Monatsschr Kinderheilkd
2020 · 168 (Suppl 1):S1–S97
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-01006-7>
Online publiziert: 1. September 2020
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2020

Abstracts des Kongresses für Kinder- und Jugendmedizin Aktuell Online Update 2020 aus Berlin

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
(DGKJ), der Deutschen Gesellschaft für
Kinderchirurgie (DGKCH), der Deutschen
Gesellschaft für Sozialpädiatrie (DGSPJ),
der Gesellschaft für Kinder- und
Jugendrheumatologie (GKJR) und des
Berufsverbandes Kinderkrankenpflege
Deutschland (BeKD)

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Hermann Girschick, Kongresspräsident der DGKJ
Prof. Dr. Volker Stephan, Kongresspräsident der DGKJ
Prof. Dr. Konrad Reinshagen, Kongresspräsident der DGKCH
Dr. Mona Dreesmann, Kongresspräsidentin der DGSPJ
PD Dr. Tilmann Kallinich, Kongresspräsident der GKJR
Birgit Pätzmann-Sietas, Kongresspräsidentin des BeKD

Abstracts der 116. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Hermann Girschick,
Prof. Dr. Volker Stephan

Pädiatrie Allgemein

DGKJ-EPO 01

Comotio cordis und plötzlicher Herztod – Klinik, Therapie und Prävention

Richard Eyermann^{1,2}

¹Dr. Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland; ²Klinik Schönsicht Berchtesgaden, Rehabilitation für Kinder und Jugendliche, AHB, Kind-Mutter/Vater-Rehabilitation, München, Deutschland

Hintergrund: Comotio cordis bezieht sich auf den plötzlichen arrhythmischen Tod, der durch einen Aufprall von Gegenständen auf die Brustwand verursacht wird.

Methodik: Selektive Literaturrecherche in PubMed. Erarbeitung praxisrelevanter Aspekte.

Ergebnis: Comotio cordis ist vor allem bei Sporttreibenden bzw. Sportlern zwischen 8 und 18 Jahren zu sehen, die mit „Geschossen“ wie Baseball, Hockey-Pucks oder Lacrosse-Bällen Sport treiben. Diese Geschosse können die Athleten in der Mitte der Brust mit einem schon geringen Aufprall treffen, der aber ausreicht, um das Herz in eine Arrhythmie zu versetzen. Unter Kampfsport kann ein Schlag der Hand auch dazu führen, dass das Herz seinen Rhythmus ändert.

Symptome: Athlet wurde von einem Gegenstand wie Baseball, Baseballschläger oder Lacrosse-Ball in die Brust getroffen. Es sollte kein offenes Trauma geben. Der Athlet stolpert in der Regel für einige Sekunden vorwärts, worauf Bewusstlosigkeit, Apnoe und Pulslosigkeit folgt. Ein AED zeigt Kammerflimmern.

Prävention: Trainer sind bei Übungen und Spielen anwesend sein. Schulung von Trainern, Eltern und Athleten über Anzeichen von Comotio Cordis und Durchführung von CPR und Verwendung eines AED. Jederzeit einen AED in der Nähe von Spielfeldern bereithalten. Sicherstellen, dass Trainer wissen, wo der AED zu finden ist, dass ein Notfallaktionsplan vorhanden ist, dass die Schutzausrüstung ordnungsgemäß angebracht ist. Schulung des Athleten zur Vermeidung mit einem Ball/Puck getroffen zu werden. Vermeiden von Kraftunterschieden zwischen Teilnehmern und Trainern. Verwenden von Sicherheitsbällen.

Differenzialdiagnose: Herzstillstand. Lungenerkrankungen. Hypertrophe Kardiomyopathie. Comotio cerebri. Hitze-Synkope.

Therapie: Verwenden eines AED und Defibrillation so schnell wie möglich. Für jede Verzögerung von 1 min, die durch den AED geschockt werden könnte, sinkt die Überlebensrate um 10 %! Die Verwendung eines AED gibt dem Athleten die größten Überlebenschancen. Aktivieren des Notrufs und des Notfallaktionsplans der Schule. Fortsetzen des AED-Einsatzes und der CPR, bis medizinischer Rettungsdienst ankommt und übernimmt.

Wann kann wieder Sport getrieben werden? Vor Wiederaufnahme des Spiels sollte betroffener Athlet eine kardiologische Herzbeurteilung erhalten. Vor Wiederaufnahme der Sport-Praxis ist ärztliche Freigabe erforderlich. Der Sporttrainer sollte während des Reinsatzes klinisches Urteilsvermögen anwenden und den Athleten sorgfältig beobachten, um sicherzustellen, dass keine kardiale Episode auftritt. Anpassen der Praxis, indem ein persönlicher Schutz hinzugefügt wird, z. B. Brustpolsterung, und/oder Wechsel auf Sicherheitsbälle.

Konklusion: Ohne sofortige CPR und Defibrillation ist die Prognose von Comotio cordis düster mit seltenem Überleben. Prävention ist mit Einschränkungen möglich und erforderlich.

DGKJ-EPO 02

Bewegung und Sport im Kindes- und Jugendalter: Was könnte erreicht werden? Wie viel ist empfehlenswert? Wie sieht die Realität aus?

Richard Eyermann^{1,2}

¹Dr. Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland; ²Klinik Schönsicht Berchtesgaden, Rehabilitation für Kinder und Jugendliche, AHB, Kind-Mutter/Vater-Rehabilitation, München, Deutschland

Problemstellung: Bewegung ist sowohl für Gesundheit als auch Wohlbefinden des Menschen essentiell. Fitness ist eines der wichtigsten Prädiktoren für Erhaltung von Gesundheit u. langer Lebensdauer. Die Basis für lebenslanges Bewegen wird dabei im Kindesalter gelegt.

Methodik: Literaturrecherche, eigene Untersuchungen, Praxis-Fazit.

Ergebnis: Vielfach wissenschaftlich belegt ist für die Prävention kardiovaskulärer u. vieler weiterer chronischer Erkrankungen (v.a. sogenannter Zivilisationskrankheiten) sich ausreichend zu bewegen. Die Verbesserung der motorischen u. körperlichen Leistungsfähigkeit geht parallel mit einer Steigerung auch der kognitiven Leistung. Dadurch nehmen auch Selbstwertgefühl u. soziale Kompetenzen wie Teamfähigkeit u. Leistungsbereitschaft zu.

Körperliche Fitness verbessert zahlreiche Parameter: Adipositas, kardiovaskuläre Parameter (HOMA-Index, RR, Lipide, hsCRP), motorische Entwicklung, Kognition u. psychosoziale Gesundheit, mentale Gesundheit, QoL – so nach den Daten einer großen Metaanalyse (142 Studien) mit 319.311 Kindern im Alter von 5–17 Jahren aus 20 Ländern.

Zur „Dosis“ ist die Datenlage noch spärlich. Die NASPE (USA) hat 2002 erstmals Empfehlungen für Bewegung in unterschiedlichen Altersgruppen herausgegeben. 2016/17 wurden für die BRD nationale Bewegungsempfehlungen erstellt, internationale Leitlinien aufgenommen: Für Kinder u. Jugendliche in Abhängigkeit vom Alter werden täglich mindestens 90 min Sport u. Alltagsaktivitäten, z. B. der Schulweg, in einem Umfang von 12.000 Schritten empfohlen: Säuglinge u. KK so viel wie möglich im natürlichen Bewegungsdrang bewegen; KITA-Kinder angeleitete u. nicht-

angeleitete Bewegung 180 min/Tag; Grundschulkinder u. Jugendliche 90 min/Tag moderate bis intensive Intensität, 60 min durch Alltagsaktivität, mindestens 12.000 Schritte.

Bewegungsarme Kinder sind schrittweise an das Ziel zu führen.

Des Weiteren werden altersbezogene Höchstwerte für vermeidbare Sitzzeiten, v. a. Medienkonsumzeiten, angegeben: Säuglinge, KK 0 min, KITA-Kinder max. 30 min/Tag, Grundschulkinder max. 60 min/Tag, Jugendliche max. 120 min/Tag, jeweils möglichst wenig.

Wichtigste Botschaft: den natürlichen Bewegungsdrang von Kindern so weit wie möglich unterstützen. Für jedes Alter ist die Differenzierung zwischen einer Mindestmenge an angeleiteter u. intensiver Bewegung u. der Empfehlung die freie, unstrukturierte Bewegung zu fördern, nicht zu begrenzen, wichtig.

Bewegungszeiten erreichen in der Realität bei Weitem nicht die empfohlenen Werte. Zweite Welle KIGGS-Studie belegt: < 30 %. Bewegung nimmt ab Schulalter ab, Mädchen schlechter als Jungen, weitere Verschlechterung mit zunehmendem Alter.

Konklusion: Frühe Bewegungsförderung ist Grundlage für lebenslange Gesundheit.

Täglich 90 min Bewegung u. Sport, möglichst wenig Sitzzeiten u. Medienkonsum sind die Empfehlungen.

Bemühungen um Steigerung von Bewegung u. Begrenzung der Sitzzeiten sind bislang leider weiterhin von unzureichendem Erfolg.

Digital Health

DGKJ-EPO 03

Neonatologische Telemedizin-Helpline für Gesundheitsfachpersonen im außerklinischen Wochenbett: Erfahrungen aus den ersten 3 Jahren von call4neo.ch

Gregor W. Kaczala¹; Andrea M. Messer²

¹call4neo.ch, Gümligen, Schweiz; ²Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern, Geburtsstation, Bern, Schweiz

Hintergrund: In der Schweiz werden gesunde Neugeborene (NG) nach durchschn. 3,4 Tagen entlassen und von freiberuflichen Hebammen/Pflegefachpersonen (PFP) weiterbetreut. Geburten in Geburtshäusern (1,7 %) oder zu Hause (0,8 %) sind selten.

Die erste Kontrolle beim Kinderarzt (U3) findet mit 4 Wochen statt. Die Fragen in der Zwischenzeit werden in den bestehenden, historisch gewachsenen informellen Netzwerken gelöst, da der designierte Kinderarzt den Patienten nicht kennt oder die bestehenden Telemedizinischen Angebote diese Nische scheuen.

Fragestellung: Entspricht eine spezifische Beratungsmöglichkeit für Gesundheitsfachpersonen vor/whd der Neonatalperiode einem Bedürfnis in der Schweiz?

Material/Methode: Eine Telemedizinische Beratung in Deutsch und Französisch wurde im August 2017 von einem niedergelassenen Pädiater und Neonatologen lanciert. Das Angebot wurde von der Eidgenössischen Datenschutz Behörde geprüft. Es wurde dem Zentralvorstand und allen kantonalen Sektionen des Schweizerischen Hebammenverbandes, sowie den registrierten PFP welche eine Wochenbettbetreuung anbieten vorgestellt. Die Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie wurde informiert. Es wurden weder öffentliche noch private Gelder beantragt.

Zu der nötigen Dokumentation i. R. einer medizinischen Dienstleistung und deren Abrechnung welche der gesetzlichen Voraussetzungen genügen, wurden die Konsultationsgründe und Anzahl gesammelt.

Diese werden von den gesetzlichen Krankenkassen ohne Kostenfolge für die Familien übernommen.

Ergebnisse: Zwischen August 2017 und April 2020 wurden insg. 158 Beratungen beansprucht. 80 davon (50,6 %) brauchten mehr als eine Beratung (max. 6). Diese konzentrierten sich auf die Kantone Bern, Zürich, Aargau und Luzern (in abnehmender Reihenfolge).

Beratungen wurden für folgende Themenkreise benötigt:

- 28 % Ausschläge (inkl. Fotos)
- 20 % Ikterus
- 21 % mütterliche Medikamente
- 11 % Still-/Trinkprobleme
- 9 % unklaren Diagnosen/Prozedere/Zweitmeinung/Rezepte
- 8 % Unsicherheit der Eltern/Betreuenden
- 3 % Pränatal Beratung.

78 % der Beratungen erfolgten nach 1700, an Wochenend- oder Feiertagen. 24 % fanden mit elektronischem Bildmaterial statt.

Auf zunehmende Nachfrage, wurde das Angebot auf Hausbesuche zur U2 nach ambulanten Spital- oder Hausgeburten im Raum Bern ausgedehnt. Seither wurden insg. 84 NG untersucht, davon 1 mehrmals (Palliativ Situation). Dies entspricht vorsichtig geschätzt, einem Drittel aller außerklinischen U2 Untersuchungen im Kanton Bern.

Diskussion/Konklusion: Das Bedürfnis nach einer Schweizweiten Neonatologischen Telemedizinischen Beratung ist inhomogen und moderat, da gewisse Kantone etablierte Unterstützungsprozesse zu haben scheinen. Jedoch gibt es ein Bedürfnis außerhalb der üblichen Öffnungszeiten.

Ein neu identifiziertes Bedürfnis, sind Hausbesuche zur U2. [Call4neo.ch](https://call4neo.ch) konnte die außerklinische Wochenbettbetreuung im Sinne von Eltern und Kind im Kanton Bern im Sinne aller Beteiligten ergänzen und sich regional etablieren.

Literatur

1. Safe start at home: what parents of newborns need after early discharge from hospital—a focus group study. Kurth E et al. BMC Health Serv Res. 2016 Mar 8;16:82;
2. Calls to a home birth helpline: empowerment in childbirth. Shaw R et al. Soc Sci Med. 2005

DGKJ-EPO 04

Checkliste für die prozess- und bedarfsorientierte Implementierung eines Virtual-Reality-Konzepts in einem Kinderzentrum

Kathrin Kelly¹; Judith Lindert¹; Nadine Flegel²; Tilo Mentler³; Alexander Tzabazis⁴; Lutz Wünsch¹; Ludger Tüshaus¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinderchirurgie, Lübeck, Deutschland; ²Universität zu Lübeck, Medieninformatik, Lübeck, Deutschland; ³Hochschule Trier, FB Informatik, Trier, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Behandlungsumfeld, Vorbereitung und Ablenkung des Patienten tragen maßgeblich dazu bei, wie stress-/schmerzbehaftete medizinische Prozeduren empfunden werden. Virtual Reality (VR) als mögliche non-pharmakologische Intervention bei Kindern wird bereits in einigen Bereichen eingesetzt. Anwendungsdetails und Nebenwirkungen sind jedoch bisher nicht systematisch untersucht.

Fragestellung: Ziel ist die Einführung eines VR-Konzepts als Baustein eines „schmerzfreien“ Kinderzentrums. Anhand des klinischen Bedarfs, Bedürfnisse der Kinder/Eltern sowie wissenschaftlich fundierter Technologiebewertung soll das Konzept in bestehende Behandlungsstrukturen integriert werden.

Material und Methoden: Ausgehend von einem Workshop wurde interdisziplinär mit Medieninformatikern der Universität zu Lübeck und der Hochschule Trier ein Konzept zur Nutzung von VR im Kontext Kinderzentrum erarbeitet. In Gruppendiskussionen wurde ein Kriterienkatalog erarbeitet, mit dem geeignete VR-Lösungen für pädiatrische Patienten identifiziert werden können.

Um die Effekte von VR (inkl. Nebenwirkungen) zu präzisieren, wurde eine prospektiv-randomisierte Studie initiiert, die die Wirkungen von VR am Beispiel der K-Draht-Entfernung nach Armfraktur untersucht.

Es erfolgte die Erfassung klinischer Parameter, eine Bewertung der VR-Anwendung durch Patienten und Eltern sowie eine Analyse des Behandlungsablaufs. Es wurde untersucht, wie eine VR-Intervention gestaltet sein muss, um bei Kindern wirksam zu sein, begleitet von einer arbeitswissenschaftlichen Analyse, die den Behandlungsprozess systematisch aus unterschiedlichen Perspektiven erfasst (Rollen, Bedürfnisse, Abläufe, Umgebung).

Ergebnisse: Es wurden Kriterien zur VR-Implementierung ermittelt und bewertet. Im Fokus steht dabei ein soziotechnisches System aus handelnden Personen, Technik und der Frage, welche Faktoren ein erfolgreiches Zusammenwirken bedingen. Der Kriterienkatalog beinhaltet Vorgaben für die VR-Lösung (Gewicht, Größe, Kopfverstellbarkeit, Steuerbarkeit, Elternteilhabe). Die Ergebnisse wurden in einer handlungsleitenden Checkliste zusammengefasst.

Diskussion: Interdisziplinäre Diskussionen ermöglichen die Identifizierung und Bewertung erforderlicher Kriterien aus medizinischen wie soziotechnischen Gesichtspunkten. Unklar sind (kurz-/langfristige) Nebenwirkungen von VR bei Kindern sowie alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede. Trotz der subjektiv überzeugenden Wirkung fehlt es an randomisierten Studien, die signifikant zeigen, dass VR bei pädiatrischen Patienten das Schmerz-/Stressempfinden verringert und Behandlungsergebnisse verbessert.

Schlussfolgerung: Zur erfolgreichen Etablierung von VR bei pädiatrischen Patienten sind eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und das Erarbeiten eines kritischen Implementierungsprozesses mit klaren Kriterien für die verwendete Technologie erforderlich. Die Patienten-/Elternerfahrung vor, während und nach der Anwendung sollte sorgfältig analysiert werden.

DGKJ-EPO 05

Bessere Daten für Klinik und Forschung – Aufbau eines Datenintegrationszentrums

Andrea Schmedding¹; Dennis Kadioglu²; Holger Storf²

¹Universitätsklinik Frankfurt, Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie, Stabsstelle für medizinische Informationssysteme und Digitalisierung, Frankfurt, Deutschland; ²Universitätsklinikum Frankfurt, Medical Informatics Group, Frankfurt, Deutschland

In Patientenversorgung und Forschung fallen täglich einerseits umfangreiche und andererseits vielfältige Daten an. Wurden diese früher in Papierakten gesammelt, erfolgt dies heute zunehmend über spezialisierte Softwareprogramme. Diese sind in der Regel historisch gewachsen, d.h. verschiedenste Systeme wurden für spezifische Zwecke erworben, die Interoperabilität spielte zunächst keine Rolle. Dies macht es schwierig, die Daten für übergreifende Auswertungen, sei es für die medizinische Behandlung oder für die Forschung, in geeigneter Weise zur Verfügung zu stellen. Aus diesem Grund wird an der Universitätsklinik Frankfurt, wie auch an anderen Standorten in Deutschland, ein Datenintegrationszentrum (DIZ) aufgebaut, das zum Ziel hat, klinische Daten, Abrechnungsdaten, Bilddaten und Daten aus medizinischer Forschung sowohl standortbezogen als auch standortübergreifend für innovative Forschungsprojekte und zur Verbesserung der Patientenversorgung nutzbar zu machen. Gekoppelt ist der Aufbau an das im Rahmen der Medizininformatik-Initiative [1] vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte MIRACUM-Projekt [2].

Der vorliegende Vortrag zeigt exemplarisch am Beispiel der Kindermedizin die Herausforderungen, die beim Aufbau des Datenintegrationszentrums zu bewältigen sind und die dafür angewendeten Lösungsstrategien. Aus technischer Sicht müssen neben der elektronischen Patientenakte über 20 weitere Systeme angebunden werden. Dabei müssen insbesondere die heterogenen Datenstrukturen aufeinander abgebildet werden. Für die Forschung wurde außerdem ein detailliertes Zugriffskonzept inklusive datenschutzrechtlicher Nebenbedingungen erarbeitet. In der Kommunikation zwischen Forschern und Informatikern für das Datamining wird kontinuierlich das medizinische und technische Vokabular angenähert.

Da auch in Zukunft nicht davon auszugehen ist, dass es eine einzige zentrale Datenbank für die einheitliche Speicherung aller Patientendaten gibt, ist der Aufbau eines Datenintegrationszentrums ein wichtiges Mittel, um die verteilten Daten in einem Krankenhaus für Patientenversorgung und Forschung verfügbar zu machen und so die medizinischen Experten zu unterstützen.

Literatur

1. Medizininformatik Initiative (MI-I), gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung www.medizininformatik-initiative.de
2. MIRACUM, Medical Informatics in Research and Care in University Medicine, Förderkennzeichen: 01ZZ1801C, www.mirac

DGKJ-FV 14

Digitale Lehre – interprofessionell denken und durchführen

Anthea Peters¹; Rebecca Knecht²

¹Universitätskinderklinik Bonn, Kinderkardiologie, Bonn, Deutschland; ²Universität Bonn, Studiendekanat der Medizinischen Fakultät, Bonn, Deutschland

Einleitung: Das Thema Interprofessionalität wird in der täglichen Praxis in Klinik und Niederlassung immer mehr in den Vordergrund gerückt. Im Rahmen von interprofessionellen Ausbildungsstationen (IPSTAs) wird Interprofessionalität in die Lehre/Ausbildung integriert und praxisorientiert umgesetzt.

Angefeuert durch die Lehrbeschränkungen aufgrund der Corona-Pandemie entstehen derzeit vielfältige digitale Lehrangebote, um weiterhin Unterricht zu ermöglichen. Dabei werden jedoch vielfach rein monoprofessionelle Angebote geschaffen und die Chancen, die digitale Lehr-Lernkonzepte bieten für interprofessionelle Lehre (IPL) nicht genutzt.

Fragestellung: Im Rahmen der „Kinder-IPSTA Bonn“ am Universitätsklinikum Bonn wurden Teile der interprofessionellen Lehre (IPL) digital neu gestaltet, mit dem Ziel digitale Lehre, interprofessionelle Lernthemen und praktische Lehrformate sinnvoll zusammenzuführen.

Methoden und Ergebnisse: In Bonn besteht seit Mai 2019 die „Kinder-IPSTA Bonn“ auf einer kinder-kardiologischen Station. In Rahmen von 3–4-wöchigen Einsätzen betreuen PJ-Studierende und Gesundheits- und Kinderkrankenpflegeschüler*innen im letzten Jahr eigenständig Patient*innen und ihre Angehörigen im interprofessionellen Team, unterstützt durch ärztliche und pflegerische Lernbegleitungen.

Aus einem interprofessionellen Team heraus wurden nun Vorschläge und Konzepte erarbeitet, um die didaktische Begleitung der nächsten IPSTA-Einsätze digital durchzuführen bzw. zu unterstützen. Im Fokus standen dabei der Einführungs- und Abschlusstag.

Wir möchten das Konzept des Einführungstages der Kinder IPSTA Bonn sowie den Methodenmix vorstellen und von ersten Erfahrungen und Herausforderungen berichten.

Mit dem Ziel für die interprofessionelle Teamarbeit zu sensibilisieren und auf den Praxiseinsatz in der Kinder IPSTA Bonn vorzubereiten wurden Themen, wie Kommunikation und Notfallmanagement, in asynchronen digitalen Lerneinheiten und Lerneinheiten entsprechend des „Flipped-classroom“-Prinzips gestaltet. Dies soll die Lehre zu „Corona Zeiten“ ermöglichen und darüber hinaus das Zusammenspiel von interprofessioneller und praktischer Lehre verbessern.

Diskussion: Die interprofessionelle Lehre steht vor vielen Herausforderungen. Allein organisatorische Faktoren, wie Unterschiede in den Semesterstärken, Räumlichkeiten, zeitlicher und inhaltlicher Aufbau der Ausbildungen etc. stellen häufig Hindernisse für die konkrete Umsetzung dar. Die digitale Lehre bietet hier eine Chance interprofessionelle Lerninhalte und Auszubildende zusammenzubringen.

Bei Schaffung von neuartigen Lehrangeboten sollte daher der interprofessionelle Aspekt stets bedacht und umgesetzt werden. Dazu braucht es bereits bei der Schaffung der Strukturen die Sensibilität für dieses Thema. Interprofessionelle Lehre muss dabei im interprofessionellen Team entwickelt werden.

Die Digitalisierung der Lehre und interprofessionelle Lehre sind zwei Vorhaben zur Modernisierung und Qualitätsverbesserung der Lehre mit dem Ziel die beste ganzheitliche Patientenversorgung zu gewährleisten. Diese beiden Vorhaben können und sollten Hand in Hand gehen.

Endokrinologie

DGKJ-EPO 06

Ansteigende Häufigkeit von Schilddrüsenresektionen bei Kindern – aber für welche Erkrankungen?

Arne Schröder¹; Christina Oetzmann von Sochaczewski²

¹Elisabeth-Krankenhaus Essen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Essen, Deutschland; ²Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland

Fragestellung: Für die Schilddrüsenchirurgie im Kindesalter wurde letztlich mehrfach eine ansteigende Inzidenz beschrieben und überdies bessere Ergebnisse sofern die Operationen durch Kinderchirurgen erfolgten. Wir untersuchten, ob sich eine vergleichbare Entwicklung auch in Deutschland zeigte.

Material und Methode: Wir fragten über die GENESIS-Onlinedatenbank des Statistischen Bundesamtes die Anzahl der (Hemi-)Thyreoidektomien vor Erreichen der Volljährigkeit für beide Geschlechter ab. Alle verfügbaren Jahre seit Einführung der DRG-Abrechnung im Jahre 2005 wurden eingeschlossen und mittels linearer Regression und Chi-Quadrat-Test für einen linearen Trend verglichen.

Ergebnisse: Die Anzahl der Hemithyreoidektomien nahm um 3,7 Eingriffe (95 % Konfidenzintervall: 0,4–7; $P=0,031$) pro Jahr zu, wobei 1,1 (95 % Konfidenzintervall: 0,1–2,2; $P=0,038$) auf Jungen und 2,6 (95 % Konfidenzintervall: –0,08–5,2; $P=0,056$) Eingriffe auf Mädchen entfielen. Ein vergleichbarer Trend zeigte sich für Thyreoidektomien mit einer Steigerung von 3,1 Eingriffen (95 % Konfidenzintervall: –0,03–6,3; $P=0,052$) pro Jahr. Hiervon wurden 1,2 (95 % Konfidenzintervall: 0,2–2,3; $P=0,028$) bei Jungen und 1,9 (95 % Konfidenzintervall: –1,1–4,9; $P=0,2$) bei Mädchen durchgeführt. Die Geschlechtsverteilung blieb insgesamt unverändert mit vier Eingriffen in Mädchen auf einen Eingriff bei Jungen. Dies war jedoch bei jüngeren Kindern nicht der Fall: Im ersten Lebensjahr kamen auf einen Eingriff bei Jungen 1,2 bei Mädchen, was sich auf ein Verhältnis von 1:2 in der Altersgruppe unterhalb von zehn Jahren reduzierte. Bei Hemithyreoidektomien ist das Geschlechterverhältnis bis zum Alter von fünf Jahren sogar umgekehrt mit 1,3 Eingriffen bei Jungen pro Operation bei Mädchen, was sich jedoch im Alter unterhalb von zehn Jahren auf 2,3 Eingriffe bei Mädchen pro Eingriff bei Jungen wieder zurückdrehte. Für beide Prozeduren stabilisierte sich das Verhältnis auf einen Eingriff bei Jungen pro drei Eingriffe bei Mädchen im Alter unterhalb von 15 Jahren und ein Verhältnis von 1:4 oberhalb von 15 Jahren, womit sich für das Geschlechterverhältnis ein negativer linearer Trend für den Anteil von Eingriffen an Jungen nachweisen ließ (Thyreoidektomie: $\chi^2=21,992$; $P<0,0001$; Hemithyreoidektomie: $\chi^2=13,514$; $P=0,0002$).

Diskussion und Schlussfolgerung: Über 300 Kinder werden – mit ansteigender Inzidenz seit 2005 – pro Jahr einer Schilddrüsenresektion unterzogen. Trotz dieser großen Anzahl bleibt unklar aufgrund welcher Diagnose die Operation erfolgt und wer diese letztlich durchführt. Die American Thyroid Association fordert eine Mindestmenge von 30 Schilddrüsenresektionen pro Jahr und Chirurg um eine ausreichende Qualität gewährleisten zu können, was bezogen auf die deutsche Fallzahl weniger als einem Dutzend Chirurgen entspräche. Die vorliegenden Zahlen deuten auf weiteren Forschungsbedarf hin um eine qualitativ hochwertige Versorgung dieser zahlenmäßig geringen Patientengruppe sicherzustellen.

DGKJ-EPO 07

Fallbericht: Wenn die Elektrolyte Karussell fahren ...

Laura Pfeffer¹; Hannes Nobel²; Simon Florian Grewendorf³; Olga Kordonouri⁴; Sabine Heger⁴

¹Kinderkrankenhaus auf der Bult, Allgemeine Pädiatrie, Tagesklinik, Hannover, Deutschland; ²Kinderkrankenhaus auf der Bult, Neuropädiatrie, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland; ⁴Kinderkrankenhaus auf der Bult, Diabetologie, Endokrinologie und Allgemeine Pädiatrie, Tagesklinik, Hannover, Deutschland

Kasuistik: Vorstellung eines 16 Monate alten Mädchens mit seit 6 Monaten bestehender Gedeihstörung. Schwangerschaft, Geburt, postnatale Adaptation, Mekoniumabgang und Neugeborenenstoffwechselscreening inklusive Mukoviszidosescreening waren unauffällig. Das Kind wurde bis zum 12. Lebensmonat vorwiegend gestillt und zeigte keinerlei pulmonale Symptomatik.

Im Alter von 12 Lebensmonaten erkrankte das Kind bei sommerlicher Hitze mit Erbrechen und Dehydratation.

Das Labor zeigte zu dem Zeitpunkt folgende Konstellation: pH 7,75, BE – 14,7 mmol/l, HCO₃– 33,2 mmol/l, CO₂ 3,25 kPa (= 24,37 mmHg), Natrium 123 mmol/l, Kalium 2,9 mmol/l, Chlorid 66 mmol/l. Der Chloridgehalt im Schweiß betrug 74 mmol/l (NW < 40 mmol/l), bei Kontrolle mit 16 Monaten 76 mmol/l. Die genetische Testung bestätigte die Verdachtsdiagnose Mukoviszidose.

Diskussion: Die Laborkonstellation aus Alkalose mit Hyponatriämie, -kaliämie und -chlorämie sprechen für ein Pseudo-Bartter-Syndrom (PBS). In Zusammenschau mit Klinik und Anamnese stellt das PBS im vorliegenden Fall eine Komplikation einer Mukoviszidose dar. Die Laborkonstellation ist Folge eines Salzverlustes über die Haut durch Schwitzen. Ein Defekt des CFTR-Proteins führt zu einer verminderten Chloridrückresorption in die Schweißdrüse sowie nachfolgend einem Natriummangel und Volumenverlust durch den Schweiß (1). Eine extrazelluläre Volumendepletion aktiviert das Renin-Angiotensin-System, es entsteht ein sekundärer Hyperaldosteronismus mit verstärkter Kaliumausscheidung über den Urin (2–4). Der Chloridverlust bewirkt renal eine verstärkte Bicarbonatreabsorption sowie Protonen- und Kaliumausscheidung (3).

Das PBS ist in Deutschland eine seltene Manifestation einer Mukoviszidose und betrifft vor allem Kinder unter 2,5 Jahren. Anamnestisch bestehen oft fieberhafte Infektionen oder eine Hitzeexposition (3, 5).

Seit September 2016 erfolgt in Deutschland ein dreistufiger Mukoviszidosescreening-Algorithmus bestehend aus primärer Bestimmung des Immunreaktiven Trypsin (IRT) als Ausdruck einer Pankreasschädigung. Bei Erhöhung des IRT folgt eine Messung des Pankreatitis-assoziierten Proteins (PAP) und ggf. ein Screening auf die häufigsten CFTR-Mutationen (6). Daten zur Rate der falsch-negativen Befunde liegen in Deutschland aufgrund einer fehlenden Erfassung in einem zentralen Register nicht vor. In anderen Ländern lag die Falsch-Negativ-Rate des Mukoviszidose-Screenings zwischen 1,7–5,4 % (7).

Bei unserer Patientin war IRT im Screening normwertig, möglicherweise aufgrund zugrundeliegender Mutationen, die i. d. R. nicht mit einer Pankreasinsuffizienz einhergehen (8).

Schlussfolgerung: Bei einer metabolischen Alkalose mit erniedrigten Elektrolyten sollte, auch bei negativem Neugeborenencreening, an ein Pseudo-Bartter-Syndrom i. R. einer Mukoviszidose gedacht werden. Es ist eine akut gefährliche Komplikation und selten auch Manifestation der Grunderkrankung (5).

Literatur

1. Lindemann H, Tümmler, Burkhard, Dockter, Gerhard. Mukoviszidose – Zystische Fibrose. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2004.
2. Kintu B, Brightwell A. Episodic seasonal Pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2014;15:5

DGKJ-EPO 08

Hyperkalzämischer Rebound nach Absetzen einer langjährigen hoch dosierten Denosumab-Therapie bei einem Jugendlichen

Helge Felix Sill¹; Christina Tayan²; Max Liebau³; Monika Pöppelmann⁴; Albert Schulze Bövingloh⁵; Mirko Rehberg¹; Heike Hoyer-Kuhn¹; Eckhard Schönau¹; Jörg Oliver Semler¹

¹Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie und Osteologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland; ²Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Pädiatrische Nephrologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland; ³Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Pädiatrische Nephrologie und Sozialpädiatrisches Zentrum, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin; Zentrum für Molekulare Medizin, Köln, Deutschland; ⁴Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Münster, Klinik für Allgemeine Orthopädie und Tumororthopädie, Münster, Deutschland

Hintergrund: Aneurysmatische Knochenzysten mit pathologischer Fraktur sind selten. Eine chirurgische Therapie ist meist das Mittel der Wahl, aber an bestimmten Lokalisationen, wie z. B. der Wirbelsäule riskant. Bei Erwachsenen ist eine Therapie mit dem humanen monoklonalen Antikörper Denosumab zugelassen. Bei Beendigung einer Therapie mit Denosumab wurde bei verschiedenen Indikationen eine ausgeprägte Hyperkalzämie beobachtet.

Das Fallbeispiel zeigt die Nebenwirkungen beim Ausschleichen einer mehrjährigen, hoch dosierten Therapie mit Denosumab im Jugendalter.

Fallpräsentation: Im Alter von 10 Jahren zeigte sich als Ursache einer Wirbelkörperfraktur BWK 7 eine Aneurysmatische Knochenzyste. Bei schwieriger Lokalisation erfolgte eine Therapie mit Denosumab (4 × 60 mg Denosumab über 4 Monate, anschließend 34 × 120 mg über 45 Monate). Im Alter von 15 Jahren, 4 Monate nach der letzten Medikamentengabe, stellt sich der Patient mit einer beidseitigen Fazialisparese vor. Im Labor zeigte sich eine ausgeprägte Hyperkalzämie (Kalzium = 3,24 mmol/l). Es bestand ein akutes nicht-oligurisches Nierenversagen (eGFR = 23 ml/min/1,73 m², Eiweiß-Kreatinin-Quotient im Urin = 235 mg/g). Eine Knochenflächendichtemessung erbrachte einen Ganzkörper Z-Score (TBLH) von + 4,9 SD.

Trotz Hyperhydratation, forcierter Diurese mittels Furosemid und der Gabe von Prednison stieg das Kalzium auf max. 3,73 mmol/l an. Auch nach Gabe des i. v. Bisphosphonates Neridronat (2 mg/kg KG) kam es nicht zum Absinken des Serumkalziums. Er zeigte eine Hyperkalziurie mit 25,8 mmol/24 h im Sammelurin. Deshalb wurde nach 3 Wochen Zoledronat (0,05 mg/kg KG) gegeben wodurch ein Sinken des Serum-Kalzium-Spiegels im Serum erreicht wurde. Unterstützend wurde eine tägliche Therapie mit dem oralen Bisphosphonat Residronat initiiert.

Bei den Nachsorgeterminen zeigte der Patient über Monate stabile Laborwerte, eine langsam verbesserte Nierenfunktion (letzte eGFR = 76 ml/min/1,73 m²) und eine rückläufige Fazialisparese.

Diskussion: Eine hochdosierte Behandlung mit Denosumab birgt im Kindesalter das Risiko einer übermäßigen Ansammlung von Kalzium im Skelettsystem durch Hemmung des Remodelling. Nach Absetzen der Therapie kann es durch die Aktivierung der Osteoklasten zu einem beschleunigten Knochenabbau und somit zu einer vermehrten Freisetzung von Kalzium kommen. Das akute Nierenversagen bei unserem Patienten sehen wir in erster Linie als Folge der Hyperkalzämie mit renaler Perfusionsstörung.

Schlussfolgerung: Regelmäßige und engmaschige Kalziumkontrolle wie auch die Kontrolle der Knochenflächendichte sollten fester Bestandteil bei einer hochdosierten Denosumab-Therapie über einen längeren Zeitraum sein. Bei Beendigung der Therapie muss eine Rebound Hyperkalzämie beachtet und ggf. durch Gabe eines Bisphosphonates behandelt werden.

DGKJ-EPO 09

Rituximab-Therapie mit B-Zell-Depletion im Kindesalter

Merlin Wennmann¹; Simone Kathemann²; Denisa Pilic³; Kristina Kampmann³; Peter-Friedrich Hoyer³; Elke Lainka⁴

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Gastroenterologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Essen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Gastroenterologie, Essen, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Gastroenterologie, Rheumatologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Der monoklonale, chimäre (Maus/Mensch) Antikörper Rituximab (RTX) bindet an das CD20-Antigen, welches auf der Oberfläche von B-Zellen exprimiert wird. RTX findet sowohl in der Krebstherapie als auch in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen Anwendung. Bei Kindern erfolgt der Einsatz außerhalb der von den Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete.

Ziel: Untersuchung von Behandlungsprotokollen und deren therapeutischen Auswirkungen.

Material und Methoden: In der Universitätskinderklinik Essen wurden von 2008 bis 2016 retrospektiv 76 Patienten ($w=35/m=41$) im Alter von 1–19 Jahren (Median 13 Jahre) aufgrund eines fehlenden Ansprechens auf konservative Therapieoptionen oder i. R. eines Therapieprotokolls mit dem Präparat MabThera® behandelt. Es handelte sich dabei um Kinder mit Posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankungen (PTLD) ($n=12$), Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation ($n=13$), nephrotischem Syndrom ($n=13$), Autoimmunhepatitis ($n=6$), anderen Autoimmunerkrankungen ($n=18$), onkologischen Krankheitsbildern ($n=6$) und weiteren seltenen Erkrankungen (v. a. EBV-assoziiert) ($n=8$). Zielvariablen: $n=76$, B-Zell-Verläufe, IgG-Spiegel, Auftreten von Infektionen und Nebenwirkungen, und Monitoring des klinischen Outcomes; $n=21$, Epstein-Barr-Viruslast.

Ergebnisse: RTX führte zu einer Verminderung des B-Zell-Anteils auf nahezu 0 %. Die Rekonstitutionszeit war inter- und intraindividuell unterschiedlich und betrug, abhängig vom Applikationsintervall im Median 8,5 bzw. 15 Monate. Sie konnte prolongiert sein (bis zu 2 Jahre). 51,9 % entwickelten eine Hypogammaglobulinämie. Hierbei war die Wahrscheinlichkeit bei Kindern unter 4 Jahren um das 2,6-fache signifikant höher als bei Älteren. Außerdem stieg das Risiko mit der Anzahl der Applikationen und der Kürze des Intervalls. Rezidivierende Infekte ließen sich bei 15,3 % der Kinder beobachten. Bei weiteren 15 % kam es zu schweren, invasiven Infektionen (Sepsis, Pneumonie). Nebenwirkungen (v. a. Dyspnoe, Schüttelfrost, Kopfschmerzen oder Fieber) traten mit 31,6 % zwar häufig, aber ohne lebensbedrohliche Zwischenfälle auf. Bei 76 % der Patienten fiel die Epstein-Barr-Viruslast sofort unter die Nachweisgrenze. Die Therapie der unterschiedlichen Grunderkrankungen erfolgte entweder nach einem festen Schema, symptom- oder B-Zell-gesteuert. Gute Behandlungsergebnisse waren bei der PTLD und dem nephrotischen Syndrom zu verzeichnen. Viele Autoimmunerkrankungen zeigten (teilweise in Kombination mit Plasmapheresen und Begleitmedikation) ein Ansprechen.

Schlussfolgerung: RTX hat sich in dieser Erhebung als effektives und gut verträgliches Medikament zur Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen erwiesen. Der Off-label-Einsatz ist im pädiatrischen Bereich aufgrund der Wirksamkeit und des tolerablen Nebenwirkungsprofils gerechtfertigt.

DGKJ-EPO 10

Outcome of sclerosing cholangitis in paediatric inflammatory bowel disease: do early diagnosis and treatment improve outcome?

Kai Hensel¹; Nedim Hadzic²; Gabriele Noble-Jamieson³; Marianne Samyn²

¹University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital–Department of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Cambridge, United Kingdom; ²King's College Hospital London, Pediatric Centre for Hepatology, Gastroenterology and Nutrition, London, United Kingdom; ³Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Addenbrooke's Hospital–Department of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Cambridge, United Kingdom

Background and objective: Sclerosing cholangitis (SC) is a chronic cholestatic liver disease with a serious liver related complication rate of approximately 50 % at 10 years from diagnosis. Timely diagnosis and optimal management of children with SC and inflammatory bowel disease (IBD-SC) may improve outcome but is clinically challenging. Importantly, solid data on consistently managed IBD-SC patients is lacking.

Methods: In this study we report the outcome of two IBD-SC patient cohorts managed at Cambridge University Hospital (CUH) and King's College Hospital London (KCH). The cohorts are unique in that liver disease was diagnosed either at the same time as IBD or at subsequent follow up and all patients were diagnosed and managed in a consistent manner. We describe the incidence of major liver related complications and analyse predictors for improved outcome.

Results: 55 IBD-SC patients were analyzed–29 (34 % female) in the Cambridge cohort and 26 (27 % female) in the London cohort. Importantly, liver and IBD diagnoses were similar in the Cambridge and London group with 69 and 61 % diagnosed with autoimmune sclerosing cholangitis (ASC) and 86 and 88 % diagnosed with ulcerative colitis (UC)/IBD colitis unclassified (IBDu). Time from IBD to SC diagnosis was significantly shorter at CUH (2.7 ± 6.1 months) as compared to KCH (15.7 ± 26.1 months; $p=0.02$). Complication free survival rates were 100 % at CUH and 91 % (5 years) and 64 % (10 years), respectively, at KCH. Splenomegaly at diagnosis was the strongest risk factor for the development of liver-related complications.

Conclusion: Children with IBD-SC may have a better clinical outcome than previously reported. Moreover, our data suggest that earlier diagnosis and treatment may improve outcome in pediatric IBD-SC.

DGKJ-EPO 11

Management and outcomes of gastrointestinal congenital anomalies in low-, middle-, and high-income countries: A multi-centre, international, prospective cohort study

Anke Rißmann¹; Peter Göbel²; Ludwig Patzer³; Hardy Krause⁴; Judith Lindert⁵; Adesoji O Ademuyiwa⁶; Emmanuel Ameh⁷; Justin Davies⁸; Kokila Lakhoo⁹; Dan Poenaru¹⁰; Ade-Ajayi Niyi¹¹; Nick Sevdalis¹²; Andrew Leather¹³; Naomi Wright¹³; Global PaedSurg Research

¹Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät, Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, Magdeburg, Germany; ²Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Kinderchirurgie, Halle (Saale), Germany; ³Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Halle (Saale), Germany; ⁴Universitätsklinikum Magdeburg, Bereich Kinderchirurgie und Kindertraumatologie, Magdeburg, Germany; ⁵Universität zu Lübeck, Kinderchirurgie, Lübeck, Germany; ⁶University of Lagos and Lagos University Teaching Hospital, Paediatric Surgery Unit, Lagos, Nigeria; ⁷National Hospital Abuja, Paediatric Surgery Department, Abuja, Nigeria; ⁸University of Birmingham, Institute of Applied Health Research, Birmingham, United Kingdom; ⁹University of Oxford, Paediatric Surgery Department, Oxford, United Kingdom; ¹⁰McGill University, Paediatric Surgery Department, Montreal, Canada; ¹¹King's College Hospital, Paediatric Surgery Department, London, United Kingdom; ¹²King's College Hospital London, Centre for Implementation Science, London, United Kingdom; ¹³King's College Hospital London, King's Centre for Global Health and Health Partnerships, School for Population Health and Environmental Science, London, United Kingdom; ¹³King's College Hospital London, King's Centre for Global Health and Health Partnerships, School for Population Health and Environmental Science, London, United Kingdom; ¹⁴Hospital, Paediatric and Paediatric Surgery Units, Global, Germany

Aims: Congenital anomalies (CAs) are the 5th leading cause of death in children under 5 years, globally. Without emergency surgical care, many gastrointestinal CAs are incompatible with life. We compared, for the first time, management and outcomes of a selection of common gastrointestinal CAs in low-, middle- and high-income countries (LICs, MICs and HICs) globally.

Methods: Children's surgical care providers across the globe were invited to participate in the study and collect clinical data prospectively on consecutive patients presenting primarily with seven CAs (Table 1) over a minimum of one month between October 2018–April 2019. The primary outcome was all-cause in-hospital mortality. Univariate analysis was used to identify factors associated with mortality ($p \leq 0.01$), which were then analysed using multivariate logistic regression, presented as (adjusted odds ratio, p value). All participating centres had study approval.

Results: 1445 collaborators from 272 hospitals (11 LICs, 171 MICs, 90 HICs) in 74 countries contributed data. 3841 patients with 3967 study conditions were included. The following were associated with mortality: country income status (0.35, $p < 0.001$, Table 1), induced vaginal versus spontaneous delivery (0.42, $p = 0.024$), weight at presentation (0.61, $p < 0.001$), unavailability of ventilation when required (3.74, $p = 0.009$), unavailability of parenteral nutrition when required (2.95, $p = 0.001$), sepsis on arrival (1.99, $p < 0.001$), additional CA (1.63, $p = 0.001$), surgical site infection (1.62, $p = 0.034$), unavailability of a Surgical Safety Checklist (1.25, $p = 0.014$).

Conclusion: Significant disparities in mortality exist for common gastrointestinal CAs globally. Rapid action is required through a coalition of global stakeholders to eradicate these inequalities.

DGKJ-FV 15

Hepatocellular and circulating microRNAome in the course of paediatric chronic hepatitis B infection

Kai Hensel¹; Paul Menge²; Patrick Weil³; Stefan Wirth²; Jan Postberg⁴

¹Helios Universitätsklinikum Wuppertal–Universität Witten/Herdecke, Zentrum für Forschung in der klinischen Medizin (ZFKM), Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Wuppertal, Germany; ²Helios Universitätsklinikum Wuppertal–Universität Witten/Herdecke, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Witten, Germany; ³Universität Witten/Herdecke, Klinische Molekulargenetik und Epigenetik, Wuppertal, Germany

Background and objective: Worldwide, more than 350 million people are chronically infected with the hepatitis B virus (HBV). HBV is one of the most important risk factors for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), and no definite medical cure exists. Personalised molecular diagnostic improvements for disease course prediction including pharmacological response are urgently needed in order to improve morbidity and mortality. Chronic viral infections induce microRNA secretion into the peripheral blood stream, which can serve as a non-invasive source for molecular diagnostics.

Aim of the study: To characterize the microRNome in HBV infections, we analyzed microRNA signature patterns in vitro in HBV infected hepatocytes and in liver tissue from HBV transgenic mice, as well as in blood and liver biopsy samples of children with chronic HBV infections.

Methods: We utilized a biobank containing blood/serum samples and clinical outcome parameters of more than 900 paediatric patients with chronic HBV infections documented over a period of more than two decades. We assessed 120 longitudinally collected serum samples from at several time-points: 1. at initial diagnosis; 2. before HBeAg/anti-HBeAg seroconversion; 3. After seroconversion. We further distinguished patients treated with nucleoside analogues and untreated cases. For comparison we also utilized human liver biopsies and hepatocellular in vitro models as well as HBV transgenic mice with and without HBV-induced HCC development.

Results: We determined differential microRNA profiles of up to 488 microRNAs between initial diagnosis and later infection stages. HBeAg/anti-HBeAg seroconversion and antiviral treatment in children as well as specific in vivo hepatocytes and murine liver tissues were associated with altered microRNA expression profiles. In vivo, serum expression of hsa-miR21-5p, hsa-miR-215-5p, hsa-miR-375, hsa-miR-4492, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-24-3p, hsa-miR-4516 and hsa-miR-486-5p was negatively associated with HBV infection or vaccination state. In vitro, Hepatocytes differentially expressed hsa-miR-122, hsa-miR-21, hsa-miR-30-5p, hsa-miR-181a-5p and hsa-miR-24-1 according to HBV/HCC state.

Conclusion: Our study highlights the possibility that microRNA profiling could be utilized to complement standard serological testing in order to improve personalized molecular diagnostics in children with chronic HBV infections. This could enable improved monitoring of disease progression and the assessment of antiviral treatment success. Moreover, microRNAs of functional interest can be identified using our dataset—a major subject of ongoing studies.

DGKJ-EPO 12

German Celiac Registry (GeCeR) – Studiendesign und präliminäre Ergebnisse des ersten deutschen Zöliakieregisters

Stephanie Baas¹; Margit Blömacher²; Bernd Bokemeyer³; Detlef Schuppan⁴; Sibylle Koletzko⁵

¹Deutsche Zöliakie-Gesellschaft DZG e.V., Stuttgart, Deutschland; ²Kompetenznetz Darmerkrankungen, GISG Organisationsbüro, Kiel, Deutschland; ³Interdisziplinäres Crohn Colitis Centrum Minden – ICCCM, Gastroenterologie, Minden, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Mainz, Institut für translationale Immunologie, Mainz, Deutschland; ⁵Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU München, Pädiatr. Gastroenterologie und Hepatologie, München, Deutschland

Einleitung: Zöliakie ist eine systemische Autoimmunkrankheit mit einer Prävalenz von ~ 1 %. Die Zöliakie ist durch eine Enteropathie gekenn-

zeichnet, die mit multiplen Komplikationen und Komorbiditäten einhergeht. Die Krankheit wird häufig verspätet oder gar nicht diagnostiziert, da man sich ihrer unterschiedlichen klinischen Manifestationen oft nicht bewusst ist. Die Erhebung der Belastung der Patienten durch die Erkrankung selbst und deren Komorbiditäten sowie die Erfassung des Bedarfs zur Verbesserung der Versorgungsqualität sollte eine Priorität der Versorgungsforschung hierzu sein. Um diese Lücke zu schließen, haben die Deutsche Zöliakiegesellschaft (DZG e.V.) und das Kompetenznetz Darmerkrankungen ein deutschlandweites Patientenregister für Zöliakiepatienten (GeCeR) initiiert, um die aktuelle Qualität in Diagnose und medizinischer Betreuung der Betroffenen offenzulegen.

Methoden: Das GeCeR ist als ein patientenzentriertes Online-Register für die Gesundheitsversorgung in Deutschland konzipiert, das auf die Aufnahme einer großen Zahl von Patienten mit Zöliakie ausgerichtet ist (zunächst 3000 bis 5000, kann im Weiteren auf 10.000 Zöliakie-Patienten erweitert werden). Eingeschlossen werden Betroffene aller Altersgruppen mit einer selbst gemeldeten Zöliakie-Diagnose. Die Fragebögen erfassen Informationen zur diagnostischen Abklärung, zu Symptomen und Komorbiditäten, zur subjektiven und objektiven Belastung der Patienten durch die Zöliakie (Gesundheitszustand, Lebensqualität, psychosoziale und physische Komorbiditäten) sowie zur aktuellen medizinischen Betreuung und Behandlung. Die Verifizierung der Diagnose wird durch einen Fragebogen an den betreuenden Arzt ergänzt. Die Teilnehmer erhalten alle 12 Monate Online- oder Papierfragebögen zur Nachkontrolle.

Ergebnisse: Die Rekrutierung begann am 31. Oktober 2019 durch eine Ankündigung auf der Online-Plattform und der Patientenzeitschrift der DZG und wird durch regionale Patientengruppen, Ärzte, medizinische Fachgesellschaften usw. fortgesetzt. Bis Ende März hatten sich über 2700 Personen registriert, über 900 Fragebögen wurden ausgefüllt zurückgesendet. Eine Zwischenanalyse zur Diagnostik und ersten Ergebnissen zu vorliegenden Teilhabestörungen und Belastungen durch die Erkrankung werden bis Ende August 2020 vorliegen.

Zusammenfassung: Die sehr hohe Registrierungsrate innerhalb der ersten Monate deutet auf ein großes Interesse der Patienten an der Kommunikation ihres Gesundheitszustands hin und bestätigt die jüngsten deutschen Ergebnisse einer Umfrage im Rahmen des EU-geförderten Projekts FocusInCD, die auf eine unzureichende Qualität der Versorgung von Zöliakiepatienten in der Vergangenheit hindeuten. Die Daten aus diesem Register werden prospektive Daten über die aktuelle Faktenlage in Deutschland liefern, Lücken und Bedürfnisse identifizieren mit dem Ziel, die Versorgungssituation zu verbessern und weitere Forschung einschließlich neuer therapeutischer Optionen zu fördern.

DGKJ-EPO 13

Lipidomische Analyse von Kindern und Jugendlichen mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung

Laura Kalveram¹; Wolf-Hagen Schunck²; Michael Rothe³; Birgit Rudolph⁴; Christoph Lodenkemper⁴; Hermann-Georg Holzhütter⁵; Stephan Henning⁶; Philip Bufler⁷; David Meierhofer⁸; Karsten-Henrich Weyland⁹; Susanna Wiegand¹; Christian Hudert⁶

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Sozialpädiatrisches Zentrum für chronisch kranke Kinder, Berlin, Deutschland; ²Max-Delbrück Zentrum für Molekulare Medizin, Genetik und Pathophysiologie des Herzens, Berlin, Deutschland; ³Lipidomix GmbH, Berlin, Deutschland; ⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie, Berlin, Deutschland; ⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Biochemie, Berlin, Deutschland; ⁶Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Berlin, Deutschland; ⁷Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Berlin, Deutschland; ⁸Max-Planck Institut für Molekulare Genetik, Massenspektrometrie, Berlin, Deutschland; ⁹Ruppiner Kliniken, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Diabetes, Rheumatologie, Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist die häufigste chronische Lebererkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Bislang stellt die multimodale Lifestyle Modifikation mit dem Ziel der Gewichtsreduktion die primäre Therapie dar. Vorklinische Studien weisen jedoch darauf hin, dass Epoxyeicosanoide, eine Klasse von bioaktiven Lipidmediatoren, möglicherweise protektive Effekte bei der Entwicklung beziehungsweise beim Fortschreiten der NAFLD vermitteln. Diese Epoxyeicosanoide werden durch Zytochrom P450 (CYP) Epoxygenasen generiert und durch die lösliche Epoxidhydrolase (sEH) inaktiviert.

Fragestellung: Ziel dieser Studie war es, mögliche Assoziationen zwischen der Bildung von Epoxyeicosanoiden und dem histologischen Schweregrad der pädiatrischen NAFLD zu identifizieren.

Material und Methoden: Wir führten eine umfassende LC-MS basierte lipidomische Analyse von Fettsäuren und Lipidmediatoren bei 40 pädiatrischen Patienten mit bioptisch gesicherter NAFLD in Lebergewebe, Vollblut- und Serumproben durch. Eine zusätzliche Proteomanalyse in einer Subgruppe von 34 Patienten wurde durchgeführt, um die Expression beteiligter CYP Epoxygenasen und der sEH zu bestimmen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Kruskal-Wallis Test beziehungsweise mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit anschließendem Games-Howell Post Hoc Test.

Ergebnisse: Die Menge an hepatischen Epoxyeicosanoiden zeigte einen signifikanten Anstieg mit höherem Steatosegrad. Die Menge der jeweiligen Stammfettsäuren änderte sich dabei nicht. Allerdings stieg die CYP Epoxygenase Aktivität mit höherem Steatosegrad signifikant an, während die sEH Aktivität und Expression abnahm. Im Gegensatz dazu, sank die Menge der Epoxyeicosanoide mit fortgeschrittener Fibrose, begleitet von einem Abfall der Aktivität und Expression der CYP Epoxygenasen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass die vermehrte Bildung von Epoxyeicosanoiden eine protektive Reaktion auf steatotischen Stress darstellt, um einem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken. Der CYP Epoxygenase/sEH Syntheseweg ist somit möglicherweise ein geeigneter therapeutischer Angriffspunkt in der Behandlung der pädiatrischen NAFLD.

DGKJ-EPO 14

Kinder und Jugendliche mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung – Wie sehen sie ihre Erkrankung und ihre Arzneimittel?

Meike Ruschkowski¹; Gunter Flemming²; Astrid Bertsche³; Wieland Kiess⁴; Thilo Bertsche¹; Martina Patrizia Neininger⁵

¹Universität Leipzig, ZAMS – Zentrum für Arzneimittelsicherheit und Klinische Pharmazie, Institut für Pharmazie, Medizinische Fakultät, Leipzig, Deutschland; ²Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Leipzig, Deutschland; ³Universitätsmedizin Rostock, Kinder- und Jugendklinik, Neuropädiatrie, Rostock, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Zentrum für pädiatrische Forschung, Leipzig, Deutschland; ⁵Universität Leipzig, ZAMS – Zentrum für Arzneimittelsicherheit und Klinische Pharmazie, Institut für Pharmazie, Medizinische Fakultät, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Pädiatrische Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) werden mit zunehmendem Alter aktiver in die Behandlung ihrer Erkrankung involviert. Somit ist es von großer Bedeutung die Einschätzungen von Kindern und Jugendlichen zum alltäglichen Krankheitsempfinden und zum Stellenwert der täglichen Arzneimitteltherapie zu kennen.

Fragestellung: Ziel war es, die Einschätzung des alltäglichen Krankheitsempfindens bei pädiatrischen Patienten mit einer CED zu erfassen und zu untersuchen, welche Bedeutung die tägliche Arzneimitteltherapie für die Kinder und Jugendlichen hat.

Methoden: Über einen Zeitraum von 9 Monaten erfolgte in einer universitären Kinder- und Jugendklinik die prospektive Datenerhebung. In die

Studie wurden konsekutiv alle pädiatrischen Patienten mit einer CED und mindestens einem Arzneimittel eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte mittels strukturiertem Interview und anschließender Beobachtung der Arzneimittelanwendung. Die Sorgeberechtigten und die Patienten erteilten zuvor die Einwilligung zur freiwilligen Studienteilnahme.

Ergebnisse: 47 Patienten nahmen an der Studie teil, welche im Median 15,89 (Q25/75 14,01/16,88) Jahre alt waren. Im Median erhielten die Patienten 3 (2/3,5) Arzneimittel. 34 % (16/47) der Patienten gaben an, dass es ihnen zum Zeitpunkt des Interviews eher schlecht bis sehr schlecht ging. Von dieser Patientengruppe gaben 31 % (5/16) diverse Ängste an, wie beispielsweise einen künstlichen Darm zu benötigen oder dass ihre Arzneimittel nicht mehr wirken könnten. Zusätzlich fühlten sich 44 % (7/16) von dieser Patientengruppe stark bis sehr stark durch ihre Erkrankung in der Schule beeinträchtigt, beispielsweise durch häufigen Stuhlgang oder das Verpassen von Unterricht. Von den 66 % (31/47) der Patienten, denen es nach eigener Angabe zum Zeitpunkt des Interviews eher gut bis sehr gut ging, empfanden dennoch 29 % (9/31) ein negatives Gefühl wie Angst, Wut, Trauer, Scham oder Ekel für ihre Erkrankung. Die tägliche Anwendung ihrer Arzneimittel sahen 89 % (42/47) der pädiatrischen Patienten als eher wichtig bis sehr wichtig an. 83 % (35/42) begründeten ihre Einschätzung mit Aussagen wie „weil es mir hilft“, „weil ich weiß, dass es mir damit besser geht“, „weil ich keine Lust auf einen Schub habe und die Medikamente mir helfen“. Von den 47 befragten Patienten gaben 44 Patienten an ihre Arzneimittel selbstständig anzuwenden. Bei 93 % (41/44) dieser Patientengruppe trat in der Arzneimittelanwendung mindestens ein arzneimittelbezogenes Problem auf.

Schlussfolgerung: Pädiatrische Patienten mit einer CED berichten über negative Auswirkungen ihrer Erkrankung und zeigen ein großes Bewusstsein für die Relevanz der täglichen Arzneimitteltherapie. Um die Arzneimitteltherapiesicherheit zu stärken und die psychosoziale Situation der Betroffenen zu verbessern, sollten die Kinder und Jugendlichen mit einer CED aktiv in die interdisziplinäre Betreuung durch Ärzte und Apotheker miteinbezogen werden.

DGKJ-EPO 15

Morbus Wilson mit multiplen fokalen Leberläsionen bei der Ultraschalluntersuchung

Malte Cremer¹; Stephan Henning¹; Benedikt Weber¹; Christian Bassir²; Birgit Lala²; Hauptmann Kathrin³; Christian Hudert¹; Philip Bufer¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Päd. Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Päd. Radiologie, Berlin, Deutschland; ³Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie, Berlin, Deutschland

Einführung: Der M. Wilson ist eine seltene Erbkrankheit des Kupferstoffwechsels mit Beteiligung mehrerer Organe. Die Lebererkrankung bei M. Wilson umfasst eine Lebersteatose, histologische Anzeichen einer akuten und chronischen Hepatitis und schließlich eine Leberzirrhose. Hier berichten wir über einen 9-jährigen männlichen Patienten mit einer negativen Familienanamnese für Lebererkrankungen, der zur diagnostischen Aufarbeitung von Leberfunktionstests in einer Routine-Blutuntersuchung in unser Krankenhaus eingewiesen wurde. Bei der Ultraschalluntersuchung fanden sich multifokalen Leberläsionen.

Fallbericht: Der Patient berichtete über keine körperlichen Beschwerden. Eine virale und bakterielle Infektion wurde ausgeschlossen. IgG befand sich im Normbereich und leberspezifische Autoantikörper waren negativ. Er hatte ein normales Eisenprofil und eine normale Alpha-1-Antitrypsinkonzentration. Serum-Coeruloplasmin war erniedrigt (0,08 [0,15–0,30 g/l]), aber die 24-stündige Kupferurinausscheidung war normal (23 µg/24 h [<40 µg/24 h]). LDH lag im Normbereich. Der Leberultraschall zeigte mehrere hypoechogene, oval geformte, fokale Läsionen mit einem Durchmesser von ca. 5 mm, die im Leberparenchym diffus verteilt waren. Die Farbdoppler-Bildgebung zeigte eine normale Perfusion dieser Knötchen. Die Echogenität des Leberparenchyms war ebenso unauffällig wie der Blutfluss in der Pfortader und den Lebervenen. Es wurde eine leichte Splenomegalie festgestellt, jedoch keine periphere oder intraabdo-

minelle Lymphadenopathie. Das MRT ergab in T2-gewichteten Bildern mehrere hypointensive Knoten mit einem signalintensiven retikulären Muster. Es gab keine Kontrastverstärkung dieser Knoten. Die PET-MRT zeigte keine Hinweise auf ein Lymphom. Dann wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, die eine portale, teilweise septale und perisinusoidale Fibrose zeigte. Steatosis hepatis wurde in 20–25 % der Hepatozyten gefunden. Die Kupferkonzentration im Lebergewebe war deutlich erhöht (1048 µg/g [<250 µg/g]). Die genetische Untersuchung auf ATP7A-Mutation steht noch aus. Die Kombination von erniedrigtem Serum-Coeruloplasmin und erhöhtem Kupfergehalt im Lebergewebe war ein Hinweis auf die Diagnose eines M. Wilson. Ein Kayser-Fleischer-Ring wurde nicht festgestellt. Der Ferenci-Wert für die Diagnose eines M. Wilson betrug 4 Punkte. Der Patient wurde anfangs mit D-Penicillamin behandelt und wegen anhaltender Übelkeit auf Trientin umgestellt. Bei seiner jüngeren Schwester wurde ebenfalls ein M. Wilson diagnostiziert, bei ihr jedoch nicht zeigen ähnliche Leberknötchen.

Fazit: M. Wilson ist oft eine diagnostische Herausforderung, die mit verschiedenen klinischen Symptomen einhergeht. Das knotige Erscheinungsbild der Leber bei unserem Patienten wurde beim M. Wilson selten beschrieben (Akhan et al., European Journal of Radiology 69 (2009) 147–155) und war ein diagnostisches Hindernis. Es bleibt unklar, ob diese knotigen Veränderungen lokale Steatose oder Fibrose repräsentieren.

Literatur

1. Akhan et al., European Journal of Radiology 69 (2009) 147–155

DGKJ-EPO 16

Fallbericht einer Patientin mit einer IgG4-negativen Autoimmunpankreatitis und -cholangitis

Vera Thormeyer; Klaus Goldhahn; Arpad von Moers

DRK Kliniken Berlin Westend, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die Autoimmunpankreatitis (AIP) im Erwachsenenalter ist eine seltene und unterdiagnostizierte Erkrankung, deren genaue Inzidenz und Prävalenz noch unklar ist [1]. Die AIP korreliert im Erwachsenenalter häufig mit Auftreten von IgG4 [2]. Im Kindesalter existieren nur einzelne Fallberichte, die zeigen, dass die Erkrankung in 22 % der Fälle mit einer IgG4-Erhöhung einhergeht [3]. Aufgrund der Seltenheit der pädiatrischen AIP existiert keine eigene Leitlinie, weshalb diagnostisch und therapeutisch auf die Erwachsenenleitlinien zurückgegriffen werden muss.

Fallbericht: Wir sahen eine deutlich beeinträchtigte 13-jährige Patientin mit seit 5 Tagen bestehendem Fieber und starken Kopf- und Gliederschmerzen. Es zeigten sich ein blander klinischer Untersuchungsbefund und unauffällige Befunde in cMRT und Liquorpunktion. In der laborchemischen Diagnostik fanden wir initial mäßig erhöhte Entzündungsparameter, erhöhte Transaminasen sowie ein leicht erhöhtes IgG. Die Lipase zeigte sich hochnormal. Eine initiale Abdomensonographie war unauffällig. Im stationären Verlauf entwickelte die Patientin Bauchschmerzen. Entzündungsparameter und Lipase stiegen deutlich an, sodass wir von einer Pankreatitis ausgingen. Die Symptomatik persistierte unter bereits begonnener Therapie mit Flüssigkeitszufuhr, fettreduzierter Kost und im Verlauf antibiotischer Therapie. Die erneute Abdomensonographie zeigte eine Echogenitätserhöhung des Gallenblasenbettes um den Ductus choledochus und eine prominente Pankreasdarstellung. Eine daraufhin durchgeführte MRCP zeigte eine ödematös-exsudative Pankreatitis mit zunächst reaktiver Cholezystitis, geringer Cholangitis und Cholestase ohne Cholezysto- oder Choledocholithiasis. Eine operative Therapieoption wurde diskutiert. In Zusammenschau der beschriebenen Diagnostik und der unter Therapie persistierenden Symptomatik stellten wir die Verdachtsdiagnose einer Autoimmunpankreatitis- und cholangitis. Trotz fehlendem Nachweis von IgG4 im Serum initiierten wir nach 14 Tagen persistierendem Fieber die immunmodulatorische Therapie mit Prednisolon (0,6 mg/kgKG/Tag intravenös). Hierunter zeigte sich eine prompte Entfieberung und Rückgang der beschriebenen Bauchschmerzsymptomatik. Die Wei-

terbehandlung erfolgt in der pädiatrisch-gastroenterologischen Sprechstunde der Charité.

Fazit: Es zeigte sich ein gutes therapeutisches Ansprechen auf Prednisolon. Dies ist diagnostisch beweisend für die oben genannte Diagnose und konnte hier eine operative Therapie verhindern. Im beschriebenen Fall fanden wir wie in der Mehrzahl der publizierten pädiatrischen AIP-Fälle keine IgG4-Korrelation. Bei nur 30 publizierten Fällen [2] ist die Erkrankung eine diagnostische sowie therapeutische Herausforderung. Die pädiatrische AIP unterscheidet sich maßgeblich von der Erkrankung im Erwachsenenalter. Jeder Fallbericht zur AIP bei Kindern und Jugendlichen trägt somit zur Verbesserung der Diagnosestellung und Weiterentwicklung von therapeutischen Interventionen bei.

Literatur

1. Surega B., Rastogi A. Autoimmune Pancreatitis. Pol.J.Radiol 2017
2. Mahajan VS et al. IgG4-related disease. Annu Rev Pathol 2014
3. Scheers I et al. Autoimmune Pancreatitis in Children: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. J. G.2017

DGKJ-EPO 17

Chorangiom und Leberhämangiom, ein Zufallsbefund?

Karen Bindeballe¹; Silke Wegener²; Karl Schunck¹; Hermann Girschick¹

¹Vivantes Klinikum im Friedrichshain Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland; ²Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Gynäkologie, Berlin, Deutschland

Einleitung: Das Chorangiom ist ein benigner hamartomatöser Tumor der Blutgefäße der Plazenta, der in ca. 1 % der Schwangerschaften auftritt. Das infantile Hämangiom der Leber ist ein vaskulärer Tumor, der insbesondere junge Kinder betrifft. Der klinische Verlauf variiert beim infantilen Hämangiom vom asymptomatischen Zufallsbefund bis hin zu Leber- und Herzversagen.

In der Literatur wird ein möglicher Zusammenhang zwischen diesen beiden Gefäßtumoren diskutiert.

Fallvorstellung: Eine 31-jährige IG/OP stellt sich in der 32+3 SSW mit Polyhydramnion und unklarem Plazentatumor vor. In der 35+1 SSW erfolgt die primäre Sectio aufgrund von Beschwerdezunahme der Patientin. In der Plazentahistologie bestätigt sich die Verdachtsdiagnose eines Chorangioms.

Das Neugeborene zeigt multiple kutane Hämangiome. In Sonographie und MRT lassen sich zusätzlich Leberhämangiome mit multifokaler Tumorkomplexion nachweisen. Die Echokardiographie ist ohne relevante Auffälligkeiten, insbesondere ohne Hinweise für ein erhöhtes Shuntvolumen über die Leberhämangiome. Laborchemisch finden sich Zeichen einer Cholestase und Transaminasenerhöhung ohne Einschränkung der Leberfunktion. Es wird eine Behandlung mit Propranolol eingeleitet. Im langfristigen weiteren Verlauf sind die Hämangiome vollständig rückläufig und die Leberhämangiome sonographisch nicht mehr nachweisbar.

Ergebnisse: Die Ätiologie infantiler Hämangiome ist bis heute nicht geklärt. In der Diskussion um die Entstehung infantiler Hämangiome werden z. B. placentare Progenitorzellen als Ursprung infantiler Hämangiome angenommen. Infantile Hämangiome und Kapillaren der Plazenta zeigen beide mehrere identische Oberflächenmarker, wie z. B. GLUT1, Merosin und Lewis-Y-Antigen, die bisher auf keinem anderen Gewebe in ähnlicher Zusammensetzung gefunden wurden. Darüber hinaus finden sich in den Microarray Genexpressionsanalysen große Übereinstimmungen, die eine Verbindung andeuten könnten.

Zusammenfassung: In der Literatur wird ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Chorangioms der Mutter und Hämangiom des Kindes kontrovers diskutiert. Zukünftige Studien hierzu sind nötig. Infantile Hämangiome der Leber können zu Herz- und Leberversagen führen, weshalb eine frühzeitige Diagnose wünschenswert wäre. Hier könnte ein breiteres Bewusstsein für einen möglichen Zusammenhang dieser beiden vaskulären Veränderungen hilfreich sein.

Hämatologie/Gerinnung/Onkologie

DGKJ-EPO 18

Hepatozelluläres Adenom bei einem Kind mit kongenitalem extrahepatischem portosystemischem Shunt – Ein Fallbericht

Hannah Glonnegger; Maren Schulze¹; Simone Kathemann¹; Sebastian Berg³; Hannah Füllgraf⁴; Andrea Tannapfel⁴; Patrick Gerner⁶; Jochen Grohmann⁶; Charlotte Niemeyer⁶; Simone Hettmer⁶

Freiburg, Deutschland; ¹Universität Essen, Allgemeinchirurgie, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, Deutschland; ²Uniklinikum Essen, Allgemeinchirurgie, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, Deutschland; ³Uniklinik Freiburg, Radiologie, Freiburg, Deutschland; ⁴Uniklinik Freiburg, Pathologie, Freiburg, Deutschland; ⁵Uniklinikum Bochum, Pathologie, Bochum, Deutschland; ⁶Uniklinik Freiburg, Pädiatrie, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Kongenitale extrahepatische portosystemische Shunts (CEPS) sind seltene Fehlbildungen, bei denen die V. mesenterica superior und die V. lienalis direkt in die V. cava inferior münden. Damit wird die Leber ganz oder teilweise umgangen. Jedoch existiert in den meisten Fällen eine hypoplastische Pfortader. CEPS werden häufig in Zusammenhang mit Lebertumoren beschrieben. Die Pathomechanismen, die zur Entwicklung von Lebertumoren bei CEPS führen, sind jedoch weitgehend unklar. **Fragestellung:** Anhand des Falles eines 9-jährigen Jungen mit CEPS und hepatozellulärem Adenom erfolgen eine Zusammenfassung der aktuellen diagnostischen und therapeutischen Herangehensweise sowie eine kurze Beschreibung möglicher Pathomechanismen der Tumorentstehung bei Patienten mit CEPS.

Falldarstellung: Ein 9-jähriger Junge fiel auf mit Harndrang, abdominalen Schmerzen, Kopfschmerzen, Juckreiz sowie einer Verschlechterung der Schulleistungen. Sonographisch konnte ein großer Tumor im rechten Leberlappen diagnostiziert werden. Ein MRT zeigte einen kurzen extrahepatischen Shunt zwischen V. mesenterica superior, V. lienalis und V. cava inferior sowie eine hypoplastische Pfortader. Histologisch ergab sich ein HNF-1alpha inaktiviertes Adenom der Leber. Als Therapieverfahren wurde ein chirurgischer Shuntverschluss gewählt. Dieser wurde aufgrund des hohen Portalvenendruckes von > 35 mmHg im „shunt occlusion test“ erst in einem zweiten Eingriff komplett verschlossen. Im Anschluss zeigte sich eine deutlich verbesserte Perfusion der Pfortader. Im Verlauf besserten sich Bauch- und Kopfschmerzen, der Juckreiz ging zurück, und auch die Schulleistung verbesserte sich. Eine MRT-Verlaufskontrolle nach 4 Monaten zeigte eine schmale, aber gut durchflossene Pfortader sowie eine deutliche Größenreduktion des Adenoms (von 11,5 × 10 × 9 cm auf 10 × 8 × 6 cm).

Diskussion: Es gibt drei verschiedene pathomechanistische Ansätze, welche bisher in Bezug auf die Entstehung von Lebertumoren bei Patienten mit CEPS diskutiert werden: Eine exzessive Arterialisierung, verbunden mit erhöhter Sauerstoffspannung im Lebergewebe, könnte den verminderten portalen Blutfluss kompensieren und eine Hypertrophie von Lebergewebe verursachen. Auch veränderte Perfusionsdrücke in der Leber werden ursächlich diskutiert. So sieht man auch bei Patienten nach einer Fontan-Korrektur oder mit idiopathischer portaler Hypertension eine Häufung von Lebertumoren. Außerdem wird spekuliert, dass die veränderte Durchblutung der Leber bei CEPS zu hormonellen Dysbalancen im Lebergewebe führt, die ebenfalls zur Tumorentstehung beitragen könnten.

Schlussfolgerung: Bei Kindern mit Lebertumoren ist es sehr wichtig, dass ein CEPS ausgeschlossen wird. Eine vorzeitige Resektion des Tumors könnte einen späteren Shuntverschluss unmöglich machen und ist auch nicht immer notwendig. Allein ein Shuntverschluss kann zu einer Tumoregression führen.

Literatur

1. Baiges A, Turon F, Simon-Talero M, et al. Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study. Hepatology. 2019.

DGKJ-EPO 19

Diagnostisches und prognostisch-prädiktives Potenzial von Immune Exhaustion- und Senescence-Biomarker-Profilen bei Kindern und Jugendlichen mit schweren Immunzytopenien

Julius Köppen; Oliver Kindler; Wolfgang Schwinger; Anna Karastaneva; Martin Benesch; Markus G. Seidel

Medizinische Universität Graz, Forschungseinheit für Pädiatrische Hämatologie und Immunologie, Graz, Österreich

Einleitung: Schwere Immunzytopenien wie die autoimmunhämolytische Anämie (AIHA), chronische Immunthrombozytopenie (ITP) und das Evans Syndrom (ES) sind häufig mit Immundysregulation assoziiert. Bei einigen angeborenen Immundefekten steht die Immundysregulation in engem Zusammenhang mit frühzeitiger Immunseneszenz und einem lymphozytären Exhaustion-Profil. Die Muster dieser Immunprofile können möglicherweise einen Hinweis auf den zugrundeliegenden Pathomechanismus erworbener und angeborener Immundefekte sein.

Patienten und Methoden: Eine longitudinale, prospektive, multizentrische Registerstudie zu schweren Immunzytopenien (sic-reg.org) wurde 2019 initiiert. Das Register schließt pädiatrische und jugendliche Patienten mit Immunzytopenie ein. Aktuell liegt eine frühe Interim-Analyse von Immunphänotyp-Biomarkern der ersten inkludierten Patienten vor. In der ersten Gruppe wurden 12 Patienten (Durchschnittsalter 9 Jahre; Altersverteilung 4–16 Jahre; männlich, $n=5$) mit ITP, AIHA oder ES eingeschlossen, drei von ihnen bei Rezidiv ihrer Erkrankung als retrospektive Patienten. In der zweiten Gruppe erfassten wir 19 Patienten mit bekanntem angeborenem Immundefekt als Beobachtungspatienten. Bei allen Patienten wurde initial, nach 6 und nach 12 Monaten eine quantitative FACS-Analyse der naiven und Gedächtnis-/T- und B-Subklassen und der altersassoziierten bzw. seneszenten Lymphozytensubklassen durchgeführt.

Ergebnisse: Zehn von 12 Patienten mit Immunzytopenie zeigen ein pathologisches Verlaufsmuster an allen drei Messzeitpunkten in mindestens einer der naiven bzw. Gedächtnis- oder seneszenten Lymphozytensubklassen. Auch acht der 19 Patienten mit angeborenem Immundefekt zeigen mindestens in einer der Lymphozytensubklassen einen pathologischen Verlauf. Daneben präsentierten einige Patienten im Verlauf einzelne auffällige Abweichungen in bestimmten Lymphozytensubklassen.

Schlussfolgerung/Diskussion: Auf Grundlage der Interim-Daten ist die systematische Analyse von Lymphozyten-Differenzierungsprofilen bei Patienten mit schweren Immunzytopenien indiziert, um diagnostische und prognostische Biomarker-Profile erstellen zu können. Das lymphozytäre Biomarker-Profil kann in Abhängigkeit von der Grundkrankheit jedoch noch spezifischer gestaltet werden. Durch die geplante Kombination unserer Daten mit der Single-cell transcriptome-Technik und Analyse epigenetischer Faktoren soll der Pathomechanismus der Immundysregulation weiter aufgeklärt werden.

DGKJ-EPO 20

Trommelschlegelfinger und Uhrghasnägel – Chronische pulmonale Infektion oder Malignom?

Christian David¹; Johannes Holzapfel²; Tina Schaller³; Kurt Vollert⁴; Constantin Lapa⁵; Michaela Kühlen²; Michael Christoph Frühwald²

¹Klinikum Augsburg, I. Klinik für Kinder und Jugendliche, Augsburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Augsburg, I. Klinik für Kinder und Jugendliche, Augsburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Augsburg, Institut für Pathologie, Augsburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie, Augsburg, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Augsburg, Nuklearmedizin, Augsburg, Deutschland

Hintergrund: Trommelschlegelfinger sind ein unspezifisches Symptom chronischer Sauerstoffmangelzustände, assoziiert mit Vitien oder chronischen Lungenerkrankungen. Eine seltene Differenzialdiagnose sind Raumforderungen, die zu einer Beeinträchtigung des Sauerstoffaustausches führen. Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist die häufigste Lymphom-erkrankung des Kindes- und Jugendalters, ca. 180 Neuerkrankungen treten

pro Jahr in Deutschland auf. Führende Symptome sind eine schmerzlose, derbe Lymphknotenschwellung und eine B-Symptomatik. Bei mediastinalem Befall können Husten, venöse Einflusstauung und Atemnot auftreten. Die Dauer der Anamnese variiert zwischen Tagen und vielen Monaten. Die Behandlung umfasst eine stadienadaptierte Kombinationschemotherapie, die – abhängig vom Therapieansprechen – durch eine Strahlentherapie ergänzt wird. Die Heilungsraten erreichen z. T. 95 %.

Fallbericht: Unsere 11-jährige Patientin wurde mit Fieber, Husten und Luftnot nach negativem SARS-COV2 Test zugewiesen. Bei Aufnahme zeigte sie sich in reduziertem Allgemeinzustand mit Orthopnoe und Sauerstoffsättigungen <90 % im Sitzen. Bei der klinischen Untersuchung fielen neben einer Lymphknotenschwellung Trommelschlegelfinger und Uhrghasnägel auf. Radiologisch zeigten sich eine nahezu vollständige Verschattung der rechten Lunge, ein vom oberen vorderen Mediastinum ausgehender Tumor mit Verdrängung der Mediastinalstrukturen und ein septierter Pleuraerguss. Laborchemisch fielen eine Leuko- und Thrombozytose, Anämie sowie erhöhte Werte für CRP, LDH und eine erhöhte BSG auf. Im peripheren Blut ergab sich kein Hinweis auf Blasten.

Anamnestic bestand bereits seit >6 Monaten eine zunehmende Belastungsinsuffizienz. Hinzu traten im Verlauf persistierender Husten und ein Gewichtsverlust. Wiederholte Vorstellungen bei verschiedenen Ärzten resultierten in verschiedenen symptomatischen Therapieansätzen. Unter einer Therapie mit Sauerstoffgabe, Prednisolon (60 mg/m²/d) und einem Erythrozytenkonzentrat konnte das Mädchen stabilisiert und die Diagnostik durch eine PET-CT ergänzt werden. Diese zeigte eine zentral nekrotische, randständig stoffwechselaktive Raumforderung, intrapulmonale Herde, multiple supradiaphragmale Lymphknotenmanifestationen und eine Aktivierung des Knochenmarks. Bei klinisch und radiologisch deutlicher Befundbesserung erfolgte 5 Tage nach Aufnahme die Biopsie eines zervikalen Lymphknotens. Hier zeigte sich in der Schnellschnittdiagnostik zunächst nur eine granulomatöse Entzündung, die Aufarbeitung erbrachte die Diagnose eines klassischen HL. Die Patientin wird seither entsprechend ihres Stadiums (IV) im Treatment-Level 3 des EuroNet-PHL-C2-Protokolls behandelt und hat keinen Sauerstoffbedarf mehr.

Zusammenfassung: Trommelschlegelfinger und Uhrghasnägel sind ungewöhnliche Begleitsymptome der Erstmanifestation eines HL. Inwiefern die Infektsaison und COVID-19-Pandemie die Diagnose verzögert und damit eine frühere Diagnose in einem niedrigeren Stadium verhindert haben bleibt unklar.

DGKJ-FV16

Frühdiagnose von Osteonekrosen bei Kindern mit ALL und LBL unter antileukämischer Therapie mittels Diffusion und Perfusion im MRT – Ergebnisse aus der OPAL-Studie

Katharina Weill¹; Hans-Jörg Wittsack²; Hans-Jürgen Laws³; Gerald Antoch²; Jörg Schaper²; Dirk Klee⁴

¹Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie“ Düsseldorf, Deutschland; ²Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Düsseldorf, Deutschland; ³Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Düsseldorf, Germany

Zielstellung: Bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und lymphoblastischem Lymphom (LBL) sind aseptische Osteonekrosen (ON) unter der Therapie eine häufige Nebenwirkung, die die Lebensqualität der Patienten deutlich beeinträchtigt. Die OPAL-Studie (Osteonekrosen bei pädiatrischen Patienten mit ALL und LBL) prüft die Wertigkeit von MRT-Untersuchungen für die Frühdiagnose von ON. Ziel der Arbeit war es, mithilfe von Diffusions- und Perfusionsanteilen in ADC-Karten eine prospektive Aussage zum Auftreten von ON treffen zu können.

Material und Methoden: Bei 19 Patienten wurden ADC-Messungen der Diffusions- und Perfusionsanteile aus einer bi-exponentiellen DWI-Analyse durch ROIs in der Dia-, Meta- und Epiphyse am distalen Femur sowie der proximalen Tibia zum Diagnosezeitpunkt, nach 6, 9 und 12 Monaten durchgeführt und retrospektiv verglichen.

Ergebnisse: Die leukämischen Infiltrationen stellten initial in der STIR hyper- und in der T1 hypointens dar. Nach 6 und z. T. 9 Monaten wiesen die ossären Strukturen bei den meisten Patienten ein inverses Signalverhalten zur Ausgangsuntersuchung auf und zeigten analog zu STIR im zeitlichen Verlauf eine Abnahme der Signalintensität. Durch dieses Diffusionsverhalten konnten mit dem bi-exponentiellen IVIM („intravoxel incoherent motion“)-Modell zur Analyse der DWI-Daten an der Diaphyse keine validen Ergebnisse erzielt werden. Zum Zeitpunkt 12 Monate grenzten sich ON mit einem hyperintensiven Signal (STIR und DWI) deutlich von der Umgebung ab. Signifikante Unterschiede in den Voruntersuchungen zwischen Regionen mit späterer ON und ohne spätere ON konnten in der Diffusion und Perfusion nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Eine prospektive Aussage zur Entwicklung von ON bei Kindern mit ALL und LBL unter antileukämischer Therapie ist mittels Diffusion und Perfusion im MRT mit den verwendeten Methoden nicht erfolgreich. Damit bietet diese Studie eine Grundlage für weitere Anpassungen des Modells, die in zukünftigen MRT-Studien verwendet werden könnten.

Immunologie/Infektiologie

DGKJ-FV 17

Inhibitory effect of surfactant on formation of neutrophil extracellular traps

Annabell Schulz¹; Magdalena Trochimiuk¹; Birgit Appl¹; Laia Pagerols-Raluy¹; Ingo Königs²; Konrad Reinshagen¹; Michael Boettcher¹; Julian Trah¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Hamburg, Germany; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Altonaer Kinderkrankenhaus, Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Hamburg, Germany

Introduction: Neutrophil extracellular traps (NETs) are a form of defense mechanism performed by neutrophil granulocytes that consist of decondensed chromatin and antimicrobial proteins. These DNA-protein complexes bind and help eliminating various pathogens but also contribute to tissue injury due to their directly cytotoxic components. Many diseases are associated with NETs and their final role still needs to be identified. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease in preterm infants. It is discussed that one of the causes may be overdistension and hyperoxia of the lungs with subsequent infiltration by inflammatory cells such as neutrophils. In addition to mechanic lung injury some authors state that constant inflammation aggravates BPD.

Pulmonary surfactant is known to have immunoregulatory abilities that alter the function of adaptive and innate immune cells. We hypothesized that surfactant inhibits the formation of NETs.

Methods: We examined ex vivo the effect of two different surfactant preparations (Curosurf®, Alveofact®) on spontaneous and PMA-induced formation of NETs. The quantitative detection of NETs was performed by absorption and fluorometric based assays for NET-specific proteins and cell-free DNA. For visualization immunostained microscopy images were used.

Results: We could show that surfactant administration has a dose-dependent effect on the formation of NETs. Neutrophils treated with the highest dose of surfactant showed significantly less activation than the untreated controls. This effect was on maximum detected in the cells with the longest surfactant pretreatment.

Conclusions: The described dose-dependent modulation of NETosis ex vivo suggests an interaction between exogenous surfactant supplementation and neutrophil granulocytes. Immunoregulatory effects of surfactant preparations should be considered for further examination in regard to inflammatory diseases, especially in BPD.

DGKJ-EPO 21

„WIN – Wann impfen nach IVIG?“ – Optimaler Zeitpunkt der aktiven Impfung gegen Masern nach Gabe intravenöser Immunglobuline, eine prospektive Studie

Daniel Bühl¹; Sabine Santibanez²; Annette Mankertz²; Horst von Bernuth³

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie; ²Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ³Robert-Koch-Institut, Nationales Referenzzentrum Masern, Mumps, Röteln, Berlin, Deutschland; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie; Berlin-Brandenburg Zentrum für regenerative Therapien, Berlin, Deutschland und Labor Berlin GmbH, Fachbereich Immunologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Das Ziel der WHO, die Masern zu eliminieren ist weiter unerreicht: 2018 starben weltweit bei etwa 10 Mio. Infektionen 140.000 Menschen an Masern, davon größtenteils Kinder unter fünf Jahren [1]. Die erste Impfung gegen Masern mit Masern-Mumps-Röteln-Lebendvaccine wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) zwischen dem 11. und 14. Lebensmonat, bzw. bei Besuch einer Kindertagesstätte ab dem 9. Lebensmonat, empfohlen. Gegenüber Masern exponierte Kinder können nach dem vollendeten 6. Lebensmonat geimpft werden.

Für Säuglinge, die jünger als 6 Monate alt sind und Masern exponiert wurden empfiehlt die STIKO die intravenöse (i. v.) Gabe von 400 mg Immunglobulinen (IVIG) pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG) als Postexpositionsprophylaxe (PEP) [3]. Um die Wirksamkeit einer nachfolgenden MMR-Lebendimpfung sicherzustellen, wird diese von der STIKO bisher erst 8 Monate nach IVIG-Gabe empfohlen [3, 4].

Fragestellung: Da die Notwendigkeit mit der Lebendimpfung 8 Monate nach IVIG-Gabe zu warten nie empirisch belegt wurde, soll in der Studie „WIN – Wann Impfung Nach IVIG?“ geprüft werden, ob Kinder bereits vier Monate nach IVIG-Gabe aktiv mit MMR-Vakzine geimpft werden können. Wir vermuten, dass bei einer Halbwertszeit i. v. verabreichter Immunglobuline von etwa 3 Wochen ein Abfall der IgG-Konzentration in den Bereich des insuffizienten Schutzes von 0,2 IU/ml IgG-Antikörper gegen Masern nach etwa 4 Monaten auftritt. Zu diesem Zeitpunkt wären die Kinder nicht mehr gegen Masern geschützt, und die Lebendimpfung mit MMR-Vakzine sollte dann einen aktiven Impfschutz vermitteln.

Gleichzeitig soll diese Studie erfassen, ob durch das neue Masernschutzgesetz die Inzidenz von Masern-exponierten Säuglingen rückläufig ist.

Durchführung: Die Studie wird ausgehend von der Charité Berlin und mit Unterstützung durch das Robert-Koch-Institut (RKI) ab Mai 2020 in mehreren deutschlandweiten Kooperationszentren durchgeführt.

Masern-exponierten Säuglingen, die jünger als 6 Monate alt sind, wird vor IVIG Gabe Blut für die Masernserologie (ELISA und Focus Reduction Neutralisation Test (FRNT) (Referenzdiagnostik des RKI)) entnommen. Speichel und Urin werden mit RT-PCR auf Masernviren untersucht. Bei einem Kontrolltermin nach 4 Monaten werden die spezifischen IgG-Konzentrationen gegen Masern erneut bestimmt (ELISA und FRNT). Sofern diese unter 0,2 IU/ml gefallen sind, werden die Patienten mit MMR-Lebendvakzine geimpft. Der Impferfolg wird 6 Wochen später durch erneute Bestimmung der spezifischen IgG-Konzentrationen überprüft.

Korrespondenzautor

Prof. Dr. Horst von Bernuth

Email horst.von-bernuth@charite.de

Tel +4930450566931

Fax +4930450566631

Literatur

1. <https://www.who.int/news-room/detail/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide>, 2020-01-24
2. Endo et al (2001) Current efficacy of postexposure prophylaxis against measles with IG. J Ped 138(6):926–928
3. Stellungnahme der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI: Fachliche Anwendungshinweise zur Masern-Postexpositionsprophylaxe bei Risikopersonen. RKI Epidemiologisches Bulletin 12. Januar 2017 / Nr. 2

DGKJ-EPO 22

Mandatory measles vaccination as a measure to control measles infections in Germany. How will this impact the general vaccination rates in the future?

Christine Schnellhammer¹; Florence Kauffmann²; Martin Ota³; Volker Vetter²; Catherine Heffernan⁴; Giacomo Casabona²

¹GSK Deutschland GmbH, Medical Affairs Vaccines, Munich, Germany;

²GSK Vaccines Wavre, Medical Affairs, Wavre, Belgium; ³GSK Vaccines Wavre, Scientific Affairs & Public Health, Wavre, Belgium; ⁴National Health Service, Public Health Commissioning, London, United Kingdom

Background: Measles is one of the most infectious diseases, which can cause serious illness, lifelong complications, even death. Since 1998, Germany has been striving to achieve the WHO goal to eliminate measles. Although the implementation of vaccination programs increased vaccination rates, drastically reducing measles incidence in Germany (from 6039 infections in 2001 to 2465 infections in 2015), there has been a global resurgence of measles outbreaks. Due to the high infectivity of measles, vaccination coverage rates must be $\geq 95\%$ for both doses to break the transmission and reduce its incidence. The 2017 school entrance examination

in Germany showed 97.1 % measles vaccination rate for 1st dose and only 92.8 % for 2nd dose, thereby missing the target.

Objective: This narrative review discusses the latest measure taken by Germany to control measles infections and its possible impact on future vaccinations.

Methods: A rapid appraisal of challenges and solutions to achieve elimination of measles was performed. For this, a comprehensive search of the available literature published up to 2019 in English was executed, using separate terms for public perspectives, hesitancy, challenges. Information from local literature and online SurvStat@RKI 2.0 databank were included in the research.

Results: Observed reasons for insufficient vaccination coverage were hesitancy, parents' affected perception of the risks of the disease and inadequate compliance (e.g. under-served/unvaccinated populations, non-compliance for 2nd dose). The latest measure taken by Germany to increase vaccination coverage and reduce immunity gap was to introduce mandatory measles mumps rubella (MMR) vaccination, through the Measles Protection Act. In effect as of 01-March-2020, this Act stipulates that all persons born after 1970 who are cared for or work in a community facility, and those working in healthcare facilities must provide proof of measles immunity. While compulsory vaccination avoids putting other people's health at risk, it may also lead to unintended consequences (e.g. high coverage of mandatory vaccines but lower than needed coverage of recommended ones). Differential programs could negatively affect the vaccine uptake (parents becoming more vaccine resistant). A recent German study showed that mandatory immunization can increase the anger/resistance of some individuals and decrease their intention to accept other recommended vaccines. Credible communication and increased knowledge of diseases amongst the public could avoid such potential side effects.

Conclusion: Despite the availability of safe and effective MMR vaccines, many challenges remain to eradicate measles, insufficient vaccination rates being the main cause for eradication failure. The implementation of mandatory measles vaccination could circumvent this issue, but it also comes with risks. The next years will show how this law will affect vaccination behavior in Germany.

References

1. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44855/9789241503396_eng.pdf?sequence=1
2. https://www.rki.de/EN/Content/Institute/DepartmentsUnits/InfectDiseases/Div12/MMR/nrz_mmr_org.html
3. Epidemiologisches Bulletin Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2017. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Impfstatus/schulanfaenger/schuleingangsuntersuchungen_inhalt.html

DGKJ-EPO 23

Atypisches Kawasaki-Syndrom bei 3-monatigem Säugling

Randi Kleine¹; Sabine Heger²; Olga Kordonouri³

¹Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Kinder- und Jugendmedizin, Hannover, Deutschland; ²Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, KJM 2/3, Endokrinologie, Hannover, Deutschland; ³Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, KJM 2/3, Diabetologie, Hannover, Deutschland

Zielsetzung: Das Kawasaki-Syndrom (KS) ist eine Erkrankung, an der in der Regel Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren erkranken. Das Vorhandensein verschiedener Haupt- und Nebenkriterien hilft bei der Diagnosestellung. Die Risikoeinschätzung mittels Kobayashi Score entscheidet über das initiale Therapieregime.

Im vorliegenden Fall berichten wir über ein atypisches KS.

Methoden: Aufnahme eines bisher unauffälligen und normal entwickelten 3-monatigen männlichen Säuglings mit seit einem Tag bestehendem Fieber bis 38,7 °C, Rhinitis, Diarrhoe und Trinkverweigerung.

Aufnahmebefund: Wach, aufmerksam, Körpertemperatur 37,7 °C, blasses Hautkolorit, dezentes Exanthem im Windelbereich, HF 174/min, sonst unauffälliger Untersuchungsbefund.

Initiale Laborauffälligkeiten: Leukozyten 20,5/nl, C-reaktives Protein (CRP) 2,70 mg/dl, GOT 609 U/l, GPT 193 U/l, G-GT 133 U/l. Unauffällige Sonographie des Abdomens. Unter dem Verdacht einer Gastroenteritis erfolgte eine supportive Therapie. Im Verlauf von 36 h klinische Verschlechterung mit reduziertem Allgemeinzustand, Irritabilität, Entwicklung eines stammbetonten Exanthems mit Plantar- und Palmarerythem und beidseitiger Rötung der Konjunktiven, sowie Tachykardie bis 210/min. Laborchemisch Anstieg des CRPs auf 8,9 mg/dl, NT-pro-BNP 6194 ng/l, unverändert erhöhte Transaminasen. Liquorpunktion: Leukozyten 111/μl, Eiweiß 63 mg/dl. Kein Erregernachweis, unauffällige Echokardiographie (Kobayashi Score: 5/11).

Bei Verdacht auf ein atypisches KS Therapie mit Immunglobulinen (Ig) 2 g/kg und ASS 30 mg/kg. Unter der Therapie zunehmende ausgeprägte Sinustachykardie auf maximal 240/min. Erfolgreiche Senkung der Herzfrequenz mit Volumensubstitution unter Sedierung mit Phenobarbital. Nach einer zweiten Ig-Gabe und intravenöser Therapie mit Prednisolon anhaltende Entfieberung, Exanthem, Sinustachykardie und die erhöhten Laborwerte rückläufig. Entlassung in gutem Allgemeinzustand am 9. stationären Tag.

Im Verlauf keine Koronaraneurysmen, insgesamt altersgerechte unauffällige Entwicklung.

Diskussion: Der vorliegende Fall zeigt die Manifestation eines KS in inkompletter/atypischer Form.

Gastrointestinale Beschwerden treten bei diesen Verläufen gehäuft auf, eine Begleithypothese ist möglich.

Aseptische Meningitiden können auftreten, differenzialdiagnostisch ist an eine durch die Ig-Therapie verursachte Liquor-Leukozytose zu denken. Die Vielfalt der möglichen Organbeteiligungen sowie das junge Alter können zu einer verspäteten Diagnose und schwerwiegenden Komplikationen führen.

Literatur

1. R. Sundel, M. Klein-Gitman, S. L. Kaplan, E. TePas, Kawasaki disease: Epidemiology and etiology. UpToDate, 2019.
2. M. Büttcher, H. P. Kuen, T. J. Neuhaus, D. Kaiser, Kawasaki-Syndrom, Mukokutaner Lymphknoten-Syndrom. Kisp-wiki.

DGKJ-EPO 24

Pneumokokken-Konjugatimpfung: Impfzeiten und Impfzeitpunkte bei reifgeborenen Kindern vor und nach Umstellung auf das 2+1-Schema

Maren Laurenz¹; Christof von Eiff²; Kathrin Borchert³; Sebastian Braun³; Christian Jacob³; Julia Schiffner-Rohe⁴; Katharina Schley⁴

¹Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland; ²Pfizer Pharma GmbH, Pfizer Biopharma Group, Berlin, Deutschland; ³Xcenda GmbH, Real World Evidence, Hannover, Deutschland; ⁴Pfizer Deutschland GmbH, Health Technology Assessment & Outcomes Research, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die ständige Impfkommission (STIKO) empfahl bis August 2015 für alle Kinder bis zu 24 Lebensmonaten (LM) eine Pneumokokken-Konjugatimpfung im sogenannten 3+1 Schema, mit Impfungen im Alter von 2, 3, 4 und 11–14 LM. Im August 2015 wurde das Impfschema für alle reifgeborenen Kinder um eine Dosis reduziert (2+1 Schema mit Impfungen im Alter von 2, 4 und 11–14 LM). Die Rationale hierfür war, dass trotz einer möglicherweise geringeren Effektivität des 2+1 Schemas den Kindern eine Impfung weniger verabreicht werden muss, assoziiert mit Kosteneinsparungen und der Annahme einer besseren Impfabzeptanz.

Fragestellung: Ziel der Studie ist es, Impfzeiten reifgeborener Kinder der Geburtskohorten 2013 (3+1 Schema empfohlen) und 2016 (2+1 Schema empfohlen) zu ermitteln, sowie die Einhaltung der empfohlenen Impfzeitfenster zu prüfen und miteinander zu vergleichen. Dargestellt sind die Ergebnisse der Nachbeobachtung von jeweils 24 LM.

Methoden: Retrospektive Datenbankanalyse (InGef, Institut für angewandte Versorgungsforschung Berlin) von Abrechnungsdaten einer für Deutschland bezüglich Alter und Geschlecht repräsentativen Stichprobe mit mehr als 4 Mio. gesetzlich Krankenversicherten. Studienpopulati-

on waren alle Kinder der Stichprobe, die entweder zwischen 01.01.2013–31.12.2013 oder zwischen 01.01.2016–31.12.2016 reifgeboren und im Beobachtungszeitraum (individuell 24 LM) durchgängig versichert waren. Kinder mit mind. einer Pneumokokken-Impfung (Impfziffer 89118 oder 89120) galten als geimpft. Studienendpunkte waren die Impfrate (Anteil der pro Dosis geimpften Kinder) sowie die Einhaltung der empfohlenen Impfzeiträume.

Ergebnisse: 90,9 % (91,2 %, in Klammern jeweils die Daten der Geburtskohorte 2013) der Kinder erhielten bis zum Alter von 24 LM mind. eine Pneumokokken-Impfung, 9,1 % (8,8 %) erhielten keine. Eine Booster-Impfung entsprechend dem 3+1 Schema erhielten 67,7 % der in 2013 geborenen Kinder. Insgesamt nur 75,6 % der in 2016 geborenen Kinder erhielten eine Booster-Impfung, 71,7 % nach dem 2+1 Schema und 3,9 % nach dem 3+1 Schema. Von den geimpften Kindern erhielten 51,1 % (44,2 %) die 1. Dosis gemäß STIKO im Alter von 2 LM. Der Booster im Alter von 11–14 LM erfolgte bei 46,3 % (45,1 %) der Kinder zeitgerecht entsprechend der STIKO-Empfehlung.

Schlussfolgerungen: Bei reifgeborenen Kindern ist die STIKO-Empfehlung zum 2+1 Schema der Pneumokokken-Impfung weitgehend umgesetzt worden. Der Anteil der ungeimpften Kinder blieb jedoch konstant bei ca. 9 %. Bei der Booster-Impfung im 2. Lebensjahr konnte eine leichte Steigerung der Impfrate beobachtet werden. Allerdings erhielten rund 24 % der in 2016 reifgeborenen Kinder keine oder eine unvollständige Pneumokokken-Impfung. Beim Anteil der zeitgerecht geimpften Kinder zeigte sich für die 1. Dosis ein signifikanter Unterschied, was jedoch nicht für die Booster-Impfung zutrifft. Es gibt somit bisher keinen Hinweis, dass die Reduktion des Impfschemas zu einer substantiell besseren Impfabzeptanz geführt hat.

DGKJ-EPO 25

„Post Measles Immune Amnesia“

Daniel Bühl¹; Sabine Santibanez²; Hermann Girschick³; Rainer Rossi⁴; Annette Mankertz²; Horst von Bernuth⁵

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Deutschland; ²Robert Koch-Institut, Nationales Referenzzentrum Masern, Mumps, Röteln, Berlin, Deutschland; ³Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland; ⁴Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Pädiatrie, Berlin, Deutschland; ⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Deutschland

Masern können schwerwiegende Folgen haben. 2018 kam es bei etwa 2 Mio. Infektionen zu mehr als 140.000 gemeldeten Todesfällen weltweit, davon größtenteils bei Kindern unter fünf Jahren. Während der Masern-Epidemie 2014/15 in Berlin erkrankten 1350 Menschen, davon 720 Kinder, teils mit schwerem Verlauf (1). Morbidität und Mortalität der Masern sind nicht allein unmittelbare Folge der Viruserkrankung. So konnte gezeigt werden, dass das Masernvirus nach der Infektion noch für Jahre das spezifische, zelluläre und humorale Immunsystem supprimiert (2–5). Diese „Immunamnesia“ an Masern Erkrankter könnte der Grund für eine erhöhte Anfälligkeit für vermehrte und/oder schwere Infektionen in den Folgejahren sein. Sie könnte weiterhin nicht nur den Beitrag der Maserninfektion zur hohen in Ländern südlich der Sahara erklären (6), sondern auch die Ergebnisse populationsbasierter Studien, welche auch in industrialisierten Ländern eine klinische Immunschwäche von bis zu drei bzw. fünf Jahren nach Masernerkrankung nahe legen (7–9). Die vorgestellte Studie prüft die Hypothese, dass die „Immunamnesia nach Masern“ auch in Deutschland zu einer erhöhten Morbidität der an Masern erkrankten Kinder führt. Kinder, die in Berliner Kinderkliniken im Rahmen Masern-Epidemie in Berlin 2014/15 mit Masern diagnostiziert wurden, sollen eingeschlossen werden. Für jeden an Masern erkrankten Patienten, sollen je zwei geschlechts- und altersgleiche Kontrollpatienten mit nichtinfektiösem bzw. infektiösem Behandlungsgrund innerhalb des Monats der Masern Diagnose, eingeschlossen werden. Schwere und Anzahl weiterer Krankenhauskontakte werden für Patienten und Kontrollpatienten über drei Jahre nachverfolgt.

Die Datenakquise der 91 an der Charité diagnostizierten Patienten ist abgeschlossen und soll nun an weiteren Berliner Kinderkliniken fortgesetzt werden. Erste Ergebnisse werden vorgestellt.

Literatur

1. RKI Epidemiologisches Bulletin 23. November 2015/Nr. 47/48
2. Karp CL, Wysocka M, Wahl LM, Ahearn JM, Cuomo PJ, Sherry B, Trinchieri G, Griffin DE. Mechanism of suppression of cell-mediated immunity by measles virus. *Science*. 1996 Jul 12;273(5272)

DGKJ-EPO 26

Kardiovaskuläre Beteiligung bei COVID-19 bei Kindern

Richard Eyermann^{1,2}

¹Dr. Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland; ²Klinik Schönsicht Berchtesgaden, Rehabilitation für Kinder und Jugendliche, AHB, Kind-Mutter/Vater-Rehabilitation, München, Deutschland

Problem: Trotz explodierender Fallzahlen von Patienten mit SARS-CoV-2-Infektionen gibt es wenig Publikationen zu erkrankten Kindern.

Methodik: Literaturrecherche.

Ergebnis: COVID-19 ist auch eine systemische Gefäßentzündung. SARS-CoV-2-Infektionen lösen nicht nur Pneumonie, sondern auch Endotheliitis in den verschiedenen Organen aus – mit fatalen Folgen (Autopsie von COVID-19-Patienten).

Normalerweise erkranken in D @ 9/100.000 Kinder/Jahr am Kawasaki-Syndrom. Nun gibt es aus von der Coronavirus-Pandemie besonders stark betroffenen Ländern Warnungen auf steigende Fallzahlen. Festzuhalten ist zunächst: Insgesamt bleibt die Erkrankung immer noch selten u. Kinder sind von Covid-19 deutlich weniger betroffen als z. B. Senioren. Aber ein Zusammenhang zwischen der Zunahme der Fälle des Kawasaki-Syndroms u. SARS-CoV-2 ist naheliegend. Es passt auch gut zu den Hinweisen, dass SARS-CoV-2 offenbar auch bei Erwachsenen die Gefäße befällt u. dort eine Entzündung auslöst.

In UK warnte der NHS, dass in den vergangenen 3 Wochen die Zahl von Kindern mit einer Multisystem-Entzündung, die einer intensivmedizinischen Versorgung bedurfte, gestiegen ist. Es bestehe die wachsende Sorge, dass ein SARS-CoV-2-assoziiertes Entzündungssyndrom bei den Kindern auftritt oder dass ein anderer, noch nicht identifizierter, infektiöser Erreger mit diesen Fällen in Verbindung gebracht werden könnte.

Auch aus Spanien u. Italien gibt es Warnungen. Ravelli/Genua berichtet am 24.04.2020 über die italienische Gesellschaft für Pädiatrie über eine Zunahme der Fälle von Kindern mit Kawasaki-Syndrom in den letzten Wochen, v. a. in den am stärksten von Covid-19 betroffenen Gebieten des Landes. Es ist noch unklar, ob SARS-CoV-2 direkt an der Entwicklung beteiligt ist. Auch eine Sekundärinfektion sei möglich. Von einem zufälligen Geschehen sei aber nicht auszugehen u. ein Zusammenhang mit der aktuellen Pandemie naheliegend.

Die Asociación Española de Pediatría (AEP), informierte am 28.04.2020 über seltene Schockfälle bei Kindern. Das Krankheitsbild sei anfangs durch Fieber, Erbrechen o. möglicherweise nur durch Bauchschmerzen, Hautausschlag, rote Augen u. schlechten AZ gekennzeichnet. Man kenne die Ursache noch nicht. Auch die AEP bringt bakterielle Infektionen ins Spiel, die sich als Sekundärinfektion auf die Viruserkrankung entwickeln könnten.

Natürlich stellt sich die Frage, ob es auch in Deutschland ähnliche Beobachtungen gibt. In einem Survey der DGPI zu hospitalisierten Kindern mit Covid-19 an deutschen Kinderkliniken, der seit dem 18.03.2020 läuft, wurde bisher von drei Kindern mit vergleichbaren Krankheitsbildern berichtet. Detaillierte Daten mit weiteren Informationen zu diesen Fällen liegen derzeit nicht vor. Aktuell (Stand: 17. Kalenderwoche) Erhebung an 61 Kliniken, insgesamt 114 Kinder, von denen 12 % eine intensivmedizinische Behandlung benötigen.

Konklusion: Entwicklung auf KAWASAKI-Syndrom u. Auftreten schwerer Erkrankungen im Kindesalter wird weiter aufmerksam gemonitort.

DGKJ-EPO 27

Erfolgreiche ECMO-Behandlung bei Lungenversagen durch eine Tuberkulose-assoziierte hämophagozytische Lymphohistiozytose bei einem 8 Monate alten Säugling

Holger Hauch¹; Susanne Skrzypek²; Wilhelm Wößmann³; Dieter Körholz⁴; Stephan Ehl⁵; Christoph Neuhäuser²

¹UKGM Standort Gießen, KinderPalliativTeam Mittelhessen, Gießen, Deutschland; ²UKGM Standort Gießen, Abteilung für Kinderkardiologie, Gießen, Deutschland; ³KINDER-UK, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hamburg, Deutschland; ⁴UKGM, Standort Gießen, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Gießen, Deutschland; ⁵Uniklinikum Freiburg, Kinderklinik, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist eine seltene immunologische Erkrankung, die leicht mit einer Sepsis verwechselt werden kann. Neben genetisch determinierten Formen einer HLH können verschiedene infektiöse Trigger zu einer sekundären HLH führen.

Fallbericht: Ein 8 Monate alter männlicher Säugling mit antibiotikaresistentem Fieber wurde bei Lungenversagen zur Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) Therapie verlegt. Leitsymptome und Befunde waren anhaltendes Fieber (> 40 °C), zunehmende Hepatosplenomegalie und zusätzlich einsetzende Panzytopenie (Hb 6,5 g/dl, Thrombozyten 32.000/µl, Leukozyten 2700/µl, Granulozyten 800/µl). Im Labor zeigten sich ein erhöhtes Ferritin (1020 µg/l), sCD25 (30.247 U/ml), CRP (195 mg/l) und Triglyzeride (3,58 mmol/l). Zunächst blieben sämtliche infektiologischen und immunologischen Untersuchungen bezüglich eines primären Immundefekts unauffällig. Ein Tumor oder eine Leukämie fanden sich nicht. In der Knochenmarkpunktion sah man eine ausgeprägte Hämophagozytose. Immunologische Hinweise für eine familiäre HLH zeigten sich bei z. B. normaler Degranulation von NK-Zellen und einer regelrechten Perforin Expression nicht. In einer erneuten breiten infektiologischen Diagnostik zeigte sich nach primär unauffälligen Befunden (Tbc-PCR, säurefeste Stäbchen) am 7. Tag unter ECMO ein positiver Gamma-Interferon-Assay. Auch ohne bestätigten Nachweis einer Tbc erfolgte bei beginnendem Multiorganversagen umgehend eine 4-fach tuberkulostatische Therapie. Im weiteren Verlauf wurde eine Tuberkulose bestätigt (säurefeste Stäbchen, PCR und Kultur in Borstel positiv). Das Kind blieb 4 Wochen an der ECMO und konnte 5 Tage nach Abgang extubiert werden. In den bildgebenden Untersuchungen zeigten sich typische Herde einer Miliartuberkulose (ZNS) sowie im rechten Lungenhilus. Die HLH-typischen Befunde bildeten sich innerhalb von 2 Wochen zurück. Bei der Mutter wurde eine Lungentuberkulose festgestellt. Nach einem Jahr wurde die tuberkulostatische Therapie beendet. Im Follow-up zeigte sich eine moderate, psychomotorische und sich bessernde Entwicklungsverzögerung.

Diskussion: In diesem Fall eines Säuglings trafen zwei Mimiker aufeinander. Die Tbc ist für die sehr diversen klinischen Ausprägungen, z. B. in der Lunge, Knochen, Lymphknoten u. a. bekannt und die HLH ähnelt zunächst stark einer Sepsis. Tbc kann eine sekundäre HLH triggern und in einer PubMed Suche fanden sich 8 weitere Fälle. Dieser Fall berichtet nach unserer Kenntnis zum ersten Mal von einem erfolgreichen Einsatz einer ECMO bei einem Säugling.

Schlussfolgerung: Bei Säuglingen sollte bei einem septischen Krankheitsbild mit Lungenversagen und Zeichen der HLH an eine Tuberkulose gedacht werden. Die ECMO kann eine Brückentherapie darstellen, bis die spezifische Infektion ausreichend kontrolliert ist.

Literatur

1. Janka G, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes—an update. *Blood Reviews* 2014; 28: 135–142.
2. Sen ES, Steward CG, Ramanan AV. Diagnosing haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child*. 2017; 102: 279–284
3. Zhang Y, Liang G, Qin H, Li Y, Zeng X. Tu

DGKJ-EPO 28

A neonate with persistently raised Interleukin-6 (IL-6) and no rise in C-reactive protein (CRP) due to maternal anti-IL-6-IgG-autoantibodies

Simon Hingler¹; Karl Schunck¹; Hermann Girschick²; Moritz Klaas²; Christian Meisel³; Christoph Bühner⁴; Horst von Bernuth⁵; Uwe Kölsch³

¹Vivantes Klinikum im Friedrichshain Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderheilkunde/Neonatalogie, Vivantes Childrens Hospital, Friedrichshain, Berlin, Germany; ²Vivantes Klinikum im Friedrichshain Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderheilkunde, Vivantes Childrens Hospital, Friedrichshain, Berlin, Germany; ³Labor Berlin, Immunologie, Department of Immunology, Labor Berlin GmbH, Berlin, Germany; ⁴Charité–Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Neonatalogie, Department of Neonatology, Charité University Medicine, Berlin, Germany; ⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrische Immunologie und Infektiologie, Department of Pediatric Pulmonology, Immunology and Intensive Care Medicine, Charité University Medicine, Berlin, Germany

Introduction: Persistently raised IL-6 with no resulting CRP-increase was observed in a healthy female term neonate (38 + 4 weeks of gestational age), that presented 7 h postpartum with mild signs of respiratory distress. Due to raised IL-6 (1152 ng/l) neonatal infection was suspected and antibiotic treatment (ABx) was given using gentamicin/ampicillin iv in standard doses for 5 and 7 days, respectively. Since day 2 of treatment the patient was clinically inconspicuous. Blood cultures stayed negative. CRP was below threshold (<0.3 mg/l) at all times, while IL-6 remained high (48 h: 905 ng/l, d5: 723 ng/l, d9: 713 ng/l, d11: 868 ng/l). The parents were non-consanguineous caucasians, the mother was healthy with no signs of immunological disease.

Methods: Since delayed IL-6-degradation has been observed due to diaplacental transmission of maternal anti-IL-6-autoantibodies (anti-IL-6-AAB), this was the suspicion in our patient. To prove this hypothesis whole blood of the patient and her mother was stimulated in vitro with IL-6 in low (1 ng/ml) and higher concentrations (10–1000 ng/ml) and with IL-10 (10 ng/ml) as positive control. Transcription factor STAT3-phosphorylation was measured intracellularly by FACS analysis in monocytes and CD4+ T-cells. This stimulation was repeated using both sera with healthy control peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). Finally, an anti-IL-6 antigen-specific ELISA was performed using serum of both patient and mother.

Results: Upon stimulation with IL-6 in low concentrations, no STAT3-phosphorylation was detected in whole blood of the patient or her mother or in presence of either of their sera in control PBMCs. Some degree of STAT3-phosphorylation was detected upon stimulation with IL-6 in higher concentrations. An anti-IL-6-IgG-AAB was detected in serum of both patient and mother by ELISA.

Discussion: Initial results showed functional blockade of IL-6-signaling. We postulated a maternal and diaplacental transmitted anti-IL-6-AAB blocking the binding of IL-6 to its receptor (IL-6R) or gp130, inhibiting both signal transduction and IL-6-degradation in vivo. In an antigen-specific ELISA this AAB was demonstrated to be of the IgG subtype. Clinical relevance of anti-IL-6-AABs is currently unclear. Case-reports describe an association with staphylococcal infections and even severe sepsis. In contrast, high titers of anti-IL-6-AABs have been claimed to exist in 0.1 % of healthy blood donors, albeit without reporting results of functional assays. Therapeutical blockade of IL-6 or IL-6R does not lead to severe infections in the majority of patients.

We do, however, see a risk of ABx treatment being prolonged unnecessarily in neonates with persisting high levels of IL-6, due to blocked degradation. In patients with clinical signs of infection and/or raised IL-6 and no detectable CRP, testing should be done for anti-IL-6-AAB. Testing for IL-8 and PCT may support the decision to discontinue ABx in these cases.

DGKJ-EPO 29

COPA-Syndrom: gute Krankheitskontrolle unter konsequenter B-Zell-Depletion (Case Report)

Carolin Herbst¹; Fabian Speth²

¹Universitätsmedizin Rostock, Kinder- und Jugendklinik, Kinder- und Jugendklinik, Rostock, Deutschland; ²Universitätsmedizin Rostock, Kinder- und Jugendklinik, Rheumatologie, Rostock, Deutschland

Hintergrund: Das COPA Syndrom ist eine 2015 entdeckte Immundysregulation autosomal dominanter Vererbung. Es kommt zu schwerwiegenden autoimmunologischen Krankheitsbildern variabler Ausprägung aus Polyarthrit, Nephritis und pulmonalen Manifestationen mit meist progredienter Lungenfibrose bis hin zu Lungentransplantation und teils tödlichen Verläufen mit Manifestation im Kindesalter. Wir beschreiben das Therapieregime und den Krankheitsverlauf einer Patientin und ihrer ebenfalls betroffenen Mutter. Patienteneinwilligungen lagen vor.

Fallvorstellung: Bei der heute 15-jährigen Patientin wurde im 5. Lebensjahr eine seropositive Polyarthrit mit kutaner Vaskulitis und Lungenfibrose diagnostiziert. Ihre Mutter erkrankte mit 32 Jahren an ähnlichen Symptomen. Die Großmutter mütterlicherseits verstarb vor dem 50. Lebensjahr an einer unklaren Erkrankung, welche als systemischer Lupus erythematodes mit Lungenfibrose diagnostiziert wurde. 2016 wurde bei Mutter und Tochter ein COPA Syndrom diagnostiziert. Die initiale Therapie der Tochter erfolgte mit Hochdosis-Kortikosteroiden und Azathioprin, ohne dass eine Remission erreicht wurde. Unter B-Zell Depletion mit Rituximab und anschließender Immunregulation mit dem CTLA-4-IgG Abatacept, zeigte sich nach kurzer Remission ein Rezidiv. 2017 wurde die Indikation zur präemptiven B-Zell Depletion bei der Tochter, später auch bei der Mutter gestellt. Zu diesem Zeitpunkt bestand bei beiden Patientinnen ein ähnliches Krankheitsbild mit klinisch und serologisch deutlicher Krankheitsaktivität, Autoantikörperbildung und erhöhten Entzündungswerten. Die Therapie wurde im Verlauf angeglichen und umfasste folgende Medikamente: Prednisolon p.o., Azathioprin, Mycophenolat, Leflunomid und Dapson. Als B-Zell Depletion erhält die Tochter Rituximab, die Mutter Ofatumumab. Die Supportivtherapie beinhaltet Cotrimoxazol und subkutaner Immunglobulinsubstitution. Es zeigt sich ein sehr gutes Ansprechen der Patientinnen: serologisch Normalisierung der Entzündungswerte, deutlich rückläufige Autoantikörper, klinische Remission der Polyarthrit und Vaskulitis. Zudem kam es zu erstmalig gutem Ansprechen der initial rasant progredienten pulmonalen Symptome. Aktuelle Verlaufskontrolle: wird nachgereicht.

Schlussfolgerung: Das COPA Syndrom ist eine seltene Erkrankung mit Verläufen ähnlich einer Autoinflammation oder einer Overlap-Erkrankung aus Polyarthrit und ANCA-assoziiierter Vaskulitis mit Autoantikörperbildung. Schwerwiegende Verläufe machen eine Immunsuppression nötig. Bei unserer Patientin und ihrer Mutter konnte unter Therapie eine deutliche klinische Besserung erzielt werden und der entzündliche Anteil der pulmonalen Problematik gestoppt werden. Verlaufskontrollen müssen zeigen, ob der kleinzystische Umbau der Lunge sistiert oder ggf. weitere Therapieoptionen notwendig werden. Um den genauen Krankheitsmechanismus zu verstehen und Therapieoptionen zu evaluieren sind weitere Falluntersuchungen notwendig.

DGKJ-EPO 30

Changes in early life exposure to antibiotics: A comparison of birth cohorts based on German claims data

Oliver Scholle¹; Susann Grill²; Ulrike Haug¹

¹Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie–BIPS, Klinische Epidemiologie, Bremen, Germany; ²Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie–BIPS, Biometry and Data Management, Bremen, Germany

Background: Antibiotic exposure in early life has been associated with an increased risk of chronic conditions such as childhood obesity as well as with negative effects on the gut microbiota. To avoid inappropriate antibiotic prescribing, antimicrobial stewardship programs have been imple-

mented. However, detailed information on potential changes, e. g., regarding first antibiotic use in life, is lacking.

Objective: To describe the time span between birth and first antibiotic prescription as well as the type of the first prescribed antibiotic agent in different birth cohorts in Germany (2004–2015).

Methods: Using the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD), covering ~17 % of the German population, we identified children born between 2004 and 2015. Each newborn was followed until 2016 or end of enrolment in the database. Prescriptions of systemic antibiotics were identified based on outpatient drug dispensations. We estimated Kaplan–Meier curves to determine time to first antibiotic prescription in life and assessed the type of the first prescribed antibiotic agent.

Results: Among ~1.5 million newborns included overall, 55 % received an antibiotic prescription before the age of two years. Children in more recent birth cohorts received the first antibiotic prescription later than those in less recent birth cohorts: The median age at first antibiotic prescription was 18 months for children born in 2004 and 24 months for those born in 2014. Across all birth cohorts, amoxicillin and the broad-spectrum antibiotic cefaclor were the most frequently prescribed first-in-life antibiotics, and their proportions rose between 2004 and 2014 (amoxicillin: from 31 to 37 %; cefaclor: from 20 to 29 %). An increasing proportion was also observed for the broad-spectrum antibiotic cefuroxime (2 % in 2004 and 6 % in 2014), whereas it decreased for the narrow-spectrum antibiotics erythromycin (13 % in 2004 and 6 % in 2014) and phenoxymethylpenicillin (7 % in 2004 and 4 % in 2014).

Conclusions: Our study showed that the age at first antibiotic prescription has increased over the years, but the proportion of broad-spectrum antibiotics prescribed as first-in-life antibiotic agents continues to be at a high and further increasing level. The appropriateness of this prescribing behavior requires further monitoring to ensure rational antibiotic prescribing in early life.

DGKJ-EPO 31

Bauchschmerzen und Kollaps – Seltene, lebensbedrohliche Ursache

Fabian Kaßberger¹; Christiane Roennbeck²; Manfred König³; Hartwig Sauter⁴; Reinhold Knorr²

¹ALB FILS KLINIKEN, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Göppingen, Deutschland; ²Klinikum Ludwigsburg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ludwigsburg, Deutschland; ³Klinikum Ludwigsburg, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Ludwigsburg, Deutschland; ⁴Klinikum Ludwigsburg, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Sektion Kinderchirurgie, Ludwigsburg, Deutschland

Hintergrund: Spontane Milzrupturen im Kindes- und Jugendalter sind extrem selten. Es sind nur ca. 30 pädiatrische Fälle beschrieben. Als Risikofaktoren wurden u. a. Infektionen (z. B. EBV) und maligne Erkrankungen beschrieben.

Fallbericht: 14-jährige Patientin mit plötzlich einsetzenden Bauchschmerzen und darauffolgendem Kollaps. Vor einer Woche fieberhafter Infekt ohne Fokus. Keine Vorerkrankungen, kein Trauma.

Bei Aufnahme reduzierter Allgemeinzustand, arterielle Hypotonie (RR 80/40 mmHg) und Tachykardie. Starker Druckschmerz mit Abwehrspannung im rechten Unterbauch, übrige internistische Untersuchung unauffällig.

Sonographisch große Menge freier Flüssigkeit sowie Ovarialzyste rechts. Die parenchymatösen Organe wurden bis auf eine Splenomegalie zunächst als unauffällig beschrieben.

Im Labor Leukozytose (17.000/µl mit 12 % atypischen Lymphozyten), Hb 11,2 g/dl, CRP negativ. Ferner Transaminasenerhöhung (GOT 132 U/l, GPT 58 U/l), restliche Werte unauffällig.

Bei V.a. Ovarialtorsion sofortige Laparoskopie. Intraoperativ Appendix und nicht stielgedrehte Ovarialzyste. Vielmehr konnte eine langstreckige Milzruptur mit aktiver Blutung als Beschwerdeursache identifiziert werden. Daraufhin Laparotomie und Splenektomie. Ein organerhaltendes Vorgehen war nicht möglich.

Postoperativ Überwachung auf der Intensivstation, zwischenzeitlich Hb-Abfall auf 6 g/dl, zweimalige Transfusion, weiterer Verlauf unkompliziert. Antibiotische Dauerprophylaxe und Komplettierung Impfschutz gemäß Asplenie-Empfehlungen des RKI.

Als Ursache der spontanen Milzruptur stellte sich retrospektiv eine vorausgehende, oligosymptomatische EBV-Infektion mit massiver Splenomegalie heraus: Zurückliegender fieberhafter Infekt ohne Fokus, Milzgröße 18 × 9 × 7 cm, Transaminasenerhöhung, positive EBV-Serologie sowie histologisch im Milzparenchym Hinweise auf eine frische EBV-Infektion.

Diskussion: Diagnostische „Pitfalls“ in diesem Fall: 1) Seltenheit einer spontanen Milzruptur: Keine „gängige“ Differenzialdiagnose akuter Bauchschmerzen, wenn ein Trauma verneint wird. 2) Die zurückliegende EBV-Infektion war weder aus Anamnese noch aus Aufnahmebefund ersichtlich. 3) Druckschmerz im rechten Unterbauch und Nachweis einer Ovarialzyste ließen eine andere Ursache vermuten 4) Die sonographischen Veränderungen der Milz waren diskret und wurden zunächst übersehen.

Fazit: 1. Eine Milzruptur ist eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Ursache eines akuten Abdomens im Kindes- und Jugendalter. Sie sollte auch bei negativer Trauma-Anamnese und negativer EBV-Anamnese differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

2. Die sonographischen Veränderungen an der Milz sind gelegentlich nur diskret ausgeprägt und können leicht übersehen werden. Daher sollte bei Nachweis von freier Flüssigkeit unklarer Ursache und Kreislaufinstabilität zügig eine erweiterte Bildgebung (z. B. CT) und/oder eine diagnostische Laparoskopie erfolgen.

DGKJ-EPO 32

Klinische Effektivität von Multiplex-PCR-Panel-Diagnostik bei Meningitis in der Pädiatrie: Eine retrospektive bizenstrische Kohortenstudie mit 213 Patienten

Sigrid Disse¹; Fritz Schneble²; Andreas Fiedler³; Alexander von Meyer⁴

¹Kinderklinik Weiden, Oberärztin für Allgemeinpädiatrie und Neonatologie, Weiden, Deutschland; ²Kliniken Nordoberpfalz AG, Kinderklinik, Weiden, Deutschland; ³Klinik St. Marien Amberg, Kinderklinik, Amberg, Deutschland; ⁴Kliniken Nordoberpfalz AG, Institut für Labormedizin, Weiden, Deutschland

Hintergrund: Bei V.a. Meningitis/Enzephalitis kann eine frühzeitige Identifikation verursachender Pathogene für das Überleben und Vermeidung von Folgeschäden entscheidend sein. Andererseits können kalkuliert verabreichte Breitbandantibiotika Resistenzen begünstigen. Die Sensitivität von Liquor- und Blutkultur bei der Erregeridentifikation ist jedoch gering und Ergebnisse liegen frühestens nach 2–3 Tagen vor. Ein 2015 erstzugelassener Schnelltest (Multiplex PCR Panel, MPP) ermöglicht die Identifikation von 14 versch. Erregern aus einer Liquorprobe in < 2 h.

Fragestellungen: Führt die zusätzlich zur konventionellen Liquorkultur erfolgende Verwendung eines MPP bei V.a. entzündliche ZNS Erkrankung zu i.) Reduktion des Antibiotikaverbrauchs, ii.) Verkürzung der stationären Behandlungsdauer, iii.) Verbesserung der Behandlungsergebnisse?

Methoden: Bizenstrische, retrospektive Kohortenstudie mit Einschluss von Patienten < 18 J. und klinisch vermuteter entzündlicher ZNS-Erkrankung. Studienzentren: Zwei in Ausstattung, Größe, Einzugsgebiet vergleichbare, ca. 40 km entfernte Kinderkliniken (KK1, KK2), einziger Unterschied ist die MPP-Verfügbarkeit (KK1 ja, KK2 nein). Einschluss aller 2017 und 2018 stationären Patienten, bei denen eine Lumbalpunktion aufgrund des V.a. entzündliche ZNS Erkrankung erfolgte. Das MPP wird in KK1 bei schwerer Erkrankung, HSV-Exposition und Neonaten zusätzlich angewendet. Datenauswertung gemäß zuvor festgelegtem statist. Analyseplan.

Ergebnisse: Studienpopulation: 213 Patienten; 106 aus KK1, 107 aus KK2. Vergleichbares Alter: Median 7,4 J. in KK1, bzw. 6,1 J. in KK2. Keine signifikanten Unterschiede beider Subkohorten hinsichtlich Anteil von Neonaten, CrP bei Aufnahme und Behandlungsfrequenz auf der Intensivstation. Nachweis von 21 ZNS-Infektionen in KK1 (entspr. 19,8 %) bzw. 23 ZNS-Infektionen in KK2 (21,5 %; jew. ohne Neuroborreliose). 23 Direkt-nachweise pathogener Erreger; 11 in KK1 (7 viral, 4 bakteriell), 12 in KK2 (7 viral, 5 bakteriell). In KK1 9 von 11 Detektionen per MPP, d. h. in < 2 h (übrige zwei: 1 Keimnachweis simultan MPP/Kultur, 1 in MPP nicht enth.

Borrelliennachweis per single-PCR). Per MPP Nachweis 4 konventionell nicht nachweisbarer Erreger (2 HHV-6, 2 Humanes Parechovirus) mit Konsequenz rascher Deeskalation von Diagnostik u. Therapie. Nicht-signifikant geringerer Gesamtverbrauch an Antibiotika pro Patient in KK1 ggü. KK2 (KK1-Median 2,83 Tage, IQR 9,73 T.; KK2 3,33 T. IQR 8,00 T.; $p=0,793$). Bei vergleichbarer Zahl mit Aciclovir anbehandelter Patienten (KK1 $n=18$, KK2 $n=17$) Nachweis einer signifikant kürzeren Behandlungsdauer mit Aciclovir in KK1 (Median 1,3 T., IQR 2,0 T.) ggü. KK2 (Median 2,7 T., IQR 1,3 T., $p=0,0397$). Kein Unterschied bzgl. stationärer Aufenthaltsdauer und Folgeschäden.

Schlussfolgerung: In unserem Kollektiv konnte durch die zusätzliche Verwendung von MPP Liquordiagnostik bei vermuteter entzündlicher ZNS-Erkrankung ein signifikant geringerer Aciclovir-Verbrauch gezeigt werden.

DGKJ-EPO 33

Der seltene Notfall: eiskalte Füße

Franziska Ewert¹; Sandra Kocina¹; Sigrun Karsten¹; Jörg Steinmann²; Christoph Fusch¹

¹Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Klinikum Nürnberg, Klinik für Neugeborene, Kinder und Jugendliche, Nürnberg, Deutschland; ²Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Klinikum Nürnberg, Institut für Klinikhygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektiologie, Nürnberg, Deutschland

Hintergrund: Akute Ischämien der Akren sind im Kindesalter sehr selten. Sie erfordern rasches Handeln und sorgfältige Differenzialdiagnosen, um bleibende Schäden zu vermeiden.

Fallbericht: Anamnese: Ende März 2020 stellte sich ein 13-jähr. türkisches Mädchen mit Rötung, Schwellung und livider Verfärbung der Zehen beider Füße in der Notaufnahme vor. Trauma, sportliche Überlastung, Kälteexposition und Tragen enger Schuhe wurden verneint. Es bestanden keine Arthralgien, B-Symptome oder verminderte Belastbarkeit. Seit 2 Wochen fiel eine intermittierende Rötung der Wangen und des Dekolletés auf. Seit 2 d zunehmende Symptomatik der Füße. Keine Vorerkrankungen oder Medikamenteneinnahme. Familienanamnese leer.

Klinik: Guter Allgemeinzustand, beide Füße eiskalt. Alle Zehen beider Füße geschwollen, teils gerötet/weiß-blass/livide verfärbt, Motorik eingeschränkt. Dorsal drei dunkel verfärbte, 2–3 mm messende Stellen. Rekap um 6 sec, Sensibilität intakt, Berührungsschmerz. Alle peripheren Pulse tastbar. Übriger pädiatrischer Befund unauffällig.

Diagnostik: Differenzialdiagnostisch dachten wir an arteriellen Verschluss, Raynaud-Syndrom, Vaskulitis oder familiäres Mittelmeerfieber (FMF). Ein arterieller Verschluss konnte dopplersonographisch ausgeschlossen werden. Hinweise auf eine Vaskulitis gab es laborchemisch und sonographisch (Abdomen, Echo) nicht. Kein Anhalt für ein Antiphospholipidsyndrom bei unauffälliger Blutgerinnung, Thrombozytenzahl und unauffälligen Autoantikörpern. Bei unauffälligem Serumamyloid-A und fehlenden Hinweisen auf ein FMF wurde auf eine genetische Untersuchung verzichtet. Seit Ausbruch der COVID-19-Pandemie wurden in Italien gehäuft akute Ischämien der Akren bei Kindern beobachtet [1]. Die erste COVID-19-Serologie unserer Patientin und die Kontrolle nach 3 Wochen waren Ig-M und Ig-G negativ. Ebenso zeigten sich weitere Serologien IgM-negativ. Aktuell gehen wir von einer Typ-1-Interferonopathie, dem Chilblain-Lupus erythematodes aus. Die Genetik steht noch aus. Die Diagnosekriterien der Mayo Clinic (Schwellung > 24 h, Erythem der Füße/Zehen, Beginn Ende März) treffen bei unserem Fall zu [2].

Therapie: Es erfolgte eine Therapie mit Amlodipin, Prednisolon und Ibuprofen. Nach wenigen Stunden besserte sich der Lokalbefund deutlich, nach 3 Wochen persistieren einige narbige Veränderungen im Bereich der Ulzerationen bei voller Motorik und Sensibilität.

Schlussfolgerungen: Dieser Fall zeigt, dass eine sorgfältige Abklärung wichtig ist, um die richtige Therapie einleiten und bleibende Schäden vermeiden zu können. Die Typ-1-Interferonopathie ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit chronischer Aktivierung von Typ-1-Interferonen, was zu systemischer Autoinflammation und -immunität führt. Dazu gehört u. a. Chilblain-Lupus [3]. Studien konnten positive Effekte durch

Nifedipin und Pentoxifyllin zeigen [4]. Aktuelle Studien testen den Einsatz der JAK-Inhibitoren Tofacitinib, Ruxolitinib, die im Signalweg der Typ-1-IFN-Immunantwort eingreifen.

Literatur

1. Mazzotta F, 2020
2. Cappel JA, 2014
3. Fiehn C, 2017
4. Nyssen A, 2020

DGKJ-EPO 34

Alltägliche Virusinfektion mit gravierenden Folgen – Ein Fallbericht über eine Influenza-Enzephalopathie

Daria Sumbadze¹; Klaus Goldhahn²; Arpad von Moers²; Axel Panzer²

¹DRK Kliniken Berlin Westend, Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland; ²DRK Kliniken Berlin Westend, Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland

Einführung: Eine Infektion mit Influenzaviren ist eine der häufigsten viralen Erkrankungen bei Kindern in der Wintersaison. Meist ist die Symptomatik auf Fieber und Husten begrenzt, selten kommt es zu Komplikationen wie Pneumonien und Myositiden (1). Neurologische Komplikationen zeigen sich zumeist als febrile Anfälle aber auch als akute Enzephalitis. Enzephalopathien treten in sehr seltenen Fällen auf (2). Insbesondere während der pandemischen Grippe 2009 durch Influenza H1N1 gab es jedoch auch gehäuft Berichte von schweren neurologischen Manifestationen (3).

Methode: Wir berichten über ein zuvor altersentsprechend entwickeltes dreijähriges Mädchen mit einer schweren Enzephalitis nach nachgewiesener Influenza-A-Infektion.

Es erfolgte die Verlegung in unsere Klinik nach 7 Tagen Fieber und zunehmender Somnolenz, Episoden schrillen Schreiens sowie Anarthrie und Dysphagie. Bei dortiger Aufnahme zeigte sich ein positiver Influenza-A-Test.

Ergebnisse: Liquoranalytisch zeigten sich im Status initial 39 Zellen mit nur minimal erhöhten Glucose- und Lactatwerten und normwertigem Protein, im ZNS-Panel kein Nachweis eines Erregers. In der wiederholten Lumbalpunktion nach 3 Tagen zeigte sich ein Normalbefund. Elektroenzephalographisch zeigte sich eine schwere Enzephalopathie.

Im cMRT stellte sich ein Hirnödem mit Diffusionsrestriktion im zerebellären Marklager dar. In Zusammenschau beider Befunde diskutieren wir eine autoimmunvermittelte Demyelinisierung (ADEM), differenzialdiagnostisch musste eine zytotoxische Genese sowie eine Enzephalitis durch Influenzaviren in Betracht gezogen werden. Im Liquor konnten keine ADEM-assoziierten Antikörper und keine Influenza-RNA nachgewiesen werden. Bildmorphologisch und elektroenzephalographisch zeigte sich bereits ab dem 6. Behandlungstag ein deutlicher Rückbildungstrend bei jedoch klinisch sehr zögerlichem Verlauf: Bei Entlassung in die Rehabilitationsklinik nach 16 Tagen waren Schlucken und Fixieren wieder möglich, jedoch zeigte sich weiterhin eine Anarthrie.

Diskussion: Insgesamt erhärtete sich der Verdacht einer Influenza-Enzephalopathie.

Autoimmunreaktionen auf der Grundlage von gegen Influenza gerichteten Antikörpern gegen Zellen in den Basalganglien sind in der Literatur beschrieben (4).

Neurologische Auswirkungen dieser Erkrankung zeigen kein einheitliches Bild und erschweren somit die Diagnosestellung (5). Mögliche therapeutische Ansätze (Oseltamivir, Glukokortikoide, Immunglobuline) sollten diskutiert werden.

Literatur

1. Buda et al. 2008
2. Amin, Reshma et al. 2008
3. Khandaker G et al. 2012
4. Dale R. et al. 2004
5. Anu Goenka et al. 2014

DGKJ-EPO 35

Covid-19, Metapneumovirus oder Bakterien? Diagnostische Fallstricke einer neuen Krankheit

Payman Barikbin¹; Alexander Rütger²; Karen Bindeballe²; Catrin Ihlenburg³; Regine Lange⁴; Hermann Girschick⁵

¹Vivantes – Klinikum im Friedrichshain, Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland; ²Vivantes – Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland; ³Vivantes-Klinikum Berlin Friedrichshain, Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland; ⁴Vivantes – Klinikum im Friedrichshain, Institut für diagnostische Radiologie und interventionelle Therapie, Berlin, Deutschland; ⁵Vivantes Klinikum im Friedrichshain Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Infektionen mit dem pandemischen Sars-CoV-2 verlaufen bei Kindern nicht selten asymptomatisch, jedoch nehmen Berichte über schwere Verlaufsformen bei pädiatrischen Patienten zu. Aktuelle Publikationen zeigen zudem einen substanziellen Anteil von Koinfektionen mit mehreren Erregern zusätzlich zu Sars-CoV-2.

Fallbericht: Ein 10 Monate alter Säugling wurde wegen Schnupfen, Husten und Fieber ambulant vorgestellt. Anamnestisch erwähnenswert waren eine kürzlich aufgetretene fieberhafte Erkrankung beider Eltern und des älteren Geschwisters sowie eine Armenien-Reise wenige Wochen zuvor. Die Sars-CoV-2-PCR aus dem Rachenabstrich ergab ein schwach positives Ergebnis, daher erfolgten die Meldung ans Gesundheitsamt und die häusliche Quarantänisierung der ganzen Familie unter V.a. Covid-10. Drei Tage später berichteten die Eltern über schlechte Trinkleistung und anstoßende Atmung. Im Röntgen Thorax zeigte sich das Bild einer Lobärpneumonie mit Transparenzminderung im rechten Ober- und Mittelfeld ohne sonographischen Nachweis eines Pleuraergusses. Daher erfolgte die stationäre Aufnahme unter strengen Isolationskautele. Die laborchemisch deutlich erhöhten Entzündungszeichen (CRP 404 mg/l) waren mit Covid-19 und bakterieller Superinfektion vereinbar. Daher erfolgte die antiinfektive Therapie mit Imipenem und Vancomycin i. v. über 10 d und die ambulante Fortsetzung mit Amoxicillin/Clavulansäure. Bei hierunter persistierendem Fieber wurde eine niedrig dosierte Kortikoidtherapie begonnen, welche zu einer anhaltenden Entfieberung führte. Bei der Kontrolle 5 d nach Entlassung zeigte sich im Thorax-CT das Bild einer karnifizierenden Pneumonie des Mittel- und Unterlappens mit Kontakt zu einer abgekapselten, luftgefüllten Pleuraempyemhöhle über eine Fistel und eine Konsolidierung im rechten Oberlappen. Aufgrund des guten Allgemeinzustands und der respiratorischen Stabilität entschieden wir uns für ein konservatives Vorgehen bei Fortsetzung der Therapie mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol unter engmaschiger Beobachtung.

Nach dem initial schwach positiven Nachweis von Sars-CoV-2-RNA blieben 5 erneute PCR-Untersuchungen aus Rachensekret und Stuhl sowie die Virus-Serologie (Sars-CoV-2-IgG/IgA) negativ, so dass retrospektiv von einem falsch positiven ersten Testergebnis auszugehen ist.

Diskussion/Schlussfolgerung: Die zur zum Nachweis einer Sars-CoV-2-Infektion herangezogenen Methoden weisen ein substanzielles Risiko falsch positiver Ergebnisse auf. Die große Variabilität der klinischen Verläufe und die begrenzten Erfahrungen mit der Krankheit erschweren die Diagnostik zusätzlich. Aufgrund der weitreichenden Konsequenzen in Bezug auf Ressourcenverbrauch, Exposition gegenüber tatsächlich Erkrankten, fraglich erworbenen Immunität und auf andere Familienmitglieder sollte stets auch an die Möglichkeit eines falsch positiven Befundes gedacht werden.

Intensivmedizin/Neonatologie

DGKJ-EPO 36

Detektion volatiler organischer Substanzen mittels Multikapillarsäulen-gekoppelter Ionenmobilitätsspektrometrie: Potenzial zur nichtinvasiven Diagnostik in der Neonatologie

Michelle Bous¹; Sybille Goedicke-Fritz¹; Regine Stutz¹; Elisabeth Kaiser¹; Anika Wulff²; Jörg Ingo Baumbach²; Michael Zemlin¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg, Deutschland; ²B. Braun Melsungen AG, Center of Competence Breath Analysis, Dortmund, Deutschland

Hintergrund: Blutentnahmen bedeuten für Frühgeborene Stress, können Anämien auslösen und negative Auswirkungen auf die Kurz- und Langzeitentwicklung haben. Eine nicht-invasive Diagnostik bei Frühgeborenen ist daher wünschenswert. Wir wollen prüfen, ob flüchtige volatile Substanzen (volatile organic compounds, VOC), die im Körper bei physiologischen und pathophysiologischen Prozessen entstehen und über Haut, Urin, Stuhl bzw. Ausatemluft an die Umwelt abgegeben werden, als diagnostische Biomarker geeignet sind. Ziel ist es, eine nicht-invasive Methode zur VOC-Analyse von Windelininhalt zu entwickeln. Hierbei sind verschiedene Einflussfaktoren zu berücksichtigen.

Material und Methode: Es wurden VOC-Profile von 133 Stuhl- und Urinproben von insgesamt 12 Frühgeborenen sowie von 35 Pflegemittel- und Medikamentenproben mittels Multikapillarsäulen-gekoppelter Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC/IMS) untersucht. Frühgeborene, die auf den neonatologischen Stationen des Universitätsklinikums Homburg betreut wurden und ein Geburtsgewicht <2000 g bzw. ein Gestationsalter <32 Wochen hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Die statistische Auswertung der Daten wurde unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Ergebnisse: Wir konnten zeigen, dass sich mit Hilfe des MCC/IMS Windeln von Frühgeborenen anhand der enthaltenen Ausscheidungen (Stuhl, Urin oder beides) über VOC in einem Signifikanzlevel von $p < 0,05$ klassifizieren lassen. Es zeigte sich, dass die Dauer der Lagerung der Windel, aber auch Pflegemittel und die verabreichten Medikamente das VOC-Profil beeinflussen.

Diskussion: Wir haben eine Umgebungsluft-unabhängige Methode zur Messung von VOC an Bioproben in Windeln Frühgeborener mittels Multikapillarsäulen-gekoppelter Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC/IMS) entwickelt. Die Ergebnisse stellen einen innovativen Ansatz zur nicht-invasiven Diagnostik in der Neonatologie dar. Durch Messung potentieller Einflussfaktoren wie Pflegemittel und Einwegmaterialien (Windeln) können die Signale der Bioproben korrekt zugeordnet werden. Von großer klinischer Bedeutung könnte die Anwendung der VOC-Analyse in der Diagnostik verschiedener Krankheitsentitäten, wie z.B. Infektionen sein. Die Methode birgt großes Potenzial und wird daher bei der Diagnostik weiterer Krankheitsbilder erprobt.

Schlussfolgerungen: Profile volatiler organischer Substanzen (VOC) können zuverlässig und Umgebungsluft-unabhängig an den Ausscheidungen von Frühgeborenen erhoben werden und könnten sich zur Suche nach Biomarkern in der Neonatologie eignen.

DGKJ-EPO 37

Non-immune hydrops fetalis due to sacrococcygeal teratoma (Altman type IV), persistent urogenital sinus and mirror syndrome

Simon Zeller¹; Mascha Schönfeld²; Susanne Tippmann³; Anja Fruth⁴; Christian Hoffmann⁵; Oliver J. Muensterer¹; Eva Mildenberger²; Catharina Whybra-Trümpler²

¹Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Mainz, Germany; ²Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Neonatologie, Mainz, Germany; ³Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Mainz, Germany; ⁴Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Mainz, Germany; ⁵Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Radiologie, Sektion Kinderradiologie, Mainz, Germany

Background: Sacrococcygeal teratoma is the most common solid tumour in the neonatal period. Incidence is 1:30.000–170.000 live births with predominantly male patients. In one-third of the cases there is an association with urogenital anomalies like persistent urogenital sinus (UGS) or others like hip dysplasia [1]. Non-immunological hydrops fetalis (NIHF) is a possible comorbidity factor.

Case report: This female premature was delivered via cesarean at 31 + 6 weeks of gestational age due to rapidly developing NIHF and anhydramnion with no consanguinity in the family history. The mother showed dyspnoea and signs of lung edema as symptoms of mirror syndrome. In former prenatal screenings of the female fetus, there had been the suspicion of a sacrococcygeal tumor mass, which was later confirmed by fetal MRI. Ascites puncture was implemented immediately before cesarean section. After intubation and stabilization with fluid, ascites was drained, and packed red blood cells were transfused. On NICU, physical examination revealed systolic heart murmur, edematous genitalia and a palpable resistance in left lower abdomen. Bilateral renomegaly and hydronephrosis were detected on ultrasound as well as the previously known sacrococcygeal tumour mass. The infant was mechanically ventilated until day of life (DOL) 4. Ascites drainage was removed on DOL 8. On DOL 12 the patient presented a distended abdomen, plain abdominal x-ray showed pneumoperitoneum and the urinary catheter produced meconium, thus an urgent explorative laparotomy was conducted. Intraoperatively, erosion of the urinary catheter into the rectum was found. The extirpation of the mass required an additional perineal approach and the teratoma including the coccyx were resected. Closure of the rectum with a short Hartmann pouch and an end-colostomy were necessary. The eroded UGS was closed and a suprapubic urinary catheter was placed through the umbilicus. Pathology confirmed teratoma. A voiding-cystourethrogram showed UGS with a long common channel. The infant was discharged on DOL 55. Final reconstructive surgery of the intestine and the UGS was postponed until 1 and 2 years of age.

Conclusion: This case shows the functional relation of multiple disease entities of child and mother. NIHF in sacrococcygeal teratoma is usually due to high output failure. Apparently in this patient, fetal ascites evolved to the obstructive component of the tumor mass and contributed to NIHF development. Although, premature delivery is not of proven benefit in cases of NIHF, we chose an early delivery due to severe symptoms in both, child and mother. So far, the combination of Altman type IV sacrococcygeal teratoma with persistent urogenital sinus, associated NIHF and combined mirror syndrome has not been mentioned in current literature.

References

1. Shalaby MS, O'Toole S, Driver C, Bradnock T, Lam J, Carachi R. Urogenital anomalies in girls with sacrococcygeal teratoma: a commonly missed association. *J Pediatr Surg.* 2012;47(2):371–374. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.11.038>

DGKJ-EPO 39

Telemedizin verbessert die Erstversorgung von Neugeborenen in Kliniken ohne Kinderarzt

Welfhard Schneider¹; Karl Schunck²; Lisa Schröder²

¹Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Neonatologie, Berlin, Deutschland;

²Vivantes Klinikum im Friedrichshain Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie, Berlin, Deutschland

Methode: Analyse des Outcomes von Neugeborenen Reanimationen nach Einführung von Videobegleitung durch Assistenz- und Fachärzte der Neonatologie, sowie des Stress Levels der Beteiligten durch semistrukturierte Befindlichkeits- und Belastungsfragebögen sowie Reanimationsprotokolle, retrospektive Analyse der Transportfrequenz mittels Auswertung der Transport und Videobegleitungsprotokolle.

Das Perinatal Zentrum im Friedrichshain betreut mehr als 6000 Geburten im Jahr an 3 Standorten. Notfalleinsätze bei komplizierter Erstversorgung oder Reanimationen sind der klinische Alltag. Oftmals war es schwierig, die aktuelle Situation des Neugeborenen und die Durchgeführten Interventionen gut einzuschätzen und telefonisch zu begleiten. Verantwortlich für die unmittelbare Erstversorgung der Neugeborenen sind in beiden externen Häusern Geburtshelfer*innen und Anästhesist*innen. Diese werden 4 × pro Jahr in Neugeborenenreanimation von den Kinderärzt*innen unserer Abteilung trainiert. Aufgrund von Kommunikationsproblemen kam es in der Vergangenheit immer wieder zu Fehleinschätzungen. Ein internes Notfallkommunikationstraining für alle Abteilungen verbesserte die Situation nur teilweise.

Unter der Annahme, dass eine Videobegleitung der Erstversorgung vor Ort eine Verbesserung der Einschätzung durch unsere Ärzt*innen im Perinatal Zentrum ermöglicht, sowie der Vorstellung, dass eine fachliche Begleitung der Notfallsituation das Outcome des Neugeborenen verbessert, installierten wir in beiden Standorten Videokameras mit Webbasierter Bild-Übertragung, sowie eine telefonische Freisprechanlage. Ebenfalls wurde ein Kommunikationsleitfaden für die telefonische Betreuung erarbeitet.

Fragestellung: 1. Wurden durch die Videobegleitung weniger Notfalltransporte notwendig?

2. Konnte das subjektive Sicherheitsgefühl verbessert und der Stresslevel der Kollegen in den zu versorgenden Geburtskliniken, verringert werden?

3. Konnte durch die Begleitung eine nachvollziehbare Verbesserung der Erstversorgung oder Reanimation nachgewiesen werden?

Ergebnisse: Befinden sich in der Auswertungsphase und liegen zum Kongress vor. Erste Erhebungen zeigen einen positiven Einfluss auf den Stress Level aller beteiligten sowie die Verringerung der Einsatzfrequenzen

Zusammenfassung: Begleitung einer komplizierten Erstversorgung durch Assistenz- und Fachärzte mittels Live-Video und Audio in Geburtskliniken ohne kinderärztliche Präsenz scheint einen positiveren Einfluss auf die Arbeitsbedingungen, Transportfrequenz und die Einhaltung der ERC-Richtlinien zu haben.

Literatur

1. Ecker H1, Lindacher F, Adams N, Hamacher S, Wingen S, Schier R, Böttiger BW, Wetsch WA. Video-assisted cardiopulmonary resuscitation via smartphone improves quality of resuscitation: A randomised controlled simulation trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2020 Apr

DGKJ-EPO 40

Methylenblau im vasoplegen Schock: ein vergessenes Medikament?

Alexandra Kiess¹; Christin Siegel²; Manuela Siekmeyer²

¹Herzzentrum Leipzig GmbH, Klinik für Kinderkardiologie, Leipzig, Deutschland; ²Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Intensivmedizin, Leipzig, Deutschland

Fallbericht: Wir übernahmen ein einjähriges, aufgrund einer onkologischen Grunderkrankung immunsupprimiertes Mädchen in deutlich reduziertem Allgemeinzustand mit drohendem respiratorischem Versagen auf unsere Intensivstation. Die Patientin befand sich zum Aufnahmezeit-

punkt in einer absoluten Neutropenie und war bereits antibiotisch behandelt. Bei Verdacht auf eine Candida-Sepsis begannen wir zusätzlich eine antimykotische Therapie. Im Verlauf gelang der Nachweis von Candida in der Blutkultur mit ebenfalls positivem Candida-Antigen. Das Mädchen entwickelte ein Multiorganversagen mit notwendiger maschineller Beatmung sowie Hämodialyse. Im Rahmen des Wiederanstieges der Leukozyten entwickelte sich ein ausgeprägtes SIRS mit Vasoplegie, welches katecholaminresistent war. Daher entschieden wir uns für einen individuellen Therapieversuch mit Methyleneblau und Terlipressin. Zunächst wurde ein Methyleneblau-Bolus (5 mg/kg) verabreicht, nach 30 min lag weiterhin eine ausgeprägte Hypotonie vor, weshalb eine kontinuierliche Gabe von Terlipressin erfolgte. Innerhalb der nächsten Stunde stieg der arterielle Mitteldruck deutlich an und die Terlipressin- und Noradrenalinosen konnten über die nächsten Stunden deeskaliert werden. Wir führten diesen Effekt zumindest teilweise auf die Wirkung des Methyleneblaus zurück und begannen eine kontinuierliche Gabe von 0,45 mg/kg/h. Hierunter konnte nach 36 h die Gabe von Noradrenalin beendet und die von Terlipressin deutlich reduziert werden. Im weiteren Verlauf kam es nicht erneut zu einer Vasoplegie.

Literaturreview: Für den Einsatz von Methyleneblau in der Therapie des vasoplegen Schocks beim Kind liegt keine Evidenz vor. Die spärliche Datenlage besteht aus positiven Fallberichten aus mehreren Jahrzehnten von der Anwendung in der neonatalen Sepsis, im septischen Schock bei einem Kleinkind, sowie im vasoplegen Schock nach Nierentransplantation bei einer Jugendlichen bzw. nach Herztransplantation bei einem Kleinkind. Betrachtet man die Daten aus der Erwachsenenmedizin fällt auf, dass Methyleneblau in der S3-Leitlinie Sepsis von 2018 keine Erwähnung findet, wohingegen die IAG Sock der DIVI 2005 den probatorischen Einsatz von Methyleneblau im septischen, noradrenalinrefraktären Schock als gerechtfertigt sieht. Die S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten von 2018 schreibt, dass Methyleneblau ebenso wie andere Vasopressoren zu einem Anstieg des arteriellen Mitteldruckes führt, jedoch bestehe aufgrund der uneindeutigen Studienlage Unklarheit, ob sich die Ergebnisse bei Patienten durch den Einsatz von Methyleneblau verbessern.

Schlussfolgerung: Aus den vorliegenden Daten lässt sich keine allgemeingültige Handlungsempfehlung zur Gabe von Methyleneblau im katecholaminresistenten, vasoplegen Schock im Kindesalter ableiten. Die Erwägung einer additiven Gabe scheint aber bis zum Vorliegen weiterer Daten, v. a. aufgrund des bisher als gering beschriebenen Nebenwirkungsspektrums, gerechtfertigt.

Literatur

1. Effect of methylene blue on refractory neonatal hypotension. Driscoll W, Thurn S, Carion V, Steinhorn RH, Morin FC 3rd. *J Pediatr*. 1996 Dec;129(6):904–8.
2. A Novel Use of Methylene Blue in the Pediatric ICU. Rutledge C, Brown B, Benner

DGKJ-FV18

Hyperoxie erniedrigt, Gewebeschädigung erhöht die Expression des Leptinrezeptors im Gehirn neugeborener Ratten

Christian Peiser¹; Ursula Felderhoff-Müser²; Petra Koehne³; Michael Obladen⁴

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland;

²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde I/Perinatalzentrum, Essen, Deutschland; ³Kinderarztpraxis Berlin, Kinderarztpraxis Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neonatologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Das primär als Fettgewebshormon bekannte Leptin agiert auch als proinflammatorisches Zytokin, wobei seine Wirkungen durch Bindung an die lange Isoform des Leptinrezeptors (OB Rb), welcher unter anderem im Gehirn exprimiert wird, vermittelt werden. Zusätzlich zu seinen metabolischen und immunmodulierenden Funktionen fördert Leptin die Angiogenese, spielt eine Rolle bei der Gehirnentwicklung und ist an neuroprotektiven Effekten beteiligt.

Fragestellung: Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der OB-Rb-Expression in Relation zu neurodegenerativen Vorgängen im Gehirn neugeborener Ratten, verursacht durch Hyperoxie (ein häufiges Problem bei der Behandlung von Frühgeborenen mit respiratorischer Insuffizienz) oder durch Gewebeschädigung (wie im Falle einer intrazerebralen Blutung bei Frühgeborenen).

Material und Methoden: 6 d alte Wistar Rattenjunge wurden entweder 80 % Sauerstoff ausgesetzt oder mit Phorbol ester (500 µg intraperitoneal injiziert) behandelt. Nach einer Expositionszeit von 0, 2, 6, 12 und 24 h wurden die Tiere ($n=5$ in jeder Gruppe) getötet und die Cortices für molekulare Experimente auf RNA-Ebene (quantitative RT-PCR) sowie Protein-Ebene (Western Blot) mit jeweils OB-Rb-spezifischen Primern bzw. Antikörpern verarbeitet.

Ergebnisse: Nach Hyperoxie kam es zu einer signifikanten Erniedrigung der OB-Rb – Expression auf mRNA- und Protein-Ebene auf ca. 40 % des Wertes der Kontrolltiere. Im Fall der Behandlung mit Phorbol ester war eine signifikante Erhöhung der OB-Rb – Expression auf mRNA- und Protein-Ebene auf ca. 170 % des Wertes der Kontrolltiere zu verzeichnen. Diese Effekte hatten ihr Minimum bzw. Maximum nach 6–12 h auf transkriptionaler und nach 24 h auf translationaler Ebene.

Schlussfolgerung: Die Exposition von neugeborenen Ratten mit Hyperoxie führt zu einer statistisch signifikanten zeitabhängigen Erniedrigung, die Behandlung mit Phorbol ester zu einer statistisch signifikanten zeitabhängigen Erhöhung der OB-Rb – Expression in den Cortices der Tiere; diese Effekte sind sowohl auf transkriptionaler als auch auf translationaler Ebene evident. Eine mögliche Interpretation dieser Daten zeigt einen Benefit sowohl bei Hyperoxie durch eine Eindämmung der durch Leptin induzierten Angiogenese als auch bei einer Gewebeschädigung durch eine Verstärkung der durch Leptin vermittelten Neuroprotektion.

DGKJ-EPO 41

Zusammenhang zwischen Fallmenge und neonatalem Outcome bei unselektierten oder Niedrigrisikogeburtskohorten – Ein systematisches Review

Felix Walther¹; Denise Bianca Küster²; Anja Bieber³; Jürgen Malzahn⁴; Jochen Schmitt⁵

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Zentralbereich für Qualitäts- und Medizinisches Risikomanagement//Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Dresden, Deutschland; ²Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden, Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV), Dresden, Deutschland; ³Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät Halle, Deutschland; ⁴AOK-Bundesverband, Berlin, Deutschland; ⁵Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden, Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Bei der Versorgung von Neugeborenen reicht das Spektrum von einer „natürlichen“ und von Hebammen begleiteten Geburt bis hin zur Maximalversorgung extrem unreifer oder schwerkranker Kinder unter Einbezug entsprechender personeller und technischer Ressourcen. Die Primärstudienlage bei Hochrisikogeburten (u. a. Geburtsgewicht <1500 g) deutet auf einen Zusammenhang zwischen neonatalem Outcome und Fallmenge bzw. Zentralisierungsgrad hin. Mit der dazugehörigen Mindestmenge hat der Gesetzgeber der Studiensituation Rechnung getragen und die Versorgung von Geburten mit Geburtsgewicht <1250 g an eine definierte Menge von 14 Fällen gebunden. Vor diesem Hintergrund wird ebenfalls über das Verhältnis zwischen Fallmenge und Outcome bei Reifgeborenen/Niedrig-Risiko-Geburten diskutiert.

Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang zwischen der Fallmenge einer Geburtsklinik (primäre Exposition) und Behandlungsqualität, definiert als kindliche und/oder mütterliche Sterblichkeit (primäres Outcome) bei explizit reifgeborenen Niedrigrisikogeburten sowie unselektierten Geburtskohorten?

Methode: Von März bis Mai 2018 (Update Mai 2020 geplant) führten die Autoren ein systematisches Review durch. Nach der Registrierung bei

PROSPERO erfolgte die systematische Suche in den Datenbanken Medline und Embase. Eingeschlossen wurden Studien, die mindestens maternale oder kindliche Sterblichkeit im Zusammenhang mit der Fallmenge untersuchten. Sekundäre Outcomes waren u. a. Kaiserschnittraten, Geburtskomplikationen, Wiederaufnahmen und Entwicklungsverzögerungen. Um eine Vergleichbarkeit des Settings sowie der Zeiträume zu gewährleisten, wurden nur Studien aus Ländern herangezogen, deren Neonatalsterblichkeit <5/1000 Geburten liegt und mit einem Publikationsdatum zwischen 2000 und April 2018. Die PRISMA-Methodenstandards kamen bei der Durchführung des Reviews zur Anwendung.

Ergebnisse: Von 6464 Treffern wurden nach einem mehrstufigen Auswahlprozess 10 Studien/11 Publikationen zu obengenannter Fragestellung eingeschlossen. Die Untersuchungen wurden hauptsächlich in Westeuropa durchgeführt und basierten primär auf Geburtsregistern und deuten nach der qualitativen Analyse auf ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko vor allem in sehr kleinen und kleinen Geburtskliniken hin. Eine Meta-Analyse konnte aufgrund inhaltlicher Heterogenität bei der Bestimmung von Fallschwellen, Mortalitätsdefinitionen und Adjustierungen nicht durchgeführt werden. Ein Vergleich der heterogenen Studienergebnisse wurde dadurch sehr erschwert. Für kleine und insbesondere sehr kleine Häuser zeigten sich Hinweise auf ein höheres Sterblichkeitsrisiko, während die Zahl der Kaiserschnitte in sehr kleinen und kleinen Krankenhäusern niedriger ist. In 3 von 4 Studien lag eine erhöhte 7-Tages-Mortalität vor und 4 von 7 Studien zeigten Hinweise auf eine erhöhte 28-Tages-Mortalität in kleinen und sehr kleinen Kliniken.

Diskussion: Grundsätzlich gibt es für den Zusammenhang zwischen dem neonatalen Outcome Reifgeborener und der Fallzahl von Geburtskliniken deutlich weniger Studienevidenz als für die Frühgeborenen. Das Review zeigte, dass ein tendenziell höheres Sterblichkeitsrisiko in sehr kleinen und kleinen Geburtskliniken vorliegt. Zugleich war der übergeordnete Vergleich der Evidenz aufgrund unterschiedlicher Adjustierung sowie differentiellen Definitionen zu „großen“ und „kleinen“ Kliniken und den gewählten Referenzbereichen sehr erschwert. Aufgrund dieser Limitationen sowie der Nicht-Betrachtung struktureller und organisationsbezogener Charakteristika (Bsp. Verlegungsstrategie, Stadt-Land-Unterschiede) verhindern eine generalisierbare Bewertung eines mortalitätsrelevanten Zusammenhangs zwischen Fallmenge und Outcome bei Reifgeborenen.

Praktische Implikation: Trotz beträchtlicher Heterogenität und qualitativen Einschränkungen bei der Studienmethodik deutet die derzeitige Studienlage auf höhere Mortalitätsraten von Termingeborenen in kleinen und sehr kleinen Kliniken mit Geburtszahlen von <1000 pro Jahr. Um neben weiteren Studien eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Konzentration geburtshilflicher Versorgung zu erreichen, wäre die Gründung eines europäischen Geburtenregisters ein wichtiger Schritt, weil dadurch die erheblichen Unterschiede in den Endpunkten der Studien weniger ins Gewicht fallen würden und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse optimiert stattfinden kann.

Kardiologie

DGKJ-EPO 42

Zur Bedeutung von Schulsport und Sport- und Bewegungstherapie bei gesunden und chronisch kranken Kindern und Jugendlichen unter Berücksichtigung eigener Untersuchungen zum intensivierten Schulsport (BREGASS-Studie), bei AHF, Dm1 und Asthma bronchiale

Richard Eyer mann^{1,2}

¹Dr. Eyer mann, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland; ²Klinik Schönsicht Berchtesgaden, Rehabilitation für Kinder und Jugendliche, AHB, Kind-Mutter/Vater-Rehabilitation, München, Deutschland

Problemstellung: Schulsport wird gegenwärtig weder dem Anspruch gesunder noch chronisch kranker Kinder gerecht u. repräsentiert ein wesentliches, leider aber weitgehend ungenutztes Präventionsprogramm in der Erziehung zu einem gesunden Lebensstil (Bevölkerungsstrategie).

Methodik: Umfangreiche eigene Studien zum intensivierten Schulsport (BREGASS-Studie) u. zur Sporttherapie bei Kindern mit AHF, Dm1 u. Asthma bronchiale.

Ergebnis: Für chronisch kranke Kinder ist der Stellenwert von Sport noch viel höher als bei gesunden Kindern: Gesundheit wird vorwiegend nach Sporttauglichkeit, nach gleichwertiger physischer Leistungsfähigkeit gesunder Altersgenossen, bewertet u. weniger nach Krankheitssymptomen. Des Weiteren ist Sport in geeigneter Form, wie auch eigene Studien zu AHF, Dm1 u. Asthma bronchiale dokumentieren, wesentliche Säule im Therapieregime chronischer Krankheiten im Kindesalter. Körperliche Leistungsschwäche hat ihre Ursache oft in ungerechtfertigter Sportrestriktion, zumeist nicht in der Erkrankung selbst. Körperliches Training behebt sie. Sport(therapie)verbote sind einschneidendste Restriktionen. Ungerechtfertigt erhöhen sie die Betroffenheit chronisch kranker Kinder, beeinträchtigen sie deren motorische u. sozialintegrative Entwicklung, gefährden sie das zentripetale Versorgungskonzept u. Ziel „bedingter Gesundheit“. Aufgabe des Pädialters ist die sachkundige Beurteilung der individuellen Belastbarkeit u. Sporttauglichkeit, um unnötige Gefährdungen zu vermeiden (regelmäßige sportmedizinische Gesundheitsüberprüfung, (Spiro)-Ergometrie). Bei Sportfreistellungen sollten möglichst nur Teilfreistellungen ausgesprochen werden: „So viel Sport wie möglich, nur so viel Sportrestriktion wie notwendig!“ Die Entscheidung sollte immer individuell geprägt sein (personalisierte Medizin), Empfehlungstabellen sind nur Anhaltspunkt. Das ärztliche Attest sollte stets verständlich u. sportpädagogisch umsetzbar sein. Der Sportlehrer sollte v. a. im kindlichen Präventions- u. Rehabilitations-Sport, in allgemeiner (1. Hilfe) sowie spezieller krankheitsbezogener Hilfe geschult sein, wie z. B. bei belastungsinduzierter Bronchokonstriktion (Asthma) u. Hypoglykämie (Dm1), u. sollte Grundlagen der Hilfe bei Sportzwischenfällen mit chronisch kranken Kindern auch an Mitschüler weitergeben.

Konklusion: 1. Organisationsform u. Inhalte des Schulsportes müssen intensiviert u. gesundheitsorientiert werden – weg vom nur Leistungsgedanken.

2. Ausbildungs-Curricula der Sportwissenschaftler sollten mehr pädiatrische Sportmedizin u. Krankheitslehre beinhalten.

3. Pädiatrische Sportmedizin in Prävention u. Rehabilitation sollte als interdisziplinäre Pädiatrie u. als Rehabilitationsforschung chronisch kranker Kinder noch stärker in die Kinder- u. Jugendmedizin integriert werden. Es geht nicht nur darum chronisch kranke Kinder am Sport teilnehmen zu lassen sondern Bewegung u. Sport als wesentliches Behandlungsprinzip adäquat im Therapieregime gezielt einzusetzen.

DGKJ-EPO 43

Kardiovaskuläre Infektionen – Update

Richard Eyermann^{1,2}

¹Dr. Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland; ²Klinik Schönsicht Berchtesgaden, Rehabilitation für Kinder und Jugendliche, AHB, Kind-Mutter/Vater-Rehabilitation, München, Deutschland

Problem: Kardiovaskuläre Infektionen sind stets von hoher Praxisrelevanz u. mit signifikanter Morbidität u. Mortalität assoziiert.

Methodik: EbM-Literaturrecherche, Praxis-Fazit.

Ergebnisse: Neues zu Endokarditisrisikokonstellationen: Eine große retrospektive Studie in UK (NHS-Daten) lieferte erstmals einen validen Risikovergleich u. somit wichtige Aspekte, die in zukünftigen Endokarditisprophylaxe-Empfehlungen Berücksichtigung finden dürften: Die Endokarditisinzidenz in UK lag bei 36 Fällen/1 Mio. Einwohner/Jahr, die Mortalität bei 17 %. Die Endokarditisinzidenz war am höchsten bei Patienten mit vorausgegangener Endokarditis (266× höher als Referenzgruppe) u. hoch nach erfolgtem Klappenersatz (70×) oder Klappenrekonstruktion (77×), bei AHF mit Shunt-/Konduitversorgung (86×). Für Subgruppen mit bisher unklarem Risiko fanden sich sehr differente Inzidenzen – sehr hoch für Patienten mit Kunstherz/linksventrikulärem Assist-Device (LVAD, 124×), signifikant geringer für Patienten mit implantiertem Schrittmacher/Kardioverter-Defibrillator (10×) u. für Herztransplantierte (6×).

Neues zu Enterococcus-faecalis-Endokarditis: Studien belegen bei Vorliegen eines oder mehrerer Risikofaktoren für Endokarditis (Herzklappenprothese, OR 3,9; ambulant erworbene Bakteriämie OR 3,4; >=3 pos. Blutkulturen OR 3,7; unklare Eintrittspforte OR 2,4; monomikrobielle Bakteriämie OR 2,7; Immunsuppression OR 2,8) sollte bei Patienten mit E. faecalis-Bakteriämie ein TEE durchgeführt werden. Bei Patienten mit ambulant erworbener E. faecalis-Endokarditis u. unklarer Eintrittspforte/Fokus sollte bei Erwachsenen eine Koloskopie erwogen werden (V. a. Assoziation bzw. 17-fach höhere Prävalenz für kolorektales Ca).

Neues zur oralen Therapie der Endokarditis: Trotz Landmark-Studie (POET) darf nun bei Endokarditispatienten keinesfalls die Therapie beliebig u. frühzeitig oralisiert werden! Vor allem bei Endokarditis bei Prothesenklappen u. durch Staphylokokken u. Enterokokken soll eine Oralisierung – bis Vorliegen weiterer Daten – nur in Einzelfällen u. unter engmaschiger Kontrolle erfolgen.

Neues zu Infektionen Kunstherz/linksventrikuläre Assist-Devices: Infektionen stellen eine häufige, schwierig zu behandelnde u. wiederkehrende Komplikation bei LVAD-Patienten dar. Suffizientes chirurgisches Débridement u. eine intensiviertere Antibiotikatherapie (oftmals mit Biofilm-aktiven Substanzen) sind essentiell. Komplette oder fast komplette LVAD-Explantation ist Ultima Ratio. Nota bene: Kontrollierte LVAD-Infektion ist keine KI für eine HTX.

Fazit: Im klinischen Alltag sollte in den identifizierten Endokarditis-Hochrisikogruppen der Anfangsverdacht für eine Endokarditis entsprechend hoch sein u. eine suffiziente diagnostische Abklärung erfolgen.

Die POET-Studie rüttelt am Dogma der i. v. Therapie der Endokarditis. Bei Infektionen von Kunstherzen/LVAD enge Kooperation zwischen pädiatrisch/internistisch-infektiologischen Versorgern u. herzchirurgischen Transplantationszentren wichtig.

DGKJ-EPO 44

Zur klinischen Kontroverse um Ausweitung der medikamentösen Endokarditisprophylaxe (EP): Versorgungsforschung (EPIO-Study) zur Umsetzung und neueste klinische Daten zur Effizienz. Sollte unser Prophylaxeregime geändert werden?

Richard Eyermann^{1,2}

¹Dr. Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland; ²Klinik Schönsicht Berchtesgaden, Rehabilitation für Kinder und Jugendliche, AHB, Kind-Mutter/Vater-Rehabilitation, München, Deutschland

Problem: 2007 wesentliche Revision EP-Guidelines: EP nur noch bei erwartungsgemäß schwerem IE-Verlauf empfohlen (IIa, C). NICE/UK 3/2008 EP i. c. abgeschafft. Fragen: Auswirkung EP-Restriktion, EP-Umsetzung, Kontroverse um EP-Ausweitung?

Methodik: Eigene Versorgungsforschung bei Zahnärzten (Endocarditis Prophylaxis in Interventions in Oropharynx/EPIO-Study), EbM-Literaturrecherche, Praxis-Fazit.

Ergebnis: 384 Zahnärzte geprüft (240 m., 144 w., Alter 25–64 J., 23 Kliniker, 361 Praktiker, standardisierte Befragung): ØWissen um EP bei dentalen Eingriffen nur ca. 38,6 %, min. 18,75 % u. max. 82,82 %, ØUnwissen 61,4 %. Kliniker nicht besser als Niedergelassene. Kenntnisse v. a. in EP-Indikation, kaum in Praxisumsetzung bei Risikostratifizierung von Patienten. Kaum Wissen um leitliniengerechte Präparate u. Dosierungen bei Kindern u. Erwachsenen bei Hochrisiko, bei Penizillinallergie. Meist Vermischung EP u. Therapie dentaler Infektionen; EP auch nach KHK-Reperfusion (PCI).

Allg. Anamnese meist nur schriftlich erhoben.

Populationsstatistiken zu totaler EP-Restriktion in UK: Methodisch erfasst alle 1× Verschreibungen Amoxicillin 3 g/Clindamycin 600 mg u. Hospitalisierungen mit IE 1/2004–3/2013, total 19.804 Fälle. Verschreibungsdaten Antibiotika: vor NICE 3/2008: 10.900, nach NICE 6 Monate: 1307, h. s. Einsparung 88 %. Datenanalyse der IE-Inzidenz (Krankheitsausfälle) u. Todesfälle/10 Mio./Monate nach NICE: h. s. Anstieg der IE-Fälle/Monat über früheren Trend (0,11 Fälle/Mio./Monat, CI 0,05–0,16); 3/2013 extra beziffert 35 IE-Fälle/Monat. Inpatient-Mortality potenzieller, n. s. Anstieg mit Extraberechnung von 1,5 IE-Tode/Monat bzw. 18 IE/Tode/Jahr. Hoch- u. Niedrig-Risikopatienten gleich betroffen.

Diskussion: Aktuelle Daten Uni-HZ NRW (ESC) bestätigen eigene EPIO-Daten mangelnder EP-Umsetzung bei Zahnärzten.

Neue Daten aus UK suggerieren IE-Zunahme nach EP-Cancelung. EMAH-Studien UK u. ALKK-Register D zeigen keinen Anstieg der IE-Inzidenz u. Rückgang der IE-Morbidität u. -Mortalität!

NRAHF: von 24.380 registrierten Patienten 231 (1 %) bereits eine IE, 25 (11 %) verstorben. 1/3 Überlebender hatte komplexen AHF, 1/3 TOF, 20 % Aortenitium u. 10 % VSD. Verstorbene hatten am häufigsten (40 %) komplexen AHF oder TOF (32 %).

Epidemiolog. US-Daten: keine IE-Inzidenzzunahme, aber Erregershift zu Staph. aureus u. Enterokokken.

ESC-Leitlinie 2015 zur IE: Restriktive EP-Empfehlungen bestätigt.

NRAHF (D, UK): EP-Erinnerungserfordernis bei jeder Visite belegt.

Fazit: IE weiter sehr ernste Erkrankung, Morbidität u. Letalität inakzeptabel hoch. Bei AHF

IE-Inzidenz –150× höher vs. Gesunden.

Konsequenterer Umsetzung ESC-EP-Guidelines incl. Mund- u. allg. Hygiene zur Prävention gesundheitsassoziierter Infektionen.

Schulungen zu EP-Akzeptanz u. leitliniengerechter Durchführung v. a. bei Zahnärzten.

Gute Zahnpflege, Kontrollen. Zahnsanierung vor Herz-OP.

EP-Erinnerung bei jeder ärztlichen Visite.

Pathophysiolog. Besonderheiten konkreter AHF variieren EP-Procedere.

DGKJ-EPO 45

Benefit von Bewegung und Sport sowie Sporttauglichkeit bei Herzrhythmusstörungen und anderen kardialen Erkrankungen

Richard Eyermann^{1,2}

¹Dr. Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland; ²Klinik Schönsicht Berchtesgaden, Rehabilitation für Kinder und Jugendliche, AHB, Kind-Mutter/Vater-Rehabilitation, München, Deutschland

Körperliche Aktivität trägt wesentlich zu kardiovaskulärer Risikoreduktion in Primär- u. Sekundärprävention bei. Jedoch können kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) beim Sport mit erhöhter Mortalität, dem plötzlichen Herztod (SCD), assoziiert sein.

Methodik: EbM-Literaturrecherche, eigene jahrelange Untersuchungen.

Ergebnis: In einer Kohortenstudie (2019): 131.558 Pat. mit CVD vs. 310.240 ohne, FU 5,9 Jahre ergab sich für die Mortalität in Relation zu körperlicher Aktivität pro 500 MET × Min/Woche eine hochsign. 14 bzw. 7 % Risikoreduktion in Sekundär- u. Primärprävention.

SCD: bei Sportlern ist definiert als nicht-traumatisches, unerwartetes, fatales Event ≤ 1 h nach Symptomen bei zuvor guter Gesundheit. Inzidenz beim Sport ist gesamt 4,6/Mio. Einwohner/Jahr (Männer 10,6; Frauen 0,4, junge Leistungssportler 9,8; junge allg. Bevölkerung 2,2). Altersverteilung beim Sport war beim Survey in Frankreich 2005–2010: $n=820$ SCD, 10–75 Jahre, junge Leistungssportler $n=50/820$ (6 %), allg. Bevölkerung $n=770/820$ (94 %). Ursachen sind in westlichen Ländern nach Häufigkeit altersabhängig KHK (75 %, @50 % Frauen u. Schwarze), Kardiomyopathien (10–15 %, NIDCM, HCM, ARVC, etc.), Arrhythmiesyndrome (1–2 %, LQTS, BrS, CPVT, ERS etc.), valvuläre Herzerkrankungen (1–5 %), u. andere.

Prognostischer Nutzen von körperlicher Aktivität bei stabiler KHK: CLARIFY prosp. französisches Register: $n=32.370$ amb. Pat., FU 5 Jahre, komb. Endpunkt CV Tod, MI, Schlaganfall: Anstrengende körperliche Aktivität 1–2x/Wo. $\rightarrow$ 18 % Risikoreduktion vs. leichter Aktivität.

Bei HFrEF ist nach RCT hochintensives Training (90–95 % max. HR) moderatem (60–70 % max. HF) nicht überlegen.

Körperliche Aktivität ist nach UK Biobank cohort ($n=402.406$ Personen) mit niedrigem Risiko für Vorhofflimmern u. Kammerarrhythmien assoziiert.

VES: Abklärung empfohlen bei $VES \geq 2$ in Ruhe- bzw. ≥ 500 in 24 h-EKG.

Eur. Empfehlungen bei Myokarditis (EAPC 2019): kein Training für 3–6 Mo. (IIb/C). Kriterien für Sportfreigabe: normale LVEF u. Serum-Biomarker, keine Arrhythmien im LZ-EKG u. Ergometrie (IIa/C).

ICD: Freizeitsport 6 Wo. nach ICD-Implant bzw. -Therapie (ATP o. Schock); Belastungstest max. HF im SR $\rightarrow$ Trainings-HF ≥ 30 /Min. unter Detektion; ggf. HF-Uhr Selbstmonitoring; cave: Kontaktsportarten, extreme ipsilaterale Armbewegungen. Reevaluation alle 6 Mo.

Fazit:

1. SCD sehr selten. SCD verhindern durch Tauglichkeitsuntersuchung.
2. Körperliche Aktivität zur Primär- u. Sekundärprophylaxe $\rightarrow$ Mortalität↓.

Empfehlungen: 500–1000 MET-Min./Wo. regelmäßige körperliche Aktivität $\rightarrow$ z. B. 150 min Nordic Walking.

3. KHK, Herzinsuffizienz (Paradigmenwechsel): moderates Training 60–70 % max. HR.
4. Myokarditis: $\rightarrow$ Sportpause. Biomarker? LVEF? Arrhythmien? (Cardio-MRT).
5. ARVC: kein intensiver Sport o. Wettkampf $\rightarrow$ Progression.
6. ICD: kein Wettkampfsport, kein Sport mit Risiko bei Synkope.
7. Körperliche Aktivität $\rightarrow$ atriale u. ventrikuläre Arrhythmien↓.

Exzessiver Ausdauersport $\rightarrow$ HZV↑ $\rightarrow$ LA↑ $\rightarrow$ AF.

Katheterablation bei symptom. AF.

DGKJ-EPO 46

SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern: COVID-19 und kardiovaskuläre Beteiligung

Richard Eyermann^{1,2}

¹Dr. Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland; ²Klinik Schönsicht Berchtesgaden, Rehabilitation für Kinder und Jugendliche, AHB, Kind-Mutter/Vater-Rehabilitation, München, Deutschland

Problem: Trotz explodierender Fallzahlen von Patienten mit SARS-CoV-2-Infektionen gibt es wenig Publikationen zu erkrankten Kindern.

Methodik: Literaturrecherche.

Ergebnis: COVID-19 ist auch eine systemische Gefäßentzündung. SARS-CoV-2-Infektionen lösen nicht nur Pneumonie, sondern auch Endothelitis in den verschiedenen Organen aus – mit fatalen Folgen (Autopsie von COVID-19-Patienten).

Normalerweise erkranken in D @ 9/100.000 Kinder/Jahr am Kawasaki-Syndrom. Nun gibt es aus von der Coronavirus-Pandemie besonders stark betroffenen Ländern Warnungen auf steigende Fallzahlen. Festzuhalten ist zunächst: Insgesamt bleibt die Erkrankung immer noch selten u. Kinder sind von Covid-19 deutlich weniger betroffen als z. B. Senioren. Aber ein Zusammenhang zwischen der Zunahme der Fälle des Kawasaki-Syndroms u. SARS-CoV-2 ist naheliegend. Es passt auch gut zu den Hinweisen, dass SARS-CoV-2 offenbar auch bei Erwachsenen die Gefäße befällt u. dort eine Entzündung auslöst.

In UK warnte der NHS, dass in den vergangenen 3 Wochen die Zahl von Kindern mit einer Multisystem-Entzündung, die einer intensivmedizinischen Versorgung bedurfte, gestiegen ist. Es bestehe die wachsende Sorge, dass ein SARS-CoV-2-assoziiertes Entzündungssyndrom bei den Kindern auftritt oder dass ein anderer, noch nicht identifizierter, infektiöser Erreger mit diesen Fällen in Verbindung gebracht werden könnte.

Auch aus Spanien u. Italien gibt es Warnungen. Ravelli/Genua berichtet am 24.04.2020 über die italienische Gesellschaft für Pädiatrie über eine Zunahme der Fälle von Kindern mit Kawasaki-Syndrom in den letzten Wochen, v. a. in den am stärksten von Covid-19 betroffenen Gebieten des Landes. Es ist noch unklar, ob SARS-CoV-2 direkt an der Entwicklung beteiligt ist. Auch eine Sekundärinfektion sei möglich. Von einem zufälligen Geschehen sei aber nicht auszugehen u. ein Zusammenhang mit der aktuellen Pandemie naheliegend.

Die Asociación Española de Pediatría (AEP), informierte am 28.04.2020 über seltene Schockfälle bei Kindern. Das Krankheitsbild sei anfangs durch Fieber, Erbrechen o. möglicherweise nur durch Bauchschmerzen, Hautausschlag, rote Augen u. schlechten AZ gekennzeichnet. Man kenne die Ursache noch nicht. Auch die AEP bringt bakterielle Infektionen ins Spiel, die sich als Sekundärinfektion auf die Viruserkrankung entwickeln könnten.

Natürlich stellt sich die Frage, ob es auch in Deutschland ähnliche Beobachtungen gibt. In einem Survey der DGPI zu hospitalisierten Kindern mit Covid-19 an deutschen Kinderkliniken, der seit dem 18.03.2020 läuft, wurde bisher von drei Kindern mit vergleichbaren Krankheitsbildern berichtet. Detaillierte Daten mit weiteren Informationen zu diesen Fällen liegen derzeit nicht vor. Aktuell (Stand: 17. Kalenderwoche) Erhebung an 61 Kliniken, insgesamt 114 Kinder, von denen 12 % eine intensivmedizinische Behandlung benötigen.

Konklusion: Entwicklung auf KAWASAKI-Syndrom u. Auftreten schwerer Erkrankungen im Kindesalter wird weiter aufmerksam gemonitort.

DGKJ-EPO 47

Supraventrikuläre Tachykardie (SVT) – Update: ESC 2019 – Neue Leitlinien zur SVT läuten Revolution mit Katheterablation ein

Richard Eyermann^{1,2}

¹Dr. Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland; ²Klinik Schönsicht Berchtesgaden, Rehabilitation für Kinder und Jugendliche, AHB, Kind-Mutter/Vater-Rehabilitation, München, Deutschland

Problem: Neue Guidelines zur SVT wurden 9/19 von ESC vorgestellt. Was ist neu u. wichtig?

Methodik: Literaturrecherche, Praxis-Fazit.

Ergebnis: Meiste Änderungen umfassen Verschiebungen der Empfehlungsgrade für Therapien mit Medikamenten.

Zu wichtigsten Aussagen gehört das Angebot einer Katheterablation als 1. Wahl bei allen erneut eintretenden u. den meisten fokalen Arrhythmien, zusammen mit einer gründlichen Besprechung von Risiken u. Vorteilen.

Modifiziertes Valsalva-Manöver: Primär, bevor ein Medikament zum Einsatz kommt, sollte bei hämodynamisch stabilen Patienten ein Valsalva-Manöver durchgeführt werden. Dabei wird in der neuen Leitlinie ein modifiziertes Vorgehen empfohlen: Halbaufrechte Position, Dauer 15 s, am Ende sofortiges Hinlegen u. Anheben der Beine. Damit wird ein höherer intrathorakaler Druck aufgebaut, effektiv nur ein Druck von 40 mmHg (REVERT-Studie: Konversion nach 1 min bei 43 % der Patienten, beim herkömmlichen Valsalva-Manöver nur 17 %).

Vor Therapieeinleitung sollte immer ein 12-Kanal-EKG erfolgen. Bei Schmal-komplex-Tachykardien handelt es sich immer um eine SVT, bei einer Breitkomplex-Tachykardie sollte man primär immer von einer VT ausgehen, bis das Gegenteil bewiesen ist. Es kann sich aber auch um eine SVT mit aberrierender Überleitung oder bei Schenkelblock handeln.

Adenosin ist Diagnostikum u. Therapeutikum:

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Schmal-komplex-Tachykardie ist u. bleibt Medikament 1. Wahl im Rahmen der Akuttherapie Adenosin i. v., Substanzen 2. Wahl β -Blocker. Erste Daten zeigen auch hohe Konversionsraten bei Etripamil (Kalziumkanalblocker) als Nasenspray. Verapamil u. Diltiazem werden abgewertet, Digoxin u. Amiodaron nicht mehr erwähnt.

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Breitkomplex-Tachykardie sollte auch zunächst ein Valsalva-Manöver erfolgen. Auch hier ist, wenn ohne Hinweis für Präexzitation, Medikament 1. Wahl Adenosin i. v. Bei Ineffektivität wird jetzt zunächst Procainamid statt Amiodaron empfohlen (PROCAMIO-Studie: Konversionsrate Amiodaron 38 %, Procain aber 67 %). Verapamil, Sotalol u. Lidocain werden nicht mehr propagiert.

Chronische Therapie ist Katheterablation: Für die chronische Therapie der SVT ist die Katheterablation Methode der Wahl. Dies gilt sowohl für FAT u. AVNRT bzw. AVRT als auch für die akzessorische Bahn bei Präexzitations-Syndromen. β -Blocker, Verapamil u. Diltiazem oder Flecainid bzw. Propafenon sollten nur noch bei Ablehnung der Ablation vom Patienten oder nicht Durchführbarkeit erfolgen. Bei FAT ist als Ultima Ratio auch Kombination eines β -Blockers mit Ivabradin oder Amiodaron Option.

Konklusion: Einige Antiarrhythmika für akute Fälle sind neu, doch Schwerpunkt liegt auf der Katheterablation für langfristigen Nutzen. Mit Erfolgsrate >90 %, Rezidivrate <10 %, Komplikationsrate <1 % u. Mortalität 0,1 % ist die Katheterablation ein sehr effektives u. sicheres Verfahren, sodass sie primär für alle symptomatischen Tachykardien zu empfehlen ist.

DGKJ-FV 19

Glücksfall Appendizitis

Lara Sophie Maier¹; Alisa Bernhard¹; Birgit Mattulat¹; Volker Ocker²; Fabian Kaßberger¹

¹Alb-Fils-Kliniken, Klinik am Eichert, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Göppingen, Deutschland; ²Klinikum Stuttgart, Pädiatrie 3, Stuttgart, Deutschland

Einleitung: Das Brugada-Syndrom ist eine seltene vererbte Ionenkanalerkrankung, die durch maligne Herzrhythmusstörungen zum Tode führen kann. Häufig manifestiert sich die Erkrankung als Synkope oder plötzlicher Herztod in jedem Lebensalter. Das typische EKG-Bild sind intermittierende ST-Hebungen in V1 bis V3 mit Rechtsschenkelblock, z. B. getriggert durch Fieber. Das im Intervall meist unauffällige EKG erschwert die Diagnose dieser lebensbedrohlichen Erkrankung.

Wir berichten von einem 11-jährigen Patienten mit rezidivierendem Fieber und Erbrechen seit 2 Wochen, der nach zweimaliger Präsynkope im Liegen und Stehen in unserer Klinik vorgestellt wurde.

Fallbericht: Die klinische Aufnahmeuntersuchung einschließlich der Vitalparameter war bis auf einen diskreten abdominalen Druckschmerz unauffällig.

Laborchemisch zeigten sich stark erhöhte Infektparameter (CRP 9,91 mg/dl, PCT 18,5 ng/dl, Leukozyten 9,28 T/nl) und negative Herzenzyme.

Sonographisch ergab sich der Verdacht auf Appendizitis bei klinisch weiterhin unauffälligem Abdomen. Beginn einer intravenösen Antibiose mit Cefuroxim bei noch unklarem Fieberfokus.

Im wegen der Präsynkope durchgeführten EKG Sinustachykardie (Herzfrequenz 120/Minute) und ST-Streckenhebungen aus dem tiefen S in V1 (0,3 mV) und V2 (0,4 mV).

Am Folgetag hatte der Patient subfebrile Temperaturen und einen ansonsten internistisch unauffälligen Befund. Das Kontroll-EKG war unauffällig. In der Sonographie weiterhin Appendizitiszeichen. Bei dringendem Verdacht auf Brugada-Syndrom und perforierter Appendizitis erfolgte die Verlegung in das kooperierende kinder-kardiologische Zentrum. Dort intraoperative Befundbestätigung einer gedeckt perforierten Appendizitis.

In der kinder-kardiologischen Diagnostik konnten die typischen EKG-Veränderungen durch einen Ajmalin-Test reproduziert und somit auch die Diagnose eines Brugada-Syndroms gesichert werden. Auf die Implantation eines implantierbaren Defibrillators wurde aufgrund des jungen Alters und der Gefahr einer Traumatisierung durch akzidentelle Schockabgabe verzichtet. Stattdessen wurde ein Eventrekorder implantiert, die Familie geschult und eine genetische Untersuchung veranlasst (ausstehend).

Fazit: Fallbericht eines pädiatrischen Patienten, bei dem es im Rahmen einer eher subklinisch und prolongiert verlaufenden Appendizitis zur klinischen Manifestation eines bisher nicht vorbekannten Brugada-Syndroms kam.

Der Fall verdeutlicht die Wichtigkeit einer zeitnahen EKG-Diagnostik bei jeglicher Form kollaptischer Zustände im Kindes- und Jugendalter – auch wenn andere Diagnosen – in unserem Fall die Appendizitis – zunächst im Vordergrund stehen.

Zudem wird deutlich, dass ein unauffälliges EKG lebensbedrohliche angeborene Herzrhythmusstörungen nicht ausschließt. Daher sollte bei Synkopen gezielt nach Warnsymptomen („Red Flag“ in unserem Fall: Kollaps im Liegen) gefragt werden und bei verdächtiger Anamnese und/oder unklaren EKG-Befunden eine erweiterte kinder-kardiologische Abklärung erfolgen.

DGKJ-EPO 48

Späte Diagnosestellung bei einer 2-jährigen Patientin mit Pulmonalatresie

Sophie Matzik; Anthea Peters; Johannes Breuer; Peters Zartner; Martin Schneider

Universitätskinderklinik Bonn, Kinderkardiologie, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (VSD) ist ein komplexer Herzfehler bestehend aus einer Atresie der Pulmonalklappe, häufig mit Atresie des Pulmonalarterienstamms, einem unterentwickelten rechtsventrikulären Ausflusstrakt, einem großem VSD sowie einer über dem VSD reitenden Aorta. Häufig liegen MAPCAs („major aortopulmonary collateral arteries“) vor. Die Lungenperfusion erfolgt durch den PDA, MAPCAs oder Koronarasteln. Leitsymptom ist eine Zyanose, die vom Ausmaß der Lungendurchblutung abhängt und meist schon bei Geburt vorhanden ist. Je nach Ausprägung der MAPCAs kann es aber auch zu einer Lungenüberflutung mit Herzinsuffizienzzeichen kommen.

Fallbericht: Wir berichten von einem 2-jährigen Mädchen (Körperlänge 12. Perzentile, Körpergröße 5. Perzentile) mit Pulmonalatresie, bei der die Erstdiagnose im Alter von 2 Jahren und 9 Monaten erfolgte. Die Patientin stellte sich initial aufgrund eines langanhaltenden respiratorischen Infekts vor. Es wurde eine periphere Sauerstoffsättigung von 78 % gemessen und daraufhin eine weitere kardiologische Diagnostik eingeleitet. Den Eltern war auf Nachfrage aufgefallen, dass die Patientin bei Belastung rasch ermüde und zyanotische Fingerkuppen aufweise. Auch sei sie immer auffallend blass gewesen. Klinisch zeigte sich die Patientin in gutem Allgemeinzustand, mit blasser Hautkolorit und lautem 2. Herzton. Das EKG wies einen Sinusrhythmus mit Rechtstyp auf. In der Echokardiographie wurde eine Pulmonalklappenatresie mit einem hypoplastischen, blind endenden Infundibulum gesehen. In der folgenden Herzkatheteruntersuchung wurden insgesamt 6 MAPCAs dargestellt, die aus der linken Arterie subclavia sowie aus der Aorta descendens zu den Lungenlappen ziehen und z. T. stenotisch waren. Pulmonaliswurzel und -bifurkation stellten sich ohne Durchgang zum rechten Ventrikel dar. Die Patientin wird nun zur OP-Planung in unserer kinder-kardiologischen Konferenz besprochen. Wir hoffen im Verlauf darüber berichten zu können.

Schlussfolgerung: Auch bei normalen Sättigungen im Pulsoxymetriescreening kann ein angeborener Herzfehler nicht ausgeschlossen werden. Bei der Pulmonalatresie können im Fall einer pulmonalen Überflutung auch normale Sauerstoffsättigungen vorliegen, wie es bei unserer Patientin wahrscheinlich der Fall war. Es kann sein, dass Stenosierungen der MAPCAs mit Verschlechterung der pulmonalen Durchblutung erst im Verlauf auftreten. Ein weiteres Problem des Pulsoxymetriescreenings kann auch in der Qualität der Ableitung liegen. Bei Unsicherheit bezüglich der

Validität sollte die Ableitung solange an den verschiedenen Extremitäten wiederholt werden, bis eine valide Ableitung vorliegt. Auch im Kleinkind- und Jugendlichenalter sollten niedrige Sättigungen, sei es als Zufallsbefund oder im Rahmen von respiratorischen Infekten, stets an einen Herzfehler denken lassen.

Literatur

1. An Overview of Pulmonary Atresia and Major Aortopulmonary Collateral Arteries. Presnell et al. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015; 6: 630–639
2. Approaches to Pulmonary Atresia With Major Aortopulmonary Collateral Arteries. Barron DJ1, Botha P2.

Kinderschutz

DGKJ-EPO 49

Hexavalent vaccines: A systematic literature review of randomized clinical trials and meta-analysis of safety outcomes

Markus Knuf¹; Piyali Mukherjee²; Essè Ifèbi Hervé Akpo³; Anastasia Kuznetsova⁴; Sven-Arne Silfverdal⁵; Pope Kosalaraksa⁶; Attila Mihalyi²

¹Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Pediatrics, Wiesbaden, Germany; ²GSK, Global Medical Affairs, Wavre, Belgium; ³GSK, Health Economics, Wavre, Belgium; ⁴GSK, Safety, Wavre, Belgium; ⁵Umeå University, Pediatrics, Umeå, Sweden; ⁶Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Pediatrics, Khon Kaen, Thailand

Introduction: Currently there are three licensed hexavalent vaccines in Europe (DTaP-HBV-IPV-Hib). DT3aP-HBV-IPV-Hib was the first one approved over 19 years ago (2000). In the last 6 years, two other hexavalent vaccines were approved in Europe (DT5aP-HBV-IPV-Hib in 2016 and DT2aP-HBV-IPV-Hib in 2013). These newer vaccines were primarily evaluated in clinical trials that evaluated non-inferiority for immunogenicity and compared reactogenicity to DT3aP-HBV-IPV-Hib. These three vaccines incorporate antigens for the same 6 diseases (diphtheria, tetanus, pertussis, polio, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* type B) but differ in formulation (antigen number, quantity, manufacturing process and adjuvant). The aim of this study is to assess the safety data for two of these hexavalent vaccines (DT3aP-HBV-IPV-Hib and DT2aP-HBV-IPV-Hib) which have been evaluated through multiple studies.

Methods: A systematic literature review was conducted in MEDLINE, Embase, BioSciences Information service, Cochrane Library and other databases in January 2019. Only direct head-to-head randomized, controlled, prospective trials were included. A meta-analysis of the following solicited reactions: injection site reaction (pain, redness, swelling and any grade 3 injection site reaction); systemic reactions (fever, drowsiness, irritability, persistent crying, anorexia, vomiting, any grade 3 systemic reaction); and discontinuations due to any reason, was conducted assuming random-effects model in R software using Metafor package. Only results obtained during the primary series were included.

Results: Nine unique articles were identified in the systematic review of which six were included in the meta-analysis of primary series. For these six studies, overall risk of bias for safety outcomes was considered as low in one study, with some concerns in four studies and high in one study due to lack of information on the randomization process. For DT3aP-HBV-IPV-Hib, odds ratios (OR; 95 %CI) using DT2aP-HBV-IPV-Hib as a reference, were: pain at injection site 0.74 (0.62–0.89); redness at injection site 0.72 (0.63–0.83); swelling at injection site 0.86 (0.74–0.99); any grade 3 injection site reaction 0.81 (0.64–1.01); fever 0.67 (0.54–0.83); drowsiness 0.82 (0.71–0.94); irritability 0.82 (0.69–0.98); persistent crying 0.72 (0.61–0.84); anorexia 0.83 (0.72–0.95); vomiting 0.96 (0.83–1.11); any grade 3 systemic reaction 0.71 (0.58–0.88); and discontinuations due to any reasons 0.98 (0.60–1.61). Most studies used a 3 primary + 1 booster dose schedule, one used a 2 primary + 1 booster dose schedule.

Conclusion: This analysis shows that there are lower odds of developing the analyzed local and systemic adverse events after vaccination with DT3aP-HBV-IPV-Hib as compared to DT2aP-HBV-IPV-Hib. These results could help to inform frontline immunizers and patients about the expected side effects and the chances of experiencing these with these two vaccines.

DGKJ-EPO 50

Nichtakzidentelle und lebensbedrohliche Intoxikationen im Kindes- und Jugendalter

Holger Hauch¹; Vera Vaillant²; Sabine Brill³; Carmen Knoeppel⁴; Reinhard Dettmeyer⁵

¹UKGM Standort Gießen, KinderPalliativTeam Mittelhessen, Gießen, Deutschland; ²UKGM, Standort Gießen, Interdisziplinärer Schwerpunkt Hämostaseologie, Gießen, Deutschland; ³UKGM Standort Gießen, Kinderpalliativteam, Gießen, Deutschland; ⁴Klinikum Bad Hersfeld, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Bad Hersfeld, Deutschland; ⁵Justus Liebig Universität Gießen, Institut für Rechtsmedizin, Gießen, Deutschland

Einleitung: Kinder und Jugendliche sind im Alltag unterschiedlichen Gefahren ausgesetzt. So kommt es regelmäßig zu Kontaktaufnahmen mit Notfallambulanz in Kinderkliniken und/oder mit Giftnotrufzentralen, um fragliche Ingestionen oder versehentliche Intoxikationen abzuklären bzw. die damit verbundenen Risiken einschätzen zu lassen [2]. Über absichtliche Vergiftungen wird selten berichtet, auch wenn eine hohe Dunkelziffer angenommen wird [1]. Aktuell wird über insgesamt vier Fälle mit initial verschleierte, lebensbedrohlichen Intoxikationen bei einem Säugling und drei Jugendlichen berichtet.

Fall 1: 14-jährige Jugendliche mit Makrohämaturie seit 3 Tagen. Körperliche Untersuchung (KU): ältere Ritzspuren an Armen und Beinen, Labor (L): Quick und PTT nicht messbar, Einzelfaktoren zeigen deutliche verminderte Aktivität der Vit.-K-abhängigen Faktoren, Nachweis von Phenprocoumon Metaboliten (Marcumar®) im toxischen Bereich. Patientin gesteht im Verlauf Suizidversuch.

Fall 2: 17-jährige Jugendliche mit akuter Blutungsneigung seit 1 Woche. KU: mehrere Hämatome am Stamm. L: idem zu Fall 1, Metabolite von Flo-coumafen (Rattengift) positiv. Patientin berichtet nachträglich von möglichem Mordversuch bei Flucht aus der Türkei bei geplanter Zwangsverheirathung.

Fall 3: 5 Monate alter weiblicher Säugling mit akuter Atemstörung wird Notarztbegleitet in die Klinik gebracht. KU: bedrohliche Hypopnoe mit Apnoen, nicht erweckbar, Miosis bds. L: initial unauffällig, CT, MRT, LP und EEG unauffällig. Bei persistierender Miosis Gabe von Naloxon, darauf promptes Ansprechen. Nachweis von Tramadol in therapeutischer Konzentration im Plasma und Serum. Es kommt zur Verurteilung der Mutter wegen schwerer Körperverletzung.

Fall 4: 17-jährige Jugendliche mit akuter Bewusstseinsstörung und Hypopnoe. VG: Hirnfehlbildung und shuntversorgter Hydrocephalus internus. KU: nicht ansprechbar, GCS 6, Hypopnoe mit Apnoen, Miosis bds. L: initial unauffällig, CT und Rö-Shuntverlauf ohne Hinweise auf die Ursache der akuten Befunde. Während Gabe von Naloxon promptes Ansprechen mit tiefer Atmung und Schreien. Mutter berichtet nachträglich, sie habe bei schweren Hüftschmerzen ein Fentanyl-Pflaster geklebt und wieder entfernt. Im Urin finden sich Fentanyl-Metabolite und im Rö-Becken zeigte sich bds. luxierte Hüftgelenke.

Diskussion: Absichtlich herbeigeführte Intoxikationen treten sowohl bei Säuglingen aber auch bei Jugendlichen auf. Die Symptomatik kann lebensbedrohlich sein. Kindern und Jugendlichen können Opiate oder Vitamin K Antagonisten ohne ihr Wissen zugeführt werden. Diese Berichte lassen vermuten, dass möglicherweise ähnliche Fälle nicht als Intoxikationen aufgedeckt werden. Aus Sicht der Autoren erscheint es sinnvoll zu sein, bei unklarer Ätiologie bedrohlicher Symptome wie Blutungsneigung oder Atemstörungen an eine nicht akzidentelle Intoxikation zu denken und rasch die einen Rechtsmediziner zu konsultieren.

Literatur

1. B. Herrmann, Monatsschr Kinderheilkd 2002 · 150:1324–1338
2. 10 Jahres-Statistik Giftnotruf Erfurt <https://www.ggiz-erfurt.de/anfragestatistik.html>

DGKJ-EPO 51

„Benigne Periostreaktion des Neugeborenen“ als Differenzialdiagnose zur Kallusbildung

Theresa-Maria Faas; Tilman Rohrer; Michael Zemlin; Stephanie Lehmann-Kannt

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg/Saar, Deutschland

Aus der Unfallchirurgie wurde uns ein 8 Wochen alter weiblicher Säugling zur weiteren Abklärung bei Femurschaftspiralfaktur rechts verlegt. Das Kind sei am Morgen vom Vater im abgedunkelten Raum aus dem Gitterbett hochgenommen worden und dabei mit dem rechten Bein zwischen den Gitterstäben hängen geblieben. In Anschluss habe es eine Schonhaltung eingenommen und offensichtlich Schmerzen gehabt. In mehrfachen Gesprächen mit den Eltern ließ sich kein anderer oder früherer Unfallmechanismus eruieren.

Radiologisch zeigte sich eine dislozierte Femurschaftfraktur rechts mit spiralförmigem Verlauf. Zudem eine periostale Knochenneubildung, welche mit einer frischen Fraktur zunächst nicht vereinbar war. Eine hinzugezogene Referenzradiologie teilte die Ansicht, dass die Fraktur älter und auch der Unfallmechanismus nicht plausibel seien.

Es fanden sich keine Hämatome oder andere äußere Verletzungszeichen. Eine Schädelsonographie ergab einen altersentsprechenden Befund, die augenärztliche Untersuchung den Ausschluss von retinalen Blutungen. Leiliniengemäß erfolgte ein Röntgenskelettscreening. Hier zeigten sich keine weiteren Frakturen, aber mehrere periostale Reaktionen ähnlich der im Frakturbereich, die als Normvariante („benigne Periostreaktion des Neugeborenen“) und nicht als Kallusbildung nach Fraktur gewertet wurden.

Das ursprünglich in Frage gestellte Frakturalter schien nun möglich – der geschilderte Unfallmechanismus allerdings weiterhin fragwürdig.

Laborchemisch ergab sich kein Hinweis auf eine Erkrankung des Knochenstoffwechsels oder Rachitis. Auf eine molekulargenetische Untersuchung bzgl. Osteogenesis imperfecta wurde aufgrund o.g. Befunde und leerer Familienanamnese verzichtet.

Bei – unabhängig vom aktuellen Unfallgeschehen – bestehender familiärer Belastungssituation wurde das zuständige Jugendamt mit Zustimmung der Eltern involviert.

Dieser Fall zeigt das nicht seltene Phänomen einer „Benignen Periostreaktion des Neugeborenen“, das differenzialdiagnostisch von einer Kallusbildung bei älteren Frakturen abzugrenzen ist und zu Fehldatierung von Frakturen führen kann.

Diskutabel bleibt weiterhin der geschilderte Unfallmechanismus als Ursache einer Oberschenkelspiralfaktur bei einem Neugeborenen.

DGKJ-FV 12

Awareness und Umsetzung der UN-Kinderrechtskonvention in deutschen Kinderkliniken. Eine empirische Untersuchung

Antonia Pelshenke¹; Christoph Klein²; Carolin Ruther²

¹Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, Kinderklinik und Kinderpoliklinik, München, Deutschland; ²Dr. von Haunersches Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität, Kinderklinik und Kinderpoliklinik, München, Deutschland

Hintergrund: Nachdem Kinder in der Vergangenheit gesellschaftlich eine untergeordnete Rolle spielten, entwickelte sich erst langsam ein Bewusstsein für ihre besonderen Bedürfnisse. Seit der Verabschiedung der UN-Kinderrechtskonvention (CRC) (1989) und ihrer Ratifizierung in fast allen Mitgliedstaaten der Vereinten Nationen (UN) ist das Bewusstsein um die Rechte kranker Kinder in aller Welt gestiegen. Auch wenn die Staatenberichte und die „Schattenberichte“ regelmäßig die Umsetzung der CRC monitorieren, so gibt es doch wenige empirische Daten zur Beachtung ihrer Prinzipien in deutschen Kinderkliniken.

Ziel der Studie: Ziel der empirischen Studie war es, die Bedeutung der CRC für die Kindermedizin herauszuarbeiten sowie Daten zur Awareness und bisherigen Implementierung in deutschen Kinderkliniken zu erheben, um

einen Ansatz für neue Strukturen in der Kinderheilkunde zu entwickeln, die der CRC gerecht werden.

Material und Methoden: Zur Erhebung der Daten wurde ein Online-Fragebogen mit 67 Fragen entwickelt, zu dessen Teilnahme alle in deutschen Kinderkliniken tätigen Ärzte aufgerufen wurden. Die Einladung zur Teilnahme wurde zunächst via E-Mail über die jeweiligen Klinikdirektoren der pädiatrischen Abteilungen/Kliniken verschickt. Zusätzlich wurde im Rahmen einer Rundmail der DGKJ auf die Umfrage aufmerksam gemacht und der entsprechende Zugangslink versendet.

Ergebnisse: Insgesamt nahmen 8,5 % ($n = 525$) der an pädiatrischen Abteilungen tätigen Ärzte an der Umfrage teil. Bei der Datenanalyse zeigte sich unter den Teilnehmern insgesamt ein großes Bewusstsein über die CRC und ihre Relevanz für Kinder, jedoch war nur 49,7 % der Befragten die konkrete Bedeutung für die medizinische Betreuung kranker Kinder im Krankenhaus bewusst. Nur bei 10,7 % der teilnehmenden Ärzte wurden die Prinzipien der CRC im Rahmen von Informationsveranstaltungen der Klinik thematisiert und nur 8,4 % gaben an im Rahmen ihrer Ausbildung speziell für den Umgang mit Kindern im Krankenhaus geschult worden zu sein. Bezogen auf die einzelnen Artikel der CRC zeigten sich in vielen Bereichen große Defizite in deren Umsetzung im klinischen Alltag.

Schlussfolgerung: Die Studie zeigt die Relevanz und hebt die bestehenden Defizite in der Umsetzung der CRC im klinischen Alltag hervor. Sie macht deutlich, wie wichtig eine genauere Untersuchung der Thematik ist, um entsprechende Strukturen für eine bessere Achtung und Umsetzung von Kinderrechten im Klinikalltag erarbeiten zu können. Wünschenswert wären international-vergleichende Untersuchungen. Auf Grundlage dieser Daten können weitere Schritte in der Umsetzung der CRC in der Kindermedizin ermöglicht werden.

Urologie/Nephrologie

DGKJ-EPO 52

Intermittierender vesikoureteraler Reflux – Sensitivität der Miktionsurosonographie in Abhängigkeit von der Anzahl der beobachteten Zyklen

Manfred Reichert

Kinder- und Jugendarztpraxis, Karlsruhe, Deutschland

Hintergrund: Die Ergebnisse der meisten Studien, die die kontrastmittelunterstützte Miktionsurosonographie (MUS) mit der Miktionszystourethrogrammographie (MCU) vergleichen, deuten darauf hin, dass die kontrastmittelunterstützte MUS der MCU in der Erkennung eines vesikoureteralen Refluxes (VUR) überlegen ist. Vermutet wird, dass durch die längere Beobachtungszeit, die die MUS ermöglicht, eine größere Anzahl intermittierender VUR erfasst werden. Darüber hinaus erhöht eine zyklische Überprüfung eines VUR (Beobachtung von mehreren Füllungsphasen und Miktionen) die Detektionsrate eines VUR, wie Studien zeigen, in denen in der Regel in zwei Zyklen überprüft wurde, ob ein VUR vorliegt.

Fragestellung: Wie groß ist die Abhängigkeit der Sensitivität der MUS von der Anzahl der beobachteten Zyklen, wenn man mehr als zwei Zyklen bei einer größeren Patientenzahl beobachtet? Wie viele Zyklen sollten zum Ausschluss eines VUR beobachtet werden?

Patienten und Methode: Untersucht wurden in einer Kinder- und Jugendarztpraxis vom 05.01.2016 bis 31.12.2019: 302 Patienten mit 607 Nieren-Ureter-Einheiten (NUE).

Alters- und Geschlechtsverteilung: weiblich 225 Patienten Altersdurchschnitt 2,5 Jahre (Range 1 Monat–17 Jahre), männlich 77 Patienten Altersdurchschnitt 6 Monate (Range 1 Monat–2,5 Jahre).

Die Untersuchungen erfolgten per MUS farbkodiert mit dem Ultraschallkontrastmittel SonoVue® in durchschnittlich 3,14 Zyklen und bei nicht nachweisbarem VUR in durchschnittlich 3,5 Zyklen (Range 1–6 Zyklen).

Ergebnis: Bei 118 von 302 Patienten wurde ein VUR nachgewiesen. Bezogen auf NUE waren 163 von 607 NUE refluxiv. Bei 32,5 % der NUE trat der VUR intermittierend auf. In Abhängigkeit von der Anzahl der beobachteten Zyklen kam es zu einem deutlichen Anstieg der Sensitivität der MUS. Legt man die Beobachtung von fünf Zyklen als Referenz für die Sensitivität zugrunde, ergeben sich folgende Werte für die Sensitivität: 1 Zyklus = 82 %, 2 Zyklen = 88 %, 3 Zyklen = 96 %, 4 Zyklen = 99 %, 5 Zyklen = 100 %.

Schlussfolgerung: Will man eine Sensitivität in der Erfassung eines VUR von 96 % erreichen, müssen 3 Zyklen beobachtet werden. Bei Beobachtung von weniger als 3 Zyklen nimmt die Sensitivität deutlich ab.

DGKJ-EPO 53

Vorhersagewahrscheinlichkeit eines vesikoureteralen Refluxes nach Pyelonephritis – Einflussfaktoren: 1. Art der Uringewinnung und 2. persistierende Pyelonwandverdickung

Manfred Reichert¹; Manfred Reichert²

¹Kinder- und Jugendarztpraxis, Karlsruhe, Deutschland; ²Kinder- und Jugendarztpraxis, Kinder- und Jugendarztpraxis, Karlsruhe, Deutschland

Hintergrund: In Veröffentlichungen konnte gezeigt werden, dass ein Katheterurin einen besseren Beitrag zur Diagnose einer Pyelonephritis leistet als ein aufgefangener Urin. Frage war, ob sich dies auch in den Ergebnissen der Refluxüberprüfung widerspiegelt.

Eine Pyelonwandverdickung wird als mögliches Begleitphänomen einer Pyelonephritis beschrieben. Wird diese bei Kindern mit vesikoureteralem Reflux (VUR) gehäuft gesehen?

Fragestellung: Gibt es Faktoren (Art der Harngewinnung zur Diagnose der indikationsauslösenden Pyelonephritis, persistierende Pyelonwandverdickung), die die Vorhersagewahrscheinlichkeit, dass bei stattgehabter Pyelonephritis ein VUR vorliegt, erhöhen?

Patienten und Methode: 222 Kinder wurden nach Pyelonephritis mittels Miktionsurosonographie (MUS) mit dem Ultraschallkontrastmittel So-

noVue® farbkodiert auf das Vorliegen eines VUR überprüft. Untersucht wurde, ob eine Abhängigkeit der Refluxdetektionsrate

- von einer bestehenden Pylonwandverdickung und
- von der Art der Harngewinnung (aufgefangener Urin versus Katheterurin) zur Diagnosestellung der indikationsauslösenden Pyelonephritis besteht.

Alters- und Geschlechtsverteilung: weiblich 147 Patienten, Altersdurchschnitt 2,0 Jahre (Range 1 Monat–17 Jahre), männlich 47 Patienten, Altersdurchschnitt 6 Monate (Range 1 Monat–2,5 Jahre)

Ergebnis: Bei 30,2 % der nach Pyelonephritis untersuchten Kinder konnte ein VUR diagnostiziert werden. Es zeigte sich eine Abhängigkeit der Refluxdetektionsrate

- vom Vorliegen einer Pylonwandverdickung (Refluxdetektionsrate bei leichter Pylonwandverdickung < 1 mm = 34 % und bei deutlicher Pylonwandverdickung ≥ 1 mm = 66 %) und
- von der Art der Harngewinnung zur Diagnosestellung der indikationsauslösenden Pyelonephritis (weibliche Patienten mit Harngewinnung mittels Katheterurin = 37 % und weibliche Patienten > 1 Jahr mit Harngewinnung mittels Katheterurin = 51 %)

Schlussfolgerung: Die Art der Harngewinnung zur Diagnose einer Pyelonephritis hat, insbesondere bei weiblichen Patienten > 1 Jahr, einen Einfluss auf die Vorhersagewahrscheinlichkeit, ob ein VUR vorliegt, ebenso wie eine deutliche Pylonwandverdickung (≥ 1 mm).

DGKJ-EPO 54

Die sexuelle Lebensqualität bei Männern mit chronischem Lichen sclerosus wird durch eine Zirkumzision nicht verbessert

Anja Lütkemeyer; Oliver J. Muensterer

Universitätsmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Allgemein wird die Zirkumzision als definitive Behandlung des Lichen sclerosus (LS) bei Jungen und Männern angesehen. Trotzdem leiden einige Betroffene an chronischen Symptomen. Diese Studie untersucht die Faktoren, welche die sexuelle Lebensqualität bei Männern mit chronischem LS beeinflussen aufgrund einer Umfrage und fokussierten Interviews.

Methoden: Nach einem positiven Votum der Ethikkommission wurden allen männlichen Mitgliedern des Vereins Lichen Sclerosus kontaktiert und gebeten, einen Online-Umfragebogen auszufüllen. Außerdem wurde ihnen die Möglichkeit zum direkten, fokussierten Interview angeboten. Abgefragt wurden Informationen zum Krankheitsverlauf, zu einer eventuell vorangegangenen Zirkumzision, sowie andere relevante Faktoren. Die sexuelle Lebensqualität wurde mit dem validierten „sexual quality of life score for men“ (SQoL-M) erhoben. Die Daten der zirkumzidierten und unzirkumzidierten Teilnehmer wurden verglichen. Eine Poweranalyse wurde vor Studienbeginn durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt haben 126 Männer an der Umfrage teilgenommen, von denen 51 anamnestisch zirkumzidiert worden waren. Damit erreichte die Studie die geforderte Power. Insgesamt hatten beide Kohorten im Schnitt niedrige SQoL-M-Scores, wobei sich kein Unterschied zwischen zirkumzidierten (47, 95 % Konfidenzintervall [KI] 35–59) und unzirkumzidierten (46, 95 % KI 38–54) Teilnehmern ergab ($p=0,97$). Zirkumzidierte Männer wurden häufiger durch einen Urologen behandelt, unzirkumzidierte dagegen häufiger durch einen Dermatologen. Zirkumzidierte wurden auch häufiger mit Immunmodulatoren behandelt.

Fazit: Obwohl es sich bei den untersuchten Personen um eine selektionierte Gruppe von Männern mit chronischem Lichen sclerosus handelt, zeigt diese Studie, dass die Zirkumzision nicht in allen Fällen eine definitive Therapie darstellt, und dass Betroffene mit oder ohne Zirkumzision eine niedrige sexuelle Lebensqualität aufweisen. Daher sollten alle männlichen Patienten mit Lichen sclerosus langfristig im Verlauf kontrolliert werden, selbst wenn sie als Kind zirkumzidiert wurden. Kinderchirurgen sollten ihre Patienten und deren Eltern dementsprechend beraten.

DGKJ-FV 20

Sekundärer Maldescensus testis im Multicenter-Spotlight: klinisch häufig und trotzdem (noch) unter dem Radar von Expertenwissen und Leitlinienbetreff – Eine Ursachenanalyse der hohen Rate an späten Orchidopexien

Kai Hensel¹; Philip Böhme²; Stephan Degener³; Berit Geis⁴; Karin Lawrenz⁵; Ralf-Bodo Tröbs⁶; Peter Schmittenbecher⁷; Jan Beume⁷; Simone Pötzsch⁸; Beate Schwarz⁹; Stefan Wirth²

¹University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Department of Paediatrics, Cambridge, United Kingdom; ²Helios Universitätsklinikum Wuppertal – Universität Witten/Herdecke, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Wuppertal, Deutschland; ³Helios Universitätsklinikum Wuppertal – Universität Witten/Herdecke, Abteilung für Urologie, Wuppertal, Deutschland; ⁴Universität Witten/Herdecke, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Witten, Deutschland; ⁵HELIOS Klinikum Krefeld, Abteilung für Kinderchirurgie, Krefeld, Deutschland; ⁶Marienhospital Herne, Abteilung für Kinderchirurgie, Herne, Deutschland; ⁷Städtisches Klinikum Karlsruhe, Abteilung für Kinderchirurgie, Karlsruhe, Deutschland; ⁸Helios Vogtland-Klinikum Plauen, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Plauen, Deutschland; ⁹Helios Klinikum Bad Saarow, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Bad Saarow, Deutschland

Hintergrund: Maldescensus testis (MT) gehört zu den häufigsten kinderchirurgischen Krankheitsbildern weltweit. Unbehandelt stellt MT einen relevanten Risikofaktor für Subfertilität und maligne Entartung dar. Wir haben die größte deutsche MT Kohorte beschrieben und gezeigt, dass – obwohl laut AWMF-Leitlinie die Behandlung im ersten Lebensjahr empfohlen ist – deutschlandweit nur bis zu 8 % der 5547 Patienten im ersten Lebensjahr operiert werden. Die Ursache hierfür ist unklar.

Fragestellung: Ziel der Studie war es, zu analysieren ob späte Orchidopexien auf verspätete Behandlung von primärem MT (pMT) oder auf das erst in späterem Alter auftretende Krankheitsbild des sekundären MT (sMT) zurückzuführen ist. Im Weiteren charakterisierten wir klinische und epidemiologische Unterschiede zwischen pMT und sMT und untersuchten den Wissensstand zu Diagnostik und Behandlung von sMT bei behandelnden Ärzten.

Methodik: Wir führten eine Mixed-Methods-Multicenter-Querschnittsstudie durch. An sechs deutschen Kliniken untersuchten wir 310 konsekutive Jungen, die zwischen April 2016 und Juni 2018 mit Indikation MT orchidopexiert wurden hinsichtlich frühkindlicher Entwicklung der Hodenposition und Alter zum Operationszeitpunkt. Darüber hinaus führten wir eine Online-Befragung zum diagnostischen und therapeutischen Management von sMT bei 1017 ÄrztInnen verschiedener Disziplinen und PJ-Medizinstudierenden durch.

Ergebnisse: Nur 13 % der Patienten wurden im ersten Lebensjahr operiert. Bei Patienten mit zuvor bekannter Hodenposition (67 %) waren pMT ($n=103$) und sMT ($n=104$) gleich häufig. 56 % der nach dem ersten Lebensjahr durchgeführten Orchidopexien betraf Patienten mit sMT. Nur 15 % der befragten ÄrztInnen zogen sMT als Ursache für späte Orchidopexie bei MT in Betracht.

Schlussfolgerung: Die meisten Patienten mit MT werden – anders als gemäß AWMF Leitlinie empfohlen – nicht im ersten Lebensjahr operiert. sMT scheint deutlich häufiger vorzukommen als zuvor angenommen und stellt somit einen signifikanten Grund für die hohe späte Orchidopexierate bei Patienten mit MT dar. Der Kenntnisstand zu sMT bei behandelnden ÄrztInnen muss verbessert werden und Screening-Untersuchungen sollten auch bei Jungen mit zuvor deszendiertem Hoden über das frühkindliche Alter hinaus stattfinden.

Literatur

- British Journal of Urology International; 2018; <https://doi.org/10.1111/bju.14171>; Boehme P, Geis G, Doerner J, Wirth S, Hensel K; „Shortcomings in the management of undescended testis: guideline intention vs reality and the underlying causes“

DGKJ-EPO 55

Age appropriate reference intervals for eight kidney function and injury markers in infants, children and adolescents

Tamara van Donge¹; Eveline Staub²; Andrew Atkinson¹; Verena Gotta¹; John van den Anker¹; Lorenz Risch³; Tatjana Welzel¹; Marc Pfister¹

¹Universität Kinderspital beider Basel (UKBB), Pediatric pharmacology and pharmacometrics, Basel-Stadt, Switzerland; ²Royal North Shore Hospital, St Leonards, Australia, Department of Neonatology, St Leonards, Australia; ³Private University of the Principality of Liechtenstein, Triesen, Liechtenstein

Background: The use of kidney function and injury markers for early detection of drug-related glomerular or tubular kidney injury in infants, children and adolescents requires age-specific data on reference intervals in a pediatric healthy population. This study characterizes serum values for eight kidney function and injury markers in healthy infants, children and adolescents.

Methods: A single center prospective observational study was conducted between December 2018 and June 2019. Serum samples from 142 healthy infants, children and adolescents aged between 0 and 16 years were collected. Statistical analyses for eight markers (albumin, beta 2-microglobulin, beta-trace protein, creatinine, cystatin C, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, uromodulin) were performed to obtain reference intervals and associations with age, sex and weight were investigated (Pearson correlation, linear and piecewise regression).

Results: Albumin and creatinine increased with age ($p < 0.01$), whereas beta 2-microglobulin, beta-trace protein and kidney injury molecule-1 values decreased with advancing age ($p < 0.05$) in this healthy pediatric study population. Cystatin C showed dependency on sex (lower concentration in females) and decreased with age until reaching approximately 1.8 years; thereafter an increase with age was seen. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and uromodulin did not show any age-dependency.

Conclusion: This study provides age appropriate reference intervals for key serum kidney function and injury markers determined in healthy infants, children and adolescents. Such reference intervals facilitate the interpretation of changes in kidney function and injury markers in daily practice, and allow early detection of glomerular and tubular injury in infancy, childhood and adolescence.

DGKJ-EPO 56

Therapeutische Apherese bei Kindern und Jugendlichen: Eine retrospektive multizentrische Analyse

Anne Schaafl¹; Christina Taylan²; Lutz T. Weber²; Claus P. Schmitt³; Sebastian Loos⁴; Dominik Müller⁵; Julia Thumfart⁵

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrische Nephrologie, Berlin, Deutschland; ²Uniklinik Köln (AÖR), Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt pädiatrische Nephrologie, Köln, Deutschland;

³Universitätsklinikum Heidelberg, Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt pädiatrische Nephrologie, Heidelberg, Deutschland;

⁴Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt pädiatrische Nephrologie, Hamburg, Deutschland; ⁵Charité – Universitätsmedizin Berlin, Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt pädiatrische Nephrologie, Berlin, Deutschland

Einleitung: Die therapeutische Apherese (TA) bei Kindern und Jugendlichen erweitert die therapeutischen Möglichkeiten bei einer Vielzahl von Erkrankungen. Das Wirkprinzip beruht darauf, dem Blutplasma gelöste pathogene Stoffe (z. B. Antikörper) zu entziehen bzw. Plasmafaktoren zu ersetzen. Studien im pädiatrischen Bereich sind meist monozentrisch mit kleinen Fallzahlen. Ziel dieser Analyse war es Indikationen, Effektivität und Komplikationen therapeutischer Apherese multizentrisch, retrospektiv zu erfassen und zu analysieren.

Material/Methoden: Insgesamt wurden aus dem Zeitraum 2008 bis 2018 alle Kinder und Jugendliche ($n = 183$), die eine TA erhalten hatten, aus drei kindernephrologischen Zentren analysiert.

Ergebnisse: Ausgewertet wurden 1528 Behandlungen, davon 1233 Plasmapheresen (PF) sowie 295 Immunadsorptionen (IA). Die Zahl der Be-

handlungen pro Patient lag im Mittel bei 5 [1; 26] bei Anwendung der PF. Im Falle der IA wurden im Mittel 7 [1; 12] Sitzungen durchgeführt. Angewandt wurde die TA bei Kindern mit hämolytisch urämischem Syndrom (HUS) (20 %), antikörpervermittelter Transplantatabstoßung (9,5 %) und Autoimmunencephalitis (8,8 %). Bei 72,1 % der PatientInnen konnte eine Besserung der Symptomatik im Verlauf der therapeutischen Apherese erzielt werden. In 9 Fällen (6,4 %) konnte eine komplette Remission erreicht werden. Bei Anwendung der PF wurde bei 70 % der PatientInnen eine Zustandsverbesserung bewirkt, bei 7,5 % konnte eine Remission hergestellt werden. Im Falle der mit IA Behandelten, konnte bei 85 % der PatientInnen eine Zustandsverbesserung verzeichnet werden. Bei den 1528 durchgeführten TA gab es eine Komplikationsrate von 9 %. 32,4 % waren unspezifische Symptome (Übelkeit, Kopfschmerzen), 28,2 % allergische Reaktionen und in 9,2 % der Behandlungen Katheter-Dysfunktionen (Dislokationen, Obstruktionen, Infektionen). Bei der PF wurden in 10,1 % der Sitzungen Komplikationen dokumentiert (14,2 % bei PF mit FFP als Substitut, 7,5 % bei PF mit Humanalbumin). Bei der IA lag die Komplikationsrate bei nur bei 4,1 %. 98,6 % der PatientInnen erhielten die Behandlung über einen zentralen Venenkatheter.

Diskussion: TA im Kindesalter ist ein sicheres und effektives Behandlungsverfahren. Insgesamt konnte bei über 70 % der PatientInnen eine Besserung der Symptomatik durch die TA erzielt werden. Bei Einsatz von FFP ist die Komplikationsrate doppelt so hoch wie bei Anwendung von Humanalbumin; am besten wird die IA vertragen. Um den längerfristigen Therapieerfolg abschätzen zu können, stellt die prospektive Datenerfassung in einem Register eine Option dar.

DGKJ-EPO 57

Bericht über 2 Krankheitsverläufe von MPO-positiver ANCA-Vaskulitis mit schwerer Nierenbeteiligung im Jugendalter

Stephanie Goldammer¹; Felipe Becattini De Caux¹; Birgit Trutnau²; Günter Klaus²; Martin Kömhoff¹; Stefanie Weber¹

¹Universitätsklinikum Marburg, Pädiatrische Nephrologie, Marburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Marburg, KfH-Nierenzentrum, Marburg, Deutschland

Einleitung: ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) sind Multisystemerkrankungen, die als nekrotisierende Vaskulitis definiert und mit dem Auftreten von zirkulierenden Autoantikörpern gegen Myeloperoxidase (MPO) oder Proteinase 3 (PR3) assoziiert sind [1]. AAV treten selten im Kindes- und Jugendalter auf (0,5–6,39 Fälle/106 Kindern/Jahr) [2]. In dieser Arbeit beschreiben wir die Krankheitsverläufe von zwei 13-jährigen Jugendlichen mit MPO-positiver ANCA-Vaskulitis und schwerer Glomerulonephritis.

Methoden: Zwei Jugendliche präsentierten sich mit kurzen Anamnesen – Patientin 1 mit Fieberepisoden unklarer Genese, beidseitigen Beinschmerzen und zweimaliger antibiotischer Vorbehandlung. Patientin 2 stellte sich im fortgeschrittenen Stadium mit Ödemen und Hämotypen vor. Außer einer chronischen Sinusitis (Pat. 1) keine Vorerkrankungen. Die Patientinnen wurden initial auswertig behandelt. Die Verlegungen in unsere Klinik erfolgten zur Therapie bei akutem Nierenversagen.

Ergebnisse: Laborchemisch fielen neben stark erhöhten Nierenretentionswerten bei Patientin 1 erhöhte p- und c-ANCA-Titer sowie Antikörper gegen MPO und bei Patientin 2 erhöhte p-ANCA-Titer, Antikörper gegen MPO und vermindertes C3-Komplement auf. In der Nierenbiopsie zeigte sich eine ausgeprägte rapid-progressive Glomerulonephritis mit fokalen Nekrosen, Halbmondbildung und Tubulusschädigungen. Patientin 2 war deutlich schwerer betroffen.

Begleitend wurden Eisenmangelanämien (beide Patienten), Thrombosen der Venae femorales bei Antiphospholipidsyndrom (Pat. 1), eine pulmonale Beteiligung und ein Fibrinogenverlust (Pat. 2) diagnostiziert.

Es fand sich kein Anhalt für eine kardiale, neurologische oder ophthalmologische Beteiligung.

Zur Remissionsinduktion erfolgten mehrmalige Plasmapheresen (4×/9×), eine Steroid-Stoß-Therapie und nachfolgend vier Rituximab-Gaben. Anschließend Remissionserhalt mit Azathioprin und einem oralen Steroid.

Supportiv wurde eine salzarme Kost und eine Therapie mit einem ACE-Hemmer (Pat. 1) bzw. einem AT1-Antagonisten (Pat. 2) begonnen. Unter der Therapie kam es zu einer akuten Verbesserung des Allgemeinzustandes. In den Folgemonaten normalisierten sich die Retentionswerte bei Patientin 1, bei Patientin 2 zeigten sie sich rückläufig, im Verlauf dann leider wieder ansteigend.

Diskussion: AAV im Kindesalter sind selten. Eine Leitlinie zur Behandlung von AAV im Kindesalter existiert bisher nicht, Therapieempfehlungen sind angelehnt an die Leitlinien der Erwachsenenmedizin [2]. Unsere Ergebnisse zeigen, dass trotz schwerwiegenden biopsischen Befunds ein Therapieversuch mit Rituximab erfolgreich sein kann. Dagegen ist bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf die Behandlung schwierig.

Literatur

1. Jennette JC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:1–11
2. Calatroni M, et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Ital J Pediatr.* 2017; 43:46

DGKJ-EPO 58

Phänotypische und genotypische Charakterisierung von Kindern und Jugendlichen mit Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege

Saskia Isert; Dominik Müller; Julia Thumfart

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege („Congenital anomalies of the kidney and urinary tract“, CAKUT) treten bei zwei bis fünf von 1000 Geburten auf. Sie bilden die häufigste Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter. Der klinische Phänotyp ist gekennzeichnet durch eine große Heterogenität aufgrund der Vielfalt an Fehlbildungen und assoziierten Syndromen. Der molekulargenetische Hintergrund der Fehlbildungen bleibt bisher in der Mehrzahl der Fälle unklar.

Fragestellung: Ziel dieser Arbeit war es, Kinder und Jugendliche mit CAKUT phänotypisch und genotypisch zu charakterisieren und Faktoren, die mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz (CNI) assoziiert sind, zu ermitteln.

Material und Methoden: Es wurden Daten der Patient*innen mit CAKUT, die in einem Zeitraum von 20 Monaten in der kindernephrologischen Ambulanz vorstellig wurden, retrospektiv im Rahmen einer monozentrischen Querschnittsstudie analysiert.

Ergebnisse: Unter den 405 erfassten Patient*innen war die häufigste Diagnose eine Nierendysplasie/-hypoplasie (65 %), gefolgt von Harntransportstörungen (43 %). 44 % der Kinder wiesen eine CNI auf und 6 % waren bereits terminal niereninsuffizient. In der univariaten Analyse waren männliches Geschlecht und Frühgeburtlichkeit mit höheren CNI-Stadien assoziiert ($p=0,004$ bzw. $p<0,001$). Die 188 Kinder und Jugendlichen mit einem pränatal auffälligen Sonographiebefund der Nieren und/oder der ableitenden Harnwege einschließlich eines Oligo-/Anhydramnions hatten ein statistisch signifikant höheres Risiko für eine CNI Stadium IV oder V ($p=0,004$). Patient*innen mit Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit wiesen hingegen signifikant niedrigere CNI-Stadien auf ($p=0,006$). In einer multivariaten Analyse waren Frühgeburtlichkeit ($p=0,033$) und Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit ($p=0,043$) signifikant assoziiert mit CNI-Stadium $\geq$ II. Genetische Untersuchungen waren bei 16 % der Patient*innen erfolgt. Als häufigste, dem Phänotyp zugrundeliegende, genetische Aberration wurde eine Mutation im HNF1 β -Gen identifiziert, gefolgt von Mutationen im GATA3-Gen.

Schlussfolgerung: Es konnten verschiedene mit der Entwicklung einer CNI assoziierte Faktoren identifiziert werden. Die Ergebnisse sollten in einer prospektiven Studie validiert werden. Perspektivisch können die gewonnenen Resultate zur Erstellung von Richtlinien für die Beratung und Betreuung von CAKUT-Patient*innen genutzt werden.

Neuropädiatrie

DGKJ-EPO 59

Mechanisms of antibody-mediated encephalitis in tumor disease– Characterization of anti-mGluR5 antibodies in patients with Ophelia syndrome and Hodgkin lymphoma

Marc Nikolaus¹; Jakob Kreys¹; Harald Prüß²; Markus Schülke-Gerstenfeld¹; Angela Maria Kaindl¹; Ellen Knierim³

¹Charité–Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Berlin, Germany; ²Charité–Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Germany; ³Charité–Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie und Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Berlin, Germany

Background: Encephalitis associated with antibodies against the metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) is an autoimmune disease characterized by a complex neuropsychiatric syndrome (Ophelia syndrome). It often affects young adults and is associated with Hodgkin lymphoma. mGluR5 belongs to the family of G protein-coupled receptors and activates an intracellular signal cascade. In the past, receptor dysfunction has been associated with schizophrenia, autism, fragile-X syndrome, and Parkinson's disease. The role of anti-mGluR5 in autoimmune encephalitis though remains unclear; and so do the underlying pathomechanisms of antibody binding and the link between tumor and autoimmunity.

Methods and preliminary results: Recently, we treated a 15-year-old patient with Ophelia syndrome and anti-mGluR5 antibodies. We generated recombinant monoclonal antibodies from memory B cells and antibody secreting cells of the patients' CSF by using single cell cloning. With tissue- and cell-based assays (TBA/CBA) we characterize the binding patterns and affinities of these anti-mGluR5 antibodies. To address functional effects of the antibody binding we now look for receptor internalization, shifts in cluster localization and impact on cell viability after antibody incubation with neuronal cell cultures. We further investigate the down-stream signaling of mGluR5 and look for changes in phosphorylation and Ca²⁺ release. 2 years after the encephalitis, the very same patient developed a Hodgkin lymphoma. Immunohistochemistry on fixed biopsy material now showed anti-mGluR5 antibody binding. The binding pattern differs from the one on non-encephalitic Hodgkin patients. Further experiments need to verify and evaluate these findings. Therefore, more patients have to be included and antibody binding on several Hodgkin cell lines will be investigated.

Aims and outlook: With this project we want to provide new insight into autoimmunological pathomechanisms on the metabotropic receptor mGluR5 as well as on the link between tumor and autoimmunity. A better understanding of the pathophysiology may modify treatment strategies and serve patients with autoimmune encephalitis in general.

DGKJ-EPO 60

Intravenöses Onasemnogen-Abeparvovec für spinale Muskelatrophie: Integrierter Sicherheitsbericht

Deepa Chand¹; Richard S. Finkel²; Eugenio Mercuri³; Ricardo Masson⁴; Julie Parsons⁵; Uwe Ernst¹; Aaron Kleyn⁶; Melissa Menier⁶; Kyle Montgomery¹; Douglas M. Sproule⁷; Sandra P. Reyna⁷; Douglas E. Feltner⁷; Sitra Tauscher-Wisniewski⁷; Jerry R. Mendell⁸

¹AveXis, Inc., Medical Affairs, Bannockburn, IL, United States; ²St. Jude's Children's Research Hospital, Translational Neuroscience Program, Memphis, Tennessee, United States; ³Catholic University, Department of Paediatric Neurology and Nemo Clinical Centre, Rome, Italy; ⁴Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Developmental Neurology Unit, Milan, Italy; ⁵University of Colorado School of Medicine, Department of Pediatrics, Aurora, Colorado, United States; ⁶AveXis, Inc., Biostatistics, Bannockburn, IL, United States; ⁷AveXis, Inc., Clinical Development, Bannockburn, IL, United States; ⁸Nationwide Children's Hospital, Center for Gene Therapy, Columbus, OH, United States

Hintergrund: Intravenös (i. v.) Onasemnogen-Abeparvovec (früher AVXS-101) ist eine einmalige Gentherapie, die dafür konzipiert ist, die monogene

Grundursache von spinaler Muskelatrophie (SMA) zu behandeln, indem das defekte primäre Survival-Motoneuron 1 (SMN1) Gen ersetzt wird.

Fragestellung: In dieser Studie wird die Sicherheit von IV Onasemnogen-Abeprarvec bei SMA-Patienten beurteilt und umfasst 4 klinische Studien über alle klinischen Untersuchungen hinweg (START, NCT02122952; STRIVE-EU, NCT03461289; STRIVE-US, NCT03306277; SPRINT, NCT03505099), das United States Managed Access Program, das Long-Term Registry (RESTORE), und die Post-Marketing-Daten.

Material und Methodik: Bis zum 31. Dezember 2019 erhielten 335 präsymptomatische oder symptomatische SMA-Patienten (2–4SMN2) intravenöses Onasemnogen-Abeprarvec. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden gemäß der allgemeinen Terminologiekriterien für UE untersucht.

Ergebnisse: Es wurden keine neuen Todesfälle berichtet. Zwei Todesfälle nach der Dosierung wurden zuvor berichtet: 1 aufgrund eines Atemstillstands und einer wegen Atemnot und hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie. Beide Todesfälle wurden als nicht auf die Behandlung bezogen bewertet. Von allen Patienten wurde berichtet, dass 319 (95,2 %) ≥ 1 UE, 121 (36,1 %) ≥ 1 UE in Verbindung mit der Behandlung hatten, 136 (40,6 %) ≥ 1 schwerwiegendes UE und 43 (12,8 %) ≥ 1 schwerwiegendes UE in Verbindung mit der Behandlung hatten. Bei Patienten in der klinischen Studie traten Erhöhungen der Lebertransaminasen bei 77/85 (90,6 %) Patienten auf (die Zeit bis zum Einsetzen war im Allgemeinen 35 [7–64] Tage nach der Dosierung). Alle Erhöhungen waren ohne klinische Symptome und verschwanden mit Prednisolon. Thrombozytopenie trat bei 4/85 (4,7 %) der Patienten auf; alle waren ohne klinische Folgen vorübergehend. Klinische kardiale Befunde von Bedenken wurden nicht beobachtet. Die Entzündung der Dorsal-Spinalganglien ist ein präklinischer Befund, der auf einer gründlichen Analyse klinischer Daten basiert. Ein präklinischer und klinischer Plan zur Überwachung dieses Effekts wurde implementiert. Insgesamt sind UE in Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeprarvec in allen Studien konsistent; alle werden überwacht und sind behandelbar. Es wurden keine neuen Sicherheitsprofile identifiziert.

Schlussfolgerung: Basierend auf Sicherheitsdaten aller Quellen bis zum 31. Dezember 2019 bleibt das Gesamtsicherheitsprofil für intravenöses Onasemnogen-Abeprarvec für SMA-Patienten günstig.

DGKJ-EPO 61

Onasemnogen-Abeprarvec-Gentherapie bei spinaler Muskelatrophie Typ 1: Update zur Phase-III-Studie (STRIVE-US)

John W. Day¹; Claudia A. Chiriboga²; Thomas O. Crawford³; Basil T. Darras⁴; Richard S. Finkel⁵; Anne M. Connolly⁶; Susan T. Iannaccone⁷; Nancy L. Kuntz⁸; Loren D. M. Peña⁹; Perry B. Shieh¹⁰; Edward C. Smith¹¹; Jennifer M. Kwon¹²; Craig Zaidman¹³; Uwe Ernst¹⁴; Meredith Schultz¹⁵; Francesca Baldinetti¹⁶; Deepa Chand¹⁴; Douglas E. Feltner¹⁵; Sitra Tauscher-Wisniewski¹⁵; Haojun Ouyang¹⁷; Thomas A. Macek¹⁵; Douglas M. Sproule¹⁵; Jerry R. Mendell¹⁸

¹Stanford University Medical Center, Department of Neurology, Stanford, CA, United States; ²Columbia University Medical Center, Division of Pediatric Neurology, New York, NY, United States; ³Johns Hopkins Medicine, Department of Neurology, Baltimore, MD, United States; ⁴Boston Children's Hospital, Department of Neurology, Boston, MA, United States; ⁵St. Jude's Children's Research Hospital, Translational Neuroscience Program, Orlando, FL, United States; ⁶Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH, United States; ⁷University of Texas Southwestern Medical Center, Department of Pediatrics, Dallas, TX, United States; ⁸Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Division of Neurology, Chicago, IL, United States; ⁹Cincinnati Children's Hospital, Division of Human Genetics, Cincinnati, OH, United States; ¹⁰David Geffen School of Medicine at UCLA, Department of Neurology, Los Angeles, CA, United States; ¹¹Duke University School of Medicine, Department of Pediatrics, Durham, NC, United States; ¹²University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Department of Neurology, Madison, WI, United States; ¹³Washington University School of Medicine, Department of Neurology, St. Louis MO, United States; ¹⁴AveXis, Inc., Medical Affairs, Bannockburn, IL, United States; ¹⁵AveXis, Inc., Clinical Development, Bannockburn, IL, United States; ¹⁶AveXis, Inc., EMEA Medical Affairs, Bannockburn, IL, United States; ¹⁷AveXis, Inc., Biostatistics, Bannockburn, IL, United States; ¹⁸Nationwide Children's Hospital, Center for Gene Therapy, Columbus, OH, United States

Hintergrund: Onasemnogen-Abeprarvec (ehemals AVXS-101) wurde entwickelt, um die genetische Ursache der spinalen Muskelatrophie (SMA), Survival-Motoneuron-1 (SMN1)-Gen-Verlust/Mutation anzugehen.

Fragestellung: Wir beurteilen endgültige Daten von STRIVE-US (NCT03306277), einer multizentrischen, offenen, einarmigen, Einzeldosis-Studie der Phase-III, die in den Vereinigten Staaten durchgeführt wird und die Wirksamkeit und Sicherheit einer einmaligen intravenösen Infusion von Onasemnogen-Abeprarvec bei Patienten (Pat) mit SMA1 im Alter von < 6 Monaten (Mo) prüft.

Material und Methodik: Co-primäre Endpunkte: unabhängiges Sitzen für ≥ 30 s beim 18-monatigen Besuchstermin, Überleben (kein Todesfall/permanente Beatmung) mit 14 Mo. Co-sekundäre Endpunkte: Fähigkeit der Weiterentwicklung mit 18 Mo. (toleriert dünne Flüssigkeiten, keine mechanische Ernährungsunterstützung, altersgemäßes Gewicht), Unabhängigkeit von einer Beatmungsunterstützung mit 18 Mo. (basierend auf der Verwendung von Trilogy BiPAP). Sicherheitsendpunkte: unerwartete behandlungsbezogene Toxizität von Grad ≥ 3 basierend auf CTCAE.

Ergebnisse: Die Studie ist abgeschlossen, die endgültigen Daten werden vorgestellt. Alle 22 Pat erfüllten die Kriterien der Intent-to-Treat-Population (symptomatisch mit Bi-Allelic SMN1 Verlusten und 2 Kopien von SMN2 ohne die Variante im SMN2 Krankheitsmodifikator). Alle koprimären und kosekundären Endpunkte waren der Pediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCR)-Vergleichsbehandlung statistisch überlegen. 21 von 22 Pat (95,5 %) überlebten $\geq 10,5$ Mo. ohne permanente Beatmungsunterstützung und 20 von 22 Pat (90,9 %) zeigten ein ereignisfreies Überleben bis zum Alter von 18 Monaten. Im Vergleich dazu zeigte der relevante PNCR-Datensatz ein ereignisfreies Überleben von 50 % bei 10,5 Monaten und 25 % bei 13,6 Monaten. Vierzehn Pat (63,6 %) erreichten den Meilenstein von unabhängigem Sitzen während der Studie, 13 (59,0 %) davon zeigten auch diese Fähigkeit beim 18-monatigen Besuchstermin. 9 von 22 Pat (40,9 %) zeigten die Fähigkeit der altersentsprechenden Weiterentwicklung im Alter von 18 Monaten und bei 15 von 22 Pat (68,1 %) war keine Beatmungsunterstützung zu irgendeinem Zeitpunkt während der

Studie erforderlich. Beide wiesen einen positiven Vergleich zum PNCR-Datensatz auf. Bis zum Alter von 18 Monaten erreichten 19 Pat (86,4 %) motorische Meilensteine, bestätigt durch eine unabhängige zentrale Videoüberprüfung. Es wurden schnelle, frühe und anhaltende Verbesserungen bei CHOP-INTEND beobachtet. Die Sicherheit war im Allgemeinen vergleichbar mit der in der Phase-I-START-Studie und der Nutzen-Risiko-Wert bleibt positiv.

Schlussfolgerungen: Insgesamt zeigen die endgültigen Daten der STRIVE-US-Studie, dass Onasemnogen-Abepravovec bei der Behandlung von Pat mit SMA1 einen signifikanten therapeutischen Nutzen hat, und das Nutzen-Risiko-Profil bleibt positiv.

DGKJ-EPO 62

Frühe Erkenntnisse aus dem RESTORE-Register über Patienten mit SMA unter krankheitsmodifizierenden Therapien

Laurent Servais¹; John W. Day²; Darryl C. De Vivo³; Janbernd Kirschner⁴; Eugenio Mercuri⁵; Francesco Muntoni⁶; Perry B. Shieh⁷; Eduardo Tizzano⁸; Isabelle Desguerre⁹; Susana Quijano-Roy¹⁰; Kayoko Saito¹¹; Uwe Ernst¹²; Marcus Droege¹³; Omar Dabbous¹⁴; Ankita Shah¹⁵; Frederick A. Anderson¹⁶; Richard S. Finkel¹⁷

¹MDUK Oxford Neuromuscular Centre, Department of Pediatrics, Oxford, United Kingdom; ²Stanford University Medical Center, Department of Neurology, Stanford, CA, United States; ³Columbia University Irving Medical Center, Departments of Neurology and Pediatrics, New York, NY, United States; ⁴University Hospital Bonn, Department of Neuropediatrics, Bonn, Deutschland; ⁵Catholic University, Department of Paediatric Neurology and Nemo Clinical Centre, Rome, Italien; ⁶National Institute of Health Research, Great Ormond Street Hospital Biomedical Research Centre, London, United Kingdom; ⁷David Geffen School of Medicine at UCLA, Department of Neurology, Los Angeles, CA, United States; ⁸Hospital Valle Hebrón, Department of Clinical and Molecular Genetics, Barcelona, Spanien; ⁹Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Pediatric Neurology, Paris, Frankreich; ¹⁰APHP Raymond Poincaré University Hospital (UVSQ Paris Saclay), Garches Neuromuscular Reference Center (GNMH), Garches, Frankreich; ¹¹Tokyo Women's Medical University, Institute of Medical Genetics, Tokyo, Japan; ¹²AveXis, Inc., Medical Affairs, Bannockburn, IL, United States; ¹³AveXis, Inc., Real-World Evidence & Registries, Bannockburn, IL, United States; ¹⁴AveXis, Inc., Global HEOR & RWE, Bannockburn, IL, United States; ¹⁵AveXis, Inc., Clinical Operations, Bannockburn, IL, United States; ¹⁶University of Massachusetts Medical School, Center for Outcomes Research, Worcester, MA, United States; ¹⁷St. Jude Children's Research Hospital, Department of Translational Neuroscience, Memphis, TN, United States

Hintergrund: Bis zur Einführung effektiver Therapien (2016) waren unterstützende Therapiemaßnahmen die einzige Behandlungsoption für Patienten (Pat) mit spinaler Muskelatrophie (SMA). Inzwischen stehen krankheitsmodifizierende Behandlungen (Gentherapie [Onasemnogen-Abepravovec], Antisense-Oligonukleotide [Nusinersen]) zur Verfügung, die die Prognose dramatisch verbessert haben. Aktuell sind Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Pat mit diesen Therapien nur begrenzt verfügbar.

Fragestellung: Hier präsentieren wir erste Ergebnisse zur Beobachtung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen bei Pat, die krankheitsmodifizierende SMA-Therapien (allein oder in Sequenz/Kombination) erhalten, um die Auswirkungen der Intervention auf Pat, und darüber hinaus auf das Gesundheitssystem zu beschreiben.

Material und Methodik: RESTORE ist ein prospektives, multizentrisches Register für Pat mit SMA, das speziell zur Überwindung der in der Literatur beschriebenen Limitationen bestehender Einzel(produkt)register entwickelt wurde. Die geplante Nachbeobachtungszeit beträgt 15 Jahre ab der Aufnahme in die Studie oder bis zum Tod.

Ergebnisse: Bis zum 31. Januar 2020 waren Daten für 67 Pat verfügbar, die alle aus de novo klinischen Zentren in den Vereinigten Staaten stammten; für 56 Pat lagen detaillierte Informationen über die Behandlungsverlauf vor: Onasemnogen-Abepravovec allein ($n=18$), Nusinersen

allein ($n=11$), Nusinersen nach Verabreichung von Onasemnogen-Abepravovec ($n=2$), Nusinersen vor Verabreichung von Onasemnogen-Abepravovec ($n=17$), Nusinersen sowohl vor als auch nach Verabreichung von Onasemnogen-Abepravovec ($n=8$). Für zehn Pat lagen >1 CHOP INTEND-Score zur Auswertung vor, und für acht (80 %) Pat erhöhten sich die Scores während der initialen Nachbeobachtungsphase. Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) wurden für 39 der 56 Pat mit bekannten Behandlungsschemata berichtet; 32 (82,1 %) berichteten über ≥ 1 UE; 15 (38,5 %) berichteten über ≥ 1 schwerwiegende UEs (6 [15,4 %] im Zusammenhang mit der Behandlung). Erste Wirksamkeits- sowie Nebenwirkungsprofile für jede Behandlungskohorte werden präsentiert. Die Anzahl der im RESTORE-Register aufgenommenen Pat. nimmt weiterhin zu; per 24. April 2020 umfasste die Datenbank Informationen zu 94 Pat von 39 aktiven Zentren in den Vereinigten Staaten.

Schlussfolgerung: Das RESTORE-Register bietet erweiterte Bewertungen aus der Praxis von Patientenergebnissen und SMA-Interventionen. Die Mehrzahl der Pat für die >1 CHOP INTEND-Score im Nachbeobachtungszeitraum vorlag, wiesen höhere Scores auf. Auf Grundlage zur Zeit verfügbarer Daten, stimmen die im RESTORE-Register beobachteten UE-Erfahrungen mit Onasemnogen-Abepravovec mit den zuvor beschriebenen Erfahrungen aus klinischen Studien für SMA überein; weder bei den mit Onasemnogen-Abepravovec behandelten Pat noch bei denen, die die Behandlung wechselten, wurden neue Sicherheitssignale identifiziert.

DGKJ-EPO 63

Wert von Onasemnogen-Abepravovec bei spinaler Muskelatrophie Typ 1: Verbesserungen der motorischen Funktion, des beatmungsfreien Überlebens und der Krankenhausaufenthalte

Omar Dabbous¹; Sandra P. Reyna²; Uwe Ernst³; Douglas E. Feltner⁴; Melissa Menier⁵; Haojun Ouyang⁶; Marcus Droege⁷; Matthias Bischoff⁸; Nicole LaMarca⁹; Ramesh Arjunji¹

¹AveXis, Inc., Global HEOR & RWE, Bannockburn, IL, United States; ²AveXis, Inc., Global Therapeutic Area SMA, Bannockburn, IL, United States; ³AveXis, Inc., Medical Affairs, Bannockburn, IL, United States; ⁴AveXis, Inc., Clinical Development, Bannockburn, IL, United States; ⁵AveXis, Inc., Biostatistics, Bannockburn, IL, United States; ⁶AveXis, Inc., Biostatistics, Clinical Development, Bannockburn, IL, United States; ⁷AveXis, Inc., Real-World Evidence & Registries, Bannockburn, IL, United States; ⁸AveXis, Inc., Health Economics, OR & RWE, Bannockburn, IL, United States; ⁹AveXis, Inc., Therapeutic Area Subject Matter, Bannockburn, IL, United States

Hintergrund: Die spinale Muskelatrophie Typ 1 (SMA1) ist durch eine motorische neuronale Degeneration sowie fortschreitende Muskelschwäche gekennzeichnet. Unbehandelte SMA ist die häufigste genetische Ursache pädiatrischer Mortalität.

Fragestellung: Untersuchung des therapeutischen Nutzens von Onasemnogen-Abepravovec im Hinblick auf die Ergebnisse der krankheitsmodifizierenden Therapie bei Patienten mit SMA1.

Material und Methodik: Der therapeutische Nutzen in 22 Patienten mit SMA1 (2 Kopien des Motorneuron-Gen (SMN2)) behandelt mit Onasemnogen-Abepravovec in der Phase III STRIVE-Studie (NCT03306277) wurde verglichen mit jenen unbehandelter Patienten in 2 Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf (Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network (PNCR): ≤ 36 Monate, $n=23$; NeuroNEXT-101 (NN-101): ≤ 24 Monate, $n=16$) sowie der ENDEAR (NCT02193074) Kontrollgruppe ($n=27$). In STRIVE wurden Überleben (Tod/permanente Beatmung), die motorische Funktion (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)), das Erreichen motorischer Meilensteine, erforderliche Beatmungs-/Ernährungsunterstützung sowie Hospitalisierungen untersucht.

Ergebnisse: Im Alter von 14 Monaten waren 20/22 Patienten (90,9 %) in STRIVE frei von permanenter Beatmung im Vergleich zu 25 % in PNCR. Die mittlere Überlebensdauer in NN-101 betrug 8 Monate. Patienten in PNCR und NN101 erreichten keine motorischen Meilensteine, während bei STRIVE, 13/22 (59,1 %) im Alter von 18 Monaten für ≥ 30 s keine

Unterstützung beim Sitzen benötigten, 1/22 standen mit Unterstützung, 1/22 (4,5 %) gingen mit Unterstützung und 1/22 (4,5 %) gingen allein. Bei STRIVE betrugen die mittleren Veränderungen bei CHOP INTEND von der Baseline nach 30 Tagen post Behandlung ($n=22$) +6,9 Punkte und nach 18 Monaten ($n=16$) +19,3 Punkte; 7/22 Patienten (32 %) erforderten sporadische Unterstützung durch künstliche Ernährung und 7/22 (32 %) erhielten temporäre Beatmungsunterstützung während der Studie. Der mittlere, nicht adjustierte annualisierte Grad des Krankenhausaufenthalts (Krankenhausaufenthalte/folgende Anzahl der Probandenjahre) betrug 4,3 für die mit Placebo behandelten Patienten bei ENDEAR vs. 0,8 für die STRIVE-Patienten.

Schlussfolgerung: Eine einzelne Dosis von Onasemnogen-Abeparvovec bei STRIVE verbesserte das Überleben sowie das Erreichen motorischer Meilensteine, während die Krankenhauseinweisungen reduziert wurden; dies deutet auf verringerte Behandlungskosten sowie eine geringere Belastung für die Patienten, der Pflegenden, sowie der breiteren Gesellschaft hin, was auf eine Gesamtverbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf hinweist.

DGKJ-EPO 64

Langzeitnachbeobachtung der Onasemnogen-Abeparvovec-Gentherapie bei spinaler Muskelatrophie Typ 1

Jerry R. Mendell¹; Richard Shell²; Kelly J. Lehman¹; Markus McCollly¹; Linda P. Lowes¹; Lindsay N. Alfano¹; Natalie F. Miller¹; Megan A. Iammarino¹; Kathleen Church¹; Uwe Ernst³; Sandra P. Reyna⁴; Haojun Ouyang⁵; Elaine Kernbauer⁶; Shivani Joshi⁶; Douglas M. Sproule⁷; Matthew Meriggioli⁷; Aaron Kleyn⁸; Douglas E. Feltner⁹; Samiah Al-Zaidy⁹

¹Nationwide Children's Hospital, Center for Gene Therapy, Columbus, OH, United States; ²Nationwide Children's Hospital, Section of Pulmonary Medicine, Columbus, OH, United States; ³AveXis, Inc., Medical Affairs, Bannockburn, IL, United States; ⁴AveXis, Inc., Global Therapeutic Area SMA, Bannockburn, IL, United States; ⁵AveXis, Inc., Biostatistics, Clinical Development, Bannockburn, IL, United States; ⁶AveXis, Inc., Clinical Operations, Bannockburn, IL, United States; ⁷AveXis, Inc., Clinical Development, Bannockburn, IL, United States; ⁸AveXis, Inc., Biostatistics, Bannockburn, IL, United States; ⁹Al-Zaidy and Associates, LLC, Department of Neurology, Columbus, OH, United States

Hintergrund: Onasemnogen-Abeparvovec (ehemals AVXS-101) wurde entwickelt, um die genetische Ursache der spinalen Muskelatrophie Typ 1 (SMA1) anzugehen. In der Phase-I-Studie (START; NCT02122952) zeigten Patienten, die eine einmalige hochdosierte (vorgeschlagene therapeutische Dosis) Infusion erhielten ($n=12$), signifikant verbesserte Ergebnisse im Vergleich zum unbehandelten natürlichen Verlauf.

Fragestellung: Hier evaluieren wir die Langzeitsicherheit bei Patienten, die zuvor in START behandelt wurden, sowie die Langzeitwirksamkeit bei Patienten aus beiden Kohorten. START-Patienten konnten sich nach eigener Wahl in eine Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Long-Term Follow-Up, LTFU) (NCT03421977) aufnehmen lassen.

Material und Methodik: Primäre Zielsetzung: langfristige Sicherheit. Für die Patienten sind jährliche Besuchstermine angesetzt (5 Jahre lang). Anschließend ist ein jährlicher Telefonkontakt vorgesehen (weitere 10 Jahre lang). Zu den Untersuchungen gehören die Aufnahme der Krankengeschichte/die Auswertung der Patientenakte, eine körperliche Untersuchung, klinische Laboruntersuchungen, Lungenuntersuchungen und Überprüfung der Meilensteine.

Ergebnisse: Bis zum 31. Dezember 2019 waren 13 Patienten (niedrige Dosis, $n=3$; therapeutische Dosis, $n=10$) eingeschrieben. Die ältesten Patienten waren 6,2 (niedrige Dosis) und 5,6 (therapeutische Dosis) Jahre alt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bei 8/13 Patienten berichtet; jedoch wurden keine schwerwiegenden UE als mit der Behandlung in Verbindung stehend angesehen oder führten zum Abbruch der Studie, was ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil unterstützt. Alle Patienten, die die therapeutische Dosis erhalten haben, haben überlebt und sind frei von dauerhafter Beatmung (mittleres Alter [Bereich] beim letzten Datenschnitt: 4,8 [4,3–5,6] Jahre; mittlere Zeit [Bereich] seit der Verabrei-

chung; 4,5 [4,1–5,2] Jahre). Diese Patienten haben entweder alle zuvor erreichten Meilensteine beibehalten oder neue Meilensteine erreicht; zwei Patienten haben den Meilenstein Stehen mit Unterstützung neu erreicht, während sie zu keinem Zeitpunkt begleitend eine das Survival-Motorneuron-Protein (SMN) hochregulierende Therapie erhielten. Von den zehn rekrutierten Patienten, die eine therapeutische Dosis erhielten, benötigten sechs mehr als vier Jahre nach der Verabreichung keine regelmäßige, tägliche unterstützende Beatmung. Darüber hinaus haben sechs nie eine begleitende hochregulierende SMN2-Therapie erhalten.

Schlussfolgerung: Die Daten deuten darauf hin, dass Onasemnogen-Abeparvovec ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil aufweist und mit neuen Meilensteinentwicklungen weiterhin seine Wirksamkeit unter Beweis stellt.

DGKJ-EPO 65

Onasemnogen-Abeparvovec als Gentherapie bei präsymptomatischer spinaler Muskelatrophie (SMA): Update zur SPR1NT-Studie

Kevin A. Strauss¹; Michelle A. Farrar²; Kathryn J. Swoboda³; Kayoko Saito⁴; Claudia A. Chiriboga⁵; Richard S. Finkel⁶; Susan T. Iannaccone⁷; Jena M. Krueger⁸; Jennifer M. Kwon⁹; Hugh J. McMillan¹⁰; Laurent Servais¹¹; Jerry R. Mendell¹²; Julie Parsons¹³; Mariacristina Scoto¹⁴; Perry B. Shieh¹⁵; Craig Zaidman¹⁶; Uwe Ernst¹⁷; Francesca Baldinetti¹⁸; Meredith Schultz¹⁹; Sandra P. Reyna²⁰; Sarah Kavanagh²¹; Deepa Chand¹⁷; Douglas E. Feltner¹⁹; Sitra Tauscher-Wisniewski¹⁹; Bryan E. McGill¹⁹; Douglas M. Sproule¹⁹; Francesco Muntoni²²

¹Clinic for Special Children, Department of Neurology, Strasburg, PA, United States; ²Sydney Children's Hospital Network, Department of Neurology, Randwick, NSW, Australien; ³Massachusetts General Hospital, Department of Neurology, Boston, MA, United States; ⁴Tokyo Women's Medical University, Institute of Medical Genetics, Tokyo, Japan; ⁵Columbia University Medical Center, Department of Neurology, New York, United States; ⁶St. Jude Children's Research Hospital, Department of Translational Neuroscience, Memphis, TN, United States; ⁷University of Texas Southwestern Medical Center, Department of Pediatrics, Dallas, TX, United States; ⁸Helen DeVos Children's Hospital, Department of Neurology, Grand Rapids, MI, United States; ⁹University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Department of Neurology, Madison, WI, United States; ¹⁰Children's Hospital of Eastern Ontario, Department of Pediatrics, Ottawa, ON, Kanada; ¹¹MDUK Oxford Neuromuscular Centre, Department of Pediatrics, Oxford, United Kingdom; ¹²Nationwide Children's Hospital, Center for Gene Therapy, Columbus, OH, United States; ¹³University of Colorado School of Medicine, Department of Pediatrics, Aurora, CO, United States; ¹⁴University College London, Great Ormond Street Institute of Child Health & Great Ormond Street Hospital, The Dubowitz Neuromuscular Centre, London, United Kingdom; ¹⁵David Geffen School of Medicine at UCLA, Department of Neurology, Los Angeles, CA, United States; ¹⁶Washington University School of Medicine, Department of Neurology, Division of Pediatric Neurology, St. Louis, United States; ¹⁷AveXis, Inc., Medical Affairs, Bannockburn, IL, United States; ¹⁸AveXis, Inc., EMEA Medical Affairs, Bannockburn, IL, United States; ¹⁹AveXis, Inc., Clinical Development, Bannockburn, IL, United States; ²⁰AveXis, Inc., Global Therapeutic Area SMA, Bannockburn, IL, United States; ²¹AveXis, Inc., Clinical Development, Biostatistics, Bannockburn, IL, United States; ²²National Institute of Health Research, Great Ormond Street Hospital Biomedical Research Centre, London, United Kingdom

Hintergrund: Spinale Muskelatrophie (SMA) führt zu einem Verlust der motorischen und respiratorischen Funktionen. Ursache ist die biallelische Deletion/Mutation des Survival-Motor-Neuron-1-Gens (SMN1). Kopien eines ähnlichen Gens (SMN2) beeinflussen den Schweregrad der Erkrankung.

Fragestellung: Hier beurteilen wir die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec (ehemals AVXS-101) bei präsymptomatischen SMA-Patienten.

Material und Methodik: SPR1NT (NCT03505099) ist eine laufende multizentrische, offene Phase-III-Studie. Asymptomatische Patienten, bei denen die Entwicklung einer SMA erwartet wird (2–3 SMN2, ≤ 6 Wochen),

erhalten eine einmalige IV-Infusion und werden 18/24 (2/3 SMN2) Monate lang untersucht. Primäre Endpunkte: Sitzen für ≥ 30 s (2 SMN2)/ Stehen ohne Unterstützung für ≥ 3 s (3 SMN2). Sekundäre Endpunkte: Überleben und selbständige Nahrungsaufnahme bei Normalgewicht (2 SMN2); selbständiges Gehen (3 SMN2). Untersuchungsergebnis: Verbesserung der Motorik (CHOP INTEND [2 SMN2]). Sicherheitsendpunkte: Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE)/schwerwiegender UE.

Ergebnisse: Bis zum 31. Dezember 2019 hatten 30 Patienten Dosen erhalten (2 SMN2/3 SMN2/4 SMN2, $n = 14/15/1$) und die Rekrutierung war abgeschlossen. Mittleres Alter (Bereich) bei Dosierung (Tage): 2 SMN2, 20,6 (8,0–34,0); 3 SMN2, 28,7 (9,0–43,0). Alle Patienten, die noch am Leben sind, haben beim letzten Besuch keine unterstützende Beatmung in Anspruch genommen. Unter den 2 SMN2-Patienten haben alle CHOP INTEND-Scores von ≥ 50 erreicht, der den bei unbehandelten Patienten beobachteten Maximalwert übertrifft; 8 saßen (alle innerhalb des von der Weltgesundheitsorganisation [WHO] festgelegten 1.–99. Perzentils; Bereich: 5,7–11,8 Monate); 4 standen und gingen ohne Unterstützung (Bereich: 12,2–18,3 Monate). Von den 3 SMN2-Patienten standen 4 ohne Unterstützung (9,5–12,4 Monate); 3 gingen ohne Unterstützung (12,2–15,1 Monate). Die verbleibenden Patienten in beiden Kohorten, die diese Meilensteine nicht erreicht haben, haben das WHO-Fenster noch nicht überschritten. Alle Patienten sind in der Lage, ihr Gewicht ohne Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme zu halten, und die meisten blieben im angemessenen, gesunden Gewichtsbereich und gedeihen gut. 30/30 Patienten erlebten ≥ 1 UE; 17/30 erlebten behandlungsbedingte UE. Alle schwerwiegenden UE wurden erfolgreich behandelt und wurden nicht als mit der Behandlung in Verbindung stehend betrachtet. Die gemeldeten UE waren überschaubar und stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Onasemnogen-Apoparvovec überein.

Schlussfolgerung: Die Daten zeigen, dass präsymptomatische Patienten, denen Onasemnogen-Apoparvovec verabreicht wurde, weiterhin die primären Endpunkte (motorische Meilensteine der WHO) erreichten, was einen signifikanten therapeutischen Nutzen belegt. Die präsymptomatische Behandlung ermöglicht das Erreichen altersgerechter motorischer Meilensteine.

DGKJ-EPO 66

Kosten-Wirksamkeits-Analyse des Neugeborenen Screenings für spinale Muskelatrophie in den Vereinigten Staaten

Ramesh Arjunji¹; Jenny Zhou²; Anish Patel³; Marie Louise Edwards⁴; Michael Harvey²; Uwe Ernst⁵; Eric Wu⁶; Omar Dabbous¹

¹AveXis, Inc., Global HEOR & RWE, Bannockburn, IL, United States; ²Analysis Group, London, N/A, London, United Kingdom; ³AveXis, Inc., Publications, Bannockburn, IL, United States; ⁴Analysis Group, New York, N/A, New York, United States; ⁵AveXis, Inc., Medical Affairs, Bannockburn, IL, United States; ⁶Analysis Group, Boston, N/A, Boston, United States

Hintergrund: Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch Deletion oder Mutation des SMN1 Gens verursacht wird. Die Schwere der Erkrankung (SMA-Typ) korreliert mit der Anzahl von SMN2 Kopien. Die Gentherapie (Onasemnogen-Apoparvovec) sorgt für eine nachhaltige, kontinuierliche Produktion des SMN-Proteins via Übertragung eines voll funktionierenden SMN1 Gens und ist von der FDA zugelassen, mit laufenden Studien für die SMA-Typen 2 und 3 und präsymptomatischer Behandlung für alle SMA-Typen. Da wirksame Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen, führen viele US-Bundesstaaten ein Neugeborenen-Screening (NBS) ein, um SMN1-Deletionen und SMN2-Kopien zu detektieren, was eine frühe Diagnose sowie eine präsymptomatischen Behandlung ermöglicht.

Fragestellung: Hier versuchen wir, die wirtschaftlichen Auswirkungen des NBS und der präsymptomatischen Gentherapie zu beschreiben.

Material und Methodik: Es wurde ein entscheidungsanalytisches Modell erstellt, um die Kostenwirksamkeit von NBS bei 10.000 hypothetischen Neugeborenen aus der Sicht eines US-amerikanischen Kostenträgers zu bewerten. Im Basisfall wurde das NBS bei präsymptomatischer Gentherapie für jeden positiven SMA-Test mit Gentherapie für symptomatische

SMA Typ 1 ohne NBS verglichen. Daten und Annahmen zu Lebenszykluskosten und Nutzen für SMA-Typen stammen aus dem SMA-Bericht des Institute for Clinical and Economic Review 2018; andere Werte wurden der veröffentlichten Literatur entnommen. Zu den Modell-Outputs gehörten Kosten, qualitätsbereinigte Lebensjahre (Quality Adjusted Life-Years, QALYs) und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (Incremental Cost-Effectiveness Ratios, ICERs). Szenario- und Sensitivitätsanalysen prüften die Robustheit des Modells.

Ergebnisse: Im Basisfall kostete das NBS für eine Population von 10.000 Neugeborenen mit präsymptomatischer Gentherapie Test 3.150.087 USD und produzierte 269.997 QALYs. Das ICER betrug 57.969 USD/QALY im Vergleich zur Gentherapie ohne NBS mit für Patienten mit symptomatischer SMA Typ 1. Wenn in der Szenarioanalyse nur präsymptomatische Patienten mit ≤ 3 SMN2-Kopien behandelt wurden, dominierte NBS, war deutlich kosteneffektiv.

Schlussfolgerung: Im Vergleich zu keinem Screening ist das NBS bei präsymptomatischer Gentherapie für SMA aus Sicht der US-Kostenträger eine kosteneffiziente Option. Die Ergebnisse reagierten am empfindlichsten auf die Behandlungsstrategien (d. h. Behandlung in Abhängigkeit von SMN2-Kopienzahl) und die Verteilung der SMA-Typen; die Screening-Kosten hatten einen minimalen Einfluss.

DGKJ-EPO 67

Epidemiologie, Diagnostik und Therapie bei 47 pädiatrischen Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom: Eine retrospektive multinationale Kohortenstudie

Sigrd Disse¹; Hanna Küpper²; Anette Bock³; Christoph Korenke⁴; Georgia Ramantani⁵; Birgit Weidner⁶; Adelheid Wiemer-Kruel⁷; Martin Preisel⁸; Regina Trollmann⁹; Knut Brockmann¹⁰; Simone Schroeder¹⁰; Sascha Meyer¹¹

¹Kliniken Nordoberpfalz AG, Kinderklinik Weiden, Weiden, Deutschland; ²Universitätskinderklinik Tübingen, Abteilung III, Tübingen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde 1, Essen, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Oldenburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin/Klinik für Neuropädiatrie u. angeborene Stoffwechselerkrankungen, Oldenburg, Deutschland; ⁵Universitäts-Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung, Eleonorenstiftung, Zürich, Schweiz; ⁶Kinder- und Jugendarztpraxis, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Cottbus, Deutschland; ⁷Diakonie Kork, Epilepsiekliniken, Epilepsieklinik für Kinder und Jugendliche, Kehl-Kork, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Salzburg, Österreich; ⁹Universitätsklinikum Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg, Kinder- und Jugendklinik, Erlangen, Deutschland; ¹⁰Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für Seltene Neurologische Erkrankungen im Kindesalter (GoRare), Göttingen, Deutschland; ¹¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für Seltene Neurologische Erkrankungen im Kindesalter (GoRare), Göttingen, Deutschland; ¹¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Kinderkliniken/ Abteilung für Neuropädiatrie, Homburg, Deutschland

Hintergrund: Das Vollbild des Sturge-Weber Syndroms (SWS) ist gekennzeichnet durch die Trias Naevus flammeus im Gesicht, Epilepsie und Glaukom. Entwicklungsverzögerung, „stroke-like episodes“ und Verhaltensprobleme können ebenso eine therapeutische Herausforderung darstellen. In Deutschland liegen für diese „Orphan Disease“ keine aktuellen Daten zu Epidemiologie, erfolgter Diagnostik und Ansprechen auf Therapiemaßnahmen bei Kindern vor.

Fragestellungen: Anzahl betroffener Kinder in Deutschland, Alter bei Erstdiagnose, Therapieerfolg

Material und Methoden: Datenerhebung mittels einer multinationalen Querschnittsstudie. Dabei wurden mittels E-Mail-Verteiler ca. 1700 in Deutschland, Schweiz und Österreich registrierte Neuropädiater kontaktiert und um Meldung ihrer Patienten mit SWS gebeten („ESNEK“, Erhebung seltener neurologischer Erkrankungen im Kindesalter, Universität Göttingen). Versand eines Fragebogens zu Anamnese, Diagnostik, Symptomen und Therapie an einwilligende Patienten/Sorgeberechtigte. Eine

modifizierte Fassung des Fragebogens wurde durch die betreuenden Kinderneurologen ausgefüllt.

Ergebnisse: 111 Meldungen von päd. Patienten mit klinischer Diagnose „SWS“ aus Deutschland, Schweiz und Österreich. 47 Patienten/Sorgeberechtigte nahmen an unserer Erhebung teil (42,3 %), davon 25 Jungen und 22 Mädchen (Alter 4 Monate–17 J., Median 4,2 J.). Bei $n=35$ lag ein „klassisches“ SWS vor (Typ I nach Roach, entspr. 74,5 %), bei weiteren 6 Typ III nach Roach (12,8 %), d. h. ohne Hautbeteiligung. 6 Fälle waren Overlap-Phakomatosen oder systemische Angiomatosen. 80,4 % aller Patienten wurden innerhalb des 1. LJ diagnostiziert. Fast alle Patienten erhielten mind. ein cMRT ($n=46$), mind. ein EEG ($n=46$) und mind. eine augenärztl. Untersuchung ($n=47$). Behandlung der strukturellen Epilepsie in 14 Fällen mit AED-Monotherapie (29,8 %), in 26 Fällen mit Kombinationstherapien (55,3 %) mit 2–4 Medikamenten. Insgesamt wurden 17 verschiedene AED eingesetzt, in variablen Kombinationen (am häufigsten wurden Levetiracetam, Oxcarbazepin, Valproat, Lamotrigin und Phenytoin verwendet). 7 Patienten (14,9 %) nahmen keine AED ein. 21 Patienten erhielten eine Aspirin-Prophylaxe (44,7 %), 2 gaben Therapie mit Cannabidiol an. Der Therapieerfolg mit Levetiracetam oder Oxcarbazepin wurde durch die betreuenden Neuropädiater i. d. R. als „gut“ angegeben ($n=11$ von 14 Pat. mit AED-Monotherapie). Insgesamt 4 Patienten waren neurochirurgisch behandelt worden. Es liegen weitere Ergebnisse zu Haut- und Augenbeteiligung vor.

Diskussion/Schlussfolgerung: Das SWS wird mehrheitlich vor Vollendung des ersten Lebensjahres diagnostiziert. Schweregrad und Verlauf variieren deutlich zwischen verschiedenen Patienten. Häufig ist eine AED-Kombinationstherapie zur Epilepsiebehandlung erforderlich, wobei die verwendeten Substanzkombinationen heterogen sind. Longitudinale Studien und Patientenregister stellen vielversprechende Instrumente zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse dar.

DGKJ-EPO 68

Outcome von Kindern nach Hypothermiebehandlung wegen schwerer perinataler Asphyxie

Nina Wald de Chamorro¹; Laura Glasmeyer²; Elisabeth Walch³; Thomas Schmitz²; Christoph Bühner²; Angela Maria Kaindl⁴

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m. S. Neurologie, Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland; ²Charité –

Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neonatologie, Berlin, Deutschland;

³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland; ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie

m. S. Neurologie, Sozialpädiatrisches Zentrum, Institut für Zell- und Neurobiologie, Berlin, Deutschland

Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) nach perinataler Asphyxie ist eine der häufigsten Ursachen für Tod und Behinderung im Kindesalter mit einer Prävalenz von 1,5 pro 1000 Lebendgeburt. In einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass eine Hypothermie-Behandlung nach Geburt das Risiko für Mortalität und Behinderung bei moderater oder schwerer HIE signifikant senkt²³⁴. Trotz Hypothermie-Behandlung hat jedoch ein nicht unerheblicher Teil der Kinder dauerhafte Beeinträchtigungen. Wir haben deshalb in der vorliegenden Studie das Ziel, perinatale Risikofaktoren zu identifizieren, die sich negativ auf die weitere kognitive Entwicklung auswirken. Wir gehen davon aus, dass der zeitliche Abstand zwischen Geburt und Kühlung eine wesentliche Rolle spielt. Darüber hinaus möchten wir herausfinden, wie gut sich der Befund des cMRT nach Beendigung der Hypothermie-Behandlung und/oder das Ergebnis der 2-Jahres-Untersuchung (Bayley Scales of Infant Development – BSID) als Prädiktoren für die weitere Entwicklung eignen. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Beobachtungsstudie sowohl über den Verlauf in der Neonatologie als auch über die weitere Behandlung am Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) der Charité. Bislang haben 200 Kinder seit 2005 an der Charité aufgrund einer HIE nach perinataler Asphyxie eine Hypothermie-Behandlung erhalten. Zum jetzigen Zeitpunkt haben 100 dieser Kinder an der 2-Jahres-Untersuchung und 50 an der 5-Jahres-Untersuchung teilgenommen. Das primäre Outcome ist die neurokognitive

Entwicklung der Kinder, gemessen als Intelligenz-Test (Kaufmann-ABC) im Alter von 5 Jahren. Sekundäre Outcomes sind Tod und körperliche Behinderung. Aktuell liegen noch keine Ergebnisse vor, erste Ergebnisse werden im Sommer erwartet. Wir gehen davon aus, dass unsere Outcome-Daten bei gleicher initialer Ausgangsschwere der HIE besser sind als die der beiden großen RCT (TOBY2- und NICHD3-Trial) da unsere Klinik i. d. R. innerhalb der ersten Lebensstunde mit der Hypothermie-Behandlung beginnt („time is brain“). Diese Studie soll zu einem Wissenszuwachs bei der Identifikation von Risikogruppen und -faktoren für die weitere neurokognitive Entwicklung bei Kindern mit HIE führen, der im Anschluss für eine Therapieoptimierung genutzt werden kann.

Literatur

1. Kurinczuk, J.J., M. White-Koning, and N. Badawi, Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*, 2010. 86(6): p. 329–38.
2. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD et al., TOBY Study Group. Moderate hypothermia t

DGKJ-EPO 69

Pseudotumor cerebri in children and adolescents: clinical features and courses, causes and response to therapies

Nora Diederich; Angela Maria Kaindl

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Berlin, Germany

Background: Pseudotumor cerebri (PTC) is a condition defined by elevated intracranial pressure, diagnosed upon confirmation of normal brain parenchyma without the presence of structural mass or lesions in MRI. Paediatric incidence is reported by the ESPED as 0.47 per 100.000 population in Germany (1). Children with obesity are more at risk for developing PTC than children with normal weight, increasingly during and after puberty (2). Given the severe potential outcomes of untreated PTC such as permanent loss of vision (3), early diagnosis is crucial.

Objective: The aim of this investigation was to better understand clinical presentation and diagnostic measures of PTC and to identify possible risk factors as well as to evaluate clinical courses and correspondingly determine responses to applied therapies. This study design provides a comprehensive representation of PTC in clinical practice.

Methods: The electronic database of the Department of Pediatric Neurology at Charité was filtered for patients that were treated for pseudotumor cerebri between 2009 and 2019. 85 children and adolescents (mean age: 11.96 ± 4.43 years at diagnosis) were selected for inclusion in this study. A retrospective chart review was performed, looking at variables including age, sex, body mass index, reason for first presentation, symptoms throughout clinical course, physical and ophthalmic examination findings, neuroimaging results and means of treatment as well as response to treatment modalities and clinical course. Determination of BMI-per age percentiles allowed for accurate assessment of weight groups.

Results: Out of the 85 patients, 55 % were female and 45 % were male. Most commonly found symptoms were headache, visual disturbance, dizziness and nausea. We identified a strong correlation of pseudotumor cerebri with overweight and obesity (58 % of patients were overweight or obese). Papilledema or papilla anomalies were found in 66 % of patients. Cerebral spinal fluid opening pressures correlated positively with age and were higher in female patients. The most common cranial MRI findings were peri-optic subarachnoid space distension, empty sella and transverse sinus stenosis, but 60 % of patients presented without any of these. Most patients received acetazolamide, and many were counselled to reduce weight. Our research is currently focussed on long-term outcomes of patients with PTC including duration of therapy, side-effects and the necessity for further interventions. Here particular emphasis is being put on the success of acetazolamide therapy, pain management and development of clinical presentation, including improvements of symptoms throughout treatment. This additional data will be available by the time of the congress.

References

- Boles S, Martinez-Rios C, Tibussek D, Pohl D. Infantile Idiopathic Intracranial Hypertension: A Case Study and Review of the Literature. *J Child Neurol*. 2019;34(13):806–14.

Weitere nicht gespeichert, Rückfragen gerne an: nora.diederich@charite.de

DGKJ-EPO 70

Klinische Heterogenität zwischen Patienten mit pathogenen DYNC1H1-Varianten – Vorschlag für eine neue Klassifikation

Lena-Luise Becker¹; Hormos Salimi Dafsari²; Jens Schallner³; Dalia Abidin⁴; Michael Seifert⁵; Florence Petit⁶; Thomas Smol⁷; Levinus Bok⁸; Lance Rodan⁹; Ingrid Krapels¹⁰; Stephanie Spranger¹¹; Bernhard Weschke¹²; Katherine Johnson¹³; Volker Straub¹³; Angela Maria Kaindl¹²; Nataliya Di Donato⁴; Maja von der Hagen¹⁴; Sebahattin Cirak¹⁵

¹Universitätsklinikum Charité Berlin, Pädiatrie m. S. Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; ³Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Kinderklinik, Abteilung für Neuropädiatrie, Dresden, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, TU Dresden, Institut für klinische Genetik, Dresden, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, TU Dresden, Institut für medizinische Informatik und Biometrie, Dresden, Deutschland; ⁶Université de Lille, Institut für klinische Genetik, Lille, Frankreich; ⁷Universität zu Lille, Institut für klinische Genetik, Lille, Frankreich; ⁸Máxima Medical Center, Pädiatrie, Veldhoven, Netherlands; ⁹Boston Children's Hospital, Abteilung für Genetik und Genomics, Boston, United States; ¹⁰Maastricht University Medical Center, Abteilung für klinische Genetik, Maastricht, Netherlands; ¹¹Praxis für Humangenetik, Praxis für Humangenetik, Bremen, Deutschland; ¹²Universitätsklinikum Charité Berlin, Klinik für Pädiatrie m. S. Neurologie, Berlin, Deutschland; ¹³Newcastle University, John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Newcastle, United Kingdom; ¹⁴Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Kinderklinik, Neuropädiatrie, Dresden, Deutschland; ¹⁵Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Abteilung für Pädiatrie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Varianten im Gen der schweren Kette des zytoplasmatischen Dynein 1 (DYNC1H1, MIM_600112) wurden bei seltenen neuromuskulären Erkrankungen wie der Spinalen Muskelatrophie mit Betonung der unteren Extremitäten (SMA-LED) und bei Entwicklungsstörungen des Nervensystems wie dem autosomal-dominanten Mentalen Retardierungssyndrom 13 (MRD13) identifiziert.

Fragestellung: Die variablen Symptome von Patienten mit pathogenen Varianten im DYNC1H1-Gen stellen den Pädiater durch die große Heterogenität der klinischen Erscheinungsbildes mit überlappenden Phänotypen und die nicht eindeutige Klassifikation der DYNC1H1-assoziierten Erkrankungen vor Herausforderungen in der Diagnostik. Ziel dieser Arbeit war es das Spektrum dieser heterogenen Krankheitsentität zu erfassen und neu zu klassifizieren.

Material und Methoden: Phänotyp und Genotyp von zehn pädiatrischen Patienten mit pathogenen DYNC1H1-Varianten wurden in einer multi-zentrischen Studie analysiert. Zur Genotyp-Phänotyp Korrelation wurde mittels der Datenbank PubMed eine Literaturrecherche zur Identifikation aller bereits in der Literatur beschriebenen Patienten mit pathogenen DYNC1H1-Varianten durchgeführt. Die Daten wurden im Folgenden mittels SPSS ausgewertet und graphisch aufbereitet.

Ergebnisse: Die zehn Patienten der Studie und Literatur wiesen ein breites und überlappendes Spektrum an klinischen Zeichen und Symptomen auf, welche von einer reinen Reduktion der Muskelkraft als Ausdruck einer Beteiligung des peripheren Nervensystem (PNS) bis zur schweren geistigen Behinderung und Beteiligung des zentralen Nervensystem (ZNS) reichten. Eine retrospektive Analyse aller publizierten Mutationen ergab eine domänenspezifische Genotyp-Phänotyp-Korrelationen: Mutationen in der Dimerisierungsdomäne korrelierten mit einer Verminderung der Muskelkraft der unteren Extremitäten und weniger mit einer Beteiligung

des ZNS, wohingegen pathogene Varianten in der motorischen Domäne mit zerebralen Fehlbildungen einhergingen.

Schlussfolgerung: Die aktuelle Unterteilung in verschiedene Krankheitsentitäten wie SMA-LED bzw. MRD13, mit der der Kliniker bei der diagnostischen Abklärung von DYNC1H1-assoziierten Störungen konfrontiert ist, spiegelt die Heterogenität und die überlappenden klinischen Krankheitsmanifestationen nicht suffizient wider. Auf der Grundlage der erhobenen Daten schlagen wir eine neue klinische Klassifikation für DYNC1H1-assoziierten Erkrankungen (DYNC1H1-related disorders) vor, die eine Unterteilung vornimmt in ein primär neuromuskuläres Erscheinungsbild (DYNC1H1-NMD) mit ausschließlicher Beteiligung des PNS und diese mit einer Beteiligung des PNS und ZNS (DYNC1H1-NDD).

DGKJ-EPO 71

Systemic gene transfer with rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in patients with Duchenne muscular dystrophy

Jerry Mendell¹; Zarife Sahenk¹; Kelly Lehman¹; Carrie Nease¹; Linda Lowes¹; Natalie Miller¹; Megan Iammarino¹; Lindsay Alfano¹; Jordan Vaia¹; Samiah Alzaidy¹; Sarah Lewis²; Kathleen Church¹; Richard Shell¹; Rachael Potter³; Danielle Griffin³; Eric Pozsgai³; Mark Hogan¹; Louise Rodino-Klapac³

¹Nationwide Children's Hospital, The Abigail Wexner Research Institute, Columbus, Ohio, United States; ²Ohio State University, Research, Columbus, Ohio, United States; ³Sarepta Therapeutics, Inc, Research, Cambridge, MA, United States

Background: Gene transfer therapy is promising for Duchenne muscular dystrophy (DMD). We designed an adeno-associated virus vector (rAAVrh74) containing a codon-optimized human micro-dystrophin transgene driven by a muscle-cardiac specific promoter, MHCK7. Findings from 4 patients in our open-labeled, single-dose, Phase I/IIa trial (NCT03375164) are presented.

Question: Is AAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin gene transfer safe, well-tolerated, and successful in patients with DMD?

Material and methods: Eligible patients: ambulatory boys (4–7 y); confirmed DMD mutations; creatine kinase (CK) elevations (>1000 U/L); ≤80 % predicted 100-meter timed test (100 m); no AAVrh74 antibodies; stable steroid dosing (≥3 mo). IV infusion (2.0 × 10¹⁴ vg/kg rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin) given. Prednisone (1 mg/kg/d) initiated 1 d before gene delivery, tapering after 30 d. Primary endpoint: safety. Secondary and exploratory endpoints: micro-dystrophin expression by western blot (WB) and immunohistochemistry (IHC); functional outcomes by North Star Ambulatory Assessment (NSAA), 100 m, Time to Rise, 4-Stair Climb; CK.

Results: No serious adverse events were observed by serum chemistry. Three patients had transiently elevated gamma-glutamyl transpeptidase (resolved with steroids). No adverse immune responses observed. Robust transgene expression was observed in all: mean 81.2 % muscle fibers expressing micro-dystrophin (mean intensity 96 % at the sarcolemma by IHC). WB showed mean micro-dystrophin expression of 74.3 % without fat/fibrosis adjustment and 95.8 % when adjusted (Day 90). All patients had confirmed vector transduction and showed robust reductions in CK (mean change baseline to 1 year: –67.3 %). Motor function was improved in all, measured by increased ambulatory function (100 m), increased muscle strength (Time to Rise, 4-Stair Climb), and overall motor abilities (NSAA). All 4 patients demonstrated a clinically meaningful improvement on NSAA as early as Day 90.

Conclusion: rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin infusion was well-tolerated, demonstrating successful systemic delivery of micro-dystrophin transgene and targeted expression of functional micro-dystrophin protein.

DGKJ-FV 21

Isolation und funktionale Charakterisierung monoklonaler GABA-A-Antikörper aus Patientenliquor bei Autoimmunenzephalitis

Jakob Kreys¹; Marc Nikolaus¹; Ellen Knierim¹; Angela Maria Kaindl¹; Harald Prüß²

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland;

²Charité Universitätsmedizin Berlin, Neurologie, Berlin, Deutschland

Seit Erstbeschreibung der NMDA-Rezeptorenzephalitis (2007) sind viele weitere antineuronale Antikörper in Patienten mit diversen neurologischen Symptomen identifiziert worden, nicht selten mit Altersgipfel im Jugend- bzw. frühen Erwachsenenalter. Die Zunahme der Antikörpertestung und positiver Testergebnisse erfordert einen hohen klinischen Bedarf an Untersuchungen, die die funktionelle Relevanz einzelner Antikörper klären.

Wir fokussierten in der aktuellen Arbeit auf GABA-A-Rezeptor(GABAAR)-Antikörper, die im Liquor von Patienten mit enzephalitischem Krankheitsbild, epileptischen Anfällen und MRT-Veränderungen gefunden werden. In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass Serumproben von GABAAR-Enzephalitis Patienten zu neuronalen Funktionsstörungen in vitro führen. Jedoch blieb unklar, ob die GABAAR-Antikörper alleine diese pathogenen Effekte verursachen und ob diese auch in vivo relevant sind. Aus dem Liquor einer pädiatrischen Indexpatientin isolierten wir einzelne B-Zellen und Antikörper-seziernde Zellen über Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung. Aus jeder Einzelzell-cDNA amplifizierten wir die variablen Domänen der Immunglobulin-codierenden Gene und klonierten diese in ein Expressionsvektorsystem. Zur rekombinanten Herstellung monoklonaler Antikörper (mAK) wurden humane Zellen (HEK) transient mit entsprechenden Vektorenpaaren transfiziert. Aus den aus HEK-Zellüberständen aufgereinigten mAK wurde deren Bindungsverhalten auf Gewebeschnitten und zellbasierten Tests analysiert. Ausgewählte GABAAR-mAK wurden mittels immunhistochemischer, molekularbiologischer und elektrophysiologischer Verfahren hinsichtlich ihrer funktionellen Effekte untersucht.

Aus dem Liquor einer pädiatrischen GABAAR-Enzephalitis-Patientin generierten wir 68 rekombinante humane mAK. Fünf mAK zeigte Reaktivität gegen GABAAR, dabei können einzelne mAK die Bindung anderer GABAAR-mAK verdrängen oder verstärken. Humane GABAAR-mAK führen zu einer Abnahme der inhibitorischen Spontanaktivität und selektiv zu einer Reduktion GABAerger Ströme auf autaptischen Neuronen. Nach intraventrikulärer Applikation von GABAAR-mAK zeigen Mäuse gesteigerte epileptiforme Aktivität im EEG sowie eine erhöhte Mortalität. Neben der GABAAR-mAK identifizierten wir eine Vielzahl weitere mAK im ZNS Repertoire der Indexpatientin. Diese binden charakteristisch an verschiedene hirnspezifische Epitope.

GABAAR-mAK verursachten spezifische Störungen GABAerger Funktionen in vitro und in vivo, die typischerweise mit einer gesteigerten Frequenz epileptischer Ereignisse und erhöhter Mortalität einhergingen. Diese GABAAR-Antikörper können damit als direkt pathogen gewertet werden. Die Aufarbeitung von mAK aus dem Liquor zeigte sich als eine vielversprechende Methode zur Klärung der funktionellen Relevanz von Antikörpern gegen bereits etablierte Autoantigene sowie zur Identifikation bisher unbekannter Autoantigene. Vielmehr sind humane mAK ein wertvolles Tool in neurowissenschaftlichen Anwendungen.

Literatur

1. Petit-Pedrol et al. Lancet Neurol. 2014; „Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies.“
2. Kreys et al. Brain 20

Pneumologie

DGKJ-EPO 72

Lung Clearance Index (LCI) und Diffusionskapazität für CO (DLCO) bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischer Erkrankung und immunsuppressiver Therapie

Julia Hildebrandt¹; Anja Rahn²; Anja Keßler³; Fabian Speth⁴; Manfred Ballmann³; Dagmar-Christiane Fischer²

¹Universitäts- Kinder- und Jugendklinik Rostock, Rostock, Deutschland;

²Universitäts- Kinder- und Jugendklinik Rostock, AG Experimentelle Pädiatrie, Rostock, Deutschland; ³Universitäts- Kinder- und Jugendklinik Rostock, Pneumologie, Rostock, Deutschland; ⁴Universitäts- Kinder- und Jugendklinik Rostock, Rheumatologie, Rostock, Deutschland

Bei erwachsenen Patienten wurde gezeigt, dass sowohl die rheumatische Erkrankung an sich als auch die immunsuppressive Therapie mit pulmonalen Veränderungen einhergehen kann. In der Therapie der rheumatischen Erkrankungen werden auch bei Kindern und Jugendlichen häufig Medikamente aus der Gruppe der „disease-modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs) und Biologika eingesetzt. Als sensitiverer Lungenfunktionsparameter im Vergleich zur Spirometrie hat sich zur Entdeckung früher Lungenschäden bei Erwachsenen die DLCO erwiesen. Für Kinder und Jugendliche mit rheumatischen Erkrankungen gibt es bislang wenige Einzelfallberichte und kaum Studien zu Erkrankungs- und Therapiebedingten Lungenveränderungen. Der LCI als Marker frühzeitiger Lungenschäden findet bisher hauptsächlich in der Betreuung von Kindern mit primären Lungenerkrankungen (z. B. CF, PCD) Anwendung. Wir haben die Bestimmung des LCI und der DLCO in die kinderrheumatologische Jahresuntersuchung integriert, um zu klären, ob der LCI für die Früherkennung von Lungenschäden bei Kindern mit rheumatischer Grunderkrankung sensitiver ist als die DLCO.

LCI- (Stickstoff Multiple Breath Washout) und DLCO-Messungen (Single Breath Washout mit einer Mischung aus He und CO als Tracer-Gas) erfolgen mit dem EasyOne ProLab (nidd Medical Technologies).

Bei 18 Patienten (11 Mädchen) mit juveniler idiopathischer Arthritis ($n=11$) oder andere Erkrankung des rheumatischen Formenkreises ($n=7$) aber ohne pulmonale Symptomatik wurden parallel der LCI und die DLCO bestimmt. Das mediane Alter (Bereich) betrug 14,0 (9–17) Jahre, die mediane Erkrankungsduer 3,5 (0–10) Jahre. Die Patienten erhielten über unterschiedliche Zeiträume eine immunsuppressive Therapie mit Methotrexat ($n=14$) und/oder Biologika ($n=6$). Der mediane LCI betrug 7,8 (6,1–14,1), der auf die Hämoglobinkonzentration korrigierte mediane DLCO 81,5 (50–119) %. Nur 2 Patienten zeigten unauffällige Befunde für LCI ($\leq 7,0$) und DLCO (≥ 80 %), 8 Kinder zeigten einen pathologischen LCI bei unauffälliger DLCO und 8 Patienten pathologische Werte für LCI und DLCO. Mit der LCI wurden mehr Patienten mit frühen Lungenschäden identifiziert als mit der DLCO ($p=0,0116$; Fisher-Exact-Test).

Die Ergebnisse zeigen, dass bei einem hohen Anteil (16 von 18) pädiatrischer Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis Störungen der Lungenfunktion auch bei fehlenden pulmonalen Symptomen nachweisbar sind. Der LCI ist nicht nur die im Kindesalter einfacher durchführbare, sondern im Vergleich zur DLCO auch die sensitivere Untersuchungsmethode früher Lungenschäden. Eine Aufnahme des LCI in die Jahresuntersuchung von Kindern mit rheumatischer Grunderkrankung als Screening auf Lungenschäden ist zu diskutieren.

DGKJ-FV 22

Fünfjähriger Junge mit chronischer Hypoxämie bei pulmonaler arteriovenöser Malformation im Rahmen einer hereditären hämorrhagischen TeleangiektasiePhilipp Müller; Friedrich Kapp²; Brigitte Stiller³; Christoph Müller⁴

Freiburg, Deutschland; ¹Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Freiburg, Klinik IV: Pädiatrische Hämatologie/Onkologie am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg, Deutschland; ²Universitäres Herzzentrum Freiburg, Klinik für angeborene Herzfehler und pädiatrische Kardiologie, Freiburg, Deutschland; ³Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Freiburg, Klinik I, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte Gefäßerkrankung mit ausgeprägter klinischer Variabilität. Neben der typischen Epistaxis und den oft richtungsweisenden perioralen Teleangiektasien können auch Teleangiektasien im Bereich des Gastrointestinaltrakts vorkommen. Zudem können pulmonale, zerebrale und hepatische arteriovenöse Malformationen auftreten und zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen.

Fall: Der 5-jährige Patient wurde im Rahmen einer Studienteilnahme mit einer transkutanen, peripheren Sauerstoffsättigung zwischen 82 und 84 % auffällig. Das ehemalige und hypotrophe Frühgeborene (29 + 2/7 SSW, Geburtsgewicht 900 g, u. a. Atemnotsyndrom Grad 1) entwickelte sich bis dato regelrecht. Er sei bisher ein aktiver Junge und im Alltag uneingeschränkt belastbar gewesen. Lediglich bei längeren Fahrradausflügen hätte er über Beinschmerzen geklagt. Belastungs- und Ruhedyspnoe, chronischer Husten, rezidivierende Infekte, Synkopen, Schwindel, Zyanosen, Herzrasen oder -stolpern wurden verneint. Familienanamnestisch berichtet die Mutter selbst von täglichem Nasenbluten und kleinen Teleangiektasien der Zunge, Lippen und Arme.

Klinisch fielen bei dem Jungen Uhrglasnägel auf, die neben einer laborchemisch seit 10 Monaten bestehenden Polyglobulie auf eine chronische Hypoxämie hindeuteten. Ansonsten zeigte sich ein unauffälliger pädiatrisch-internistischer Befund.

Eine infektiologische, pulmonale oder kardiale Ätiologie der Hypoxämie wurde laborchemisch, sonographisch und radiologisch ausgeschlossen. Die Lungenfunktionsdiagnostik war unauffällig. Weiterführend wurde im Low-dose-CT der Verdacht auf pulmonale, arteriovenöse Malformationen im linken posterioren Lungenunterlappen (Größe ca. 3 cm) sowie dem ventralen Mittellappen gestellt. Die Bestätigung mittels CT-Angiographie zeigte darüber hinaus zahlreiche kleinere Läsionen.

Die weitere Diagnostik und Therapie erfolgte mittels Herzkatheteruntersuchung zur exakten Darstellung der Gefäßfehlbildungen. Hierbei gelang eine Teilembolisierung der zuführenden Gefäße der arteriovenösen Malformation des Unterlappens. Die transkutane Sauerstoffsättigung betrug nach Intervention 88 %. Weitere interventionelle Verschlüsse oder eine chirurgische Resektion der noch vorhandenen arteriovenösen Malformationen werden in Abhängigkeit der weiteren Entwicklung und der Sauerstoffsättigung erfolgen. Bei zahnärztlichen und operativen Eingriffen mit erhöhtem Bakteriämierisiko ist eine Endokarditisprophylaxe unabdingbar, da aufgrund des Rechts-Linksschunts ein erhöhtes Risiko von intrazerebralen Abszessen besteht [1].

Letztlich stellten wir nach der Diagnose der pulmonalen vaskulären Malformationen bei unserem Patienten auch bei seiner Mutter aufgrund der typischen Teleangiektasien und der hochfrequenten Epistaxis die Erst Diagnose einer hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie. Sie wird zur weiteren Untersuchungen in unserer Ambulanz für Gefäßfehlbildungen mitbetreut.

Literatur

1. Cerebral Abscess Associated With Odontogenic Bacteremias, Hypoxemia, and Iron Loading in Immunocompetent Patients With Right-to-Left Shunting Through Pulmonary Arteriovenous Malformations; Boother EJ, Brownlow S, Tighe HC, Bamford KB, Jackson JE, Shov

Seltene Erkrankungen – Klinische Genetik

DGKJ-EPO 73

Pulmonale Hypertonie bei Lungenhypoplasie – eine lebensbegrenzende Komplikation der Osteogenesis imperfectaAnn-Kathrin Mühler¹; Claudia Martin¹; André Kidszun¹; Philippe Pape¹; Anja Fruth²; Oliver Bartsch³; Jörg Oliver Semler⁴; Helge Felix Sill⁵; Gundula Staatz⁶; Eva Mildenberger¹; Julia Winter⁷

¹Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Mainz, Deutschland; ²Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Mainz, Deutschland; ³Universitätsmedizin Mainz, Institut für Humangenetik, Mainz, Deutschland; ⁴Uniklinik Köln, Zentrum für seltene Skeletterkrankungen im Kindes- und Jugendalter, Köln, Deutschland; ⁵Uniklinik Köln, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland; ⁶Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Mainz, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Mainz, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Die Osteogenesis imperfecta (OI) beruht auf funktionellen Defekten im Typ-I-Kollagen mit charakteristisch erhöhter Frakturneigung. Der Phänotyp bestimmt die Einteilung in fünf klinische OI-Typen. Neugeborene, die in der Perinatalperiode versterben, werden dem Typ II zugeordnet. Lebenslimitierend ist meist eine respiratorische Insuffizienz aufgrund einer Lungenhypoplasie. Typ III ist die schwerste nichttödliche Verlaufsform. Lebenslimitierend ist häufig eine restriktive Lungenfunktionsstörung aufgrund der Skelettdysplasie.

Wir berichten von einer Patientin mit einer Lungenhypoplasie bei OI aufgrund einer bislang nicht beschriebenen COL1A1-Mutation. Lebenslimitierend war eine pulmonale Hypertonie, die in der Literatur nach unserer Kenntnis bei OI nicht beschrieben wurde.

Fallbericht: Pränatal wurde mittels Amniozentese im COL1A1-Gen eine heterozygote de novo Mutation (9-Basenpaar-Duplikation: c.2526_2534dup p.Ala847 Pro849dup) nachgewiesen, die eine schwerwiegende Funktionsstörung des Proteins vermuten ließ. Der Befund der fetalen Sonographie war passend zu einer OI mit Lungenhypoplasie.

Geburt per Sectio bei 38 + 2 Schwangerschaftswochen bei Wehentätigkeit. Komplikationslose postnatale Adaptation. Apgar-Score 9/10/10. Nabelarterien-pH 7,07. Es zeigten sich verkürzte Extremitäten aufgrund von multiplen Frakturen mit konsekutiver Fehlstellung und radiologisch eine Thorax- und Lungenhypoplasie. Die Patientin war in den ersten sechs Lebenswochen respiratorisch wenig beeinträchtigt.

Im Alter von 6 Wochen kam es zu einer respiratorischen Verschlechterung, die eine Sauerstoff-Therapie erforderlich machte. Echokardiographisch zeigte sich eine pulmonal-arterielle Hypertonie, sodass eine Therapie mit Sildenafil begonnen wurde.

Im weiteren Verlauf zeigte die Patientin eine zunehmende pulmonale Verschlechterung bis zur respiratorischen Globalinsuffizienz. Auf die nicht-invasive Atemunterstützung zeigte sich kein suffizientes Ansprechen. Echokardiographisch war der pulmonal-arterielle Druck trotz fortgeführter Sauerstoff- und Sildenafil-Therapie systemisch bis suprasystemisch. Nach interdisziplinärer Diskussion und ausführlichem Gespräch mit den Eltern wurde im Konsens auf eine weitere Therapieintensivierung verzichtet. Die Patientin verstarb im Alter von knapp 10 Wochen.

Diskussion: Die o.g. Mutation wurde bei unserer Patientin erstmals beschrieben. Pränatal wurde eine schwere Verlaufsform der OI vorhergesagt, die sich postnatal bestätigte.

Lebenslimitierend war die respiratorische Verschlechterung aufgrund der Lungenhypoplasie und der damit einhergehenden pulmonalen Hypertonie. Aus der Literatur ist bekannt, dass Erkrankungen mit Lungenhypoplasie häufig mit einer pulmonalen Hypertonie einhergehen. Dieser Zusammenhang wurde bei der OI bisher nicht beschrieben, erscheint jedoch naheliegend.

Schlussfolgerung: Bei OI mit Lungenhypoplasie sollte frühestmöglich an eine pulmonale Hypertonie gedacht werden, da diese prognosebestimmend sein kann.

DGKJ-EPO 74

Improved outcomes with triheptanoin (UX007) in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD) treated via an expanded access program

Jinay Shah¹; Camille Bedrosian²; Deborah Marsden³

¹Ultragenyx Pharmaceutical, Inc., Global Clinical Development, Novato, California, United States; ²Ultragenyx Pharmaceutical, Inc., Chief Medical Officer, Novato, California, United States; ³Ultragenyx Pharmaceutical, Inc., Global Medical Affairs, Novato, California, United States

Background: Despite current management, patients with long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD) may still experience disease-related major clinical events (MCEs) leading to hospitalizations and potentially death. Triheptanoin, an odd-carbon medium-chain triglyceride consisting of three 7-carbon fatty acids on a glycerol backbone, is being investigated for LC-FAOD treatment. An expanded access program (EAP) with triheptanoin for LC-FAOD has been ongoing since February 2013. There are three access pathways for qualified patients: 1) emergency access to investigational new drugs (eIND), 2) individual compassionate use (CU), 3) nominative Temporary Authorisation for Use (nATU; France only) and 4) nominative use under Italian Drug Agency approval (law 326/2003).

Methods: Information on patient demographics, disease history, prior therapy, dietary management, and treatment outcome on triheptanoin was requested via questionnaire from physicians treating patients under the EAP.

Results: As of September 1, 2018, 67 patients with worsening LC-FAOD (21 eIND, 28 CU, 18 nATU) have been treated with triheptanoin under the EAP; completed questionnaires were received for 51 patients (16 eIND, 22 CU, 13 nATU). Almost all patients had a history of MCEs prior to triheptanoin treatment, and the most common MCEs were rhabdomyolysis (76 %), hypoglycemia (53 %), and cardiomyopathy (49 %). Based on the clinical opinion of treating physicians, treatment with triheptanoin resulted in improvement of most patients' MCE (80 %) that led to the EAP request, as well as their long-term LC-FAOD outcome (76 %). Median duration of triheptanoin treatment was 22.6 months as of February 28, 2019 (range: 0.1 to 67.8 months). Most patients (76 %) remain on triheptanoin therapy. Reasons for discontinuation were GI intolerance (2 %), cardiorespiratory arrest (2 %), diarrhea (2 %), recurring emesis (2 %), worsening of disease (2 %) or reason not provided (2 %). Six patients (12 %) died due to worsening of underlying disease; no deaths were attributed to triheptanoin.

Conclusions: Real-world data show significant risk for patients with LC-FAOD despite current management and the need for urgent early intervention. These critically ill patients benefit from triheptanoin treatment, and most patients show improved outcomes and remain on triheptanoin therapy.

DGKJ-EPO 75

Sustained clinical benefit in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD) receiving long-term triheptanoin (UX007) and in patients triheptanoin treatment-naïve: Results from an open-label, long-term, safety and efficacy extension study

Jerry Vockley¹; Barbara K Burton²; Gerard Berry³; Nicola Longo⁴; John A Phillips⁵; Amarilis Sanchez-Valle⁶; Kimberley A Chapman⁷; Pranoot Tanpaiboon⁸; Stephanie Grunewald⁹; Elaine Murphy¹⁰; Xiaoxiao Lu¹¹; Jason Cataldo¹²

¹Children's Hospital of Pittsburgh, Center for Rare Disease Therapy, Pittsburgh, Pennsylvania, United States; ²Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago, Genetics, Birth Defects and Metabolism, Chicago, Illinois, United States; ³Boston Children's Hospital, Division of Genetics and Genomics, Boston, Massachusetts, United States; ⁴University of Utah, Division of Medical Genetics, Salt Lake City, Utah, United States; ⁵Vanderbilt University Medical Center, Department of Pediatrics, Nashville, Tennessee, United States; ⁶Morsani College of Medicine, Division of Genetics and Metabolism, Tampa, Florida, United States; ⁷Children's National Health System, Fetal Medicine and Rare Diseases, Washington, DC, United States; ⁸Children's National Health System, Division of Genetics and Metabolism, Washington, DC, United States; ⁹UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, Center for Inborn Errors of Metabolism, London, United Kingdom; ¹⁰National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Inherited Metabolic Diseases, London, United Kingdom; ¹¹Ultragenyx Pharmaceutical, Inc., Biostatistics, Novato, California, United States; ¹²Ultragenyx Pharmaceutical, Inc., Global Clinical Development, Novato, California, United States

Background: Long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD) are autosomal recessive conditions that impair conversion of long-chain fatty acids into energy, resulting in major clinical events (MCEs). Triheptanoin, an odd-carbon medium-chain triglyceride consisting of three 7-carbon fatty acids on a glycerol backbone, is being investigated for LC-FAOD treatment.

Methods: An open-label, long-term extension study (NCT02214160) is evaluating the safety and efficacy of triheptanoin in patients with LC-FAOD who participated in prior clinical trials, investigator-sponsored trials (ISTs) or expanded access programs. Patients not previously treated with triheptanoin were also enrolled in the extension study. The primary outcome was frequency and duration of MCEs. For the analysis of MCEs, in addition to descriptive statistics, a comparison was performed between the pre-triheptanoin treatment phase and the triheptanoin treatment phase using a paired t-test. The Wilcoxon signed rank test was performed as a nonparametric alternative to the paired t-test when the normality assumption was questionable, and median values were presented instead of means.

Results: In total, 75 patients enrolled as of 01 June 2018; 24 of these patients rolled over from a phase 2 study, 31 were from ISTs or expanded access programs, and 20 were triheptanoin treatment-naïve. Prior to triheptanoin treatment, the 24 rollover patients from the phase 2 study had a mean annualized event rate of 1.76 events/year; following an additional 36 months of triheptanoin treatment (≥ 3 years of total treatment), there was a reduction in the mean annualized event rate to 0.96 events/year ($p=0.0319$). The 20 treatment-naïve patients had a pre-treatment median annualized event rate of 2.33 events/year, and after triheptanoin treatment, there was a reduction in the median annualized event rate to 0.71 events/year ($p=0.1072$), consistent with results from the 24 rollover patients. Median MCE days were reduced by 66 and 80 % in the rollover and triheptanoin-naïve groups, respectively. In the 31 patients from ISTs or expanded access programs, pre-treatment data were not available for comparison. The most common related adverse events among all 75 patients were diarrhea, abdominal pain/discomfort, and vomiting; most were mild to moderate in severity. Three patients had serious adverse events (diverticulitis, ileus, and rhabdomyolysis) that were considered possibly related to study drug by the investigator; all serious adverse events resolved. Two patients had adverse events leading to death; both were determined by the investi-

gator to be due to underlying disease and not related to study drug. Most patients (87 %) are continuing treatment.

Conclusions: Triheptanoin showed sustained clinical benefit in reducing the rate and duration of MCEs in two distinct patient cohorts. Additionally, safety was consistent with previous observations during this long-term treatment.

DGKJ-EPO 76

Long-term efficacy and safety of vestronidase alfa enzyme replacement therapy in subjects with mucopolysaccharidosis VII

Heather A Lau¹; David H Viskochil²; Pranoot Tanpaiboon³; Antonio Gonzalez Meneses Lopez⁴; Esmeralda Martins⁵; Julie Taylor⁶; Betsy C Malkus⁷; Tricia Cimms⁸; Lin Zhang⁹; Deborah Marsden⁹; Agnieszka Jurecka⁹

¹NYU Grossman School of Medicine, Department of Neurology, New York, United States; ²University of Utah, Division of Medical Genetics, Salt Lake City, Utah, United States; ³Childrens National Health System, Translational Research, Washington, DC, United States; ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Unidad de Dismorfología, Sevilla, Spain; ⁵Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo Antonio, Porto, Portugal; ⁶Ultragenyx Pharmaceutical, Inc., Bioanalytical Development, Novato, California, United States; ⁷Ultragenyx Pharmaceutical, Inc., CORE, Novato, California, United States; ⁸Ultragenyx Pharmaceutical, Inc., Biostatistics, Novato, California, United States; ⁹Ultragenyx Pharmaceutical, Inc., Global Medical Affairs, Novato, California, United States

Background: Vestronidase alfa (recombinant human beta-glucuronidase) is an enzyme replacement therapy approved in several countries for patients with mucopolysaccharidosis (MPS) VII, a highly heterogeneous, ultra-rare disease.

Methods: UX003-CL203 was an open-label trial designed to investigate the safety and efficacy of vestronidase alfa (4 mg/kg IV every other week) in subjects with MPS VII < 5 years old. Eight subjects (1.6–5 years) enrolled; 7 completed the 48-week Treatment Period and continued up to 2.6 years (44–136 weeks; median 95.1 weeks).

Results: Urinary glycosaminoglycan (uGAG) dermatan sulfate decreased significantly ($p < 0.0001$) from baseline (BL) by least square (LS) mean of 60 % at Week 4, with reduction sustained at Week 48 (61 %) and throughout the study. All subjects achieved ≥ 50 % reduction in uGAGs. Improvement in height z-scores [mean (SD) z-score change of 0.196 (0.30) from -2.630 (1.17) at BL to -2.045 (0.27) at Week 48] and a positive trend toward increased growth velocity from a mean (SD) z-score of 2.59 (1.49) at BL to 0.39 (2.10) post-BL ($p = 0.27$), were observed.

BL hepatomegaly resolved in 3/3 subjects assessed by ultrasound and 5/6 subjects assessed by physical examination (PE) by end of study; BL splenomegaly resolved in 1/3 subjects assessed by ultrasound and 2/2 subjects assessed by PE.

All subjects experienced at least one treatment-emergent adverse event (TEAE); 5 subjects (62.5 %) experienced TEAEs assessed as related to study drug. Three subjects (37.5 %) experienced serious TEAEs; most were known complications of MPS VII. Four subjects (50.0 %) experienced mild or moderate infusion-associated reactions (IARs). No subjects discontinued due to AEs or IARs. All subjects developed anti-drug antibodies and 3 developed neutralizing antibodies, although no association with uGAG reduction was apparent. Safety with long-term exposure was consistent with the known safety profile of vestronidase alfa, and no new safety concerns were identified.

Conclusions: Long-term vestronidase alfa treatment demonstrated sustained reductions in uGAGs, continued growth, and improved hepatosplenomegaly in children with MPS VII < 5 years old.

DGKJ-EPO 77

Challenges in the diagnosis of rare genetic disorders—results from a survey of Mucopolysaccharidosis type III in Germany

Alexandra Morrison¹; Eva Raebel²; Tabea Friedel³; Carmen Kunkel⁴

¹Rare Disease Research Partners, Head of Research, Amersham, United Kingdom; ²Rare Disease Research Partners, Senior Communications & Research Associate, Amersham, United Kingdom; ³Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V., Projektmanagement, Fundraising und Öffentlichkeitsarbeit, Aschaffenburg, Germany; ⁴Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V., Geschäftsführung, Aschaffenburg, Germany

Mucopolysaccharidosis III (MPS III; Sanfilippo disease) is a rare autosomal recessive lysosomal storage disorder. Each of the four subtypes is characterised by the deficiency of an enzyme catalysing the metabolism of glycosaminoglycan (GAG) heparan sulphate. GAG accumulates in the cells, causing neurological regression and affecting multiple organ systems. Cognitive decline accelerates in the second stage of the disorder hence an early diagnosis is essential to maximise new treatment outcomes. However, a delay in diagnosis is very common and information on the patient's journey until MPS III diagnosis is limited.

This study aimed to investigate delays from symptom onset to genetic diagnosis in patients with MPS III.

The survey used an online questionnaire specifically designed as part of an international study involving 13 countries. The survey was conducted in Germany between Jun–Nov 2017. Parents or caregivers of children with MPS III were invited to take part through Gesellschaft für MPS eV. Forty-three children with MPS III (Types A: 67 %; B: 26 %; C: 7 %) were included in the study (49 % females). Mean age of individuals at the time of the survey was 21.4 (± 9.5) years (range 3–39). None of the children had been tested for MPS III as a result of a sibling's diagnosis.

Mean age at which the first symptom was noticed was 0.8 (± 2) years (range 0–4; $n = 40$). Seventy-six percent ($n = 30$) of children had seen a general practitioner or primary care paediatrician more than ten times before being referred to a different type of healthcare professional. On average, children were referred to 5 (± 2) types (range 2–10; $n = 41$) of healthcare professional before seeing a geneticist or being referred to a specialist to confirm the disorder.

Mean age at diagnosis was 5.8 (± 4.1) years (range 0.8–20.0; $n = 43$). Most children ($n = 43$) were diagnosed by hospital paediatricians (51.2 %), followed by paediatricians specialising in metabolic disorders (14.0 %), geneticists (9.3 %), neurologists (9.3 %), metabolic consultants (7.0 %) and developmental paediatricians (4.7 %). Mean lag time between first noticing a symptom and diagnosis was 5.3 (± 3.9) years (range 0.4–19.0; $n = 40$). Only 9.5 % of children ($n = 42$) had a genetic test to confirm the MPS III disorder, with 71.4 % of children having the disorder confirmed by urinary GAG testing, 45.2 % by enzyme activity testing, or a combination of both, with 33.3 % of children undergoing a skin biopsy to determine MPS III subtype.

This study highlights the challenges in diagnosis of rare genetic diseases and the need for genetic testing earlier in the diagnostic pathway to allow patients access to the relevant medical support and intervention, necessary for an improved quality of life.

DGKJ-EPO 79

Remission unter Baricitinib bei einem Kind mit refraktärer Interferonopathie/CANDLE-Syndrom

Giulia Armaroli¹; Min Ae Lee-Kirsch²; Gerd Horneff²

¹Asklepios Klinik Sankt Augustin, Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Sankt Augustin, Deutschland; ²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Molekulare Pädiatrie, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Das CANDLE-Syndrom ist eine seltene, wenig bekannte, genetisch definierte autoinflammatorische Erkrankung mit bislang weniger als 100 beschriebenen Fällen weltweit.

Fallbericht: Präsentiert wird ein einjähriges Mädchen mit livid-erythematösen nodulären Hautläsionen, bilateral, an Armen und Beinen, meist prätibial. Nach zwei Wochen manifestierte sich Fieber mit Schwellung der Hand- und Fußrücken, Myalgie und Arthralgien. Es wurde die Verdachtsdiagnose einer Pannikulitis in Form eines Erythema nodosum gestellt. Die Echokardiographie ergab einen Perikarderguss und moderate Pleuraergüsse beidseits. Unter Steroidtherapie und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) kam es zur sofortigen Entfieberung und partiellem Rückgang der Symptome. Bei Reduktion der Steroide verschlechterte sich das Krankheitsbild jedoch erneut mit Fieberschüben bis 40 °C, abdominalen Beschwerden und begleitender Leukozytose, Thrombozytose, mikrozytämischer Anämie und erhöhter LDH, CRP und BSG. Im Abdominal-MRT zeigte sich eine mesenteriale Pannikulitis. Eine Erhöhung der Steroiddosierung sowie eine Therapieeskalation mit Etanercept erreichten lediglich eine zehn Tage anhaltende Entfieberung. Bei erneuten Fieberschüben, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Muskelschwäche, Lipodystrophie sowie Transaminasen- und Triglyzeriderhöhung wurde mit einer Kombitherapie aus Anakinra, Steroiden und NSAR eine geringe Regredienz der Entzündungsparameter, nicht jedoch eine Kontrolle der Krankheitsprogression, erreicht. Die progrediente fokal betonte Lipodystrophie zusammen mit früh auftretenden Fieberschüben, Fingerschwellungen, Wachstumsstillstand, Muskelatrophie, prominentem Abdomen, generalisierte Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie führte klinisch zur Diagnose eines CANDLE-Syndroms. Die Interferon-Signatur wies eine starke Typ 1-Interferonaktivierung nach, die unsere Verdachtsdiagnose bestätigte. Molekulargenetisch zeigten sich keine pathogenen Veränderungen im PSMB8-Gen, die Ergebnisse der Whole-Exome-Sequenzierung stehen aus. Schließlich wurde der off-label Therapie mit dem JAK 1/2-Hemmer Baricitinib zugestimmt. Binnen weniger Tage kam es zur Fieberfreiheit und Halbierung der Entzündungs- und Transaminasenwerte. Gewicht und Wachstum normalisierten sich, der Rückgang der Myositis und der Arthralgien erlaubte der Patientin, wieder zu laufen und den Kindergarten zu besuchen.

Diskussion: Das CANDLE-Syndrom gilt als Typ-1-Interferonopathie. Der genetische Hintergrund ist heterogen. Neben Mutationen im PSMB8-Gen sind weitere Mutationen beschrieben. In unserem Fall war das viel zu früh in der Kindheit auftretende E. nodosum mit anhaltender begleitender systemischer Inflammation und sich entwickelnder Lipodystrophie diagnostisch wegweisend. Therapeutisch erwies sich Baricitinib, ein JAK-1/2 Inhibitor, zur Hemmung des Interferon- α Entzündungswegs als sehr effektiv.

Literatur

1. Anja Brehm, Yin Liu, Afzal Sheikh, Bernadette Marrero, Ebon Omoyinmi, Qing Zhou, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest.* 2015;125(11):4196–4211

DGKJ-EPO 80

Morbus Wilson – Pharmakokinetik der Behandlung mit Trientin bei Heranwachsenden

Karl Heinz Weiss¹; Steffen Wahler²; Jun Oh³

¹Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Sektion Lebertransplantation, Heidelberg, Deutschland; ²Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Molekulare Muskuloskelettale Forschung, München, Deutschland; ³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Morbus Wilson (MW) ist eine seltene autosomale, rezessive Störung des Kupfertransports. Eine toxische Akkumulation von Kupfer in Niere, Leber und Gehirn ist die Folge. Das Krankheitsbild ist klinisch heterogen mit hepatischen und neuro-psychiatrischen Erscheinungsformen. Die Behandlung erfolgt mit Chelatbildnern, z. B. D-Penicillamin und Trientin, und durch Reduktion der Kupferaufnahme. Wenig ist bekannt über die pharmakologischen Parameter der Behandlung mit Trientin, insbesondere bei betroffenen Kindern.

Hier soll die Pharmakokinetik (PK) von Trientin bei Kindern untersucht werden, auch im Vergleich zu Erwachsenen, für mögliche Rückschlüsse zu pädiatrischen Dosierungsstrategien.

Methoden: Offene, Single-dose-, Single-center-Studie zur Bestimmung der Steady-state-PK von Trientin-Dihydrochlorid bei damit vorbehandelten MW-Patienten im Jugend- und Erwachsenenalter aus der regulären ambulanten Betreuung. Morgendliche orale einmal Dosis der sonst üblichen Trientinmenge auf nüchternen Magen. Blutproben wurden vor der Einnahme und zu 10 definierten weiteren Zeitpunkten bis 12 h nach Einnahme entnommen. Bestimmung der Serumkonzentration von Trientin, sowie weiterer Parameter. NCT01874028. Analyse mit Microsoft-Excel und Microsoft-Access (Version 2016).

Ergebnisse: Vier Jugendliche (J), mittleres Alter 13,8 Jahre (SD 1,5; Median 13) und 15 Erwachsene (E), mittleres Alter 47,4 Jahre (SD 9,1; Median 48) wurden ausgewertet. Ein 19-jähriger wurde nicht zugeordnet. BMI J: 19,4 (SD 1,4), E: 24,3 (SD 4,0). Coeruloplasmin im Serum J: 12,2 mg/dl (SD 1,5); E: 9,0 mg/dl (SD 4,6); Gesamt-Kupfer im Serum J: 4,8 μ mol/l (SD 2,4), E: 3,1 μ mol/l (SD 2,2); ALAT J: 20,5 (SD 0,5), E: 34,9 (SD 15,4); GGT J: 15,8 (SD 4,3), E: 79,5 (SD 112,2). Übliche Tagesdosis Trientin J: 900,0 mg (SD 223,9), E: 1066,7 mg (SD 307,0). Mittlere Studien-Trientin-Einnaldosis J: 400 mg (SD 200); E: 467 mg (SD 174); J: 11,9 mg/kg Körpergewicht (SD 6,5; min 5,2; max 20,2), E: 9,1 mg/kg KG (SD 3,2; min 3,3; max 16,7). Nach Dosis normalisierte Cmax: J 1,66 (ng/ml)/(mg) (SD 0,42), E: 2,03 (ng/ml)/(mg) (SD 1,18). Nach Dosis normalisierte AUC(0–t): J 6,56 (ng/ml h)/(mg) (SD 1,59), E: 7,87 (ng/ml h)/(mg) (SD 5,22); Tmax: J 2,65 h, E: 1,48 h. T1/2 J: 2,9 h (SD 0,5), E: 3,9 h (SD 1,3). R² bei linearer Regression von Dosis zu Cmax: J: 98 %, E: 43 %.

Diskussion: Es wurde kein relevanter Unterschied in den pharmakokinetischen Parameter bei oraler Trientingabe zwischen Jugendlichen und Erwachsenen mit Morbus Wilson gefunden. Allerdings findet sich eine deutlich stärkere Korrelation zwischen Dosis und Serumkonzentration bei den untersuchten Jugendlichen als bei erwachsenen Patienten, was mit deren geringerer Streuung des Krankheitsfortschritts zusammenhängen könnte. Die Aussage ist durch die kleine Fallzahl limitiert. Weitere Untersuchungen, auch zur Pharmakodynamik wären wünschenswert.

DGKJ-FV 23

Unterschiedliche Hypophosphatasiesubtypen bei 3 Geschwistern

Reinhard Schilke¹; Hermann Girschick²; Christine Hofmann³; Lorenz Grigull⁴

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde, Hannover, Deutschland; ²Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland; ³Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Pädiatrische Rheumatologie und Osteologie, Würzburg, Deutschland; ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hannover, Deutschland

Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene genetische Erkrankung, die durch eine verminderte Aktivität der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase (AP) gekennzeichnet ist. Anhand des Patientenalters beim Auftreten erster Symptome werden 6 Subtypen (perinatal, pränatal, infantil (innerhalb der ersten 6 Lebensmonate), kindlich (nach 6. Lebensmonat), adult und Odonto-HPP) differenziert. Während früh auftretende Subtypen ausgeprägte Mineralisationsstörungen aufweisen und daher früh diagnostiziert werden, zeigen die adulte und die Odonto-HPP keine oder nur geringe skeletale Auffälligkeiten. Durch einen frühzeitigen Verlust von Zähnen der 1. Dentition haben die infantile, die kindliche und die Odonto-HPP auch eine große Relevanz für die (kinder-)zahnärztliche Praxis. Innerhalb einer Familie zeigen Kinder zumeist eine vergleichbare klinische Symptomatik, wenn sie rezessiv von der Erkrankung betroffen sind.

Es werden die zahnmedizinischen und die wesentlichen klinischen Befunde von drei Geschwistern vorgestellt, die an HPP leiden. Die Eltern sind heterozygote Träger der Erkrankung und zeigen bislang keine klinischen Auffälligkeiten. Das älteste Mädchen (kindliche HPP) trägt die AP-Mutationen beider Elternteile. Bis zum Alter von 3½ Jahren sind 14 Zähne

vorzeitig exfoliiert. Die Körperlänge bewegt sich im Bereich der 10. Perzentile. Das mittlere Mädchen (Odonto-HPP) weist lediglich die väterliche Mutation auf. Es liegen keine auffälligen skelettalen Befunde vor. Bis zum 6. Lebensjahr sind fünf Zähne vorzeitig ausgefallen. Das jüngste Mädchen (infantile HPP) ist ebenfalls compound heterozygot betroffen. Bereits in den ersten Lebenswochen lagen lebensbedrohliche skeletale Beteiligungen vor. Bis zum Alter von 5½ Jahren sind neun Zähne vorzeitig ausgefallen. Nach Enzyersatztherapie konnte die Körperlänge, die deutlich unterhalb der 3. Perzentile lag, angehoben werden.

Bei zunehmender skelettaler Beteiligung sind an den Zähnen der 2. Dentition sowohl Schmelzhypoplasien als auch Formveränderung der Zahnkronen zu beobachten. Bei den häufigeren leichten HPP-Formen ist ein frühzeitiger Zahnverlust im Gebiss der 1. Dentition ohne Entzündungszeichen der Gingiva oder traumatisch bedingter Lockerung das Kennzeichen, das entscheidend zur Diagnosefindung beitragen kann.

Die Ausprägung der klinischen Symptome bei HPP wird zumeist durch die hohe Anzahl von Mutationen (> 400) erklärt. In dieser Familie konnten bei Schwestern drei verschiedene HPP-Subtypen festgestellt werden. Die klinischen Beeinträchtigungen korrelieren weder mit der genetischen Mutation noch mit dem Ausmaß frühzeitig exfolierter Zähne. Dieses legt den Schluss nahe, dass weder das Geschlecht für den Phänotyp der Erkrankung verantwortlich sein kann, noch dass es eine Korrelation von Genotyp und Phänotyp zu geben scheint. Eine Prognose der Schwere der Erkrankung oder der Anzahl frühzeitig ausfallender Zähne ist somit nicht möglich.

DGKJ-EPO 81

Chronisches Schmerzsyndrom bei Fibrodysplasia ossificans progressiva

Merle Müller-Knapp¹; Carl Friedrich Classen²

¹Universitätsmedizin Rostock, Kinder- und Jugendklinik, Pädiatrie, Rostock, Deutschland; ²Universitätsmedizin Rostock, Kinder- und Jugendklinik, pädiatrische Onkologie/Palliativmedizin, Rostock, Deutschland

Hintergrund: Die Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) ist eine seltene genetische Erkrankung mit fortschreitender, durch Traumata und Entzündungen getriggelter Verknöcherung von Skelettmuskeln und Bindegewebe, die meist bereits im Jugendalter zu weitgehendem Mobilitätsverlust führt. Aktuell ist keine kausale Therapie verfügbar. Die Erkrankung verläuft schubweise und ist dann oft schmerzhaft. Das mittlere Überleben liegt mit großer Spannweite bei 40 Jahren.

Fragestellung: Wir berichten von einer FOP-Patientin mit ausgeprägtem chronischem Schmerzsyndrom und fragen nach Möglichkeiten des multimodalen Managements.

Kasuistik: Bei der heute 17-jährigen Patientin wurde die Diagnose der FOP im Alter von 2 Jahren gestellt. In der Folge versteiften allmählich alle großen Gelenke; bettlägerig ist die Patientin seit 2 Jahren. Chronische, von akuten Schüben unabhängige Schmerzen bestehen seit ca. 3/2019, seit 7/2019 erfolgt multimodale Therapie durch spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV). Die Patientin beschreibt drei Arten von Schmerz: 1) Knochenschmerzen bei Krankheitsschüben (VAS 3–9), 2) einschießende stechende Schmerzen am ganzen Körper, v. a. Rücken (VAS 5–10) und zeitweilig 3) Magenschmerzen/Kopfschmerzen (VAS 5–10). Mehrfach erfolgte eine ausführliche somatische Diagnostik bezüglich der Schmerzätiologie, jedoch ohne wegweisende Befunde.

Seit Aufnahme in die SAPV Umsetzung eines multimodalen Behandlungskonzepts: Medikamentös kamen NSAR zur Anwendung, hochpotente kurz- und langwirksame Opioide; zusätzlich Koanalgetika (Pregalin) und Adjuvantien (Antiemetika, Protonenpumpeninhibitoren). Auch erfolgten intensive tiefenpsychologische Psycho- und Verhaltenstherapie, Massagen, Wärmepflaster. Wiederholt wurden massive Medikamentennebenwirkungen berichtet (Übelkeit bei Fentanyl-Pflaster, Schwindelzustände bei Metamizol, Unwirksamkeit von Hydromorphon und Fentanyl-Lutschetten), daneben auch Panikzustände, was zu häufigen Medikamentenwechseln und Unzufriedenheit führte. Die Patientin empfand schließlich nur bei Anwendung von nasalem Fentanyl-Spray Erleichterung, wodurch dessen auch missbräuchliche Verwendung getrig-

gert wurde. Unterschiedliche medikamentöse Maßnahmen erwiesen sich als lediglich kurzzeitig wirksam.

Im Rahmen einer Schmerzkrise erfolgte die stationäre Re-Evaluation der Therapie. Dabei profitierte die Patientin insbesondere von psychotherapeutischen Interventionen.

Diskussion: Wir diskutieren ein mögliches Schmerzverstärkungssyndrom durch Immobilisierung auf Grundlage psychosozialer Belastungsfaktoren wie Pubertätskonflikten, Grundkrankheits-bedingter Angst, Schulstress etc.; als weiterer Triggerfaktor die in der Corona-Pandemie gesteigerte soziale Isolation.

Fazit: Die Behandlung chronischer Schmerzen bei FOP sollte im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes erfolgen, sensibel für psychosoziale Belastungen sein und beständig an die Bedürfnisse der Patienten angepasst werden.

DGKJ-EPO 82

PeriNAA: Integrative Analyse des peripheren N-Acetylaspartatstoffwechsels

Ilena Oppermann¹; Andre Wegner²; Daniel Weindl³; Philipp Guder¹; Annette Bley¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Spezialambulanz für Leukodystrophien, Hamburg, Deutschland; ²Technische Universität Braunschweig, Abteilung für Bioinformatik & Biochemie, BRICS Braunschweig, Deutschland; ³Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, München, Deutschland

Hintergrund: Die Canavan-Leukodystrophie (Canavan disease = CD) ist eine seltene neurodegenerative Erkrankung, bei der durch eine genetisch bedingte Defizienz des Enzyms Aspartoacylase (ASPA) der Abbau von N-Acetylaspartat (NAA) verhindert wird. Betroffene Kinder entwickeln einen Makrozephalus, sind psychomotorisch schwer beeinträchtigt und versterben früh. Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich auf symptomatische und palliative Therapien.

Obwohl es sich bei NAA um das Stoffwechselprodukt mit der zweithöchsten Konzentration im Gehirn von Säugetieren handelt, ist seine physiologische Rolle wenig verstanden. Aktuelle Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass der NAA-Stoffwechsel nicht nur im Gehirn, sondern auch in peripheren Geweben eine wichtige Rolle in der Pathogenese verschiedener Krankheiten spielt, so zum Beispiel im Fettgewebe, in Immun-, Lungen- und Prostatakrebszellen. Es ist unklar, welche Rolle die ASPA-Defizienz außerhalb des Nervensystems bei CD-Patienten spielt.

Fragestellung: Ziel des Forschungsprojektes PeriNAA ist es, den NAA-Stoffwechsel sowohl zentralnervös als auch in peripheren Geweben genauer zu charakterisieren. Ein besser verstandener Pathomechanismus kann die Entwicklung wirksamer Therapien für die Canavan-Leukodystrophie und auch potenziell für andere Krankheiten, bei denen der NAA-Stoffwechsel involviert ist, ermöglichen.

Material und Methode: Nach informiertem Einverständnis der Patienten erfolgt eine retrospektive und prospektive Analyse von Daten des Krankheitsverlaufes und peripherer Manifestationen des M. Canavan. Pseudonymisierte Informationen, Fibroblasten und Blutproben werden an die PeriNAA-Kooperationspartner der TU Braunschweig und des Helmholtz-Zentrums in München weitergeleitet.

Mit Hilfe von Gas-Chromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS), gerichteter und ungerichteter Isotopen-gestützter Metabolomikmethoden, sowie RNA-Sequenzierung wird der Stoffwechsel von genetisch veränderten Zelllinien, primären Zellen, Geweben von CD-Mausmodellen sowie Bioproben von CD-Patienten untersucht werden. Mit Hilfe einer informatikbasierten Modellierung soll ein prädiktives mechanistisches Modell des NAA-Stoffwechsels entwickelt werden.

Ergebnisse und Diskussion: Der Juniorforschungsverbund PeriNAA wird bis zum August 2024 vom BMBF gefördert, um mit Hilfe einer integrativen Analyse den physiologischen N-Acetylaspartatstoffwechsel und die Pathophysiologie des M. Canavan zu untersuchen. Hierbei soll ein prädiktives, mechanistisches Modell des NAA-Stoffwechsels entwickelt wer-

den. Aufgrund der Seltenheit der Canavan-Leukodystrophie ist eine Zuweisung externer Canavan Patienten durch kinderärztliche Kollegen eine wichtige Unterstützung.

DGKJ-EPO 83

Katarakte und Durchfälle unklarer Ursache: An die therapierbare Leukodystrophie zerebrotendinöse Xanthomatose (CTX) denken!

Ilena Oppermann¹; Maja Hempel²; Philipp Guder¹; René Santer³; Annette Bley¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Spezialambulanz für Leukodystrophien, Hamburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Humangenetik, Hamburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Stoffwechsellabor/Neugeborenen-Screening, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die zerebrotendinöse Xanthomatose (CTX) ist eine seltene Leukodystrophie, die durch eine autosomal-rezessiv vererbte Störung der Sterol-7-Hydroxylase eine verminderte Chenodesoxycholsäure-Produktion und erhöhte Plasma-Cholestanol-Spiegel verursacht. Die klinischen Manifestationen der CTX sind variabel. Häufig leiden die Betroffenen unter chronischen Durchfällen, Katarakten und Entwicklungsauffälligkeiten im Kindes- und Jugendalter sowie einer fortschreitenden Leukodystrophie, Xanthomen und einer Arteriosklerose im jungen Erwachsenenalter. Die Therapie mit Chenodesoxycholsäure ist für die CTX in Deutschland zugelassen.

Fragestellung: Klinik, Verlauf und Diagnostik bei vier Patienten mit CTX. **Material und Methode:** Retrospektive Analyse diagnostischer und klinischer Informationen von vier CTX Patienten.

Ergebnisse: Bei allen vier Patienten mit molekulargenetisch gesicherter CTX zeigten sich erhöhte Cholestanolwerte im Blut und im Krankheitsverlauf klassische Symptome der CTX.

Die Diagnose der Patienten wurde im Alter zwischen 8 und 41 Jahren gestellt. Zum Analysezeitpunkt sind ein Patient 9 Jahre alt, drei Patienten 30–47 Jahre alt. Bei allen vier Patienten wurde von epileptischen Anfällen berichtet, wobei das Spektrum von Fieberkrämpfen bis zur dauerhaft therapiebedürftigen Epilepsie reichte. Drei von vier Patienten entwickelten im Kindes- und Jugendalter eine chronische Diarrhoe, bei ebenfalls drei Betroffenen wurde eine Entwicklungsverzögerung während der kindlichen Entwicklung berichtet. Bis zum Erwachsenenalter entwickelten alle drei erwachsenen Patienten beidseitige Katarakte, im Erwachsenenalter dann jeweils psychiatrische Symptome. Zwei der Erwachsenen entwickelten Xanthome. Die beiden erwachsenen Patienten, die ein cMRT erhielten, zeigten typische Veränderungen der weißen Hirnsubstanz. Ein Patient erlitt im Alter von 39 Jahren einen Herzinfarkt.

Alle vier Patienten begannen eine Therapie mit Chenodesoxycholsäure, woraufhin bei zwei von drei der Patienten umgehend die chronischen Durchfälle sistierten.

Diskussion und Schlussfolgerung: Die CTX ist eine ohne Behandlung fortschreitende Leukodystrophie des Erwachsenenalters mit einer Vielfalt weiterer Organmanifestationen. Erste Symptome im Kindes- und Jugendalter können eine neonatale Cholestase, chronische Durchfälle, Katarakte und Entwicklungsauffälligkeiten sein. Diese sollten an eine CTX denken lassen. Da man davon ausgeht, dass ein früher Therapiebeginn mit der zugelassenen Therapie, der oralen Einnahme von Chenodesoxycholsäure, den Verlauf positiv beeinflussen kann, ist für die Zukunft eine frühzeitige Diagnose mit Hilfe eines zu etablierenden Neugeborenen-Screenings anzustreben.

DGKJ-EPO 84

Noonan-like-Syndrom with „loose anagen hair“ bei einem Frühgeborenen

Yvonne Morawski¹; Alexander Höche²; Hartmut Peters³; Sveva Castelli⁴; Olga Lilith Staudacher⁵; Horst von Bernuth⁵; Rainer Rossi²

¹Klinikum Neukölln, Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland; ²Vivantes Klinikum Neukölln, Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland; ³Labor Berlin, Humangenetik, Berlin, Deutschland; ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrie, Berlin, Deutschland; ⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrie, Berlin, Deutschland

Fallbericht: Bei unserem Patienten handelt es sich um einen Jungen, der als Frühgeborenes (35 + 1 SSW, 2870 g) und erstes Kind der Mutter nach 4 Aborten bei sonst unauffälliger Familienanamnese betreut wurde.

Postnatal Neugeboreneninfektion mit meningealer Beteiligung ohne Keimnachweis. Es bestand eine Trinkschwäche und eine beginnende Ge-deihstörung. Des Weiteren fand sich eine milde Pulmonalklappenstenose sowie ein multiperforiertes Vorhofseptum. Das Kind wurde mit kurzen Unterbrechungen durchgehend stationär betreut. In der 6. Lebenswoche erfolgte eine Pyloromyotomie bei hypertropher Pylorusstenose. Auch anschließend bestand weiterhin die Trinkschwäche mit progredienter Ge-deihstörung. Es konnten keine autoimmunologischen, metabolischen, entzündlichen oder malignen Ursachen für diese gefunden werden.

Im Laufe des ersten Lebenshalbjahrs wurden mehrere Stigmata evident (hohe Stirn, antimongoloide Lidachse, hypotrophe Nasenwurzel, tiefsitzende Ohren). Hinzu kam eine motorische Entwicklungsverzögerung mit Makrozephalie sowie muskulärer Hypotonie. Bei nun zunehmender hä-modynamischer Relevanz der Pulmonalklappenstenose erfolgte in der 19. Lebenswoche eine Ballondilatation. Zusätzlich musste eine antikongestive Therapie begonnen werden, ohne dass es zu einer relevanten Besserung der Trinkleistung und der Dystrophie kam.

Rezidivierende Fieberschübe und Hyper-IgM-Phänotyp veranlassten im 5. Lebensmonat umfassende immunologische Diagnostik. Diese erbrachten keinen Hinweis auf eine Immundefizienz. Stattdessen Verdacht auf hepato-lienale Candida-Infektion (echoarme Rundherde in Leber und Milz und Candida-Antigen im Blut nachweisbar), die über 41/2 Monate erfolgreich behandelt wurde. Erst nach PEG-Anlage mit 11 Lebensmonaten konnte eine Gewichtszunahme erzielt werden.

Die Diagnose des Noonan-like-Syndroms with loose anagen hair wurde durch eine Exom-Analyse gestellt; es fand sich eine pathologische Sequenzveränderung c.4A>G,p.(Ser2Gly) im SHOC2-Gen.

Diskussion: Das 2003 erstmals beschriebene Noonan-like-Syndrom with loose anagen hair ist phänotypisch gekennzeichnet durch Merkmale Hypertelorismus, Ptosis, hohe Stirn, relative Makrozephalie, Kleinwuchs, kognitive Defizite, ausgeprägtes hyperaktives Verhalten, angeborene Herz-erkrankungen und leicht zu zupfendes, spärliches Haar. Bisher gibt es nur wenige beschriebene Patienten mit diesem Syndrom. Zur Diagnosestellung unklarer syndromaler Erkrankungen etabliert sich immer mehr die Exom-Analyse als Methode der Wahl, die auch in unserem Fall durchgeführt wurde.

Stoffwechsel

DGKJ-EPO 85

Kardiovaskuläre Pathologie, Klinik und neue Behandlungsmethoden schwerer familiärer Hypercholesterinämie (FH) bereits bei Kindern und Jugendlichen

Richard Eyermann^{1,2}

¹Dr. Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland; ²Klinik Schönsicht Berchtesgaden, Rehabilitation für Kinder und Jugendliche, AHB, Kind-Mutter/Vater-Rehabilitation, München, Deutschland

Problem: Dyslipidämien von großer klinischer Bedeutung, da einige wichtige CVRF für frühe Arteriosklerose sind.

Method: Literaturrecherche Medline, PubMed etc., Praxis-Fazit.

Ergebnis: Häufigste FH-Ursache LDLR-Defekt: Mutation im LDLR-Gen auf Chromosom 19p13.2, LDLR-Funktion, -Transkription oder -Internalisierung betreffend.

Phänotyp „Gain-of-Function“-Mutation von PCSK9 (Lokation 1p32, vermindertes Rezeptor-Recycling) vergleichbar mit LDLR-Defekt, Phänotyp bei familiärem defektivem ApoB o. ApoB-Mangel (Lokation 2p24, defektives Binding von apoB an LDLR) schwächer ausgeprägt. Weitere Gen-Mutation Autosomal-rezessive Hypercholesterinämie (LDLRAP1) (Lokation 1p36, defektives LDLR-Adaptorprotein beeinträchtigt LDLR-Internalisation).

Klinisch Atherogenese akzeleriert von Geburt an u. maternale Hypercholesterinämie während Gravidität erhöht weiter Atheroskleroselast bei Kindern. Rate der Atherosklerose-Entwicklung bei FH im Lebensalter direkt proportional LDL-Chol-Konzentrationen, daher viel höher bei homozygoter als bei heterozygoter FH. Atherosklerose führt zu schwerer Hauptstamm- o. 3-Gefäßerkrankung, kann sich auch auf Aortenbogen u. -klappensegel ausdehnen, v.a. bei homozygoter FH. Atherosklerosebefall Femoral- u. Zerebralarterien weniger häufig.

Patienten mit homozygoter FH präsentieren sich mit oft symptomatischer KHK bereits im Kindes- u. Adoleszentenalter. Systolisches Aortengeräusch Hinweis auf supralvalvuläre AS.

Patienten mit heterozygoter FH entwickeln später symptomatische KHK, 3. u. 4. Dekaden, v.a. ohne Therapie u. bei weiteren CVRF (Rauchen, HTN o. Dm) u. FA für KHK.

Sehnenxanthome nahezu pathognomonisch für FH, bei homozygoter FH auch planare Hautxanthome bei Alter 10. Fehlen von Xanthomen o. Arcus cornealis schließt FH nicht aus, v.a. bei jüngeren Patienten.

In Subgruppe Kinder therapeutische Targets für Plasma-LDL-Chol (IFHF):

- Alter 8–10 Jahre, passende Diät, LDL-Chol > 4 mmol/L bei 2 Gelegenheitsmessungen: < 4 mmol/L (< 150 mg/dl);
- Alter > 10 Jahre, passende Diät, LDL-Chol > 3,5 mmol/L bei 2 Gelegenheitsmessungen: < 3,5 mmol/L (< 130 mg/dl).

Neben Lebensstiländerung sollte Ernährung/Diät für Kinder (> 2 Jahre) modifiziert werden (Zusammensetzung Fettgehalt, Cholesterinaufnahme < 300 mg/Tag).

IFHF-Guidelines empfehlen pharmakotherapeutisch für Kinder mit FH im Alter 8–10 J. Start mit low-dose-Statins-Monotherapie, im Alter > 10 Jahre ebenfalls Statintherapie mit Option zusätzlich von Ezetimib oder Gallensäuren-Binder. Höhere Dosen potenterer Statine bei homozygoter FH erforderlich.

Zusatz-Monitoring physische Entwicklung, Pubertät u. GOT, GPT, CK, Crea.

Apherese ab 5 Jahre, bei Plasma-LDL-Chol > 9 mmol/L (> 350 mg/dl) nach max. Pharmakotherapie.

Neue Therapien schwerer FH in Erprobung (Studien) o. bereits zugelassen: Mipomersen, Lomitapide, PCSK9-AK u. CETP.

Fazit: Schlechte Prognose der FH, Morbidität u. Mortalität, v.a. homozyg. FH, wird bereits bei Kindern durch Behandlung entscheidend verbessert.

DGKJ-FV 24

Delays in diagnosis are associated with poor clinical outcomes in patients with arginase 1 deficiency

George Diaz¹; Nicola Longo²; J. Lawrence Merritt³; Susan Potts⁴; Dragan Gligorievski⁵

¹Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Clinical Genetics, New York, NY, United States; ²University of Utah, Clinical Genetics, Salt Lake City, UT, United States; ³Seattle Children's Hospital, Biochemical Genetics Clinic, Seattle, WA, United States; ⁴Aeglea Biotherapeutics, Medical Affairs, Austin, TX, United States; ⁵Aeglea Biotherapeutics, Medical Affairs, Austin, TX, Austria

Introduction: Arginase 1 Deficiency (ARG1-D) is an inherited metabolic disease with elevated plasma arginine and prominent neurological manifestations (spasticity, seizures, and intellectual disability). Although diagnostic testing by plasma arginine is widely available, the variable presentation and rarity of the condition may lead to delayed or mis-diagnosis. Given the known impact of plasma arginine reduction with diet and recent advances in the ability to reduce plasma arginine, prompt diagnosis is important in optimizing patient outcomes. The aim of this study was to review the clinical presentation of patients with ARG1-D, including the magnitude of delay in diagnosis.

Method: An extensive review of published English-language literature identified 140 unique ARG1-D cases from 1965 to 2019.

Results: Lower limb spasticity was present in 84 % of 117 patients. Intellectual disability was noted in 82 % of 97 patients with available data and was moderate or severe in 39 % of them. Seizures and upper limb spasticity were present in 70 and 50 % of patients respectively and 56 % had failure to thrive. Maximal plasma arginine exceeded $4.5 \times \text{ULN}$ ($n = 112$, $\text{ULN} = 115 \mu\text{M}$) in >50 % of patients. Despite disease management, arginine values remained elevated beyond 200 μM in most patients ($n = 33$). Median age at presentation was 2 years ($n = 81$). Delays in diagnosis by ≥ 2 years were reported in 39 % of patients and by ≥ 5 years in 24 % of patients; the median age at death was 17 ($n = 20$).

Conclusions: ARG1-D presents with prominent neurological manifestations with significant delays in time to diagnosis. Patients are at risk of progression to develop more severe complications with early mortality. Plasma amino acid analysis to assess arginine levels in patients presenting with spasticity, seizures and cognitive impairment could lead to early diagnosis and earlier initiation of interventions that reduce morbidity and mortality risk in this patient population.

Abstracts der 58. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH)

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Konrad Reinshagen

Darmtransportstörung

DGKCH-EPO 86

Die späte Diagnose, aber frühzeitige operative Korrektur beim Zuelzer-Wilson-Syndrom

Elena Neumann¹; Ulrike Teufel-Schäfer²; Jessica Klima-Frysch³; Emma Sophia Hartmann Roca³; Joachim Schönberger³; Wolfram Kluwe³

¹Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Freiburg, Neonatologie, Freiburg, Deutschland; ²Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Freiburg, Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Freiburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Freiburg, Kinderchirurgie, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Die Inzidenz von Morbus Hirschsprung beträgt 1:5000. Er ist durch das Fehlen myenterischer Ganglienzellen und damit gestörte Peristaltik gekennzeichnet. In ca. 5 % der Fälle ist das gesamte Colon betroffen. Noch seltener (< 1 %) ist die besonders schwere Ausprägung – das Zuelzer-Wilson-Syndrom – wobei nicht nur das Colon, sondern auch Teile des Dünndarms betroffen sind.

Fall: Ein reifes Neugeborenes (APGAR 9/10/10, Gewicht: 3120 g, Länge: 51 cm) wurde am 3. LT mit geblähtem Abdomen und galligem Erbrechen auf die Intensivstation verlegt. Klinisch und radiologisch bestand V. a. Mekoniumpfropfsyndrom, welches operativ bestätigt mit einem Mekoniumpfropf ca. 30 cm vor Bauhin und nachfolgendem Hungerdünn- und Dickdarm wurde. Es erfolgte die Anlage einer Bishop-Koop-Anastomose. Postoperativ konnte jedoch kein zufriedenstellender Nahrungsaufbau erfolgen. Weitere Fehlbildungen gab es nicht, CF konnte ausgeschlossen werden. Daher wurde im Alter von 1 Monat bei V. a. M. Hirschsprung eine Re-Laparotomie mit Anlage eines Ileostomas durchgeführt. Die Biopsien sicherten histologisch die Diagnose. Die schlechte Nahrungsverträglichkeit bestand jedoch fort. Im 3. LM wurden zur erneuten Diagnostik Stufenbiopsien durchgeführt. Ganglien konnten lediglich im Bereich bis 70 cm nach Treitzband sicher identifiziert werden. Das neue Ileostoma wurde deswegen an dieser Stelle angelegt und das Kind zudem mit einem ZVK und PEG versorgt, um sowohl ein gutes Gedeihen zu gewährleisten sowie den Darm zu konditionieren. Im Alter von 1,5 Jahren erfolgte eine Kolektomie, Proktokolektomie J-Pouch-Anlage des distalen Ileums und die perianale Durchzugsoperation nach de la Torre. Dabei beschlossen wir sowohl die Übergangszone als auch ein Teil des aganglionären Dünndarmsegmentes zu nutzen, da dieser im Gegensatz zum Dickdarm nicht mit starrer Lumeneinengung reagiert. Auf diese Weise konnten ca. 130 cm Dünndarm erhalten werden. Im Alter von 21 Monaten erfolgte schließlich die Stomarückverlagerung.

Weiterer Verlauf: Das Mädchen gedeiht gut, wächst Perzentilen gerecht (Gewicht P 20–30, Länge P 50). Sie erhält eine teilparenterale Ernährung (ca. 1/2 des Tagesbedarfs) und isst aber normale Familienkost mit. Die PEG-Ernährung war nur kurzzeitig notwendig. Stuhlgang erfolgt problemlos 3–4 Mal am Tag.

Diskussion: Nicht nur die Sicherung der Diagnose eines Zuelzer-Wilson-Syndroms ist schwierig. Das Überleben liegt zwar bei > 90 %, aber die Rate an Komplikationen wie rez. Enterokolitiden und Kurzdarmsyndrom ist

hoch. Ein etabliertes Vorgehen bei der Behandlung gibt es leider nicht. Die Versorgung erfordert ein mehrstufiges und vor allem individuelles Konzept. Durch das Belassen der Übergangszone und sogar die Ausnutzung eines Teils des aganglionären Dünndarms konnte das Risiko in unserem Fall minimiert werden. Wir halten zudem für wichtig, sich zwar ausreichend Zeit für die Darmkonditionierung zu lassen, aber die Korrekturen aus kinderpsychologischer Sicht frühzeitig zu machen.

DGKCH-EPO 87

Enkapsulierende Peritonealsklerose (EPS) bei Kindern – Fallvorstellung und systematische Literaturanalyse

Daniel Keese; Udo Rolle

Universitätsklinikum Frankfurt a. M., Kinderchirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland

Hintergrund: Die enkapsulierende Peritonealsklerose (EPS) – oder „abdominal cocoon“ – ist eine seltene und teils infauste Erkrankung des Peritoneums, die durch eine partielle oder vollständige Umhüllung des (Dünn) Darms gekennzeichnet ist. Unter dem Einfluss verschiedener Entzündungsmediatoren findet eine kontinuierliche Zelltransformation statt, welche zu einer Bildung von Adhäsionen und kapselartigen Strukturen führt. Folge ist die Ausbildung einer verdickten, fibrokollagenen, peritonealen Membran. Die EPS tritt am häufigsten als Spätkomplikation nach Peritonealdialyse auf. Als postoperatives Risiko nach chirurgischen abdominalen Eingriffen ist die Genese und Therapie der EPS fast völlig unbekannt, was schwerwiegende Folgen haben kann. Patienten mit idiopathischer EPS sind teilweise asymptomatisch, die Mehrheit entwickelt jedoch eine intermittierende Ileus-Symptomatik. Kinder scheinen hierbei stärker betroffen zu sein. Die präoperative Diagnose der EPS ist recht schwierig, so dass viele Fälle erst intraoperativ diagnostiziert werden.

Fallvorstellung: Wir stellen den Fall eines 11-jährigen Jungen mit einem Xq24-Deletionssyndrom vor, der aufgrund von Bauchschmerzen, Übelkeit, Distension des Abdomens und galligem Erbrechen vorstellig wurde. Die Aufnahme erfolgt 4 Wochen nach einer primären Laparotomie in domo bei Resektion eines intraluminalen Gefäßtumors des Dünndarms. Präoperativ zeigte die Bildgebung (Kontrastmitteluntersuchung, Ultraschall, MRI) keinen wegweisenden Befund. Bei ausbleibender Besserung wurde die Indikation zur Re-Laparotomie gestellt. Intraoperativ zeigte sich ein vollständig eingekapselter Dünndarm. Dieser konnte nach ausgiebiger Adhäsionsektomie komplett erhalten werden. Die histopathologische Untersuchung bestätigte die Diagnose einer EPS. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos.

Material und Methoden: Aufgrund der Vermutung, dass Kinder ein höheres Risiko für EPS haben, ist es wichtig, die Altersgruppe der jungen Patienten zu untersuchen. Neben dem Fallbericht mit Hervorhebung der diagnostischen, chirurgischen und histopathologischen Charakteristika werden in der vorliegenden Studie die zuvor veröffentlichten Artikel über EPS bei Kindern evaluiert und diskutiert.

Ergebnisse: Besonders bei Kindern ist die EPS potenziell ein schwerwiegendes Krankheitsbild. Klinische Untersuchung, Ultraschall und MRI-Scans können helfen, präoperativ vor allem erste Hinweise für eine Darmobstruktion zu erhalten.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend ist die Diagnose der EPS bei Kindern eine Herausforderung und wird schließlich auf der Grundlage von intraoperativen und histopathologischen Befunden gestellt. Therapeutisch empfehlen wir eine Laparotomie mit umfassender Adhäsioleuse.

DGKCH-EPO 88

Externe Sakralnervstimulation zur Behandlung chronischer Obstipation bei Kindern und Jugendlichen: Ergebnisse einer monozentrischen prospektiven klinischen Studie

Sonja Diez; Dana Adam; Arne Földner; Manuel Besendorfer
Universitätsklinikum Erlangen, Kinderchirurgie, Erlangen, Deutschland

Zielsetzung: Obwohl sich chronische Stuhleerungsstörungen im Kindes- und Jugendalter mit einer hohen Prävalenz zeigen und einen starken Einfluss auf die Lebensqualität haben, werden sie oft bagatellisiert und als nebensächliche Begleiterkrankung im Inzidenzanstieg der Adipositas wahrgenommen. Die therapeutischen Optionen sind entsprechend begrenzt und symptomorientiert. Die Neuromodulation ist in diesem klinischen Bereich ein vielversprechender Ansatz, sodass die Therapie mittels externer Sakralnervstimulation in dieser Studie evaluiert wird.

Materialien und Methoden: In einer prospektiven klinischen Studie konnten Patienten mit chronischer Obstipation seit 2013 in unserem Zentrum mit externer Sakralnervstimulation behandelt werden. Die Methode wurde von der klassischen Sakralnervstimulation adaptiert und erfolgt über einen externen Stimulator, der über zwei Klebeelektroden (paraumbilikal und paravertebral) ein elektrisches Feld im Sakralbereich und Unterbauch generiert. Es wird mit einer stabilen Frequenz von 15 Hz stimuliert. Die Intensität der Stimulation kann vom Patienten eingestellt werden (zw. 1–10 mA). Defäkationsfrequenz, Stuhlkonsistenz und Anzahl der Episoden mit Enkopresis wurden als Zielvariablen festgelegt. Die Auswertung der klinischen Veränderung erfolgt über spezialisierte Fragebögen in festgelegten, regelmäßigen klinischen Kontrollen.

Ergebnisse: Wir behandelten 18 männliche und 17 weibliche Patienten mit einem mittleren Alter von 7 Jahren über 12 Wochen hinweg. Die Stimulation wurde mit einer Intensität von 6–11 mA eingestellt und im Mittel für 11 h/Tag angewendet. Eine Verbesserung der Stuhlfrequenz konnte bei 25/35 Patienten (71 %) gesehen werden, eine Verbesserung der Stuhlkonsistenz bei 20/35 Patienten (57 %). Enkopresis trat bei 24/35 Patienten auf (69 %) und zeigte sich unter Therapie bei 16 Patienten gebessert (67 %). Die Therapie konnte somit in 23/35 Fällen (66 %) als klinisch sehr gut wirksam eingestuft werden. Nebenwirkungen beschränkten sich auf allergische Reaktionen der Haut auf die Klebeelektroden.

Zusammenfassung: Die externe Sakralnervstimulation kann im Individualfall zu einer signifikanten Verbesserung der chronischen Obstipation im Kindes- und Jugendalter führen. Auch wenn größere Studien notwendig sind, um die Ergebnisse zu bestätigen, kann von einer relevanten therapeutischen Option in der Behandlung von chronischen Stuhleerungsstörungen gesprochen werden.

Onkologie/Neuroblastom

DGKCH-EPO 89

„How we do it“ – Interdisziplinäre Therapie von großen sakrokokzygealen Teratomen nach Geburt

Elena Neumann¹; Brigitte Stiller²; Roland Hentschel³; Alexander Puzik⁴; Wolfram Kluwe¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Kinderchirurgie, Freiburg, Deutschland;

²Universitäres Herzzentrum Freiburg, Kinderkardiologie, Freiburg, Deutschland;

³Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Freiburg, Neonatologie, Freiburg, Deutschland;

⁴Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Freiburg, Pädiatrische Onkologie, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Mit einer Prävalenz von 1:27.000–1:40.000 sind sakrokokzygeale Teratome (SCT) die häufigsten angeborenen Tumore. In vielen Fällen werden sie bereits pränatal diagnostiziert. Gerade bei großen (>10 cm) SCTs, die rasch proliferieren, besteht eine hohe Mortalität. Es besteht das Risiko eines Hydrops fetalis (bei ca. 15 % aller SCTs), insgesamt ist das Risiko einer Frühgeburt oder weiterer Geburtskomplikationen erhöht. Der postnatale Verlauf kann durch eine Herzinsuffizienz erschwert sein. Blutungen, Infektionen und Ruptur sind die häufigsten Komplikationen der operativen Therapie.

Fall 1: Die Diagnose des SCTs wurde in der 30. SSW gestellt. In der 37. SSW erfolgte elektive Sectio. Das Kind zeigte eine gute Primäradaptation. APGAR 7/8/9, Gewicht (inkl. Tumor) 4050 g.

Fall 2: Die Diagnose wurde in der 26. SSW gestellt. Wegen des vorzeitigen Blasensprungs und mütterlicher vaginaler Blutung musste jedoch in der 35.+2/7 SSW eine Sectio durchgeführt werden. APGAR 05/06/07, Gewicht (inkl. Tumor) 4615 g.

Therapie: Das MRT zeigte in beiden Fällen exophytisch wachsende, hypervaskularisierte, teils solide, teils zystische Tumore. Die Blutversorgung erfolgte jeweils über die Äste der beiden A. iliaca int. sowie eine kräftige A. sacralis mediana. Eine primär operative Versorgung war mit einem erheblichen Blutungsrisiko verbunden. Wir entschlossen uns daher zu einem zweizeitigen Vorgehen. Im ersten Schritt wurden die tumor-versorgenden Gefäße interventionell im Herzkatheterlabor durch Mikro-Coils am 1. respektive 4. Lebenstag verschlossen. Als Zugangsweg wurde dafür die A. jugularis verwendet. Am Folgetag konnten die SCTs komplikationslos und in toto ohne intraoperativen Transfusionsbedarf entfernt werden. Trotz der hypoplastischen Beckenbodenmuskulatur und einer Rektozele gelang eine zufriedenstellende Beckenbodenrekonstruktion. Das Rektum konnte anatomisch korrekt rekonstruiert und die Sphinktermuskulatur anatomisch korrekt modelliert werden.

Der Tumor im Fall 1 war 18 × 15 × 10 cm groß und 1,0 kg schwer, im Fall 2 – 20,5 × 17,0 × 11,0 cm groß und 1,6 kg schwer. Der postoperative Verlauf gestaltete sich problemlos. Die Kinder konnten nach 11, resp. 22 Tagen entlassen werden.

Im Fall 1 erfolgte nach 3 Monaten die Resektion eines kleinen Rest-Tumors. Im Fall 2 gab es keinen Hinweis auf Rezidiv. 2,5 bzw. 2 Jahre nach der Operation entwickeln sich die Kinder sehr gut, sind beide stuhlkontinent und neurologisch unauffällig.

Diskussion: Die großen und vaskularisierten SCT führen perioperativ nicht selten zu massivem hämodynamisch relevantem Blutverlust und weisen eine perinatale Letalität von 25–50 % auf. Daher erfordert deren Versorgung ein gut abgestimmtes interdisziplinäres Konzept. Eine operative Resektion in der ersten Lebenswoche ist nach wie vor die Therapie der Wahl. Durch den vorhergehenden interventionellen Verschluss der tumorversorgenden Gefäße konnten wir die perioperative Blutung erheblich minimieren und die Operation am Beckenboden erleichtern.

DGKCH-FV 13

Expressionsmuster und prognostischer Einfluss neuroendokriner Marker im Neuroblastom

Yannick Braun¹; Till-Martin Theilen¹; You-Jung Barthe¹; Sybille Wehner²; Alexander Quaas³; Udo Rolle¹; Henning C. Fiegel¹

¹Universitätsklinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Universitätsklinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ³Universitätsklinikum Köln, Institut für Pathologie, Köln, Deutschland

Einleitung: Das Neuroblastom (NBL) ist der häufigste extrakranielle solide Tumor bei Kindern. Aufgrund des neuroektodermalen Ursprungs der Tumorzellen stehen neuroendokrine Peptide und Rezeptoren als mögliche Kandidaten zur Charakterisierung der Tumoren zur Verfügung. In dieser Studie untersuchten wir daher die Expression mehrerer neuroendokriner Peptide und neuroendokriner Rezeptoren in NBL-Gewebe und analysierten die Korrelation mit dem klinischen Outcome und den histopathologischen Befunden.

Methode: 64 NBL-Proben auf einem Gewebe-Mikroarray (TMA) wurden immunhistochemisch auf vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Gastrin, Gastrin-Releasing-Peptid (GRP), Cholecystokinin, Pankreas-Polypeptid, Serotonin und ausgewählte neuroendokrine Rezeptoren VPAC1 und AVP1a gefärbt. Klinische Patientendaten und histopathologische Befunde wurden mit dem Expressionsstatus und der Koexpression der neuroendokrinen Marker korreliert. Es wurde eine hierarchische Clusterung auf der Grundlage der Proteinexpression durchgeführt, und die resultierenden Cluster wurden hinsichtlich des Patientenüberlebens und der Histopathologie weiter analysiert.

Ergebnisse: Alle untersuchten Neuropeptide konnten mittels IHC in NBL-Proben nachgewiesen werden. Ausgewählte Neuropeptide korrelierten mit der zellulären Differenzierung (GASTRIN, AVP1a), der MYCN-Amplifikation (GASTRIN) oder der initialen Tumorlokalisation (VPAC1, CALCITONIN). Die kombinierte Expression von GASTRIN und SEROTONIN war prädiktiv für ein günstiges Outcome in unserer Kohorte. Die hierarchische Clusterung ergab verschiedene Untergruppen von NBL hinsichtlich der Neuropeptidexpression, die mit einer histologischen Differenzierung und einem implizierten Potenzial für die Vorhersage des Patientenüberlebens verbunden waren.

Schlussfolgerung: Unsere Daten deuten darauf hin, dass die Expression von neuroendokrinen Peptiden durch NBL-Gewebe mit einer höheren Zellreife und einer geringeren biologischen Aggressivität der Tumoren assoziiert ist. Eine zusätzliche Vorhersage des Patientenüberlebens auf der Grundlage der Expression neuroendokriner Marker könnte möglich sein. Zukünftige Studien zielen auf die biologische Rolle dieser Marker bei der malignen Transformation ab.

Der besondere Fall

DGKCH-EPO 90

Einzigartiges Kolonlipom und das PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS)

Thomas Schneider

Praxis Gastroambulanz, Hamburg, Deutschland

Jeder Befund zählt, und vieles braucht seine Zeit.

Im Alter von 5 Jahren sah ich einen Knaben mit rezidivierender obstruktiver Bronchitis und Verdacht GÖR. Die obere Endoskopie ergab keinen relevanten GÖR aber eine Dünndarmpolypose, histologisch normale Dünndarmschleimhaut. Es gab viele Vorbefunde (pH-Metrie, Lungenfunktion, Schweißtest, komplizierte Anamnese der Geburt und ersten Lebensjahre mit Retardierung, Makrozephalus, Minderwuchs). Vorschlag Koloskopie. Stattdessen (dysmotile Zilien?) externe ÖGD und Bronchoskopie (tracheobronchiale Polypose – lymphatische Hyperplasien). 2× Haut-Op an Nasen-, „Warze“. Mit 9 Jahren blutige Stühle und retour, ÖGD + Koloskopie: Polyposis duodeni et coli – keine Adenome, keine hyperplastischen Polypen. Molekulargenetisch kein Peutz-Jeghers-Syndrom. Nach Jahren mit Schulschwierigkeiten, Bauchschmerzen und Hämatochezie mit 17 a. erneute obere und untere Endoskopie. Im Colon ascendens 3 cm großes (Riesen-) Lipom, submukös gestielt, das erste dieser Art unter 18 a. Aufarbeitung des Gesamtkasus: Verdacht Cowden-Syndrom. Molekulargenetisch Nachweis einer PTEN-Mutation (NM_000314.4:c.1003C>T;p.Arg335*). Makrozephalus + Trichilemmom + hamartöse Polypose = PTEN-Hamartom-Tumor Syndrom (PHTS) – das hat viele Folgen für das weitere Leben (und die Familie). Jeder Befund zählt.

DGKCH-EPO 91

Dickes Ding! Einseitiges reifes Hodenteratom beim Neugeborenen: Ein Fallbericht mit Übersicht

Lutz Alexander Graumann¹; Lars Daniel Berthold²; Harald Ehrhardt³; Jens G. Riedel¹

¹UKGM GmbH, Standort Gießen, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, Sektion Kinderchirurgie, Gießen, Deutschland; ²UKGM GmbH, Standort Gießen, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Sektion Kinderradiologie, Gießen, Deutschland; ³UKGM GmbH, Standort Gießen, Abteilung für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Neonatologie, Gießen, Deutschland

Wir berichten den seltenen Fall eines Neugeborenen mit einseitigem reifem Hodenteratom. Klinischer Verlauf, differenzialdiagnostische Erwägungen und die operative Therapie werden geschildert.

Ein instabiles Neugeborenes wies bei einem komplexen, bisher nicht einzugruppierenden Fehlbildungssyndrom direkt postnatal das Leitsymptom einer LUTO mit massiv ödematös alteriertem Skrotum auf ohne klar erkennbare Hoden. Nach Stabilisierung und Entlastung der LUTO zeigte sich links skrotal ein multizystischer Tumor. Die chirurgische Exploration lieferte ein reifes Hodenteratom, welches komplett entfernt wurde. Der Fall wird im Lichte aktueller Literatur diskutiert.

Schlussfolgerung: Mit dem Hintergrundwissen aller möglichen Differenzialdiagnosen ist die einzeitige komplette chirurgische Hodentumorentfernung (Semikastration) die Methode der Wahl. Hodengewebesparende Verfahren sollten speziellen Umständen, insbesondere bei beidseitigem Befall, vorbehalten bleiben.

DGKCH-EPO 92

Die Magnetkompressionsanastomose mit speziell geformten Magneten zur minimalinvasiven Behandlung der Ösophagusatresie

Oliver J. Muensterer¹; Alexander Sterlin¹; Lauren Evans²; Mohammad Sahlabadi²; Vamsi Arbindi²; Andreas Lindner¹; Tatjana König¹; Michael Harrison³

¹Universitätsmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland; ²University of California at San Francisco, Kinderchirurgie, San Francisco, United States

Hintergrund: Die minimalinvasive Korrektur der Ösophagusatresie bietet dem Patienten im Vergleich zum offenen Vorgehen langfristige Vorteile einschließlich einer niedrigeren Inzidenz von Skoliose und Scapula alata. Allerdings stellt das thorakoskopische Nähen einer sicheren, suffizienten Anastomose eine technische Herausforderung dar. Eine mögliche Alternative wäre die Magnetkompressionsanastomose. Frühere Magnetanwendungen führten bislang jedoch nicht zu einem zufriedenstellenden Ergebnisse, insbesondere weil die überwiegende Anzahl an Patienten therapierefraktäre Stenosen entwickelten.

Zielsetzung: Mittels neuen, geometrisch speziell geformten Magneten eine sichere, langfristig offene Anastomose zu erreichen.

Methodik: Ein Mädchen wurde in der Schwangerschaftswoche 35 und einem Gewicht von 1800 g mit Ösophagusatresie ohne Fistel geboren. Am dritten Lebenstag wurde eine laparoskopische Gastrostomie angelegt. Eine Kontrastmitteldarstellung des unteren Blindsacks bei gleichzeitiger oberer Endoskopie zeigte einen Abstand von 4 Wirbelkörpern. Mit 3 Lebenswochen wurde eine thorakoskopische Approximation der Ösophagusenden ohne Anastomose durchgeführt. Vier Wochen später wurden peroral und über die Gastrostomie speziell konfigurierte Magneten eingebracht, die sich verbanden und über die folgenden 6 Tage durch Kompression eine Anastomose ausbildeten.

Ergebnisse: Die Patientin wurde in den folgenden 3 Monaten insgesamt viermal dilatiert, danach war sie langfristig asymptomatisch und konnte die volle Nahrungsmenge oral aufnehmen. Der Beobachtungszeitraum ist mittlerweile 1 Jahr. Wir haben in dieser Zeit 2 weitere Patienten mit der Methode erfolgreich behandelt.

Fazit: Die Magnetkompressionsanastomose mit diesen speziellen, neu konfigurierten Magneten führt zu einer sicheren, langfristig offenen Anastomose. Diese Innovation macht erlaubt die Behandlung der Ösophagusatresie, ohne dass eine Thorakotomie durchgeführt oder eine thorakoskopische Anastomose genäht werden muss. Dadurch wird minimalinvasive Behandlung der Ösophagusatresie erleichtert.

DGKCH-EPO 93

Über die Problematik der klinischen Entscheidungsfindung aufgrund von Fallbeschreibungen – ethische Implikationen am Beispiel eines Falls von Carmi-Syndrom

Oliver J. Muensterer

Universitätsmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Bei extrem seltenen Erkrankungen bilden Fallbeschreibungen und Fallserien oft die einzige Datengrundlage, auf denen klinische Entscheidungen getroffen werden können. Carmi Syndrom ist eine seltene, meistens tödlich verlaufende Kombination von junktionaler Epidermolysis bullosa und Pylorusatresie. Während der interdisziplinären Betreuung einer Patientin mit Carmi Syndrom vielen unterschiedliche Wahrnehmungen über die publizierten Mortalitätsraten der Erkrankung auf. Daraufhin wurde die Hypothese untersucht, ob sich die kumulativen Mortalitätsraten von Einzelfallbeschreibungen und Mehrfachfallbeschreibungen unterscheiden.

Fallbeschreibung: Ein Mädchen wurde in der Schwangerschaftswoche 33 mit Carmi Syndrom geboren. Zusammen mit dem klinischen Ethik-Komitee wurden verschiedene Behandlungsoptionen diskutiert, einschließlich einer palliativen Behandlung oder einer Gastrojejunostomie mit Gast-

rostomieanlage. Da etwa ein Drittel der in Fallbeschreibungen publizierten Kinder nach einer Operation überlebten, entschieden wir uns für das chirurgische Vorgehen. Die Patientin starb 4 Wochen später nach multiplen Komplikationen.

Methodik: Die PubMed-Datenbank wurde systematisch nach Publikationen über Carmi Syndrom durchsucht. Das Outcome von Einzelfallbeschreibungen wurde mit dem von Mehrfachfallbeschreibungen verglichen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 102 Fälle von Carmi Syndrom in der Literatur identifiziert. Die Mortalität bei Einzelfallbeschreibungen belief sich auf 17 von 27 Fällen (63 %), während 62 von 74 Patienten von Mehrfachfallbeschreibungen starben (84 %, $p=0,036$).

Fazit: Beim Carmi Syndrom unterscheidet sich die publizierte Mortalität zwischen Einfach- und Mehrfachfallbeschreibungen. Dies ist wahrscheinlich auf eine Kombination von Selektions- und Publikationsbias zurückzuführen. Die Unterschätzung der tatsächlichen Mortalitätsrate aufgrund dieser Effekte kann zu unangebracht intensiven Therapieansätzen führen, die womöglich Leiden verlängern. Kliniker sollten daher vorsichtig sein, ihre Entscheidungen bei extrem seltenen Erkrankungen auf der kumulativen Erfahrung von Fallbeschreibungen, insbesondere Einzelfallbeschreibungen, zu basieren.

DGKCH-EPO 94

Experimentelle Studie zum Langzeit-Outcome nach magnetischer Kompressionsanastomose im Schweinemodell

Alexander Sterlin¹; Sara Mahler¹; Andreas Lindner¹; Jana Dickmann²; Axel Heimann³; Mohammad Sahlabadi⁴; Vamsi Arbindi⁴; Lauren Evans⁵; Michael Harrison⁵; Oliver J. Muensterer¹

¹Universitätsmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland; ²Universitätsmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Translational Animal Research Center – TARC, Mainz, Deutschland; ³Universitätsmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Neurochirurgische Pathophysiologie, Mainz, Deutschland; ⁴University of California at San Francisco, Pediatric surgery, San Francisco, United States; ⁵University of California at San Francisco, Surgery, San Francisco, United States

Hintergrund: Die Herstellung einer langfristig durchgängigen Anastomose bei thorakoskopischer Ösophagusatresiekorrektur ist eine große Herausforderung. Wir haben in unserer früheren Studie gezeigt, dass eine magnetische Kompressionsanastomose des Ösophagus mittels speziellen Magneten möglich ist. Bislang fehlen jedoch noch langfristige Ergebnisse. Ziel der aktuellen Studie ist, das langfristige Outcome nach magnetischer Kompressionsanastomose im Schweinemodell zu evaluieren.

Methoden: Bei zehn Ferkeln wurde im Alter von acht Wochen speziell entwickelte Magnete mit 8 mm Durchmesser zur Erzeugung einer Kompressionsanastomose in den proximalen und distalen Ösophagus eingebracht und gleichzeitig ein U-förmiger ösophagoösophagealer Bypass peroralen, enteralen Ernährung angelegt. Nach zwei Wochen wurde der Bypass operativ verschlossen. Die Tiere wurden für zwei Monate mit flüssiger Kost voll oral ernährt. Zeichen für Dysphagie und Gewichtszunahme wurden dokumentiert. Nach zwei Monaten erfolgten eine Ösophagoskopie und Kontrastmitteldarstellung des Ösophagus. Nach der Euthanasie wurde der Ösophagus zur histopathologischen Beurteilung entnommen.

Ergebnisse: Vier Schweine starben aufgrund von Komplikationen, die nicht direkt mit der Anastomose zu tun hatten, vor dem Endpunkt. Bei zwei weiteren Schweinen zeigte sich in der Endoskopie ein insuffizienter Verschluss des Bypasses, so dass die Schweine sich nicht nur über die Anastomose ernährten hatten (mittlere Gewichtszunahme 770 +/- 70 g pro Tag). Vier Schweine ernährten sich über den Beobachtungszeitraum von 2 Monaten ausschließlich über die Magnetanastomose, bei diesen Tieren betrug die mittlere Gewichtszunahme 565 +/- 74 g pro Tag ($p=0,18$). Dysphagiezeichen traten bei keinem Tier auf. Bei allen überlebenden Schweinen wurden die Magnete innerhalb von 16 Tagen mit dem Stuhl ausgeschieden. Alle magnetischen Anastomosen waren mit dem 6,5 mm Endoskop passierbar und es zeigte sich eine problemlose Kontrastmittelpassage im

Ösophagogramm. Der histopathologische Befund zeigte eine zirkuläre, voll epithelialisierte Anastomose.

Schlussfolgerung: Eine magnetische Kompressionsanastomose mit den hier verwendeten, speziell-konfigurierten Magneten führt im Schweine-modell auch bei langfristiger Beobachtung über 2 Monate zu einer stenosenfreien, funktionellen Ösophagusanastomose. Diese Erkenntnis ist ein wichtiger Schritt hin zur klinischen Anwendung bei Patienten mit Ösophagusatresie.

DGKCH-EPO 95

Stridor des Neugeborenen – angeborene Ursache mit bemerkenswerter Embryologie

Tomasz Baranski¹; Michael Heldman²; Michael Mayer³; Werner Piroth⁴; Peter Seiffert⁵; Ralf-Bodo Tröbs³

¹Helios Klinikum Duisburg, Klinik für Kinderchirurgie, Duisburg, Deutschland; ²Helios Klinikum in Wuppertal, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Wuppertal, Deutschland; ³Helios Klinikum in Duisburg, Klinik für Kinderchirurgie, Duisburg, Deutschland; ⁴Helios Klinikum in Wuppertal, Kinderradiologie, Wuppertal, Deutschland; ⁵Helios Klinikum Duisburg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Duisburg, Deutschland

Hintergrund: Anatomische Ursachen des Stridors beim Neugeborenen sind insbesondere die Laryngo- oder Tracheomalazie. Daneben ist eine äußere Kompression der oberen Atemwege ins Kalkül zu ziehen (z. B. Gefäßfehlbildungen, subglottische Raumforderungen aber auch infektiöse Ursachen).

Material und Methoden: Ein 2-monatiger weiblicher Säugling wurde bei unauffälligem Schwangerschaftsverlauf und postpartalem Verdacht auf Neugeborenenpneumonie mit seit 4 Wochen andauerndem in- und expiratorischem Belastungsstridor vorgestellt.

Bei äußerlich unauffälliger Halskontur zeigte der Ultraschall im Alter von 8 Wochen eine zystische Raumforderung von 27 × 24 × 54 mm Größe, hinter dem Larynx und der Trachea gelegen.

Schluckstörungen bestanden nicht.

Das MRT bestätigte den Befund einer einkammrigen, flüssigkeitsgefüllten Zyste, kranial bis in den Pharynx und kaudal bis zur Thymusloge reichend. Es erfolgte die chirurgische Entfernung dieser dysontogenetischen Zyste, die von der Hypopharynxwand ausging und eine enge Lagebeziehung zur Trachealhinterwand zeigte.

Ergebnisse: Nach erfolgreicher chirurgischer Entfernung war eine postoperative Beatmung erforderlich.

Im weiteren Verlauf erholte sich der Säugling zügig und ohne Atem- oder Schluckprobleme. Der histopathologische Befund ergab überraschend das Nebeneinander eines hochprismatischen, zilienträgenden respiratorischen Epithels mit einem nicht verhornenden Plattenepithel mit seromukösen Speicheldrüsen, umgeben von glatter und quergestreifter Muskulatur ohne Knorpel.

Diskussion/Schlussfolgerung: Der Ausgangspunkt der Zyste am Hypopharynx und das Vorhandensein respiratorischen und ösophagealen Epithels legen einen embryonalen Ursprung im Bereich der Aussprossung der Trachealknospe aus dem Vorderdarm nahe.

Differenzialdiagnostisch sind brochogene Zysten zu bedenken.

Chirurgisch muss eine Einbeziehung der Pharynxwand in die Zystenwand bedacht werden.

In der Weltliteratur sind bisher 20 vergleichbare Fälle beschrieben.

DGKCH-EPO 96

Blockung des Ösophagus mittels Blasenkatheter bei einem VLBW-Frühgeborenen mit Ösophagusatresie IIIB nach Vogt

Alexander Rütter

Vivantes – Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland

Bericht über die Möglichkeit zur zeitverzögerten Versorgung einer Ösophagusatresie durch Einlage einer distal-ösophagealen Blockung via Bla-

senkatheter nach wiederholten Magenperforationen bei einem eutrophen Frühgeborenen von 25 + 5 SSW mit einem Geburtsgewicht von 695 g mit Ösophagusatresie Typ III b nach Vogt durch die mechanische Ventilation. In der Literatur werden Magenperforationen bei Ösophagusatresien durch die mechanische Ventilation beschrieben. Die extreme Frühgeburtlichkeit und das sehr geringe Geburtsgewicht müssen als zusätzlicher Risikofaktor gewertet werden. Weiter findet sich lediglich ein Case Report über ein Frühgeborenes der 25 SSW, dies jedoch mit einem Geburtsgewicht von immerhin 755 g. Am 2. Lebenstag kam es bei unserem Kind zu einer Magenperforation durch den Ventilationsdruck über die tracheoösophageale Fistel trotz Intubation.

Auf Grund der Instabilität des Kindes entschieden wir uns zu einem zwei-zeitigen Vorgehen. Zunächst wurde die Magenperforation versorgt und eine Ernährungssonde in den Magen eingelegt. Im weiteren Verlauf kam es jedoch erneut zu einer Magenperforation bzw. einer Nahtinsuffizienz. Um die Magennaht zu schützen wurde in den Distalen Ösophagus ein blockbarer Katheter eingelegt. Danach heilte die Magennaht gut ab und die endgültige Rekonstruktion konnte um 7 Wochen verschoben werden. Zu diesem Zeitpunkt hatte das Kind dann ein Gewicht von 1000 g, die Rekonstruktion erfolgte über die übliche Thorakotomie und konnte streng retropleural durchgeführt werden.

Aus unserer Sicht ist bei Magenperforationen – wie sie bei VLBW Frühgeborenen mit Ösophagusatresie beschrieben werden – die Blockung des Ösophagus zur Entlastung des Magens eine empfehlenswerte Option. Sie sollte für diese Spezialfälle in Betracht gezogen werden.

Literatur

1. Journal of Pediatric Surgery CASA REPORTS (2013) 395–397. A 25 weeks gestational age, 755 g neonate with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula presents with ileal perforation and esophageal pouch perforation, S. N. Acker, S Banal, S. Somme

DGKCH-EPO 97

Aszites und Bauchschmerzen beim Kind – eine seltene Differenzialdiagnose

Noémie Wildschütz¹; Birte Mack-Detlefsen¹; Reinhold Cremer²; Stefan Balzer²; Martin Stenzel³; Thomas Boemers¹

¹Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie, Köln, Deutschland; ²Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland;

³Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Klinik für Kinderradiologie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Die Peritonealtuberkulose ist eine in Europa bislang seltene, jedoch angesichts steigender Immigrationszahlen wichtige Differenzialdiagnose bei abdominalen Beschwerden unklarer Ätiologie mit Aszites.

Fallpräsentation: Ein 12-jähriger Junge wird wegen Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit und erhöhten laborchemischen Entzündungsparametern in die pädiatrische Notfallambulanz eingewiesen. Die Familie des Jungen stammt aus Äthiopien, wo sie zuletzt vor zwei Jahren zu Besuch gewesen sei.

In der klinischen Untersuchung klagt der Junge über diffuse Bauchschmerzen ohne Abwehrspannung. Laborchemisch zeigen sich deutlich erhöhte Entzündungswerte mit einem CrP von 172 mg/L sowie einer BSG von 73 mm. In der Abdomensonographie stellt sich reichlich echofreier Aszites ohne Fokus dar. Es erfolgt die stationäre Aufnahme des Patienten zur intravenösen antibiotischen Therapie.

Der Junge entwickelt im Verlauf blutige Durchfälle und Erbrechen. In der Abdomensonographie manifestiert sich deutlich zunehmender Aszites, der zur weiterführenden Diagnostik mittels MRT-Untersuchung veranlasst. Hier zeigt sich ein hochpathologisches Peritoneum von irregulärer Kontur mit starker Hyperämie. Differenzialdiagnostisch werden eine perforierte Appendizitis, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung sowie eine Peritonealkarzinose bei unklarem Primarius diskutiert.

Im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz wird die Indikation zur diagnostischen Laparoskopie und Aszitesgewinnung gestellt. Intraope-

rativ zeigen sich ubiquitär peritoneale Adhäsionen sowie das gesamte Peritoneum parietale und viszerale mit weißlichen, punktförmigen Stippchen übersät. Hinweise auf ein fokales entzündliches Geschehen ergeben sich nicht. So besteht der hochgradige Verdacht einer Peritonealtuberkulose. In der histopathologischen Untersuchung wird eine epitheloidzell-granulomatöse Entzündung mit käsigen Nekrosen nachgewiesen. Trotz fehlender typischer Granulome erhärten ein positiver Quantiferontest sowie ein auffälliger Tuberkulin-Hauttest den bereits intraoperativ geäußerten Verdacht einer peritonealen Tuberkulose. Daraufhin wird eine zielgerichtete tuberkulostatische Therapie eingeleitet.

Schlussfolgerung: Die Peritonealtuberkulose stellt aufgrund einer unspezifischen Symptomatik und dem schwierigen kulturellen Nachweis von Mykobakterien eine diagnostische Herausforderung dar. Eine rasche Diagnosestellung ist von großer Bedeutung. Hierbei stellt die diagnostische Laparoskopie eine einfach durchführbare und zielführende Untersuchung mit hoher Sensitivität dar.

DGKCH-EPO 98

Intestinale Tuberkulose mit Ileus – Eine seltene Erkrankung

Andrea Schmedding¹; Ulf Abdel-Rahman²; Adrian Lieb³; Johannes Schulze³; Udo Rolle²

¹Universitätsklinik Frankfurt, Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie, Frankfurt, Deutschland; ²Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie, Frankfurt, Deutschland;

³Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt, Deutschland

Einleitung: Die intestinale Tuberkulose ist eine seltene Erkrankung. Sie hat in Deutschland eine Inzidenz von 0,13 pro 100.000 Einwohner im Gegensatz zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) mit einer Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen von 5–11 pro 100.000 Einwohner. Wir stellen ein Kind mit einer intestinalen Tuberkulose (TBC) und die differenzialdiagnostische Herausforderung in Abgrenzung zur chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vor.

Fallbeschreibung: Eine 15-jährige Patientin präsentierte sich mit der Anamnese eines Gewichtsverlustes von 14 kg über 3 Monate (BMI 15,6), Anämie, Fieber, Bauchschmerzen und rezidivierenden Diarrhoen. Kein Nachtschweiß, keine positive Familienanamnese für CED oder TBC.

Initialdiagnostik (Tag 1–8): Ultraschall mit Verdickung der Darmwand insbesondere im terminalen Ileum, Calprotectin erhöht. CT Thorax ohne Zeichen einer TBC. MRT verdächtig auf chronisch entzündliche Darmerkrankung. Endoskopie: Normalbefund für Ösophagus, Magen, Duodenum, terminales Ileum, Kolon. Bronchoskopie unauffällig.

Weitere Diagnostik und Verlauf (Tag 9–12): RT 23 positiv, Quantiferon-Test negativ. Mikrobiologie Stuhl: Positiv für Mycobacterium africanum. Beginn der antituberkulostatischen Therapie mit Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol, Rifampicin.

Verlauf (Tag 13–21): Trotz begonnener antituberkulostatischer Therapie zunehmende Zeichen einer Darmobstruktion bis zum Vollbild eines mechanischen Ileus.

OP am 22. Tag: Miliartuberkulose des Dünndarms mit multiplen interenterischen Granulomen, Konglomerat im kleinen Becken und komplettem Verschluss des Darmes in Höhe des terminalen Ileums. Aufgrund der Fragilität der Granulome war keine Adhäsiolese möglich. Es erfolgte die Ausleitung des terminalen Ileums als endständiger Anus praeter im Wundbereich. Der aborale Schenkel wurde verschlossen.

Weiterer Verlauf: Kostaaufbau ab dem 4. postoperativen Tag möglich. Postoperative Komplikation war eine Wunddehiszenz bis zur Subkutis, konservativ behandelbar.

Follow-up nach 9 Monaten: Gewichtszunahme von 13 kg, d. h. Ausgangsgewicht fast wieder erreicht. Im Verlauf zeigte sich ein Lungenbefund im MRT und CT. TBC-Therapie noch zweifach (Isoniazid, Rifampizin). Insgesamt ist eine 12-monatige antituberkulostatische Therapie und folgende Wiederherstellung der Kontinuität des Darmes geplant.

Zusammenfassung: Die Diagnose und Therapie einer intestinalen TBC kann eine Herausforderung darstellen, insbesondere wenn Lungenbefund

de fehlen. In unseren Fall lag eine seltene Diagnose mit einem seltenen Tuberkulosebakterium vor.

DGKCH-EPO 99

Fallpräsentation: Gangauffälligkeit und lumbale Schmerzen

Vera Anders; Klaus Goldhahn; Arpad von Moers

DRK Kliniken Berlin Westend, Kinderklinik, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Gangauffälligkeiten aufgrund von Schmerzen stellen insbesondere im Kleinkindalter eine differenzialdiagnostische Herausforderung dar. Wirbelkörperfrakturen als Ursache der Symptomatik entstehen zu meist aufgrund direkter oder indirekter Gewalteinwirkung [1].

Auch Systemerkrankungen müssen bei dieser Symptomatik frühzeitig differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden [2].

Fallbericht: Wir berichten über einen 3-jährigen altersentsprechend entwickelten Jungen mit der Einweisungsdiagnose proximale Muskelschwäche. Beschrieben wurden seit 2 Wochen bestehende anfallsartige, auch nächtlich auftretende, Schmerzattacken ohne konkrete Lokalisation.

Hüftbeugung wurde aktiv vermieden, bei Flexion der Beine zum Wickeln Weinen. Ein Trauma, Fieber, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder Vorerkrankungen wurden verneint.

Klinische Untersuchung: Auffälliges Gangbild mit Ausweichbewegungen zur Vermeidung der Hüftbeugung beim Treppensteigen und beim Rennen, mit „nach außen Klappen“ der Unterschenkel. Aufstehen aus der Hocke ist ohne Hilfe nicht möglich, nur mit Abstützen und Hochziehen in den Stand.

Verminderte Kraftgrade bei der Hüftbeugung, Bauchhautreflex und MER der unteren Extremität intakt, Analreflex nur schwer auslösbar.

Die klinische Untersuchung der oberen Extremität mit Kraftgraden und MER zeigt sich unauffällig.

Labor: CrP 0,53 mg/dl, grenzwertig mikrozytäre, hyporegenerative Anämie Hb 9,9 g/dl, MCV 73 fl, Retikulozyten 4 o/oo, Thrombozyten 332, Leukozyten 7,2. Vit D3 leicht erniedrigt, CK, Elektrolyte inklusive Calcium und Phosphat, LDH, Harnsäure, Kreatinin, AP, Parathormon normwertig.

Spinales MRT: Inkomplette Berstungsfraktur von LWK 4 ohne Spinalkanalstenose oder Myelonläsion und knochenüberschreitende Raumforderung der linken Beckenschaufel.

Procedere: Verdacht auf eine pathologische Fraktur des Wirbelkörpers ohne erinnerliches Trauma und auf einen kausalen Zusammenhang mit der Raumforderung in der Beckenschaufel.

Verlegung des Jungen in das Helios Klinikum Buch zur Biopsie der Läsionen und zur weiteren Bildgebenden Diagnostik.

Biopisches Ergebnis: Langerhans Zell Histiozytose.

Schlussfolgerung/Diskussion: Bei lumbalen Schmerzen bei Kindern muss immer eine spinale Bildgebung angestrebt werden. Die Langerhans-Zell-Histiozytose zeichnet sich durch ein vielfältiges klinisches Erscheinungsbild aus, da nahezu jedes Organ befallen sein kann. Nicht selten sind Knochenschmerzen durch Osteolyse bei Manifestation der Erkrankung erstes unspezifisches Symptom, was eine konsequente Diagnostik notwendig macht [2].

Literatur

1. Gonschorek O et al (2015) Wirbelsäulenverletzungen bei Kindern und Adoleszenten. 17:235–240
2. Minkov M et al (2012) Langerhans-Zell-Histiozytose. 160:958–966

DGKCH-EPO 100

Intrauterine Mekoniumperitonitis und Ösophagusatresie ohne tracheoösophageale Fistel – Ein Fallbericht

Ulf Abdel-Rahman¹; Udo Rolle²

¹Klinikum der J. W. Goethe-Universität, Klinik für Kinderchirurgie, Frankfurt, Deutschland; ²Universitätsklinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Kinderchirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland

Hintergrund: In dem präsentierten Fallbericht wird die seltene Kombination einer asymptomatischen Mekoniumperitonitis (MP) in utero und Ösophagusatresie (ÖA) ohne tracheoösophageale Fistel (TÖF) beschrieben.

Fallbeschreibung: Wir berichten über ein weibliches Neugeborenes mit pränatal bekanntem Polyhydramnion, postnatal vermehrter Salivation sowie ohne klinische Zeichen eines akuten Abdomens. Der Versuch der Einlage einer nasogastralen Sonde war frustan. In einer präoperativen Röntgenübersichtsaufnahme zeigten sich intragastral bzw. intrainestinal keine Luftansammlungen sowie intraabdominal disseminierte Kalzifikationen. In der sich anschließenden Operation wurde zunächst mittels Kontrastmittelgabe eine ÖA ohne obere TÖF nachgewiesen. Während der Laparotomie für die Anlage eines Gastrostomas fiel unerwartet grünlich verfärbtes Peritoneum und disseminierte intraabdominale Kalzifikationen auf. Eine alte mesokolische Perforation im Bereich des Colon ascendens wurde als Ursache für die intrauterine MP gefunden. Es erfolgte eine Segmentresektion des betroffenen Dickdarmanteils und nachfolgend eine End-zu-End-Reanastomose. Zur Bestimmung der Distanz zwischen dem proximalen und distalen Ösophagusstumpf wurde am Ende der Operation eine Kontrastmitteldarstellung über das angelegte Gastrostoma durchgeführt. Dabei zeigte sich eine Distanz von 2 Wirbelkörperhöhen. In der achten Lebenswoche erfolgte abschließend die Korrekturoperation mittels typischer End-zu-End-Anastomose über eine Thorakotomie ohne intra- oder postoperative Komplikationen. Eine Mukoviszidose konnte im Verlauf ausgeschlossen werden.

Schlussfolgerung: Die Inzidenz einer MP in utero wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 bei 30.000 Lebendgeburten beschrieben und ist mit einer hohen Mortalitätsrate von 50–60 % assoziiert. Die Häufigkeit des Auftretens einer ÖA mit oder ohne TÖF liegt bei einer von 2500–4500 Lebendgeburten. Nach unserer Literaturrecherche ist der vorliegende Fallbericht eines Neugeborenen der erste hinsichtlich der Kombination einer asymptomatischen MP in utero mit ÖA ohne TÖF.

Update KCH

DGKCH-EPO 101

Laparoscopic anorectal pullthrough versus posterior sagittal anorectoplasty—A comparative multicenter study

Ahmed Moursi¹; Ahmed Altayeb²; Mahmoud Mostafa²; Stephan Rohleder¹; Satoshi IERP³; Toshio Harumatsu³; Ksia Amin⁴; Mongi Mekki⁴; Oliver J. Muensterer⁵

¹Unimedizin Mainz, Kinderchirurgie, Mainz, Germany; ²Assiut University, Kinderchirurgie, Asyut, Egypt; ³Kagoshima University, Kinderchirurgie, Kagoshima, Japan; ⁴Monastir University Hospital, Kinderchirurgie, Monastir, Tunisia; ⁵Universitätsmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Kinderchirurgie, Mainz, Germany

Introduction: There has been a contested debate whether posterior sagittal anorectoplasty (PSARP) or laparoscopic-assisted anorectoplasty (LAARP) is better for the correction of anorectal malformations (ARM). We compared our overall results in a multicenter trial.

Patients and methods: A retrospective review of patients operated for anorectal malformation at all 4 centers from 2015–2020 was performed. They were divided in 2 groups, according to operative modality, PSARP versus LAARP. Postoperative sphincter tone, constipation, soiling and continence was assessed and compared between the both groups in the early postoperative phase, as well as at 3 and 6 months postoperatively.

Results: A total of 48 patients were included in the study. Complete continence data was available for 40 patients. Of them, 24 were operated by PSARP and 16 by LAARP. Significant better continence results on Kelly score (good/fair/poor) were obtained with the LAARP (4/0/2) versus the PSARP (0/5/6) approach in rectoprostic malformations ($p=0.005$). The wound infection rate (5 vs. 35 %) and wound dehiscence rate (0 vs. 24 %) were significantly lower in the LAARP group. The operative time in the LAARP group (256+/-131 vs. 121+/-59 min) was longer than that in the PSARP group P value = 0.02.

Conclusion: This study shows superiority of the laparoscopic technique over PSARP for correction of anorectal malformations, particularly for rectoprostic types. However, the laparoscopic technique seems technically more challenging, indicated by longer operative times.

DGKCH-EPO 102

A comparison between 5 mm stapled and hand-sewn anastomosis for enterostomy closure in pediatric colorectal surgery

Ahmed Moursi; Marilena Christofi; Stephan Rohleder; Oliver J. Muensterer
Unimedizin Mainz, Kinderchirurgie, Mainz, Germany

Introduction: Before miniature (5 mm) stapler devices were available, stapled enterostomy closure was only applicable for older children. However, most colorectal pediatric surgery is performed in neonates. We compared enterostomy closure using a novel 5 mm stapling device to the conventional hand-sewn technique.

Patients and methods: All children (12 ± 25 months) undergoing enterostomy closure at our institute from 2008 until 2020 were included in the study. Enterostomy takedown was either performed by a side-to-side stapled anastomosis using a 5 mm device (JustRight 5 mm Stapler, Bolder Surgical, Louisville, USA) or by an end-to-end hand-sewn technique. Operative time, intraoperative and postoperative complications, as well as hospital stay was compared between those that underwent stapled versus hand-sewn anastomosis.

Results: A total of 91 patients were enrolled in the study. Of these, 21 had a stapled anastomosis, and 70 were treated by the usual hand-sewn anastomosis. The operative time in the stapled group (71 ± 20 min) was significantly shorter than in the hand-sewn group (115 ± 38 min, $p=0.017$). Using a stapler was also associated with a shorter hospital stay (8 ± 4.5 versus 17 ± 11 days, respectively, $p=0.02$). There was no statistical difference in the complication rate between the 2 methods. However, all cases that needed reoperation ($n=9$ cases) were in the hand-sewn group.

Conclusion: Performing the enterostomy closure after colorectal surgery in neonates and infants using a novel 5 mm stapling device is not only safe, but shortens the operating time and is associated with a shorter hospital stay. This technique should become the standard of care for colostomy closure in this patient population.

DGKCH-EPO 103

Behandlungsfehler im Fachbereich der Kinderchirurgie in Deutschland. Wie hoch ist die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit für einen Kinderchirurgen, für einen Behandlungsfehler bezichtigt oder gar haftbar gemacht zu werden? Eine detaillierte Analyse

Sara Mahler; Oliver J. Muensterer

Universitätsmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland

Einleitung: Weltweit ist in allen medizinischen Fachgebieten eine steigende Anzahl der Anklagen und Vorwürfe für einen Behandlungsfehler zu verzeichnen. Insbesondere sind es chirurgische Fachrichtungen, die gehäuft mit diesen Vorwürfen konfrontiert sind. Dabei sind medizinische Fachgebiete, die die Behandlung von Kindern beinhalten insofern einem erhöhten Risiko ausgesetzt, als dass es hier meist zu hohen Schadensersatzsummen und lebenslangen Kosten für die Angeklagten kommen kann. Über Anzahl, Häufigkeit und Ursachen von Behandlungsfehlern im Bereich der Kinderchirurgie ist bisher wenig bekannt.

Ziel dieser Arbeit soll es sein, einen Überblick über die häufigsten Diagnosen und die Kausalzusammenhänge zu geben, die zu einem bestätigten Behandlungsfehler geführt haben.

Methode: Anonymisierte Daten über Behandlungsfehlervorwürfe zwischen 2014–2018 im Fachbereich der Kinderchirurgie wurden über die Bundesärztekammer von den Gutachterkommissionen und Schlichtungsstellen der Landesärztekammern angefordert und analysiert. Diese Daten beinhalten alle Sachentscheidungen im Bereich der Kinderchirurgie aus ganz Deutschland mit Ausnahme des Bundeslandes Bayerns. Nach Eingang eines Patientenvorwurfs wird der Fall auf das Vorliegen eines Behandlungsfehlers durch Fachgutachter geprüft. Die Fälle, bei denen sich ein Behandlungsfehler bestätigte, wurden auf die am häufigsten vorkommenden Diagnosen und Kausalitäten hin ausgewertet.

Ergebnis: Im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren, wurden 129 Behandlungsfehler in der Kinderchirurgie in der gesamten Bundesrepublik, ausgenommen dem Bundesland Bayern erfasst. In 56 Fällen (43 %) wurde ein Behandlungsfehler bejaht, in 73 Fällen (56 %) konnte kein Kausalzusammenhang festgestellt werden.

Die fünf häufigsten Begründungen für die Bejahung eines Behandlungsfehlers waren technische Fehler im Rahmen der Operation ($n=23$ %), Verzögerung im Behandlungsbeginn ($n=21$ %), unzureichende Diagnostik ($n=17$ %), Fehler in der Diagnosestellung ($n=17$ %) und mangelhafte Aufklärung wenn durch den Patienten gerügt ($n=16$ %). Hierbei ist jedoch anzumerken, dass zeitgleich mehrere Begründungen vorliegen können. Die häufigsten Diagnosen, bei denen es zu diagnostischen oder therapeutischen Behandlungsfehlern kam, waren Frakturen allgemein (23 %), Leistenhernie (7 %), Phimose (7 %), Hodentorsion (7 %), akutes Abdomen (7 %) und Appendizitis (3 %).

Schlussfolgerung: Aus diesen Ergebnissen ergibt sich, für die durchschnittliche Berufslaufbahn eines Kinderchirurgen in Deutschland ein Risiko von 1,7 bezüglich eines Behandlungsfehlers beschuldigt zu werden und ein Risiko von 0,6 für diesen Fehler auch für schuldig erklärt/haftbar gemacht zu werden.

Verschiedene Umstände erhöhen sowohl das Risiko des Vorwurfes für einen vermeintlichen Behandlungsfehler, als auch für dessen Bestätigung. Diese gilt es zu kennen und im klinischen Alltag zu beachten.

DGKCH-EPO 104

Eingriffe am männlichen äußeren Genital – Was und wie oft?

Christina Oetzmann von Sochaczewski¹; Oliver J. Muensterer²

¹Universitätsmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland; ²Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland

Fragestellung: Eingriffe am äußeren Genital sind eine der Schwerpunktthemen unserer Fachgesellschaft für die diesjährige Herbsttagung. Doch über welche Größenordnungen reden wir bei den einzelnen Eingriffen eigentlich? Bevölkerungsbezogene Daten dazu fehlen für Deutschland, weshalb wir diese auf Basis der DRG-Statistik erhoben.

Material und Methode: Wir fragten über die GENESIS-Onlinedatenbank des Statistischen Bundesamtes die Anzahl der Eingriffe am männlichen äußeren Genital bei vollstationären Patienten (OPS 5–64) für die verfügbaren Jahre 2005 bis 2018 ab. Wir prüften die Entwicklung der Eingriffszahlen über die Zeit mittels linearer Regression und verglichen die Altersverteilungen per χ^2 -Test.

Ergebnisse: Die Häufigkeit der Eingriffe schwankt stark zwischen den einzelnen Eingriffstypen: Eingriffe am Präputium stehen weit im Vordergrund mit 9777 (95 % Konfidenzintervall (KI): 9060–10.495), wovon mehr als die Hälfte auf die Zirkumzisionen entfielen, gefolgt von Präputiumplastiken und Lösungen von Präputialverklebungen. Es folgten 4091 Hypospadiekorrekturen (95 % KI: 3757–4425), 767 rekonstruktiven Eingriffen am Penis (95 % KI: 729–805) und 326 sonstigen Peniseingriffen (95 % KI: 282–370). Hingegen waren Exzisionen von erkranktem Gewebe mit 110 (95 % KI: 85–135) Eingriffen pro Jahr sowie Epispadiekorrekturen mit 80 (95 % KI: 74–85) Operationen jährlich nachrangig und Geschlechtsumwandlungen mit 2 (95 % KI: 1–4) sowie Penisamputationen mit weniger als einem Eingriff pro Jahr unbedeutend.

Präputialeingriffe nahmen pro Jahr linear um 289 (95 % KI: 246–332) ab ($F(1,12)=214,1$; $P<0,0001$; adjustiertes $R^2=0,94$), was auch auf die sonstigen Eingriffe am Penis mit 13 pro Jahr (95 % KI: 5–21) zutraf ($F(1,12)=11,87$; $P=0,0049$; adjustiertes $R^2=0,46$). Hingegen nahmen die Hypospadiekorrekturen jährlich um 118 (95 % KI: 73–163) zu ($F(1,12)=32,14$; $P=0,0001$; adjustiertes $R^2=0,71$), während sich die jährliche Prozedurenzahl ansonsten nicht veränderte.

Annähernd die Hälfte aller Eingriffe findet – mit Ausnahme von Geschlechtsumwandlungen und Penisamputationen – im Alter zwischen einem und fünf Jahren statt und mit Ausnahme der Epispadiekorrektur finden mehr Eingriffe im Alter zwischen fünf und zehn Jahren statt als im ersten Lebensjahr, mithin unterscheiden sich das Alter zwischen den verschiedenen Eingriffen signifikant ($\chi^2=12,539$, $df=28$, $P<0,0001$).

Diskussion und Schlussfolgerung: Die DRG-Statistik zeigt, dass mit 91,5 % (95 % KI: 91,1–91,9) der größte Anteil der Eingriffe am männlichen äußeren Genital auf Präputialchirurgie, dabei in mehr als der Hälfte auf die Zirkumzision, sowie die Hypospadiekorrektur entfällt, wohingegen andere Eingriffe nur nachrangig sind. Die DRG-Statistik gibt nur ein unvollständiges Bild, da ambulante Eingriffe in ihr nicht erfasst sind.

DGKCH-EPO 105

Kinderchirurgische Metaanalysen haben oftmals einen niedrigen Fragilitätsindex

Christina Oetzmann von Sochaczewski¹; Arne Schröder²; Oliver J. Muensterer¹

¹Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland; ²Elisabeth-Krankenhaus Essen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Essen, Deutschland

Fragestellung: Metaanalysen stellten das höchste Evidenzlevel dar und sind damit Leitfaden für den klinischen Alltag. Es ist geradezu trivial, dass diese allerdings nur so gut sein können wie die zugrundeliegenden Daten. Daher kam es in den letzten Jahren zur zunehmenden Evaluation von randomisiert kontrollierten klinischen Studien mittels Fragilitätsanalyse um die Robustheit des gefundenen Ergebnisses zu testen. Diese berechnet den Fragilitätsindex als Anzahl der Events, die in einem Studienarm hinzukommen oder wegfallen müssen um die statistische Signifikanz zu

beseitigen. Dies wurde kürzlich für die Appendizitis im Journal of Pediatric Surgery vorgestellt. Eine Weiterentwicklung dieses Instruments erlaubt die Beurteilung von Metaanalysen, weshalb wir es auf Metaanalysen zu kinderchirurgischen Fragestellungen anwandten um deren Robustheit zu testen.

Material und Methode: Wir suchten über MEDLINE nach Metaanalysen zu kinderchirurgischen Themen im Zeitraum zwischen dem ersten Januar 2010 und dem 31. Dezember 2019. Alle Metaanalysen mit statistisch signifikantem Ergebnis wurden eingeschlossen und der Fragilitätsindex für Metaanalysen berechnet und anschließend auf die Anzahl der in der Metaanalyse eingeschlossenen Patienten bezogen.

Ergebnisse: Wir screenen 303 Einträge nach den Einschlusskriterien, evaluierten 60 Volltexte und konnten letztlich 39 Arbeiten einschließen. In diesen waren 79 Metaanalysen mit signifikantem Ergebnis enthalten. Der mediane Fragilitätsindex war 5 (Q25 %–Q75 %: 2–11). Bezogen auf die eingeschlossenen Patienten lag die mediane Fragilität bei 0,77 % der Patienten (Q25 %–Q75 %: 0,29–1,87 %). Lediglich bei drei Metaanalysen – zu interventionell-radiologischen Fragestellungen – überschreitet die Fragilität 10 % der eingeschlossenen Patienten dieser Analysen. Bei weiteren drei Metaanalysen betrug die Fragilität 5 % und in 26 nur mehr 1 % der eingeschlossenen Patienten.

Diskussion und Schlussfolgerung: Metaanalysen zu kinderchirurgischen Fragestellungen sind oftmals fragil. In annähernd 60 % der eingeschlossenen Metaanalysen ließ sich die statistische Signifikanz durch ein verändertes Outcome bei weniger als 1 % der eingeschlossenen Patienten beseitigen. Die Ergebnisse dieser Metaanalysen sind daher mit Vorsicht zu bewerten.

Literatur

1. Robinson et al. (J Pediatr Surg, in press): The fragility of statistically significant findings from randomized controlled trials in pediatric appendicitis: a systematic review. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.01.030>.

DGKCH-EPO 106

Schwimmfähigkeit von Patienten mit Morbus Hirschsprung und anorektalen Malformationen

Mattis Krude; Carolin Kettner; Oliver J. Muensterer; Tatjana König
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Schwimmunfähigkeit kann zu potenziell tödlichen Unfällen führen. Die Fähigkeit, sicher zu schwimmen, ist in den vergangenen Jahrzehnten in Deutschland weiter zurückgegangen.

Fragestellung: Das Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob unter Patienten mit anorektaler Malformation (ARM) und M. Hirschsprung (MH) eine erhöhte Nichtschwimmerquote besteht.

Material und Methoden: Es erfolgte eine anonyme Online-Umfrage unter den Mitgliedern der deutschen Patientenorganisation SOMA e. V. (Gruppe 1) und einer Vergleichsgruppe ohne chronische Erkrankungen (Gruppe 2). Es wurden Daten zur Krankengeschichte, zum Rintala Score (RS, nur Gruppe 1) und zur Schwimmfähigkeit erhoben und statistisch analysiert. Als „Nichtschwimmer“ wurden Teilnehmer definiert, die nicht sicher 25 m schwimmen können. Teilnehmer von Gruppe 1 und Gruppe 2 wurden nach Alter und Geschlecht gematcht. Teilnehmer ab dem 16. Geburtstag wurden als „erwachsen“ definiert und mit anderen „Erwachsenen“ gematcht.

Ergebnisse: 101 Fragebögen pro Gruppe wurden in die Auswertung eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug $13,5 \pm 6,0$ Jahre in Gruppe 1 und $12,9 \pm 5,2$ Jahre in Gruppe 2. In Gruppe 1 wurden 21,8 % mit MH, 78,2 % mit ARM und 24,3 % mit VACTERL-Assoziation geboren. Der mittlere RS war $12,4 \pm 3,8$.

88,1 % in Gruppe 1 und 91,1 % in Gruppe 2 gaben an, gerne schwimmen zu gehen. In Gruppe 1 waren 26,8 % und in Gruppe 2 8,9 % Nichtschwimmer. Patienten mit ARM (30,4 %) und VACTERL (44,5 %) waren häufiger Nichtschwimmer als mit MH (13,6 %). Verglichen mit Gruppe 2 waren Patienten mit VACTERL-Assoziation signifikant häufiger Nichtschwimmer

($p < 0,01$); für Patienten mit ARM zeigte sich ein deutlicher Trend, nicht schwimmen zu können ($p = 0,07$). Schwimmer hatten einen signifikant höheren RS ($13,0 \pm 3,3$) als Nichtschwimmer ($10,8 \pm 4,7$, $p = 0,01$). Die Schwimmfähigkeit in Gruppe 1 wurde im Mittel mit $6,5 \pm 1,6$ Jahren und in Gruppe 2 mit $6,4 \pm 1,4$ Jahren erreicht ($p = 0,58$).

Diskussion: In der Betroffenengruppe zeigt sich eine teils signifikant höhere Nichtschwimmerquote als in der Vergleichsgruppe, insbesondere bei Patienten mit VACTERL-Assoziation und ARM. In Gruppe 1 hatten Nichtschwimmer einen signifikant niedrigeren RS als Schwimmer. Diejenigen, die schwimmen konnten, lernten es etwa im gleichen Alter wie die Vergleichsgruppe.

Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit VACTERL-Assoziation und ARM besteht ein zusätzlich erhöhtes Gesundheitsrisiko durch Ertrinkungsunfälle. Eltern und Aufsichtspersonen sollten auf dieses Risiko aufmerksam gemacht werden und ggf. eine spezifische Förderung erwägen.

DGKCH-EPO 107

Multizentrischer Vergleich zwischen laparoskopisch assistiertem Durchzug bei anorektalen Malformationen und posteriorer sagittaler Anorektoplastik

Ahmed Moursi¹; Ahmed Altayeb²; Mahmoud Mostafa³; Stephan Rohleder⁴; Satoshi Ieiri⁵; Toshio Harumatsu⁵; Ksia Amin⁶; Mongi Mekki⁶; Oliver J. Muensterer⁴

¹Unimedizin Mainz, Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland; ²Assiut University, Kinderchirurgie, Assut, Ägypten; ³Assiut University, Kinderchirurgie, Assut, Ägypten; ⁴Universitätsmedizin Mainz, Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland; ⁵Kagoshima University, Kinderchirurgie, Kagoshima, Japan; ⁶Monastir University Hospital, Kinderchirurgie, Monastir, Tunesien

Einleitung: Die Frage, inwiefern der laparoskopisch assistierte Durchzug (LAARP) oder die posteriore sagittale Anorektoplastik (PSARP) bessere Ergebnisse aufweist bei hohen anorektalen Malformationen (ARM), ist immer noch Gegenstand von Diskussionen. Diese multizentrische Studie stellt die Ergebnisse beider Verfahren gegenüber.

Patienten und Methoden: Diese Studie wertet retrospektiv die Ergebnisse von 4 ausgewiesenen, weltweiten Zentren aus, die Patienten zwischen 2015 und 2020 mit anorektalen Malformationen operiert haben. Postoperative Daten initial, 3 sowie nach 6 Monaten des Sphinktertonus, Verstopfung, Kontinenz und Stuhlschmierungen wurden evaluiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 48 Patienten eingeschlossen. Die Data von Kontinenz wurden nur bei 38 von denen komplett erhoben. Die Patienten wurden auf 2 Gruppen geteilt; Gruppe 1 ($n = 24$) wurde laparoskopisch operiert, Gruppe 2 ($n = 14$) erhielt eine PSARP Operation. Die Auswertung des Kelly Scores zeigte signifikant bessere Ergebnisse in Gruppe 1 auf ($p = 0,005$) bei Patienten mit rektoprostatistischer Fistel. Wundinfektionen am Neoanus traten relevant seltener in der Gruppe der laparoskopisch operierten Patienten (5 vs. 35 %) genauso wie Wunddehiszenzen (0 vs. 24 %) auf. Die Operationszeit war in der Gruppe signifikant länger (256 ± 131 min vs. 121 ± 59 min, CI 95 %, $p = 0,02$).

Fazit: Die laparoskopische assistierte Durchzugsoperation erweist sich, trotz längerer Operationsdauer, besonders hinsichtlich Kontinenzvermögen bei hohen ARM mit rektoprostatistischer Fistel als vorteilhaft gegenüber PSARP.

keine

DGKCH-EPO 108

Die Anwendung des 5-mm-Staplers bei der Enterostomarückverlagerung bei Kindern im Vergleich zur handgenähten Anastomose

Ahmed Moursi¹; Marilena Christofi²; Stephan Rohleder²; Oliver J. Muensterer²

¹Unimedizin Mainz, Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland;

²Universitätsmedizin Mainz, Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland

Einleitung: Vor der Einführung von 5 mm Linearstaplern war die Anwendung bei der Stomarückverlagerung auf Jugendliche und Erwachsene be-

schränkt. Durch die Entwicklung von kleineren, 5 mm Staplern kann auch bei Neugeborenen und Säuglingen diese Anastomosentechnik angewendet werden.

Methode: Alle Kinder (12 ± 25 Monaten) in Mainz Kinderchirurgie Zentrum, die zwischen 2008 und 2020 eine Enterostomarückverlagerung erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen. Bei Gruppe 1 erfolgte eine Seit-zu-Seit-Stapler Anastomose mit einem 5 mm linearem Stapler Device und bei 2. Gruppe erfolgte die End-zu-End-Anastomose mittels Handnaht. Ausgewertet wurden retrospektiv Operationszeit, intra- und postoperative Komplikationen, die Dauer der Antibiotikagabe nach der Rückverlagerung und Länge der stationären Behandlung.

Ergebnisse: In der Studie wurden 91 Patienten eingeschlossen, von denen 21 Patienten eine Stapleranastomose (Gruppe 1) und 70 Patienten eine handgenähte Anastomose (Gruppe 2) erhielten. Die Operationsdauer in Gruppe 1 war signifikant kürzer als in Gruppe 2 (71 ± 20 Min vs. 115 ± 38 Min, $p=0,017$). Die Dauer der stationären Behandlung war in Gruppe 1 signifikant kürzer im Vergleich zu Gruppe 2 ($8,8 \pm 2,5$ Tage vs. $15,2 \pm 9,6$ Tage, $p=0,02$). Obwohl alle Patienten ($n=9$), die wegen Komplikationen reoperiert werden mussten eine handgenähte Anastomose erhielten (Gruppe 2) war ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Komplikationen nicht auffällig. Es gab auch keinen signifikanten Unterschied bei der Dauer der Antibiotikagabe nach der Rückverlagerung zwischen den beiden Gruppen.

Fazit: Durch den Einsatz eines 5-mm-Staplers bei der Enterostomarückverlagerung können kürzere Operationszeiten und ein kürzer stationärer Aufenthalt erreicht werden, ohne dass ein höheres intra- oder postoperatives Komplikationsrisiko für diese Patientengruppe besteht. Der standardisierte Einsatz von 5 mm Stapler zur Enterostomarückverlagerung bei Neugeborenen und Säuglingen ist nicht nur sicher, sondern verkürzt die Operationszeit und den Krankenhausaufenthalt.

DGKCH-EPO 109

Die Inzidenz der hypertrophen Pylorusstenose hat sich in Deutschland seit 2005 halbiert – Analyse der nationalen DRG-Statistik

Christina Oetzmann von Sochaczewski¹; Oliver J. Muensterer²

¹Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland;

²Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Mainz, Deutschland

Fragestellung: Bevölkerungsbezogene Daten zur hypertrophen Pylorusstenose sind bislang nur aus den Vereinigten Staaten, Kanada sowie zwei niederländischen Provinzen verfügbar und untersuchten insbesondere jahreszeitliche Schwankungen. Das Fehlen dieser Daten ist besonders misslich, da letzthin vermehrt von einem Rückgang der Inzidenz kinderchirurgischer Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten berichtet wurde. Wir verwendeten die Daten der deutschlandweiten Krankenhausstatistik um den Langzeitverlauf der Inzidenz der hypertrophen Pylorusstenose hierzulande zu analysieren.

Material und Methode: Die Anzahl der Pyloromyotomien (OPS 5-432.0) im ersten Lebensjahr aus der deutschen Krankenhausstatistik wurde zwischen 2005 und 2017 mittels linearer Regression ausgewertet. Die Voraussetzungen der Normalverteilung der Vorhersagefehler wurden durch den Shapiro-Wilk-Test und die Homoskedastizität per F-Test überprüft. Die Inzidenz wurde mittels T-Test verglichen.

Ergebnisse: Im Untersuchungszeitraum wurden jährlich im Mittel 1009 (95 % Konfidenzintervall: 906–1112) Pyloromyotomien durchgeführt, davon 835 (95 % Konfidenzintervall: 752–917) bei Jungen und 175 (95 % Konfidenzintervall: 152–197) bei Mädchen (Knabenwendigkeit 4,8:1). Bezogen auf die Bevölkerungszahl ergaben sich Inzidenzen von 234 (95 % Konfidenzintervall: 206–263) Eingriffen pro 10.000 Jungen und 52 (95 % Konfidenzintervall: 44–60) Eingriffe pro 10.000 Mädchen, mithin ein Unterschied von 182 (95 % Konfidenzintervall: 155–210, $P<0,0001$). Im Verlauf zeigte sich eine jährliche Abnahme von 12 (95 % Konfidenzintervall: 9–14, $P<0,0001$) Eingriffen pro 10.000 Jungen von 296 Pyloromyotomien pro 10.000 Jungen im Jahr 2006 auf minimal 163 pro 10.000 Jungen

im Jahr 2016. Analog dazu nahm die Inzidenz um 3 (95 % Konfidenzintervall: 2–4, $P<0,0001$) Eingriffen pro 10.000 Mädchen von maximal 67 pro 10.000 Mädchen im Jahr 2007 auf minimal 28 pro 10.000 Mädchen im Jahr 2016 ab.

Diskussion und Schlussfolgerung: Innerhalb von 13 Jahren nahm die Inzidenz der hypertrophen Pylorusstenose innerhalb Deutschlands deutlich ab und halbierte sich sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen beinahe. Die Ursache für diese Veränderung ist völlig unklar, da im Gegensatz zur Appendizitis eine konservative Behandlung nur vereinzelt – aus anderen Ländern – berichtet wurde und die chirurgische Therapie der Goldstandard ist. Die Untersuchung patientenbezogener Faktoren im Krankengut der kinderchirurgischen Abteilungen erscheint dringend geboten um diese Entwicklung näher aufzuklären.

DGKCH-EPO 111

Management and outcomes of gastrointestinal congenital anomalies in low-, middle-, and high-income countries: A multi-centre, international, prospective cohort study

Judith Lindert¹; Adesoji O Ademuyiwa²; Emmanuel Ameh³; Justine Davies⁴; Kokilaa Lakoh⁵; Dan Poenaru⁶; Niya Ade-Ajayi⁷; Nick Sevdalis⁸; Andrew Leather⁹; Naomi Wright¹⁰; Global PaedSurg Research Collaboration¹¹

¹Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Kinderchirurgie Lübeck, Lübeck, Germany; ²University of Lagos and Lagos University Teaching Hospital, Paediatric Surgery, Lagos, Nigeria; ³National Hospital, Abuja, Nigeria, Paediatric Surgery Department Abuja, Nigeria; ⁴University of Birmingham, Birmingham, UK, Institute of Applied Health Research, Birmingham, United Kingdom; ⁵University of Oxford, Oxford, UK, Paediatric Surgery, Oxford, United Kingdom; ⁶McGill University, Montreal, Canada, Paediatric Surgery, Montreal, Canada; ⁷King's College Hospital, London, UK, Paediatric Surgery, London, United Kingdom; ⁸King's College London, UK, Centre for Implementation Science, London, United Kingdom; ⁹School for Population Health and Environmental Science, King's College London, UK, King's Centre for Global Health and Health Partnerships, London, United Kingdom; ¹⁰King's Centre for Global Health and Health Partnerships, School for Population Health and Environmental Science, King's College London, UK, King's Centre for Global Health and Health Partnerships, London, United Kingdom; ¹¹Global PaedSurg Research Collaboration, Global PaedSurg Research Collaboration, London, United Kingdom

Aims: Congenital anomalies (CAs) are the 5th leading cause of death in children under 5 years, globally. Without emergency surgical care, many gastrointestinal CAs are incompatible with life. We compared, for the first time, management and outcomes of a selection of common gastrointestinal CAs in low-, middle- and high-income countries (LICs, MICs and HICs) globally.

Methods: Children's surgical care providers across the globe were invited to participate in the study and collect clinical data prospectively on consecutive patients presenting primarily with seven CAs (Table 1) over a minimum of one month between October 2018–April 2019. The primary outcome was all-cause in-hospital mortality. Univariate analysis was used to identify factors associated with mortality ($p \leq 0.01$), which were then analysed using multivariate logistic regression, presented as (adjusted odds ratio, p value). All participating centres had study approval.

Results: 1445 collaborators from 272 hospitals (11 LICs, 171 MICs, 90 HICs) in 74 countries contributed data. 3841 patients with 3967 study conditions were included. The following were associated with mortality: country income status (0.35, $p<0.001$, Table 1), induced vaginal versus spontaneous delivery (0.42, $p=0.024$), weight at presentation (0.61, $p<0.001$), unavailability of ventilation when required (3.74, $p=0.009$), unavailability of parenteral nutrition when required (2.95, $p=0.001$), sepsis on arrival (1.99, $p<0.001$), additional CA (1.63, $p=0.001$), surgical site infection (1.62, $p=0.034$), unavailability of a Surgical Safety Checklist (1.25, $p=0.014$).

Conclusion: Significant disparities in mortality exist for common gastrointestinal CAs globally. Rapid action is required through a coalition of global stakeholders to eradicate these inequalities.

DGKCH-EPO 112

Die Behandlung der Cholelithiasis im Kindes- und Jugendalter: Evaluation der klinischen Praxis anhand einer Onlineumfrage

Sonja Diez¹; Vera Schellerer²; Christel Weiß³; Hanna Müller⁴; Manuel Besendorfer¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Kinderchirurgie, Erlangen, Deutschland;

²Universitätsklinikum Erlangen, Kinderchirurgie, Viszeralchirurgie, Erlangen, Deutschland; ³Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung, Mannheim, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Erlangen, Klinik für Kinder und Jugendliche, Erlangen, Deutschland

Zielsetzung: Auch wenn die Inzidenz des Gallensteinleidens im Kindes- und Jugendalter ansteigt, stellt diese Erkrankung noch immer eine seltene Diagnose der Kinderheilkunde dar, sodass große, evidenzbasierte Studien für diese Altersgruppe nur vereinzelt veröffentlicht worden sind. Entsprechend ist die Therapie in der klinischen Praxis eher heterogen und basiert auf den Leitlinien und Studien der Erwachsenenheilkunde. Das diagnostische und therapeutische Management in Deutschland zur Behandlung des Gallensteinleidens bei Kindern und Jugendlichen soll in dieser Studie in einem zweifachen Ansatz evaluiert werden.

Materialien und Methoden: In einer bundesweiten Umfrage über die Deutsche Gesellschaft der Kinderchirurgie wurde das klinische Management der Entität erfragt. Der Fragebogen beinhaltete 24 Multiple-Choice Fragen, die online versandt wurden. Zudem wurde in einer retrospektiven, Fächer-übergreifenden Studie die Diagnostik und Therapie des Gallensteinleidens bei Kindern und Jugendlichen mit dem Management des Gallensteinleidens bei jungen Erwachsenen (bis zum Alter von 25 Jahren) durch die Viszeralchirurgie des Hauses verglichen. Es wurden die Jahre 2009–2019 berücksichtigt.

Ergebnisse: 51 von 133 befragten Kinderchirurgien beantworteten den Fragebogen (Antwortrate 38,3 %). 61 % behandeln 0–5 Patienten/Jahr, wobei ein primär pädiatrisches Management von 73 % der Befragten bestätigt wurde. Nur 24 % der Befragten operieren eine akute Cholezystitis innerhalb der ersten 24 h nach Vorstellung. In der retrospektiven Analyse ergab sich ein höheres Vorkommen von Nebendiagnosen bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zur Patientengruppe der Viszeralchirurgie ($p=0,003$ für hämolytische Erkrankungen, $p=0,021$ für teil-/vollparenterale Ernährung). Zudem bestätigte sich im Vergleich zur Gruppe der erwachsenen Patienten ein kleinerer BMI ($p<0,001$) in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen. Im Vergleich zur Behandlung der jungen Erwachsenen durch die Viszeralchirurgie zeigt sich bei Kindern und Jugendlichen, dass die primäre Behandlung vornehmlich von Pädiatern geleistet wird ($p<0,001$). Eine komplizierte, akute Cholelithiasis wurde im Median 22 Tage nach Diagnosestellung durch die Kinderchirurgie operiert (vs. 3 Tage in der Gruppe der jungen Erwachsenen, behandelt durch die Viszeralchirurgie, $p=0,003$).

Zusammenfassung: Auch wenn das Krankheitsbild im Erwachsenenalter ein primär chirurgisches ist, wird die Cholelithiasis im Kindes- und Jugendalter hauptsächlich durch die Pädiatrie behandelt. Kinderchirurgen und Pädiater zeigen eine Präferenz zum konservativen Management und elektiver Operationsplanung, auch im Akutfall. Um die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu verbessern, ist eine engere Zusammenarbeit von Pädiatern und Kinderchirurgen essentiell.

DGKCH-EPO 113

Magnesium based bioresorbable implants for osteosynthesis in paediatric fractures: first experiences

Christoph Matissek; Thomas Franz Krebs

Ostschweizer Kinderspital, Kinder- und Jugendchirurgie, St. Gallen, Switzerland

Introduction: Osteosynthesis with screws or wires is a common indication for fractures near the joint in children. Metal implants are usually removed in a second operation in general anaesthesia. Magnesium based

screws combine sufficient stability with the advantage of biodegradability within few years.

Materials and methods: We present our first experiences with magnesium implants in a series of typical paediatric fractures.

Conclusion: Magnesium screws are a promising field and children benefit from biodegradable and stable implants even more than adults where a lot of research has been carried out to proof safety and efficacy. We would like to share our experiences with regard to the correct indication, operative procedure and in the postoperative course.

DGKCH-EPO 114

Good Practice in Deutschland? Next Practice mit Europa!

Anke Widenmann-Grolig

KEKS e.V., Bundesgeschäftsstelle, Stuttgart, Deutschland

Neugeborene mit einer oder mehreren seltenen angeborenen Fehlbildungen benötigen eine multi-disziplinäre Expertenversorgung. Die Zentralisierung der Früh- und Neugeborenenchirurgie ist dabei unabdingbare Grundvoraussetzung für die Entwicklung von Expertenstrukturen in Deutschland, aber noch lange nicht die Lösung für substantielle Fortschritte im Patient-Reported-Outcome.

Was bedeutet multi-disziplinäre Expertenversorgung aus Sicht einer Patientenorganisation?

Ergänzend zu den bekannten Struktur- und Ausstattungskriterien sind die inklusive Zusammenarbeit sowohl mit Eltern als auch den Patientenorganisationen sowie der klinikübergreifende kollaborative Ansatz wichtige Bausteine. Neben hoher Expertise durch ausreichend hohe Fallzahlen sind Lernwilligkeit sowie systemübergreifendes Denken und Handeln notwendig, um heutige föderale Systemschwächen zu kompensieren. KEKS hat 2017 für die Versorgung von Neugeborenen mit Ösophagusatresie Kriterien im Rahmen ihrer Good Practice Vereinbarung definiert. Kern dieser Vereinbarung ist der Austausch zwischen den Good Practice Kliniken, KEKS und den Eltern/Betroffenen, um gemeinsam zu lernen und Erfahrungswissen zu evaluieren.

Im nächsten Schritt wird KEKS mit seinen Partnern die Best Practice Versorgung auf das deutsche Gesundheitssystem übertragen und beschreiben. Dabei werden maßgeblich auf die veröffentlichten Ergebnisse des Europäischen Referenznetzwerk ERNICA zurückgegriffen, wobei es dabei weit über die chirurgischen Themen hinausgeht. Ziel ist die zeitnahe Verfügbarmachung der auf europäischer Ebene gewonnenen Erkenntnisse für in Deutschland geborene Kinder mit seltenen Fehlbildungen. KEKS und ihre Partner haben die Erwartung an eines der leistungsfähigsten Gesundheitssysteme der Welt, dass auch für Neugeborene mit seltenen angeborenen Fehlbildungen diese Art der Spitzenversorgung nachweislich in der Breite erreicht wird.

Strategisch bleibt als zwingend nächster Schritt der Aufbau eines nationalen Expertennetzwerkes nach dem Vorbild der Europäischen Referenznetzwerke. Im engen Austausch mit diesen ERNs können dann Fragestellungen, die seit mehr als 20 Jahren unbeantwortet blieben, innerhalb der nächsten Dekade in zahlreichen multi-zentrischen Studien erforscht werden. Die ERNs werden uns zur Evaluierung unserer Qualitätsstandards Benchmarks liefern. Bis zum Jahr 2030 sind dann flächendeckend die strukturellen Voraussetzungen einer Best-Practice-Versorgung für **alle** Neugeborenen mit einer angeborenen Fehlbildung zu schaffen. Darüber hinaus sind zusätzlich die ersten Schritte hin zu einer Next-Practice-Versorgung, wie z. B. Tissue-Engineering, zu gehen.

Literatur

1. https://keks.org/keks/Bilder/neue_KEKS_Seite/GoodPractice/2017_Initiative_Good_final_blanko.pdf, 17.5.2020

Abstracts der 72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ)

Wissenschaftliche Leitung

Dr. Mona Dreesmann

Entwicklung von Kindern und Jugendlichen (normal/auffällig/klinische Syndrome)

DGSPJ EPO 115

Ambulante und stationäre Sozialpädiatrie: Synergieeffekte für das Patientenwohl am Beispiel einer Fütterstörung

Henrike Knoppick¹; Christine Jentsch²

¹Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Stationäre Sozialpädiatrie, Berlin, Deutschland; ²Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Ausgehend von den Empfehlungen der DGSPJ, bei besonderen Indikationen spezialisierte stationäre Behandlungen anzubieten und damit die ambulante Arbeit der sozialpädiatrischen Zentren zu komplettieren, wurde vor zwei Jahren an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im Friedrichshain in Berlin eine stationäre sozialpädiatrische Versorgung eingerichtet. Das multimodal angelegte Behandlungskonzept umfasst eine intensive ärztliche, psychologische und logopädische Betreuung. Als Komplementärtherapien stehen Physiotherapie und Sozialarbeit sowie eine konsiliarische Betreuung durch Kolleginnen und Kollegen verschiedener Fachdisziplinen zur Verfügung (u. a. Neuropädiatrie, Kindergastroenterologie, HNO, Urologie, Stillberatung). Ein besonderer Schwerpunkt liegt im Bereich der Fütter- und Gedeihstörungen. Darüber hinaus werden Kinder mit Regulationsstörungen, Entwicklungs- und Ausscheidungsstörungen, neurologischen Erkrankungen und Syndromen, Dysphagien, Schmerz- und Somatisierungsstörungen behandelt. Was als Pilotprojekt begann, ist aufgrund des Erfolges inzwischen verstetigt und im klinischen Alltag fest etabliert.

Methode: Die vorliegende Arbeit dient der Auseinandersetzung mit möglichen Indikationen für eine stationäre sozialpädiatrische Behandlung. Es soll die enge Vernetzung der stationären mit der ambulanten sozialpädiatrischen Arbeit anhand einer Fallbeschreibung eines zum Zeitpunkt der Aufnahme 1 6/12 Jahre alten Mädchen vorgestellt werden, welches nach ausbleibendem ambulanten Behandlungserfolg stationär sozialpädiatrisch behandelt wurde. Bei dem Kind lagen eine Fütterstörung und eine damit einhergehende mangelnde Gewichtsentwicklung vor. Während der zweiwöchigen intensiven Behandlung nach einem multimodalen Konzept (Bernard-Bonnin, 2006; Bolten, Möhler & von Gontard, 2013; Chatoor, I., 2009) fand eine ausführliche Diagnostik sowie Beratung und Anleitung der Eltern statt.

Ergebnisse: Es konnten konkrete Handlungsempfehlungen für Zuhause abgeleitet werden. Diese führten im ambulanten Verlauf zu einer deutlichen Anspannungsreduktion innerhalb der Familie und einer Veränderung der Essenssituation.

Diskussion: Es werden Vor- und Nachteile einer stationären Versorgung erörtert und notwendige Voraussetzungen an das Behandlungsteam diskutiert (von Gontard, Möhler & Bindt, 2015).

Literatur

1. Bernard-Bonnin, A. C. (2006). Feeding problems of infants and toddlers. Canadian Family Physician, 52, 1247–1251.
2. Bolten, M., Möhler, E. & von Gontard, A. (2013). Psychische Störungen im Säuglings- und Kleinkindalter. Exzessives Schreien, Schlaf- und Fütterstörungen.

DGSPJ EPO 116

Leichte und mittlere Entwicklungsstörungen bei Kindern im Altersverlauf bis 8 Jahre und Zusammenhänge zu Frühgeburt und Entbindungsmodus – Eine Routinedatenanalyse der Techniker Krankenkasse (TK)

Sebastian Schupfner¹; Anne Lanfer²; Anke Raschke²; Marc Suling²; Christine Vietor³

¹TK, Unternehmensentwicklung – Analytics and Insights, Hamburg, Deutschland; ²Techniker Krankenkasse, Versorgungsmanagement – Entwicklung, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die Prävalenzen der einzelnen Entwicklungsstörungen (EWS) können für Pädiater wertvolle Erkenntnisse für die Diagnostik liefern. Ein Zusammenhang zwischen Frühgeburt und Auftreten von EWS ist bekannt, der Einfluss des Entbindungsmodus ist weniger untersucht.

Fragestellung: Ziel der Analyse war, EWS bei Kindern zwischen 0–8 Jahren anhand von Sekundärdaten zu untersuchen. Im Fokus standen dabei die Prävalenz und geschlechterspezifische Besonderheiten, sowie mögliche Einflüsse von Frühgeburt und Entbindungsmodus.

Material und Methoden: Datengrundlage bildeten anonymisierte stationäre und ambulante Abrechnungsdaten der Jahre 2008 bis 2016 einer Kohorte von 38.853 in 2008 geborenen TK-versicherten Kinder. Frühgeburt und EWS wurden mittels ICD-10 Codes definiert, der Entbindungsmodus über DRG. Zusammenhänge zwischen Frühgeburtlichkeit bzw. Entbindungsmodus und dem Auftreten von EWS im Alter von 0–8 Jahren wurden mittels risiko-adjustierten Hazard Ratios (HR) untersucht.

Ergebnisse: Leichte und mittlere EWS traten häufig auf: mehr als ein Drittel der untersuchten Kinder erhielt während der ersten 8 Lebensjahre mindestens einmal eine solche Diagnose. Am höchsten war die Prävalenz im Alter von 5 und 6 Jahren. Jungen waren in diesem Alter häufiger betroffen als Mädchen.

Das Risiko im Verlauf der ersten acht Lebensjahre für eine leichte oder mittlere EWS war für Frühgeborene deutlich höher [HR: 1,44]. Ein geringerer, dennoch statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte sich für Kinder, die per Sectio entbunden wurden [HR: 1,09].

Das Spektrum der leichten und mittleren EWS umfasst die EWS des Sprechens oder der Sprache (Gesamtprävalenz 14 %), die Artikulationsstörung (12 %), die umschriebenen EWS motorischer Funktionen (6 %) sowie der

Sigmatismus (6 %); außerdem die nicht näher bez. EWS, die kombinierte umschriebene EWS und die expressive Sprachstörung (alle < 5 %).

EWS, die die Entwicklung der Grobmotorik oder die allgemeine physiologische Entwicklung betrafen, traten vermehrt in den ersten zwei Lebensjahren auf. Erkrankungen der Feinmotorik und Sprachentwicklung manifestierten sich am häufigsten im 6. und 7. Lebensjahr. In diesem Alter waren auch bei allen einzeln untersuchten Erkrankungen Jungen stärker betroffen als Mädchen. Der Geschlechterunterschied trat erst nach den ersten beiden Lebensjahren auf.

Diskussion: Leichte und mittlere EWS gehören in den ersten 8 Lebensjahren zu den häufigsten nicht infektiös bedingten Diagnosen. Ihre frühzeitige Erkennung, stellt ÄrztInnen vor besondere Herausforderung. Sie ist jedoch notwendig um zu verhindern, dass aus Entwicklungsstörungen Nachteile oder sogar Behinderung entsteht. Die Bestimmung der einzelnen Prävalenzen kann hierbei eine wichtige Unterstützung darstellen.

DGSPJ EPO 117

Exzessives Schreien, frühkindliche Schlaf- und Essstörungen: Erstmaler Einsatz der internationalen diagnostischen Klassifikation DC: 0–5 in einer deutschen klinischen Stichprobe

Anna Friedmann¹; Michaela Augustin¹; Sinja Schwarzwälder¹; Volker Mall¹; Margret Ziegler²; Maria Licata-Dandel¹

¹Technische Universität München, Lehrstuhl für Sozialpädiatrie, München, Deutschland; ²kbo-Kinderzentrum München gemeinnützige GmbH, Frühe Entwicklung und Kommunikation, München, Deutschland

Hintergrund: Exzessives Schreien, frühkindliche Schlaf- und Essstörungen werden im deutschsprachigen Raum als „Regulationsstörungen“ zusammengefasst, international findet der Begriff dagegen keine Anwendung mehr. Mit dem Symptomkomplex werden eine hohe elterliche Belastung, ein erhöhtes Risiko für Kindesmisshandlung und ein gehäuftes Auftreten psychischer Erkrankungen im Schulalter assoziiert. Die Klassifikation frühkindlicher Regulationsstörungen befindet sich im Umbruch. Diese Studie untersucht den erstmaligen Einsatz der diagnostischen Klassifikation seelischer Gesundheit im Kleinkindalter DC: 0–5 in einer deutschen klinischen Stichprobe mit Fokus auf das exzessive Schreien, frühkindliche Schlaf- und Essstörungen.

Fragestellung:

1. Ermittlung der Prävalenzraten (Therapeutenurteil).
2. Beschreibung korrespondierender kindlicher Verhaltensweisen und elterlicher Belastung (Elternbericht).

Material und Methoden: Design: Querschnittstudie. Zielgruppe: $N=136$ Kinder (0–24 Monate, Patienten der Schreiambulanz des kbo Kinderzentrums München). Zielvariablen/Instrumente: Klinische Diagnosen gemäß DC: 0–5 Klassifikation (DC: 0–3, 2016), kindliche Symptome anhand des Fragebogens zum Schreien, Schlafen, Füttern (Groß et al., 2013), elterliche Belastung anhand des Eltern-Belastungs-Inventars (Tröster, 2011).

Ergebnisse: Zwischenauswertung ($N=57$; Alter: $M=10,74$ Monate; 52,6 % Jungen) der laufenden Studie. Prävalenzen (Mehrfachdiagnosen möglich): Durchschlafstörung: 57,9 %, Einschlafstörung: 42,1 %, Essstörung (Einschränkung der Nahrungsaufnahme): 15,8 %, sonstige Schrei-, Schlaf-, Essstörung: 26,3 %. Kindliche Symptome: Durchschlafstörung: mind. 4–6 Mal/Woche: Kind erwacht > 3 Mal/Nacht: 87,9 %, nächtliche Wachphasen > 20 min: 15,1 %; Einschlafstörung: häufig bis sehr häufig: Einschlafzeit > 30 min: 42,0 %, Weinen/Wehren gegen Einschlafen: 50,0 %; Essstörung: mind. 4–6 Mal/Woche: wählerisches Essverhalten: 66,8 %, Essen nur unter Ablenkung: 55,5 %. Elternbelastung: Starke Belastung: Gesamtstichprobe: 45,6 %, Schlafstörungen: 35,9 %, Essstörung: 66,7 %, sonstige Schrei-Schlaf-Esstörung: 53,3 %. Sehr starke Belastung: Gesamtstichprobe: 24,6 %, Schlafstörungen: 33,3 % Essstörung: 11,1 %; sonstige Schrei-, Schlaf-, Essstörung: 20 %.

Diskussion/Schlussfolgerung: Das untersuchte Kollektiv fällt durch einen hohen Anteil klinisch belasteter Eltern auf. Häufigste Diagnose ist die Durchschlafstörung, vorrangig gekennzeichnet durch häufiges nächtliches Erwachen der Kinder und bei einem Drittel der Betroffenen mit einer kritisch hohen Belastung verbunden. Die exzessive Schreistörung wurde nicht vergeben, was ggf. Rückschlüsse auf die Akzeptanz der neu eingeführten Diagnose unter Therapeuten zulässt.

Kindeswohlgefährdung/Kinderschutz

DGSPJ EPO 118

Vermeidung von Kindeswohlgefährdung durch den Einsatz von Fachkräften Frühe Hilfen in niedersächsischen Kommunen

Adolf Windorfer

Stiftung EINE CHANCE FÜR KINDER, Vorstand, Hannover, Deutschland

In Niedersachsen werden zur Vermeidung von Kindeswohlgefährdung „Fachkräfte Frühe Hilfen“ zur aufsuchenden Betreuung von Familien, in denen Kindeswohlgefährdung droht, eingesetzt. Zur Qualitätssicherung verwenden diese in vielen Kommunen seit dem Jahr 2010 eine standardisierte Dokumentation, deren Zahlen jährlich ausgewertet werden. Die bei der Betreuung erhobenen Daten sind ein gutes Kontrollinstrument für die Fachkräfte Frühe Hilfen selbst. Sie helfen den Fachkräften und den jeweils für sie zuständigen Koordinatorinnen bei der Eigenkontrolle und der Selbstreflektion. Im Jahr 2019 setzten 22 Kommunen aus Niedersachsen und einzelne Kommunen aus anderen Bundesländern (Schleswig-Holstein, Hessen, Baden-Württemberg) diese Dokumentation ein und erhielten eine jährliche Auswertung der bei ihnen erhobenen Daten. In diesem Jahr konnten insgesamt 5,6 % der Neugeborenen/Säuglinge durch Fachkräfte Frühe Hilfen betreut werden. Bei 46,7 % begann die Betreuung bereits in der Schwangerschaft. In 82,2 % der Betreuungen endete diese mit einer erheblichen Verbesserung der zu Beginn für das Kind vorgefundenen „Risikosituationen“ und in 23 % konnte sogar eine Problemlösung festgestellt werden. Weitere detaillierte Daten sollen vorgestellt werden. Die Daten belegen die verlässliche und erfolgreiche Etablierung des Systems der aufsuchenden Betreuung durch Fachkräfte Frühe Hilfen.

DGSPJ EPO 119

Warum benötigen FASD-Kids einen besonderen Schutz?

Heike Hoff-Emden

SPZ Frühe Hilfe Leipzig, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Kinder und Jugendliche mit FASD zeigen häufig aufgrund der Störung der Exekutivfunktionen in Kombination mit frühkindlicher Traumatisierung impulsungesteuertes provokantes Verhalten.

Zusätzlich stellen Schlafstörung und das schwierige Essverhalten eine besondere Herausforderung an das kindliche Umfeld dar.

Nach Besuchskontakten mit den leiblichen Eltern sind erhebliche Verhaltensstörungen beobachtbar.

Methode: Es wurden 3 Fachtageungen zum Thema FASD mit dem Fokus Störung der Exekutivfunktionen, deren Auswirkungen auf die Teilhabe durchgeführt und Notwendigkeit eines spezifischen Kinderschutzes durchgeführt.

An alle Teilnehmer wurde ein selbstentwickelter Fragebogen mit den Schwerpunkten:

Beruflicher Hintergrund, Wissen/Wissenszuwachs zu FASD, Notwendigkeit eines besonderen Kinderschutzes, Unterstützung bei der Arbeit mit FASD Betroffenen und Sorgen bzgl. Retraumatisierung ausgegeben zur Abgabe nach erfolgter Fortbildung.

Ergebnisse: Insgesamt 185 Fragebögen waren rückläufig, die Haupterkennntnis war:

Notwendigkeit des besonderen Kinderschutz wegen:

- Verhaltensauffälligkeiten: 72 %
- Gefahr der Retraumatisierung: 84 %
- Störung des Sozialverhaltens: 77 %
- Begleitung Besuchskontakt mit leiblichen Eltern notwendig: 93,5 %
- Unterstützung als Prävention durch Ämter notwendig: 99 %

Der Wissenserwerb nach Fortbildung wird positiv eingeschätzt.

Die institutionelle Unterstützung und Anzahl der Akteure wird als defizitär eingeschätzt.

Zusammenfassung:

- Wissen zu FASD ist der beste Kinderschutz (Netzwerk, Aufklärung zu Auswirkungen FASD), Verhaltensauffälligkeiten stellen ein hohes Risiko dar

- Gefahr Retraumatisierung wird hoch eingeschätzt, besondere Aufmerksamkeit bezüglich der Gestaltung der Kontakte zu den leiblichen Eltern sind notwendig
- Umfangreiche Unterstützung durch das Jugendamt und andere Institutionen/Netzwerkstrukturen/Entlastung sind notwendig
- Wichtig: Austausch der Pflegeeltern untereinander und das Coaching von Fachkräften, damit das provokante Verhalten der FASD Kids nicht zu einer sekundären Viktimisierung führt

Literatur

1. Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg. 2017). Die Fetale Alkoholspektrum-Störung: Die wichtigsten Fragen der sozialrechtlichen Praxis. Berlin: Schleuse01 Werbeagentur GmbH. (Schindler, G., Hoff-Emden, H.)

Versorgungsforschung für Kinder und Jugendliche

DGSPJ EPO 120

Die Auseinandersetzung mit dem theoretischen Konstrukt Partizipation im Rahmen der Entwicklung eines Partizipationsmessinstrumentes für Jugendliche – Die Sicht von ExpertInnen, Eltern und Jugendlichen

Carina Völm¹; Laura Hoffmann¹; Anna-Lena Neurath¹; Olaf Martin²; Tim Bärwalde²; Astrid Fink²; Matthias Richter²; Britta Gebhard¹

¹FH Südwestfalen, Wissenschaftliches Zentrum für Frühpädagogik, Soest, Deutschland; ²Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Medizinische Soziologie, Halle (Saale), Deutschland

Hintergrund: In der ICF und im Bundesteilhabegesetz nimmt Partizipation eine zentrale Stellung ein. Es wird empfohlen, Partizipation als bedeutsames Ziel von Rehabilitations- und Fördermaßnahmen zu setzen. [1] Bisher stehen für Jugendliche in Deutschland keine verlässlichen Messinstrumente für eine Selbstbeurteilung ihrer Partizipation zur Verfügung. [2] Im Gesamtprojekt wird daher ein Instrument für Wissenschaft und Praxis entwickelt um die Partizipation von Jugendlichen zu erheben und zu evaluieren.

Das theoretische Konstrukt von Partizipation ist im deutschsprachigen Diskurs über die knappe Nennung in der ICF hinaus noch nicht ausreichend definiert und bedarf einer Fortschreibung durch unterschiedliche Perspektiven.

Fragestellung: Mit welchen Aspekten ergänzen die Perspektiven von Jugendlichen mit und ohne körperlich-motorischen Beeinträchtigungen und/oder chronischen Erkrankungen, von Eltern und von ExpertInnen die Fortschreibung des theoretischen Konstrukts der Partizipation?

Methoden: Das Gesamtprojekt ist als 4-phasige Mixed-Methods-Studie aufgebaut.

In der ersten Phase, deren Ergebnisse in diesem Beitrag vorgestellt werden, wurden semistrukturierte Interviews mit Jugendlichen mit und ohne Beeinträchtigungen und Fokusgruppen mit ExpertInnen und Eltern durchgeführt. Die Auswertung erfolgte nach der Grounded Theory bei den Jugendlichen bzw. induktiv/deduktiv auf inhaltsanalytischer Grundlage bei ExpertInnen und Eltern.

Ergebnisse: Ergebnisse der Fokusgruppendifkussionen der ExpertInnen zeigen, dass Partizipation verschiedene Komponenten umfasst, die im derzeitigen deutschsprachigen Diskurs noch zu wenig Berücksichtigung finden. So z. B. steht das Gefühl des Einbezogen-seins, d. h. die subjektiven Empfindungen der Betroffenen in der jeweiligen Lebenssituation im Vordergrund. Aus Perspektive der Jugendlichen beinhaltet der Begriff der Partizipation, dass die Möglichkeit besteht nach ihren individuellen Vorstellungen Aktivitäten (oder Tätigkeiten) mit ihrer Peergroup, den Geschwistern oder Eltern zu vollziehen. Das kann sowohl eine aktive als auch eine passive Rolle innerhalb der Interaktion sein.

Eltern stellen diesem subjektiven Empfinden und den individuellen Partizipationsbedürfnissen normative Erwartungen gegenüber. Sie sehen Partizipation an bestimmten, auch nicht frei gewählten Lebenssituationen, als essentiell für die weitere Entwicklung der Jugendlichen.

Diskussion: Eine umfassende Präzisierung des Partizipationsbegriffs im deutschsprachigen Raum gelingt nur durch die Einbeziehung unterschiedlicher Perspektiven.

Übereinstimmend mit dem internationalen Diskurs sollte sowohl in die Begriffspräzisierung als auch in das Messinstrument die subjektive Perspektive, abhängig von individuellen und kontextbezogenen Faktoren, einbezogen werden. Neben dieser Perspektive bedarf es zudem einer Berücksichtigung normativer, auf aktuell anstehende Entwicklungsphasen und Lebenssituationen bezogener Aspekte.

Literatur

1. Seidel A. (2015)
2. Gebhard B, Fink A. (2015)

DGSPJ EPO 121

Partizipative Entscheidungsfindung in der Sozialpädiatrie und ihr Zusammenhang mit der Behandlungszufriedenheit: Ergebnisse der PART-CHILD-Studie

Michael Eichinger; Tatiana Görig; Sabine Georg; Freia De Bock

Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin, Mannheim, Deutschland

Hintergrund: Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) kann die Qualität der Versorgung von Kindern mit chronischen Erkrankungen und Behinderungen und ihren Eltern steigern. Bisher ist jedoch unklar, inwieweit Fachkräfte an Sozialpädiatrischen Zentren (SPZ) überhaupt partizipativ mit Kindern und Eltern Entscheidungen treffen, welche Faktoren mit der PEF assoziiert sind und damit potenzielle Ansatzpunkte für neue Versorgungsmaßnahmen darstellen, und ob die PEF mit der Behandlungszufriedenheit zusammenhängt.

Fragestellung: Ziel der Studie war es daher, (1) den Grad an PEF mit Kindern mit chronischen Erkrankungen und Behinderungen sowie ihren Eltern zu quantifizieren, (2) Korrelate der PEF zu identifizieren und (2) Zusammenhänge zwischen der PEF und der Behandlungszufriedenheit zu untersuchen.

Methoden: Die Studie basiert auf den Baselinedaten der cluster-randomisierten PART-CHILD Studie, die aktuell an 15 SPZ durchgeführt wird. Alle Eltern und Kinder ≥ 7 Jahre wurden direkt nach ihrem Termin am SPZ zur Fragebogenstudie eingeladen. Die PEF und die Behandlungszufriedenheit wurden mit den Kinder- und den Elternversionen von collaboRATE-pediatric (binäres Outcome, 1 = optimales Niveau an PEF) bzw. der Kurzskaala des CHC-SUN (Spanne: 6–30; hohe Werte = hohe Zufriedenheit) erfasst. Als Kovariablen wurden Alter und Geschlecht des Kindes, Art der Beeinträchtigung und Disziplin der betreuenden Fachkraft (z. B. Arzt, Psychologe, Physiotherapeut) erhoben. Multivariable Zusammenhänge wurden mittels generalisierter linearer gemischter Modelle untersucht.

Ergebnisse: Es wurden 242 Kinder und 844 Eltern in die Analysen eingeschlossen. Insgesamt gaben 38 % der Kinder und 58 % der Eltern ein optimales Niveau an PEF an. Mädchen und deren Eltern berichteten häufiger von einem optimalen Niveau an PEF als Jungen und deren Eltern (Mädchen: OR 1,5, 95 % KI [1,1–2,3], $p=0,03$; Eltern von Mädchen: OR 1,3 [1,0–1,7], $p=0,05$). Es zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen PEF und dem Alter der Kinder, der Art der Beeinträchtigung und der Disziplin der betreuenden Fachkraft. Sowohl für Kinder als auch für Eltern bestand ein starker positiver Zusammenhang zwischen PEF und Behandlungszufriedenheit (Kinder: 3,5 [2,5–4,5]; Eltern: 4,0 [3,5–4,5]; jeweils $p < 0,001$).

Diskussion: Eltern gaben wesentlich häufiger ein optimales Niveau an PEF an als ihre Kinder, wobei insbesondere Mädchen und deren Eltern häufiger von optimaler PEF berichteten. PEF und Behandlungszufriedenheit korrelierten für Eltern und Kinder stark. Inwieweit PEF kausale Effekte auf die Behandlungszufriedenheit hat, wird im Rahmen der aktuell laufenden PART-CHILD Studie näher untersucht. Zukünftige Studien sollten untersuchen, wie die PEF mit Kindern gestärkt werden kann. Zudem sollte analysiert werden, inwiefern Geschlechtsunterschiede konsistent nachweisbar sind und wie diese erklärt und dann in der Praxis durch angemessene Maßnahmen ausgeglichen werden können.

DGSPJ EPO 122

Ergebnisse der 2- und 5-Jahres-Untersuchung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g an einem Perinatalzentrum Level 1

Carsten Wurst¹; Alexandra Jäger²; Franziska Wiedemann²; Josepha Schmitt²; Sylvia Reichel²

¹SRH Zentralklinikum Suhl, Sozialpädiatrisches Zentrum, Suhl, Deutschland;

²SRH Zentralklinikum Suhl, SPZ, Suhl, Deutschland

Zielsetzung: Sind die Ergebnisse der 2-Jahres-Nachuntersuchung prognostisch aussagekräftig für die Langzeitprognose von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g?

Materialien und Methoden: 175 Frühgeborene der Geburtsjahrgänge 2006 bis 2014 mit einem GG < 1500 g wurden mit korrigiertem 2. Lebensjahr (24 ± 1 Monate) zur Nachuntersuchung im SPZ am SRH Zentralklinikum Suhl schriftlich einbestellt. Die standardisierte Untersuchung erfolgte mittels BSID-II. Zusätzlich wurde ab dem Geburtsjahrgang 2010 eine 5-Jahres-Nachuntersuchung mittels K-ABC II durchgeführt.

Der Untersuchungszeitraum für beide Nachuntersuchungen lag zwischen dem 01.03.2008 und 09.12.2019.

Ergebnisse: 119 von 175 Kindern (68 %) erschienen zur BSID II-Nachuntersuchung. Davon waren 69 Mädchen (58 %) und 50 Jungen (42 %). Das Gestationsalter (GA) der untersuchten Kinder lag im Mittel bei $29,5 \pm 2,3$ SSW. Das Geburtsgewicht (GG) betrug im Mittel 1142 ± 300 g. Die Untersuchungen ergaben einen mittleren MDI von 95 ± 23 und einen mittleren PDI von 90 ± 22 . Einen signifikanten Unterschied gab es zwischen den Geschlechtern. Mädchen zeigten sich sowohl im MDI als auch im PDI signifikant besser entwickelt als Jungen. Signifikant schlechter waren MDI und PDI bei einem GG unter 750 g sowie bei Geburt vor der 28. SSW.

57 dieser Kinder konnten zusätzlich mit 5 Jahren mittels K-ABC II nachuntersucht werden. Hier ergab sich ein mittlerer FKI von 92 ± 15 .

Bei 40 Kindern (70 %) zeigte sich das Entwicklungsprofil identisch zum Ergebnis der 2-Jahresnachuntersuchung. Bei 13 (23 %) war das Ergebnis mit 5 Jahren schlechter. Von diesen wechselten 5 Kinder (38,5 %) vom überdurchschnittlichen Bereich in den Normbereich und 8 Kinder (61,5 %) vom Normbereich in den leicht unterdurchschnittlichen Bereich. Das sind 14 % aller mit 5 Jahren nachuntersuchter Kinder. 4 Kinder verbesserten sich, wobei 2 Kinder vom leicht unterdurchschnittlichen Bereich in den Normbereich wechselten.

Zusammenfassung: Im Vergleich zu unserer Voruntersuchung aus dem Jahr 2017 können wir die Ergebnisse mit einer größeren Stichprobe bestätigen. 70 % der mit 2- und 5 Jahren nachuntersuchten Kinder blieben in ihrem jeweiligen Entwicklungsniveau. 14 % verschlechterten sich vom Normbereich in den unterdurchschnittlichen Bereich. Zusätzlich zeigte sich die Gruppe der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 750 g als Risikogruppe in der kognitiven und motorischen Entwicklung. Die Nachuntersuchung ehemaliger Frühgeborener mit einem GG < 1500 g mit korrigiertem 2. Lebensjahr zeigt überwiegend eine aussagekräftige Prognose für die weitere kindliche Entwicklung bis zum 5. Lebensjahr. In Hinblick auf schulrelevante Fähigkeiten ist allerdings eine Nachuntersuchung mit 5. Lebensjahr standardisiert zu fordern.

DGSPJ EPO 123

Ergebnisse der 2-Jahres-Untersuchung ehemaliger Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht < 1500 g mittels BSID III

Carsten Wurst¹; Alexandra Jäger²; Franziska Wiedemann²; Josepha Schmitt²

¹SRH Zentralklinikum Suhl, Sozialpädiatrisches Zentrum, Suhl, Deutschland;

²SRH Zentralklinikum Suhl, SPZ, Suhl, Deutschland

Zielsetzung: Wie sehen die Ergebnisse der 2-Jahres-Nachuntersuchung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g mittels BSID-III in unserem Perinatalzentrum aus? Zeigen Geschlecht, Gestationsalter und Geburtsgewicht einen deutlichen Einfluss auf die weitere Entwicklung? Wie fällt der Vergleich mit der Kohorte der Geburtsjahrgänge 2006–2014 aus?

Methodik: 74 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 g wurden mit korrigiertem 2. Lebensjahr (24 ± 1 Monate) zur Nachuntersuchung am SPZ am SRH Zentralklinikum Suhl schriftlich einbestellt. Die standardisierte Untersuchung erfolgte mittels BSID-III. Der Untersuchungszeitraum lag zwischen dem 30.03.2017 und dem 11.12.2019.

Ergebnis: 59 von 74 Kindern (79,7 %) erschienen zur 2-Jahres-Nachuntersuchung mit den BSID-III. Es waren 54 Datensätze verwertbar. Davon waren 33 Mädchen (61 %) und 21 Jungen (39 %). Das Gestationsalter der untersuchten Kinder lag im Mittel bei $29,4 \pm 2,6$ SSW. Das Geburtsgewicht betrug im Mittel $1074 \text{ g} \pm 299 \text{ g}$. Die Untersuchungen ergaben im

Mittel folgende Ergebnisse: Kognition 100 ± 22 , Sprache 91 ± 20 , Motorik 96 ± 16 . Es gab keine signifikanten Unterschiede in Kognition, Sprache und Motorik bezüglich Geschlecht, Gestationsalter und Geburtsgewicht. **Zusammenfassung:** Die Nachuntersuchung der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g aus unserem Perinatalzentrum mit 2 Jahren mittels BSID-III zeigte keine signifikanten Unterschiede in Kognition, Sprache und Motorik bezüglich Geschlecht, Gestationsalter und Geburtsgewicht. Damit zeigt sich in dieser Gruppe bei extrem unreifen Frühgeborenen (< 750 g, < 28 . SSW) ein gleiches Outcome wie bei älteren und schwereren Frühgeborenen. Dies ist ein erheblicher Unterschied zu unserer Kohorte der Geburtsjahrgänge 2006–2014. Mögliche Gründe hierfür könnten sein: unterschiedliche Teststruktur, medizinischer Fortschritt im Bereich der Neonatologie in den vergangenen 15 Jahren, intensivere Nachbetreuung incl. therapeutischer Maßnahmen bei sehr unreifen Frühgeborenen, deutlich besseres Outcome der extrem unreifen Frühgeborenen.

DGSPJ EPO 124

Kinderfreundliches Erklärvideo zur Angstreduktion und Verbesserung der Patientenzufriedenheit bei Kindern und Eltern

Valentina Härter¹; Claus Barkmann²; Christian Wiessner³; Jérôme Krückeberg⁴; Konrad Reinshagen⁴; Julian Trah⁴

¹Hamburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, -psychotherapie und -psychosomatik, Hamburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Hamburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die Reduktion präoperativer Angst bei Kindern und Jugendlichen vor einem elektiven operativen Eingriff stellt eine wichtige klinische Fragestellung in der perioperativen Versorgung dar. Dabei spielt die adäquate, altersgerechte Patientenaufklärung über Abläufe des stationären Aufenthaltes eine wichtige Rolle, um mögliche Sorgen und Ängste zu reduzieren.

Das Medium Video ist bei Kindern und Jugendlichen heutzutage beliebt und bietet die Möglichkeit einer leicht verständlichen und anschaulichen Darbietung von Informationen.

Fragestellung: Ziel der Studie ist es, die Effekte eines kurzen, kinderfreundlich animierten Erklärvideos zur Angstminderung kurz vor einer Operation bei minderjährigen Patient*innen zwischen 9 und 17 Jahren zu überprüfen.

Material und Methoden: Die Studie wurde als prospektive Interventionsstudie mit drei Messzeitpunkten im Rahmen eines randomisiert-kontrollierten Studiendesigns mit 93 Studienteilnehmer*innen und deren Angehörigen, sowie einer Mitarbeiterin des Pflegepersonals durchgeführt. Die Studienteilnehmer*innen wurden zufällig in eine Interventions- oder Kontrollgruppe eingeteilt. In der Interventionsgruppe wurde den Patient*innen neben der Informationsweitergabe durch das Pflegepersonal zum stationären Aufenthalt ein kinderfreundlich animiertes Erklärvideo gezeigt, das ihnen und ihren Eltern/Sorgeberechtigten die Abläufe eines stationären Aufenthalts erklärte. In der Kontrollgruppe fand ausschließlich die Ausgabe der Informationen zum Ablauf des stationären Aufenthalts über das Gespräch mit dem Pflegepersonal statt. Die Erfassung der primären Zielgröße erfolgte anhand des Inventars State-Trait-Operations-Angst (STOA) (Krohne, Schmukle et al. 2005).

Ergebnisse: Obwohl keine Angstreduktion in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden konnte, konnten signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmer*innen in der Interventionsgruppe (Videoaufklärung) im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen werden. Zudem konnte eine signifikante Angstreduktion in der Beurteilung der Eltern festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Männliche Probanden der Interventionsgruppe erfahren eine deutliche Angstreduktion gegenüber weiblichen Probanden der Interventionsgruppe (2,857 vs. 1,125 Punkte) im STOA-Fragebogen. Dies weist daraufhin, dass Jungen im Gegensatz zu Mädchen mehr von einem Erklärvideo vor einem operativen Eingriff profitieren.

Literatur

1. Krohne HW, Schmukle SC, de Bruin J. [The Inventory „State-Trait Operation Anxiety“ (STOA): construction and empirical findings]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2005;55(3–4):209–20.

DGSPJ EPO 125

Prevalence of chronic drug use in pediatrics: Comprehensive overview based on German claims data

Oliver Scholle¹; Antje Neubert²; Oliver Riedel¹; Irmgard Toni²; Ulrike Haug¹

¹Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie–BIPS, Klinische Epidemiologie, Bremen, Germany; ²Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Erlangen, Germany

Background: The frequency and type of drug prescriptions in children and adolescents require careful monitoring given the uncertainties and risks associated with pediatric drug use. Existing studies in this field using large health care databases, however, focused on any drug use (i. e., at least one prescription of a certain drug) while recurrent drug use may even be more relevant for monitoring.

Objective: To provide a comprehensive overview of frequencies and types of recurrent drug prescriptions in children and adolescents in Germany in 2016.

Methods: We used the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD)—a claims database covering ~17 % of the German population. We identified children and adolescents aged 0–17 years with continuous insurance coverage in 2016 and assessed the prevalence of recurrent prescriptions (≥ 3 prescriptions of the same drug/therapeutic subgroup in 2016) based on ATC codes. We stratified the analyses by age and sex.

Results: Among 2.5 million children and adolescents included overall, the prevalence of recurrent drug prescriptions was 102 per 1000 in girls and 87 per 1000 in boys. For comparison, the prevalence of any drug prescriptions was more than five times higher. Among girls, the prevalence of recurrent drug prescriptions ranged between 43 (< 2 years) and 207 per 1000 (13–17 years). In 2–12-year-old girls, systemic antibiotics (ATC subgroup J01) had the highest prevalence of recurrent use (2–5 years: 66 per 1000; 6–12 years: 31 per 1000). In girls aged 13–17 years, sex hormones (ATC subgroup G03) had the highest prevalence of recurrent use (146 per 1000). Furthermore, unlike other age and sex groups, this subgroup showed a prevalence above 10 per 1000 for levothyroxine. Among boys, the prevalence of recurrent drug prescriptions ranged between 61 (< 2 years) and 98 per 1000 (13–17 years). In 2–5-year-old boys, systemic antibiotics had the highest prevalence of recurrent use (73 per 1000). In older boys (6–17 years), psychoanaleptics (ATC subgroup N06) showed a higher prevalence than antibiotics. Methylphenidate was the most frequently prescribed recurrent drug among boys aged six years and older (6–12 years: 23 per 1000; 13–17 years: 26 per 1000).

Conclusions: This description of recurrent drug prescriptions provides important insights on chronic drug exposure in children and adolescents and highlights marked differences between age and sex groups. The high prevalence of three or more antibiotic prescriptions in preschoolers and of levothyroxine in girls aged 13–17 years are striking and require further consideration.

Prävention

DGSPJ EPO 126

Kurzintervention bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit problematischer Internetnutzung: Ergebnisse der randomisiert kontrollierten iPIN-Studie

Hannah Hoffmann; Dominique Brandt; Anja Bischof; Gallus Bischof; Anika Trachte; Tjorven Stamer; Bettina Besser; Hans-Jürgen Rumpf
Universität zu Lübeck, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Lübeck, Deutschland

Hintergrund und Ziele: Insbesondere Jugendliche und junge Erwachsene stellen eine vulnerable Gruppe hinsichtlich der Entwicklung eines problematischen Internetnutzungsverhaltens dar, das zur Vernachlässigung wichtiger Lebensbereiche wie Schule und Familie, dem Absinken des psychosozialen Funktionsniveaus, sozialem Rückzug und einem klinisch relevanten Leidensdruck führen kann. Das Ziel der iPIN-Studie war es, die Machbarkeit und Wirksamkeit einer telefonbasierten Kurzintervention bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit problematischer Internetnutzung in einem randomisiert-kontrollierten Studiendesign zu überprüfen.

Methoden: Mithilfe der Compulsive Internet Use Scale (CIUS) wurden Berufsschüler in Schleswig-Holstein und Hamburg (Alter $M = 20,6$ Jahre; $SD = 4,68$; 48,1 % weiblich) proaktiv hinsichtlich eines problematischen Internetnutzungsverhaltens gescreent. Probanden, die den Cut-off-Wert von mindestens 21 Punkten erreichten, wurden in einem vertiefenden Telefoninterview mit standardisierten Fragebögen zum Internetverhalten und psychischer Komorbidität befragt. Diejenigen, die mindestens zwei DSM-5-Kriterien für Internetabhängigkeit erfüllten, wurden randomisiert der Interventions- bzw. Kontrollgruppe zugeteilt. Die Intervention basierte inhaltlich auf Elementen der Motivierenden Gesprächsführung und kognitiver Verhaltenstherapie und umfasste bis zu 3 Telefonberatungen. Die Kontrollgruppe erhielt Informationsmaterialien. Zur Qualitätssicherung wurde die Intervention von Psychologen unter engmaschiger Super- und Intervention durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 8606 Schüler gescreent. Bei 938 Screening-positiven Schülern wurde ein vertiefendes Diagnostik-Interview durchgeführt. Hierbei erfüllten 507 Probanden die Einschlusskriterien der Studie, wovon 243 Schüler der Interventions- und 261 Schüler der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Ein telefonisches Follow-up-Assessment erfolgte nach 6 ($n = 312$) und 12 ($n = 289$) Monaten. In diesem Vortrag werden Stichprobenmerkmale sowie Daten zur Machbarkeit und Wirksamkeit der Intervention vorgestellt.

Schlussfolgerungen: Kurzinterventionen bei problematischer Internetnutzung stellen einen vielversprechenden Präventions- und Interventionsansatz bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen dar. Die telefonische Erreichbarkeit der Probanden erwies sich jedoch als Herausforderung. In zukünftigen Studien sollten alternative Möglichkeiten der Kontaktaufnahme in Betracht gezogen werden.

DGSPJ-FV 10

Medienkonsum im Grund- und Vorschulalter in der Region Hannover: Assoziationen mit Sprach- und Verhaltensdefiziten

Anja Wattjes; Susanne Bantel; Andrea Wunsch
Region Hannover, Team Sozialpädiatrie und Jugendmedizin, Hannover, Deutschland

Einleitung: Aus dem kindlichen Alltag sind digitale Medien nicht mehr wegzudenken. Studien haben mittlerweile gezeigt, dass eine hohe Nutzungsdauer elektronischer Medien im Vorschulalter häufiger mit Konzentrations- und Sprachentwicklungsstörungen einhergeht. Im Rahmen der Schuleingangs- sowie 4. Klassenuntersuchungen der Region Hannover wurden mithilfe eines Fragebogens der Medienkonsum im Vorschul- und Grundschulalter untersucht.

Methodik: Die Schuleingangsdaten des Jahrgangs 2019/20 ($n = 10.925$) der Region Hannover sowie Daten der 4. Klassenuntersuchung 2019 ($n = 276$)

einzelner Grundschulen wurden ausgewertet. Anhand von Elternfragebögen wurde u. a. die Medienkonsumdauer des Kindes abgefragt. Die Sprachkompetenz des Kindes wurde im Rahmen der Schuleingangsuntersuchung mittels der Methodik des sozialpädiatrischen Entwicklungsscreenings (SOPESS) erhoben und das Verhalten mit dem Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ). Neben einer deskriptiven Analyse wurden multivariable logistische Regressionsanalysen adjustiert nach allen einbezogenen Faktoren berechnet.

Ergebnisse: Die multivariable Analyse zu den Schuleingangsdaten verdeutlicht eine signifikante Assoziation zwischen hohem Medienkonsum und mangelnder Sprachkompetenz ($OR = 2,1$; 95 %-KI 1,6–2,8) als auch Verhaltensauffälligkeiten ($OR = 1,4$; 95 %-KI 1,2–1,8). Ein geringer elterlicher Bildungsgrad ist am stärksten mit Sprachdefiziten und Verhaltensauffälligkeiten assoziiert. Auch die Stratifizierung nach Bildungsgrad und Herkunftsland der Eltern zeigt bei geringem Bildungsgrad und einer nicht-deutschen Herkunft der Eltern eine hohe tägliche Medienkonsumdauer des Kindes. Die Auswertungen der 4.-Klasseuntersuchung zeigen, dass der tägliche Medienkonsum zwischen der Einschulung und der 4. Klasse deutlich zunimmt. Es wurden daraufhin Maßnahmen ergriffen, um verständliche und einheitliche Information zum kindlichen Medienkonsum als einen festen Bestandteil von Elterngesprächen in unterschiedlichen Settings (z. B. Schuleingangsuntersuchung, Elterngespräche) zu implementieren.

Diskussion: Trotz der eingeschränkten kausalen Aussagefähigkeit aufgrund des Querschnittsdesigns weisen die Daten auf einen höheren Informationsbedarf bei benachteiligten Familien hinsichtlich einer kompetenten und altersgerechten Nutzung von Medien im Kindesalter. Um möglichst viele dieser Familien zu erreichen, erscheint es wichtig, den Eltern Zugang zu einheitlichen Informationen über Medienkonsum bei Kindern an verschiedenen Stellen zu ermöglichen. Um weitere Aussagen zu den Auswirkungen eines intensiven Medienkonsums machen zu können, wäre eine weitere longitudinale Studie mit Verknüpfung der Schuleingangsdaten mit den 4. Klassendaten der nächste Schritt.

Epidemiologie/Public Health

DGSPJ EPO 127

Trends der Analgetikaaanwendung bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Ergebnisse der KiGGS-Studie

Christina Poethko-Müller¹; Hannelore Neuhauser²; Roma Thamm²; Giselle Sarganas²

¹Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Berlin, Deutschland; ²Robert Koch-Institut, Abt. 2 Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Berlin, Deutschland

Eine adäquate Schmerztherapie erfordert einen sorgfältigen Umgang mit Analgetika. Paracetamol und Ibuprofen sind die am häufigsten gegen Fieber und Schmerzen eingesetzten Substanzen im Kindesalter. Beide Substanzen können unerwünschte Wirkungen haben und bei Dauergebrauch zum Analgetika-induzierten Kopfschmerzsyndrom führen. Ziel der Analysen ist die nach Substanzgruppe, Indikation und ärztlicher Verordnung differenzierte Beschreibung der Entwicklung des Analgetika-Gebrauchs von Kindern und Jugendlichen in Deutschland.

Aus KiGGS Welle 2 (2014–2017) liegen mittels standardisiertem Interview erhobene Daten zur aktuellen (d. h. in den letzten 7 Tagen) Anwendung von Analgetika und Antiphlogistika (ATC-Klassen N02 und M01, im Folgenden als „Analgetika“ bezeichnet) von 3462 Drei- bis 17-Jährigen vor und werden mit Daten von $n = 14.870$ Teilnehmenden der KiGGS-Basiserhebung verglichen. Für jedes Präparat wurde a) die Anwendungsindikation erfragt und den Kategorien Kopfschmerzen, andere Schmerzen, Fieber/Infekt oder Sonstiges zugeordnet und b) erfragt, ob eine ärztliche Verschreibung erfolgte.

Die Anwendungsprävalenz von Analgetika ist bei Mädchen und Jungen signifikant von 7,1 % (95 %-KI 6,6–7,6) auf 9,4 % (8,0–10,9) gestiegen. In dieser Gruppe ist der Anteil Ibuprofen-haltiger Präparate von 18,8 % (15,9–22,1) auf 76,4 % (69,4–82,2) gestiegen, der von Paracetamol-haltigen von 50,0 % auf 20,7 % gefallen. Der Anteil des ASS-Gebrauchs ist von 21,2 % auf 3,4 % zurückgegangen. Auch die Anwendung anderer Analgetika ist von 14,0 % auf 6,6 % signifikant zurückgegangen. Der Anteil von Anwendungen von mehr als einer Substanz innerhalb von 7 Tagen ist im Vergleich zur KiGGS-Basiserhebung angestiegen (von 3,9 % auf 7,2 %).

Die Zunahme der Analgetikaaanwendung ist auf einen gestiegenen Anteil von Kindern zurückzuführen, die diese wegen Fieber/Infekten und wegen anderer Schmerzen als Kopfschmerzen anwenden. Der Anteil der Analgetikaaanwendung ohne ärztliche Verordnung ist signifikant gestiegen und liegt mit 74,2 % (67,8–79,7) um 10 Prozentpunkte höher als in der KiGGS-Basiserhebung. Während eine ärztliche Verordnung bei Fieber und Infekten wie 10 Jahre zuvor bei jedem 2. Kind erfolgte, ist der Anteil der Selbstmedikation bei Schmerzen signifikant gestiegen und liegt über 80 %. Analgetikaaanwendungen wegen Schmerzen haben in den letzten 10 Jahren zugenommen. Grund kann der auch in Deutschland beobachtete Anstieg der Prävalenz wiederholter Kopf-, Bauch- und Rückenschmerzen bei Kindern sein. Möglicherweise hat auch die Ablösung von Paracetamol durch Ibuprofen-haltige Präparate beigetragen, da diese in einer als anwendungsfreundlicher wahrgenommenen Darreichungsform (Saft) erhältlich sind und diese die Anwendungsschwelle gesenkt haben könnte. Der häufig ohne ärztliche Verordnung erfolgende Analgetikagebrauch bei Kindern und Jugendlichen sollte in der kinderärztlichen Praxis und in der pharmakoepidemiologischen Forschung Anlass zu erhöhter Aufmerksamkeit für dieses Thema sein.

DGSPJ EPO 128

Hoher Straßenanteil in der Wohnumgebung hängt mit aktivem und passivem Freizeitverhalten, Übergewicht/Adipositas und emotionalen Problemen von Kindern und Jugendlichen zusammen

Tanja Poulain¹; Carolin Sobek¹; Juliane Ludwig¹; Ulrike Igel²; Gesine Grande³; Wieland Kiess¹; Antje Körner¹; Mandy Vogel¹

¹Universität Leipzig, Kinder- und Jugendmedizin, LIFE Child, Leipzig, Deutschland; ²Hochschule für Technik, Wirtschaft und Kultur Leipzig, Soziales und Gesundheit, Leipzig, Deutschland; ³Hochschule für Technik, Wirtschaft und Kultur Leipzig, Gesundheit und Soziales, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Immer mehr Studien beschäftigen sich mit Zusammenhängen zwischen Eigenschaften der Wohnumgebung und Gesundheit von Kindern und Jugendlichen. Dabei konnte das Potenzial von Grünflächen bezüglich körperlicher Aktivität und Wohlbefinden bereits mehrfach aufgezeigt werden. Es gibt jedoch kaum Studien, die den Anteil von Straßen in der Wohnumgebung als wichtigen Parameter der Wohnumgebung oder den Mediengebrauch als Hinweis auf ein eher passives Freizeitverhalten näher untersuchen.

Fragestellung: Hängen der Anteil von Straßen und der Anteil von Grünflächen in der Wohnumgebung von Kindern und Jugendlichen mit der Häufigkeit von aktivem (Bewegung im Freien) und passivem (Mediengebrauch) Freizeitverhalten, Übergewicht/Adipositas und emotionalen Problemen zusammen?

Material und Methoden: Alle Daten wurden im Rahmen der in Leipzig durchgeführten LIFE Child-Studie erhoben. Eine Gruppe jüngerer (3- bis 10-jähriger, $N = 395$) und eine Gruppe älterer (10- bis 18-jähriger, $N = 405$) Kinder wurden einbezogen. Straßen- und Grünflächenanteile im Umkreis von 50, 100 und 250 Metern um die Wohnadresse wurden aufbauend auf Fernerkundungstechniken und objektbasierten Bildanalysen geschätzt. Bewegung im Freien, Mediengebrauch (über TV, Spielkonsole, Handy, Computer) sowie emotionale Probleme (Skala des Strengths and Difficulties Questionnaires) wurden mittels Fragebogen erfasst. Übergewicht/Adipositas wurde als ein BMI über der 90./97. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile (nach Kromeyer-Hauschild et al., 2001) definiert. Zusammenhänge wurden – unter Berücksichtigung der Kontrollvariablen Alter, Geschlecht und Sozialstatus – mittels linearer Regressionsmodelle evaluiert.

Ergebnisse: In der Gruppe der 3- bis 10-jährigen Kinder hing ein höherer Straßenanteil in der Wohnumgebung mit einem höheren Mediengebrauch und einer höheren Wahrscheinlichkeit von Übergewicht/Adipositas zusammen. In der Gruppe der 10- bis 18-jährigen ging ein höherer Straßenanteil mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von Übergewicht/Adipositas und mit weniger Bewegung im Freien einher. Außerdem hing in dieser Altersgruppe ein höherer Straßenanteil mit mehr emotionalen Problemen zusammen. Die Zusammenhänge waren am stärksten, wenn Straßen- bzw. Grünflächenanteile im Umkreis von 100 Metern um die Wohnadresse betrachtet wurden.

Schlussfolgerung: Die Beobachtungen lassen vermuten, dass sich der Aufbau der Wohnumgebung (und dabei vor allem der Straßenanteil) auf das Freizeitverhalten sowie auf BMI und emotionales Wohlbefinden auswirken kann, mit teilweise unterschiedlichen Effekten in Abhängigkeit vom Alter der Kinder. Dadurch unterstreichen die Ergebnisse die Wichtigkeit der Wohnumgebung für Verhalten, Gesundheit und Wohlbefinden im Kindes- und Jugendalter.

Diese Maßnahme wird mitfinanziert mit Steuermitteln auf Grundlage des von den Abgeordneten des Sächsischen Landtags beschlossenen Haushaltes.

DGSPJ EPO 129

Wieso nachhaltige Krankenhäuser eine Führungsrolle in der Klimakrise einnehmen

Edda Weimann

Fachklinik Gaissach, Gaissach, Deutschland

Einführung: Basierend auf internationalen wissenschaftlichen Erkenntnissen des Weltklimarates befinden wir uns in einer Klimakrise mit aktiven, irreversiblen Kipppunkten (u. a. Permafrost, Amazonaszerstörung) für einen bewohnbaren Planeten. Dabei ist das Gesundheitssystem weltweit der 5. größte Treibhausgasemitter, wobei die Krankenhäuser mit 13 % dazu beitragen. In Europa erzeugen das deutsche und schweizerische Gesundheitssystem die meisten Emissionen. Dieses widerspricht dem Hippokratischen Eid „Do no harm“, da der Klimawandel gravierende Auswirkungen auf die Volksgesundheit hat. Besonders Kinder und ältere Leute sind vom Klimawandel besonders betroffen. Ziel des internationalen Netzwerkes „Healthcare without harm“ (HCWH) ist es, die Emissionen des Gesundheitssystems zu senken und Klimaneutralität des Gesundheitssystems zu erreichen. Zudem sollen die Gesundheitssysteme besser auf die gesundheitlichen Folgen des Klimawandels vorbereitet werden. Bislang haben Strategien zur Reduzierung der Emissionen aus dem Krankenhaussektor wenig Aufmerksamkeit erfahren.

Bevor wir unser mit dem Leben zu vereinbarendes CO₂ Budget vollständig aufgebraucht haben, bleiben uns maximal 8 Jahre Zeit, einen wesentlichen Wandel mit deutlicher Reduzierung unseres CO₂ Ausstoßes und Klimaneutralität zu erreichen. Auswirkungen der Klimakrise sind für die Bevölkerung bereits jetzt deutlich spürbar: In 2003 hat die Hitzewelle 70.000 Tote in Europa herbeigeführt; eine Klimawandelfolge mit stark zunehmender Tendenz. Zudem werden häufiger schwerwiegende virale und bakterielle Infektionen als auch Epidemien und Pandemien auftreten, wie an der aktuellen Klima-Zoonose COVID-19 zu sehen ist. Den höchsten Anteil an den durch den Klimawandel bedingten Gesundheitsschäden hat allerdings die Luftverschmutzung. In 2012 sind in der EU etwa 403.000 Menschen vorzeitig an den Folgen der Luftverschmutzung gestorben. Personen aus Regionen hoher Luftverschmutzung scheinen anfälliger für einen vorzeitigen Tod durch eine COVID-19 Infektion zu sein, vermutlich durch eine Vorschädigung der Luftwege. Dies verdeutlicht, dass Klimaschutz auch Gesundheitsschutz ist.

Da die Klimakrise ein multifaktorielles Problem ist und vielfache Lösungsansätze hat, hat die HCWH folgende Aktionspfeiler gesetzt:

Nachhaltige Beschaffung, Pharmazeutische Produkte, erneuerbare Energien, Isolation von Gebäuden, Transport, Ernährung, Abfall, Wasser, Chemikalien und Leadership.

Im Rahmen des Vortrags stellen wir verschiedene Nachhaltigkeitsprojekte vor, die wir derzeit durchführen bzw. erfolgreich implementiert haben. Des Weiteren werden Beispiele aus anderen Ländern aufgezeigt.

Fazit: Für das Gesundheitssystem gibt es vielfache Möglichkeiten, CO₂ Emissionen zu senken und zu einem umweltverträglicheren Gesundheitssystem beizutragen. Dies führt neben verminderten Verbrauchskosten und einem besseren CO₂ Fußabdruck zu einer erhöhten Mitarbeiterzufriedenheit und einer größeren Identifikation mit dem Arbeitgeber.

Literatur

1. www.ipcc.org
2. Lenton TM, Rockström J, Gaffney O, Rahmstorf S, Richardson K, Steffen W, Schellnhuber JH. Climate tipping points – too risky to be against. *Nature* 575, 592–5, 2019
3. Nine climate tipping points are now „active“, warn scientists. [http](http://www.bbc.com/news/science-environment-55841111)

DGSPJ-FV 09

Symptome von Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit vor der Einschulung und Schulerfolg am Ende der ersten Klasse: Ergebnisse der prospektiven Kohortenstudie ikidS (ich komme in die Schule)

Christine Gräfi¹; Christiane Diefenbach²; Michael Huss³; Jochem König²; Jennifer Schlecht²; Michael S. Urschitz²

¹Universitätsmedizin Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Abteilung für Pädiatrische Epidemiologie, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Mainz, Deutschland;

²Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Abteilung für Pädiatrische Epidemiologie, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Mainz, Deutschland;

³Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Mainz, Deutschland

Zielsetzung: Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen von Eltern beobachteten Symptomen von Aufmerksamkeits-Defizit und Hyperaktivität (ADH) kurz vor der Einschulung und den schulischen Fähigkeiten am Ende der ersten Klasse unter Berücksichtigung des medizinischen Versorgungsbedarfs und weiterer potentieller Confounder.

Methoden: Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie im Raum Mainz-Bingen wurden Schulanfänger des Jahres 2015 bei der Schuleingangsuntersuchung (SEU) rekrutiert. Symptome von ADH wurden vor der Einschulung über die Hyperaktivitäts-Skala des Strengths and Difficulties Questionnaire (ADH-Skala des SDQ; fünf ADH-Items, Range der ADH-Skala 0 bis 10) erhoben, ein erhöhter medizinischer Versorgungsbedarf über den Children with Special Health Care Needs-Screener (CSHCN). Am Ende der ersten Klasse beurteilten die Klassenlehrkräfte die schulischen Fähigkeiten in vier Bereichen jeweils auf einer Skala von –2 (unterdurchschnittlich) bis +2 (überdurchschnittlich). Die Werte wurden zu einem Summenscore addiert (–8 bis +8). Zusammenhänge zwischen ADH und schulischen Fähigkeiten wurden in mehreren gemischten linearen Regressionsmodellen analysiert: unadjustiert (Modell 1), adjustiert für sozio-demographische Parameter (Modell 2) und zusätzlich adjustiert für den medizinischen Versorgungsbedarf (Modell 3). Außerdem wurden alle fünf ADH-Items einzeln (Modelle 4a–e) und eine reduzierte ADH-Skala, bestehend aus den beiden Items mit dem stärksten Zusammenhang (Range: 0–4, Modell 5), analysiert, jeweils adjustiert für sozio-demographische Parameter und den medizinischen Versorgungsbedarf.

Ergebnisse: Von 3683 Schulanfängern konnten 1190 Kinder (51 % Jungen, Altersdurchschnitt 7,3 Jahre) in die Analyse eingeschlossen werden. In Modell 1 führte jeder zusätzliche Punkt auf der ADH-Skala zu einer Verringerung der schulischen Fähigkeiten um 0,37 Punkte (95 %CI [–0,45; –0,29]; $p < 0,001$). Der Effekt pro Punkt auf der ADH-Skala sank auf –0,24 Punkte (95 %CI [–0,32; –0,16]; $p < 0,001$) nach Adjustieren für sozio-demographische Parameter (Modell 2) und auf –0,23 Punkte (95 %CI [–0,31; –0,15]; $p < 0,001$) nach zusätzlicher Berücksichtigung eines medizinischen Versorgungsbedarfs (Modell 3). Von den fünf ADH-Items zeigten „motorische Unruhe“ (–0,61; 95 %CI [0,87; –0,34]; $p < 0,001$) und die „Konzentrationspanne“ (–0,95; 95 %CI [–1,24; –0,66]; $p < 0,001$) die stärksten Effekte (Modell 4). Mit jedem zusätzlichen Punkt auf der reduzierten ADH-Skala verminderten sich die schulischen Fähigkeiten um 0,56 Punkte (95 %CI [–0,72; –0,39]; $p < 0,001$; Modell 5).

Schlussfolgerung: Kurz vor der Einschulung von Eltern beobachtete Symptome von ADH korrelieren negativ mit den schulischen Fähigkeiten am Ende der ersten Klasse. Um gefährdete Kinder frühzeitig erfassen, ggf. behandeln und fördern zu können, könnte die Aufnahme der SDQ-ADH-Skala (oder zumindest der beiden effektivsten Items „motorische Unruhe“ und „Konzentrationspanne“) in den Elternfragebogen der SEU erwogen werden.

Gesundheitsförderung und Versorgung in Kita, Kindergarten und Schule

DGSPJ-FV 11

Implementierung von Schulgesundheitspflege (SGP) mit dem Schwerpunkt chronische Krankheiten. Ergebnisse einer Machbarkeitsstudie

Jana Fischer

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Abteilung für Pädiatrische Epidemiologie, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Durch die Zunahme chronischer Erkrankungen im Kindesalter und einem Trend zur Ganztagsbeschulung steigt der Bedarf an medizinisch-pflegerischer Versorgung an Schulen. Konzepte für SGP fehlen bislang.

Zielsetzung: Entwicklung, Implementierung und Evaluation eines SGP-Konzeptes mit dem Fokus der Versorgung chronisch erkrankter Kinder auf der Basis von Case Management.

Methode: Von September 2018 bis Dezember 2019 wurde eine einarmige Machbarkeitsstudie durchgeführt und zwei Schulgesundheitsfachkräfte an zwei Grundschulen implementiert. Auf der Basis eines logischen Wirkmodells für komplexe Interventionen wurden die Machbarkeit, Akzeptanz, Nutzung und Implementierungsqualität quantitativ (z. B. Dokumentations der Versorgungen, Fragebögen für schulisches Personal und Eltern) und qualitativ (z. B. Fokusgruppen, leitfadengestützte Telefoninterviews) evaluiert.

Ergebnisse: Insgesamt besuchten 702 Schüler und Schülerinnen die beiden Schulen. Es kam zu 4914 Versorgungen. Die mittlere Anzahl der Versorgungen pro Tag stieg von (Schule 1/Schule 2) 5,5 auf 23,2 bzw. 4,5 auf 18 an. Die Reichweite der Versorgung betrug in einer Schule 80 %. 84,8 bzw. 61,1 % (Schule 1/Schule 2) des schulischen Personals gaben an, dass der persönliche wöchentliche Zeitaufwand für die Übernahme von fachfremden gesundheitsbezogenen Tätigkeiten deutlich oder etwas 9,1 bzw. 5,6 % abgenommen hat (Befragung des schulischen Personals; $N=51$). Die Zusammenarbeit mit der Schulgesundheitsfachkraft wurde von den Lehrkräften als sehr hilfreich, unkompliziert und zuverlässig empfunden (Fokusgruppe; $N=1$). Die Eltern gaben an, sich gut über den Einsatz der Schulgesundheitsfachkraft informiert zu fühlen. Lediglich 1,8 % waren nicht informiert gewesen. 85,8 % der Eltern berichteten, dass ihr Kind gute bis sehr gute Erfahrungen mit der Schulgesundheitsfachkraft gemacht hatte (anonyme Elternbefragung; $N=284$). Elf chronisch erkrankte Kinder wurden innerhalb des Case Managements versorgt. Es fand eine durchgängige Nutzung des Case Managements statt (Mittelwert Schule 1/Schule 2: 24,5 bzw. 9,64 Kontakte pro Monat). Die tägliche Präsenz, die kontinuierliche Erreichbarkeit und die stetigen Rückmeldungen wurden als förderliche Faktoren für die Akzeptanz identifiziert (Elterninterviews; $N=8$).

Schlussfolgerungen: Die Implementierung von SGP und Case Management für chronisch kranke Schüler und Schülerinnen durch eine Schulgesundheitsfachkraft ist machbar. Die Maßnahme stieß auf große Akzeptanz seitens des Schulpersonals, der Kinder und Eltern und führte zu intensiver Nutzung des Angebots. Es kam zu einer Entlastung und Steigerung des Sicherheitsgefühls bei allen Beteiligten. Die gewonnenen Erkenntnisse wurden für die Planungen einer nachfolgenden größeren Pilotstudie zur Abschätzung von gesundheitlichen und bildungsrelevanten Effekten auf Schülerebene genutzt.

Kinder- und Jugendrehabilitation

DGSPJ EPO 130

Benefits of dynamic joint orthoses for regression of joint contractures in children and adolescents

Lieske van der Stam¹; Angela Maria Kaindl²; Katrin Drosel³

¹Charité–Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, SPZ–Neuropädiatrie, Berlin, Germany; ²Charité–Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Center for Chronically Sick Children; Institute of Cell Biology and Neurobiology; SPZ Neuropädiatrie, Berlin, Germany; ³Charité–Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, SPZ Neuropädiatrie, Berlin, Germany

Introduction: Contractures are a common complication in neurological conditions such as cerebral palsy, resulting in a limited range of motion (ROM). Stretching plays an important role in treatment of the affected joints. Controlled dynamic stretching (CDS) orthotic joints represent promising new devices to enhance existing therapy, but there are no data on this therapeutic option in children and adolescents.

Objectives: To analyze whether CDS orthotics reduce or prevent contractures of various joints in children and adolescents with the primary endpoint of clinically relevant improvement of passive ROM (PROM).

Patients and methods: In this single-center, observational, intraindividually-controlled study, children and adolescents were recruited in 2018–2019 at the Charité Center for Chronically Sick Children. Patients received CDS orthotics in addition to their regular multidisciplinary treatment. CDS orthotics were used for knee flexion (KF) and extension (KE), elbow extension (EE), wrist dorsal extension (W) and ankle dorsal extension (DE). PROM and clinically relevant changes were assessed with neutral/zero-method and goal attainment scale (GAS) at baseline, after 6 (FU1) and 12 weeks (FU2), and 6 (FU3) and 12 months (FU4). Undesired events were monitored continuously.

Results: We treated 39 affected joints with CDS orthotics (13 KE, 10 W, 7 EE, 4 KF, 5 DE) in a total of 18 children (9 male, median age 9 years (range 5–15) with cerebral palsy, spina bifida or other genetic syndromes. In addition to contractures, most patients had increased muscular tone. Children received 1 to 4 (mean 2) orthotics. At FU2, PROM improved in 5/6 KE by $8 \pm 3^\circ$ ($p < 0.05$) and in 7/7 EE by $7 \pm 6^\circ$ ($p < 0.05$). We detected a trend towards PROM improvement in 4/6 W by $18 \pm 12^\circ$ ($p = 0.05$). All groups combined show a high significant improvement of PROM at short-term goals (FU2), though at FU4 exacerbation were found in some of the patients. CDS were globally well tolerated; parents and therapists noted alleviation in care, positioning, transfers and increased activity in therapy. Whereas PROM was improved in 97 % ($p < 0.05$) of tested joints already at FU2, active usage of improved PROM was hardly found at FU4. As where the pre-specified long-term goals on body function level have been mostly achieved, the long-term goals on ICF level of activity have only improved for some of the patients.

Conclusion: This is the first study showing improvements in PROM attributed to CDS orthotics in the majority of joints after a short treatment period with consecutive clinical improvements of individually set goals in children and adolescents with chronic neurological conditions. Due to this observational study we have established to set guidelines for usage of the CDS orthotics for children and adolescents.

Andere Themen

DGSPJ EPO 131

„Eye movement desensitization and reprocessing“ (EMDR) in der Behandlung chronisch kranker Kinder und Jugendlicher

Daniela Lempertz

Praxis für Kinder- und Jugendlichenpsychotherapie, Unkel, Deutschland

Körperliche, akute Erkrankungen können für Kinder, Jugendliche und ihre Familien sehr belastend und bedrohlich sein. Doch wie ist es mit chronischen Erkrankungen?

Mit welchen Belastungen und Herausforderungen werden chronisch kranke Kinder und Jugendliche konfrontiert? Und wie kann Eye Movement Desensitization and Reprocessing Therapie (EMDR) bei der Krankheitsbewältigung hilfreich sein?

In diesem praxisorientierten Vortrag werden anhand von Fallbeispielen Interventionen und ein traumatherapeutisches Vorgehen in der Arbeit mit dieser Patientengruppe vorgestellt, die die Kinder/Jugendlichen dabei unterstützen können

- mit der Diagnose einer chronischen Erkrankung,
- den notwendigen therapeutischen Maßnahmen (z. B. regelmäßige Injektionen bei Diabetes, Rheuma, Multipler Sklerose),
- und der notwendigen Neuorientierung

besser zurecht zu kommen und eine neue Alltagsstabilität zu entwickeln. Es wird die Notwendigkeit einer multiprofessionellen Zusammenarbeit zum Wohle der chronisch kranken Kinder, Jugendlichen und ihrer Familien anschaulich dargestellt.

Literatur

1. Barron, I. G. et al. (2019). Eye Movement Desensitization Reprocessing for Children and Adolescents With Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Narrative Review. *Journal of EMDR Practice and Research* 13(4): 270–283
2. De Young, A. C. & Landolt, M. (2018)

DGSPJ EPO 132

Effektivität von Home Treatment in der Sozialpädiatrie (erste Ergebnisse eines RCT)

Sophia Enders¹; Aynur Damli-Huber¹; Doris Reuter²; Brigitte Scheide²; Karina Wolf³; Tanja Scheel³; Maria Roczek²; Volker Mall³

¹Technische Universität München, Lehrstuhl für Sozialpädiatrie, München, Deutschland; ²kbo-Kinderzentrum München gemeinnützige GmbH, SPZ/ Home Treatment, München, Deutschland; ³Technische Universität München, Lehrstuhl für Sozialpädiatrie, München, München, Deutschland

Hintergrund: Im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen zeigen Kinder mit mentaler Entwicklungsstörung auch bzgl. der sozial-adaptiven Entwicklung eine deutliche Verzögerung – häufig begleitet von Verhaltensproblemen, welche in das Behandlungsspektrum sozialpädiatrischer Zentren fallen. Diese Probleme zeigen sich im Alltag u. a. als Schlafstörung, Fütter-/ Essstörung, mangelnde Selbständigkeit und Kooperation, Weglauftendenzen oder (auto-) aggressive Verhaltensweisen und führen aufgrund der starken familiären Belastung häufig zu einer intensiven stationären Therapie mit Elternt raining als wesentlichem Bestandteil. Ambulante Fördermaßnahmen im Rahmen der Regelversorgung wie Logopädie oder Ergotherapie greifen bei o. g. Problemen nicht. Daher wurde das Home Treatment-Projekt im kbo-Kinderzentrum München mit Hilfe der Robert-Vogel-Stiftung entwickelt.

Fragestellung: Ziel der Studie ist es, zu überprüfen, ob das Home Treatment für hochbelastete Familien mit Kindern mit „mentaler Entwicklungsstörung und Verhaltensproblemen“ eine alternative effektive Behandlungsoption im Übergangsbereich ambulante/stationäre Therapie sein kann. Es wird untersucht, ob Home Treatment als therapeutisches Angebot eine Reduktion der Verhaltensprobleme bewirkt (1), sowie elterliche Belastung (2) und Erziehungsprobleme (3) vermindert.

Methoden: Im Rahmen einer prospektiven Interventionsstudie mit Wait-List-Control-Gruppe sollen insg. ca. 60 Familien, die im SPZ mit o. g. Diagnosen betreut werden, nach Blockrandomisierung für 6–8 Wochen von verhaltens-/heilpädagogisch ausgebildeten Therapeuten unter ärztlich-psychologischer Supervision intensiv (2–3×/Woche) im häuslichen Umfeld angeleitet werden. Es kommen verschiedene Methoden zum Einsatz (u. a. Psychoedukation, Videoanalyse, ressourcenförderndes Verhaltensfeedback, Anleitung in vivo-/videogestützt, systematisches Üben neuer Fähigkeiten). Die Evaluation erfolgt mittels Fragebögen (VFE (1), EBI (2), EFB-K (3)) zu Beginn und am Ende der Intervention, 3 Monate nach Ende der Intervention, sowie in der Kontrollgruppe zu Beginn der Wartezeit.

Ergebnis: Es erfolgt eine Präsentation der Zwischenergebnisse der aktuell laufenden Studie basierend auf Daten aus dem Zeitraum von März 2019 bis August 2020. Bislang wurden 32 Patienten im Alter von 2–11 Jahren mit den Primärdiagnosen Trisomie 21 ($n=14$), Intelligenzminderung mit bekannter oder unbekannter Ursache ($n=11$), Autismus ($n=6$) für die Studie randomisiert.

Diskussion: Die Akzeptanz des Home Treatment bei betroffenen Familien, Behandlern und Therapeutinnen ist sehr hoch, es zeigen sich viele positive Einzelverläufe, die Nachfrage ist sehr groß.

Im klinischen Alltag zeigt sich, dass die Therapiedauer im Home Treatment der Schwere der geistigen Behinderung und der Verhaltensprobleme angepasst werden sollte. Zudem können in Einzelfällen ggf. ergänzende Maßnahmen, wie Logopädie oder psychotherapeutische Betreuung bei starker elterlicher Belastung sinnvoll sein.

Literatur

1. Emotional and behavioral problems in children and adolescents with and without intellectual disability, Marielle C. Dekker, Hans M. Koot, Jan van der Ende, and Frank C. Verhulst, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 43:8 (2002), pp 1087–1098

DGSPJ EPO 133

Aufbau von „Zentralen Frühe Hilfen“ für die gesundheitliche Betreuung und den Schutz von geflüchteten Frauen und Kindern

Adolf Windorfer

Stiftung EINE CHANCE FÜR KINDER, Vorstand, Hannover, Deutschland

Ein Drittel der Flüchtlinge sind Frauen und Kinder. Geflüchtete Frauen kommen nach Europa mit einem z. T. erheblich anderen Familien- und Frauenverständnis. Es muss den Frauen die Möglichkeit gegeben werden, die neue, andere Gesellschaft kennenzulernen, sich in dieser Gesellschaft einzuleben und damit den Weg zu finden, sich zu integrieren.

Für viele von ihnen ist es schwierig, sich bei vielfältigen akuten oder chronischen Gesundheitsproblemen bei ihren Kindern und bei sich selbst einer fremden, nicht aus dem Gesundheitsbereich kommenden Person anzuvertrauen.

In Niedersachsen wurden mit Landesförderung in den Jahre 2017–2019 in fünf Kommunen „Zentralen Frühe Hilfen“ für die gesundheitliche Betreuung von geflüchteten Frauen und Kindern eingerichtet. Diese werden als Gesundheitssprechstunde oder mit aufsuchender Betreuung von Fachkräften Frühe Hilfen (Familienhebammen oder Familien-Gesundheits- und Kinderkrankenschwestern) geleitet.

z. B. folgende Aufgaben werden wahrgenommen:

- Lotsenfunktion für Hilfe und Betreuung bei akuten und chronischen Erkrankungen der Frauen und Kinder (z. B. Ernährung der Kinder, Hygiene, Infektionsschutz, Begleitung zu Ärzten und Überwachung der empfohlenen ärztlichen Maßnahmen, Fragen der Empfängnisverhütung usw.)
- Hilfe und Betreuung bei bestehender Schwangerschaft
- Wahrnehmung einer Lotsenfunktion auch im Umgang mit Behörden
- Motivation zum Erlernen der deutschen Sprache
- Hilfe bei der zukünftigen Lebensgestaltung.

Es konnte gezeigt werden, dass eine strukturierte und professionelle gesundheitliche und sozial-medizinische Betreuung durch Fachkräfte Frühe Hilfen eine Orientierungshilfe und damit wichtige Grundlage für das

Einleben von geflüchteten Frauen und Kindern in das neue Leben und in die neue „Heimat“ sein kann.

In der Auswertung der Dokumentation von 239 betreuten Frauen und Kindern in drei Standorten konnte gezeigt werden, dass bei folgenden Themen gute Erfolge erzielt werden konnten:

- bei Fragen zur Gesundheit der Mutter: 52 %
- bei Fragen zur Gesundheit der Kinder: 51 %
- bei psychosozialen Problemen: 40 %
- bei „Alltagsproblemen“: 57 %
- bei Erziehungsthemen: 40 %

Nach Ende der Erprobungsphase konnten diese Zentralen Frühe Hilfen wenigstens in drei der Kommunen weitergeführt werden.

Abstracts der 30. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie e.V. (GKJR)

Wissenschaftliche Leitung

PD Dr. Tilmann Kallinich

AID

GKJR-EPO 134

Mobiles App-basiertes Monitoring der Krankheitsaktivität bei autoinflammatorischen Erkrankungen (arcTmobile): Benutzerfreundlich und alltagstauglich!?

Tatjana Welzel¹; Lea Oefelein²; Sandra Hansmann²; Andreas Griesinger²; Heinrich Lautenbacher³; Ursula Woerz²; Jasmin B. Kümmerle-Deschner²

¹Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Autoinflammation reference center Tübingen (arcT) und Pädiatrische Rheumatologie, Tübingen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Autoinflammation reference center Tübingen (arcT) und Pädiatrische Rheumatologie, Tübingen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Tübingen, Geschäftsbereich Informationstechnologie, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Autoinflammatorische Erkrankungen (AID) sind seltene chronische Erkrankungen. Sie betreffen Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Durch Störungen im angeborenen Immunsystem kommt es zur Ausschüttung von (pro-)inflammatorischen Zytokinen mit Krankheitsschüben und systemischer Inflammation. Durch effektive Therapie können Morbidität und Mortalität verhindert werden. Das Monitoring der Krankheitsaktivität ist ein zentraler Bestandteil im AID-Management. Der Autoinflammatory Disease Activity Index (AIDAI) ist ein validiertes AID-Beschwerdetagebuch [1]. Basierend auf dem AIDAI [2] ergänzt um Fragen zur Schulfehlzeit, Beeinträchtigung des Soziallebens, und einer Müdigkeitsskala wurde das Symptomtagebuch myAIDAI entwickelt. Zur Optimierung des AID-Managements und zur Erleichterung des Krankheitsaktivitäts-Monitorings für AID-Patienten wurde myAIDAI als eine mobile Pilot-Applikation (arcTmobile) entwickelt.

Fragestellung: Ist die Pilot-App arcTmobile benutzerfreundlich, gebrauchts- und alltagstauglich im Krankheitsaktivitäts-Monitoring bei AID?

Material und Methoden: In dieser 3-monatigen prospektiven Pilotstudie wurden Patienten ≥ 2 Jahre mit Familiärem Mittelmeerfieber (FMF), Cryopyrin-assoziiertem periodischem Syndrom (CAPS), Hyper-Immunoglobulin D Syndrom, Tumornekrose-Faktor assoziiertem Syndrom (TRAPS) und unklassifizierter AID nach Unterzeichnung des Informed Consent eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren (i) fehlender Internetzugang, (ii) Sprachbarriere, (iii) kein Handy/Tablet. Die via arcTmobile App erfassten Daten werden unter Beachtung des Datenschutzkonzepts an die Integrated Mobile Health Research Plattform (IMeRA) des Universitätsklinikums Tübingen übertragen, wo sie für die Ärzte einsehbar und auswertbar sind. Am Studienende erfolgt die Evaluation der Benutzerfreundlichkeit, Gebrauchs- und Alltags-tauglichkeit der Pilot-App arcTmobile mit den Fragebögen (i) System Usability Scale (SUS) und (ii) Usefulness, Satisfaction and Ease of Use (USE).

Ergebnisse: Von den 16 Patienten (13 % FMF, 6 % TRAPS, 75 % CAPS, 6 % unklassifizierte AID) waren 50 % weiblich. Eine Interleukin (IL)-1 Inhibition hatten 88 %, 12 % eine IL-6 Inhibition. Das Durchschnittsalter lag bei 17,6 Jahren (4,2–53,1 Jahre). Die Fragebögen werden Ende Mai 2020

nach Abschluss der Testphase erwartet. Die Auswertung wird auf dem Kongress präsentiert.

Diskussion und Schlussfolgerung: Mobile Apps werden in der Medizin zunehmend eingesetzt. Es gibt aber kaum bzw. keine publizierten Anwendungserfahrungen zu Mobil Apps bei AID. Daten aus anderen chronischen Erkrankungen deuten an, dass Mobile Apps das Krankheitsmanagement verbessern [3, 4]. Ein App-basiertes Krankheitsaktivitäts-Monitoring mit unmittelbarer Datenübertragung an AID-Zentren könnte die Patientenversorgung optimieren. Ob die in der Pilotstudie eingesetzte arcTmobile App gebrauchstauglich und benutzerfreundlich genug ist, um Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit AID sowie Ärzten zu helfen, wird aktuell evaluiert.

Literatur

1. Piram et al., Ann Rheum Dis, 2014. 73(12): p. 2168–73.
2. Piram et al., Ann Rheum Dis, 2011. 70(2): p. 309–14.
3. Klee et al., Diabetes Technol Ther, 2018. 20(12): p. 797–805.
4. Whitehead, Seaton. J Med Internet Res, 2016. 18(5): p. e97

GKJR-EPO 135

COVID-19 infection in pediatric and adult patients with autoinflammatory diseases and immunosuppressive therapy: a case series

Tatjana Welzel^{1,2}; Samuel Dembi Samba¹; Jasmin B. Kuemmerle-Deschner¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Autoinflammation reference center Tübingen (arcT) und Pädiatrische Rheumatologie, Tübingen, Germany; ²Universitäts-Kinderspital beider Basel, (UKBB), Universität Basel, Basel, Switzerland, Pädiatrische Pharmakologie und Pharmakometrie, Basel, Switzerland

Background: Cytokine storm syndrome (CSS) similar to macrophage activation syndrome (MAS) is observed in severe cases of COVID-19 [1]. Also, IL-1 β increase has been reported in COVID-19 patients [2]. Cytokine inhibition started early in disease course may achieve cytokine neutralization in MAS/CSS [3, 4]. Several ongoing clinical trials investigate the role of IL-1-, IL-6- and INF γ -inhibition in COVID-19. Pediatric patients on immunosuppressive therapy (IT) seem not to be at increased risk for severe disease course [5]. So far, there is scarce data on COVID-19 in patients with autoinflammatory diseases (AID).

Objectives: To assess disease course of COVID-19 in AID patients treated with IT.

Case series: Patient (Pt) 1 is a 34 year-old women with rheumatoid arthritis and unclassified AID treated with methotrexate (MTX) 20 mg/weekly. Rhinitis, fever, headache, fatigue, cough occurred and she was tested positive for COVID-19 eleven days after symptom onset. On day 10 she reported loss of taste and gastrointestinal symptoms. On day 14 respiratory insufficiency caused need for oxygen. On day 21 computed tomography showed typical signs of COVID-19 pneumonia. On day 40 she still suffered from dyspnea, fatigue, loss of taste and muscle pain. Pt 2 is a 14 year-old girl with Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS; variant Q703K) on anti-IL-1 maintenance therapy since 5 years (Canakinum-

ab 150 mg/month). Last administration was 25 days before diseases onset. Pt 3 is a 13 year-old boy with CAPS (variant Q703K) treated like Pt 2. Pt 2 and 3 developed fever, cough, fatigue and rhinitis 10 days after pt 1. Loss of taste was reported from day 4 to 13. On day 6 both had gastrointestinal complaints. After 14 days they recovered and anti-IL-1 maintenance therapy was administered. On day 28 a painful rash appeared on both arms of pt 3. As all patients live in the same household, pt 2 and 3 were not tested but clinically diagnosed for COVID-19.

Results: Pt 2 and 3 displayed a typical but mild COVID-19 disease course without complications while on anti-IL-1 maintenance therapy. Anti-IL-1 maintenance therapy was held back in the acute episode, and restarted after 14 days. Pt 1 experienced a disease course more severe and ≥ 2 times longer than patient 2 and 3. MTX was paused since onset of COVID-19 symptoms.

Discussion: As excessive IL-1 seems to be involved in COVID-19 immunopathology, anti-IL-1 therapy may prevent a severe disease course in SARS-CoV-2 infected AID patients. Both juvenile CAPS patients on anti-IL-1 maintenance therapy showed a milder disease course compared to the adult patient on MTX. This might be due to their younger age but also due to type of IT.

Conclusion: This is one of the first reports about patients with AID on anti-IL-1 maintenance therapy with COVID-19. Data collection and merge of reports about these rare cases is needed to compile reliable insights on the effects of immunosuppression for AID on COVID-19 disease course.

References

1. Henderson et al., Arthritis Rheumatol, 2020.
2. Conti et al., J Biol Regul Homeost Agents, 2020. 34(2).
3. Eloseily et al., Arthritis Rheumatol, 2020. 72(2): p. 326–334.
4. Cron and Chatham, J Rheumatol, 2020.
5. D'Antiga, Liver Transpl, 2020.

GKJR-EPO 136

Unruhiger Säugling mit Beinschmerzen und erhöhten Entzündungswerten

Fabian Glowatzki¹; Anton Hospach¹; Anita Heinkele¹; Friederike Blankenburg¹; Christian Stirnkorb¹; Ales Janda²; Julia Eilenberger³; Fabian Hauck³; Thekla von Kalle⁴; Ute Gross-Wieltsch⁵

¹Klinikum Stuttgart – Olgahospital, Kinderreumatologie, Stuttgart, Deutschland; ²Universitätsklinikum Ulm, Kinderreumatologie, Ulm, Deutschland; ³Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, Zentrum für seltene Erkrankung, München, Deutschland; ⁴Klinikum Stuttgart – Olgahospital, Kinderradiologie, Stuttgart, Deutschland; ⁵Klinikum Stuttgart – Olgahospital, Kinderonkologie, Stuttgart, Deutschland

Das Majeed-Syndrom ist eine sehr seltene genetische Erkrankung, die sich mit einer kongenitalen dyserythropoetischen Anämie und Zeichen einer Osteomyelitis im Säuglingsalter manifestiert. Krankheitsverursachend ist eine Mutation im LPIN2 Gen. Wir berichten hier über die erste uns bekannte Patientin in Deutschland mit dieser Erkrankung.

Kurzer Fallbericht (Zusammenfassung): Säugling mit rezidivierenden Schmerzepisoden und erhöhten Entzündungszeichen. Im der MRT Zeichen einer chronischen nichtbakteriellen Osteomyelitis, in der Knochenmarksaspiration Bild einer kongenitalen dyserythropoetischen Anämie. Mittels Whole-Exome-Sequencing Nachweis einer bisher nicht beschriebenen Mutation im LPIN2-Gen. Somit Sicherung der Diagnose eines Majeed Syndroms.

Diskussion: Das Majeed-Syndrom ist eine autosomal rezessiv vererbte monogenetische autoinflammatorische Erkrankung, die 1989 erstmals von Majeed et al. Beschrieben wurde und durch Mutationen im LPIN2-Gen verursacht wird. Es ist gekennzeichnet durch das frühe Auftreten einer chronischen nichtbakteriellen Osteomyelitis (CNO) und einer angeborenen dyserythropoetischen Anämie (CDA), die sich im ersten Lebensjahr als hypochrome, mikrozytische Anämie ausbildet. Zusätzlich kann eine neutrophile Dermatoase auftreten, wobei die Penetranz der Dermatoase unvollständig ist.

Betroffene Kinder können unter Knochenschmerzen, wiederkehrendem Fieber, erhöhten Entzündungsmarkern sowie einer leichten bis transfusionsabhängigen Anämie und Gedeihstörungen leiden.

Die Behandlung des Majeed-Syndroms erfolgt meist empirisch mit NSAIDs und Steroiden. Andere bisher verwendete Medikamente sind Colchicin, Methotrexat, Etanercept oder Bisphosphonat mit meist unbefriedigenden Ergebnissen.

Die neuesten Fallberichte beschrieben ein gutes Ansprechen auf die IL-1-Rezeptorblockade.

Konklusion: Bei anhaltender Unruhe und erhöhten nicht infektionsbedingten Entzündungswerten im Säuglingsalter sollte eine aseptische Osteomyelitis in Betracht gezogen werden. Wenn eine zusätzliche dyserythropoetische Anämie vorliegt, ist die Diagnose eines Majeed-Syndroms möglich. Die genetische Untersuchung des LPIN2-Gens ist für die Diagnosesicherung relevant.

Literatur

1. Al, M. Z., W. Madan, M. B. Al, S. Al-Wadaei, H. Naser, and F. Ali. 2019. Dramatic Response of Familial Majeed Syndrome to Interleukin-1 Antagonist Therapy: Case report. Arch Rheumatol 34:352–356. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2019.7267>.
2. Ferguson, P. J.

GKJR-EPO 137

Häufige Symptome – seltene Differenzialdiagnose: Zervikale Lymphadenopathie, Fieber und unspezifisches Exanthem bei einem 8-jährigen Mädchen

Benedikt Böttcher¹; Wolfram Klapper²; Dirk Klee³; Hans-Jürgen Laws¹; Prasad Thomas Oommen¹

¹Universitätsklinik Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, – Hämatologie und Klin. Immunologie, Klinik für Kinder-Onkologie, – Hämatologie und Klin. Immunologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Sektion für Hämatopathologie, Kiel, Deutschland; ³Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Kinderradiologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Vorgestellt wird der Fall eines 8-jährigen, vormals gesunden Mädchens, nicht-konsanguiner kaukasischer Eltern, das klinisch auffiel mit rezidivierendem Antibiotika-resistenten (Amoxicillin/Clavulansäure über 10 Tage) Fieber, einer zervikalen Lymphadenopathie sowie einem Stamm-betonten polymorphen Exanthem. Laborchemisch fiel eine Pancytopenie auf. Neben einer erhöhten LDH (530 U/l), zeigten sich deutlich erhöhte humorale Entzündungsmarker wie Serum Amyloid A (432 mg/l), CrP, Ferritin (700 µg/l) und Protein S100 A8/A9 (182.560 ng/ml). In der Sonographie ließen sich zervikal und supraklavikulär multiple vergrößerte (max. 4,1 cm) Lymphknoten mit Umgebungsreaktion darstellen. Weiterhin zeigte sich eine Hepatosplenomegalie mit Leber und Milz ca. 1 cm über dem altersentsprechenden Normbereich. Ein Röntgen-Thorax lieferte einen unauffälligen kardiopulmonalen Befund.

Ergebnisse: Die infektiologische Abklärung erfolgte entsprechend der Leitlinien-konform und konnte keinen Erregernachweis erbringen. Zum Ausschluss einer malignen Genese erfolgten eine Knochenmarkpunktion und Lymphknotenexstirpation mit konsekutiver histopathologischer Aufarbeitung. Die Knochenmarkpunktion zeigte keine Hinweise für Malignität, Leishmanien oder Hämophagozytose. Histologisch bot sich das Bild eines nekrotisch veränderten Lymphknotens mit flächigen Infiltraten in Parakortex und Pulpa, das – nach Ausschluss einer Leukämie bzw. Lymphoms – das typische Bild einer Kikuchi-Lymphadenopathie (Kikuchi-Fujimoto Disease, KFD) aufwies. Eine wegen des persistierenden Fiebers initiierte Therapie mit hochdosiertem Methylprednisolon, führte zu einer raschen und vollständigen Regredienz der Symptome.

Schlussfolgerung: Die Kikuchi-Lymphadenopathie ist eine benigne lymphohistiozytäre Erkrankung mit typischer zervikaler Lymphadenopathie und Fieber bislang unklarer Ätiologie. Die mit der Erkrankung einhergehenden möglichen weiteren Symptome sind unspezifisch und erschweren die Unterscheidung zu anderen Differenzialdiagnosen. Nach differenzial-

diagnostischer Aufarbeitung konnte bei der Patientin mit den Leitsymptomen Fieber, Lymphadenopathie, polymorphem Exanthem und Organomegalie die Diagnose einer KFD gestellt werden. Diese lymphohistiozytäre, gutartige und meist selbst limitierende Erkrankung nahm hier bereits nach einer Steroidpulstherapie einen erfreulichen Verlauf mit Entfieberung und vollständiger und anhaltender Beschwerdefreiheit. Für die Diagnosefindung der KFD wesentlich sind – neben einer ausführlichen laborchemischen und apparativen Differenzialdiagnostik – eine frühe Lymphknotenexstirpation und eine sorgfältige histopathologische Aufarbeitung. Da die KFD auch mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert ist, sollte eine Anbindung an eine rheumatologische Ambulanz erfolgen.

GKJR-EPO 138

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): baseline and response assessment using radiomics of WB-MRI

Angelina Kieninger¹; Monika Moll²; Michael Esser³; Ilias Tsiflikas³; Jürgen Frank Schäfer⁴

¹bzgl. des Beitrags: UKT (Universitätsklinikum Tübingen), bzgl. des Beitrags: Kinderradiologie/Kinderrheumatologie, Tübingen, Germany; ²bzgl. des Beitrags: UKT (Universitätsklinikum Tübingen), bzgl. des Beitrags: Kinderheumatologie, Tübingen, Germany; ³UKT (Universitätsklinikum Tübingen), Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Tübingen, Germany

Objectives: To assess the significance of whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) for early diagnosis of CRMO and further to evaluate the long-term outcome by means of specific radiological parameters in comparison to clinical data.

Methods: 20 children (mean age 10.3 years, 5–14) diagnosed with CRMO were assessed at baseline (mean: 14.9 months after onset of disease) and response evaluation (28 months) using a clinical and radiological score (WB-MRI, 1.5 T, coronal T2w STIR and T1w sequences after contrast enhancement). Subsequent grouping in clinical remission and non-remission followed, and groups were reviewed regarding radiological differences. Furthermore, grouping in early versus delayed WB-MRI was performed.

Results: Diagnosis of CRMO was set after 3.2 months (mean) in the early primary WB-MRI and after 18.1 months in the delayed WB-MRI group. 96.3 and 82.6 % of clinically active lesions were detected in WB-MRI, but only 37.4 % of radiological lesions could be detected clinically at baseline and only 15.7 % at follow-up. Response assessment in patients under medication showed a significant reduction in the number of lesions both clinically (71.3 %) and radiologically (41.3 %). Based on response evaluation criteria in bone lesions, 78.9 % showed complete or partial remission. Furthermore, volume of lesions in partial remission declined by 29.1 %. The remission group showed a significantly higher reduction of volume than the non-remission group at follow-up ($P=0.0305$). Moreover, the remission group showed a significantly lower signal intensity ratio than the non-remission group already at baseline ($P=0.0473$).

Conclusion: WB-MRI is an important tool both for establishing the diagnosis of CRMO and for evaluating disease activity in the follow-up. Furthermore, our investigations show a positive correlation between clinical and radiological findings: particularly a lower signal intensity ratio at baseline could possibly be of prognostic value.

GKJR-EPO 139

Abschließende Ergebnisse der ESPED-Erhebung „Fieber unklarer Genese“: Ermittlung der Ursachen und Untersuchung zu rationalen diagnostischen und therapeutischen Schritten

Alice Lejeune¹; Gonza Ngoumou²; Beate Heinrich³; Dirk Foell⁴; Tilmann Kallinich²

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland; ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, SPZ-Rheumatologie, Berlin, Deutschland; ³Universitätsmedizin Düsseldorf, ESPED – Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Münster, Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Münster, Deutschland; ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, SPZ-Rheumatologie, Berlin, Deutschland

Einführung: 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 Grundprinzipien in der diagnostischen Vorgehensweise bei Vorliegen eines FUO prospektiv evaluiert, welche bei der Erstellung der pädiatrischen Handlungsempfehlungen berücksichtigt wurden. Ziel dieser Arbeit sind die folgenden Fragestellungen: (1) bei wie vielen Kindern kann nach 10 Tagen unter Verwendung der pädiatrischen Handlungsempfehlungen für FuG die zugrundeliegende Erkrankung identifiziert werden, (2) welche diagnostischen Maßnahmen sind bei der Diagnosestellung entscheidend und erbringen potentiell diagnostische Hinweise und (3) welche therapeutischen Interventionen sind bei Patienten sinnvoll, bei denen auch im Verlauf keine Ursache gefunden werden kann.

Methoden: Mit Hilfe der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) wurden zwischen Mai 2016 und Dezember 2018 Fälle mit folgender Definition erfasst: (i) rektal gemessene Temperatur $\geq 38,5^\circ\text{C}$ an mindestens 5 von 10 Folgetagen, (ii) trotz Anamnese, klinischer, allgemeiner laborchemischer, infektiologischer und bildgebender Untersuchungen keine Identifikation der Fieberursache und (iii) Ausschluss von Patienten mit primärer oder sekundärer Immundefizienz/-suppression.

Abschließende Ergebnisse: Von 179 gemeldeten Fällen erfüllten 113 die oben genannten Einschlusskriterien. In 29 % (33 Patienten) der Fälle ließ sich keine Fieberursache finden. In 71 % (80 Patienten) der Fälle konnte unter Verwendung der Leitlinien nach mindestens 10 Tagen Fieberdauer noch eine Fieberursache identifiziert werden:

1. (i) SJIA in [insgesamt 29 Patienten]
2. (ii) Infektionen [insgesamt 20 Patienten, davon 2 × Adenovirus-Infektion, 3 × EBV-Infektion, 2 × Coxsackie-Virusinfektion, 1 × Influenza, 1 × Yersiniose, 1 × Typhus, 1 × Virusinfektion, 1 × Endokarditis, 1 × Mastoiditis, 1 × Pyelonephritis, 1 × Nierenabszess, 1 × Meningitis, 1 × Pneumonie, 1 × Parvovirusinfektion, 1 × Zytomegalievirusinfektion, 1 × Influenza]
3. (iii) Andere Inflammationen [insgesamt 16 Patienten, 3 × V.a. Autoinflammation, 2 × V.a. Kawasaki, 2 × V.a. inkompl. Kawasaki, 1 × Kawasaki, 1 × Blau-Syndrom, 1 × FIRES, 2 × TRAPS/CAPS, 1 × M. Crohn, 1 × SLE, 1 × Sarkoidose, 1 × Fam. Mittelmeerfieber, 1 × Polyarthritits]
4. (iv) Unklare Inflammation [insgesamt 6 Patienten]
5. (v) V.a. Infektionen [insgesamt 3]
6. (vi) Anderes [insgesamt 6 Patienten]

Schlussfolgerung: Bei 71 % ($n=80$) konnte unter Anwendung der in der Leitlinie vorgeschlagenen Diagnostik die Diagnose der zugrundeliegenden Erkrankung ermittelt werden. Bei 29 % ($n=33$) blieb die Ursache trotz umfangreicher diagnostischer Schritte unklar; innerhalb dieser Gruppe entfielerten alle Patienten im Verlauf, ob mit oder ohne probatorische Therapie.

GJKR-EPO 140**Langzeitwirksamkeit von Canakinumab bei monogenetischen autoinflammatorischen Erkrankungen – Interimsanalyse der CAPS-Subgruppe des RELIANCE-Registers**

Jasmin Kümmerle-Deschner¹; Birgit Kortus-Götze²; Michael Borte³; Ivan Foeldvari⁴; Gerd Horneff⁵; Ales Janda⁶; Tilmann Kallinich⁷; Prasad Thomas Oommen⁸; Catharina Schütz⁹; Frank Weller-Heinemann¹⁰; Julia Weber-Arden¹¹; Norbert Blank¹²

¹Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderreumatologie, Tübingen, Deutschland;

²Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Nephrologie und Transplantationsmedizin, Marburg, Deutschland; ³Klinikum Sankt Georg, ImmunoDeficiencyCenter Leipzig (IDCL), Leipzig, Deutschland; ⁴Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland; ⁵Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Rheumatologie, Sankt Augustin, Deutschland;

⁶Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Deutschland; ⁷Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Deutschland;

⁸Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, Düsseldorf, Deutschland;

⁹Universitätsklinikum Dresden, Pädiatrische Immunologie, Dresden, Deutschland; ¹⁰Prof. Hess Kinderklinik Bremen, Pädiatrische Rheumatologie, Bremen, Deutschland; ¹¹Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland;

¹²Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Deutschland

Zielsetzung: Monogenetische autoinflammatorische Erkrankungen können mit exzessiver Interleukin(IL)-1-Freisetzung und schwerwiegenden systemischen und organspezifischen Entzündungen einhergehen. Ziel des RELIANCE-Registers ist die Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -Sicherheit des anti-IL-1 β spezifischen monoklonalen Antikörpers Canakinumab unter den Bedingungen der klinischen Praxisroutine bei pädiatrischen und adulten Patienten mit CAPS (Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, einschließlich Muckle-Wells-Syndrom [MWS], familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom [FCAS], multisystemische autoinflammatorische Erkrankung mit Beginn im Neugeborenenalter [NOMID]/chronisch infantiles neurologisch-kutanes-artikuläres Syndrom [CINCA]), FMF (familiäres Mittelmeerfieber), TRAPS (Tumornekrosefaktor[TNF]-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom) und HIDS/MKD (Hyper-IgD-Syndrom/Mevalonatkinas-Defizienz).

Methoden: Diese prospektive, nicht-interventionelle, in Deutschland durchgeführte Beobachtungsstudie mit einer 3-jährigen Beobachtungsdauer schließt Patienten ab dem Alter von 2 Jahren mit den klinisch bestätigten Diagnosen CAPS, FMF, TRAPS und HIDS/MKD ein, die routinemäßig Canakinumab erhalten. Die Dokumentation von Krankheitsaktivität, Fatigue und sozialen Beeinträchtigungen durch die Patienten sowie die Erfassung der Abwesenheitstage von Schule/Arbeit, der inflammatorischen Marker und der Remission durch Arzteinschätzung erfolgt in 6-monatigen Abständen mit einer letzten Aktualisierung bei der 18-Monats-Visite. Studienendpunkte sind die Langzeitwirksamkeit und -Sicherheit von Canakinumab. In dieser Auswertung wurde die CAPS-Kohorte untersucht.

Ergebnisse: Bis September 2019 wurden 78 CAPS-Patienten (49 % weiblich) in die 18-Monats-Interimsanalyse eingeschlossen. Das Durchschnittsalter zur Studienbeginn betrug 25 Jahre, die Dauer der Canakinumab-Vorbehandlung war 5,7 Jahre. 64 Patienten (82 %) hatten MWS, 2 FCAS, 7 NOMID/CINCA, 3 atypisches CAPS und 2 keine Subtyppdiagnose. Zu Studienbeginn/zur 18-Monats-Visite betrug die Patienteneinschätzung (0–10) der Krankheitsaktivität 2,2/2,8 und der Fatigue 2,9/1,7. Ein beeinträchtigtes Sozialleben gaben 49/67 % und krankheitsbedingte Abwesenheitstage von Schule oder Arbeit 32,5/52 % der Patienten an. Der Anteil von Patienten in Remission blieb gemäß Arzteinschätzung unverändert (72 %/76 %). Der CRP Wert verblieb auf niedrigem Niveau ($\leq 0,4$ mg/dl), der SAA-Wert sank von 3,2 mg/dl zu Studienbeginn auf 0,5 in Monat 18. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 8 (10 %) Patienten

auf und umfassten je einen Fall (1,3 %) von Papillitis, Brustschmerz, Tonsillitis, Appendizitis, Kreislaufkollaps, Hauterkrankungen, transitorische ischämische Attacke und Frühgeburt (Woche 31). Pyrexie trat in zwei Fällen auf (2,6).

Zusammenfassung: Die 18-Monats-Interimsanalyse der RELIANCE-Studie zeigt, dass eine Langzeitbehandlung von CAPS-Patienten mit Canakinumab anhaltend wirksam und sicher ist.

GJKR-EPO 141**Langzeitwirksamkeit von Canakinumab bei monogenen autoinflammatorischen Erkrankungen – Erste Interimsanalyse der FMF-TRAPS-MKD/HIDS-Subgruppe**

Tilmann Kallinich¹; Norbert Blank²; Michael Borte³; Ivan Foeldvari⁴; Jörg Henes⁵; Gerd Horneff⁶; Markus Hufnagel⁷; Birgit Kortus-Götze⁸; Catharina Schütz⁹; Frank Weller-Heinemann¹⁰; Julia Weber-Arden¹¹; Jasmin Kümmerle-Deschner¹²

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Deutschland; ²Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Deutschland;

³Klinikum Sankt Georg, ImmunoDeficiencyCenter Leipzig (IDCL), Leipzig, Deutschland; ⁴Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Bereich Rheumatologie, Tübingen, Deutschland; ⁶Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Kinderklinik, Sankt Augustin, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Nephrologie und Transplantationsmedizin, Marburg, Deutschland; ⁹Universitätsklinikum Dresden, Bereich Pädiatrische Immunologie, Dresden, Deutschland; ¹⁰Prof. Hess Kinderklinik Bremen, Pädiatrische Immunologie, Bremen, Deutschland; ¹¹Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland; ¹²Universitätsklinikum Tübingen, Kinderreumatologie, Tübingen, Deutschland

Zielsetzung: Autoinflammatorische periodische Fiebersyndrome können mit einer exzessiven Interleukin(IL)-1-Freisetzung einhergehen, welche mit dem Anti-IL-1 β -Inhibitor Canakinumab erfolgreich behandelt werden kann. Die vorliegende Studie untersucht die Langzeitwirksamkeit und -Sicherheit von Canakinumab unter den Bedingungen der klinischen Praxisroutine bei pädiatrischen und adulten Patienten mit CAPS (Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome), FMF (familiäres Mittelmeerfieber), TRAPS (Tumornekrosefaktor-[TNF]-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom) und MKD/HIDS (Mevalonatkinas-Defizienz/Hyper-IgD-Syndrom).

Methoden: RELIANCE ist eine prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische, in Deutschland durchgeführte Beobachtungsstudie mit einer 3-jährigen Beobachtungsdauer. Für Patienten ab dem Alter von 2 Jahren mit klinisch bestätigtem FMF, TRAPS bzw. MKD/HIDS, die routinemäßig Canakinumab erhalten, werden unter anderem folgende Parameter zu Studieneintritt (Baseline) sowie in 6-monatigen Intervallen erfasst: Patienteneinschätzung der aktuellen Fatigue und Krankheitsaktivität, Abwesenheitstage von Schule/Arbeit aufgrund der Studienindikation, inflammatorische Marker, Arzteinschätzung der aktuellen Krankheitsaktivität sowie Sicherheitsdaten

Ergebnisse: Diese erste Interimsanalyse beinhaltet Baseline-Daten von 41 Patienten mit FMF, TRAPS bzw. MKD/HIDS (29/10/2). Unter den Patienten waren 52/56/50 % Frauen. Zur Baseline betrug das durchschnittliche Alter 26/22/11 Jahre und die durchschnittliche Vorbehandlungsdauer mit Canakinumab 2,2/1/3 Jahre. Die von den Patienten eingeschätzte Fatigue (VAS 0–10) betrug 4,4/3,4/0, die Krankheitsaktivität (VAS 0–10) 3/2,1/0. Der Anteil der Patienten mit FMF-TRAPS-MKD/HIDS-bedingten Abwesenheitstagen von Schule bzw. Arbeit in den letzten 6 Monaten betrug 17/44/100 %. Die inflammatorischen Marker lagen im Normbereich (CRP 0,9/2,0/0,1; SAA 5,3/7,9/0,6). Krankheitsaktivität trat nach Arzteinschätzung in 35/11/100 % der Patienten gar nicht und in 28/67/0 % mild-moderat auf. In einer Subgruppe von N = 16 FMF-Patienten mit bereits erfolgter 6-Monats-Visite wurden keine wesentlichen Veränderungen in Bezug auf

die analysierten Parameter gefunden. Bei zwei Patienten trat je ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf (Tonsillitis 2,4 %, Arthritis 2,4 %). **Zusammenfassung:** Die Baseline-Charakteristika der FMF-TRAPS-MKD/HIDS-Subgruppe der RELIANCE-Studie sind verfügbar. Erste Interimsdaten der FMF-Subgruppe deuten auf eine stabile Krankheitskontrolle unter einer Langzeitbehandlung mit Canakinumab hin. Weitere Intervalldaten werden analysiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Canakinumab-Langzeitbehandlung bei Patienten mit autoinflammatorischen Fiebersyndromen zu erfassen.

Literatur

1. Gül et al. Arthritis Res Ther 2015;17: 243
2. Arostegui et al. Arthritis Rheumatol 2017;69:1679–88
3. Gattorno et al. Ann Rheum Dis 2017;76:173–8
4. De Benedetti et al. N Engl. J Med. 2018;378(20):1908–19

GKJR-EPO 142

CRMO und Lungenherde

Friederike Blankenburg¹; Peter Müller-Abt²; Anita Heinkel³; Fabian Glowatzki³; Mohammed Nashawi³; Christian Stirnkorb³; Felix Noll³; Damaris Hübner¹; Anton Hospach³

¹Olgahospital Klinikum Stuttgart, Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Deutschland; ²Olgahospital, Klinikum Stuttgart, Pädiatrische Radiologie, Stuttgart, Deutschland; ³Olgahospital, Klinikum Stuttgart, Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Deutschland

CRMO und pulmonale Herde

Einleitung: Die chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO) gehört zur Gruppe der autoinflammatorischen Erkrankungen. Als extraossäre Assoziationen sind vor allem Hautauffälligkeiten bekannt, wie die palmare und plantare Pustulose, Akne, Psoriasis, sowie eine Assoziation zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Wir stellen 5 Patienten vor, bei denen im MRT zusätzlich zu den Knochenherden ein pulmonaler Signalherd gefunden wurde. Dies ist in der Literatur bisher nur in Einzelfalldarstellungen berichtet [1–5].

Methoden: Die Krankenakten der betroffenen Patienten wurden retrospektiv analysiert im Hinblick auf Anamnese, klinische Untersuchung, Laborbefunde, bildgebende Verfahren.

Ergebnisse: 5 Patienten, davon 4 Mädchen (8–13 Jahre alt), ein Junge (11 Jahre alt). Bei 3 der Patienten zeigte sich ein pulmonaler Herd bei Erstdiagnose der CRMO, bei zwei erst im Verlauf. Keine/r zeigte pulmonale Symptome (Husten, Fieber, Atemnot). Bei 3 war die Blutsenkungsgeschwindigkeit erhöht, sonst keine laborchemischen Auffälligkeiten. Eine Lungenbiopsie wurde bei keinem/r durchgeführt. Im Verlauf zeigte sich bei einem Patienten eine Befundstabilität, bei 3 regrediente Lungenherde, bei einer Patientin Beschwerdefreiheit nach 3 Jahren ohne bildgebende Kontrolle. 4 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum mit NSAR, eine mit MTX und Bisphosphonat behandelt; 2 zusätzlich initial mit Antibiotika.

Diskussion: Unsere Patienten zeigten keine pulmonale Symptomatik (Husten, Fieber, Atemnot), was gegen eine bakterielle oder virale Genese spricht. Zudem zeigte sich ein spontaner Rückgang der pulmonalen Herde unter NSAR-Therapie bzw. MTX und Bisphosphonaten. Dies spricht für eine autoinflammatorische Genese der pulmonalen Herde im Rahmen der CRMO.

In der Literatur wird über insgesamt 5 Patienten mit CRMO und pulmonalen Herden berichtet, darunter 3 Kinder [1–3] und 2 Erwachsenen [4, 5]. Zwei der Kinder hatten keine pulmonalen Symptome, ein Mädchen hatte eine milde Symptomatik. Bei 2 wurde eine Lungenbiopsie durchgeführt ohne Keimnachweis. Eine zeigte eine unspezifische Entzündungsreaktion [2], die andere eine granulomatöse Pneumonie mit Verdacht auf Mykobakterien. Unter initialer antituberkulöser Therapie war keine Besserung zu sehen, im Verlauf dann spontane Regression [3]. Die beiden Erwachsenen hatten deutliche pulmonale Symptome. Bei einem kam es zur spontanen Regression innerhalb von 2 Jahren [5], bei der anderen kam es zu einer Besserung unter Cortison [4].

Unsere Beobachtungen werden durch die Einzelfalldarstellungen in der Literatur unterstützt. Auch hier kam es zu spontaner Regression bzw. zur Besserung unter Cortison. Antibiotische Therapie war nicht wirksam.

Fazit: Wir gehen bei den pulmonalen Herden von einer extraossären Manifestation der CRMO aus.

Literatur

1. Kerem, E. et al. (1989). *Pediatr Pulmonol* 7(1): 55–58.
2. Ravelli, A. et al. (1995). *Acta Paediatr* 84(2): 222–225.
3. Uhl, M. et al. (1995). *Fortschritt Röntgenstrahlen* 162(6): 527–530.
4. Winstone, T.A. et al. (2017). *Chest* 152(2): e21–e24.

GKJR-EPO 143

Establishing an autoinflammatory diseases genetic panel for the paediatric rheumatologist

Elisabeth Rolfes¹; Anne Sae Lim von Stuckrad¹; Gonza Ngoumou¹; Anna Barbara Stittrich²; Horst von Bernuth³; Tilmann Kallinich¹

¹Charité–Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin und Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Germany, Sektion Rheumatologie, Berlin, Germany;

²Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Institut für medizinische Genetik und Humangenetik, Berlin, Germany;

³Charité–Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Sektion Immunologie, Berlin, Germany

Background: For systemic autoinflammatory diseases (AIDs) early diagnosis is crucial, but often remains a challenge despite new genetic methods. Different centres offer a variety of genetic panels. Often a comprehensive diagnostic approach would require running several panels, which is time- and cost-consuming. To improve the diagnostic pathway, a clear step-by-step approach is needed and a unified genetic panel could be a very helpful tool for paediatric rheumatologists.

Methods: We use a step-by-step approach for diagnostics in children with a suspected AID. The first step is a single gene sequencing. If no diagnosis is established or symptoms are inconclusive, we use a panel including 12 AID-related genes (CECR1/ADA2, COPA, IL1RN, IL36RN, MEKV, MVK, NLRC4, NLRP3, NOD2, PLCG2, TMEM173, TNFRSF1A). In case of inconclusive or negative results, a case conference between clinicians, immunologists and geneticists is held to discuss the results of the 3rd step, an extended research analysis. To standardize this 3rd step, we now have developed an extended AID panel consisting of approximately 80 genes.

Results: Since 2019 29 patients underwent extended genetic testing for a suspected AID. In these 29 patients, analysis was restricted to 12 frequent AID-related genes at first. Then, in 16 cases extended research analyses were performed and revealed results in 6 patients: Amongst 15 candidate variants 2 heterozygous NLRP12 variants (ACMG classification III and IV), a heterozygous EXO1 variant (III) and heterozygous BACH2 variant (II), a heterozygous PSTPIP1 variant (II) and two PIK3R2 variants in one patient (both III) were found. A thorough research analysis including prediction programmes followed by multidisciplinary case conferences is inevitable in this stage to weigh the results correctly and avoid overdiagnosis. To elucidate the significance of class III and IV variants pertinent functional laboratory readouts were introduced if available.

Since the applied 12-gene-panel does not capture other AID phenotypes, we developed an extended panel that includes 80 genes coding for diseases from different subspecialties all exhibiting autoinflammatory features [1, 2].

Conclusion: A step-by-step approach for genetic testing of AIDs in children including multidisciplinary discussions or formal case conferences is essential to avoid unnecessary overdiagnosis as well as to interpret genetic test results correctly.

Existing genetic panel for AIDs both vary and overlap between centres. It is therefore necessary to establish gene panels which allow to capture all monogenic diseases important for paediatric rheumatologists. Ideally, such a gene panel should be frequently evaluated and harmonized by experts

from different centres to ensure standardized application and joint evaluation in the future. We suggest to use the proposed gene panel as template for a consensus forming discussion within the GKJR about genetic testing for autoinflammatory diseases.

References

1. Goldbach-Mansky, Raphaela & Jesus, Adriana. (2019). Classification of Genetically Defined Autoinflammatory Diseases. 10.1007/978-3-319-98605-0_10.
2. Moghaddas, Fiona, Masters, Seth. The classification, genetic diagnosis and modeling of monogenic aut

GKJR-FV 01

Bisphosphonate und/oder TNF-Inhibitoren bei chronisch nichtbakterieller Osteomyelitis (CNO)

Anja Schnabel¹; Catriona Anderson²; Kirsty Wilson³; Emma Lindell⁴; Peter Fowlie⁵; Jo Walsh⁶; Annika Goldspink⁷; Neil Martin⁶; Joyce Davidson⁸; Kamran Mahmood⁹; Liza McCann¹⁰; Christian Hedrich¹¹

¹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Deutschland; ²Royal Hospital for Children, Department of Rheumatology, Glasgow, United Kingdom; ³Royal Hospital for Sick Children, Department of Rheumatology, Edinburgh, United Kingdom; ⁴Crosshouse Hospital, Department of Paediatrics, Ayrshire, United Kingdom; ⁵Ninewells Hospital, Women & Child Health, Dundee, United Kingdom; ⁶Royal Hospital for Children, Pediatric Rheumatology, Glasgow, United Kingdom; ⁷Raigmore Hospital, Department of Paediatrics, Inverness, United Kingdom; ⁸Royal Hospital for Children, Department of Rheumatology, Glasgow, United Kingdom; ⁹Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Department of Rheumatology, United Kingdom; ¹⁰University of Liverpool & Department of Rheumatology, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Department of Women's and Children's Health, Institute of Life Course and Medical Sciences, Liverpool, United Kingdom

Hintergrund: Die autoinflammatorische Knochenerkrankung chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis (CNO) umfasst ein breites klinisches Spektrum von selbst-limitierenden monophasischen Verläufen bis hin zur chronisch aktiven oder rekurrenden multifokalen Osteomyelitis (CRMO). Die Therapie der CNO ist empirisch und beinhaltet Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR), TNF Inhibitoren und/oder Bisphosphonate. Untersuchungen zum Therapieansprechen beschränken sich auf relativ kleine, meist retrospektive Fallsammlungen.

Studiendesign: Anhand einer internationalen, multizentrischen retrospektiven Datenerhebung in Tertiärzentren in Liverpool, Glasgow, Edinburgh, Ayrshire, Dundee (Großbritannien) und Dresden (Deutschland) wurde die Krankheitsaktivität unter Therapie mit Bisphosphonaten und TNF-Inhibitoren nach 0, 3, 6, 12 und 24 Monaten untersucht.

Ergebnisse: 55 Kinder und Jugendliche mit CNO/CRMO und fehlendem Ansprechen auf NSAR erhielten Bisphosphonate ($n=37$; Pamidronat) oder TNF-Inhibitoren ($n=12$; Etanercept/Adalimumab/Infliximab). 6 Patienten wurden sequentiell zunächst mit TNF-Inhibitoren gefolgt von Pamidronat behandelt. Bei Diagnosestellung lag das Durchschnittsalter bei $10,4 \pm 2,6$ Jahren (ohne Unterschied zwischen den Untergruppen) und die Anzahl der radiologischen Knochenläsionen bei $3,6 \pm 3,3$ (im Gesamtverlauf $6,4 \pm 4,2$; initial multifokaler Befall in 74,5 %). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $4,33 \pm 3,11$ Jahre. Die Mehrzahl der Patienten erhielt zur Diagnosesicherung eine Knochenbiopsie [28/55 (51 %)], Ganzkörper-MRT [42/55 (76 %)] oder Knochenszintigraphie [13/55 (24 %)]. Patienten in der Pamidronat-Behandlungsgruppe hatten im Vergleich zur anti-TNF-Gruppe etwas häufiger Wirbelkörperfrakturen [7 (18 %) vs. 1 (8 %), $p=0,423$] bei geringerer systemischer Entzündungsaktivität [BSG $24,3 \pm 20,6$ mm vs. $43,1 \pm 25,1$ mm, $p=0,031$]. Nach 12 Monaten ($n=36$) unter Therapie mit Pamidronat zeigte sich ein gutes klinisches Ansprechen mit kompletter Remission in 69 % ($p<0,001$). Auch anti-TNF-Inhibitoren ($n=10$) stellen eine effektive Therapie bei CNO/CRMO dar; nach 12 Monaten lag bei 91 % eine komplette klinische Remission vor ($p<0,005$), wo-

bei 3 Patienten unter Etanercept eine deutliche MR-tomographische Verschlechterung zeigten und auf Pamidronat umgestellt wurden.

Schlussfolgerung: In einer internationalen multizentrischen Kohorte scheinen Pamidronat und TNF-Inhibitoren für CNO Patienten mit andererseits therapierefraktären Verläufen eine effektive Therapie darzustellen. Prospektive Verlaufsbeobachtungen und randomisierte klinische Studien in multizentrischen Kohorten sind notwendig, um evidenzbasierte Therapieempfehlungen zur CNO aussprechen zu können.

GKJR-EPO 144

Identifikation einer neuen Mutation im PSME4-Gen, die am Proteasom-assoziierten autoinflammatorischen Syndrom beteiligt ist

Carl Christoph Goetzke¹; Frédéric Ebstein²; Anja Brehm³; Markus Schülke-Gerstenfeld⁴; Mir-Farzin Mashreghi⁵; Raphaela Goldbach-Mansky⁶; Tilmann Kallinich¹; Elke Krüger⁷

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland; ²Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Greifswald, Deutschland; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Biochemie, Berlin, Deutschland; ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Berlin, Deutschland; ⁵Deutsches Rheumaforschungszentrum (DRFZ), –, Berlin, Deutschland; ⁶National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Translational Autoinflammatory Disease Studies Unit, Bethesda, United States; ⁷Universität Greifswald, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Greifswald, Deutschland

Das Proteasom-assoziierte-autoinflammatorische Syndrom (PRAAS) ist eine extrem seltene kongenitale Interferonopathie mit hoher Morbidität und Mortalität. Bei dieser Erkrankung kommt es zu einer generalisierten Autoinflammation, die durch eine Fehlfunktion des Ubiquitin-Proteasom-Systems ausgelöst wird. Bislang beschriebene PRAAS-verursachende Mutationen sind auf Gene beschränkt, die für Komponente des proteasomalen Kernkomplexes und Assemblierungshelfer kodieren. Diese Mutationen können sowohl monogenetisch (homozygot oder compound heterozygot) als auch digenisch sein.

Bei einem Patienten mit klinisch bestätigtem PRAAS konnten wir eine signifikant erhöhte Expression von Interferon-stimulierten Genen nachweisen. Mittels Whole-Genome-Sequenzierung konnten wir zeigen, dass dieser Patient keine genomischen Veränderungen in einem der zuvor publizierten PRAAS-assoziierten Gene aufweist.

In primären Fibroblasten des Patienten konnten wir PRAAS biochemisch anhand einer gestörten Proteinhomöostase durch eine reduzierte Proteasomenaktivität und die gleichzeitige Akkumulation von Ubiquitin-Protein-Konjugaten bestätigen. Mit Hilfe einer Trio-Exom-Sequenzierung konnten wir bei diesem Patienten eine väterlich vererbte Variante identifizieren, die den Proteasomaktivator PSME4 betrifft, sowie zwei mütterlich vererbte Varianten innerhalb der Ubiquitin-E3-Ligase HECW2 und der Aminosäure-Sensorkinase EIF2AK4 (auch als GCN2 bezeichnet). In-silico-Vorhersagen klassifizieren diese Varianten als krankheitsauslösend. Interessanterweise exprimierten Zellen, die diese heterozygoten Varianten trugen, die entsprechenden unbeeinflussten Allele auf Proteinebene nicht, was auf einen dominanten negativen Wirkmechanismus hindeutet. Darüber hinaus war analog zu anderen PRAAS-Patienten, die Proteasombeeinträchtigung bei unserem Probanden mit einer erschöpften Unfolded Protein Response in den IRE1 α -, ATF6- und PERK-Signalkaskaden assoziiert.

Daher schlussfolgern wir, dass ebenfalls Mutationen in Genen, die für Proteasom-Aktivatoren und/oder Protein-Ubiquitinierung kodieren, auch multigene PRAAS verursachen können.

GKJR-EPO 145

Langzeitbeobachtung zur Überwachung der Sicherheit von Golimumab bei der Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis – eine Zwischenanalyse

Gerd Horneff¹; Angela Zimmer¹; Kirsten Minden²; Anton Hospach³; Frank Weller-Heinemann⁴; Frank Dressler⁵; Prasad T. Oommen⁶; Astrid Helling-Bakki⁷; Sandra Hansmann⁸; Jasmin B. Kümmerle-Deschner⁸; Maria Fasshauer⁹; Nadja Hofmann¹⁰; Ivan Foeldvari¹¹; Daniel Windschall¹²; Markus Hufnagel¹³; Dirk Foell¹⁴; Ariane Klein¹⁵

¹Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Pädiatrie, Sankt Augustin, Deutschland; ²German Rheumatism Research Centre Berlin, and Charité University Medicine, Rheumatologie, Berlin, Deutschland; ³Olga Hospital, Kinderreumatologie, Stuttgart, Deutschland; ⁴Prof.-Hess-Kinderklinik, Pädiatrie, Bremen, Deutschland; ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Pädiatrie, Hannover, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Düsseldorf, Pädiatrische Onkologie und Immunologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁷Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Kinderreumatologie, Heidelberg, Georgia; ⁸Universitäts Kinderklinik, Kinderreumatologie, Tübingen, Deutschland; ⁹Klinikum Sankt Georg, Pädiatrie, Leipzig, Deutschland; ¹⁰Sozialstiftung Klinikum Bamberg, Pädiatrie, Bamberg, Deutschland; ¹¹Hamburg Centre for Pediatric and Adolescent Rheumatology, Kinderreumatologie, Hamburg, Deutschland; ¹²St. Josef Stift, Sendenhorst, Kinderreumatologie, Sendenhorst, Deutschland; ¹³University Medical Center, Medical Faculty, University of Freiburg, Pädiatrie, Freiburg, Deutschland; ¹⁴Universitätsklinik Münster, Pädiatrie, Rheumatologie und Immunologie, Münster, Deutschland; ¹⁵Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Kinderreumatologie, Sankt Augustin, Deutschland

Hintergrund: Golimumab (GOL) ist für die Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) zugelassen ab einem Alter von 2 Jahren. Die Daten zur Langzeitsicherheit in dieser Indikation sind limitiert.

Fragestellung: Über das deutsche Register für Biologika in der Kinderreumatologie (BIKER) erfolgt ein prospektives Monitoring der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von GOL.

Methoden: In dieser nicht-interventionellen Studie werden Patientencharakteristika, Baseline-daten, Therapieansprechen und Sicherheitsdaten erfasst. Diese werden verglichen zwischen Patienten, die eine Behandlung mit GOL initiieren, und kontemporären gematchten Kontrollkohorten, die entweder mit einem alternativen TNF-Inhibitor (TNFi) oder mit Methotrexat (MTX) ohne Biologikaexposition behandelt werden.

Als Parameter für die Krankheitsaktivität und das Ansprechen wurden ausgewertet: JADAS10, JIA ACR-Scores, Anzahl aktiver Gelenke und der Childhood Health Assessment Questionnaire disability-index (CHAQ-DI). Die Sicherheitsbewertungen basierten auf Berichte über unerwünschte Ereignisse (AE).

Ergebnisse/Diskussion: Von 2016 bis 2019 wurden 55 Patienten mit GOL, 110 Patienten mit alternativen TNFi und 47 Biologika-naive Patienten rekrutiert. Patienten mit GOL hatten eine längere Krankheitsdauer (6,8 y vs. 4,1 y und 1,0 y; $p < 0,001$) und GOL wurde signifikant häufiger second-line eingesetzt (85 % vs. 31 % und 0 %, $p < 0,001$). Die Krankheitsaktivität in der GOL Kohorte war niedriger bei Therapiebeginn im Vergleich zu MTX-Patienten, hinsichtlich Zahl aktiver Gelenke, JADAS10 und Therapie mit systemischen Steroiden. Ansonsten waren sie vergleichbar Patienten, die GOL erhielten vergleichbar zur Kohorte mit alternativen TNFi (Tab. 1). Bei den mit GOL behandelten Patienten zeigte sich nach 6 Monaten und darüber hinaus eine deutliches Therapieansprechen mit signifikanter Reduktion des JADAS 10 Mittelwertes von 11,3 auf 6,4 ($p = 0,0008$), sowie JIA ACR 30/50/70/90 Ansprechraten von 56/56/35/21 %. Eine JADAS-Remission und eine JADAS minimale Krankheitsaktivität wurde bei 18 und 6 % nach 6 Monaten und bei 29 und 43 % nach 12 Monaten beobachtet. Die Raten an AE, schwerwiegenden AE (SAE) und infektiösen AE waren vergleichbar zwischen den Kohorten: GOL-Kohorte (96, 4,2 und 12,8/100

PY), alternative TNFi-Kohorte (114, 5,4 und 11,8/100 PY) und MTX-Kohorte (107, 2,7 und 24,5/100 PY). SAE in der GOL-Kohorte waren Uveitis und JIA-Schub (je $n = 1$). Schwerwiegende Infektionen wurden nur in der alternativen TNFi-Kohorte (Influenza $n = 2$) gemeldet. Es wurde keine Schwangerschaften, maligne Erkrankungen oder Todesfälle gemeldet. **Schlussfolgerung:** Die Zwischenergebnisse dieser laufenden Sicherheitsüberwachungsstudie weisen auf ein akzeptables Sicherheitsprofil von GOL bei der Behandlung der pJIA hin, ohne signifikante Unterschiede zu Therapien mit alternativen TNFi oder MTX. Die Daten zum langfristigen Therapieansprechen bestätigen die nachgewiesene Wirksamkeit von GOL bei der Behandlung der pJIA.

GKJR-EPO 146

Depressionsscreening in einem kinderrheumatologischen Zentrum mit dem BDI-fast-Screen

Johanna Römer¹; Ariane Klein²; Tina Kölmel¹; Gerd Horneff¹

¹Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Kinder- und Jugendmedizin, Sankt Augustin, Deutschland; ²Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Pädiatrie, Sankt Augustin, Deutschland

Hintergrund: Komorbiditäten beeinflussen die Lebensqualität und das Therapieergebnis bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA). In der klinischen Routine wird die Depression wahrscheinlich zu selten erfasst. In einer Querschnittstudie erfolgte ein Screening auf depressive Symptome mit Hilfe des einfachen und kurzen BDI-fast screen (BDI-FS), einen 7 Fragen umfassenden Selbsteinschätzungsbogen.

Methoden: In einer Querschnittanalyse erhielten 10–17-jährige Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen mit ambulanten Kontrolluntersuchungen zwischen 01.01.2019 und 30.06.2019 den BDI-FS vorgelegt. Ein Summenscore ab 4 Punkten gilt als auffällig. Gleichzeitig wurden Alter, Geschlecht, genaue Diagnose, spezifische Therapie und Krankheitsaktivität (JADAS 10) erfasst.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 148 Patienten (71,6 % weiblich) mit JIA befragt. 19 (13 %) hatten einen auffälligen BDI-FS von ≥ 4 , 129 (87 %) waren unauffällig. Häufige Angaben waren Verlust von Freude ($n = 43$; 29 %), Mutlosigkeit ($n = 23$; 15,5 %), Traurigkeit ($n = 31$; 20,9 %) und Selbstvorwürfe ($n = 26$; 17,6 %). 9 Patienten (6 %) gaben Suizidgedanken an. Auffällige Patienten wurden einer weiteren psychologischen/psychiatrischen Behandlung zugeführt. Bei 4 (2,7 %) bestand eine Depression, bei 10 (6,8 %) wurde eine Depression neu erkannt. 4 (2,7 %) erhielten eine medikamentöse antidepressive Therapie, 8 (5,4 %) eine Psychotherapie.

Beim Vergleich von Patienten mit Gesamtscore ≤ 4 hatten JIA Patienten mit einem auffälligen Score (≥ 4) häufiger eine Psoriasisarthritis, Rheumafaktor-positive (OR 15,1; 95 %KI 1,3–175) oder negative Polyarthritiden (OR 3,1; 95 %KI 1,2–8,3), seltener eine Enthesitis-assoziierte Arthritis, persistierende oder „extended“ Oligoarthritis. Die Anzahl schmerzhafter Gelenke, der JADAS10, der CHAQ-DI, die globale Einschätzung durch Arzt oder Patient waren im Mittel signifikant höher bei Patienten mit einem auffälligen BDI-FS.

Bei signifikant weniger Patienten bestanden JADAS-Remission (OR 0,3; 95 %KI 0,1–0,9), JADAS-Minimale Krankheitsaktivität (OR 0,3; 95 %KI 0,1–0,9) oder JADAS-akzeptable Krankheitsaktivität (OR 0,3; 95 %KI 0,1–0,9).

Mehr Patienten mit einem BDI-FS ≥ 4 erhielten NSAR (OR 2,7; 95 %KI 1,0–7,7), Steroide, Biologika, oder eine Kombination von Biologika und konventionellen DMARDs sowie eine insgesamt höhere Anzahl verschiedener Medikamente.

Schlussfolgerungen: Der BDI-FS ist einfach in Handhabung und Auswertung. Er wird von den Patienten gut angenommen. Von den befragten JIA Patienten zeigte ein hoher Anteil (13 %) Anzeichen einer Depression. Bei 9 (6,5 %) Patienten bestanden Hinweise auf Suizidalität. Auffällige Scores waren mit höherer Krankheitsaktivität trotz signifikant intensiver medikamentöser Therapie assoziiert. Nur 26 % der Patienten mit auffälligem Score waren bislang psychologisch betreut. Ein Screening auf depressive Symptome im klinischen Alltag erscheint wichtig, um betroffenen Patienten eine adäquate psychologische Betreuung zu ermöglichen.

GKJR-FV-05

Sicherheit von Biologika bei der juvenilen idiopathischen Arthritis: Eine Risikoanalyse aus dem BIKER-RegisterFranz Thiele¹; Ingrid Becker²; Ariane Klein¹; Gerd Horneff³

¹Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Sankt Augustin, Deutschland; ²Klinikum der Universität zu Köln, Institut für Med. Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE), Köln, Deutschland; ³Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Direktor, Sankt Augustin, Deutschland

Einleitung: Die Pharmakotherapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Biologika ist gekennzeichnet durch eine oft hohe Effizienz bei vergleichsweise guter Sicherheit. Mit großen Fallzahlen des BIKER-Registers können auch seltene Ereignisse sowie Risiko- und Einflussfaktoren untersucht werden.

Methodik: In der BIKER-Datenbank wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) unter Biologika-Therapie identifiziert. Als Kontrolle stand eine Kohorte Biologika-naiver, mit Methotrexat (MTX) behandelter JIA-Patienten zur Verfügung. Der Einfluss von biographischen Faktoren, Komorbiditäten, Vor- und Begleittherapie sowie der Krankheitsaktivität wurde zunächst univariat, dann multivariat analysiert.

Ergebnisse: Es wurden 2856 Patienten mit nicht-systemischer JIA eingeschlossen. Diese erhielten insgesamt 3778 Therapien mit einem Biologikum. Die analysierten Therapien waren Etanercept (1816), Adalimumab (633), Tocilizumab (178), Abatacept (74), Golimumab (60), Infliximab (47) sowie MTX (970) in der Kontrollgruppe. Die Häufigkeiten der AESIs in der Biologikakohorte waren: Ernsthafte Infektion $n=106$, Uveitis $n=100$, Zytopenien $n=31$, chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) $n=18$, Anaphylaxie $n=14$, erstmalige Psoriasis $n=12$.

Ergebnisse der multivariaten Analyse: Assoziation zu ernsthafte Infektionen: Gastrointestinale Komorbidität (OR 3; 95 % KI 1,2–11), JADAS10 bei Baseline* (OR 1,2; 1,1–1,4), Alter bei Baseline# (OR 0,6; 0,5–0,8), ANA-Positivität (OR 0,6; 0,4–0,8), Therapie mit Adalimumab (OR 3; 1,4–5), Etanercept (OR 2; 1,3–4) oder Golimumab (OR 5; 2–15). Assoziation zu Uveitis für: Komorbidität Auge (OR 5; 3–7), Alter bei Erkrankungsbeginn# (OR 0,6; 0,4–0,8), Vormedikation Etanercept (OR 0,3; 0,1–0,7), Anzahl aktiver Gelenke\$ (OR 0,8; 0,6–0,9), BSG\$ (OR 1,2; 1,1–1,3). Assoziation zu Zytopenien für: Vormedikation Steroide (OR 3; 1,3–8), endokrine Vorerkrankung (OR 5; 2–134), Therapie mit Tocilizumab (OR 4; 2–9). Assoziation zu CED für: Gastrointestinale Komorbidität (OR 9; 2–48), kardiale Komorbidität (OR 6; 1,1–37), Therapie mit Etanercept (OR 8; 2–32) oder Infliximab (OR 21; 2–240). Assoziation zu Anaphylaxie für: Komorbidität Atemwege (OR 7; 1,4–38); Alter bei Therapiestart (OR 0,5; 0,3–0,9), Therapie mit Infliximab (OR 58; 15–221) oder Tocilizumab (OR 6; 1,2–30). Assoziation zu Psoriasis für: Psoriasisarthritis (OR 6; 2–20), Vormedikation Abatacept (OR 9; 2–51), Therapie mit Adalimumab (OR 9; 2–26).

Diskussion: Verschiedene AESI sind mit bestimmten Vorbedingungen, der Krankheitsaktivität und dem gewählten Biologikum assoziiert. Die Kenntnis der Einflussfaktoren ermöglicht eine individuelle Risikoeinschätzung und kann die Auswahl des Biologikums beeinflussen mit dem Ziel der größten möglichen Sicherheit in der Arzneimitteltherapie.

*pro Punkt; #pro 5 Jahre; \$pro Gelenk; §pro 10 mm

Literatur

1. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, Schmeling H; German and Austrian Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept

GKJR-EPO 147

Tocilizumab-Behandlung im Vergleich zur Behandlung mit alternativen Biologika bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis – Daten aus dem BIKER-Register

Ariane Klein¹; Kirsten Minden²; Anton Hospach³; Frank Weller-Heinemann⁴; Prasad T. Oommen⁵; Frank Dressler⁶; Dirk Foell⁷; Sandra Hansmann⁸; Jasmin B. Kümmerle-Deschner⁹; Maria Fasshauer¹⁰; Christoph Rietschel¹¹; Astrid Helling-Bakki¹²; Ivan Foeldvari¹³; Ralf Trauzeddel¹⁴; Gerd Horneff¹

¹Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Pädiatrie, Kinderreumatologie, Sankt Augustin, Deutschland; ²German Rheumatism Research Centre Berlin, and Charité University Medicine, Kinderreumatologie, Berlin, Deutschland; ³Olga Hospital, Kinderreumatologie, Stuttgart, Deutschland; ⁴Prof.-Hess-Kinderklinik, Kinderreumatologie, Bremen, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Düsseldorf, Pädiatrische Onkologie und Immunologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁶Medizinische Hochschule Hannover, Kinderreumatologie, Hannover, Deutschland; ⁷Universitätsklinik Münster, Pädiatrie, Rheumatologie und Immunologie, Münster, Deutschland; ⁸Universitäts Kinderklinik, Kinderreumatologie, Tübingen, Deutschland; ⁹Klinikum Sankt Georg, Pädiatrie, Rheumatologie und Immunologie, Leipzig, Deutschland; ¹⁰Clementine Kinderhospital, Kinderreumatologie, Frankfurt, Deutschland; ¹¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Kinderreumatologie, Heidelberg, Deutschland; ¹²Hamburg Centre for Pediatric and Adolescent Rheumatology, Kinderreumatologie, Hamburg, Deutschland; ¹³Helios Klinik Berlin-Buch, Kinderreumatologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Tocilizumab (TOC) ist für die Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) zugelassen. Daten aus der klinischen Praxis sind limitiert.

Zielsetzung: Langzeitüberwachung anhand des BIKER-Registers von Patienten, die eine Behandlung mit TOC starten über mindestens 5 Jahre und Vergleich mit einer gematchten Kohorte von Patienten, die eine Behandlung mit alternativen Biologika beginnen.

Methoden: Patientencharakteristika, Krankheitsaktivität zu Beginn und im Verlauf der Therapie, Ansprechraten und Sicherheitsdaten wurden in beiden Kohorten verglichen. Parameter für das Ansprechen waren der JADAS10 und die Anzahl aktiver Gelenke. Die Bewertung der Verträglichkeit basiert auf Berichten über unerwünschte Ereignisse (AE).

Ergebnisse: Bis März 2020 wurden 161 Patienten in jeder Kohorte rekrutiert. Patienten, die TOC starteten, waren bei Behandlungsbeginn älter (12,1 vs. 10,1 Jahre (y); $p < 0,0001$) und hatten eine längere Krankheitsdauer (5,5 y vs. 3,0 y ; $p < 0,0001$). TOC wurde häufiger als second-line Biologikum eingesetzt (84 % vs. 13 %, $p < 0,0001$). Ansonsten waren die Patienten vergleichbar.

Ein deutliches Ansprechen zeigte sich während der Behandlung mit TOC mit einer signifikanten Reduktion des JADAS 10 von 16,8 auf 3,4 ($p < 0,0001$) nach 12 Monaten. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten hinsichtlich JIA ACR 30/50/70/90 Ansprechraten, Anzahl aktiver Gelenke und JADAS 10. JADAS-Remission und minimale Krankheitsaktivität wurde mit ähnlichen Raten in der TOC- (37 und 58 %) und der Kontrollkohorte (37 und 60 %) erreicht.

Während der Gesamtzahl der AE in der TOC-Kohorte ($n=201$ AE; (77/100PY) und in der Kontrollkohorte ($n=207$; (65/100 PY); RR 1,2; 95 % CI 0,99–1,4) nicht signifikant unterschiedlich war, wurden mehr schwerwiegendere AE (SAE) unter TOC gemeldet ($n=13$; 5/100 PY versus $n=4$; 1,3/100 PY; RR 3,9; 95 % CI 1,3–12). Schwerwiegendere Infektionen wurden seltener unter TOC dokumentiert. Uveitis-Ereignisse wurden signifikant häufiger unter TNF-Inhibitoren dokumentiert, wahrscheinlich durch einen Selektionsbias. SAE unter TOC waren Depression ($n=3$) bei 2 Patienten mit suizidaler Absicht, JIA-Exazerbation ($n=2$), septische Arthritis, Magen-Darm-Infektion, Bauchschmerzen, Colitis, Paronychie und Fraktur (jeweils $n=1$). SAE in der Kontrollkohorte waren Depression, Osteomyelitis, Magen-Darm-Infektion und Krankheitsschub (je 1). Zytopenie und Transaminasenanstieg wurden nicht häufiger beobachtet. Es traten keine gastrointestinalen Perforationen, keine vaskulären Ereignisse und keine Todesfälle auf.

Schlussfolgerungen: Tocilizumab zeigte ein gutes Therapieansprechen, welches mit der Behandlung mit alternativen Biologika vergleichbar war. Die Verträglichkeit war akzeptabel. Da Tocilizumab bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten als Biologikum der zweiten Wahl verabreicht wurde, müssen Vergleiche zwischen den beiden Kohorten sorgfältig interpretiert werden. Das Projekt rekrutiert weitere Patienten.

GKJR-EPO 148

Zusammenhänge zwischen juveniler idiopathischer Arthritis, depressiver Vulnerabilität und komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS)?

Lea Höfel¹; Jutta von der Beek¹; Nicole Draheim¹; Anja Schramm¹; Johannes-Peter Haas²

¹Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland;

²Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH, Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland

Hintergrund: Die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste rheumatische Erkrankung des Kindesalters. Besonders häufig findet sich die Oligoartikuläre JIA mit asymmetrischem Extremitätenbefall. Das komplexe regionale Schmerzsyndrom („complex regional pain syndrome“ = CRPS) als chronische Schmerzerkrankung des Kindesalters weist ebenfalls einen asymmetrischen Extremitätenbefall auf. Die JIA gilt als potentieller Prädispositionsfaktor für die Entwicklung einer chronischen Schmerzstörung.

Methode: In einer Single-Center Studie des Zentrums für Schmerztherapie junger Menschen wurden alle Patienten die während der Jahre 2018 und 2019 in unserer Klinik behandelt wurden in einer retrospektiven Kohortenanalyse ausgewertet. Die Statistik erfolgte deskriptiv.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 1033 Patienten (1171 stationäre Fälle) ausgewertet werden. Davon erfüllten 106 die Budapest-Kriterien für ein CRPS. Die Gruppe der CRPS Patienten zeigte gegenüber den übrigen chronischen Schmerzpatienten Unterschiede bezüglich: Geschlechterverteilung (w/m 79/22 % vs. 84/16 %), Alter (13,5 vs. 14,9 Jahre) und benötigte innerhalb der zwei Jahre doppelt so häufig einen zweiten Aufenthalt (18,9 vs. 9,3 %). Die auffälligsten Unterschiede ergaben sich jedoch bei der Analyse der Nebendiagnosen. Lediglich 2 CRPS Patienten (1,9 %) hatten eine JIA, während dies bei 11,9 % der übrigen Patienten der Fall war ($p < 0,01$). Es fand sich kein CRPS Patient mit einer Oligo-JIA in der Vorgeschichte. Bezüglich der JIA-Kategorien fanden sich vor allem polyartikuläre Verläufe (4,7 %) und Psoriasis-Arthritiden (3,3 %) in der Gruppe der übrigen Schmerzpatienten. In beiden Gruppen fand sich kein Fall einer systemischen JIA.

Die Analyse der psychiatrisch-psychologischen Nebendiagnosen zeigte einen Unterschied bezüglich der F32./F33.-Gruppe (depressive Episode; rezidivierende depressive Störung) und der Anpassungsstörungen (F43.2) mit überwiegend depressiver Symptomatik, welche sich bei den CRPS-Patienten seltener fanden (24,5 vs. 38,6 %; $p < 0,01$).

Diskussion: Dies ist unseres Wissens nach die bislang größte untersuchte Kohorte kindlicher und jugendlicher CRPS-Fälle. Es fand sich kein Hinweis für eine prädisponierende Rolle der JIA bei der Entwicklung eines CRPS. Die JIA scheint jedoch ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Schmerzstörung insbesondere bei polyartikulären Verläufen und einer Psoriasisarthritis. Auch scheint die depressive Vulnerabilität in der Gruppe der CRPS-Fälle seltener als bei anderen chronischen Schmerzpatienten.

GKJR-EPO 149

Canakinumab, on a reduced dose or a prolonged dose interval without concomitant corticosteroids and methotrexate, maintains clinical remission in systemic juvenile idiopathic arthritis patients

Tilmann Kallinich¹; P. Quartier²; E. Alexeeva³; C. Wouters⁴; I. Calvo⁵; B. Magnusson⁶; N. Wulffraat⁷; X. Wei⁸; A. Martini⁹

¹Charité Berlin Campus Virchow, Paediatric Rheumatology, Berlin, Germany;

²IMAGINE Institute, Paris University, RAISE reference centre, Pediatric Immuno-hematology and Rheumatology Necker hospital, AP-HP; ³Pediatric Immuno-hematology and Rheumatology, Paris, France; ⁴National Medical Research Center of Children's Health and Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Paediatric Rheumatology, Moskau, Russian Federation; ⁵Gasthuisberg University Hospital, Paediatric Rheumatology, Leuven, Belgium; ⁶Hospital Universitario La Fe, Paediatric Rheumatology, Valencia, Spain; ⁷Karolinska University Hospital, Paediatric Rheumatology, Stockholm, Sweden; ⁸University Medical Center Utrecht, Paediatric Rheumatology, Utrecht, Netherlands; ⁹China Novartis Institutes for Biomedical Research Co., Ltd Biomedical Research, Beijing, China;

⁹Universita di Genova Pediatria II, Genova, Italy, Paediatric Rheumatology, Genova, Italy

Introduction: Treatment with canakinumab (CAN), a selective, human anti-IL-1 β monoclonal antibody, has shown sustained therapeutic effect along with corticosteroid dose reduction/discontinuation in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA), in a long-term extension study (NCT00891046) [1].

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of 2 different canakinumab tapering regimens in SJIA patients who were in clinical remission (NCT02296424).

Methods: This Phase 3b/4 study had two parts. In Part I 182 patients, $n = 84$ with inactive disease from the extension study 1 (cohort 1) and $n = 96$ CAN-naïve patients (cohort 2) with active disease were administered subcutaneous CAN 4 mg/kg q4w. Per protocol titration off corticosteroids and/or methotrexate was attempted during Part I. Eligible patients (inactive disease for 24 consecutive weeks and being corticosteroid- and methotrexate-free for at least 4 weeks) advanced to Part II. Patients were randomised to either a 3-step CAN dose reduction regimen (2 mg/kg/q4w, followed by tapering to 1 mg/kg/q4w and then discontinuation) or dose interval prolongation regimen (4 mg/kg q8w, followed by tapering to 4 mg/kg/q12w and then discontinuation); patients advanced to the next tapering step if inactive disease was maintained for 24 weeks. The primary objective was to evaluate if at least 40 % of patients were able to maintain inactive disease status for at least 24 consecutive weeks on either 2 mg/kg q4w or 4 mg/kg q8w.

Results: In Part II, a total of 75 patients were randomised to a dose reduction ($n = 38$) or dose interval prolongation ($n = 37$) CAN tapering regimen. The proportion of patients who maintained inactive disease for 24 consecutive weeks significantly exceeded the predefined threshold of 40 % of Step 1 in both treatment arms: CAN reduced dose (71 %; 2 mg/kg q4w) and in prolonged dose interval (84 %; 4 mg/kg q8w). A total of 68 % (26/38) and 79 % (30/37) of the Conclusion: SJIA patients who are able to maintain inactive disease status on CAN monotherapy can successfully taper CAN by either reducing the dose or prolonging the dosing interval. However, only a minority of patients successfully discontinued CAN treatment for 24 weeks. The safety profile for both CAN titration regimens was similar and consistent with other CAN SJIA studies. No new safety signals were identified.

References

1. Brunner et al. Arthritis Rheumatol. 2016;68 (S10)

GKJR-EPO 150

Practice patterns for tapering medications in the treatment of JIA-associated uveitis

Ivan Foeldvari¹; Jens Klotsche²; Sheila Angeles-Han³; Jordi Anton⁴; Gabriele Simonini⁵; Nadine Groesch²; Jean Baer¹

¹Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Germany; ²German Rheumatism Research Centre Berlin, and Charité University Medicine, Epidemiology, Berlin, Germany; ³Cincinnati Children's, Cincinnati Children's, Cincinnati, United States; ⁴Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; ⁵Anna Meyer Children's Hospital, Anna Meyer Children's Hospital, Florence, Italy

Introduction: Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (JIAU) is the most common extra-articular manifestation of JIA, and occurs in approximately 10 % of affected children. Although there are effective medications to treat JIAU, guidelines and large studies that inform of tapering treatment after disease remission are lacking.

Methods: We surveyed via email international pediatric rheumatologists: 1. Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in Childhood (MIWGUC), 2. Pediatric Rheumatologic Email-Listserve, 3. CAR-RA uveitis workgroup, and international ophthalmologic specialized in children with JIAU. Survey questions focused on the definition of remission, duration of remission prior to initiation of medication tapering, and method of tapering. Specific medications included methotrexate (MTX), adalimumab (ADA), infliximab (IFX), abatacept (ABA), and tocilizumab (TOC).

Results: Of 45 responses, 88 % were from pediatric rheumatologists with a mean work experience of 18 years. The regional distribution was 31 from Europe, 9 from North-America, 3 from South-America and 2 from Asia. The responding colleagues managed a mean number of 43 JIAU patients. Remission on medication was defined as no cells in the anterior chamber (78 %), followed by no need for eye drops (36 %), and no uveitis flares (32 %). Tapering practices were described for MTX monotherapy (100 %), ADA (100 %), IFX (80 %), TOC (56 % [25 % s.c.]) and ABA (46 % [30 % s.c.]). Standardized protocol for tapering exists in 32 % of centers for MTX, in 26 % for ADA, and 20 % for IFX. The timepoint for tapering was after 6 months of remission on medication by 14 % of respondents, 12 months for 38 %, 24 months for 56 % and 36 months for 12 %.

MTX was tapered by dose in 42 %, dose and interval in 40 %, and interval in 15 %. The lowest dose of MTX was 6 mg/m²/week at the time of tapering and the longest mean interval 2.5 weeks (1 to 4 weeks). ADA was first tapered to every 3 weeks by 76 % of the responders and then to every 4 weeks by 49 % before discontinuing. Fewer respondents used or tapered IFX, TOC or ABA. Around 65 % tapered the interval and 20 % tapered the dose and interval for ABA, 26 % for TOC and 37 % IFX.

There were differences in the duration of tapering prior to discontinuation of specific medications. For ADA it was 6 months in 62 %, 12 months in 36 %, and 24 months in 10 %. For IFX it was 6 months in 27 %, 12 months in 45 %, and 24 months in 33 %. For TOC it was 40 % after 4 weeks, 87 % after 6 weeks and 53 % after 24 weeks. For ABA i.v. it was 30 % after 8 weeks, and 90 % after 12 weeks. If combination therapy was used, 36 % tapered the bDMARD first, 62 % csDMARD first, and 12 % both simultaneously.

Conclusion: This is the first survey to describe "real world" medication tapering and discontinuation practices of pediatric rheumatologists and ophthalmologists globally. Most physicians start to taper medication after 24 months of remission on medication and discontinue after the 6 to 12 months of tapering.

Acknowledgements: We would like to thank all the participating colleagues, who took time to fill out our survey.

GKJR-EPO 151

Proposal for a damage and response index for ANA-positive noninfectious anterior uveitis from the Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in Childhood group (MIWGUC)

Ivan Foeldvari¹; Sheila Angeles-Han²; Tamas Constatin³; Joke de Boer⁴; Jesús Díaz⁵; Clive Edelsten⁶; Arnd Heiligenhaus⁷; Susan Nielsen⁸; AV Ramanan⁹; Traudel Saurenmann¹⁰; Gabriele Simonini¹¹; Nicole Stuebiger¹²; Karoline Walscheid⁷; Jordi Anton⁵

¹Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Germany; ²Cincinnati Children's, Cincinnati, United States; ³2nd Department of Paediatrics, Semmelweis University, Budapest, Hungary; ⁴Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, Netherlands; ⁵Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; ⁶Great Ormond St Hospital, London, United Kingdom; ⁷Augenzentrum am St. Franziskus-Hospital, Münster, Germany; ⁸Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁹Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, United Kingdom; ¹⁰Kantonsspital Winterthur, Winterthur, Switzerland; ¹¹Anna Meyer Children's Hospital, Florence, Italy; ¹²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Introduction: Idiopathic chronic ANA-positive anterior non-infectious uveitis (CAU) has similar clinical characteristics as juvenile idiopathic arthritis related uveitis (JIAU), except for inflammatory arthritis. A damage and response index has already been developed by a European collaboration of pediatric rheumatologists and ophthalmologists for JIAU (MIWGUC) [1]. As innovative effective treatment options are emerging for pediatric uveitis, it is important to define a response and damage index to assess the effectivity of drugs in preventing ocular damage in children with idiopathic CAU.

Methods: MIWGUC already agreed on items to evaluate outcome [1] for JIAU. 6 paediatric rheumatologist and 6 uveitis specialized ophthalmologists were asked to score the items, which were derived from the JIAU response and damage index. Regarding relevance for response and damage in CAU (Table 1) the items were scored. Items with scores between 1–3 points were discarded, >7 were accepted, and 4–7 were further discussed in the group with nominal group technique. 80 % agreement was required to keep the item.

Results: The MIWGUC group agreed in a consensus meeting in Barcelona, that idiopathic CAU and JIAU may be managed similarly. Tables one presents the result of the voting.

Discussion: We propose items to assess response to treatment and ocular damage in children with CAU. Validation of these indices is required in clinical cohorts to assess effectivity of a given drug for treating activity and preventing eye damage. This proposal will be evaluated from the MIWGUC group in a prospective study.

References

1. Foeldvari I, Klotsche J, Simonini G, Edelsten C, Angeles-Han ST, Bangsgaard R, et al. Proposal for a definition for response to treatment, inactive disease and damage for JIA associated uveitis based on the validation of a uveitis related JIA outcome m

Table 1		
Accepted outcome items for response and damage form the MIWGUC group 2015 for JIA associated uveitis	Accepted outcome measures for chronic non-infectious ANA-positive anterior uveitis	Voting for acceptance for outcome measures for chronic non-infectious ANA-positive anterior uveitis n=12 (6 ophthalmologists and 6 paediatric rheumatologists) Yes/no votes
New Item:		
Global disease score	Yes	12/0
Flare	Discarded	12/0
Posterior synechiae	Yes	12/0
Cataract	Yes	12/0
Maculopathy	Yes	12/0
Opticopathy	Discarded	
Decreased visual acuity	Yes	12/0
Ocular hypertony ≥ 21 mmHg	Yes	12/0
Ocular hypotony ≤ 6 mmHg	Yes	12/0
Glaucomatous field loss and/or glaucomatous optic atrophy	Yes	12/0
Band-keratopathy	Yes	12/0
Epiretinal membrane formation	Yes	12/0
Visual deterioration—less than 0.3 in any eye	Yes	12/0
Uveitis related disability VAS 0–100 by ophthalmologist	Yes	12/0
Uveitis related disability VAS 0–100 by pediatric rheumatologist	?	?

GKJR-EPO 152

Anti-Adalimumab-Antikörper bei Kindern und Jugendlichen aus dem KRhOKo-Register

Stefanie Bartsch¹; Gonza Ngoumou²; Kathleen Necke¹; Elisabeth Rolfes³; Sae-Lim von Stuckrad¹; Kirsten Minden³; Tilmann Kallinich⁴

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin und Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland; ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin und Sozialpädiatrisches Zentrum und Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Berlin, Deutschland; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin und deutsches Rheumaforschungszentrum (DRFZ), Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin und Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland; ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutsches Rheumaforschungszentrum (DRFZ) und Berlin Institute of Health (BIH), Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin und Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis und der Uveitis im Kindesalter mit dem monoklonalen TNF- α -Antikörper Adalimumab kann zur Bildung von zumeist blockierenden anti-Adalimumab-Antikörpern (AAA) mit Wirkverlust führen. In Vorstudien ist eine Begleittherapie mit Methotrexat (MTX) mit abgemilderter anti-Drug-Antikörper-Bildung assoziiert.

Fragestellung: Das Ziel dieser Untersuchung ist es retrospektiv Daten zur Entwicklung von AAA bei Patienten unter Adalimumab-Therapie aus der kinderrheumatologischen Ambulanz der Charité zu analysieren. Es sollen Häufigkeit, Zusammenhang mit Therapiedauer und Begleittherapie erfasst werden.

Material und Methoden: Alle Patienten, die in unserer Klinik jemals mit Adalimumab behandelt wurden und in der kinderrheumatologischen Erfassungsplattform KRhOKo erfasst sind wurden in die Analyse eingeschlossen. Das Auftreten von AAA, das Datum der AAA-Bestimmung, das Datum des Therapiebeginns sowie eine Begleittherapie mit MTX wurden

ermittelt. Weil die AAA-Messung erst seit 2016 zur Verfügung steht, im Register aber auch Patienten mit Langzeittherapie erfasst werden, erfolgte zusätzlich eine Datenanalyse aller Patienten die seit dem 01.01.2017 mit der Therapie begonnen haben.

Ergebnisse: Bis 12/2019 wurden insgesamt 94 Patienten mit Adalimumab-Therapie erfasst.

In der Gesamtkohorte wurden bei 54/94 AAA bestimmt, davon waren 30/54 (55,5 %) positiv. Der AAA-Nachweis erfolgte im Mittel 35,6 Monate [24,4–46,8–95 % KI] nach Beginn der Therapie. Kinder mit positivem AAA-Nachweis hatten zu 20 % (6/30) eine Begleittherapie mit MTX während Kinder mit negativem AAA-Nachweis zu 45,8 % (11/24) MTX bekamen ($p=0,042$, Chi2-Test).

In der nach Adalimumab-Startdatum 01.01.2017 gefilterten Population (40/94) erfolgte bei 26/40 eine AAA-Bestimmung, hiervon waren 14/26 (53,8 %) AAA positiv. Der AAA-Nachweis erfolgte im Mittel 12,0 Monate [7,0–16,9–95 % KI] nach Beginn der Therapie. In dieser Subgruppe hatten 21,4 % (3/14) parallel MTX während in der Gruppe der AAA-negativen 58,3 % (7/12) eine Begleittherapie mit MTX hatten ($p=0,054$).

Schlussfolgerung: In der Gesamtkohorte erscheint eine Begleittherapie mit MTX vor der Entwicklung von Adalimumab-Antikörpern zu schützen. Der Effekt war allerdings nach Kohortenfilterung nicht mehr signifikant.

GKJR-EPO 153

Zusammenhang zwischen gesundheitsrelevantem Risikoverhalten, Bildschirmzeit und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)

Florian Milatz¹; Ina Liedmann¹; Martina Niewerth¹; Jens Klotsche¹; Anton Hospach²; Frank Weller-Heinemann³; Ivan Foeldvari⁴; Kirsten Minden⁵

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Deutschland; ²Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Zentrum für Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Deutschland; ³Klinikum Bremen-Mitte, Prof.-Hess-Kinderklinik, Bremen, Deutschland; ⁴Klinikum Eilbek, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland; ⁵Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin und Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Soziale Implikationen jugendlichen Risikoverhaltens (RV), wie der Gewinn von Respekt und Akzeptanz oder die Herstellung von Unabhängigkeit, gelten im Rahmen chronischer Erkrankungen als Herausforderung für eine optimale Versorgung und bessere Krankheitsbewältigung. Exzessiver bildschirmbasierter Medienkonsum (MK) als wesentlicher Aspekt einer sitzenden Lebensweise erhöht zudem das Risiko für Begleiterkrankungen.

Fragestellung: Demnach sollte untersucht werden, a) ob sich RV und MK bei Jugendlichen mit JIA zu gesunden Altersgenossen quantitativ unterscheiden, b) ob sich Zusammenhänge zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) identifizieren lassen und c) ob sich gesundheitsrelevantes Verhalten im Krankheitsverlauf ändert.

Material und Methoden: Zur Bewertung von RV, MK und HRQoL (PedsQLTM) wurden im Zweijahresabstand erfasste Daten aus der prospektiven, multizentrischen Inzeptionskohorte ICON analysiert. Die Auswertung berücksichtigte Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr, für die mindestens zwei relevante Fragebögen vorlagen (T1: Erstuntersuchung, mittleres Alter 14,5 Jahre; T2: Follow-up Untersuchung, mittleres Alter 16,5 Jahre). Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung gemischter linearer Modelle.

Ergebnisse: Daten von 209 Jugendlichen mit JIA (63 % weiblich, 28 % RF-negative Polyarthritiden) und 138 gesunden Altersgenossen (55 % weiblich) konnten analysiert werden. Bei JIA-Patienten nahm die Nutzungsdauer von Spielekonsolen im Beobachtungszeitraum signifikant ab und der Umfang körperlicher Aktivität moderat zu. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv war der Anteil körperlich inaktiver (54 % vs. 42 %) sowie tabakkonsumierender (8 % vs. 2 %) Patienten höher, alkoholkonsumierender (16 % vs. 23 %) hingegen niedriger. Patienten gaben zudem signifikant häufiger an, beim letzten Geschlechtsverkehr auf ein Kondom verzichtet zu haben (28 % vs. 19 % Kontrollen). Während sich beim Konsum illegaler Drogen keine signifikanten Gruppenunterschiede registrieren ließen, gab das Patientenkollektiv zu T1 sowie T2 eine längere tägliche Gesamtbildschirmzeit (3,6 ± 2 h vs. 3,2 ± 2 h/Tag) an. Viel konsumierende Patienten (>3 h/Tag MK) wiesen einen signifikant niedrigeren psychosozialen PedsQLTM-Subscore (OR 0,94; 95 % CI: 0,89–0,99) und eine signifikant höhere Krankheitsaktivität (cJADAS-10) (OR 1,34; 95 % CI: 1,07–1,67) auf als jene mit geringerem MK (<2 h/Tag). Ein multiples Risikoverhalten (mind. zwei Risikoverhaltensweisen) war zudem mit einem niedrigeren PedsQLTM-Gesamtscore (OR 0,96; 95 % CI: 0,92–0,99) und einer kürzeren Krankheitsdauer (OR 0,75; 95 % CI: 0,57–0,98) assoziiert.

Schlussfolgerung: Bei Jugendlichen mit JIA zeigt sich ein Zusammenhang zwischen gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen und gesundheitsbezogener Lebensqualität, Krankheitsaktivität und -dauer. Aufgrund der gesundheitsprognostischen Bedeutung untersuchter Verhaltensweisen, sollten zukünftige Interventionen eine Reduktion vermeidbarer Bildschirmzeiten und eine Erhöhung des Bewegungsniveaus forcieren.

GKJR-EPO 154

Therapieadhärenz bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis

Martina Niewerth¹; Sabine Kirchner²; Claudia Sengler¹; Jens Klotsche¹; Ina Liedmann¹; Daniel Windschall³; Tilmann Kallinich⁴; Gerd Horneff⁵; Anton Hospach⁶; Frank Dressler⁷; Jasmin B. Kümmerle-Deschner⁸; Kirsten Minden¹

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie, Berlin, Deutschland; ²Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, PG Epidemiologie, Berlin, Deutschland; ³St. Josef Stift Sendenhorst, Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Deutschland; ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland; ⁵Asklepios Klinik Sankt Augustin, Kinder- und Jugendrheumatologie, Sankt Augustin, Deutschland; ⁶Olgahospital Klinikum Stuttgart, Kinder- und Jugendrheumatologie, Stuttgart, Deutschland; ⁷Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik, Hannover, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, Deutschland

Zielsetzung: Die Einhaltung verordneter Therapien ist bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) eine Voraussetzung für das Erreichen angestrebter Therapieziele. Um die Akzeptanz und Schwierigkeiten bei der Durchführung verordneter Therapien zu untersuchen, wurde im Rahmen der Inzeptionskohorte ICON wiederholt der Parent Adherence Report Questionnaire (PARQ) eingesetzt.

Materialien und Methoden: Vier Jahre nach Einschluss in ICON wurde die Therapieadhärenz aus Elternsicht anhand der deutschen Version des PARQ ermittelt. Gefragt wird darin global anhand visueller Analog-Skalen (VAS 0–100, 100 = beste Einschätzung) u. a. nach der Häufigkeit des Befolgens von Therapieempfehlungen, negativen Reaktionen auf die Behandlung und wahrgenommenem Nutzen der Behandlung. Außerdem werden Probleme bei der Einhaltung von Therapieempfehlungen eruiert.

Ergebnisse: Von 481 Eltern lagen Angaben zur Therapieadhärenz vor. Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Dokumentationszeitpunkt 10,1 ± 3,7 Jahre, die mittlere Krankheitsdauer lag bei 4,7 ± 0,8 Jahren. Die Mehrheit der Patienten wies eine Oligoarthritiden (49 %) auf, ca. 30 % hatten eine Rheumafaktor-negative Polyarthritiden. Zur Befragung wurden 292 (60 %) der Patienten mit einem DMARD behandelt, über die Hälfte der Patienten (57 %) erhielt Physiotherapie und jeder 5. Patient hatte Schienen verordnet bekommen. Die Krankheitsaktivität (gemessen mit dem cJADAS-10) betrug 2,6 ± 3,4 (Bereich 0–30, bester Wert = 0), der Funktionsstatus war gut (mittlerer CHAQ: 0,2 ± 0,4).

Die Behandlungsempfehlungen wurden zumeist umgesetzt, die Durchschnittswerte betrugen für Medikamente 89,7 ± 21,5, Physiotherapie 88,7 ± 21,9 und Schienen 76,0 ± 29,8. Negative Reaktionen auf die Therapie wurden am häufigsten für Medikamente berichtet. Hier lag der Durchschnittswert bei 59,3 ± 39,0 und damit deutlich unter den Werten für Physiotherapie 84,8 ± 22,3 und Schienen 78,7 ± 27,9. Bezüglichkeit des Therapienutzens schätzten die Eltern die Medikamente am besten ein (87,4 ± 20,6), gefolgt von Physiotherapie (84,8 ± 21,4) und Schienen (80,8 ± 28,4).

Jede 4. Familie gab an, in den letzten 3 Monaten die Medikamentengabe mal vergessen zu haben. Jeweils 8 % gaben zu, die Medikamente mal weggelassen zu haben als sich ihr Kind besser bzw. schlechter gefühlt hatte. Fast 40 % berichteten über Probleme bei der Behandlung des Kindes. Bei jedem 4. Patienten standen Nebenwirkungen der Medikamente im Vordergrund.

Schlussfolgerungen: Anhand des PARQ lassen sich Therapieadhärenz sowie empfundener Nutzen und Probleme in der Behandlung aus Eltern- und Betroffenenperspektive eruiert. Inwiefern diese die Prognose der Patienten beeinflussen, wird anhand der ICON-Daten weiter untersucht.

ICON wird gefördert durch das Bundesforschungsministerium (FKZ:01ER0812)

GKJR-FV 03

Eine frühzeitige Behandlung mit Etanercept erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Remission

Jens Klotsche¹; Gerd Horneff²; Johannes-Peter Haas³; Ivan Foeldvari⁴; Daniel Windschall⁵; Martina Niewerth⁶; Kirsten Minden⁷

¹Epidemiology Unit, German Rheumatism Research Center Berlin, Epidemiology Unit, German Rheumatism Research Center Berlin, Berlin, Deutschland; ²Asklepios Klinik Sankt Augustin, Kinder- und Jugendmedizin, Sankt Augustin, Deutschland; ³Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR), Kinderreumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland; ⁴Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kompetenz-Zentrum für Uveitis und Sklerodermie im Kindes- und Jugendalter, Hamburg, Deutschland; ⁵St. Josef Stift Sendenhorst, Kinderreumatologie, Sendenhorst, Deutschland; ⁶Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Epidemiologie, Berlin, Deutschland; ⁷Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie, Berlin, Deutschland

Zielsetzung: Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste chronisch entzündliche rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Bei vielen Patienten bedarf es im Krankheitsverlauf einer Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD), um Folgeschäden und einen dauerhaften Funktionsverlust zu vermeiden. Biologische DMARD (bDMARD) bieten heutzutage eine breit akzeptierte Option für die Behandlung der JIA mit schweren Krankheitsverläufen. Das Ziel dieser Untersuchung war, die Therapiekontinuität von Etanercept (ETA) zu analysieren. Weiterhin wurde das Risiko für das Wiederauftreten einer aktiven Erkrankung nach Absetzen von ETA auf Grund einer inaktiven Erkrankung analysiert.

Materialien und Methoden: Die Daten der zwei multizentrischen Kohortenstudien BiKeR und JuMBO wurden für die Analyse herangezogen. JuMBO ist das Follow-up Register von BiKeR und beobachtet die in BiKeR eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen mit JIA im Erwachsenenalter weiter. Klinische Parameter werden vom Rheumatologen halbjährlich dokumentiert, sowie vom Patienten berichtete Parameter.

Ergebnisse: Die Analyse beruhte auf Daten von 1779 JIA Patienten, die jemals mit ETA behandelt wurden und zum Zeitpunkt der Analyse das 18. Lebensjahr in BiKeR erreicht hatten. Im Mittel wurden diese 8,6 Jahre beobachtet. Die Mehrheit der Patienten wies eine Polyarthritits (35 %) auf. ETA wurde bei 710 (41,2 %) Patienten wegen Ineffektivität abgebrochen (first-line), ähnliche Raten konnten für den zweiten und dritten Zyklus beobachtet werden. 332 Patienten (19,3 %) erreichten eine inaktive Erkrankung und konnten die Therapie beenden. Im weiteren Beobachtungszeitraum (im Mittel 3,9 Jahre) benötigten 129 (38,9 %) dieser Patienten keine weitere Behandlung mit einem bDMARD, hingegen wurde für 169 (50,9 %) Patienten eine Wiederbehandlung mit ETA notwendig. Die Wahrscheinlichkeit für das Absetzen von ETA auf Grund einer inaktiven Erkrankung war signifikant mit einem jüngeren Alter bei Therapiebeginn (Hazard Ratio (HR) 1,1), dem Vorliegen einer persistierenden Oligoarthritits (HR 1,9), einer kürzeren Dauer zwischen JIA Beginn und ETA Therapiebeginn (HR 1,1) sowie einem guten Ansprechen auf die Therapie innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate (HR 1,1) assoziiert. Zum Zeitpunkt des Absetzens von ETA wurden 209 (von 332) mit einer ETA Monotherapie behandelt. Bei drei von vier dieser Patienten (161, 77 %) kam es im Mittel nach 12,1 Monaten zum Wiederauftreten einer aktiven Erkrankung. Wir konnten keine Korrelate für das Risiko des Wiederauftretens einer aktiven Erkrankung identifizieren.

Zusammenfassung: Unsere Analyse zeigt die gute Wirksamkeit von ETA bei der Behandlung der JIA. Die Daten bestätigen außerdem den Zusammenhang zwischen einer frühen Behandlung der JIA mit einem bDMARD und der damit einhergehend höheren Rate des Erreichens einer Remission.

GKJR-FV 08

Soluble interleukin-2 receptor serum levels facilitate prediction of remission vs. relapse in a German JIA-Inception cohort

Linda Ziegler¹; Sabrina Fuehner¹; Christoph Kessel¹; Claas Hinze¹; Jens Klotsche²; Martina Niewerth²; Kirsten Minden²; Dirk Foell¹

¹University Hospital Münster, Department of Pediatric Rheumatology and Immunology, Münster, Germany; ²German Rheumatism Research Center Berlin, Epidemiology Unit, Berlin, Germany

Wir möchten das Abstract bitte sowohl für das Themengebiet „02 Rheumatologie GKJR-JIA“ als auch für das „Rheumatologie Investigator Meeting“ einreichen.

Background: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is characterised by a chronic course of disease where the disease state can alternate between clinically active and clinically inactive. Once patients achieve a state of clinically inactive disease, little is known about which patients stay in remission and which patients experience a relapse within the next months. There are no established biomarkers to predict the further course of disease for these patients. Therefore, the purpose of this study was to examine biomarkers detecting JIA-patients without clinical signs of disease activity at risk of relapse.

Methods: Children with a newly diagnosed JIA were enrolled in the German multicenter inception cohort study ICON. Patients with a clinically inactive non-systemic JIA were divided into two groups: 80 patients with a stable remission for the next year (minimum: 7 months, maximum: 16 months, median: 11 months, IQR: 11–12 months) and 92 patients with a relapse within six months (minimum: 3 months, maximum: 9 months, median: 6 months, IQR: 5–6 months) according to the juvenile arthritis disease activity score (JADAS). Clinical parameters and serum levels of various biomarkers were measured using a multiplex immunoassay or validated clinical assays during clinically inactive disease in both groups and analysed for their potential to predict the further course of disease.

Results: Clinical and conventional inflammation parameters including C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, interleukin-1 beta, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, myeloid-related proteins 8/14 and S100A12 could not discriminate between patients with a stable remission and those with a relapse. Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) serum levels were significantly higher in patients who relapsed within six months ($P=0.0213$), which especially applies to patients with rheumatoid factor negative polyarthritits and extended oligoarthritits ($P<0.0001$). Higher sIL-2R serum levels during clinically inactive disease were associated with a greater number of joints with arthritis at relapse.

Conclusion: Patients without clinical signs of disease activity already had increased sIL-2R serum levels up to nine months before an occurring relapse whereas conventional inflammation parameters were not elevated. Determination of sIL-2R serum levels during clinically inactive disease may facilitate identifying patients at risk of relapse.

Versorgung

GKJR-FV 04

Clinical, diagnostic and therapeutic features of children with chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO) – an analysis of the German National Pediatric Rheumatologic Database 2009–2018

Christiane Reiser¹; Jens Klotzsche²; Anton Hospach³; Rainer Berendes⁴; Annette Jansson⁵; Markus Hufnagel⁶; Nadine Grösch⁷; Kirsten Minden²; Hermann Girschick⁸

¹Landeskrankenhaus Bregenz, Pädiatrie, Bregenz, Austria; ²Charité – University Medicine Berlin, Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Berlin, Germany; ³Olgahospital Klinikum Stuttgart, Zentrum für pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Germany; ⁴Kinderkrankenhaus St. Marien, Pädiatrische Rheumatologie, Landslut, Germany; ⁵Dr. von Hauner Children's Hospital, LMU Munich, Department of Pediatrics, Munich, Germany; ⁶University Medical Center, Medical Faculty, University of Freiburg, Freiburg, Germany, Division of Pediatric Infectious Diseases and Rheumatology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Freiburg, Germany; ⁷Leibniz Institute, Berlin, German Rheumatism Research Center, Berlin, Germany

Objective: The objective of this investigation was to collect data of clinical and diagnostic features of patients with CNO during the first year of disease course.

Methods: Patients with diagnosis of CNO, disease duration < 13 months and a first registration into the National Pediatric Rheumatologic Database (NPRD) between 2009 and 2018 were included in this cross-sectional analysis. The data analyzed, included age, gender and routine laboratory parameters. Skin involvement as well as clinical and radiological data was documented in addition to therapeutics applied. Well-being and pain were assessed via numerical rating scales (NRS) and the functional ability by the C-HAQ.

Results: Of 774 documented patients, 62.8 % are female with a median age of 11 years. Symptoms at first visit included fever (>38 °C) in 77/593 patients (13.0 %) and CRP > 1 mg/dl in 107/593 patients (18.0 %). HLA-B27 was positive in 48 patients (7.4 %), while the mean ESR was 12 mm/h. 14.8 % of the patients showed skin involvement, most of them psoriasisiform. In 406 cases, X-ray was performed at the first visit, showing osteosclerosis/-lysis in 34 % and hyperostosis in 14.5 % of the cases. MRI scan was performed in 648 cases, and 81.5 % showed a positive T2 signal. In 589 patients, clinical active lesions were documented, most frequently affected sites were tibia (29.7 %), pelvis (28.0 %) and femur (27.8 %). The spine was affected in 96 individuals (16.3 %). In most patients, radiologically active lesions corresponded to the clinical sites. Therapeutically, 78.2 % of the patients received non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 6.2 % glucocorticoid treatment, 10.8 % of the patients (71/657) obtained disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (methotrexate 4.4 %, sulfasalazine 3.7 %, etanercept 1.4 %) and 5.2 % bisphosphonates at the time of documentation. The evaluation of the patient's questionnaire showed pain VAS (0–10) of 2.0, C-HAQ (range 0–3) of 0.13 and overall well-being (NRS 0–10) of 2.0.

Conclusion: To our knowledge, the NPRD cohort presents the largest cohort of children suffering from CNO. Clinical and diagnostic parameters of these patients at disease-onset and in the first year of disease course were analyzed. At initial presentation one third of the patients presented with clinical symptoms (fever, local redness and/or elevated inflammatory markers (CRP, ESR)). Conventional X-ray scans did not show any changes in almost 50 %, but more than 80 % showed positive T2-signaling in the MRI. Most patients were treated with NSAIDs, only a small group received additional therapies like conventional or biological DMARDs, steroids or bisphosphonates.

In contrast to adult SAPHO patients during the first year of treatment, pediatric patients did not present with diagnostic criteria consistent with enthesitis-related arthritis (ERA). Evaluating the patients' questionnaires concerning QoL, no strong impairment due to CNO could be shown.

GKJR-EPO 155

Häufigkeit einer SARS-CoV-2-Infektion sowie eines zeitlich assoziierten pädiatrischen inflammatorischen multisystemischen Syndroms (PIMS-TS) – Eine bundesweite Abfrage

Carl Christoph Goetzke¹; Elisabeth Rolfes¹; Claudia Sengler²; Anton Hospach³; Helmut Wittkowski⁴; Kirsten Minden¹; Tilmann Kallinich¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland; ²Deutsches Rheumaforschungszentrum, Minden lab, Berlin, Deutschland;

³Olgahospital Klinikum Stuttgart, Kinderklinik, Stuttgart, Deutschland;

⁴Universitätsklinikum Münster, Klinik für pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Münster, Deutschland

– zusätzliche Abstract-Einreichung für das Investigator Meeting –

Hintergrund: Bei Kindern ist der Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion aus bisher ungeklärten Gründen i. d. R. weniger schwerwiegend als beim Erwachsenen. Allerdings ist unbekannt, wie sich eine vorbestehende autoimmunologische bzw. -inflammatorische Vorerkrankungen sowie eine Immunsuppression auf den Phänotyp einer SARS-CoV-2-Infektion auswirkt. Hinzu kommt, dass seit Ende April 2020 bei Kindern aus mehreren Ländern ein inflammatorisches multisystemisches Syndrom in zeitlicher Assoziation mit einer SARS-CoV-2-Infektion (PIMS-TS) beschrieben wurde [1]. Eine vorläufige Definition fasst unter PIMS-TS Fälle mit anhaltendem Fieber, serologischen Entzündungszeichen (Neutrophilie, erhöhtes CRP, Lymphopenie) und Dysfunktion einzelner oder mehrerer Organe (Schock, kardiale, respiratorische, renale, gastrointestinale, neurologische Störung) zusammen. Das Syndrom ist durch eine Mischung von Symptomen des Kawasaki-Syndroms und toxischen Schocksyndroms geprägt. Andere infektiologische Ursachen müssen ausgeschlossen sein.

Außerdem besteht die Sorge, dass es aufgrund von COVID-19 und/oder Veränderungen in der medizinischen Versorgung während der COVID-19-Pandemie zu einer verstärkten Aktivität rheumatischer Erkrankungen, ggf. mit Langzeitfolgen, kommen kann.

Fragestellung: Häufigkeit und Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern und Jugendlichen mit zugrundeliegender autoimmunologischer bzw. -inflammatorischer Vorerkrankungen sollen erfasst werden. Zudem werden die Konsequenzen einer SARS-CoV-2-Infektion auf die Aktivität der Grunderkrankung untersucht. Darüber hinaus werden die Häufigkeit und der Verlauf einer PIMS-TS unabhängig vom Vorliegen einer chronischen Erkrankung erfasst.

Material und Methoden: Die Erfassung der Daten erfolgt mittels eines standardisierten Fragebogens als Zusatzmodul zur Kinder-Kerndokumentation. Zudem werden Daten des DGPI-Registers berücksichtigt, mit dem ein wöchentlicher Datenabgleich/-austausch erfolgt.

Ergebnisse: Die ersten Ergebnisse dieser Datenerhebung werden auf dem Kongress präsentiert.

Schlussfolgerung: Zur detaillierten Beschreibung der Auswirkung einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern und Jugendlichen mit autoimmunologischen- und autoinflammatorischen Erkrankungen ist die Erfassung einer hohen Patientenzahl mit der Möglichkeit eines (inter-)nationalen Datenaustauschs notwendig. Dies stellt eine Grundlage dar, um mittelfristig evidenz-basierte Empfehlungen für die Durchführung von Präventionsmaßnahmen sowie zum medizinischen Management formulieren zu können. Aufgrund der vermuteten geringen Prävalenz eines PIMS-TS ist zudem eine multizentrische Abfrage nötig, um ausreichende Daten zur Beschreibung des Krankheitsbildes sammeln zu können.

Literatur

1. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment> (15.05.2020).

GKJR-FV02

Foxp3 specific Nrf2 expression results in loss of immune tolerance

Kim Ohl¹; Patricia Klemm¹; Anandhi Rajendiran¹; Athanassios Fragoulis²; Christoph Wruck³; Angela Schippers¹; Norbert Wagner⁴; Tobias Bopp⁵; Klaus Tenbrock⁶

¹RWTH Aachen, University, Dept of Pediatrics, Aachen, Germany; ²RWTH Aachen University, Dept of Anatomy, Aachen, Germany; ³RWTH Aachen University, Anatomy, Aachen, Germany; ⁴Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderklinik, Aachen, Germany; ⁵University of Mainz, Institute of Immunology, Aachen, Germany; ⁶Uniklinik RWTH Aachen, Pädiatrie, Aachen, Germany

T cells are confronted with oxidative stress in several diseases of chronic inflammation and autoimmunity and presumably also in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), the most common rheumatic disease in children. Increased amounts of oxidized products as well as deficits in the antioxidant machinery have been described in JIA patients. Additionally, it is known that reactive oxygen species critically contribute to cartilage destruction in rheumatoid arthritis. Forkhead box P3 (Foxp3)-positive regulatory T cells (Tregs), which are essential in the suppression of exaggerated immune responses against self- or harmless antigens and are critically involved in immune homeostasis, seem unable to suppress the overactivated T cells in the affected joints of JIA patients. Currently, it is unclear, how oxidative stress and particularly Nrf2 signaling modulate Foxp3+ T cells under homeostatic conditions and inflammatory autoimmunity. Here we report an unexpected but important role of Nrf2 in murine Tregs. Nrf2 expression driven by Foxp3 regulatory region resulted in an autoinflammatory phenotype with enhanced effector T cell activation and immune cell infiltrates in the lung. Bone marrow chimeras revealed that Nrf2 activation intrinsically in Tregs leads to a loss of Treg cells and peripheral tolerance. Moreover, Nrf2 activation downregulated Foxp3 expression, but enhanced their glucose uptake and mTOR activity, thus mimicking a metabolic phenotype that is associated with impaired lineage stability and cell functioning. We hereby demonstrate for the first time the deleterious consequences of Foxp3 specific activation Nrf2 activation.

GKJR-FV 06

Coexistence of synovial T lymphocytes driving and regulating chronic inflammation in juvenile idiopathic arthritis

Patrick Maschmeyer¹; Gitta Anne Heinz¹; Christopher Mark Skopnik²; Lisanne Lutter³; Alessio Mazzoni Mazzoni⁴; Frederik Heinrich⁵; Sae Lim von von Stuckrad⁶; Lorenz Elias Wirth⁵; Cam Loan Tran⁷; René Riedel⁸; Katrin Lehmann⁹; Imme Sakwa⁹; Rolando Cimaz⁸; Francesco Giudici⁹; Philipp Enghard¹⁰; Marcus Mall¹¹; Bas Vastert¹²; Hyun-Dong Chang⁵; Pawel Durek⁵; Femke van Wijk¹³; Andreas Radbruch⁵; Tilmann Kallinich¹⁴; Mir-Farzin Mashreghi⁵

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), an Institute of the Leibniz Association, Therapeutische Genregulation, Berlin, Germany; ²Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), an Institute of the Leibniz Association, an Institute of the Leibniz Association, Berlin, Germany; ³Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht, Laboratory of Translational Immunology, Utrecht, Netherlands; ⁴University of Florence, Department of Experimental and Clinical Medicine and DENOHE Center, Florence, Italy; ⁵Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), an Institute of the Leibniz Association, Berlin, Germany; ⁶Charité-Universitätsmedizin Berlin, Pediatric Pneumology and Immunology and Intensive Care Medicine, Berlin, Germany; ⁷Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), an Institute of the Leibniz Association Berlin, Germany; ⁸University of Florence, Anna Meyer Children's Hospital, Florence, Italy; ⁹University of Florence, Department of Experimental and Clinical Medicine, Florence, Italy; ¹⁰Charité-Universitätsmedizin Berlin, Department of Nephrology and Intensive Care Medicine, Berlin, Germany; ¹¹Charité University Medicine Berlin, Pediatric Pneumology, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, Germany; ¹²University Medical Center, Center for Translational Immunology, Utrecht, Netherlands; ¹³Wilhelmina Children's Hospital, Laboratory of Translational Immunology, Utrecht, Netherlands; ¹⁴Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Kliniken für Kinderheilkunde und Kinderchirurgie, Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Germany

Bewerbung gilt auch für das Investigator Meeting der GKJR

Background: T lymphocytes accumulate in inflamed tissues of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and they can express pro-inflammatory cytokines upon re-stimulation in vitro. This and a significant genetic linkage of JIA to MHC genes suggest that T lymphocytes play an important role in the pathogenesis of this disease. But their role in established disease is less clear.

Objectives: We aimed to define the transcriptional and clonal identity of autoreactive memory T cells in patients with JIA.

Methods: We isolated paired samples of antigen-experienced conventional CD4+CD45RO+CD25lo T helper memory cells (Tcons), regulatory CD4+CD45RO+CD127loCD25hi T memory cells (Tregs) and cytotoxic CD8+CD45RO+ T memory cells (CTLs) by flow cytometry from the synovial fluid (SF) and the blood of seven patients with JIA. Subsequently, we performed single-cell sequencing combined with T cell receptor (TCR) sequencing on 74.891 cells to dissect their cell heterogeneity due to their transcriptional profiles and clonal repertoire. We then performed shared nearest neighbor-clustering using dimensional reduction analysis by t-distributed stochastic neighbor embedding (t-SNE).

Results: Our data reveal transcriptional heterogeneity among the different subsets of T memory cells both in peripheral blood as well as in cells derived from inflammatory tissues. TCR sequencing and gene expression of TCR signaling-induced genes enabled us to distinguish autoreactive from bystander memory T cells. Gene expression profiles of expanded recently activated clonotypes showed elevated expression of PDCD1 (encoding for PD-1) compared to non-enriched bystander T helper memory cells from the inflamed tissue. A PD-1+TOX+EOMES+ population of CD4+ T lymphocytes expressed immune regulatory genes and genes attracting myeloid cells. A PD-1+TOX+BHLHE40+ population of CD4+, and a mirror population of CD8+ T lymphocytes expressed genes driving inflammation as well as genes supporting B lymphocyte activation. This dichotomy among PDCD1-expressing cells represents a general, lineage-transcending signature of memory T lymphocytes in chronic inflammation, since both

CD4+ and CD8+ T memory cells possess analogous populations. Finally, we identified autoreactive T lymphocyte clones and transcriptional signatures of recirculating SF-derived cells in the blood of JIA patients.

Conclusion: Taken together, these results might offer a basis for developing diagnostic and therapeutic strategies for patients with JIA i), by developing biomarkers on the basis of recirculating autoreactive memory T cells and ii), by treating patients with agents to selectively deplete memory T cells driving pathology in chronic inflammation.

Autoimmunität/Kollagenosen

GKJR-EPO 156

A case of relapsing, steroid depended Tolosa-Hunt syndrome in childhood

Olga Staudacher¹; Anna Tietze²; Claudia Steen³; Horst von Bernuth⁴; Petra Bittigau⁵; Tilmann Kallinich⁴

¹Berlin, Germany; ²Charité–Universitätsmedizin Berlin, Institut für Neuroradiologie, Berlin, Germany; ³St. Joseph-Krankenhaus, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Germany; ⁴Charité–Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany; ⁵Charité–Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Berlin, Germany

Introduction: Tolosa-Hunt syndrome (THS) is a condition characterized by ipsilateral headache, ophthalmoplegia and idiopathic granulomatous inflammation of the cavernous sinus and/or orbital apex, shown via MRI or biopsy. The incidence in adults is 1:1.000.000. In children, it occurs even less frequently. The pathomechanism is unknown. In most cases, THS responds well to treatment with steroids.

Case: We report the case of a 15-year-old girl with severe relapsing, steroid-refractory THS.

In March of 2018 the formally healthy child had an episode of severe headache of the left temple and ipsilateral palsy of the facial nerve. The episode resolved without intervention within three days. In retrospective, this can be seen as first episode of THS.

In October of 2019, the patient presented with similar headaches, facial nerve palsy plus a complete ophthalmoplegia and vomiting. All blood tests were normal and there were no abnormalities in the cerebrospinal fluid (CSF). The subsequently performed MRI showed a signal enhancement of the left cavernous sinus. A therapy with steroids was started and all symptoms resolved promptly.

The day after the discontinuation of steroids, headaches followed by ophthalmoplegia and facial palsy reoccurred. Thus, a new series of laboratory tests and imaging studies was performed to confirm the diagnosis. Again, there were no abnormal findings in blood or CSF. The MRI still showed a hyperintensity of the cavernous sinus so that the diagnosis of THS was perpetuated.

A therapy with high dose IV steroids over three days, subsequent oral tapering and a monthly infusion of infliximab were started.

Symptoms resolved immediately under this regime, but a follow-up MRI after 6 weeks showed no significant change. When the patient tried to reduce steroids below 10 mg/day, headaches reoccurred immediately, albeit not strictly unilateral anymore. Once the medication was increased back to 10 mg/day, the symptoms promptly disappeared.

Conclusion: Our case of Tolosa-Hunt syndrome in a formally healthy 15-year-old girl is one of the most severe cases described in childhood. Relapses, the involvement of further cranial nerves and nausea have been observed before, but no pathomechanism explaining these symptoms has been established. Therefore it is especially important to reevaluate the diagnosis every time a relapse occurs or the responds to steroids is not satisfying. In our case, we were able to perform a number of tests to rule out other possible vascular, neoplastic, metabolic, and infectious causes.

Due to a risk assessment no biopsy was taken so far to confirm formation and granulomata. Till now, no associated signs for other differential diagnosis were observed. In therapy-refractory and/or steroid dependent cases, other immunosuppressive agents can control the symptoms. For a more targeted therapy, further research to establish the cause of Tolosa-Hunt syndrome is needed.

GKJR-EPO 157

Pansklerotische Morphea/eosinophile Fasziitis mit schwerer Lungenbeteiligung und systemischen Manifestationen bei ausgeprägter Typ-1-Interferon-Aktivierung

Angela Zimmer¹; Min Ae Lee-Kirsch²; Gerd Horneff¹

¹Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Allgemeine Pädiatrie, Sankt Augustin, Deutschland; ²Klinik für Kinder und Jugendmedizin der Universität, Molekulare Pädiatrie, Dresden, Deutschland

Bei der pansklerotischen Morphea zeigen sich großflächige Sklerosierung sämtlicher Hautschichten und der Muskulatur, welche zu Verhärtung und Kontrakturen führt. Bei der eosinophilen Fasziitis treten chronische Entzündungen der Kutis bis zur Faszie auf, die zur zunehmenden Hautinduration führen. Begleitend besteht eine Eosinophilie. Arthritiden wurden zusätzlich beschrieben. Klinische Überlappungen sind beschrieben. Ein 3-jähriges Kind wurde aufgrund multipler Arthritiden mit Morgensteifigkeit vorgestellt. Es bestanden ausgeprägte subkutane Ödeme initial der Arme, Beine und des Gesichts, später auch des Stamms sowie eine symmetrische Polyarthritiden großer Gelenke, daneben Fieberschübe, rezidivierende Bauchschmerzen, Diarrhoen und im Verlauf ein Alopecia areata. Initiale Laborbefunde zeigten eine ausgeprägte Eosinophilie (max. 30,7 %, 5370/μl), erhöhte Inflammation (CRP 29 mg/l, BSG 60 mm/h), autoimmunhämolytische Anämie (Hb 9,6 g/dl) mit positivem Coombs-Test, sowie eine massive Hypergammaglobulinämie (57 g/l). Bei Durchfällen mit erhöhtem Calprotectin (2100 μg/g) erfolgte eine Gastroskopie bei der sich Ösophagitis, Typ-C-Antrum-Gastritis, Colitis mit geringgradiger Eosinophilie zeigten. Sonographisch bestand ein ausgeprägtes subkutanes Ödem, kernspintomographisch eine Fasziitis. Die Hautbiopsie zeigte eine entzündliche Dermatitis sämtlicher Hautschichten und eine Fibrose in den Fettgewebsepten der Faszie. Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine massive generalisierte Fibrosierung der Haut. Somit lag ein Mischbild aus pansklerotischer Morphea und eosinophiler Fasziitis vor.

Klinisch trat außerdem eine zunehmende Lungenbeteiligung mit rezidivierenden, schweren Pneumonien in Erscheinung mit multiplen Bronchiektasen des linken Unterlappens und mehrerer Segmente rechtsseitig. Weil bei der Mutter eine Polyarthritiden, beim Vater eine Alopecia areata totalis und bei einem Onkel ein M. Crohn besteht ist eine genetische Assoziation anzunehmen. Immunologisch zeigte sich eine starke Typ-1-Interferon-Aktivierung. Genetische Defekte in OTULIN/COPA/SAMD9L bestehen nicht. Ergebnisse einer Whole-Exome-Sequenzierung stehen aus. Die immunsuppressive Behandlung erfolgte mit systemischen Kortikosteroiden, aufgrund der Polyarthritiden initial mit Methotrexat gefolgt vom TNF-α-Inhibitor Adalimumab. Eine zwischenzeitliche Stabilisierung, gelang durch IL-6-Inhibition mit Tocilizumab.

Diskussion: Das klinische Bild ist charakterisiert durch eine mit systemischer Inflammation mit massiver Hypergammaglobulinämie, autoimmunhämolytischer Anämie, Polyarthritiden, sklerodermiformen Hautmanifestation und einer Alopecia areata und geht damit deutlich über das der pansklerotischen Morphea bzw. der eosinophilen Fasziitis hinaus. Zudem besteht eine vital bedrohliche schwere Lungenbeteiligung.

Typ-1-Interferonopathien bilden eine heterogene Krankheitsgruppe, welche über eine chronische Aktivierung des Typ-1-Interferon-Weges zu Autoinflammation und Autoimmunität führen.

GKJR-EPO 158

Is there a different presentation of juvenile systemic diffuse and limited subset? Data from the juvenile scleroderma inception cohort. www.juvenile-scleroderma.com

Ivan Foeldvari¹; Jens Klotsche²; Ozgur Kasapcopur³; Amra Adrovic³; Kathryn Torok³; Maria Teresa Terreri³; Ana Paula Sakamoto³; Valda Stanevich³; Flavio Sztajnbock³; Jordi Anton³; Brian Feldman³; Ekaterina Alexeeva³; Maria Katsikas³; Vanessa Smith³; Tadey Avcin³; Edoardo Marrani³; Mikhail Kostik³; Thomas Lehman³; W.-Alberto Sifuentes-Giraldo³; Natalia Vasquez-Canizares³; Simone Appenzeller³; Mahesh Janarthanan³; Monika Moll³; Dana Nemcova³; Anjali Patwardhan³; Maria Jose Santos³; Sujata Sawhney³; Dienneke Schonenberg-Meinema³; Christina Battagliotti³; Lillemor Berntson³; Blanca Bica³; Jürgen Brunner³; Patricia Costa Reis³; Despina Eleftheriou³; Liora Harel³; Gerd Horneff³; Tilmann Kallinich³; Daniela Kaiser³; Dragana Lazarevic³; Kirsten Minden³; Susan Nielsen³; Farzana Nuruzzaman³; Yosef Uziel³; Nicola Helmus¹

¹Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Germany;

²Epidemiology Unit, German Rheumatism Research Center Berlin, Epidemiology, Berlin, Germany; ³JSSc Collaborative Group, JSSc Collaborative Group, Hamburg, Germany

Background: Juvenile systemic scleroderma (JSSc) is an orphan disease with a prevalence of 3 per 1.000.000 children. There are limited data regarding the clinical presentation of JSSc. The Juvenile Systemic Scleroderma Inception Cohort (JSSIC) is the largest multinational registry that prospectively collects information about JSSc patients.

Materials and methods: Patients were included in the JSSIC if they fulfilled the adult ACR/EULAR classification criteria for systemic scleroderma, if they presented the first non-Raynaud symptom before 16 years of age and if they were younger than 18 years of age at time of inclusion. Patients' characteristics at time of inclusion were evaluated.

Results: Until 15th of December 2019 hundred fifty patients were included, 83 % of them being Caucasian and 80 % female. The majority had the diffuse subtype (72 %) and 17 % of all JSSc had overlap features. The mean age of first presentation of Raynaud's phenomenon was 9.8 years in the diffuse subtype (dJSSc) and 10.7 years in the limited subtype (lJSSc) ($p=0.197$). The mean age at first non-Raynaud's symptoms was 10.0 years in the dJSSc and 11.2 years in the lJSSc ($p=0.247$). Mean disease duration at time of inclusion was 3.4 years in the dJSSc and 2.4 years in the lJSSc group. Significant differences were found between the groups regarding mean modified Rodnan skin score, 18.2 in the dJSSc vs 6.2 in the lJSSc ($p=0.02$); presence of Gottron's papulae (dJSSc 30 % vs lJSSc 13 %, $p=0.43$); presence of telangiectasia (dJSSc 42 % vs 18 % lJSSc, $p=0.01$); history of ulceration (dJSSc 42 % vs 18 % lJSSc, $p=0.008$); 6 min walk test below the 10th percentile (dJSSc 85 % vs lJSSc 54 %, $p=0.044$), total pulmonary involvement (dJSSc 49 % vs lJSSc 31 %, $p=0.045$), cardiac involvement (lJSSc 17 % vs dJSSc 3 %, $p=0.002$). dJSSc patients had significantly worse scores for Physician Global Assessment of disease activity compared to lJSSc patients (VAS 0–100) (40 vs 15) ($p=0.001$) and for Physician Global Assessment of disease damage (VAS 0–100) (36 vs 17) ($p=0.001$).

There were no statistically significant differences in the other presentations. Pulmonary hypertension occurred in approximately 6 % in both groups. No systemic hypertension or renal crisis was reported. ANA positivity was 90 % in both groups. Anti-Scl70 was positive in 35 % in dJSSc and 36 % in the lJSSc group. Anticentromere positivity occurred in 3 % in the dJSSc and 7 % in the lJSSc group.

Conclusions: In this unique large cohort of JSSc patients there were significant differences between dJSSc and lJSSc patients at time of inclusion into the cohort regarding skin, vascular, pulmonary and cardiac involvement. According to the physician global scores the dJSSc patients had a significantly more severe disease. Interestingly the antibody profile was similar in both scleroderma phenotypes.

Supported by the "Joachim Herz Stiftung"

GKJR-FV 07

Longitudinalverläufe bei primärem und sekundärem juvenilem Sjögren-Syndrom – Eine Kohortenstudie

Manuela Krumrey-Langkammerer¹; Stefanie Hajek¹; Stefanie Dollinger¹; Renate Häfner¹; Johannes-Peter Haas²

¹Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kinderreumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland; ²Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH, Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland

Hintergrund: Das juvenile Sjögren-Syndrom (jSS) in seiner primären (pjSS) und sekundären (sjSS) Form, letztere z. B. im Rahmen einer „Mixed connective tissue disease“ (MCTD) sind seltene Erkrankungsbilder mit Symptomen, die mit anderen rheumatologischen Erkrankungen überlappen. Für Kinder und Jugendliche existieren weder validierte eigene Klassifikationskriterien noch Daten zur Klinik und Verlauf in größeren Kohorten. Eigene Voruntersuchungen zeigten den Wert eines Monitorings des Speicheldrüsenbefalls mittels Ultraschall.

Fragestellung: Eignung diagnostischer und Verlaufsbeurteilungskriterien bei Patienten mit pjSS und sjSS.

Methodik: Longitudinale single-Center Kohortenbeobachtung. Eingeschlossen wurden Patienten, mit Neudiagnose eines jSS zwischen 06/2016 und 06/2019 und jeweils Daten zu Klinik, inklusive einer Speicheldrüsen-sonographie, sowie Labordaten zu mindestens drei Zeitpunkten. Als Diagnosekriterien dienten die provisorischen Kriterien für das jSS, sowie die Kriterien nach Alarcon-Segovia und Kasukawa bei MCTD. Als Verlaufssparameter wurden der European Sjögren Syndrome disease activity index (ESSDAI) und die sonographischen Kriterien nach Hocevar benutzt.

Ergebnisse: Neun Patientinnen (5 pjSS und 4 MCTD mit sjSS) erfüllten die Einschlusskriterien. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 14,78 Jahre (Min 9,93; Max 17,83). Insgesamt wurden 16,15 Beobachtungsjahre ausgewertet. Patientinnen mit pjSS erfüllten im Schnitt 5,67, die mit sjSS 5,75 der provisorischen Diagnosekriterien für das jSS; die MCTD Patientinnen waren in 3,75 der 6 Kriterien nach Alarcon-Segovia bzw. 4,0 von 6 nach Kasukawa positiv. Die Beurteilung des Speicheldrüsenultraschalls zeigte in beiden Gruppen ähnliche morphologische Muster und Scores (MW; Min; Max pjSS: 18,4; 6,0; 34,0 vs. sjSS: 17,2; 4,0; 30,0). Im ESSDAI zeigten MCTD-Patientinnen mit sjSS erheblich höhere Mittelwerte (20,9) als Patientinnen mit pjSS (13,8). Vor allem Gelenkbeteiligung (MW 2,82/1,81), lymphatische Domäne (MW 2,35/0) und kutane Domäne (MW 4,1/0,6) zeigten eine höhere Aktivität bei MCTD-Patienten mit sjSS. Die mittlere Schwankung des ESSDAI pro Beobachtungsjahr betrug in der pjSS Gruppe 1,63 in der MCTD Gruppe 4,25 Punkte.

Diskussion und Schlussfolgerung: Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen, ist die Kohorte mit insgesamt 9 Patientinnen für eine Validierung der untersuchten Kriterien zu klein, weshalb auf eine Auswertung der Daten zur medikamentösen Therapie verzichtet wurde. Mit über 16 Beobachtungsjahren und mindestens drei Verlaufsbeurteilungen pro Patient ist dies bislang eine der am besten untersuchten Kohorten zum jSS. Die untersuchten Kriterien zur Diagnose (provisorische Kriterien jSS, MCTD: Alarcon-Segovia und Kasukawa) und zur Verlaufsbeurteilung (ESSDAI und Hocevar-Score) erwiesen sich als klinisch relevant und hilfreich. Sowohl Verbesserungen, als auch Verschlechterungen im Verlauf der Erkrankung konnten im ESSDAI wie auch im Hocevar-Score nachvollzogen werden.

GKJR-EPO 159

Under detection of interstitial lung disease in juvenile systemic sclerosis (jSSc) utilizing pulmonary function tests. Results from the juvenile scleroderma inception cohort

Ivan Foeldvari¹; Hinrichs Bernd²; Kathryn Torok³; Maria Jose Santos³; Ozgur Kasapcopur³; Amra Adrovic³; Valda Stanevich³; Flavio Sztajnbock³; Maria Teresa Terrier³; Ekaterina Alexeeva³; Jordi Anton³; Maria Katsikas³; Vanessa Smith³; Tadey Avcin³; Mikhail Kostik³; Thomas Lehman³; W.-Alberto Sifuentes-Giraldo³; Simone Appenzeller³; Mahesh Janarthanan³; Monika Mol³; Dana Nemcova³; Dieneke Schonenberg-Meinema³; Christina Battagliotti³; Lillemor Bertson³; Blanca Bica³; Jürgen Brunner³; Patricia Costa Reis³; Despina Eleftheriou³; Liora Harel³; Gerd Horneff³; Tilmann Kallinich³; Dragana Lazarevic³; Kirsten Minden³; Susan Nielsen³; Farzana Nuruzzaman³; Anjali Patwardhan³; Yosef Uziel³; Nicola Helmus¹

¹Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Germany;

²Kinderklinik Heidelberg Pulmologie, Kinderklinik Heidelberg Pulmologie, Hamburg, Germany; ³JSSc Collaborative Group, JSSc Collaborative Group, Hamburg, Germany

Introduction: Juvenile systemic sclerosis (jSSc) is an orphan disease with a prevalence in around 3 in a million children. Pulmonary involvement in jSSc occurs in approximately 40 % in the inception cohort. Traditionally in jSSc, pulmonary function testing (PFT) with FVC and DLCO are used for screening and computed tomography (HRCT) was more reserved for those with abnormal PFTs. More recently, it has become apparent that PFTs might not be sensitive enough for detecting ILD in children.

Material and methods: The international juvenile systemic scleroderma cohort (JSScC) database was queried for available patients with recorded PFT parameters and HRCT performed to determine sensitivity of PFTs detecting disease process.

Results: Of 129 patients in the JSScC, 67 patients had both CT imaging and an FVC reading from PFTs for direct comparison. DLCO readings were also captured but not in as many patients with tandem HRCT ($n=55$ DCLO and HRCT scan). Therefore, initial analyses focused on the sensitivity, specificity and accuracy of the FVC value from the PFTs to capture the diagnosis of interstitial lung disease as determined by HRCT.

Overall, 49 % of the patients had ILD determined by HRCT, with 60 % of patients having normal FVC (>80 %) with positive HRCT findings, and 24 % of patients having normal DLCO (>80 %) with positive HRCT findings. Fourteen percent ($n=3/21$) of patients with both FVC and DLCO values within the normal range had a positive HRCT finding.

Conclusion: The sensitivity of the FVC in the JSScC cohort in detecting ILD was only 39 %. Relying on PFTs alone for screening for ILD in juvenile systemic sclerosis would have missed the detection of ILD in almost 2/3 of the sample cohort, supporting the use of HRCT for detection of ILD in children with SS. In addition, the cut off utilized, of less than 80 % of predicted FVC or DLCO could be too low for pediatric patients to exclude beginning ILD. This pilot data needs confirmation in a larger patient population. Supported by the "Joachim Herz Stiftung"

GKJR-EPO 160

No disease progression after 36 months follow up in the juvenile systemic scleroderma inception cohort

Ivan Foeldvari¹; Jens Klotsche²; Ozgur Kasapcopur³; Amra Adrovic³; Maria Teresa Terrier³; Tadey Avcin³; Maria Katsikas³; Dana Nemcova³; Maria Jose Santos³; Jürgen Brunner³; Tilmann Kallinich³; Mikhail Kostik³; Kirsten Minden³; Anjali Patwardhan³; Kathryn Torok³; Nicola Helmus¹

¹Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Germany;

²German Rheumatism Research Centre Berlin, and Charité University Medicine, Epidemiology, Berlin, Germany; ³JSSc Collaborative Group, JSSc Collaborative Group, Hamburg, Germany

Background: Juvenile systemic scleroderma (jSSc) is an orphan disease with a prevalence of 3 in 1.000.000 children. Longitudinal prospective fol-

low up data of patients with jSSc is rare. In the international juvenile systemic sclerosis cohort (JSScC) patients are followed with a standardized assessment prospectively.

Methods: Patients diagnosed according the ACR 2013 criteria for systemic sclerosis were included, if they developed the first non-Raynaud symptom before the age of 16 and were under the age of 18 at the time of inclusion. Patients were followed prospectively every 6 months with a standardized assessment.

Results: 39 patients in the JSScC had 36 months follow up. 80 % had a diffuse subtype. 95 % of the patients were Caucasian origin and 80 % female. Mean disease duration at time of inclusion was 3.5 years. Mean age onset of Raynaud's was 8.8 years and mean age of onset at the first non-Raynaud's was 9.5 years. The MRSS dropped from the time point of the inclusion into the cohort from 13.9 to 11.8 after 36 months. Pattern of organ involvement did not show any significant change, beside the increase of the nailfold capillary changes from 49 to 73 % ($p=0.037$). No renal crisis occurred. No mortality was observed.

They were positive significant changes in the patient related outcomes assessed on a VAS scale of 0 to 100. The physician global disease activity decreased from 40.0 to 22.1 ($p<0.001$).

Patients global disease activity decreased from 43.3 to 20.4 and patients global disease damage from 45.0 to 21.7 ($p<0.001$).

Conclusion: After 36 months follow up, we could observe a significant improvement of patient related outcomes and only one significant change in organ pattern involvement. In a mostly diffuse subset patient population this is a very promising result regarding outcome.

Supported by the "Joachim Herz Stiftung"

GKJR-EPO 161

How the adult CRISS works in pediatric jSSc patients—Results from the juvenile Scleroderma inception cohort

Ivan Foeldvari¹; Jens Klotsche²; Ozgur Kasapcopur³; Amra Adrovic³; Kathryn Torok³; Valda Stanevicha³; Jordi Anton³; Edoard Marrani³; W.-Alberto Sifuentes-Giraldo³; Maria Teresa Terreri³; Flavio Sztajnbock³; Christina Battagliotti³; Lillemor Berntson³; Despina Eleftheriou³; Gerd Horneff³; Franzana Nuruzzaman³; Nicola Helmus¹

¹Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Germany;

²German Rheumatism Research Centre Berlin, and Charité University Medicine, Epidemiology, Berlin, Germany; ³JSSc Collaborative Group, jSSc Collaborative Group, Hamburg, Germany

Background: The Composite Response Index in Systemic Sclerosis (CRISS) was developed by Dinesh Khanna as a response measure in patients with adult systemic sclerosis. CRISS aims to capture the complexity of systemic sclerosis and to provide a sensitive measure for change in disease activity. The CRISS score is based on a two-step approach. First, significant disease worsening or new-onset organ damage is defined as non-responsiveness. In patients who did not fulfil the criteria of part one, a probability of improvement is calculated for each patient based the Rodnan Skin Score (mRSS), percent predicted forced vital capacity (FVC%), patient and physician global assessments (PGA), and the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). A probability of 0.6 or higher indicates improvement. The objective of this study was to validate the CRISS in a prospectively followed cohort of patients with juvenile systemic sclerosis (jSSc).

Methods: Data from the prospective international inception cohort for jSSc was used to validate the CRISS. Patients with an available 12-months follow-up were included in the analyses. Clinically improvement was defined by the anchor question about improvement (much better or little better versus almost the same, little worse or much worse) in patients overall health due to scleroderma since the last visit provided by the treating physician.

Results: Forty seven jSSc patients were included in the analysis. 74.2 % had diffuse subtype. The physician rated the disease as improved in 34 patients (72.3 %) since the last visit. No patient had a renal crisis or new

onset of left ventricular failure during the 12-months follow-up. Three patients (3.4 %) each had a new onset or worsening of lung fibrosis and new onset of pulmonary arterial hypertension. In total, 6 patients resulted in a rating of not improved based on the CRISS in part I. The mRSS, FVC%, CHAQ and PGA significantly improved during the 12-months follow-up in patients who were rated as improved. The predicted probability based on the CRISS algorithm resulted in an area under curve of 0.77 predicting the anchor question of improvement. In summary, 33 (70.0 %) patients were correctly classified by the adult CRISS score resulting in an overall area under curve of 0.7.

Conclusion: The CRISS score was evaluated in a pediatric jSSc cohort for the first time. It showed a good performance. However, it seems that the formula of part II of the CRISS score needs a calibration to pediatric jSSc patients.

Vaskulitis

GKJR-EPO 162

Fieber, Petechien, Bauch- und Muskelschmerzen

Anton Hospach¹; Fabian Glowatzki¹; Friedrike Blankenburg¹; Felix Noll²; Christian Stirnkorb¹; Damaris Hübner¹; Thekla von Kalle³; Markus Nasko³; Konstanze Holl-Ulrich⁴; Ulrich Schweigmann⁵; Frank Uhlemann⁵

¹Klinikum Stuttgart – Olgahospital, Zentrum für pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Deutschland; ²Klinikum Stuttgart, Zentrum für pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Deutschland; ³Klinikum Stuttgart – Olgahospital, Radiologisches Institut Olgahospital Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland; ⁴Labor im Lademannbogen, Konsultations- und Referenzzentrum für Vaskulitis-Diagnostik, Hamburg, Deutschland; ⁵Klinikum Stuttgart – Olgahospital, Zentrum für angeborene Herzfehler, Stuttgart, Deutschland

Polyarteriitis nodosa im Kindesalter – mit der konventionellen selektiven Angiographie zur Diagnose

Einführung: Zur Diagnosestellung der Polyarteriitis nodosa (PAN) ist entweder der histopathologische oder der Bildgebungsnachweis der Vaskulitis notwendig. In dem von uns vorgestellten Fall konnte weder mit der Histologie noch mit der Angio-MRT die Diagnose gesichert werden, sondern erst mit der konventionellen selektiven Angiographie.

Fallbericht: Wir berichten über ein 10-jähriges türkischstämmiges Mädchen mit Fieber seit 14 Tagen, ausgeprägten Myalgien und kutanen Effloreszenzen. Der Allgemeinzustand war massiv beeinträchtigt, das Mädchen konnte sich nicht ohne fremde Hilfe im Bett umdrehen. Das CRP betrug 24 mg/dl, die BSG 100/1. h, es bestand eine Mikrohämaturie, der RR war intermittierend über der 95. Perzentile. Das MRT zeigte ausgeprägte Signalanhebungen im Bereich der Muskulatur. Unter der Verdachtsdiagnose einer PAN wurde eine tiefe Muskelbiopsie durchgeführt. Im Biopsat waren allerdings keine Arterien nachweisbar. Die nachfolgend durchgeführte Angiographie-MRT war unauffällig. Erst durch die konventionelle selektive Angiographie der Viszeralgefäße konnte die Diagnose durch den Nachweis von multiplen Aneurysmen gesichert werden.

Diskussion: Die Diagnosesicherung bei der PAN ist nur möglich wenn die beiden obligaten Kriterien erfüllt sind. Eine definitive Bestätigung der Diagnose ist wichtig, da die Erkrankung mit Komplikationen behaftet sein kann und eine intensive und aggressive Therapie zur Folge hat. In dem geschilderten Fall ließ sich der hochgradige klinische Verdacht weder histopathologisch noch durch die Angio-MRT bestätigen. Erst mit der konventionellen selektiven Angiographie konnte der Nachweis erbracht werden. Dieses Verfahren hat den Vorteil einer guten Detaildarstellung kleiner Aneurysmen und ist der MRT und – wenngleich weniger – der CT-Angiographie in der Auflösung überlegen. Dabei ist zu beachten, dass alle intraabdominellen Gefäße (Truncus coeliacus, Art. renalis, mesenterica, hepatis) einschließlich ihrer peripheren Äste untersucht werden. In einem frühen Stadium der Erkrankung oder unter Therapie kann es allerdings sein, dass Aneurysmen bildgebend nicht nachweisbar sind. Die konventionelle selektive Angiographie kann – als invasives Verfahren – allerdings auch mit Komplikationen behaftet sein und sollte deshalb nur von erfahrenen Untersuchern durchgeführt werden. Grundsätzlich ist zu empfehlen, dass primär eine MRT-basierte gezielte tiefe Biopsie erfolgt. Diese sollte eine Größe von mindestens 2,5×0,5 cm messen um möglichst arterielle Gefäße mit zu erfassen. Bei negativer Biopsie kann dann eine CT oder konventionelle Angiographie angeschlossen werden.

Konklusion: Zur Diagnosesicherung einer PAN sollten sämtliche diagnostischen Möglichkeiten – inklusive der konventionellen selektiven Angiographie – konsequent ausgeschöpft werden. Dazu ist eine enge Zusammenarbeit unterschiedlicher Disziplinen zu empfehlen.

GKJR-EPO 163

DADA2-Spektrum – eine Krankheit mit vielen Gesichtern

Carolin Escherich¹; Benedikt Böttcher¹; Jörg Schaper²; Stefani Harmsen³; Jennifer Neubert¹; Arndt Borkhardt¹; Prasad Thomas Oommen¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, – Hämatologie und Klin. Immunologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Kinderradiologie, Düsseldorf, Deutschland; ³Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die Adenosin Desaminase 2 Defizienz (DADA2) ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit variablem Phänotyp. Zu den klinischen Erscheinungsformen gehören eine generalisierte Vaskulitis, rezidivierende Schlaganfälle und eine Störung der Hämatopoese. Ursächlich sind Mutationen im CECR1 Gen die zu einer verminderten ADA2-Aktivität führen.

Fragestellung: Bis heute sind mehr als 60 Mutationen im CECR1 bekannt, wobei erste Korrelationen von Genotyp und Phänotyp beschrieben sind. Wir stellen drei Familien mit verschiedenen CECR1-Genmutationen und Verlaufsformen vor.

Material und Methoden: Klinische und laborchemische Befunde, bildgebende Diagnostik, die Behandlungsstrategien und der Verlauf wurden den Krankenakten entnommen.

Ergebnisse: Patientin 1 (10-jähriges Mädchen marokkanischer Abstammung) stellte sich mit fünf mesenzephalen ischämischen Schlaganfällen innerhalb von fünf Monaten vor. Klinisch standen Hirnnervenparesen (CN III), Koordinationsstörungen sowie eine Beeinträchtigung der Konzentrations- und Merkfähigkeit im Vordergrund. Die genetische Analyse ergab eine compound-heterozygote Mutation im CECR1-Gen mit Beteiligung von Intron 5 (c.753+7C>T), Exon 11 (Y453C) und Exon 9 (V325Tfs*7). Die ADA2-Aktivität war nicht nachweisbar (0 mU/ml). Seit Einleitung der TNF-blockierenden Therapie mit Etanercept sind keine weiteren ischämischen Ereignisse aufgetreten.

Patient 2 (9 Jahre alter Junge marokkanischer Abstammung) präsentierte sich mit dem klassischen Bild einer Polyarteriitis nodosa. Er zeigte eine Hautbeteiligung (Livedo reticularis und subkutane Knoten), Fieber, Myalgien, Neuropathie und Hypertonus. Histopathologisch und MRT-angiographisch wurde die Diagnose einer Vaskulitis bestätigt und im CECR1 Gen eine homozygote Mutation in Exon 11 (Y453C) nachgewiesen. Die ADA2-Aktivität war nicht nachweisbar (0 mU/ml). Unter einer Therapie mit Etanercept konnte eine klinische Remission erreicht werden.

Patientin 3 (1-jähriges Mädchen kaukasischer Abstammung) zeigte das klinische Bild einer transfusionspflichtigen „pure red cell aplasia (PRCA)“. Im CECR1 Gen wurde eine compound heterozygote Mutation in Exon 3 (R169Q) und Exon 6 (R306*) nachgewiesen. Die ADA 2 Aktivität war deutlich vermindert (0,2 mU/ml). Therapeutisch zeigte sich kein Ansprechen auf die Therapie mit Etanercept, sodass diese im Verlauf beendet wurde.

Schlussfolgerung: Alle drei klassischen Manifestationsformen des DADA2-Spektrums werden vorgestellt. Interessanterweise zeigen sich bei gleicher Mutation unterschiedliche Phänotypen innerhalb einer Familie. Weiterhin haben wir eine neue Mutation im CECR1-Gen identifiziert. TNF-alpha blockierende Medikamente können den Krankheitsverlauf bei vaskulitischer Verlaufsform (Schlaganfall und Polyarteriitis nodosa) zum Stillstand bringen. Bei hämatologischer Beteiligung zeigt sich kein Ansprechen, so dass eine Stammzelltransplantation bisher die einzige therapeutische Option darstellt.

GKJR-EPO 164

Kutane oder systemische Polyarteriitis nodosa?

Mohammed Nashawi¹; Friederike Blankenburg²; Anita Heinkele²; Axel Enninger³; Söhnke Dammann³; Fabian Glowatzki²; Felix Noll²; Damaris Hübner²; Christian Stirnkorb²; Thomas Heigle³; Peter Von den Driesch⁴; Christina Eisenbeis⁴; Philipp Ostendorf²; Anton Hospach²

¹Klinikum Stuttgart – Olgahospital, Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Deutschland; ²Klinikum Stuttgart, Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Deutschland; ³Klinikum Stuttgart, Kindergastroenterologie, Stuttgart, Deutschland; ⁴Klinikum Stuttgart, Dermatologie, Stuttgart, Deutschland

Hintergrund: Die Polyarteriitis nodosa (PAN) ist eine seltene systemische Vaskulitis der mittleren und kleinen Gefäße.

Material und Methoden: Wir stellen eine 13-jährige Patientin vor, die in unsere Klinik eingewiesen wurde mit dem Verdacht auf ein Erythema Nodosum. Sie hatte seit 4 Wochen schmerzhafte subkutane Knötchen, vor allem an den unteren Extremitäten und im Gesicht. Makroskopisch waren zentrale nekrotisierende Hauteffloreszenzen zu sehen. Im Verlauf entwickelte die Patientin eine Arthritis der beiden Knie- sowie Sprunggelenke. Die ausführliche serologische Diagnostik (inklusive Hepatitis Serologie und Anti-Streptolysin-Titer) zeigte sich unauffällig bis auf eine leichte Erhöhung des CRP und der BSG. Die Patientin klagte ebenfalls über Bauchschmerzen und blutige Stühle. Calprotectin im Stuhl zeigte sich massiv erhöht. In der Gastroskopie war eine kleine Mariske und eine minimale Entzündung an der Ileozökalklappe zu sehen, jedoch keinen Hinweis auf Vaskulitis oder chronische Darmerkrankung. In der Hautbiopsie zeigte sich eine leukozytoklastische Vaskulitis der kleinen Arterien als Hinweis auf eine cPAN. Daraufhin erfolgte eine Initialtherapie mit Methylprednisolon-Pulsen gefolgt von oralem Prednisolon. Darunter zeigte sich ein sehr gutes Ansprechen. Die Medikation konnte inzwischen bei voller Remission abgesetzt werden. Eine MR-Angiographie wurde von der Familie abgelehnt.

Diskussion: Die PAN wird klassifiziert in eine kutane PAN (cPAN) wenn ausschließliche Hautmanifestationen vorliegen. Eine systemische PAN ist bei Mitbeteiligung innerer Organe zu diagnostizieren. Ein Übergang der kutanen in die systemische PAN ist jedoch beschrieben. Bei unserer Patientin waren primär die Haut und die Gelenke betroffen. Die inneren Organe waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unauffällig. Jedoch könnten sich die vorhandenen gastrointestinalen Beschwerden im weiteren Verlauf im Sinne einer systemischen PAN weiterentwickeln. Eine angiographische Diagnostik lehnte die Familie bei gutem Allgemeinzustand unter Therapie zunächst ab. Man wird den weiteren Verlauf unter Monitoring sämtlicher Organsysteme verfolgen müssen um rechtzeitig einen Übergang in eine systemische PAN erfassen zu können.

Schlussfolgerung: cPAN ist eine seltene Erkrankung und muss bei Patienten mit nekrotisierenden Knötchen der Haut als Verdachtsdiagnose in Betracht gezogen werden. Ein Übergang der kutanen in die systemische Form sollte jedoch immer bedacht werden.

GKJR-EPO 165

IVIg-resistant Kawasaki disease with giant coronary aneurysms successfully treated with anakinra—a case report

Elisabeth Weil¹; Martin Cremer¹; Nicole Ritz²; Birgit Donner³; Andreas Wörner⁴

¹University Children's Hospital Basel (UKBB), Pediatrics, Basel, Switzerland;

²University Children's Hospital Basel (UKBB), Pediatric Infectiology, Basel, Switzerland; ³University Children's Hospital Basel (UKBB), Pediatric Cardiology, Basel, Switzerland; ⁴University Children's Hospital Basel (UKBB), Pediatric Rheumatology, Basel, Switzerland

Kawasaki disease (KD) is one of the most common medium-sized vasculitides in children with still unknown etiology, often presenting with signs of severe systemic inflammation. The diagnosis and treatment of KD remains a challenge especially for IVIg-resistant clinical courses. Due to frequent coronary artery (CA) involvement, KD is the main cause for acquired heart disease in childhood in developed countries. We report a

child successfully treated with IL-1 receptor antagonist anakinra after a complicated clinical course.

A 2½-year-old boy was admitted with complete KD-symptoms such as mucocutaneous inflammation and persisting fever for over five days. The initial workup revealed highly elevated inflammatory values for CRP and BSR with thrombocytosis and leukocytosis. The initial echocardiography revealed CA dilatation in the upper norm. Treatment with IVIg 2 g/kg combined with acetylsalicylic acid (ASA) 80 mg/kg/day was started. In view of persisting fever with increase of CA dilatation after 36 h, a second dose of IVIg 2 g/kg was administered. The echocardiographic follow-up revealed CA aneurysms (CAA) with maximum z-score of 4.6. With resolution of fever and clinical improvement, the child was discharged after 8 days of hospitalization. He was re-admitted one day later in reduced condition, subfebrile with recurrence of bilateral conjunctivitis. Inflammatory values increased and high dose methylprednisolone 20 mg/kg/dose was given over 3 days. Echocardiography showed an increasing CAA with maximum z-score 6.9. With resolution of fever and decreasing inflammatory values, the patient was discharged in good general condition with ASA 5 mg/kg/day. He was re-admitted the following day for reappearance of fever and increased inflammatory values. IL-1-receptor antagonist anakinra at a dose of 1.7 mg/kg s. c. every 12 h was started together with ASA 80 mg/kg/d. Fever resolved the next day, echocardiography showed a decrease in CA hyperechogenicity but a giant aneurysm of LAD (z-score>10). Inflammatory values normalized within 25 days. Anakinra was changed to 3.5 mg/kg/d. Cardio-CT showed no further distal CAA but confirmed the giant CAA. An oral anticoagulant treatment with phenprocoumon was started. The boy was discharged 35 d after the first admission. He stayed afebrile with normal systemic inflammatory markers, while the dimension of CAA remained stable. Depending on clinical course, anakinra will be tapered and eventually stopped 6 to 8 weeks later. As this KD course occurred during the SARS-CoV-2 pandemic, SARS-CoV-2 nasopharyngeal swabs, IgG- and IgA-antibody-tests were done with negative results. In this complicated course of KD resistant to two-dose IVIg and methylprednisolone and development of giant CAA, the IL-1-receptor antagonist anakinra achieved complete resolution of systemic and CA inflammatory activity. Anakinra represents an option in IVIg-resistant KD cases, but with still low level of evidence as yet not randomized trials are available.

Abstracts der 42. Jahrestagung des Berufsverbandes Kinderkrankenpflege Deutschland e.V. (BeKD)

Wissenschaftliche Leitung

Birgit Pätzmann-Sietas

GKJR-EPO 166

Pädiatrische Notfallversorgung in Ländern mit limitierten Ressourcen – Einsatzvorbereitung für Pflegekräfte und Ärzte

Sebastian Kernstock¹; Sara Loetz²; Anke Fischaleck³

¹Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, Internistische Intensivmedizin, Stuttgart, Deutschland; ²Olgahospital Stuttgart, Pädiatrische Intensivmedizin, Stuttgart, Deutschland; ³Kinderklinik Datteln, Pädiatrie, Dortmund, Deutschland

ETAT (Emergency Triage Assessment and Treatment) ist ein Konzept für die Triage und Erstversorgung von kritisch kranken Kindern. Es ist in Ländern mit limitierten Ressourcen in Subsahara Afrika, vornehmlich in Malawi, entwickelt worden. Das Konzept wird von der WHO unterstützt und wird mittlerweile weltweit in vielen Ländern angewandt.

ETAT hat einen bewiesenen Effekt zur Senkung der Inpatient-Mortalität. Das Konzept wird angewendet in Institutionen auf allen Ebenen der Gesundheitsversorgung – vom einfachen Health Center bis zur Universitätsklinik. ETAT Leitlinien sind speziell auf die häufigsten Probleme der Basisgesundheitsversorgung von Kindern in Institutionen mit limitierten Ressourcen entwickelt.

ETAT identifiziert Kinder die an akut lebensbedrohlichen Konditionen leiden. Es nutzt einen strukturierten und gut verständlichen Algorithmus und arbeitet mit einfachen und klaren Leitfäden für die medizinische Versorgung. Zugrunde liegen dem Konzept die gängigen Algorithmen und Leitlinien der Notfallversorgung, angepasst auf spezielle Krankheitsbilder und unter Berücksichtigung eingeschränkter Möglichkeiten sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie.

Die AG ETAT Germany ist gegründet worden um die ETAT-Kurse auch im deutsch-sprachigen Raum anzubieten und die Pflegekräfte und Ärzte bei ihrer Einsatzvorbereitung zu unterstützen.

Ziel ist es, die Einsatzkräfte auf die häufigsten pädiatrischen Notfallprobleme, die in „low resource settings“ anzutreffen sind, in Form von Vorträgen, Fallbeispielen und praktischen Simulationen vorzubereiten.

Inhalt des Kurses ist neben der Triage und der Evaluation, das Management von Atemwegs- und Atemproblemen, Schock, Koma, Krampfanfälle und die schwere Dehydratation. Aber auch die Erstversorgung von akuter schwerer Unterernährung, kranken Neugeborenen und Frühgeborenen sowie die Behandlung von pädiatrischen Traumapatienten und Verbrennungen ist Teil des Kurses. Der strukturierte ETAT Ansatz bietet dem medizinischen Personal dazu klare und einfache Handlungsabläufe zur Behandlung – beginnend mit der Triage und endend mit der Reevaluierung.

Der dreitägige Kurs bietet viele Hintergrundinformationen an, profiliert sich jedoch vor allem durch einen sehr hohen Praxisanteil mit vielen Hands-on Szenarien. In Skill-Stationen werden Maßnahmen, wie z. B. die Beutel-Maske-Beatmung oder das Einbringen von intraossären Kanülen, geübt. Begleitet werden die Teilnehmer_innen von einem erfahrenen, interdisziplinären Team, bestehend aus Pädiatern, Notfallmedizinern und

Pflegekräften mit Auslandserfahrung, sowie einem internationalen ETAT Trainer.

Ein nächster Kurs wird voraussichtlich im Oktober 2020 stattfinden. Er richtet sich explizit auch an Pflegekräfte, die sich auf einen Auslandseinsatz vorbereiten. Die Kurssprache ist Englisch.

Autorenverzeichnis

A	Ulf Abdel-Rahman	DGKCH-EPO 98, DGKCH-EPO 100	Tim Bärwalde	DGSPJ-EPO 120	Johannes Breuer	DGKJ-EPO 48
	Dalia Abdin	DGKJ-EPO 70	Christian Bassir	DGKJ-EPO 15	Sabine Brill	DGKJ-EPO 50
	Dana Adam	DGKCH-EPO 88	Christina Battagliotti	GKJR-EPO 160, GKJR- EPO 161, GKJR-EPO 163	Knut Brockmann	DGKJ-EPO 67
	Niyi Ade-Ajayi	DGKCH-EPO 111	Jörg Ingo Baumbach	DGKJ-EPO 36	Jürgen Brunner	GKJR-EPO 160, GKJR- EPO 161
	Amra Adrovic	GKJR-EPO 160, GKJR- EPO 161, GKJR-EPO 163	Felipe Becattini De Caux	DGKJ-EPO 57	Philip Bufler	DGKJ-EPO 13, DGKJ- EPO 15
	Essè Ifèbi Hervé Akpo	DGKJ-EPO 49	Lena-Luise Becker	DGKJ-EPO 70	Daniel Bühl	DGKJ-EPO 21, DGKJ- EPO 25
	Ekaterina Alexeeva	GKJR-EPO 160, GKJR- EPO 150, GKJR-EPO 161	Ingrid Becker	GKJR-FV-05	Christoph Bühner	DGKJ-EPO 28, DGKJ- EPO 68
	Lindsay N. Alfano	DGKJ-EPO 64, DGKJ- EPO 71	Camille Bedrosian	DGKJ-EPO 74	Barbara K Burton	DGKJ-EPO 75
	Ahmed Altayeb	DGKCH-EPO 101, DGKCH-EPO 107	Martin Benesch	DGKJ-EPO 19		
	Samiah Alzaidy	DGKJ-EPO 71, DGKJ- EPO 64	Rainer Berendes	GKJR-FV 04		
	Emmanuel Ameh	DGKJ-EPO 11, DGKCH- EPO 111	Sebastian Berg	DGKJ-EPO 18		
	Ksia Amin	DGKCH-EPO 101, DGKCH-EPO 107	Hinrichs Bernd	GKJR-EPO 161		
	Vera Anders	DGKCH-EPO 99	Alisa Bernhard	DGKJ-FV 19		
	Frederick A. Anderson	DGKJ-EPO 62	Lillemor Berntson	GKJR-EPO 160, GKJR- EPO 161, GKJR-EPO 163		
	Catriona Anderson	GKJR-FV 01	Gerard Berry	DGKJ-EPO 75	C	
	Sheila Angeles-Han	GKJR-EPO 151, GKJR- EPO 152	Lars Daniel Berthold	DGKCH-EPO 91	I. Calvo	GKJR-EPO 150
	Gerald Antoch	DGKJ-FV 16	Thilo Bertsche	DGKJ-EPO 14	Giacomo Casabona	DGKJ-EPO 22
	Jordi Anton	GKJR-EPO 151, GKJR- EPO 152, GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161, GKJR-EPO 163	Astrid Bertsche	DGKJ-EPO 14	Sveva Castelli	DGKJ-EPO 84
	Simone Appenzeller	GKJR-EPO 160, GKJR- EPO 161	Manuel Besendörfer	DGKCH-EPO 88, DGKCH-EPO 112	Jason Cataldo	DGKJ-EPO 75
	Birgit Appl	DGKJ-FV 17	Bettina Besser	DGSPJ-EPO 126	Deepa Chand	DGKJ-EPO 60, DGKJ- EPO 61, DGKJ-EPO 65
	Vamsi Arbindi	DGKCH-EPO 92, DGKCH-EPO 94	Jan Beume	DGKJ-FV 20	Hyun-Dong Chang	GKJR-FV 06
	Ramesh Arjunji	DGKJ-EPO 63, DGKJ- EPO 66	Blanca Bica	GKJR-EPO 160, GKJR- EPO 161	Kimberley A Chapman	DGKJ-EPO 75
B	Giulia Armaroli	DGKJ-EPO 79	Anja Bieber	DGKJ-EPO 41	Claudia A. Chiriboga	DGKJ-EPO 61, DGKJ- EPO 65
	Andrew Atkinson	DGKJ-EPO 55	Karen Bindeballe	DGKJ-EPO 17, DGKJ- EPO 35	Marilena Christofi	DGKCH-EPO 102, DGKCH-EPO 108
	Michaela Augustin	DGSPJ-EPO 117	Anja Bischof	DGSPJ-EPO 126	Kathleen Church	DGKJ-EPO 64, DGKJ- EPO 71
	Tadey Avcin	GKJR-EPO 160, GKJR- EPO 161	Gallus Bischof	DGSPJ-EPO 126	Rolando Cimaz	GKJR-FV 06
	Stephanie Baas	DGKJ-EPO 12	Matthias Bischof	DGKJ-EPO 63	Tricia Cimmms	DGKJ-EPO 76
	Jean Baer	GKJR-EPO 151	Petra Bittigau	GKJR-EPO 158	Sebahattin Cirak	DGKJ-EPO 70
	Francesca Balinetti	DGKJ-EPO 61, DGKJ- EPO 65	Norbert Blank	GKJR-EPO 140, GKJR- EPO 141	Carl Friedrich Classen	DGKJ-EPO 81
	Manfred Ballmann	DGKJ-EPO 72	Friederike Blankenburg	GKJR-EPO 142, GKJR- EPO 136, GKJR-EPO 164, GKJR-EPO 166	Anne M. Connolly	DGKJ-EPO 61
	Stefan Balzer	DGKCH-EPO 97	Annette Bley	DGKJ-EPO 82, DGKJ- EPO 83	Tamas Constatin	GKJR-EPO 152
	Susanne Bantel	DGSPJ-FV 10	Margit Blömacher	DGKJ-EPO 12	Patricia Costa Reis	GKJR-EPO 160, GKJR- EPO 161
	Tomasz Baranski	DGKCH-EPO 95	Anette Bock	DGKJ-EPO 67	Thomas O. Crawford	DGKJ-EPO 61
	Payman Barikbin	DGKJ-EPO 35	Thomas Boemers	DGKCH-EPO 97	Martin Cremer	GKJR-EPO 167
	Claus Barkmann	DGSPJ-EPO 124	Michael Boettcher	DGKJ-FV 17	Malte Cremer	DGKJ-EPO 15
	You-Jung Barthe	DGKCH-FV 13	Philip Böhme	DGKJ-FV 20	Reinhold Cremer	DGKCH-EPO 97
	Oliver Bartsch	DGKJ-EPO 73	Levinus Bok	DGKJ-EPO 70		
	Stefanie Bartsch	GKJR-EPO 153	Bernd Bokemeyer	DGKJ-EPO 12	D	
			Tobias Bopp	GKJR-FV 02	Omar Dabbous	DGKJ-EPO 62, DGKJ- EPO 63, DGKJ-EPO 66
			Kathrin Borchert	DGKJ-EPO 24	Hormos Salimi Dafsari	DGKJ-EPO 70
			Arndt Borkhardt	GKJR-EPO 165	Aynur Damli-Huber	DGSPJ-EPO 132
			Michael Borte	GKJR-EPO 140, GKJR- EPO 141	Söhnke Dammann	GKJR-EPO 166
			Benedikt Bötticher	GKJR-EPO 137, GKJR- EPO 165	Basil T. Darras	DGKJ-EPO 61
			Michelle Bous	DGKJ-EPO 36	Christian David	DGKJ-EPO 20
			Dominique Brandt	DGSPJ-EPO 126	Joyce Davidson	GKJR-FV 01
			Sebastian Braun	DGKJ-EPO 24	Justin Davies	DGKJ-EPO 11
			Yannick Braun	DGKCH-FV 13	Justine Davies	DGKCH-EPO 111
			Anja Brehm	GKJR-EPO 144	John W. Day	DGKJ-EPO 61, DGKJ- EPO 62
					Freia De Bock	DGSPJ-EPO 121
					Joke de Boer	GKJR-EPO 152
					Darryl C. De Vivo	DGKJ-EPO 62
					Stephan Degener	DGKJ-FV 20
					Isabelle Desguerre	DGKJ-EPO 62

Reinhard Dettmeyer DGKJ-EPO 50
 Nataliya Di Donato DGKJ-EPO 70
 George Diaz DGKJ-FV 24
 Jesús Diaz GKJR-EPO 152
 Jana Dickmann DGKCH-EPO 94
 Nora Diederich DGKJ-EPO 69
 Christiane Diefenbach DGSPJ-FV 09
 Sonja Diez DGKCH-EPO 88,
 DGKCH-EPO 112
 Sigrid Disse DGKJ-EPO 67, DGKJ-
 EPO 32
 Stefanie Dollinger GKJR-FV 07
 Birgit Donner GKJR-EPO 167
 Nicole Draheim GKJR-EPO 149
 Frank Dressler GKJR-EPO 145, GKJR-
 EPO 148, GKJR-EPO
 156
 Peter Von den Driesch GKJR-EPO 166
 Marcus Droege DGKJ-EPO 62, DGKJ-
 EPO 63
 Katrin Drossel DGSPJ-EPO 130
 Pawel Durek GKJR-FV 06

E

Frédéric Ebstein GKJR-EPO 144
 Clive Edelsten GKJR-EPO 152
 Marie Louise Edwards DGKJ-EPO 66
 Stephan Ehl DGKJ-EPO 27
 Harald Ehrhardt DGKCH-EPO 91
 Michael Eichinger DGSPJ-EPO 121
 Julia Eilenberger GKJR-EPO 136
 Christina Eisenbeis GKJR-EPO 166
 Despina Eleftheriou GKJR-EPO 160, GKJR-
 EPO 161, GKJR-EPO
 163
 Philipp Enghard GKJR-FV 06
 Axel Enninger GKJR-EPO 166
 Uwe Ernst DGKJ-EPO 62, DGKJ-
 EPO 63, DGKJ-EPO 66,
 DGKJ-EPO 60, DGKJ-
 EPO 61, DGKJ-EPO 64,
 DGKJ-EPO 65
 Carolin Escherich GKJR-EPO 165
 Michael Esser GKJR-EPO 138
 Lauren Evans DGKCH-EPO 92,
 DGKCH-EPO 94
 Franziska Ewert DGKJ-EPO 33
 Richard Eyermann DGKJ-EPO 01, DGKJ-
 EPO 02, DGKJ-EPO 26,
 DGKJ-EPO 42, DGKJ-
 EPO 43, DGKJ-EPO 44,
 DGKJ-EPO 45, DGKJ-
 EPO 46, DGKJ-EPO 47,
 DGKJ-EPO 85

F

Theresa-Maria Faas DGKJ-EPO 51
 Michelle A. Farrar DGKJ-EPO 65
 Maria Fasshauer GKJR-EPO 145, GKJR-
 EPO 148
 Ursula Felderhoff-Müser DGKJ-FV 18
 Brian Feldman GKJR-EPO 160
 Douglas E. Feltner DGKJ-EPO 60, DGKJ-
 EPO 61, DGKJ-EPO 63,

Andreas Fiedler DGKJ-EPO 32
 Henning C. Fiegel DGKCH-FV 13
 Astrid Fink DGSPJ-EPO 120
 Richard S. Finkel DGKJ-EPO 60, DGKJ-
 EPO 61, DGKJ-EPO 62,
 DGKJ-EPO 65
 Anke Fischaleck GKJR-EPO 168
 Jana Fischer DGSPJ-FV 11
 Dagmar-Christiane Fischer DGKJ-EPO 72
 Nadine Flegel DGKJ-EPO 04
 Gunter Flemming DGKJ-EPO 14
 Ivan Foeldvari GKJR-EPO 140, GKJR-
 EPO 141, GKJR-EPO
 145, GKJR-EPO 148,
 GKJR-EPO 151, GKJR-
 EPO 152, GKJR-EPO
 154, GKJR-EPO 160,
 GKJR-EPO 161, GKJR-
 EPO 163, GKJR-FV 03
 Dirk Foell GKJR-EPO 139, GKJR-
 EPO 145, GKJR-EPO
 148, GKJR-FV 08
 Peter Fowlie GKJR-FV 01
 Athanassios Fragoulis GKJR-FV 02
 Tabea Friedel DGKJ-EPO 77
 Anna Friedmann DGSPJ-EPO 117
 Michael Christoph Frühwald DGKJ-EPO 20
 Anja Fruth DGKJ-EPO 37, DGKJ-
 EPO 73
 Sabrina Fuehner GKJR-FV 08
 Arne Földner DGKCH-EPO 88
 Hannah Füllgraf DGKJ-EPO 18
 Christoph Fusch DGKJ-EPO 33

G

Britta Gebhard DGSPJ-EPO 120
 Berit Geis DGKJ-FV 20
 Sabine Georg DGSPJ-EPO 121
 Patrick Gerner DGKJ-EPO 18
 Hermann Girschick DGKJ-EPO 17, DGKJ-
 EPO 25, DGKJ-EPO 28,
 DGKJ-EPO 35, DGKJ-
 FV 23, GKJR-FV 04
 Francesco Giudici GKJR-FV 06
 Laura Glasmeyer DGKJ-EPO 68
 Dragan Gligorievski DGKJ-FV 24
 Hannah Glonnegger DGKJ-EPO 18
 Fabian Glowatzki GKJR-EPO 136, GKJR-
 EPO 164, GKJR-EPO
 166, GKJR-EPO 142
 Peter Göbel DGKJ-EPO 11
 Sybille Goedicke-Fritz DGKJ-EPO 36
 Carl Christoph Goetzke GKJR-EPO 144, GKJR-
 EPO 157
 Stephanie Goldammer DGKJ-EPO 57
 Raphaela Goldbach-Mansky GKJR-EPO 144
 Klaus Goldhahn DGKJ-EPO 16, DGKJ-
 EPO 34, DGKCH-EPO
 99
 Annika Goldspink GKJR-FV 01
 Antonio Gonzalez Meneses Lopez GKJR-EPO 76
 Tatiana Görig DGSPJ-EPO 121
 Verena Gotta DGKJ-EPO 55

Christine Gräf DGSPJ-FV 09
 Gesine Grande DGSPJ-EPO 128
 Lutz Alexander Graumann DGKCH-EPO 91
 Simon Florian Grewendorf DGKJ-EPO 07
 Andreas Griesinger GKJR-EPO 134
 Danielle Griffin DGKJ-EPO 71
 Lorenz Grigull DGKJ-FV 23
 Susann Grill DGKJ-EPO 30
 Nadine Groesch GKJR-EPO 151
 Jochen Grohmann DGKJ-EPO 18
 Nadine Grösch GKJR-FV 04
 Ute Gross- Wieltisch GKJR-EPO 136
 Global PaedSurg Resarch Collaboration Group DGKJ-EPO 11
 Stephanie Grunewald DGKJ-EPO 75
 Philipp Guder DGKJ-EPO 82, DGKJ-
 EPO 83

H

Johannes-Peter Haas GKJR-EPO 149, GKJR-
 FV 07, GKJR-FV 03
 Nedim Hadzic DGKJ-EPO 10
 Renate Häfner GKJR-FV 07
 Stefanie Hajek GKJR-FV 07
 Sandra Hansmann GKJR-EPO 134, GKJR-
 EPO 145, GKJR-EPO
 148
 Liora Harel GKJR-EPO 160, GKJR-
 EPO 161
 Stefani Harmsen GKJR-EPO 165
 Michael Harrison DGKCH-EPO 92,
 DGKCH-EPO 94
 Valentina Härter DGSPJ-EPO 124
 Emma Sophia Hartmann Roca DGKCH-EPO 86
 Toshio Harumatsu DGKCH-EPO 101,
 DGKCH-EPO 107
 Michael Harvey DGKJ-EPO 66
 Holger Hauch DGKJ-EPO 27, DGKJ-
 EPO 50
 Fabian Hauck GKJR-EPO 136
 Ulrike Haug DGKJ-EPO 30
 Ulrike Haug DGSPJ-EPO 125
 Christian Hedrich GKJR-FV 01
 Catherine Heffernan DGKJ-EPO 22
 Sabine Heger DGKJ-EPO 23
 Sabine Heger DGKJ-EPO 07
 Thomas Heigle GKJR-EPO 166
 Arnd Heiligenhaus GKJR-EPO 152
 Axel Heimann DGKCH-EPO 94
 Anita Heinkele GKJR-EPO 136, GKJR-
 EPO 142, GKJR-EPO
 166
 Frederik Heinrich GKJR-FV 06
 Beate Heinrich GKJR-EPO 139
 Gitta Anne Heinz GKJR-FV 06
 Michael Heldman DGKCH-EPO 95
 Astrid Helling-Bakki GKJR-EPO 145, GKJR-
 EPO 148
 Nicola Helmus GKJR-EPO 160, GKJR-
 EPO 161, GKJR-EPO
 163
 Maja Hempel DGKJ-EPO 83
 Jörg Christoph Henes GKJR-EPO 141
 Stephan Henning DGKJ-EPO 13, DGKJ-
 EPO 15

Kai Hensel	DGKJ-EPO 10, DGKJ-FV 15, DGKJ-FV 20	Alexandra Jäger	DGSPJ-EPO 122, DGSPJ-EPO 123	Dirk Klee	GKJR-EPO 137, DGKJ-FV 16
Roland Hentschel	DGKCH-EPO 89	Mahesh Janarthanan	GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161	Ariane Klein	GKJR-EPO 145, GKJR-EPO 146, GKJR-EPO 148, GKJR-FV-05
Carolin Herbst	DGKJ-EPO 29	Ales Janda	GKJR-EPO 136, GKJR-EPO 140	Christoph Klein	DGKJ-FV 12
Simone Hettmer	DGKJ-EPO 18	Annette Jansson	GKJR-FV 04	Randi Kleine	DGKJ-EPO 23
Julia Hildebrandt	DGKJ-EPO 72	Christine Jentsch	DGSPJ-EPO 115	Patricia Klemm	GKJR-FV 02
Simon Hingler	DGKJ-EPO 28	Katherine Johnson	DGKJ-EPO 70	Aaron Kleyn	DGKJ-EPO 60, DGKJ-EPO 64
Claas Hinze	GKJR-FV 08	Shivani Joshi	DGKJ-EPO 64	Jessica Klima-Frysch	DGKCH-EPO 86
Alexander Höche	DGKJ-EPO 84	Agnieszka Jurecka	DGKJ-EPO 76	Jens Klotsche	GKJR-EPO 151, GKJR-EPO 154, GKJR-EPO 156, GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 163, GKJR-FV 04, GKJR-FV 08, GKJR-FV 03
Lea Höfel	GKJR-EPO 149	K		Wolfram Kluwe	DGKCH-EPO 86, DGKCH-EPO 89
Heike Hoff-Emden	DGSPJ-EPO 119	Gregor W. Kaczala	DGKJ-EPO 03	Rebecca Knecht	DGKJ-FV 14
Hannah Hoffmann	DGSPJ-EPO 126	Dennis Kadioglu	DGKJ-EPO 05	Ellen Knierim	DGKJ-EPO 59, DGKJ-FV 21
Laura Hoffmann	DGSPJ-EPO 120	Angela Maria Kaindl	DGKJ-EPO 68, DGKJ-EPO 59, DGKJ-EPO 69, DGKJ-EPO 70, DGKJ-FV 21, DGSPJ-EPO 130	Carmen Knoepfel	DGKJ-EPO 50
Christian Hoffmann	DGKJ-EPO 37	Elisabeth Kaiser	DGKJ-EPO 36	Henrike Knoppick	DGSPJ-EPO 115
Nadja Hofmann	GKJR-EPO 145	Daniela Kaiser	GKJR-EPO 160	Reinhold Knorr	DGKJ-EPO 31
Christine Hofmann	DGKJ-FV 23	Tilmann Kallinich	GKJR-EPO 139, GKJR-EPO 140, GKJR-EPO 143, GKJR-EPO 144, GKJR-EPO 150, GKJR-EPO 153, GKJR-EPO 156, GKJR-EPO 157, GKJR-EPO 158, GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161, GKJR-EPO 141, GKJR-FV 06	Markus Knuf	DGKJ-EPO 49
Mark Hogan	DGKJ-EPO 71	Laura Kalveram	DGKJ-EPO 13	Sandra Kocina	DGKJ-EPO 33
Konstanze Holl-Ulrich	GKJR-EPO 164	Kristina Kampmann	DGKJ-EPO 09	Petra Koehne	DGKJ-FV 18
Johannes Holzapfel	DGKJ-EPO 20	Friedrich Kapp	DGKJ-FV 22	Sibylle Koletzko	DGKJ-EPO 12
Hermann-Georg Holzhütter	DGKJ-EPO 13	Anna Karastaneva	DGKJ-EPO 19	Tina Kölmel	GKJR-EPO 146
Gerd Horneff	DGKJ-EPO 79, GKJR-EPO 140, GKJR-EPO 141, GKJR-EPO 145, GKJR-EPO 146, GKJR-EPO 148, GKJR-EPO 159, GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 163, GKJR-EPO 156, GKJR-FV 03, GKJR-FV 05	Sigrun Karsten	DGKJ-EPO 33	Uwe Kölsch	DGKJ-EPO 28
Anton Hospach	GKJR-EPO 136, GKJR-EPO 142, GKJR-EPO 145, GKJR-EPO 148, GKJR-EPO 154, GKJR-EPO 156, GKJR-EPO 157, GKJR-EPO 164, GKJR-EPO 166, GKJR-FV 04	Ozgur Kasapcopur	GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161, GKJR-EPO 163	Martin Kömhoff	DGKJ-EPO 57
Peter-Friedrich Hoyer	DGKJ-EPO 09	Fabian Kaßberger	DGKJ-FV 19, DGKJ-EPO 31	Tatjana König	DGKCH-EPO 92, DGKCH-EPO 106
Heike Hoyer-Kuhn	DGKJ-EPO 08	Simone Kathemann	DGKJ-EPO 09, DGKJ-EPO 18	Jochem König	DGSPJ-FV 09
Damaris Hübner	GKJR-EPO 142, GKJR-EPO 164, GKJR-EPO 166	Hauptmann Kathrin	DGKJ-EPO 15	Manfred König	DGKJ-EPO 31
Christian Hudert	DGKJ-EPO 13, DGKJ-EPO 15	Maria Katsikas	GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161	Ingo Königs	DGKJ-FV 17
Markus Hufnagel	GKJR-FV 04, GKJR-EPO 141, GKJR-EPO 145	Florence Kauffmann	DGKJ-EPO 22	Julius Köppen	DGKJ-EPO 19
Michael Huss	DGSPJ-FV 09	Sarah Kavanagh	DGKJ-EPO 65	Olga Kordonouri	DGKJ-EPO 07, DGKJ-EPO 23
I		Daniel Keese	DGKCH-EPO 87	Christoph Korenke	DGKJ-EPO 67
Megan A. Iammarino	DGKJ-EPO 64, DGKJ-EPO 71	Kathrin Kelly	DGKJ-EPO 04	Dieter Körholz	DGKJ-EPO 27
Susan T. Iannaccone	DGKJ-EPO 61, DGKJ-EPO 65	Elaine Kernbauer	DGKJ-EPO 64	Antje Körner	DGSPJ-EPO 128
Satoshi Ieiri	DGKCH-EPO 101, DGKCH-EPO 107	Sebastian Kernstock	GKJR-EPO 168	Birgit Kortus-Götze	GKJR-EPO 140, GKJR-EPO 141
Ulrike Igel	DGSPJ-EPO 128	Christoph Kessel	GKJR-FV 08	Pope Kosalaraksa	DGKJ-EPO 49
Catrin Ihlenburg	DGKJ-EPO 35	Anja Keßler	DGKJ-EPO 72	Mikhail Kostik	GKJR-EPO 161, GKJR-EPO 160
Saskia Isert	DGKJ-EPO 58	Carolin Kettner	DGKCH-EPO 106	Ingrid Krapels	DGKJ-EPO 70
J		André Kidszun	DGKJ-EPO 73	Hardy Krause	DGKJ-EPO 11
Christian Jacob	DGKJ-EPO 24	Angelina Kieninger	GKJR-EPO 138	Thomas Franz Krebs	DGKCH-EPO 113
		Alexandra Kiess	DGKJ-EPO 40	Jakob Kreye	DGKJ-EPO 59, DGKJ-FV 21
		Wieland Kiess	DGSPJ-EPO 128	Jerôme Krückeberg	DGSPJ-EPO 124
		Wieland Kiess	DGKJ-EPO 14	Mattis Krude	DGKCH-EPO 106
		Oliver Kindler	DGKJ-EPO 19	Jena M. Krueger	DGKJ-EPO 65
		Sabine Kirchner	GKJR-EPO 156	Elke Krüger	GKJR-EPO 144
		Janbernd Kirschner	DGKJ-EPO 62	Manuela Krumrey-Langkammerer	GKJR-FV 07
		Moritz Klaas	DGKJ-EPO 28	Michaela Kühlen	DGKJ-EPO 20
		Wolfram Klapper	GKJR-EPO 137		
		Günter Klaus	DGKJ-EPO 57		

jasmin B. Kümmerle-Deschner

GKJR-EPO 134, GKJR-EPO 135, GKJR-EPO 140, GKJR-EPO141, GKJR-EPO 145, GKJR-EPO 148, GKJR-EPO 156
 DGKJ-EPO 77
 DGKJ-EPO 61
 DGKJ-EPO 67
 DGKJ-EPO 41
 DGKJ-EPO 49
 DGKJ-EPO 61, DGKJ-EPO 65

Carmen Kunkel
 Nancy L. Kuntz
 Hanna Küpper
 Denise Bianca Küster
 Anastasia Kuznetsova
 Jennifer M. Kwon

L

Elke Lainka DGKJ-EPO 09
 Kokila Lakho DGKJ-EPO 11, DGKCH-EPO 111
 Birgit Lala DGKJ-EPO 15
 Nicole LaMarca DGKJ-EPO 63
 Anne Lanfer DGSPJ-EPO 116
 Regine Lange DGKJ-EPO 35
 Constantin Lapa DGKJ-EPO 20
 Heather A Lau DGKJ-EPO 76
 Maren Laurenz DGKJ-EPO 24
 Heinrich Lautenbacher GKJR-EPO 134
 Karin Lawrenz DGKJ-FV 20
 Hans-Jürgen Laws GKJR-EPO 137, DGKJ-FV 16
 Dragana Lazarevic GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161
 Andrew Leather DGKJ-EPO 11, DGKCH-EPO 111
 Min Ae Lee-Kirsch DGKJ-EPO 79, GKJR-EPO 159
 Kelly J. Lehman DGKJ-EPO 64
 Thomas Lehman GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161
 Kelly Lehman DGKJ-EPO 71
 Katrin Lehmann GKJR-FV 06
 Stephanie Lehmann-Kannt DGKJ-EPO 51
 Alice Lejeune GKJR-EPO 139
 Daniela Lempertz DGSPJ-EPO 131
 Sarah Lewis DGKJ-EPO 71
 Maria Licata-Dandel DGSPJ-EPO 117
 Adrian Lieb DGKCH-EPO 98
 Max Liebau DGKJ-EPO 08
 Ina Liedmann GKJR-EPO 154, GKJR-EPO 156
 Emma Lindell GKJR-FV 01
 Judith Lindert DGKJ-EPO 04, DGKJ-EPO 11, DGKCH-EPO 111
 Andreas Lindner DGKCH-EPO 92, DGKCH-EPO 94
 Christoph Loddenkemper DGKJ-EPO 13
 Sara Loetz GKJR-EPO 168
 Nicola Longo DGKJ-EPO 75, DGKJ-FV 24
 Sebastian Loos DGKJ-EPO 56
 Linda P. Lowes DGKJ-EPO 64
 Linda Lowes DGKJ-EPO 71
 Xiaoxiao Lu DGKJ-EPO 75
 Juliane Ludwig DGSPJ-EPO 128
 Anja Lütkemeyer DGKJ-EPO 54
 Lisanne Lutter GKJR-FV 06

M

Thomas A. Macek DGKJ-EPO 61
 Birte Mack-Detlefsen DGKCH-EPO 97
 B. Magnusson GKJR-EPO 150
 Sara Mahler DGKCH-EPO 94, DGKCH-EPO 103
 Kamran Mahmood GKJR-FV 01
 Lara Sophie Maier DGKJ-FV 19
 Betsy C Malkus DGKJ-EPO 76
 Volker Mall DGSPJ-EPO 117, DGSPJ-EPO 132
 Marcus Mall GKJR-FV 06
 Jürgen Malzahn DGKJ-EPO 41
 Annette Mankertz DGKJ-EPO 21, DGKJ-EPO 25
 Edoardo Marrani GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 163
 Deborah Marsden DGKJ-EPO 74, DGKJ-EPO 76
 Olaf Martin DGSPJ-EPO 120
 Claudia Martin DGKJ-EPO 73
 Neil Martin GKJR-FV 01
 A. Martini GKJR-EPO 150
 Esmeralda Martins DGKJ-EPO 76
 Patrick Maschmeyer GKJR-FV 06
 Mir-Farzin Mashregi GKJR-EPO 144, GKJR-FV 06
 Ricardo Masson DGKJ-EPO 60
 Christoph Matissek DGKCH-EPO 113
 Birgit Mattulat DGKJ-FV 19
 Sophie Matzik DGKJ-EPO 48
 Michael Mayer DGKCH-EPO 95
 Alessio Mazzoni Mazzoni GKJR-FV 06
 Liza McCann GKJR-FV 01
 Markus McColly DGKJ-EPO 64
 Bryan E. McGill DGKJ-EPO 65
 Hugh J. McMillan DGKJ-EPO 65
 David Meierhofer DGKJ-EPO 13
 Christian Meisel DGKJ-EPO 28
 Mongi Mekki DGKCH-EPO 101, DGKCH-EPO 107
 Jerry R. Mendell DGKJ-EPO 60, DGKJ-EPO 61, DGKJ-EPO 64, DGKJ-EPO 65, DGKJ-EPO 71
 Paul Menge DGKJ-FV 15
 Melissa Menier DGKJ-EPO 60, DGKJ-EPO 63
 Tilo Mentler DGKJ-EPO 04
 Eugenio Mercuri DGKJ-EPO 60, DGKJ-EPO 62
 Matthew Meriggioli DGKJ-EPO 64
 J. Lawrence Merritt DGKJ-FV 24
 Andrea M. Messer DGKJ-EPO 03
 Sascha Meyer DGKJ-EPO 67
 Attila Mihalyi DGKJ-EPO 49
 Florian Milatz GKJR-EPO 154
 Eva Mildenerberger DGKJ-EPO 37
 Eva Mildenerberger DGKJ-EPO 73
 Natalie F. Miller DGKJ-EPO 64, DGKJ-EPO 71

Kirsten Minden

GKJR-EPO 145, GKJR-EPO 148, GKJR-EPO 153, GKJR-EPO 154, GKJR-EPO 156, GKJR-EPO 157, GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161, GKJR-FV 04, GKJR-FV 08, GKJR-FV 03
 GKJR-EPO 138, GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161
 DGKJ-EPO 60
 DGKJ-EPO 84
 DGKJ-EPO 77
 DGKCH-EPO 101, DGKCH-EPO 107
 DGKCH-EPO 101, DGKCH-EPO 102, DGKCH-EPO 107, DGKCH-EPO 108
 DGKCH-EPO 101, DGKCH-EPO 102, DGKCH-EPO 103, DGKCH-EPO 104, DGKCH-EPO 105, DGKCH-EPO 106, DGKCH-EPO 107, DGKCH-EPO 108, DGKCH-EPO 109, DGKCH-EPO 92, DGKCH-EPO 93, DGKCH-EPO 94, DGKCH-EPO 94, DGKJ-EPO 37, DGKJ-EPO 54
 DGKJ-EPO 73
 DGKJ-EPO 49
 DGKJ-EPO 56, DGKJ-EPO 58
 DGKJ-FV 22
 DGKCH-EPO 112
 DGKJ-FV 22
 GKJR-EPO 142
 DGKJ-EPO 81
 DGKJ-EPO 62, DGKJ-EPO 65
 DGKJ-EPO 75

Monika Moll

Kyle Montgomery
 Yvonne Morawski
 Alexandra Morrison
 Mahmoud Mostafa

Ahmed Moursi

Oliver J. Muensterer

Ann-Kathrin Mühler
 Piyali Mukherjee
 Dominik Müller

Philipp Müller
 Hanna Müller
 Christoph Müller
 Peter Müller-Abt
 Merle Müller-Knapp
 Francesco Muntoni

Elaine Murphy

N

Mohammed Nashawi GKJR-EPO 142, GKJR-EPO 166
 Markus Nasko GKJR-EPO 164
 Carrie Nease DGKJ-EPO 71
 Kathleen Necke GKJR-EPO 153
 Martina Patrizia Neiningen DGKJ-EPO 14
 Dana Nemcova GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161
 Jennifer Neubert GKJR-EPO 165
 Antje Neubert DGSPJ-EPO 125
 Hannelore Neuhauser DGSPJ-EPO 127
 Christoph Neuhäuser DGKJ-EPO 27
 Elena Neumann DGKCH-EPO 86, DGKCH-EPO 89
 Anna-Lena Neurath DGSPJ-EPO 120
 Gonza Ngoumou GKJR-EPO 139, GKJR-EPO 143, GKJR-EPO 153

Susan Nielsen	GKJR-EPO 152, GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161	Werner Piroth	DGKCH-EPO 95	Udo Rolle	DGKCH-FV 13, DGKCH-EPO 87, DGKCH-EPO 98, DGKCH-EPO 100
Charlotte Niemeyer	DGKJ-EPO 18	Dan Poenaru	DGKJ-EPO 11, DGKCH-EPO 111	Johanna Römer	GKJR-EPO 146
Martina Niewerth	GKJR-FV 03, GKJR-FV 08, GKJR-EPO 154, GKJR-EPO 156	Christina Poethko-Müller	DGSPJ-EPO 127	Rainer Rossi	DGKJ-EPO 25, DGKJ-EPO 84
Marc Nikolaus	DGKJ-EPO 59, DGKJ-FV 21	Monika Pöppelmann	DGKJ-EPO 08	Michael Rothe	DGKJ-EPO 13
Ade-Ajayi Niyi	DGKJ-EPO 11	Jan Postberg	DGKJ-FV 15	Birgit Rudolph	DGKJ-EPO 13
Hannes Nobel	DGKJ-EPO 07	Rachael Potter	DGKJ-EPO 71	Hans-Jürgen Rumpf	DGSPJ-EPO 126
Gabriele Noble-Jamieson	DGKJ-EPO 10	Susan Potts	DGKJ-FV 24	Meike Ruschkowski	DGKJ-EPO 14
Felix Noll	GKJR-EPO 142, GKJR-EPO 164, GKJR-EPO 166	Simone Pöttsch	DGKJ-FV 20	Carolin Ruthner	DGKJ-FV 12
Farzana Nuruzzaman	GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161, GKJR-EPO 163	Tanja Poulain	DGSPJ-EPO 128	Alexander Rütter	DGKCH-EPO 96, DGKJ-EPO 35
O		Eric Pozsgai	DGKJ-EPO 71	S	
Adesoji O Ademuyiwa	DGKJ-EPO 11, DGKCH-EPO 111	Martin Preisel	DGKJ-EPO 67	Zarife Sahenk	DGKJ-EPO 71
Michael Obladen	DGKJ-FV 18	Harald Prüß	DGKJ-EPO 59, DGKJ-FV 21	Mohammad Sahlabadi	DGKCH-EPO 92, DGKCH-EPO 94
Volker Ocker	DGKJ-FV 19	Alexander Puzik	DGKCH-EPO 89	Kayoko Saito	DGKJ-EPO 62, DGKJ-EPO 65
Lea Oefelein	GKJR-EPO 134	Q		Ana Paula Sakamoto	GKJR-EPO 160
Christina Oetzmann von Sochaczewski	DGKCH-EPO 104, DGKCH-EPO 105, DGKCH-EPO 109, DGKJ-EPO 06	Alexander Quaas	DGKCH-FV 13	Imme Sakwa	GKJR-FV 06
Jun Oh	DGKJ-EPO 80	P. Quartier	GKJR-EPO 150	Samuel Dembi Samba	GKJR-EPO 135
Kim Ohl	GKJR-FV 02	Susana Quijano-Roy	DGKJ-EPO 62	Marianne Samyn	DGKJ-EPO 10
Prasad Thomas Oommen	GKJR-EPO 137, GKJR-EPO 140, GKJR-EPO 145, GKJR-EPO 148, GKJR-EPO 165	R		Amarilis Sanchez-Valle	DGKJ-EPO 75
Ilana Oppermann	DGKJ-EPO 82, DGKJ-EPO 83	Andreas Radbruch	GKJR-FV 06	René Santer	DGKJ-EPO 83
Philipp Ostendorf	GKJR-EPO 166	Eva Raebel	DGKJ-EPO 77	Sabine Santibanez	DGKJ-EPO 21, DGKJ-EPO 25
Martin Ota	DGKJ-EPO 22	Anja Rahn	DGKJ-EPO 72	Maria Jose Santos	GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161
Haojun Ouyang	DGKJ-EPO 61, DGKJ-EPO 63, DGKJ-EPO 64	Anandhi Rajendiran	GKJR-FV 02	Giselle Sarganas	DGSPJ-EPO 127
P		AV Ramanan	GKJR-EPO 152	Traudel Saurenmann	GKJR-EPO 152
Laia Pagerols-Raluy	DGKJ-FV 17	Georgia Ramantani	DGKJ-EPO 67	Hartwig Sauter	DGKJ-EPO 31
Axel Panzer	DGKJ-EPO 34	Anke Raschke	DGSPJ-EPO 116	Sujata Sawhney	GKJR-EPO 160
Philippe Pape	DGKJ-EPO 73	Mirko Rehberg	DGKJ-EPO 08	Anne Schaaf	DGKJ-EPO 56
Julie Parsons	DGKJ-EPO 60, DGKJ-EPO 65	Sylvia Reichel	DGSPJ-EPO 122	Jürgen Frank Schäfer	GKJR-EPO 138
Anish Patel	DGKJ-EPO 66	Manfred Reichert	DGKJ-EPO 52, DGKJ-EPO 53	Tina Schaller	DGKJ-EPO 20
Anjali Patwardhan	GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161	Konrad Reinshagen	DGKJ-FV 17, DGSPJ-EPO 124	Jens Schallner	DGKJ-EPO 70
Ludwig Patzer	DGKJ-EPO 11	Christiane Reiser	GKJR-FV 04	Jörg Schaper	GKJR-EPO 165, DGKJ-FV 16
Christian Peiser	DGKJ-FV 18	Global PaedSurg Research Collaboration	DGKCH-EPO 111	Tanja Scheel	DGSPJ-EPO 132
Antonia Pelschenke	DGKJ-FV 12	Doris Reuter	DGSPJ-EPO 132	Brigitte Scheide	DGSPJ-EPO 132
Loren D. M. Peña	DGKJ-EPO 61	Sandra P. Reyna	DGKJ-EPO 60, DGKJ-EPO 63, DGKJ-EPO 64, DGKJ-EPO 65	Vera Schellerer	DGKCH-EPO 112
Anthea Peters	DGKJ-EPO 48, DGKJ-FV 14	Matthias Richter	DGSPJ-EPO 120	Julia Schifferner-Rohe	DGKJ-EPO 24
Hartmut Peters	DGKJ-EPO 84	Jens G. Riedel	DGKCH-EPO 91	Reinhard Schilke	DGKJ-FV 23
Florence Petit	DGKJ-EPO 70	Oliver Riedel	DGSPJ-EPO 125	Angela Schippers	GKJR-FV 02
Laura Pfeffer	DGKJ-EPO 07	René Riedel	GKJR-FV 06	Jennifer Schlecht	DGSPJ-FV 09
Marc Pfister	DGKJ-EPO 55	Christoph Rietschel	GKJR-EPO 148	Katharina Schley	DGKJ-EPO 24
John A Phillips	DGKJ-EPO 75	Lorenz Risch	DGKJ-EPO 55	Andrea Schmedding	DGKCH-EPO 98, DGKJ-EPO 05
Denisa Pilic	DGKJ-EPO 09	Anke Rißmann	DGKJ-EPO 11	Josepha Schmitt	DGSPJ-EPO 122, DGSPJ-EPO 123
		Nicole Ritz	GKJR-EPO 167	Claus P. Schmitt	DGKJ-EPO 56
		Maria Roczek	DGSPJ-EPO 132	Jochen Schmitt	DGKJ-EPO 41
		Lance Rodan	DGKJ-EPO 70	Peter Schmittenbecher	DGKJ-FV 20
		Louise Rodino-Klapac	DGKJ-EPO 71	Thomas Schmitz	DGKJ-EPO 68
		Christiane Roennbeck	DGKJ-EPO 31	Anja Schnabel	GKJR-FV 01
		Stephan Rohleder	DGKCH-EPO 101, DGKCH-EPO 102, DGKCH-EPO 107, DGKCH-EPO 108	Fritz Schneble	DGKJ-EPO 32
		Tilman Rohrer	DGKJ-EPO 51	Thomas Schneider	DGKCH-EPO 90
		Elisabeth Rolfes	GKJR-EPO 143, GKJR-EPO 153, GKJR-EPO 157	Welfhard Schneider	DGKJ-EPO 39
				Martin Schneider	DGKJ-EPO 48
				Christine Schnellhammer	DGKJ-EPO 22
				Oliver Scholle	DGKJ-EPO 30, DGSPJ-EPO 125
				Eckhard Schönau	DGKJ-EPO 08
				Joachim Schönberger	DGKCH-EPO 86

Dieneke Schonenberg-Meinema GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161
 Mascha Schönhofeld DGKJ-EPO 37
 Anja Schramm GKJR-EPO 149
 Arne Schröder DGKJ-EPO 06, DGKCH-EPO 105
 Lisa Schröder DGKJ-EPO 39
 Simone Schroeder DGKJ-EPO 67
 Markus Schülke-Gerstenfeld GKJR-EPO 144, DGKJ-EPO 59
 Meredith Schultz DGKJ-EPO 61, DGKJ-EPO 65
 Annabell Schulz DGKJ-FV 17
 Maren Schulze DGKJ-EPO 18
 Johannes Schulze DGKCH-EPO 98
 Albert Schulze Bövingloh DGKJ-EPO 08
 Wolf-Hagen Schunck DGKJ-EPO 13
 Karl Schunck DGKJ-EPO 17, DGKJ-EPO 28, DGKJ-EPO 39
 Sebastian Schupfner DGSPJ-EPO 116
 Detlef Schuppan DGKJ-EPO 12
 Catharina Schütz GKJR-EPO 140, GKJR-EPO 141
 Beate Schwarz DGKJ-FV 20
 Sinja Schwarzwälder DGSPJ-EPO 117
 Ulrich Schweigmann GKJR-EPO 164
 Wolfgang Schwinger DGKJ-EPO 19
 Mariacristina Scoto DGKJ-EPO 65
 Markus G. Seidel DGKJ-EPO 19
 Michael Seifert DGKJ-EPO 70
 Peter Seiffert DGKCH-EPO 95
 Jörg Oliver Semler DGKJ-EPO 08, DGKJ-EPO 73
 Claudia Sengler GKJR-EPO 156, GKJR-EPO 157
 Laurent Servais DGKJ-EPO 62, DGKJ-EPO 65
 Nick Sevdalis DGKJ-EPO 11, DGKCH-EPO 111
 Jinay Shah DGKJ-EPO 74
 Ankita Shah DGKJ-EPO 62
 Richard Shell DGKJ-EPO 64, DGKJ-EPO 71
 Perry B. Shieh DGKJ-EPO 61, DGKJ-EPO 62, DGKJ-EPO 65
 Christin Siegel DGKJ-EPO 40
 Manuela Siekmeyer DGKJ-EPO 40
 W.-Alberto Sifuentes-Giraldo GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161, GKJR-EPO 163
 Sven-Arne Silfverdal DGKJ-EPO 49
 Helge Felix Sill DGKJ-EPO 73, DGKJ-EPO 08
 Gabriele Simonini GKJR-EPO 151, GKJR-EPO 152
 Christopher Mark Skopnik GKJR-FV 06
 Susanne Skrzypek DGKJ-EPO 27
 Edward C. Smith DGKJ-EPO 61
 Vanessa Smith GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161
 Thomas Smol DGKJ-EPO 70
 Carolin Sobek DGSPJ-EPO 128
 Fabian Speth DGKJ-EPO 29, DGKJ-EPO 72
 Stephanie Spranger DGKJ-EPO 70

Douglas M. Sproule DGKJ-EPO 60, DGKJ-EPO 61, DGKJ-EPO 64, DGKJ-EPO 65
 Gundula Staatz DGKJ-EPO 73
 Tjorven Stamer DGSPJ-EPO 126
 Valda Stanevicha GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161, GKJR-EPO 163
 Eveline Staub DGKJ-EPO 55
 Olga Lilith Staudacher DGKJ-EPO 84, GKJR-EPO 158
 Claudia Steen GKJR-EPO 158
 Jörg Steinmann DGKJ-EPO 33
 Martin Stenzel DGKCH-EPO 97
 Alexander Sterlin DGKCH-EPO 92, DGKCH-EPO 94
 Brigitte Stiller DGKCH-EPO 89
 Brigitte Stiller DGKJ-FV 22
 Christian Stirnkorb GKJR-EPO 136, GKJR-EPO 164, GKJR-EPO 166, GKJR-EPO 142
 Anna Barbara Stittrich GKJR-EPO 143
 Holger Storf DGKJ-EPO 05
 Volker Straub DGKJ-EPO 70
 Kevin A. Strauss DGKJ-EPO 65
 Nicole Stuebiger GKJR-EPO 152
 Regine Stutz DGKJ-EPO 36
 Marc Suling DGSPJ-EPO 116
 Daria Sumbadze DGKJ-EPO 34
 Kathryn J. Swoboda DGKJ-EPO 65
 Flavio Sztajn bok GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161, GKJR-EPO 163
 Andrea Tannapfel DGKJ-EPO 18
 Pranoot Tanpaiboon DGKJ-EPO 75, DGKJ-EPO 76
 Sitra Tauscher-Wisniewski DGKJ-EPO 60, DGKJ-EPO 61, DGKJ-EPO 65
 Christina Taylan DGKJ-EPO 08, DGKJ-EPO 56
 Julie Taylor DGKJ-EPO 76
 Klaus Tenbrock GKJR-FV 02
 Maria Teresa Terreri GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161, GKJR-EPO 163
 Ulrike Teufel-Schäfer DGKCH-EPO 86
 Roma Thamm DGSPJ-EPO 127
 Till-Martin Theilen DGKCH-FV 13
 Franz Thiele GKJR-FV-05
 Vera Thormeyer DGKJ-EPO 16
 Julia Thumfart DGKJ-EPO 56, DGKJ-EPO 58
 Anna Tietze GKJR-EPO 158
 Susanne Tippmann DGKJ-EPO 37
 Eduardo Tizzano DGKJ-EPO 62
 Irmgard Toni DGSPJ-EPO 125
 Kathryn Torok GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161, GKJR-EPO 163
 Anika Trachte DGSPJ-EPO 126
 Julian Trah DGKJ-FV 17, DGSPJ-EPO 124
 Cam Loan Tran GKJR-FV 06
 Ralf Trauzeddel GKJR-EPO 148

Ralf-Bodo Tröbs DGKJ-FV 20, DGKCH-EPO 95
 Magdalena Trochimiuk DGKJ-FV 17
 Regina Trollmann DGKJ-EPO 67
 Birgit Trutnau DGKJ-EPO 57
 Ilias Tsiflikas GKJR-EPO 138
 Ludger Tüshaus DGKJ-EPO 04
 Alexander Tzabazis DGKJ-EPO 04
 Frank Uhlemann GKJR-EPO 164
 Michael S. Urschitz DGSPJ-FV 09
 Yosef Uziel GKJR-EPO 160, GKJR-EPO 161
 Jordan Vaiea DGKJ-EPO 71
 Vera Vaillant DGKJ-EPO 50
 John van den Anker DGKJ-EPO 55
 Lieske van der Stam DGSPJ-EPO 130
 Tamara van Donge DGKJ-EPO 55
 Femke van Wijk GKJR-FV 06
 Natalia Vasquez-Canizares GKJR-EPO 160
 Bas Vastert GKJR-FV 06
 Volker Vetter DGKJ-EPO 22
 Anja Viereck DGSPJ-EPO 132
 Christine Vietor DGSPJ-EPO 116
 David H Viskochil DGKJ-EPO 76
 Jerry Vockley DGKJ-EPO 75
 Mandy Vogel DGSPJ-EPO 128
 Kurt Vollert DGKJ-EPO 20
 Carina Völlm DGSPJ-EPO 120
 Horst von Bernuth DGKJ-EPO 21, DGKJ-EPO 25, DGKJ-EPO 28, DGKJ-EPO 84, GKJR-EPO 143, GKJR-EPO 158
 Jutta von der Beek GKJR-EPO 149
 Maja von der Hagen DGKJ-EPO 70
 Christof von Eiff DGKJ-EPO 24
 Thekla von Kalle GKJR-EPO 136, GKJR-EPO 164
 Alexander von Meyer DGKJ-EPO 32
 Arpad von Moers DGKJ-EPO 16, DGKJ-EPO 34, DGKCH-EPO 99
 Anne Sae Lim von Stuckrad GKJR-EPO 153, GKJR-EPO 143, GKJR-FV 06
 Norbert Wagner GKJR-FV 02
 Steffen Wahler DGKJ-EPO 80
 Elisabeth Walch DGKJ-EPO 68
 Nina Wald de Chamorro DGKJ-EPO 68
 Karoline Walscheid GKJR-EPO 152
 Jo Walsh GKJR-FV 01
 Felix Walther DGKJ-EPO 41
 Anja Wattjes DGSPJ-FV 10
 Lutz T. Weber DGKJ-EPO 56
 Benedikt Weber DGKJ-EPO 15
 Stefanie Weber DGKJ-EPO 57
 Julia Weber-Arden GKJR-EPO 140, GKJR-EPO 141

Silke Wegener	DGKJ-EPO 17
Andre Wegner	DGKJ-EPO 82
Sybille Wehner	DGKCH-FV 13
X. Wei	GKJR-EPO 150
Birgit Weidner	DGKJ-EPO 67
Elisabeth Weil	GKJR-EPO 167
Patrick Weil	DGKJ-FV 15
Katharina Weil	DGKJ-FV 16
Edda Weimann	DGSPJ-EPO 129
Daniel Weindl	DGKJ-EPO 82
Karl Heinz Weiss	DGKJ-EPO 80
Christel Weiß	DGKCH-EPO 112
Frank Weller-Heinemann	GKJR-EPO 140, GKJR-EPO 145, GKJR-EPO 148, GKJR-EPO141, GKJR-EPO 154
Tatjana Welzel	GKJR-EPO 134, GKJR-EPO 135, DGKJ-EPO 55
Merlin Wennmann	DGKJ-EPO 09
Bernhard Weschke	DGKJ-EPO 70
Karsten-Henrich Weylandt	DGKJ-EPO 13
Catharina Whybra-Trümpfer	DGKJ-EPO 37
Anke Widenmann-Grolig	DGKCH-EPO 114
Franziska Wiedemann	DGSPJ-EPO 122, DGSPJ-EPO 123
Susanna Wiegand	DGKJ-EPO 13
Adelheid Wiemer-Kruel	DGKJ-EPO 67
Christian Wiessner	DGSPJ-EPO 124
Noémie Wildschutz	DGKCH-EPO 97
Kirsty Wilson	GKJR-FV 01
Adolf Windorfer	DGSPJ-EPO 118, DGSPJ-EPO 133
Daniel Windschall	GKJR-EPO 145, GKJR-EPO 156, GKJR-FV 03
Julia Winter	DGKJ-EPO 73
Stefan Wirth	DGKJ-FV 20, DGKJ-FV 15
Lorenz Elias Wirth	GKJR-FV 06
Helmut Wittkowski	GKJR-EPO 157
Hans-Jörg Wittsack	DGKJ-FV 16
Ursula Woerz	GKJR-EPO 134
Karina Wolf	DGSPJ-EPO 132
Andreas Wörner	GKJR-EPO 167
Wilhelm Wößmann	DGKJ-EPO 27
C. Wouters	GKJR-EPO 150
Naomi Wright	DGKJ-EPO 11, DGKCH-EPO 111
Christoph Wruck	GKJR-FV 02
Eric Wu	DGKJ-EPO 66
Anika Wulff	DGKJ-EPO 36
N. Wulffraat	GKJR-EPO 150
Lutz Wunsch	DGKJ-EPO 04
Andrea Wunsch	DGSPJ-FV 10
Carsten Wurst	DGSPJ-EPO 122, DGSPJ-EPO 123

Z

Craig Zaidman	DGKJ-EPO 61, DGKJ-EPO 65
Peters Zartner	DGKJ-EPO 48
Simon Zeller	DGKJ-EPO 37
Michael Zemlin	DGKJ-EPO 36, DGKJ-EPO 51
Lin Zhang	DGKJ-EPO 76
Jenny Zhou	DGKJ-EPO 66
Linda Ziegler	GKJR-FV 08

Margret Ziegler	DGSPJ-EPO 117
Angela Zimmer	GKJR-EPO 145, GKJR-EPO 159