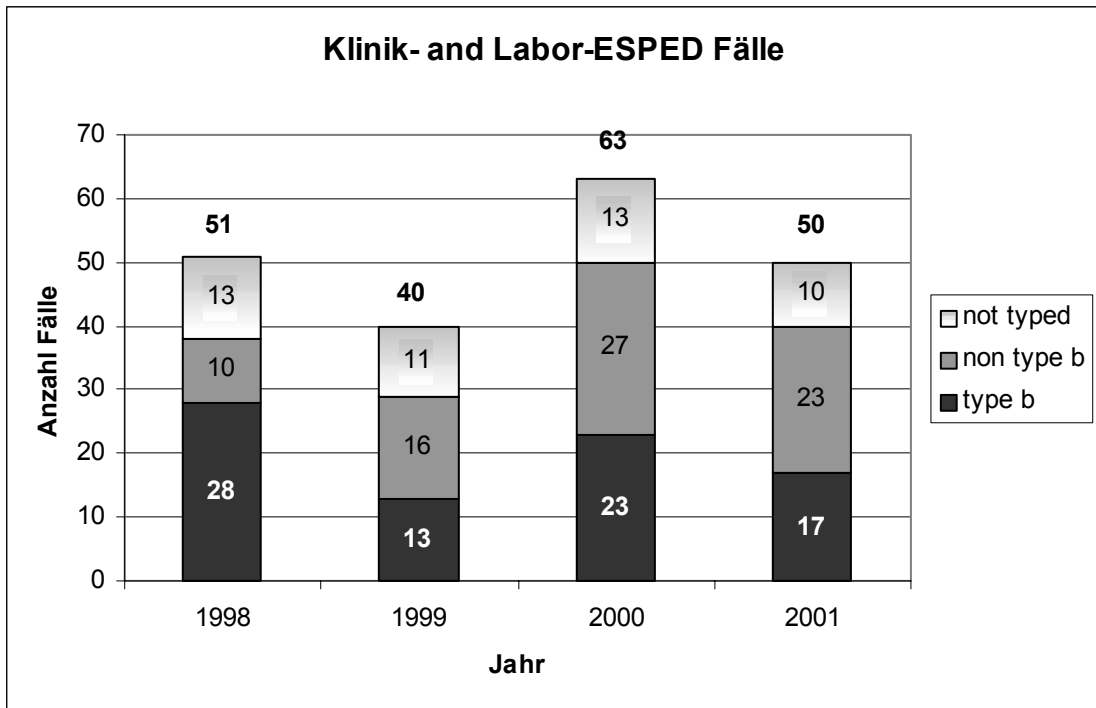


Abb. 4: Haemophilus influenzae-Infektionen 2001 - Verteilung der Serotypen

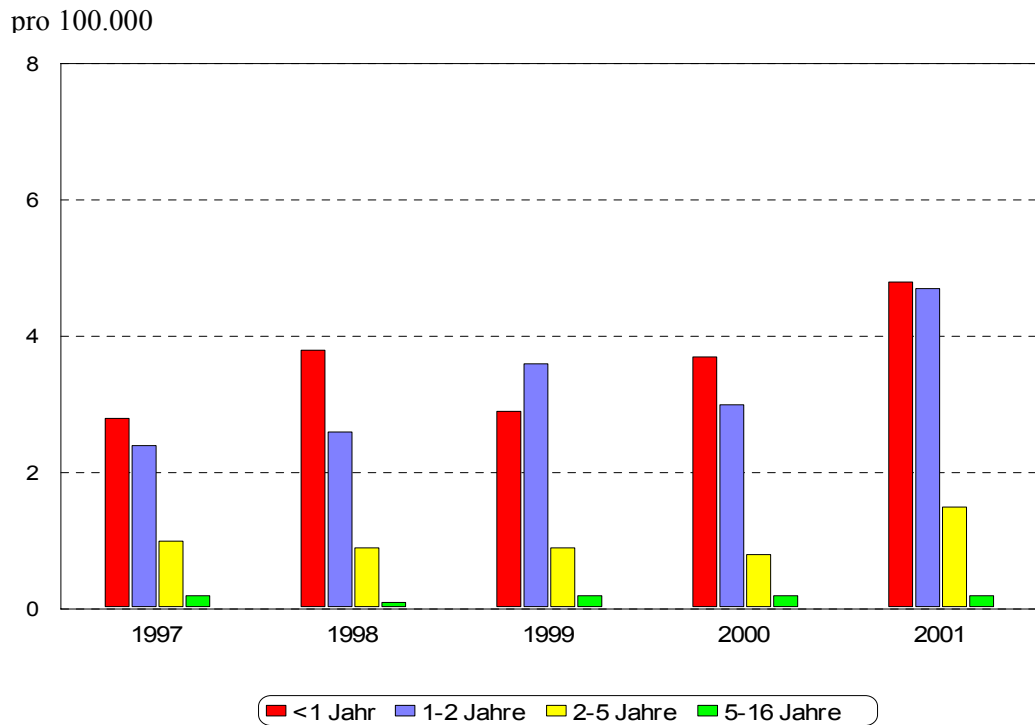


Abb. 5: Altersspezifische Inzidenzen der in ESPED erfaßten systemischen Invasiven Pneumokokken Infektionen (IPI) pro 100.000 Kinder in der jeweiligen Altersgruppe in Deutschland - *Inzidenzen aller Nicht-Meningitiden*

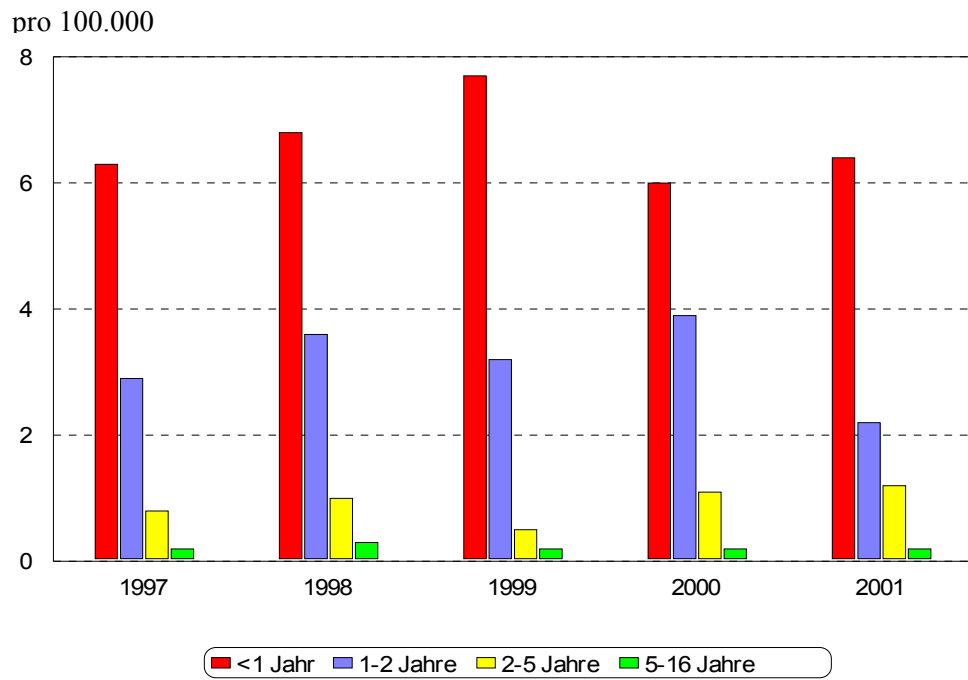


Abb. 6: Altersspezifische Inzidenzen der in ESPED erfaßten systemischen Invasiven Pneumokokken Infektionen (IPI) pro 100.000 Kinder in der jeweiligen Altersgruppe in Deutschland - *Meningitiden-Erkrankungen*