

Kinderärztliche Praxis

Soziale Pädiatrie
und Jugendmedizin

**Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für
Pädiatrische
Infektiologie e.V.**

3.-5. Juni 2004

Mainz

Abstracts

Stand: Mai 2004

Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)

1. Vorsitzender:

Prof. Dr. med. Horst Schroten, Düsseldorf

2. Vorsitzender:

Prof. Dr. med. Heinz-J. Schmitt, Mainz

Schriftführer:

Prof. Dr. med. Michael Weiß, Köln

Schatzmeister:

Prof. Dr. med. Hans-Iko Huppertz, Bremen

Beiräte:

PD Dr. med. Marianne Abele Horn, Würzburg

PD Dr. med. Roswitha Bruns, Greifswald

Prof. Dr. med. Volker Schuster, Leipzig

Wissenschaftlicher Beirat:

Abele-Horn, Marianne, PD Dr. med., Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Straße, Würzburg

Berner, Reinhard, PD Dr., Universitäts-Kinderklinik, Mathildenstr. 1, 79104 Freiburg

Bruns, Roswita, Dr. med., Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Soldmannstr. 15, 17487 Greifswald

Forster, Johannes, Prof. Dr. med., St. Josefskrankenhaus, Fachabteilung für Kinderheilkunde und Jugendmedizin St. Hedwig, Sautierstr. 1, 79104 Freiburg

Habermehl, Pirmin, Dr. med., Universitäts-Kinderklinik, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz

Heininger, Ulrich, Prof. Dr. med., Pädiatrische Infektiologie, Universitätskinderhospital beider Basel (UKBB), Postfach, CH-4005 Basel

Huppertz, Hans-Iko, Prof. Dr., Professor-Hess-Kinderklinik, Sankt-Jürgen-Str. 28205 Bremen

Knuf, Markus, Dr. med., Universitäts-Kinderklinik, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz

von Kries, Rüdiger, Prof. Dr. med., Institut für soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilian-Universität, Heiglhofstr. 63, 813777 München

Nadal, David, Prof. Dr. med., Universitäts-Kinderklinik, Steinwiesenstr. 75, CH-8032 Zürich

Szenborn, Leszek, Dr. med., Klinikum für Infektionskrankheiten im Kindesalter der Med. Akademie in Wroclaw, Bujwida 44, 50-345 Wroclaw

Weigl, Josef, Dr. med., Christian-Albrechts-Universität, Pädiatrische Infektiologie, Schwanenweg 20, 24105 Kiel

Zenz, Werner, Prof. Dr. med., Universitäts-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, Auenbruggerplatz 30, A 8044 Graz

Titelbild: Ausschnitt aus „Schwebend“, Helga Kretschmer, Mainz

Abstracts der eingeladenen Vorträge

Stand am Ende der Abgabefrist

V1

Möglichkeiten der virologischen und serologischen Diagnostik bei VZV-Infektionen*I. Färber (Jena, D)*

Varizellen und Zoster sind klinische Diagnosen, die nur in seltenen Fällen einer virologischen bzw. serologischen Bestätigung bedürfen. Unter dem Aspekt der Differentialdiagnostik werden Laboruntersuchungen vor allem zur Abklärung von ZNS-Infektionen und atypischen Krankheitsbildern bei Patienten mit Immundefizienz erforderlich. Weitere Indikationen für die Virusdiagnostik sind VZV-Infektionen in der Schwangerschaft im Rahmen der pränatalen Diagnostik oder bei Verdacht auf ein fetales Varizellensyndrom. Uncharakteristische Exantheme sollten ebenfalls labordiagnostisch abgeklärt werden, vor allem, wenn davon Therapieentscheidungen abhängen. In diesen Fällen ist der Virusnachweis zu führen, da die serologischen Parameter keine Frühdiagnostik erlauben. Wenn es um den Virusnachweis im Liquor, EDTA-Blut, Fruchtwasser, Gewebe, in der bronchoalveolären Lavage oder in der Bläschenflüssigkeit geht, ist die PCR die Methode der Wahl. Sie ermöglicht es, innerhalb weniger Stunden selbst geringste Mengen viraler DNA nachzuweisen. Für den Nachweis des VZV in den Hauteffloreszenzen ist der indirekte Fluoreszenzantikörpertest gut geeignet, vorausgesetzt die Probeentnahme erfolgt so, daß zellhaltiges Untersuchungsmaterial zur Verfügung steht. Mit der Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung wird es erforderlich, im Rahmen eines Surveillance-Systems bei Geimpften auftretende Zostererkrankungen zu erfassen und u.a. eine Differenzierung zwischen Wild- und Impfvirusstämmen vorzunehmen. Diese Feintypisierung gelingt mit molekularbiologischen Testverfahren am zuverlässigsten, wenn das Virus aus frischen Zosterbläschen auf Zellkulturen angezüchtet worden ist.

Serologische Untersuchungen haben in erster Linie ihre Berechtigung zur Bestimmung des Immunstatus, wenn es darum geht, empfängliche Personen zu erkennen, um eine Immunprophylaxe einzuleiten oder eine Impfung vorzunehmen. Für immundefiziente Impflinge und Beschäftigte im Gesundheitsdienst wird die Kontrolle des Impferfolges durch den Nachweis von viruspezifischen Antikörpern gefordert.

Zur Antikörperbestimmung sind Immunfluoreszenzteste und Enzymimmunoassays gebräuchlich. Unabhängig vom verwendeten Test kann jedes von einem Labor als VZV-IgG positiv interpretierte Untersuchungsergebnis als Kriterium für Immunität gewertet werden. Die handelsüblichen Teste unterscheiden sich jedoch bezüglich ihrer Sensitivität, so daß sehr niedrige Antikörpertiter teilweise nicht erfaßt werden. Zur Kontrolle des Impferfolges und zu Impfstudien werden deshalb hochempfindliche Teste wie der FAMA und ein spezieller Glykoprotein-ELISA eingesetzt, die kommerziell nicht verfügbar sind. Beim Zoster sind serologische Untersuchungen in den meisten Fällen nur für eine retrospektive Diagnostik geeignet, da lediglich ca. 40% der Patienten innerhalb von fünf Tagen nach Krankheitsbeginn VZV-spezifische IgA- und/oder IgM-Antikörper bilden.

V2

Neurologische VZV-Komplikationen*M. Häusler, S. Scheithauer, K. Ritter, V.Th. Ramaekers, M. Kleines (Aachen, D)*

Das Varizella-Zoster-Virus (VZV) zeichnet sich durch eine hohe Durchseuchungsrate, frühen Primärkontakt im Kindesalter und Neurotropismus aus; Faktoren, die eine hohe Zahl neurologische Komplikationen im Kindes- und Jugendalter erwarten ließen. Im Rahmen einer gezielten Suche bei pädiatrischen Patienten mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen, die von 1999 bis 2002 im UKA behandelt wurden, konnte dies bestätigt werden. VZV-Infektionen fanden sich bei zwölf der 159 erfaßten Patienten (akut=8, reaktiviert bzw. protrahiert=4), nämlich bei zwei Patienten mit Enzephalitis, vier mit Hirnnervenpareesen, vier mit Schlaganfällen und je einem Kind mit Metamorphopsie bzw. Ataxie. Kein Kind war schwer immundefizient. Im Vergleich hierzu fanden sich bei 20 Patienten EBV- und bei 17 HSV-Infektionen. Zusätzlich wurden retrospektiv die von 1999 bis 2003 aufgrund einer VZV-Infektion stationär behandelten Patienten (n=69) erfasst. Hier waren neurologische Symptome mit 46% der häufigste Aufnahmegrund, darunter Krampfanfälle in 16, Enzephalitiden in drei, Hirnnervenpareesen in fünf und Schlaganfälle in vier Fällen. Oft lagen vaskulitische Prozesse vor, nämlich Erkrankungen der kleinen Gefäße mit insbesondere subkortikal/kortikalen Läsionen bei enzephalitischen Verläufen sowie Erkrankungen großer Gefäße. Zum Teil war ein direkter Virusbefall des ZNS bzw. eine Viruspersistenz in großen Gefäßen, zum Teil eine immun-vermittelte Erkrankung zu vermuten. Bemerkenswert war zudem das Auftreten protrahierter Verläufe. So entwickelte ein Kind mit Enzephalitis im Verlauf Marklagerveränderungen, die auf Steroide ansprachen. Auch zwei Patienten mit Vaskulitiden großer Gefäße zeigten einen Steroid-abhängigen Verlauf. Somit bergen VZV-Infektionen auch bei immunkompetenten Kindern und Jugendlichen ein beträchtliches, in der Literatur oft unterschätztes, zerebrales Erkrankungsrisiko.

V3

Varizellen in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen*P. Wutzler (Jena, D)*

Aktuelle seroepidemiologische Untersuchungen in Deutschland haben ergeben, daß 3-4% der jungen Frauen empfänglich für Varizellen sind. Erkrankten diese während der Schwangerschaft, findet bei ca. 25% der Frauen eine transplazentare Übertragung des Virus auf das ungeborene Kind statt. In 3-8% der Fälle führt die Infektion zu einem Spontanabort, bei ca. 12% der infizierten Feten ist ein fetales Varizellensyndrom (FVS) zu befürchten. Nach der 24. Schwangerschaftswoche ist die Wahrscheinlichkeit eines FVS extrem gering. Demgegenüber hat die Frau im letzten Trimenon ein erhöhtes Risiko (10-20%), an einer lebensbedrohlichen Pneumonie zu erkranken. Die einzig sichere Prophylaxe des FVS und schwerer Erkrankungen der Schwangeren besteht in der allgemeinen Varizellenimpfung bzw. in der Impfung aller jungen Frauen ohne Varizellenanamnese. Die Impfung sollte spätestens dann erfolgen, wenn die Jugendlichen zum ersten Mal den Gynäkologen konsultieren.

Haben Schwangere mit negativer bzw. fraglicher Varizellenanamnese Kontakt zu Varizellen, muß ohne Zeitverzögerung die Bestimmung der VZV-spezifischen IgG-Antikörper erfolgen. Seronegative Schwangere und solche mit unbekanntem Immunstatus erhalten sofort, spätestens 72 (-96) Stunden nach erfolgter Exposition Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG). Dieses Vorgehen ist nicht unumstritten, da es bis heute nicht erwiesen ist, ob damit eine intrauterine Infektion verhindert wird kann. Zumindest kann VZIG Schwangere vor schwer verlaufenden Windpocken schützen. Schwere Erkrankungen sollten zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft mit Aciclovir i.v. behandelt werden. Nach der derzeitigen Datenlage können Fruchtschädigungen durch dieses Virostatikum weitgehend ausgeschlossen werden.

Bei Neugeborenen muß mit Windpocken gerechnet werden, wenn die Mutter innerhalb der letzten Wochen vor der Entbindung Varizellen hat. Erkrankt die Mutter innerhalb von 4 (-5) Tagen vor bis zu zwei Tagen nach der Entbindung, kann es zu generalisierten Windpocken beim Neugeborenen kommen. Für diese Kinder wird eine VZIG-Prophylaxe empfohlen. Bei Verdacht auf eine Erkrankung des Neugeborenen sollte sofort eine antivirale Therapie mit Aciclovir eingeleitet werden. Kasuistiken zeigen, daß auch die prophylaktische Gabe von Aciclovir wirksam ist. Bei Kindern, die zwischen 20 und sechs Tagen vor der Geburt intrauterin infiziert werden, verläuft eine Erkrankung wegen des bereits wirksamen Nestschutzes zumeist mild. Varizellen, die nach dem zwölften Lebenstag auftreten, sind mit hoher Wahrscheinlichkeit postnatal erworben und haben in aller Regel einen komplikationslosen Verlauf. Eine Ausnahme bilden Frühgeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 28 Wochen oder unter 1.000 g Geburtsgewicht. Für diese Kinder besteht während der ersten sechs Lebenswochen ein erhöhtes Risiko, schwer zu erkranken. Für sie ist ebenfalls eine VZIG-Prophylaxe vorgesehen.

V4

Varizella-zoster-Virus-(VZV)-bedingte Hospitalisierungen bei Kindern in Deutschland – Ergebnisse einer ESPED-Studie 2003

J. Liese, V. Grote, R. Fischer, R. von Kries (München, D)

Hintergrund: In Deutschland gibt es nur wenige, teils widersprüchliche Daten zur Häufigkeit und Art von VZV-Komplikationen. Das Ziel dieser Studie ist eine umfassende Erhebung sowie Abschätzung der Inzidenz von VZV-bedingten Krankenhausaufnahmen und Komplikationen bei Kindern und Jugendlichen bis 16 Jahren.

Methode: Durch die ESPED (Erhebungseinheit seltener pädiatrischer Erkrankungen in Deutschland) wurden mittels prospektiver Surveillance seit Januar 2003 335 Varizellen und 119 Herpes-zoster-Fälle von stationär behandelten Kindern und Jugendlichen erfaßt. Bei 234 Varizellen-Fällen und 64 Herpes-zoster-Fällen, die zwischen Januar und September 2003 hospitalisiert wurden, erfolgte eine detaillierte Auswertung von Daten, die anhand eines Fragebogens erhoben wurden.

Ergebnisse: 122 (52 %) der 234 Varizellen (VZ)-Fälle, sowie 30 der 64 Herpes-zoster-(HZ)-Fälle (47 %) waren männlich. Das mittlere Alter betrug bei VZ 3,2 Jahre. (IQR: 1,4-5,1), bei HZ 9,5 Jahre (IQR: 4,6-13,0). Die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer betrug bei VZ 5 Tage (IQR:3-9), sowie bei HZ 7 Tage (IQR: 5-10).

29 (12 %) der VZ- und 8% der HZ-Fälle und wurden mehr als 14 Tage stationär betreut. Bei 43 VZ- (18 %) sowie bei 25 HZ-Fällen (39 %) wurde eine zugrundeliegende chronische Erkrankung angegeben (Immunsuppression, Atopische Dermatitis, andere chronische Erkrankungen). Die häufigsten VZ-assoziierten Symptome waren Fieber (78,6%), Ernährungsprobleme (53,8%), Ataxie (15,4%), Krampfanfälle (15,0%) und Bewußtseinsstörung (12,4%); bei HZ waren Schmerz (44%) und Fieber (42%), sowie eine neurologische Symptomatik mit Kopfschmerzen oder einem Krampfanfall war in 11 % am häufigsten. Unter den Komplikationen waren bei VZ neurologische Komplikationen (33,3%), gefolgt von Hautinfektionen (20,9%) und Infektionen der oberen Luftwege/HNO-Bereich (11,5%) am häufigsten. Bei HZ waren Neuralgien (44%) und sekundäre Hautinfektionen (23%) die häufigsten Komplikationen. Schwere systemische Varizelleninfektionen traten bei 14 (6%) der hospitalisierten Kinder auf.

Schlußfolgerung: Die ESPED-Varizellen-Studie erlaubt eine genaue Abschätzung der Art und Häufigkeit von VZV-bedingten Komplikationen und Hospitalisierungen bei Kindern und Jugendlichen. Die für Deutschland repräsentativen Daten liefern so eine wichtige Grundlage für den Entscheidungsprozeß hinsichtlich einer möglichen Ausweitung der bisher in Deutschland nur eingeschränkt empfohlenen Varizellenimpfung.

V5

Stand und Perspektive der Varizellen-Impfprophylaxe in Deutschland

C. Hülße (Rostock, D)

Hohe Erkrankungszahlen an Varizellen (ca. 750.000/Jahr), eine große volkswirtschaftliche Belastung (ca. 1 Mio. Arbeitsunfähigkeitstage) sowie komplizierte Krankheitsverläufe in der Schwangerschaft, bei Immunsupprimierten und älteren Menschen haben die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut Berlin (STIKO) seit Jahren veranlaßt, intensiv über eine Erweiterung der Impfempfehlung zu diskutieren. Mit der Aufnahme der Varizellen-Impfung für ungeimpfte 12- bis 15jährige Jugendliche ohne Varizellenanamnese in den Impfkalender sowie der Impfempfehlung für seronegative Frauen mit Kinderwunsch hat die STIKO zwei wichtige Indikationsgruppen benannt. Außerdem wird die Impfung noch weiteren Risikopatienten (z. B. mit schwerer Neurodermitis) und für deren enge Kontaktpersonen sowie dem Personal in speziellen medizinischen Einrichtungen empfohlen. Wenn die Bundesländer der neuesten STIKO-Empfehlung für eine generelle Varizellen-Impfung zustimmen, wird diese in den Impfkalender für das Alter von 11 bis 14 Monaten aufgenommen (zu erwarten ab Sommer 2004).

Die Varizellen-Impfung sollte dann synchron mit der 1. MMR-Impfung durchgeführt werden. Sie wird auch nichtimmun Kindern und Jugendlichen jenseits des 2. bis zum 18. Lebensjahr empfohlen.

Für die Impfung steht ein wirksamer und gut verträglicher Lebendimpfstoff zur Verfügung, im Sommer 2004 wird eine weitere Lebendvakzine erwartet.

Daten aus den USA zeigen, daß nach fünf Jahren Impferfahrung bei Durchimpfungsraten von 80 % die Erkrankungs-

zahlen bei 1 bis 4-jährigen Kindern bis 90 %, in allen Altersgruppen bis 84 % (Herdimunität) reduziert werden konnten.

V6

Aktuelle Impfpfehlungen im internationalen Vergleich

H. Peltola (Helsinki, F)

Die Impfsysteme europäischer Staaten lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen: zentralisierte und dezentralisierte Impfsysteme. Vor- und Nachteile beider Gruppen werden anhand von Deutschland, Finnland, Frankreich und Großbritannien diskutiert. Die alleine in Europa verwendeten Impfstoffe und Impfschemata sind vielfältig, eine Harmonisierung um der Harmonisierung willen ist weder notwendig noch sinnvoll. Die unterschiedlichen Erfahrungen innerhalb der EU sind eine große Chance, voneinander zu lernen – vom Scheitern wie auch vom Erfolg. Beispiele sind die Konsequenzen einer halbherzig eingeführten Rötelnimpfung in Griechenland, die Vor- und Nachteile monetärer Anreize zum Impfen in Frankreich und Großbritannien, die hohe Flexibilität dezentralisierter Systeme wie in Deutschland oder die umfassende Erhebung von Daten zur Sicherheit von MMR-Impfstoffen in Finnland. Impfungen bieten eine einzigartige Möglichkeit zur Prävention – vorausgesetzt sie werden richtig eingesetzt. Nationale Impfpfehlungen müssen sehr sorgfältig abgewogen werden, auch um Schaden zu vermeiden. Staaten, die tatsächlich etwas für die Gesundheit ihrer Bevölkerung und für Prävention tun wollen, brauchen unabdingbar ein effizientes und kontrollierbares Impfsystem – gleich wie dieses im Detail aussieht.

V7

Impfung gegen Rotaviren in Deutschland?

T. Vesikari (Tampere, F)

Rotavirus causes significant morbidity also in developed countries and is a major cause of hospitalization in many European countries. For example, in UK and Finland it was estimated that one child in 40 and 33, respectively, will be hospitalized for rotavirus gastroenteritis. While a corresponding figure is not available for Germany, the role of rotavirus as a cause of hospital admissions was studied in 1997–1998, in anticipation of licensure of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine (RotaShield) in EU (RoMoD Study). Among 15.182 children under 4 years of age in 6 hospitals, acute gastroenteritis was the reason for hospitalization in 10,8 % of the cases, and rotavirus was identified in 41 % of such cases. In addition, rotavirus is also a significant cause of nosocomial infection in Germany, with incidence up to 2,92 per 1.000 hospital days.

After the withdrawal of RotaShield in the USA because of association with intussusception, new candidate rotavirus vaccines have been developed. These include a pentavalent human-bovine reassortant vaccine (RotaTeq®, Merck) and a human G1 rotavirus vaccine (Rotarix, GSK). Both of these have been tested in Finland. Three doses of RotaTeq resulted in over 70 % protection against all and 100 % protection against severe rotavirus disease. Two doses of Rotarix induced about 70 % protection against all and over 90 % protection against severe rotavirus disease.

Safety with regard to (absence of) intussusception is a major issue for new candidate rotavirus vaccines. A safety trial of RotaTeq in over 60.000 infants, including a part in Germany, will be completed in early 2004. A corresponding safety trial of Rotarix is being conducted in Latin America, and an efficacy trial in Europe is foreseen. In each case, the administration of the new candidate rotavirus vaccines is started at 6–12 weeks of age, and not later, to avoid the peak age of natural by occurring of intussusception. Licensure of new rotavirus vaccines in EU is expected in 2005–2006

V8

Impfprävention bei Frühgeborenen

M. Knuf (Mainz, D)

Die Frage des optimalen Zeitpunkts, um ein frühgeborenes Kind zu impfen, ist letztendlich nicht geklärt. Sicher ist, daß Frühgeborene einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, an einer schweren Infektionskrankheit zu erkranken. Zudem ist bekannt, dass die Ausbildung eines voll funktionsfähigen Immunsystems stark von dem Gestationsalter abhängig ist. Demgegenüber steht das Bestreben, den Kindern durch die Impfung eine wirksame und rechtzeitige Prophylaxe zu ermöglichen, d.h. Frühgeborene möglichst zeitnah nach Geburt zu immunisieren, da die Inzidenz verschiedener Krankheiten, wie z. B. invasiver Hib-Erkrankungen und Keuchhusten, bei Kindern im ersten Lebensjahr am höchsten ist. Diese Arbeit soll die grundlegenden Besonderheiten des sich entwickelnden Immunsystems darstellen und unter Berücksichtigung der empfohlenen Impfungen eine praxisnahe Umsetzung ermöglichen. Derzeit werden in Deutschland ca. 7 % Frühgeborene pro Jahr geboren. Schätzungsweise 30 % dieser Frühgeborenen wiegen weniger als 1.500g. Die aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO, Stand: August 2003) sehen eine Grundimmunisierung von Frühgeborenen entsprechend ihrem jeweiligen chronologischen Alter vor, beginnend in der 10. bis 16. Lebenswoche. Auch die „American Academy of Pediatrics“ (USA) (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5001a3.htm>) und das „Department of Health“ in England (<http://www.doh.gov.uk/jcvi/index.htm>) empfehlen ein solches Vorgehen. Die Begründung, diese Impfungen nicht aufzuschieben, liegt in der Tatsache, daß gerade diese Kinder in besonderem Maße für bestimmte impfpräventable Krankheiten anfällig sind. Das Risiko für schwere Infektionserkrankungen ist erhöht. Gründe hierfür sind die verschiedenenartigen Einschränkungen des noch unreifen Immunsystems einerseits und Folgen der häufig notwendigen Intensivmedizinischen Behandlung (bronchopulmonale Dysplasie nach Langzeitbeatmung, nosokomiale/fremdkörperassoziierte Infektionen, immunsuppressive Therapie, etc.) andererseits. Es hat sich herausgestellt, daß die Immunantwort bei reiferen Frühgeborenen (≥ 1800 g Geburtsgewicht und ≥ 33 . Schwangerschaftswoche) und zum Termin geborenen Kindern bezüglich einer DTP-, IPV- und Hib-Impfung, sei es in Kombination oder als Einzelimpfung, vergleichbar ist. Kürzlich durchgeführte Studien weisen darauf hin, daß die Fähigkeit einer adäquaten Immunantwort nach einer Impfung mit diesen Impfstoffen im wesentlichen vom Gestationsalter, Geburtsgewicht, Zeitpunkt der Impfung und von iatrogenen Faktoren, wie z.B. der Gabe von Steroiden, abhängt.

V9

Pertussis-Impfung für Jugendliche und Erwachsene – notwendig und sinnvoll?

C. Hülße (Rostock, D)

Mit der viermaligen Pertussis-Impfung im 1. und 2. Lebensjahr, in der Regel als Kombinationsimpfstoff verabreicht, wird für ca. zehn Jahre ein Basisschutz erzielt.

Melddaten aus den neuen Bundesländern haben ergeben, daß sich seit einigen Jahren die Pertussis-Erkrankungen zunehmend mehr in das Jugend- und Erwachsenenalter verlagern und über zwei Drittel der Erkrankten älter als 15 Jahre sind.

Die Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut Berlin (STIKO) hat deshalb eine Auffrischimpfung für alle Jugendlichen im Alter von neun bis 17 Jahren empfohlen.

Da der Impfkalender für diese Altersgruppe auch Boosterimpfungen gegen Tetanus, Diphtherie und Polio vorsieht, empfiehlt sich die Anwendung von Kombinationsimpfstoffen, die als Drei- und Vierfachvakzine zur Verfügung stehen.

Um besonders Säuglinge und Kleinkinder wegen der Schwere des klinischen Verlaufs vor der Erkrankung zu schützen, hat die STIKO bisher dem Personal in Einrichtungen der Pädiatrie, der Schwangerenbetreuung und der Geburtshilfe sowie in Gemeinschaftseinrichtungen für das Vorschulalter und in Kinderheimen die Impfung empfohlen. Auch auf den notwendigen Impfschutz der Geschwister von Säuglingen wurde bereits ausdrücklich hingewiesen.

Studien aus mehreren Ländern haben ergeben, daß besonders Erwachsene als Infektionsquelle der Keuchhusteninfektion im Haushalt und somit für ungeimpfte Säuglinge fungieren. Um diesen Risikofaktor auszuschließen, wird die STIKO nach Zustimmung der Bundesländer die Pertussis-Impfung für enge Haushaltskontaktpersonen (Eltern, Geschwister) und Betreuer (z. B. Tagesmütter, Babysitter, ggf. Großeltern) empfehlen (Veröffentlichung im Sommer 2004 geplant).

Ob auch bei allen Erwachsenen die Impfung in zehnjährigem Abstand durchzuführen ist, müssen Beobachtungen der epidemiologischen Situation und die Auswertung weiterer Studien ergeben.

V10

Antibiotikaresistenzen: Mechanismen und Bedeutung für die pädiatrische Intensivmedizin

H. Seifert (Köln, D)

V11

Effiziente Antibiotika-Therapie in der pädiatrischen Intensivmedizin

M. Knuf (Mainz, D)

Antibiotika gehören zu den am häufigsten verordneten Medikamenten auf pädiatrischen Intensivstationen. Grundsätzlich wird die prophylaktische Gabe eines Antibiotikums von dem therapeutischen Einsatz unterschieden. Die Auswahl und Art der Gabe (prophylaktisch/therapeutisch) hängt sehr stark von dem Spektrum der zu versorgenden Erkrankungen, individuellen Merkmalen der Patienten (Alter, Immunstatus u. a.) und

der epidemiologischen Situation in der jeweiligen Klinik ab. Die Diagnose einer „Infektionskrankheit“ oder Sepsis ist zuweilen schwierig, da ein Keimnachweis in der Blutkultur (Vorbehandlung, unzureichende oder fehlende Probenabnahme) nicht gelingt und „Hilfsparameter“ (CRP) nicht wegweisende Befunde anzeigen. Allgemeingültige Empfehlungen sind daher nur schwerlich abzugeben. Andererseits stellen ökonomische Aspekte sowie sich entwickelnde Resistenzen bei grampositiven (z. B. Staphylokokken, Enterokokken) wie gramnegativen (z. B. Enterobacteriaceae) Erregern ein Problem dar, so daß eine effiziente Antibiotika-Therapie in der pädiatrischen Intensivmedizin dringend notwendig ist. 30 % (und mehr) der Patienten erhalten eine prophylaktische Antibiotikagabe. Die Indikationen sind kritisch auf die Notwendigkeit und Dauer zu überprüfen. Es konnte gezeigt werden, daß die antibiotische Therapie auf pädiatrischen Intensivstationen signifikant von den zuvor verordneten antiinfektiven Medikamenten, positiven Blutkulturen, positiven Bronchialkulturen, der Schwere der Erkrankung sowie dem Vorliegen einer Immundefizienz abhängt. Eine Therapie ist bei Sepsis, (ventilatorassoziierten) Pneumonien, Wundinfektionen und Grunderkrankungen (Neutropenie, Immundefizienz) angezeigt und soll sich nach dem zu erwartenden Erregerspektrum richten. Cephalosporine der zweiten und dritten Generation, Aminoglykoside, Glykopeptide oder Carbapeneme, wie z. B. Meropenem, sind wichtige therapeutische Optionen. Es werden differentialtherapeutische Strategien sowie Vor- und Nachteile einzelner Medikamente dargestellt.

V12

Bakterielle Meningitis

H. Schroten (Düsseldorf, D)

Das klinische Bild und der Verlauf der akuten bakteriellen Meningitis sind vom Alter des Patienten, dessen Immunstatus und dem verursachenden Mikroorganismus geprägt. Während im Neugeborenenalter Streptokokken der Gruppe B und *Escherichia coli* überwiegen, sind bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode vor allem drei bakterielle Erreger verantwortlich: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und nur noch äußerst selten *Haemophilus influenzae*. Im Neugeborenenalter ist eine unspezifische Symptomatik, wie Berührungsempfindlichkeit, schrilles Schreien und Nahrungsverweigerung typisch, mit fortschreitendem Alter die typische Trias: Kopfschmerzen, Meningismus und Fieber. Zur Diagnostik der bakteriellen Meningitis ist die morphologische, chemische und mikrobiologische Analyse des Liquors entscheidend. Die Parameter Zellzahl, Glukose und Protein stellen in Kombination ein sicheres diagnostisches Kriterium dar. Immer sollten eine Färbung nach Gram und eine Liquorkultur durchgeführt werden. Die empirische antibiotische Therapie richtet sich nach Alter des Kindes und der Anamnese (z. B. Aufenthalt in Regionen mit erhöhter Antibiotika-Resistenz). Neugeborene werden in der Regel mit Ampicillin und einem Cephalosporin der dritten Generation behandelt. Säuglinge ab dem dritten Monat nur mit einem Cephalosporin der dritten Generation. Eine supportive Therapie mit Glukokortikoiden hat sich in Studien als wirksam zur Verringerung von Folgeschäden erwiesen. Expositionsprophy-

laxe und die zur Verfügung stehende Impfpfrophylaxe werden besprochen.

V13

Resistenzsituation in Deutschland: Problemkeime – Lösungsansätze Ergebnisse der aktuellen PEG-Resistenzstudie

F. J. Schmitz (Minden, D)

Die Resistenzlage bei klinisch relevanten Erregern wird in Deutschland seit Mitte der siebziger Jahre durch die in-vitro-Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (Arbeitsgruppe Resistenz) erfaßt. Die in regelmäßigen Abständen durchgeführten Untersuchungen befassen sich überwiegend mit den Erregern nosokomialer Infektionen, die in ausgewählten Laboratorien in Deutschland, Österreich und der Schweiz mit Hilfe einheitlicher, standardisierter Methoden getestet werden. Im Rahmen der aktuellen PEG-Resistenzstudie wurden insgesamt 5.670 Bakterienstämme aus verschiedenen Untersuchungsmaterialien (Urine, Wundmaterialien, Atemwegsmaterial, Blutkulturen) untersucht. Die Ergebnisse zeigen im Vergleich zu der Erhebung von 1998 zum Teil einen deutlichen Anstieg der Resistenzraten. Bei den in der Pädiatrie häufig eingesetzten Betalaktam-Antibiotika betrifft dies vor allem die Resistenz gegenüber Klebsiellen und *Pseudomonas aeruginosa*. Bei *Klebsiella pneumoniae* stieg der Anteil von Stämmen mit Extended Spectrum Betalactamasen (ESBLs), die auch Cephalosporine der Gruppe 3 (Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefazidim) inaktivieren, von 4,7% auf mittlerweile 8,2%. Bei *Pseudomonas aeruginosa* war eine Zunahme der Resistenz gegen Cefazidim und Piperacillin (+/- Betalaktamaseinhibitor) um acht bis neun Prozentpunkte auffällig, wobei der Anteil Cefazidim-resistenter Stämme bei Isolaten von der Intensivstation bei 15%, der von Pip/Tazo bei 13% lag. Die *Pseudomonas*-Resistenzraten waren am niedrigsten gegenüber dem vierten Generationscephalosporin Cefepim (1,4%) gefolgt von Meropenem (4,2%).

Im grampositiven Bereich war ein Anstieg der Methicillin-resistenten *S.aureus*-Stämme (MRSA) von 15 auf 20% zu vermerken. Der Einsatz von Glykopeptiden als Kombinationspartner für die empirische Initialtherapie sollte dennoch restriktiv gehandhabt werden, um die Entstehung Glykopeptid-resistenter Stämme zu vermeiden. Studiendaten zeigen ein Einsparpotential von Glykopeptiden bei Verwendung von *Pseudomonas*-wirksamen Breitspektrumantibiotika mit zusätzlicher Wirksamkeit bei grampositiven Erregern wie Cefepim im Vergleich zu Substanzen mit schwacher Wirksamkeit wie Cefazidim. Bei *Streptococcus pneumoniae* ist der Anteil an Pneumokokken, die nicht sensibel gegenüber verschiedenen Standardantibiotika wie Penicillinen oder Makroliden sind, auf 14 bis 28% angestiegen.

Die oben genannten Veränderungen sollten bei der Wahl der empirischen Initialtherapie Berücksichtigung finden.

V14

Neue Therapieempfehlungen bei schweren pädiatrischen Infektionen – was ist belegt, was ist zugelassen?

H. Scholz (Berlin-Buch, D)

Bei der Auswahl der Antibiotika muß berücksichtigt werden, daß in Deutschland zahlreiche Antibiotika außerhalb der in der Zulassung festgelegten Bedingungen („off-label“) oder als nicht zugelassene („unlicensed“) Medikamente verordnet werden. Dieser Mißstand führt dazu, daß Kinder nicht im selben Maße am medizinischen Fortschritt teilhaben wie Erwachsene, daß Kinder bei Anwendung nicht zugelassener Antiinfektiva einem höheren Nebenwirkungsrisiko ausgesetzt werden als bei Verordnungen, die der Zulassung entsprechen, daß der Kinderarzt bei Anwendung von nicht zugelassenen Antiinfektiva mit einem deutlich höheren Zeitaufwand belastet wird (Aufklärung wie unter Studienbedingungen), daß dennoch der Kinderarzt bei Anwendung derartiger Antiinfektiva einem erhöhten juristischen Risiko ausgesetzt ist.

Für die Therapie schwerer bakteriell bedingter Krankheiten, bei denen auch mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. und anderen Problemkeimen gerechnet werden muß, reduziert sich die Zahl der verfügbaren Antibiotika im Kindesalter im Wesentlichen auf 3 Gruppen:

1. Piperacillin. Das in der Pädiatrie zugelassene Ureidopenicillin ist aufgrund seiner fehlenden Betalaktamasestabilität bei schweren Infektionen nur begrenzt einsetzbar. Die Inhibitor-geschützte Kombination Piperacillin-Tazobactam ist weitgehend Betalaktamasestabil, aber in Deutschland für Kinder unter zwölf Jahre bis auf intraabdominale Infektionen nach wie vor nicht zugelassen.

2. Cephalosporine mit breitem Spektrum. Neben den bisher verfügbaren Cephalosporinen der Gruppe 3 (Cefotaxim, Ceftriaxon und Cefazidim) steht mit dem kürzlich auch in Deutschland für Kinder ab zwei Monate zugelassenen Cefepim das erste Cephalosporin der Gruppe 4 zur Verfügung. Es ist das Cephalosporin mit dem breitesten Wirkspektrum. Cefepim wirkt sowohl gegen grampositive (Methicillin-empfindliche Staphylokokken, Pneumokokken einschließlich Makrolid-resistenter Stämme sowie andere Streptokokken) wie auch gegen gramnegative Bakterien, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter* spp.

3. Carbapeneme. Imipenem und Meropenem sind eine weitere Option für die Behandlung schwerer bakteriell bedingter Krankheiten. Durch die Zulassung von Cefepim kann der Selektionsdruck der Carbapeneme verringert werden.

Klinische Studien beweisen, dass Cefepim in der Behandlung von schweren Atemwegsinfektionen, komplizierten Harnwegsinfektionen und bakterieller Meningitis den Breitspektrumcephalosporinen und Carbapenemen mindestens gleichwertig ist. Daher wird Cefepim auch in den neuen Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie zur parenteralen Antibiotikatherapie bei Kindern und Jugendlichen für diese Krankheiten sowie für die Sepsis einschließlich Fieber unklarer Ätiologie bei Neutropenie als ein Mittel der Wahl genannt.

V15

Infektionsbehandlung in der pädiatrischen Onkologie

T. Lehrnbecher (Frankfurt a. M., D)

Aufgrund der zunehmenden Intensität antineoplastischer Therapien sind trotz verbesserter diagnostischer und therapeutischer Verfahren infektiöse Komplikationen weiterhin eine der wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität bei Kindern mit Krebserkrankungen. Dabei stellt die Granulozytopenie den wichtigsten Einzelrisikofaktor für Infektionen dar. Initial manifestiert sich eine Infektion bei granulozytopenen Patienten oft nur durch Fieber, während in der Regel spezifische klinische und radiologische Zeichen fehlen. Da bakterielle Infektionen bei eingeschränkter Abwehrlage binnen Stunden einen unbeeinflussbar tödlichen Verlauf nehmen können, werden alle Kinder mit Fieber bei Granulozytopenie rasch einer empirischen und breiten antibakteriellen Behandlung zugeführt, wobei mikrobiologische Ergebnisse nicht abgewartet werden. Der überwiegende Teil mikrobiologisch gesicherter bakterieller Infektionen ist auf Erreger der endogenen Flora zurückzuführen, wobei im Laufe der achtziger Jahre neben einer leichten relativen Abnahme der zuvor dominierenden gramnegativen Erreger eine stetige Zunahme grampositiver Erreger registriert wird. Ein in jeder Situation optimales empirisches antibakterielles Regime existiert nicht, sondern muß in Abhängigkeit vom lokalen Erregerspektrum und der Resistenzsituation sowie von präexistenten Organfunktionsstörungen bzw. der Ko-Medikation des Patienten abhängig gemacht werden. Für die Initialtherapie sind *Pseudomonas aeruginosa* einschließende Zweifachkombinationen aus einem Acylaminopenicillin (Mezlocillin, Piperacillin) bzw. einem Cephalosporin (Ceftazidim, Cefepim) oder Carbapenem (Imipenem-Cilastin bzw. Meropenem) und einem Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) möglich. Aufgrund hoher Bakterizidie und breitem Wirkspektrum ist eine Monotherapie mit Ceftazidim, Cefepim, Imipenem-Cilastin oder Meropenem eine Alternative zu Zweifachkombinationen. Allerdings besteht bei Ceftazidim eine unzureichende Aktivität gegenüber Streptokokken der Viridans-Gruppe sowie gegenüber Pneumokokken. Der Stellenwert von Chinolonen ist in der empirischen Therapie bei Kindern derzeit noch unklar. Die routinemäßige Gabe von Glycopeptiden (Vancomycin, Teicoplanin) in der Initialtherapie ist aufgrund der Selektion resistenter Enterokokkenstämme als sehr kritisch zu bewerten. Bei länger als 48 bis 72 Stunden persistierendem Fieber ist insbesondere bei Verschlechterung des klinischen Zustandes das Initialschema zu modifizieren (z. B. Zugabe von Glycopeptiden). Falls das Fieber länger als drei bis fünf Tage andauert, ist zudem eine empirische antimykotische Therapie (z. B. mit Amphotericin B) zu erwägen. Die Wirksamkeit supportiver immunmodulatorischer Verfahren (z. B. Granulozytentransfusionen, G-CSF oder GM-CSF) ist bei fiebernden granulozytopenen Kindern nicht belegt.

V16

Mikrobiologische Diagnostik von ARI: Überblick und Dilemma

J. Forster (Freiburg, D)

Zur Behandlung eines immungesunden Kindes mit ambulant erworbener akuter Luftwegs-Infektion ist üblicherweise keine Erreger-Diagnostik notwendig. Basis der supportiven Therapie (von Virus-Infektionen) oder kalkulierten antibiotischen Therapie (von bakteriellen Infektionen) ist allerdings die epidemiologische Erfassung der Erreger. Von der Verlässlichkeit dieser Befunde ist der Erfolg der Standard-Therapie ganz entscheidend abhängig.

Bei der Erregersuche in den oberen Atemwegen werden – grob gesprochen – drei Situationen vorliegen:

1. Der gefundene Erreger ist verantwortlich für die Krankheitserscheinungen, weil er beim Gesunden im allgemeinen nicht vorkommt (Respiratory syncytial virus, *Mycoplasma pneumoniae*). Hier repräsentiert der Befund an den oberen Atemwegen auch denjenigen an den unteren.
2. Der gefundene Erreger kann die Krankheitserscheinungen ausgelöst haben, weil er auch bei einem Teil der Gesunden gefunden werden kann oder gar zur Standortflora gehört (Rhinovirus; fast alle Bakterien, die im Nasenrachenraum gefunden werden). Bei den Viren helfen hinsichtlich der Entscheidung über die Ursächlichkeit pathognomonische Symptome weiter, beispielsweise Bronchial-Obstruktion bei einer Rhinovirus-Infektion eines Asthmatikers. Für die bakterielle Genese würde nur die Isolierung direkt aus den tiefen Atemwegen beweisend sein; der Nachweis aus der Blutkultur wird ebenso akzeptiert; der Nachweis eines Antikörper-Anstiegs kann, muß aber nicht die Ätiologie beweisen. Er bildet nur die immunologische Auseinandersetzung mit dem Erreger ab.
3. Der gefundene Erreger hat mit der Erkrankung wahrscheinlich nichts zu tun. Dies würde alle Erreger betreffen, die in den oberen Luftwegen eines Kindes gefunden werden, dessen Infektions-Ätiologie durch einen anderen Gold-Standard-Test bewiesen wurde (z. B. Tuberkulose). Epidemiologische Studien haben ihre Grenze in der Invasivität der Untersuchung. Trotzdem haben Sie ihren Nutzen: In Form der fortlaufenden Überwachung (Surveillance) für den Einsatz von Prophylaxe (RSV) und Therapie (Influenza), sowie in Querschnittstudien für die Bewertung neuer Testverfahren (immunologische Schnelltests, PCT-Verfahren).

Für die Behandlung Schwerkranker, Immun-Kompromittierter, und bei nosokomialen Infektionen ist eine Ausdehnung der Diagnostik auf die unteren Atemwege oft die einzige Möglichkeit zur ätiologischen Diagnose und nachfolgend erfolgreicher Behandlung.

V17

Molekularbiologische Diagnostik von ARI: Möglichkeiten und Grenzen

U. Reischl (Regensburg, D)

In den vergangenen Jahren haben wir auf der LightCycler Plattform für eine Reihe von bakteriellen Pathogenen real-time PCR-Protokolle zur Schnell Diagnostik entwickelt und an klinischem Probenmaterial evaluiert. Dieses Spektrum an erregerspezifischen Testsystemen beinhaltet auch Bakterienpezies, die di-

rekt oder indirekt im Zusammenhang mit ARI stehen: *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae*.

Übergeordnetes Ziel unserer Arbeiten ist die möglichst schnelle und zuverlässige Durchführung von Nukleinsäure-gestützten Nachweisverfahren, um den behandelnden Arzt auch zeitnah mit therapierelevanten Informationen versorgen zu können. Um dem Wunsch nach „same day results“ im Bereich der Diagnostik bakterieller Infektionen nachkommen zu können, wurden unter anderem effizientere Probenaufschlußverfahren entwickelt sowie geschlossene und standardisierte Amplifikations- und Detektionsformate für ausgewählte Erregergruppen etabliert.

Am Beispiel dieser Erregergruppe werden die jeweiligen Konzepte, potentielle Anwendungsmöglichkeiten, aber auch einige der Limitationen von Nukleinsäure-gestützten Testsystemen vorgestellt.

V18

m-RT-PCR-ELISA: Research tool oder diagnostischer Standard?

W. Puppe (Kiel, D)

Hintergrund: Das Erregerspektrum akuter Atemwegsinfektionen (ARI) ist umfassend, und die Epidemiologie dieser Erreger in Deutschland ist noch weitgehend unerforscht. Um das breite Spektrum der Erreger in einer großen Anzahl Proben schnell erfassen zu können, hat das Forschungsnetzwerk PID-ARI.net ein multiplex-RT-PCR-ELISA Verfahren entwickelt, mit dem eine Probe in einem Testvorgang gleichzeitig auf 19 Erreger untersucht werden kann.

Methode: Untersucht wird auf nicht residuale Viren und Bakterien mit großer epidemiologischer Bedeutung. Das Nachweisverfahren basiert auf einer reversen Transkription der aus Nasopharyngealsekret aufgereinigten Nukleinsäuren, gefolgt von einer Polymerase-Kettenreaktion mit anschließender Spezifizierung der PCR-Produkte in einem ELISA. Die Reaktionsbedingungen für die reverse Transkription, die PCR und die Primer wurden dabei so angepaßt, daß das Verfahren mit identischen Protokollen in zwei parallel durchgeführten Ansätzen in einem Cycler vorgenommen werden kann. In dem einen Ansatz befinden sich die spezifischen Primer für 14 Erreger (*M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *B.pertussis*, *B.parapertussis*, *L.pneumophila*, Adenoviren, Influenzaviren A, Influenzaviren B, RSV, Parainfluenzaviren 1, 2, 3 und 4, Enteroviren) und im anderen die Primer für 5 Erreger (Rhinoviren, humanes-Metapneumovirus, Coronaviren 229E und OC43 sowie Reoviren).

Ergebnis: Mit dem m-RT-PCR-ELISA können in einem PCR-Lauf 18 Proben gleichzeitig jeweils auf 19 Erreger hin untersucht werden. Der Zeitaufwand für die Bearbeitung beträgt inklusive der Arbeits- und Inkubationszeiten und Befunderstellung ca. 15 Stunden. Die Materialkosten für eine Probe betragen ca. 58 Euro und die Anforderungen an die Logistik des Probenversandes sind gering (kein spezielles Transportmedium und keine Versand als Kühlware notwendig). Die bisherige Validierung der Methode im Vergleich zur Kultur zeigt exzellente bis sehr gute Übereinstimmungen. Die Tauglichkeit der Methode für Untersuchungen zur Epidemiologie erwies sich bisher als gut. Die gewonnenen Daten für die 19 Erreger werden von PID-ARI.net mit wöchentlicher Aktualität im Internet veröffentlicht (s.a.

www.PID-ARI.net und Vortrag J. Weigl). Voraussetzungen für die Durchführung der Methode in einem Labor sowie die Kosten und möglichen Einnahmen werden diskutiert.

Zusammenfassung: Der m-RT-PCR-ELISA ist eine praktikable Methode zur umfassenden, schnellen Diagnostik der wichtigsten nicht kolonisierenden Atemwegserreger.

V19

Epidemiologie 19 nicht-kolonisierender ARI-Erreger in Deutschland

J. Weigl (Mainz, D)

Hintergrund: Bisher wurden in Deutschland nur Daten zu ARI bedingt durch Influenza A & B, RSV und mehreren Bakterien bei meist limitierten Altersgruppen erhoben. Dieses Abbild der Epidemiologie von ARI ist zu eng und ist abhängig von geeigneten diagnostischen Verfahren. ARI haben eine zentrale Bedeutung in der Pädiatrie aufgrund ihrer hohen Morbidität.

Methode: Mit PID-ARI.net wurde ein infektionsepidemiologisches Forschungsnetzwerk geschaffen, das sich sowohl zur Surveillance der bekannten, die Atemwege nicht-kolonisierenden Erreger, als auch vertiefend wissenschaftlich beschäftigt. In seinem Surveillance-System werden in drei Regionen von Nord nach Süd – Schleswig-Holstein/Kiel, Mainz und Freiburg- longitudinal Kinder unter 16 Jahren mit tiefen ARI in Krankenhäusern und Praxen erfaßt. Nasopharyngealsekret wird mittels einer 19-valenten multiplex-RT-PCR (inhouse) untersucht.

Ergebnis: Die einzelnen Erreger unterscheiden sich in ihren epidemiologischen Charakteristika deutlich: endemisches Vorkommen mit jahreszeitlich erhöhter Inzidenz (Adenoviren, Parainfluenza Typ 3, Enteroviren, Rhinoviren), epidemisch jährlich (RSV, hMPV, Influenza Typ A), epidemisch zweijährig (Parainfluenza Typ 1 und Typ 2), epidemisch ein- bis mehrjähriger Abstand (Influenza Typ B, *Bordetella pertussis*), lokal endemisches und epidemisches Vorkommen (*Mycoplasma* und *Chlamydia pneumoniae*) und Erreger, deren Bedeutung und Rhythmizität noch wenig erforscht sind (*Bordetella parapertussis*, *Legionella pneumophila*, respiratorische Reoviren, Coronaviren, Parainfluenza Typ 4). Den größten Anteil an schwer verlaufenden ARI haben Influenza A und RSV. Allerdings war in der Saison 2003/2004 die Inzidenz von hMPV höher als die von RSV. Regionale Unterschiede zwischen den Erhebungsräumen kommen vor. Die Daten werden wöchentlich unter www.pid-ari.net publiziert.

Schlußfolgerung: Das Erhebungssystem erfüllt die Kriterien (CDC) für ein valides Surveillance-System. Die Surveillance von Erregern, die ansonsten in der Individualmedizin in unserem Gesundheitswesen vernachlässigt werden, ist wichtig, um die richtigen Prioritäten für Forschung und Entwicklung von wirksamen Gegenmaßnahmen zu setzen und der Ärzteschaft die notwendige Hintergrundinformation zu liefern. PID-ARI.net sollte nach dem Ende seiner Finanzierung durch das BMBF weiter erhalten bleiben.

V20

Human metapneumovirus (hMPV); an important cause of acute respiratory illness.

R.A.M. Fouchier (Rotterdam, NL)

Background: recently a novel paramyxovirus isolated from children with respiratory tract disease was identified that was named human metapneumovirus (hMPV) and classified as a member of the Metapneumovirus genus. We investigated the clinical impact of hMPV infections, as well as the genetic and antigenic heterogeneity of hMPV isolates.

Methods: improved diagnostic tests for hMPV were designed. Using these tests, clinical samples were tested for the prevalence of hMPV. A large collection of hMPV isolates was generated, originating from different geographical locations from 1980 onwards. Sequence analyses were performed to study the genetic diversity of hMPV. Antigenic variation was measured with post-infection animal sera.

Results: retrospective studies revealed that ~7% of the samples collected from individuals suffering from respiratory tract disease were positive for hMPV. HMPV was detected primarily in very young children and immunocompromised individuals and mostly in January and February. Clinical symptoms associated with hMPV infection in young children were found to be similar to those observed for RSV infections. In the 2000 and 2001 winter seasons in the Netherlands, only RSV was found to be associated with respiratory tract illnesses more frequently in an academic hospital setting.

Sequence information on the fusion and attachment surface glycoproteins revealed that there are two main genetic lineages of hMPV (A and B) each of which can be separated in two sub-lineages (A1, A2, B1, B2). Virus neutralisation experiments using animal sera indicated that the 2 main lineages represent different hMPV serotypes. We have sequenced the full-length genome of prototype strains representing each of these four genetic lineages. We also developed and evaluated new diagnostic assays for detection of hMPV strains from all genetic lineages with equal specificity and sensitivity.

Conclusions: human metapneumovirus is an important viral pathogen. Young children, immunocompromised individuals and frail elderly are at risk for serious hMPV-associated disease. The genetic and antigenic heterogeneity of hMPV isolates should be taken into account for the development of diagnostic tests and evaluation of future vaccines.

V21

Chlamydia pneumoniae-Infektionen der Atemwege bei Kindern

S. M. Schmidt (Greifswald, D)

Chlamydia pneumoniae ist ein sich obligat intrazellulär vermehrender Erreger und kann persistierende Infektionen unterhalten. Die Häufigkeit des Erregernachweises in Atemwegssekreten nimmt auch in folgender Reihenfolge zu: asymptomatische Erwachsene (1–2 %), asymptomatische Kinder (4–6 %), Infektionskrankheiten oberer Atemwege (5–10 %) bis zur ambulant erworbenen Pneumonie (11–22 %), mit einer saisonalen Häufung im späten Herbst/Winter. Deutlich höhere Prävalenzraten werden bei Kindern mit rez. oder chron. Bron-

chitis/Pneumonie beobachtet (33–52 %) und bei Erwachsenen mit COPD (bis zu 71 %). Somit steigt die Prävalenz von asymptomatischen zu symptomatischen Personen, von Erkrankungen der oberen zu denen der unteren Atemwege, von akuten zu prolongierten Erkrankungen.

Im frühen Kindesalter hat der Erregernachweis gegenüber der Serologie die höhere Sensitivität. Serologisch akute Infektionen zeigen keine saisonale Häufung, nehmen jedoch mit dem Alter sowie mit der Anzahl der Co-Infektion (oft ohne systemische Ak-Produktion) zu. Im Mausmodell wurde eine systemische Dissemination via infizierter Makrophagen gezeigt. Die verstärkte Einwanderung von Makrophagen bei mehreren Co-Infektionen und die nachfolgende Dissemination nun infizierter Makrophagen könnte eine systemische Antikörperproduktion begünstigen.

Bei Kindergarten- und Schulkindern beträgt die Rate asymptomatischer Infektionen 54 %. Trotzdem liegt bei infizierten Kindern sowohl der Leukotrien B₄- als auch der 8-Isoprostan-Spiegel im Atemkondensat höher, so daß eine Kolonisation nicht vorliegt. Bei stationär behandelten Kindern mit respiratorischen Erkrankungen ist der Erregernachweis mit einer längeren Hospitalisierungszeit assoziiert, jedoch ohne Unterschiede in der Rate pathologischer Lungenfunktionstests. Erst bei Kindern mit rez. oder chron. Bronchitis/Pneumonie ist der Erregernachweis im Tracheobronchialsekret mit einer restriktiven Ventilationsstörung assoziiert. Aggravierend wirken eine purulente Inflammation im bronchoskopischen Bild, zwei weitere Infektionen, und Co-Infektion mit Mycoplasma pneumoniae. Eine adäquate antibiotische Therapie verbessert die Lungenfunktion.

Bei Patienten mit Mukoviszidose ist der Nachweis von C. pneumoniae im Sputum mit einer stärker pathologischen Lungenfunktion assoziiert. Makrolide sind nachweislich effektiv; ihre Wirkung ist aber nicht abschließend geklärt.

Schlußfolgerungen: Respiratorische C. pneumoniae-Infektionen werden besonders häufig bei protrahiert verlaufenden Lungenerkrankungen gefunden. Hier sind sie mit einer stärker pathologischen Lungenfunktion assoziiert. Begleitende Infektionen scheinen in der pathogenen Wirkung von C. pneumoniae eine wichtige Rolle zu spielen.

V22

Influenza bei Kindern in Deutschland

U. Buchholz (Berlin, D)

Während die Symptome einer Influenza-Erkrankung bei Erwachsenen relativ typisch sind, kann eine Grippe bei Kindern u. U. schwerer zu erkennen sein. Beispielsweise stehen Durchfall oder Erbrechen bei grippekranken Kindern häufig im Vordergrund der Symptomatik. Die Diagnose einer Influenza bei Kindern wird darüber hinaus erschwert, weil bei ihnen differentialdiagnostisch eine Reihe von Erregern in Betracht kommen, die bei Erwachsenen von geringerer Bedeutung sind. Beispiele hierfür sind RS-Viren, Metapneumoviren und Enteroviren, wie z. B. Cocksackie.

Die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) beobachtet das Influenzageschehen in Deutschland seit 1993 anhand eines bundesweiten Sentinelsurveillance-Systems. Dadurch kann die Inzidenz influenza-bedingter Arztbesuche sowie der Krankenhauseinweisungen in jeder Saison für Deutschland abgeschätzt werden.

Internationale und Daten der AGI zeigen, daß die Epidemiologie der Influenza bei Kindern durch eine Inzidenz geprägt ist, die mit der in der erwachsenen Bevölkerung vergleichbar ist, sowie eine Hospitalisierungsrate, die, ähnlich, wie die der älteren Bevölkerung, meist deutlich über der übrigen erwachsenen Bevölkerung liegt. Die Influenza-bedingte Mortalität wird bei Kindern als sehr gering eingeschätzt.

Wichtig ist die Rolle der Kinder bei der Weiterverbreitung der Influenza. Z.B. zeigten AGI-Daten häufig, daß die Influenzawelle sich bei Kindern schon bemerkbar machte, bevor ein entsprechender Anstieg der Krankheitsaktivität bei Erwachsenen zu verzeichnen war, und – umgekehrt –, daß Winterferien eine beginnende Influenzawelle zumindest hinausgezögert haben.

Kontrovers wird die Frage einer generellen Impfpflicht für Säuglinge oder Kinder unter zwei Jahren diskutiert. US-amerikanische Daten haben z.B. gezeigt, daß die Influenza-bedingte Exzess-Rate an Krankenhauseinweisungen bei Kleinkindern ähnlich hoch ist wie bei Erwachsenen, die einer Risikogruppe angehören. Seit der Saison 2003/04 hat die AGI durch eine Neustrukturierung der Altersgruppen begonnen, auch für Deutschland Daten zur Auswirkung der Influenza bei unter zweijährigen Kindern zu sammeln, jedoch müssen die Ergebnisse für valide Aussagen über Jahre gepoolt werden.

Die Kenntnis der Influenza bei Kindern ist sowohl für den praktisch tätigen Arzt wie auch für die Formulierung von Public Health-Empfehlungen von hervorragender Bedeutung.

V23

Tuberkulose bei Kindern

W. Haas, B. Brodhun, D. Altmann (Berlin, D)

Die Tuberkulose bleibt in Deutschland eine seltene, aber wichtige Differentialdiagnose bei Kindern mit respiratorischen Symptomen. Hierzu liefert das im Jahr 2001 mit dem Infektionsschutzgesetz eingeführte Meldesystem eine wichtige und deutlich verbesserte Datenbasis.

Die dargestellten Daten wurden bundesweit von den Gesundheitsämtern erhoben und über die Landesstellen an das Robert-Koch-Institut übermittelt. Stichtag für die Auswertung der Daten für 2002 war der 1. Oktober 2003. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe von SQL-Datenbankabfragen und MS Excel. Im Jahr 2002 wurden 349 Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren gemeldet. Die Inzidenz lag damit bei durchschnittlich 2,8 Erkrankungen pro 100.000 (im Vorjahr 2,3), wobei die größte Inzidenz bei Kindern im Alter von drei Jahren (5,8 pro 100.000) beobachtet wurde. Mädchen erkrankten etwa gleich häufig wie Jungen (52 % bzw. 48 %). Knapp $\frac{2}{3}$ aller erkrankten Kinder und Jugendlichen unter 15 Jahren sind in Deutschland geboren. Obwohl fast genauso viele Kinder mit deutscher wie mit ausländischer Staatsbürgerschaft erkrankten, war das Risiko einer Erkrankung an Tuberkulose bei Kindern mit ausländischer Staatsangehörigkeit (Inzidenz 13,6 pro 100.000) etwa neunmal so hoch wie bei Kindern mit deutscher Staatsangehörigkeit (Inzidenz 1,5 pro 100.000).

Die klinische Präsentation der Tuberkulose ist vielgestaltig und äußert sich neben Allgemeinsymptomen, wie z.B. Fieber und Gewichtsverlust, überwiegend in einer pulmonalen Symptomatik. Unter den Erkrankungen in 2002 traten 73,5 % aller Fälle als Lungentuberkulose auf. Die radiologischen Veränderungen

sind abhängig vom Zeitpunkt der Diagnostik im Krankheitsverlauf und können bei der Primärtuberkulose im Kindesalter minimal sein. Der Nachweis der Erkrankung im Kindesalter wird darüber hinaus durch die geringe Anzahl der ausgeschiedenen Erreger und die Problematik der Probenentnahme erschwert. Moderne molekularbiologische Verfahren stellen daher eine wichtige Ergänzung zum kulturellen Erregernachweis dar. Von entscheidender Bedeutung bei der Diagnosestellung ist die sorgfältige Ermittlung der Kontakthanamnese. So wurde in 41 % von 300 Fällen, bei denen Angaben zum Anlaß der Diagnosestellung vorlagen, die Diagnose im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung bei an Tuberkulose erkrankten Erwachsenen gestellt. Zum einen belegt dies, daß eine Infektion bei Kindern häufig rasch zu einer manifesten Erkrankung fortschreitet. Andererseits bieten sich hier wichtige Möglichkeiten der Krankheitsprävention im Umfeld der erwachsenen Patienten.

V24

Akute respiratorische Infektionen im Neugeborenen- und Säuglingsalter

F. Riedel (Hamburg, D)

Im Neugeborenenalter sind die üblichen Atemwegsinfekte des frühen Kindesalter selten (noch fehlende Exposition, diaplazentarer Antikörperschutz). Konnatale Pneumonien werden aber hingegen oft diagnostiziert (DD verzögerte Fruchtwasserresorption, „respiratorische Anpassungsstörung“). Neben den B-Streptokokken-Pneumonien kommen gramnegative Erreger (Amnioninfektionssyndrom) und auch die Gruppe der Chlamydien, Mykoplasmen, Ureaplasmen sowie Cytomegalie infrage, die Differentialdiagnostik wird diskutiert.

Im späteren Säuglingsalter sind die akuten viralen Atemwegsinfektionen in allen Variationen (Rhinitis, Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie) häufig, der Vortrag wird sich hier auf neue oder besonders interessante Aspekte (z. B. Metapneumovirus, RSV-Immunsierung etc.) beschränken.

V25

Akute respiratorische Infektionen bei Mukoviszidose

A. Claaß (Kiel, D)

Die Cystische Fibrose (Mukoviszidose, CF) ist eine Systemerkrankung, bei der die chronische Entzündung der Atemwege in fataler Weise durch die Dysfunktion der Verdauungsorgane potenziert wird. Die Vorstellungen von der Pathophysiologie der Lungenerkrankung und von den Therapieansätzen haben sich in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Die frühen Therapieansätze waren durch die Suche nach einer geeigneten Sekretolyse geprägt. Die Kenntnis der regelhaften Infektion durch Keime wie *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* führten zu intensiven antibiotischen Therapieregimen. Inzwischen ist der deletäre Einfluß überschießender Entzündungsreaktion auf den Verlauf der pulmonalen Erkrankung erkannt worden. In diesem Zusammenhang spielt die chronische bakterielle Infektion der Atemwege sicher eine wesentliche Rolle. Der Einfluß anderer, Entzündung auslösender

oder unterhaltender Faktoren ist dabei nicht ausreichend geklärt. Welche Rolle spielen virale Atemwegsinfektionen als Trigger akuter pulmonaler Exazerbationen? Welche therapeutischen Konsequenzen sind daraus zu ziehen? Der Vortrag faßt den derzeitigen Kenntnisstand zusammen und versucht trotz der mangelhaften Datenlage eine praktikable Handlungsanweisung zu erarbeiten.

V26

ARI bei Kindern mit schwerem Immundefekt

R.F. Schumacher (Brescia, I)

Die Diagnose „schwerer Immundefekt“ umfaßt eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die alle durch eine Beeinträchtigung der Leukozytenentwicklung und/oder -funktion charakterisiert sind. Aus dieser Gruppe werden im folgenden diejenigen Krankheiten dargestellt, die charakteristischerweise mit klinisch bedeutenden Infektionen der Atemwege einhergehen (siehe Tabelle). Generell sind Luftwegsinfektionen bei diesen Patienten zu einem hohen Prozentsatz nosokomial erworben, sie dauern länger (entsprechend sind die Patienten länger infektiös), werden häufiger co- und super-infiziert und gehören zu den häufigsten Todesursachen. Außer einer Anfälligkeit für die typischen viralen Atemwegskeime (RSV, Rhino, Parainfluenza und Influenzaviren sowie Adeno und seltener Coronaviren), kommt es vermehrt zu exogenen Infektionen mit opportunistischen Erregern (Pneumocystis, Aspergillen), aber auch gehäuft zur Reaktivierung endogener Infektionen (Candida, Herpesviren). Dabei ist das klinische Bild oft untypisch!

Dies bedeutet prinzipiell für das Management der Patienten mit schwerem Immundefekt: Unbedingt Kontakt mit potentiell ansteckenden Personen (Windpocken, aber auch erkältetem Personen!) vermeiden. Strikte Handhygiene! Vermeiden von Baustellen!

V27

Ari bei Kindern mit Asthma

S. Zielen (Frankfurt a.M., D)

V28

Möglichkeiten antiviraler Therapien bei akuten respiratorischen Infektionen (ARI)

M. Weiß (Köln, D)

Der weit überwiegende Teil von ARI im Kindesalter (Rhinitis, Pharyngitis, Laryngotracheitis, Bronchiolitis, Bronchitis) wird durch Viren ausgelöst. Zu den ca. 200 verschiedenen Erregern von ARI gehören neben über 100 Typen von Rhinoviren RS-, Influenza-, Parainfluenza-, Adeno-, Corona- und Enteroviren. Bei unkompliziertem Verlauf ist meist eine symptomatische Therapie ausreichend. Wegen der Gefahr einer bakteriellen Superinfektion werden bei ARI mit persistierendem Fieber, klinischer Verschlechterung oder zunehmenden Entzündungszeichen in der Praxis häufig Antibiotika eingesetzt, auch wenn eine bakterielle Infektion nicht nachgewiesen wurde. Mit der Entwicklung neuer diagnostischer Methoden zum Virusnachweis, der

verbesserten epidemiologischen Information über die Häufung bestimmter Infektionen sowie der Verfügbarkeit neuer Substanzen stellt sich auch für die Behandlung der primär viralen ARI die Frage einer spezifischen antiviralen Therapie. Angesichts der guten Prognose von unkomplizierten ARI gesunder Kinder ist hier bei der Indikation zur Therapie ein erhöhtes Infektionsrisiko, z.B. für ehemalige Frühgeborene nach Beatmung, Kinder mit pulmonaler Grunderkrankung oder mit Immundefekt zu berücksichtigen. Vor der Diskussion der antiviralen medikamentösen Therapie sind die präventiven Maßnahmen zur Vermeidung viraler ARI zu erwähnen. Hier steht die aktive Influenzaimpfung bei Kindern mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung ebenso zur Verfügung wie die passive Immunprophylaxe mit Palivizumab (monoklonaler RSV-Antikörper) für Frühgeborene mit chronischer Lungenkrankheit. Bei der Entscheidung zur medikamentösen Therapie mit Virostatika erscheint wichtig, daß der beste Therapieeffekt im Sinne der Hemmung der Virusreplikation bei einem frühen Beginn innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Krankheitsausbruch erzielt wird. Zanamivir und Oseltamivir sind Neuraminidase-inhibitoren, die als Virostatika bei Infektionen durch Influenzaviren der Typen A und B inhalativ bzw. oral angewendet werden können. Länger bekannt ist das die Virus-penetration hemmende Amantadin, das aber nur gegen Influenza A wirkt. Nukleosidanaloga wie Aciclovir, Ganciclovir oder das neuere Cidofovir kommen bei immundefizienten oder neonatologischen Patienten mit schweren Atemwegsinfektionen unter Beteiligung von Herpesviren (HSV, CMV) zum Einsatz. Ribavirin ist ein gegen verschiedene Viren gerichtetes Medikament, das als Aerosol bei schweren RSV-Infektionen und unter experimenteller Indikation bei bedrohlichen Masern- oder Influenzavirusinfektionen angewendet wird. Gegen Picornaviren (Enteroviren, Rhinoviren u.a.) wirkt das neu entwickelte, die Virusanheftung und das virale „uncoating“ hemmende Pleconaril, das oral eingesetzt werden kann und in ersten Studien bei Erwachsenen die Dauer und den Schweregrad von ARI senkte. Bei Kindern wird Pleconaril aber bisher nur für den Einsatz bei schweren Enterovirusinfektionen von Hochrisikopatienten empfohlen.

V29

ARI: Makrolide und Ketolide

R.R. Reinert (Aachen, D)

Makrolide erfreuen sich besonders in der Pädiatrie großer Beliebtheit bei der Behandlung von akuten Atemwegsinfektionen. Diese Substanzen werden häufig eingesetzt, wenn eine Unverträglichkeit oder Allergie gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika vorliegt oder die Wirkung gegenüber sog. atypischen Erregern, wie z. B. *Mycoplasma pneumoniae*, erwünscht ist. Auch die gute Verträglichkeit, Möglichkeit der ein- bis zweimal täglichen Dosierung, sowie relativ kurze Therapiedauer führten in den letzten Jahren zu einem deutlichen Anstieg des Einsatzes dieser Antibiotikaklasse in Deutschland.

Dies hat bei den klassischen „Infektionserregern“ von Atemwegsinfektionen wie z.B. *Streptococcus pneumoniae* (außerhalb des Krankenhauses erworbene Pneumonie) und *Streptococcus pyogenes* (Tonsillopharyngitis) zu einem Anstieg der Resistenz geführt. Bei *Streptococcus pneumoniae* liegt die Resistenz gegenüber Makroliden bei außerhalb des Krankenhauses erworbenen Infektionen von Kindern bei etwa 20%; bei

invasiven Infektionen werden im Jahr 2003 erstmals mehr als 30 % Makrolid-resistente Erreger beobachtet. Auch bei *Streptococcus pyogenes* ist eine deutliche Zunahme der Resistenz im Jahre 2003/2004 auf mehr als 20 % zu verzeichnen, was die klinische Wertigkeit dieser Substanzklasse zukünftig deutlich einschränken wird. Ketolide sind eine neue Klasse von semi-synthetischen Antibiotika, die aus den Makroliden hervorgegangen sind und eine ausgezeichnete in-vitro-Wirksamkeit auch bei Erythromycin-resistenten Streptokokkenstämmen besitzt.

Telithromycin (HMR 3647) ist das erste Mitglied dieser Klasse, welches in Deutschland zugelassen wurde. Ein entsprechendes klinisches Entwicklungsprogramm für die Pädiatrie wird augenblicklich durchgeführt. Ketolide hemmen die Protein-Biosynthese durch eine Interaktion mit der 50S Untereinheit des Ribosoms und binden hauptsächlich an den Stellen A752 der Domäne 2 und A2058/A2059 der Domäne 5 der 23S rRNA. Weiterhin hemmen sie die Formation der 50S Untereinheit des Ribosoms. 15, überwiegend bei Erwachsenen durchgeführte klinische Studien belegen eine gute bis ausgezeichnete klinische Effektivität bei außerhalb des Krankenhauses erworbenen Pneumonien, akuter Exacerbation der chronischen Bronchitis, Pharyngitis oder akuter Sinusitis. Neuere Ketolide, wie z. B. TE-810, HMR-3832, EP-13159 (Fluoro-Ketolid) sowie JNJ-17156581 und JNJ-17156815 sind erfolgversprechende Weiterentwicklungen der Gruppe der Ketolide, die eine verbesserte Aktivität gegenüber Staphylokokken (MLSB-Resistenz) und *Haemophilus influenzae* besitzen. Bislang bleiben Telithromycin-resistente Streptokokkenstämme eine Ausnahme. Sie finden sich gelegentlich bei erm(B)+-*Streptococcus pyogenes*-Stämmen und sehr selten (Empfindlichkeit < 99%) bei *Streptococcus pneumoniae*. Zusammenfassend stellen die Ketolide nicht zuletzt aufgrund der zunehmenden Verbreitung Makrolid-resistenter Streptokokkenstämme eine bedeutende Weiterentwicklung dieser Substanzgruppe dar. Ein klinisches Entwicklungsprogramm für den Einsatz dieser neuen Antibiotikaklasse bei Kindern ist dringend gefordert, um besonders bei Kindern mit Beta-Laktam-Unverträglichkeit eine therapeutische Alternative zu besitzen.

V30

Betalaktam-Resistenzen: Konsequenzen für die Therapie?

R. Berner (Freiburg, D)

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* sind die wichtigsten Erreger von außerhalb des Krankenhauses erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen und invasiven Infektionen im Kindesalter. Von Bedeutung ist eine zunehmende Resistenz von Pneumokokken gegenüber Penicillin sowie von *H. influenzae* und *M. catarrhalis* gegen Ampicillin/Amoxicillin und Cefalosporinen. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind durchaus unterschiedlich. Die Resistenz von Pneumokokken ist auf eine „schleichende“ Veränderung der Gene für bestimmte Penicillinbindepoteine zurückzuführen, die zu einem allmählichen Anstieg der minimalen Hemmkonzentration (MHK) führt. Dagegen ist der wesentliche Mechanismus der Resistenz von *H. influenzae* und *M. catarrhalis* die Produktion von Betalaktamasen, die unmittelbar zu einer sprunghaften Veränderung der MHK führt, bei *H. influenzae* insbesondere vom Typ TEM-1 und ROB 1, bei *M. catarrhalis* vom Typ BRO-1 und BRO-2. In manchen Ländern erreicht die Peni-

cillin-Resistenz von Pneumokokken 70 %, die Ampicillin-Resistenz von *H. influenzae* über 30 %, die Laktamase-Produktion von *M. catarrhalis* 98 %. Da dies enorme Konsequenzen für die Therapie hätte, sind nationale und regionale Daten von besonderer Bedeutung. Zwischen 1993 und 2002 wurden 2.362 *S. pneumoniae*, 2.501 *H. influenzae*, und 1.982 *M. catarrhalis* von Patienten der Universitätskinderklinik Freiburg untersucht. Nur bei einem *S. pneumoniae* Isolat wurde eine Hochresistenz gegenüber Penicillin, in 3,5 % eine reduzierte Penicillin-Empfindlichkeit nachgewiesen. Bei *H. influenzae* wurde kein Anstieg der Ampicillin-Resistenz verzeichnet, allerdings eine Zunahme der Cephalosporin-Resistenz von 4,5 % auf 11,8 %. Bei der großen Mehrzahl der *M. catarrhalis* Isolate ließ sich eine Betalaktamase nachweisen, jedoch nur bei 3 % der Stämme überstieg die MHK 1.5mg/L. Dies korrespondiert gut zu den Daten der Nationalen Referenzzentren Laktam-Resistenz. Daraus läßt sich ableiten, daß die Relevanz von respiratorischen Erregern in Deutschland nicht zu unterschätzen ist und sorgfältig weiter beobachtet werden muß. Allerdings ist derzeit die Situation noch so günstig, da Ampicillin und Amoxicillin als Mittel der Wahl bei den meisten behandlungspflichtigen oberen und unteren Atemwegsinfektionen gelten kann. Aus mehreren Gründen ist weiterhin Zurückhaltung geboten bei der Verordnung von Cefalosporinen.

V31

Nosokomiale RSV-Infektionen- Epidemiologie und Prophylaxe

S. Walther (Freiburg, D)

Hintergrund: Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) verursacht während der jährlichen epidemischen Ausbrüche in der kalten Jahreszeit in Kinderkliniken viele nosokomiale Infektionen. Auf neonatologischen Intensivstationen kommt es zu einem eher sporadischen Auftreten nosokomialer RSV-Infektionen während des ganzen Jahres. Insbesondere die sehr kleinen Frühgeborenen haben ein hohes Risiko, an einer solchen Infektion zu erkranken. Folgende Eigenschaften des RSV begünstigen die Entstehung nosokomialer Infektionen: Trotz der jährlich weltweiten Epidemien bildet sich nur eine inkomplette Immunität aus. Insbesondere Neonaten haben auch atypische Symptome und lange Ausscheidungszeiten. Primäre Eintrittspforte für das RSV sind die Schleimhäute von Nase und Auge. In Abhängigkeit von Lebensalter und Immunstatus besteht eine relativ lange Ausscheidung über die Sekrete des Respirationstrakts. Neben Tröpfcheninfektion ist aufgrund der lang anhaltenden Kontagiosität RSV-verunreinigter Umgebung ein sekundärer Übertragungsmodus über die Hände möglich.

Epidemiologie: In der Literatur wird die Häufigkeit nosokomialer RSV-Infektionen mit 20-40 % (Kinderstation) respektive 30-70 % (neonatologische Intensivstation) beschrieben. Hierbei tritt der Großteil dieser Erkrankungen bei den jungen Säuglingen bis zu einem Alter von vier Monaten auf, wobei die Mortalität in der high-risk-group bei etwa 1 % liegt. Sowohl forcierte hygienische als auch Ausbildungsmaßnahmen seitens des ärztlichen Personals und des Pflegepersonals können zu einer deutlichen Senkung der Rate nosokomialer RSV-Infektionen führen. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, da bis zu 50 % des medizinischen Personals während der Saison RSV-positiv ist.

Prophylaxe: Eine Sensibilisierung des Personals, strenge hygie-

nische Maßnahmen (Händewaschen, Kohortenbildung, Verwendung von Handschuhen, Kittelpflege) sowie Surveillance werden in verschiedenen Kliniken während der laufenden RSV-Saison im Rahmen spezieller RSV-Infektions-Kontroll-Prozeduren durchgeführt. In amerikanischen Studien konnten pro \$ 1 investiert in die Prävention im Mittel \$ 6 eingespart werden. Neben diesen Maßnahmen bietet auch die passive Immunisierung Möglichkeiten in der RSV-Prophylaxe. Letztere wird auf einigen neonatologischen Intensivstationen bereits mit Erfolg eingesetzt.

Schlußfolgerung: Aufgrund der hohen Kontagiosität des RSV ist es wichtig, die Möglichkeiten der hygienischen Maßnahmen in der Prophylaxe nosokomialer Infektionen auszuschöpfen. Bei jahreszeitlicher Initiierung von Infektions-Kontroll-Prozeduren spielen hierbei Surveillance-Programme, wie beispielsweise PID-ARI.net (www.pid-ari.net), eine bedeutende Rolle. Daneben steht weiterhin das große Ziel der Entwicklung eines aktiven Impfstoffes.

V32

ARI in der frühen Kindheit – Ursache für Asthma?

C. Grüber (Berlin, D)

Die Beziehung zwischen früher akuter respiratorischer Infektion und späterem Asthma ist komplex. Einerseits zeigen epidemiologische Studien eine Assoziation von Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)-Bronchiolitis mit späteren Asthma-Symptomen. Die Kausalität ist nicht geklärt, möglich ist auch eine erhöhte RSV-Empfindlichkeit von Kindern, die für bronchiale Obstruktion prädisponiert sind. Die Datenlage zur Assoziation von RSV-Infektion und Atopie ist uneinheitlich. Andererseits zeigen Studien eine inverse Assoziation von Markern für häufigere Atemwegsinfektionen (Kindergarten, Geschwister) oder Episoden von Atemwegsinfekten mit Atopie und Asthma. Während ein möglicher inverser Zusammenhang von Infektion und Asthma biologisch plausibel ist, ist die Datenlage auch hier nicht einheitlich. Weitere Untersuchungen zur Aufklärung des Zusammenhangs zwischen früher Atemwegsinfektion und Asthma sind im Hinblick auf Identifizierung von Risikogruppen und Prävention erforderlich.

V33

Was macht krank bei ARI ?

J. Schwarze (Bochum, D)

Virusinfektionen der unteren Luftwege können zu schweren obstruktiven Atemwegssymptomen führen, die erheblich zur Morbidität bei akuten Atemwegsinfektionen beitragen. Diese Atemwegsobstruktion ist meist mit überschießenden Entzündungsreaktionen verbunden, wie z. B. bei der RSV-Bronchiolitis oder bei virusinduzierten Asthmaexazerbationen.

Wir haben die Immunmechanismen, die der virusinduzierten Atemwegsentzündung und Atemwegsobstruktion zugrunde liegen, in Mausmodellen der Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) Infektion untersucht. Im Modell der akuten RSV-Infektion sind CD8+ T-Zellen und das Zytokin Interleukin-5 für das Auftreten von Lungeneosinophilie und Atemwegshyperreaktivität (AHR)

wesentlich. Zudem kann die RSV-Infektion bei der Maus eine Atemwegsentzündung durch eine auf die Infektion folgende allergische Sensibilisierung über die Atemwege verstärken und so erneut zu AHR führen. Diese Interaktion ist wiederum von CD8+ T-Zellen und Interleukin-5 abhängig. Es ist wahrscheinlich, daß eine RSV-induzierte Steigerung der Antigenpräsentation in der Lunge entscheidend an der Aktivierung der T-Zellen beteiligt ist, die für diese Interaktion wesentlich sind. Wir haben nach RSV-Infektion Zahl, Phänotyp und Funktion dendritischer Zellen (DZ) der Lunge untersucht und gefunden, daß die Zahl dieser antigenpräsentierenden Zellen zunimmt und daß sie nach RSV-Infektion ausreifen. Dabei ist eine phänotypische Reifung mit einem Verlust an Phagozytosefähigkeit und einer vermehrten Kapazität, T-Zellen antigen-spezifisch zu aktivieren, verbunden. Interessanterweise persistieren in den Lungen RSV-infizierter Mäuse erhöhte Zahlen von ausgereiften DZ lange über die akute Infektion hinaus und können allergen-spezifische T-Zellantworten einleiten.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß durch Virusinfektion aktivierte DZ der Lunge an der Entstehung überschießender Immunantworten gegen Virusantigene und gegen Allergene beteiligt sind und so zur Entstehung von verstärkten Entzündungsreaktionen und obstruktiven Atemwegssymptomen beitragen.

V34

Immunologische Grundlagen der Impfung gegen respiratorische Viren

S. Ehl (Freiburg, D)

Rationale Impfstoffentwicklung erfordert ein solides Verständnis der Pathogenese von Infektionserkrankungen sowie der immunologischen Mechanismen protektiver Immunität.

Erkrankung resultiert nicht allein aus dem zytopathischen Effekt der Viren, sondern wird auch wesentlich von der Immunreaktion gegen das Virus bestimmt. Impfungen haben das Ziel, die spezifische B- und T-Zell Immunität gegen respiratorische Viren zu aktivieren. Virusausbreitung, aber auch die Virus-induzierte Immunreaktionen sollen so stark reduziert werden, daß die klinische Erkrankung verhindert wird.

In diesem Vortrag sollen der immunologische Hintergrund einer Impfung gegen respiratorische Viren am Beispiel von RSV erläutert werden. Vor- und Nachteile von Antikörper versus T-Zell-vermittelter Immunität werden anhand von Beobachtungen an Menschen und Tiermodellen gegenübergestellt. Die spezifische Immunität an der Atemwegsmukosa und die Konsequenzen für die Applikationsroute von Impfstoffen werden besprochen. Immunologische Besonderheiten bei der Impfung in den ersten Lebenswochen in Anwesenheit mütterlicher Antikörper werden analysiert. Schließlich wird auf dieser Basis der aktuelle Stand der Impfstoffentwicklung gegen RSV vorgestellt.

Die derzeit vielversprechendsten Impfstoffkandidaten für RSV und andere respiratorische Viren wie Parainfluenza oder hMPV sind intranasale Lebendimpfstoffe, bei denen über reverse Genetik gezielt attenuierende Mutationen eingefügt werden. Die Impfstoffentwicklung gegen RSV hat durch diese Technologie wesentliche Fortschritte gemacht. Dennoch werden wohl noch mindestens fünf Jahre verstreichen, bevor für eine generelle Impfung der wichtigsten Zielgruppe der Neugeborenen ein sicherer und wirksamer Impfstoff zur Verfügung steht.

V35

Neue Strategien zur Prophylaxe und Therapie von GBS-Infektionen bei Neugeborenen

R. Berner (Freiburg, D)

Streptococcus agalactiae (Gruppe-B-Streptokokken, GBS) ist nach wie vor der häufigste Erreger der neonatalen Sepsis. Nach den Daten einer über zwei Jahre in Deutschland durchgeführten Erhebung läßt sich abschätzen, daß die Inzidenz Blut- bzw. Liquorkultur-positiver GBS-Erkrankungen hierzulande bei knapp unter 0,5 pro 1.000 Geburten liegt. Besonders bedrohlich ist die Fulminanz der sich meist innerhalb der ersten 24 Lebensstunden manifestierenden „Frühsepsis“. Die „Spätsepsis“ präsentiert sich häufig als Meningitis mit einem eher subakuten Beginn. In drei Viertel der Fälle ist mit einer kompletten Ausheilung, in etwa 6 % mit einem tödlichen Verlauf zu rechnen. Die pathophysiologischen Grundlagen der schweren GBS-Sepsis werden in den letzten Jahren zunehmend besser verstanden. Zellwandbestandteile ebenso wie lösliche Faktoren des Erregers werden über Rezeptoren des angeborenen Immunsystems erkannt. Diese setzen eine ausgeprägte inflammatorische Reaktion in Gang, die klinisch in das fulminante Krankheitsbild der neonatalen Sepsis mündet. Antibiotikaprophylaxe-Strategien, sei es auf der Basis von rektovaginalen Screening-Untersuchungen in der Schwangerschaft oder von definierten mütterlichen Risikofaktoren, haben in den USA zu einem Rückgang der neonatalen GBS-„Frühsepsis“ um etwa zwei Drittel geführt. Gegenwärtig wird das Screening-basierte Vorgehen bevorzugt, da es um etwa 50 % effektiver zu sein scheint als das risikobasierte Vorgehen. Noch ist allerdings unklar, welche Auswirkungen die breite Anwendung von Antibiotika mittel- und langfristig haben wird. Außerdem läßt sich durch die gegenwärtige Strategie weder GBS-assoziierte Frühgeburtlichkeit noch „Spätsepsis“ verhindern. Da die Entstehung einer GBS-Sepsis abhängig ist von der Höhe Serotyp-spezifischer mütterlicher Antikörper, könnten Präventionsstrategien in der Zukunft auch auf die Induktion spezifischer maternalen Antikörper durch Impfung abzielen. Wichtige Erfolge in der Entwicklung von GBS-Konjugatvakzinen wurden in den letzten Jahren verzeichnet.

V36

Neue Strategien zur Prophylaxe und Therapie von Candida-Infektionen bei Neugeborenen

F.M. Müller (Heidelberg, D)

Etwa 30 % aller Schwangeren sind zum Zeitpunkt der Geburt vaginal mit pilzlichen Erregern kolonisiert. *Candida albicans* ist der häufigste Pathogen (80 %), gefolgt von *C. glabrata* (2–10 %), und *C. krusei* (1–3 %), gefolgt von *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* und *C. guilliermondii*. Vertikale und horizontale neonatale Pilzinfektionen sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. In einer bundesweiten Studie zur Kolonisation mit pilzlichen Erregern bei Frühgeborenen waren 23 % der FG mit einem Geburtsgewicht <1500g mit Pilzen kolonisiert. Die Inzidenz einer Candidämie liegt weltweit bei 4 %–15 % bei FG mit einem Geburtsgewicht <1000g und die Mortalität bei 30 %–75 %. Der Anteil der intrinsisch Antimykotika-resistenteren non *albicans* *Candida* spp. nimmt weiter zu und erreicht auch in Deutschland 30 %.

Eine frühzeitige Diagnose und Einleitung einer erregerspezifischen antimykotischen Therapie sind entscheidend für das Überleben der Patienten. Der Goldstandard in der Diagnostik, die Blutkultur, ist wenig sensitiv (29 %, wenn ein vitales Organ betroffen ist), und daher sind in Anlehnung an die Onkologie Konzepte zur Frühintervention und empirischen Therapie auch für Neugeborene in Betracht zu ziehen.

Es werden verschiedene Studien und Konzepte zur Prophylaxe und empirischen antimykotischen Therapie der Schwangeren mit Vulvovaginal-Mykose und des Neugeborenen vorgestellt und kritisch diskutiert. Solange kontrollierte vergleichende Studien auch für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1.500g noch fehlen, wird ein pragmatischer Algorithmus zur Diskussion gestellt.

V37

Neue Strategien zur Therapie der konnatalen Cytomegalie

K. Hamprecht (Tübingen, D)

Die kongenitale Infektion mit dem Humanen Cytomegalovirus (HCMV) ist die häufigste angeborene Virusinfektion. Angaben über die Inzidenz dieser häufig zu ZNS-Folgeschäden führenden Infektion schwanken in international durchgeführten Studien zwischen 0,5 und 3 % aller Lebendgeburten. Sie kann bei Primärinfektion der seronegativen Schwangeren entweder asymptomatisch (90 % der Fälle) oder symptomatisch (10 % der Fälle) auftreten. Sehr selten werden symptomatisch infizierte Kinder nach Reinfektion der seropositiven Schwangeren mit einem anderen Virusstamm geboren. Die Untersuchung der Guthrie-Testkarten mittels PCR kann bei Kindern mit verzögertem Spracherwerb und/oder sich manifestierenden Hörschädigungen zur Differenzierung zwischen kongenital und postnatal erworbener HCMV-Infektion retrospektiv beitragen. Prinzipiell sind zwei unterschiedliche Ansätze zur Prävention und Therapie der HCMV-Infektion denkbar: einerseits die postnatal, geburtsnah einsetzende antivirale Therapie mit Ganciclovir (GCV) und andererseits die Vakzinierung von seronegativen gebärfähigen Müttern mit Lebendimpfstoff oder HCMV-Spaltvakzinen.

Hauptrisiko und Therapieabbruchkriterium der GCV-Therapie ist die Manifestation einer schweren Neutropenie beim Neonaten. Diskutiert werden derzeit Erfahrungen mit sechswöchiger und längerer GCV-Therapiedauer, auch unter Einschluß oraler GCV-Gabe (Valcyte). Anhand eines Fallbeispiels eines wiederholt durchgeführten GCV-Zyklus soll auf ein weiteres Handicap der GCV-Langzeittherapie hingewiesen werden: die erstmalig dokumentierte Entwicklung einer Ganciclovirresistenz. Abgewogen werden derzeit die positiven Auswirkungen antiviraler Therapie auf das Hörvermögen des Kindes gegenüber der Therapiefraktie irreversibel, intrauterin gesetzter neurologischer Schädigung sowie der nur transient beeinflussbaren persistierenden Virusinfektion unter antiviraler Therapie.

Als zusätzlicher maternaler Risikofaktor für die kongenitale HCMV-Infektion ist ein Geburtsintervall von Folgeschwangerschaften <2 Jahre bei Serokonvertieren zu nennen. Derzeit befinden sich HCMV-spezifische Impfstoffe zur Vakzinierung in Phase II der klinischen Erprobung.

V38

**Neue Strategien zur Prophylaxe
konnataler HSV-Infektionen***V. Schuster (Leipzig, D)*

Das Risiko einer HSV-Infektion für ein vaginal geborenes Neugeborenes beträgt im Falle einer primären HSV-Infektion der Mutter ca. 30–50 %, im Falle einer rekurrenden HSV-Infektion der Mutter <3 %. Die Übertragung erfolgt in bis zu 80 % sub partu im Geburtskanal. In seltenen Fällen kann eine neonatale HSV-Infektion auch durch andere Kontaktpersonen (Vater, Geschwister) mit floridem Herpes labialis übertragen werden. Neonatale Infektionen sind immer symptomatisch und verlaufen häufig fatal: Man unterscheidet drei Formen: Lokalisierte Infektionen von Haut und Schleimhäuten, Enzephalitis und disseminierte systemische Infektionen. Der Erkrankungsbeginn liegt meist in der ersten Lebenswoche, Spätmanifestation sind aber in seltenen Fällen bis zur sechsten Lebenswoche möglich. Nach wie vor existieren keine einheitlichen und verbindlichen Empfehlungen, wie neonatale HSV-Infektionen effektiv verhindert werden können. Folgende Maßnahmen haben sich in Studien als wirksam erwiesen: Bei aktiver genitaler Herpesinfektion einer Schwangeren (sowohl HSV-Erstinfektion als auch -Rezidiv) kann eine Schnittentbindung das Risiko für eine neonatale Infektion von ca. 54 % auf 7 % senken, vorausgesetzt, der Blasensprung liegt nicht länger als vier Stunden zurück. Mehrere Studien und eine kürzliche Metaanalyse konnten zeigen, daß die prophylaktische Behandlung der Schwangeren mit Acyclovir (3 x 400 mg p.o.) ab der 36. Gestationswoche das Risiko eines klinischen HSV-Rezidivs zum Geburtszeitpunkt und die Häufigkeit einer Schnittentbindung signifikant reduzieren kann. Noch ist nicht klar, wie häufig es bei den Neugeborenen zu einer Acyclovir-induzierten Neutropenie kommt. In Zukunft ist möglicherweise eine Suppressionstherapie von Schwangeren auch mit den Prodrugs Valacyclovir und Famciclovir möglich. Neugeborene mit den klinischen Zeichen einer HSV-Infektion werden parenteral mit Acyclovir 3 x (15-) 20 mg/kg KG/Tag über 21 Tagen behandelt. Hauptnebenwirkung dieser Therapie ist eine Neutropenie. Eine Impfung gegen genitalen Herpes mit einer HSV-2-Glykoprotein-D-Subunit-Vakzine zeigte sich in einer kürzlich durchgeführten doppelblinden, randomisierten Studie als wirksam bei HSV-1- und HSV-2-seronegativen Frauen, nicht aber bei HSV-1-seropositiven und HSV-2-seronegativen Frauen und generell nicht bei Männern. Noch ist unklar, ob diese Impfung auch das Risiko neonataler Infektionen signifikant senken kann.

V39

**Dosierung von Antibiotika beim Neu-
und Frühgeborenen***J.N. van den Anker (Washington, USA)*

Die Behandlung von Neu- und Frühgeborenen mit Antibiotika gehört auch in der Hand der Neonatologen zu den schwierigsten Aufgaben. Trotz durchaus vorhandener Daten zur Pharmakokinetik von Arzneistoffen und insbesondere auch Antibiotika bei dieser Patientengruppe sind noch für viele Substanzen offene Fragen vorhanden. Es wird ein systematischer Überblick gegeben, der erlauben soll, auch die gegenwärtig vorhandenen Dosierungsschemata in der eigenen Klinik kritisch zu hinterfra-

gen. Vor allem sind Fragen der individuellen Organreifung und des geeigneten Drug-Monitorings zu diskutieren. Vor allem auch die Frage, ob bei besonders schwerkranken Neugeborenen generell nur solche Substanzen eingesetzt werden sollten, für die auch direkt oder indirekt ein Drug-Monitoring möglich ist. Hinweise, wie man bei erhaltener Verträglichkeit für die jeweilige Substanz auch in Abwesenheit geeigneter Daten „sicher“ dosieren kann, werden gegeben.

V40

**Von Ehrlich 1910 zu „One size fits all“ im
21. Jahrhundert – Dosierung als
historisches Thema und Dilemma***F. Sörgel (Nürnberg-Heroldsberg, D)*

Exakt 100 Jahre nach Begründung der Chemotherapie durch Paul Ehrlich im Jahr 1904 und im Jahr seines 150. Geburtstages sind Dosierungsfragen von Arzneistoffen und auch Antiinfektiva ein nach wie vor offenes Thema. Ehrlich dürfte zu den ersten gehört haben, die eine geschlechts- und altersgerechte Therapie propagiert haben. Dies war durch die Nebenwirkungen und falschen Anwendungen des Salvarsans[®] auch dringend erforderlich. Auch die moderne Arzneimittelentwicklung, die bei neuen Stoffen inzwischen bis zu 500 Mio. € kostet, hat kein wirkliches Konzept zu einer sicheren Therapie der „Randgruppen“ vorgelegt. Zu diesen wenig untersuchten Randgruppen gehören beispielsweise alte Patienten, schwer leberkranke Patienten (Childs C) und natürlich auch pädiatrische Patienten. Durch die Bemühungen der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA ist es aber gelungen, für die pharmazeutische Industrie Incentives zu finden, auch für Kinder Daten zu ermitteln. Durch eine Gesamtschau der Dosierungsrichtlinien vom Neugeborenen bis zum alten Menschen soll dem Pädiater ein umfassendes, pharmakologisches Bild vom Einsatz der Antibiotika vermittelt werden, um sie so in den ersten 20 Jahren des Lebens rational einsetzen zu können. Auf besonders schwierig zu behandelnde Patientengruppen wie die Mukoviszidosepatienten, aber auch krankhaft übergewichtige Kinder oder Jugendliche wird ausführlich eingegangen.

V41

**Standard-Prozeduren gegen Infektions-
krankheiten bei Kindern mit Krebs***U. Kontny (Freiburg, D)*

Infektionen sind eine häufige Ursache für Morbidität bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen. Die Anfälligkeit für Infektionen wird durch komplexe Störungen in den Abwehrsystemen begünstigt. Art und Ausmaß der im Vordergrund stehenden Abwehrstörungen werden zum einen durch die Grunderkrankung, zum anderen durch die Therapie bedingt. Die Phase der Neutropenie nach Chemotherapie begünstigt das Auftreten bakterieller Infektionen und Pilzinfektionen. Lebensbedrohend sind Infektionen mit gramnegativen Erregern, die einen foudroyanten septischen Verlauf nehmen können. Durch Einführung einer sofortigen empirischen antibiotischen Therapie bei Fieber in Neutropenie konnte die Mortalität solcher Infektionen deutlich gesenkt werden. Bei länger andauernder

Neutropenie steigt das Risiko von invasiven Pilzinfektionen, die in über 90 % der Fälle durch Vertreter der *Candida* und *Aspergillus*-Spezies hervorgerufen werden. Da die zum Nachweis verwendeten diagnostischen Verfahren wenig sensitiv und spezifisch sind, erfolgt auch hier eine empirische antimykotische Therapie mit Amphotericin. Bei Grunderkrankungen wie M. Hodgkin und T-Zell-Lymphomen sowie bei zunehmender Dauer einer chemotherapeutischen Behandlung kommt es zu einer T-Zell-Dysfunktion, was sich in einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen mit Viren und Protozoen widerspiegelt. Durch die prophylaktische Gabe von Cotrimoxazol ist eine Pneumonie mit *Pneumocystis carinii* selten geworden. Häufiger dagegen sind Infektionen durch Reaktivierung oder Neuinfektion mit dem Varizella-Zoster-Virus. Bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation werden Art und Ausmaß der im Vordergrund stehenden Abwehrstörung zusätzlich vom Grad der Rekonstitution des Spenderimmunsystems beeinflusst. Dies spiegelt sich in einer unterschiedlichen Anfälligkeit gegen bestimmte Erreger je nach Transplantationstyp und Zeitpunkt nach Transplantation wider. In der Frühphase nach Transplantation mit einem myeloablativen Konditionierungsregime dominiert die Neutropenie. Nach Engraftment treten virale Infektionen, insbesondere mit CMV oder Adenoviren aufgrund der noch unzureichenden T-Zell-Immunität in den Vordergrund. Das Ausmaß der T-Zell-Dysfunktion und damit der Anfälligkeit gegen virale Erreger wird durch das Auftreten einer Graft-versus-Host-Erkrankung und der damit verbundenen immunsuppressiven Therapie verstärkt. Das Risiko einer Graft-versus-Host-Erkrankung und somit das Infektionsrisiko ist bei Fremdsponder-Transplantationen erhöht. Auch Patienten mit non-myeloablativen Transplantationsregimen sind aufgrund der massiven medikamentösen Immunsuppression anfällig gegenüber viralen Infektionen. Das Risiko für bakterielle Infektionen ist bei diesen Patienten jedoch unmittelbar nach Transplantation aufgrund der wenig ausgeprägten Suppression der Neutrophilen geringer als bei den myeloablativ Transplantierten. Unter den viralen Erkrankungen geht insbesondere die CMV-Erkrankung mit einer hohen Mortalität einher. In den letzten Jahren konnte die Häufigkeit von CMV-Erkrankungen durch eine präemptive Behandlung, welche bei Nachweis einer CMV-Infektion mittels sensitiver Labormethoden wie PCR oder Immunfluoreszenz begonnen wird, deutlich gesenkt werden. Neue Ansätze zur Prävention und Behandlung stellen der Transfer von ex vivo generierten CMV- oder Adenovirus-spezifischen Spender-T-Lymphozyten dar. Eine weitgehende Immunkompetenz ist bei unkomplizierten Transplantationen von einem Familienspender nach etwa sechs Monaten erreicht. Bis zur vollständigen Rekonstitution bleibt noch eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Erkrankungen durch das Varizella-Zoster-Virus.

V42

Die neuen Antimykotika

A. Groll (Münster, D)

Invasive opportunistische Pilzinfektionen sind eine wichtige Ursache von Morbidität und Mortalität von pädiatrischen Patienten mit Abwehrschwäche. Derzeitige Trends zeigen einen Shift zu Infektionen durch *Aspergillus* spp., non-*albicans* *Candida* spp. und ungewöhnliche Pilze, die schwierig zu behandeln sind. Trotz unbestreitbaren Fortschritten im Gefolge der Einführung

von Fluconazol, Itraconazol und neuer Lipid-Formulierungen von Amphotericin B in den neunziger Jahren ist das Management invasiver Pilzinfektionen nach wie vor unzureichend. Das letzte Jahrzehnt war Zeuge einer beträchtlichen Expansion auf allen Gebieten der antimykotischen Chemotherapie. Wesentliche Fortschritte wurden in der Definition von Strategien antimykotischer Interventionen wie auch in Design und Durchführung klinischer Studien erzielt. Neue Substanzen sind verfügbar bzw. befinden sich in fortgeschrittener klinischer Entwicklung: Versatile parenterale und orale Breitspektrum-Triazole mit verbesserter Wirksamkeit gegenüber opportunistischen Schimmelpilzen (Voriconazol, Posaconazol, Ravuconazol) und die Echinocandine, eine neue Klasse parenteraler Zellwandaktiver Lipopeptide mit Pilz-spezifischem Wirkmechanismus, guter Verträglichkeit und Aktivität gegenüber *Aspergillus*- und *Candida*-Arten (Caspofungin, Anidulafungin, Micafungin). Entscheidend für den sicheren und effektiven Einsatz von Pharmaka bei Kindern und Jugendlichen ist die Kenntnis ihrer Pharmakokinetik: Entwicklungsbedingte Unterschiede von Distribution, Metabolismus und Elimination können potentiell zu ernsthaften unerwünschten Effekten, aber auch suboptimaler therapeutischer Wirksamkeit führen. Schwerpunkte dieses Beitrages sind die klinische Pharmakologie neuer systemischer Antimykotika zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen mit Schwerpunkt auf Dosisfindung, Sicherheit und Verträglichkeit bei pädiatrischen Patienten.

V43

Bartonella henselae: Krankheitsspektrum, Diagnose, Therapie

D. Nadal (Zürich, CH)

Das schlecht wachsende gramnegative Stäbchenbakterium *Bartonella henselae* ist die Ursache der Katzenkratzkrankheit. Die Übertragung des Bakteriums wird heute Katzenflöhen zugeschrieben. *B. henselae* vermehrt sich in Erythrozyten. Der Nachweis spezifischer Antikörper im Serum und/oder molekularbiologisch des Erregers in betroffenem Gewebe sichert die Diagnose und haben das Spektrum der *B. henselae* zuzuordnenden Manifestationen erweitert. Neben der klassisch beschriebenen Lymphadenitis mit oder ohne Abszeßbildung nach Verletzung durch die Katze kann *B. henselae* granulomatöse Entzündungen an inneren Organen wie Leber und Milz, Fieber unklarer Genese, Osteomyelitis, Enzephalitis, aseptische Meningitis, Neuroretinitis sowie Dermatosen verursachen. Bei immundefizienten Patienten kann *B. henselae* eine bazilläre Angiomatose oder eine bazilläre Peliosis hepatis hervorrufen. Antibakterielle Therapie bringt nur immungeschwächten Patienten gesicherte Vorteile. Kontrollierte Therapiestudien fehlen. Zellgängige Antibiotika scheinen die beste Wirkung zu zeigen. Die Dauer der Therapie bleibt unklar.

V44

Antiretrovirale Therapie bei HIV-infizierten Kindern

U. Wintergerst (München, D)

Die Morbidität und Letalität der HIV-Infektion konnte in den vergangenen acht Jahren durch hochaktive antiretrovirale Therapie drastisch (>70%) verringert werden. Vier Klassen von Medikamenten stehen derzeit zur Verfügung:

1. Nukleosidale Reverse Transkriptase-Hemmer (n=7), 2. Nicht-Nukleosidale Reverse Transkriptase-Hemmer (n=3), 3. Protease-Hemmer (n=7), 4. Fusionsinhibitoren (n=1). Durch Kombination von drei oder mehr Medikamenten gelingt es bei einem Großteil antiretroviral naiver Patienten die Virusreplikation über Jahre nahezu komplett zu unterdrücken und eine immunologische Rekonstitution zu erreichen. Aus der Vielzahl möglicher Kombinationen haben sich unter Berücksichtigung der Studienlage im Kindesalter, Antagonismen, Kreuzresistenzen, Wechselwirkungen und Toxizität und Einnahmodalitäten für die Primärtherapie folgende Kombinationen als günstig erwiesen: für NRTI: Zidovudin und Lamivudin; Abacavir und Lamivudin, für NNRTI: im Säuglingsalter Nevirapin, bei Kindern älter als drei Jahre Efavirenz, für PI Lopinavir, Nelfinavir und seltener Amprenavir. Die hochaktive Therapie besteht dabei aus zwei NRTI und einem PI oder NNRTI. Durch sogenanntes „Boosten“ mit einer geringen Dosis Ritonavir gelingt es auch bei Kindern, den Abbau anderer Protease-Inhibitoren wie Saquinavir, Amprenavir oder Atazanavir zu verzögern, die Plasma-Spiegel zu erhöhen und die Wirksamkeit zu steigern. In den vergangenen Jahren wurden insbesondere bei NRTI auch ungünstige Kombinationen gefunden, die unbedingt vermieden werden sollten wie z.B. Zidovudin und Stavudin, Tenofovir und Abacavir oder Didanosin und Zalcitabin.

Immer noch kontrovers wird die Indikation zum Beginn der Therapie gesehen. Ähnlich Erwachsenen mit akuter HIV-Infektion sollten alle HIV-infizierten Säuglingen zumindest in den ersten Lebensjahren behandelt werden. Bei älteren Kindern steigt nach einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse die Letalität bei einer CD4-Zellzahl <15% und/oder Viruslast >100.000 Kopien/ml exponentiell an, so daß bei asymptomatischen Kindern bei diesen Grenzwerten an den Beginn der Therapie gedacht werden sollte. Die Fragen, wann bei einer versagenden Therapie das Regime gewechselt und ob Therapiepausen eingelegt werden können, wird derzeit in großen multizentrischen Studien (Penta, PACTG) untersucht.

Probleme der HIV-Therapie sind neben der dauerhaften antiretroviralen Wirksamkeit die Motivierung der Kinder zu einer möglichst vollständigen Adhärenz, das Auftreten akuter schwerwiegender Nebenwirkungen (Hypersensitivität, Hepatitis, Laktat-Azidose) und eine chronische Toxizität (Lipodystrophie, mitochondriale Toxizität).

V45

„Natürliche Immunität“ im Harntrakt: Uroepithelzellen vermitteln Immunfunktionen gegenüber Erregern von Harnwegsinfektionen

W. Mannhardt-Laakmann (Mainz, D)

Bei Harnwegsinfektionen (HWI) jenseits des ersten Lebensjahres handelt es sich überwiegend um aufsteigende Infektionen mit Erregern aus dem Darmtrakt. Bakterielle Virulenzfaktoren, insbesondere die bakterielle Adhärenz an der Uroepithelschicht, spielen bei der Pathogenese von HWI eine Rolle. Auf Wirtsseite halten lokale Immunmechanismen („first line defense“) den Harntrakt normalerweise steril. Frühere Untersuchungen zeigten, daß bakterielle Adhärenz an Uroepithelzellen nicht nur zum Vorteil für den Erreger die Kolonisierung begünstigt, sondern im Gegenteil auch zum Absterben der anhaftenden Erreger führt. Dieses Phänomen wurde an der Mukosa des Respirationstraktes weitergehend untersucht. Es ließ sich zeigen, daß Abwehrmechanismen der „natürlichen Immunität“ beteiligt sind. Toll-like Rezeptoren (TLR) werden auf vielen Körperzellen in unterschiedlichem Ausmaß exprimiert und durch Kontakt mit Bakterien, Viren und Pilzen aktiviert. In der Folge werden proinflammatorische Cytokine (TNF, IL1, IL6, IL8 etc.) freigesetzt, die gegebenenfalls eine spezifische Immunantwort einleiten können. Parallel hierzu veranlaßt die Aktivierung von TLRs durch Kontakt mit gramnegativen Bakterien eine direkte Abwehrreaktion: es werden antimikrobielle Peptide sezerniert, die unmittelbar den Zelltod der anhaftenden Erreger einleiten. Im Harntrakt könnte dieser Mechanismus erklären, warum trotz regelmäßiger Erregeraszension der Urin steril gehalten werden kann.

Epithelial sezernierte antimikrobielle Peptide beim Menschen werden als humane beta-Defensine (hBD1,2,3) bezeichnet. Es handelt sich dabei um kationische Peptide bestehend aus 25–50 Aminosäuren, die die Zellmembranen ihrer Zielobjekte (Bakterien, Viren, Pilze) permeabilisieren. In eigenen Untersuchungen haben wir die Expression von hBD1/hBD2 an Nierenepithelzelllinien und Uroepithelzelllinien untersucht. Wir konnten zeigen, daß hBD1 auf Nierenepithelzellen konstitutiv exprimiert wird, während Uroepithelzelllinien nach Stimulation mit E.coli hBD2 exprimieren.

Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchen die Bedeutung dieses phylogenetisch konservierten mukosalen Abwehrprinzips in Bezug auf Empfänglichkeiten für bestimmte Infektionskrankheiten. Der Harntrakt eignet sich aufgrund seiner anatomischen Besonderheiten gut, die immunologische Regulation der Erreger-Wirts-Interaktion zu studieren. Mögliche Defizienzen der „natürlichen Immunität“ könnten die Neigung zu rezidivierenden HWI erklären.

V46

Aktuelle Epidemiologie der Pertussis

P. Habermehl (Mainz, D)

V47

Sind Schnelltests für die Diagnostik von ARI geeignet?

B. Gröndahl, H.-J. Schmitt (Mainz, D)

Hintergrund: Akute Respirationstrakt-Infektionen (ARI) sind weltweit die häufigsten Krankheiten überhaupt. Man rechnet mit durchschnittlich sechs Infektionen pro Jahr pro Person. Eine frühzeitige Diagnose des Erregers ist wünschenswert, um so bald als möglich spezifisch und individuell Antibiotika einsetzen zu können, um so die Selektion resistenter Mikroorganismen durch unnötige Gabe von Antibiotika zu vermeiden, und um gegebenenfalls Maßnahmen zur Unterbrechung der Infektkette einleiten zu können. ARI-Erreger können nachgewiesen werden mittels Zellkultur, Anzucht auf Agars, Mikroskopie mit verschiedenen Färbeverfahren, Immunfluoreszenz oder Elektronenmikroskopie, PCR sowie mittels Schnelltests zum Nachweis von Erreger-Antigenen. Letztere sind nur für wenige Mikroorganismen erhältlich (Influenza A und B, RSV, Streptococcus pyogenes) und mit rund 20 € pro Patientenprobe bei nur kurzer Haltbarkeit der Reagenzien und zusätzlichen Kosten für Arbeitszeit relativ teuer.

Fragestellung: Sind Spezifität und Sensitivität von Schnelltesten ausreichend und rechtfertigen sie die hohen Kosten?

Material und Methode: Die Literatur zu verschiedenen Schnelltesten wurde durchgesehen und mit den Ergebnissen eigener Untersuchungen verglichen.

Ergebnisse und Diskussion: Für RSV, Influenza A und B sind mehrere Schnellteste auf dem Markt. Ihre Sensitivität und Spezifität ist im Vergleich zu den molekularbiologischen Verfahren deutlich schlechter (Sensitivität ca. 40–60 %, Spezifität ca. 80 %). Schnellteste haben daher bei geringer Krankheits-Prävalenz außerhalb der jährlichen Epidemien nur einen geringen positiven Vorhersagewert. Sie sind damit bestenfalls während der jeweiligen Saison für eine Patienten-relevante Diagnostik tauglich. Ob ihr Einsatz dann aber sinnvoll ist, muß ebenfalls bezweifelt werden, weil klinische Parameter alleine mit gleichem Vorhersagewert, z.B. eine Influenza, wahrscheinlich machen können. Verwendet man Schnellteste zum Nachweis von Influenza oder RSV, so sollte zumindest zu Beginn und zum Ende einer ARI-Saison ein positives Testergebnis durch ein zweites Verfahren wie die PCR bestätigt werden. Im Gegensatz hierzu stellen Schnellteste für *S. pyogenes* bei entsprechenden klinischen Symptomen ein valides Mittel zur Erregerdiagnostik dar. Klinische und epidemiologische Daten legen nahe, daß bei Tonsillitis oder Pharyngitis eine Therapie mit Penicillin nicht ohne Nachweis von *S. pyogenes* mittels Schnelltest oder Kultur begonnen werden sollte.

Schlußfolgerungen: Schnellteste zum Nachweis von Influenza A, B oder RSV sind entbehrlich. Der Nachweis von *S. pyogenes* mittels Schnelltest oder Kultur bei einem Kind mit Tonsillitis oder Pharyngitis ist hingegen Stand der Kunst zur Therapieplanung.

V48

Krupp in einer Region ohne generelle Hib-Impfung

L. Szenborn, H. Szymanski, W. Krajewski, J. Narecki, R. Filipczak, Z. Piotrowska-Gede, A. Podlacha, J. Illiew-Kedzia, J. Tuchcinska-Sowa, L. Ujma, E. Kijlanek, M. Smorag, J. Czeszejko-Sochaki, M.

Raczynska, K. Trojniak, K. Olesiuk, E. Gdowska, J. Sapota, I. Ramzzi-Samaan, I. Ramzzi-Samaan, E. Kowalska, A. Kalas, A. Kalas, E. Lewczuk, D. Sidor, L. Michniewicz, E. Koziel, S. Kobylińska, K. Kobyliński (Wrocław, Trzebnica, Boleslawiec, Jawor, Jelenia Gora, Kamiennej Gora, Klodzko, Lubin, Legnica, Olawa, Olesnica, Sroda, SL, Wolow, Zgorzelec, Zlotoryja, P)

Akute Luftnot im Verlauf des Krupp-Syndroms gehört zu den häufigsten pädiatrischen Notfällen in der Praxis. Die Erreger sind vor allem Viren, seltener Bakterien. In allen Ländern, wo eine allgemeine Impfung gegen *Haemophilus influenzae* b (Hib) eingeführt wurde, ist die Epiglottitis bei den Kindern sehr selten geworden. Das Ziel der Studie war, die Häufigkeit und Ursachen des Krupps in einer Region ohne generelle Hib-Impfung zu untersuchen.

Material und Methoden: Während der zwölf Monate beobachteten wir prospektiv alle Kinder, die wegen der akuten Luftnot zu den 15 Kinderabteilungen in verschiedenen Städten Niederschlesiens aufgenommen wurden. Alle Kinder wurden nach demselben Schema beobachtet. Die Fragebogen von 632 Kindern (422 Jungen und 210 Mädchen) im Alter von zwei Monaten bis 17 Jahren, die detaillierte Daten aus der Anamnese, Symptomatik und Laborparameter beinhaltet hatten, wurden gesammelt und beurteilt. Keines der Kinder wurde früher gegen Hib geimpft. Die Primärdiagnose wurde hauptsächlich vom Kinderarzt und in 40 % der Fälle vom HNO-Spezialist bestätigt. Die Richtigkeit der Diagnose wurde endgültig anhand der klinischen Symptome, Laboruntersuchungen und des Verlaufes nachgeprüft.

Ergebnisse: In untersuchtem Patientenkollektiv wurden folgende Diagnosen gestellt: 1. Krupp (subglottische Laryngitis) bei 481 (75,4 %), Laryngotracheobronchitis bei 75 (11,8 %), Laryngitis bei 50 (7,8 %) und die Epiglottitis bei 20 (3,1 %) Kindern. Alle Patienten mit der Epiglottitis, im Alter von fünf Monaten bis sieben Jahren, bedürften intensiver Behandlung davon vier einer Intubation. Alle wurden intravenös entweder mit Cefotaxime oder Cefuroxime behandelt. Die Hib Infektion wurde anhand der positiven Blutkultur bei einem Kind bestätigt.

Schlussfolgerung: Die häufigste Ursache des Atemnot im Verlauf der Laryngitis bei Kindern ist Krupp. Selten, aber mit sehr ernster Prognose, kommt Epiglottitis vor (3 %). Weil bei den Kindern die Hib-Infektion der häufigste Erreger der Epiglottitis ist (95 %), könnte die generelle Hib-Impfung in Polen dem Vorkommen dieser gefährlichen Krankheit verhindern.

V49

Zellvermittelte und serologische Immunantwort bei ARI – Ergebnisse einer Haushaltskontaktstudie

C. Meyer (Mainz, D)

Akute respiratorische Infektionserkrankungen (ARI), landläufig „Erkältungen“, bleiben ohne adäquate Impfstoffe bestimmend für die individuelle Krankheitsgeschichte vieler Kinder im Kleinkind- und Schulalter. Die Expositionssituation, individuelle Suszeptibilität und Immunität beeinflussen die Wahrscheinlichkeit für Infektion und Entwicklung einer akuten Atemwegserkrankung. Um Ausbreitungswege zu erfassen, kann das Infektionsgeschehen in Haushalten untersucht werden. Inner-

halb eines Haushaltes mit erkrankten Mitgliedern kann die Expositionssituation als definiert betrachtet werden, wenngleich mit Kindergarten-, Schulbesuch und „Tagesgeschwistern“ weitere Expositionsmuster hinzutreten, die es zu erfassen gilt. Hinsichtlich der Ansteckungen weiterer Haushaltsmitglieder ist der Einfluß der erregerspezifischen Immunität dieser Haushaltsmitglieder von besonderem Interesse.

Jene Mitglieder von Haushalten, bei denen ein Index-Fall mit Pertussis, RSV, Parainfluenza oder Influenza im Krankenhaus behandelt wurde, konnten in einem Studienmodul des PID-ARI.net (siehe www.PID-ARI.net) klinisch und mikrobiologisch über einen Zeitraum von sechs Monaten begleitet werden. Dazu wurden Lebensumstände, persönliche Krankheitsgeschichte und Konstellation im jeweiligen Haushalt erfaßt, sowie die zellvermittelte und humorale Immunantwort untersucht. Möglichkeiten und Herausforderungen von Haushaltskontaktstudien, sowie erste Ergebnisse zur Zusammenschau von Klinik, Immunologie und Erregerdiagnostik werden aus der ARI-Saison der Jahre 2002 und 2003 besprochen.

V50

Von Läusen und Gemeinschaftseinrichtungen-Update

A. Rauschenbach (Heppenheim, D)

Die Situation Kopflausbefall ist eine weitverbreitete Infektionskrankheit. In industrialisierten Ländern sind 1–3% der Kinder betroffen, mit einem Maximum im Grundschulalter. Der Verlauf ist harmlos. Die Übertragung erfolgt nahezu ausschließlich von Kopf zu Kopf, der Stellenwert von Gegenständen wird dagegen häufig überschätzt. Auf Kämmen und Bürsten konnten keine Läuse oder schlupffähige Eier gefunden werden. Persönliche Hygiene schützt nicht vor Kopflausbefall.

Kopflauseier werden in unmittelbarer Nähe der Kopfhaut abgelegt. Sieben Tage nach der Eiablage schlüpfen Larven, die noch nicht auf andere Köpfe übersteigen können. Erst nach zehn bis zwölf Tagen mit Geschlechtsreife werden Kopfläuse ansteckend. Verlassene Eihüllen, die durch die weiße Farbe besonders gut sichtbar sind, verbleiben an den Haaren und wachsen 1 cm/Monat heraus.

Das Problem: Trotz der medizinisch geringen Bedeutung sind soziale Beeinträchtigung und indirekte Kosten immens. Schätzungen zufolge werden in den USA jährlich 12 bis 24 Mio. Schultage wegen Kopflausbefall versäumt. Zahlreiche Kindergärten und Schulen beharren auf „Keine-Nissen-Strategien“ (No-Nit-Policy) und lassen Kinder erst nach längerer Wartezeit, absolut frei von Nissen oder nur mit ärztlichem Attest wieder zum Besuch zu.

Quelle hartnäckiger Verläufe sind jedoch weniger Behandlungsversager als unentdeckte – und damit unbehandelte – Kopflaus-Träger. Bei Screeninguntersuchungen identifizierte Befallene wußten zur Hälfte nichts davon; bis zum Entdecken eines Befalls vergehen durchschnittlich vier Monate.

Lösungsansätze: Das Infektionsschutzgesetz verwehrt Personen, die verlaust oder des Kopflausbefalls verdächtig sind, das Betreten von Gemeinschaftseinrichtungen.

Dies betrifft Personen, bei denen lebende Läuse oder Eier näher als 1 cm zur Kopfhaut nachgewiesen wurden und die noch nicht wirksam behandelt sind.

Es betrifft nicht Personen, die bereits einmalig wirksam behandelt sind oder mit Nissen (= leere Kopflauseier) in einem Abstand >1 cm zur Kopfhaut. Als ausreichend wirksam werden zugelassene Arzneimittel betrachtet, wobei innerhalb dieser Gruppe Unterschiede bestehen.

Rigider Ausschluß Behandelter oder grundsätzliche Forderung von Attesten ist kontraproduktiv und kostenintensiv und führt zur Verheimlichung des Befalls. Ein ärztliches Attest ist erst bei wiederholtem Kopflausbefall innerhalb von vier Wochen notwendig. Offensive Aufklärung und Behandlung möglichst aller Mitglieder einer Gruppe und enger Kontaktpersonen erfaßt auch vorher unentdeckte Träger. Mittels eines Rückmeldesystems auf dem Eltern die Behandlung bestätigen, können Nichtbehandelte als potentielle Reinfektionsquelle identifiziert werden. Ausgedehnte Reinigungsmaßnahmen nach Kopflausbefall gehen am eigentlichen Ort des Geschehens – dem Kopf – vorbei.

V51

Update: Pneumokokken-Konjugat-Impfung

M. Knuf (Mainz, D)

Infektionen mit *Streptococcus pneumoniae* sind weltweit eine der führenden Ursachen für schwerverlaufende invasive Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern. Darüber hinaus sind Pneumokokken die häufigste Ursache für Lungenentzündung, Mittelohrentzündung und Sinusitis. Antibiotika haben zwar – wo verfügbar – die Prognose dieser Infektionen drastisch verbessert, hatten aber keinen Einfluß auf die Häufigkeit und die Epidemiologie der Pneumokokkeninfektionen. Darüberhinaus stellen Resistenzen gegen Penicillin und Makrolide in vielen Ländern ein gravierendes Problem dar.

Neben der unzureichend verwendeten 23-valenten Polysaccharidvaccine ist ein konjugierter, 7-valenter Pneumokokkenimpfstoff für Säuglinge und Kleinkinder auch in Europa zugelassen. Dieser Impfstoff ist im Gegensatz zu dem reinen Kapselpolysaccharid schon im frühen Säuglingsalter immunogen und außerdem gut verträglich. Dies gilt auch, wenn er zeitgleich mit hexavalenten DTap-Kombinationsimpfstoffen appliziert wird. Die Wirksamkeit gegen invasive Infektionen lag in den USA bei 97,7%. In Deutschland lassen sich im Kleinkindesalter mit dem Impfstoff rund 70% der invasiven Erkrankungen verhindern. Neue Daten aus den USA belegen, daß es unter breitem Einsatz des Impfstoffes zu keiner Veränderung der Serotypenepidemiologie („Replacement“) bei invasiven Erregern kommt. Bei Mittelohrentzündungen hingegen ist eine Verschiebung der Serotypenepidemiologie beschrieben und möglicherweise sogar erwünscht. Vorteile des konjugierten Impfstoffes können ein Rückgang penicillinresistenter Isolate, der Rückgang invasiver Infektionen auch bei Ungeimpften im Sinne eines Herdschutzes sowie ein Rückgang obstruktiver Atemwegsinfektionen um 66% sein. Der konjugierte Pneumokokkenimpfstoff wird in Deutschland derzeit nur als Indikationsimpfung bei Frühgeborenen, Kindern mit einem niedrigem Geburtsgewicht und Säuglingen und Kindern mit Gedeihstörungen oder neurologischen Krankheiten empfohlen. Es konnte gezeigt werden, daß Frühgeborene ein neunfach höheres Risiko haben, an einer invasiven Pneumokokkenkrankung zu leiden.

V52

Neue Impfstoffe gegen grampositive Kokken*J. Hübner (Boston, MA, USA)*

Die Bedeutung von grampositiven Infektionserregern hat in den letzten Jahren ständig zugenommen. In den letzten 30 Jahren sind eine Vielzahl von neuen Antibiotika eingeführt worden, die hochwirksam gegen multiresistente gramnegative Erreger sind, während nur sehr wenige Substanzen entwickelt wurden, die bei resistenten grampositiven Bakterien eingesetzt werden können. Bezüglich der Häufigkeit multiresistenter grampositiver Erreger sind aufschlußreiche geographische Unterschiede zwischen den USA und Deutschland zu beobachten. So sind zum Beispiel Penicillin-resistente Pneumokokken in den USA sehr viel häufiger (14% vs. <1%), ähnliches gilt für Methicillin-resistente Staphylokokken (36% vs. 15%) und für Vancomycin-resistente Enterokokken (15% vs. 1%). Hierfür sind eine Vielzahl von Gründen verantwortlich, wobei Unterschiede hinsichtlich der Sozialsysteme und der Gesundheitsversorgung eine besondere Rolle spielen. Die Analyse dieser Unterschiede und die Konsequenzen für die Resistenzentwicklung sind besonders wichtig in einer Zeit, in der das deutsche Gesundheitssystem mit der Realität von schwindenden Ressourcen konfrontiert ist. Aktive oder passive Immuntherapien werden für viele dieser Infektionen eine wichtige therapeutische oder prophylaktische Alternative darstellen.

V53

Neue Ansätze für Impfstoffe gegen Enterokokken*M. Hufnagel (Kiel, D)*

Enterokokken gehören zu den drei häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen, betroffen sind v. a. immunsupprimierte Patienten. Die Antibiotika-Resistenz von Enterokokken ist zunehmend, bis zu 25% der Isolate weltweit sind resistent gegen Glykopeptid-Antibiotika. Der nachgewiesene Transfer von Vancomycin-Resistenzgenen von Enterokokken auf Staphylokokken verstärkt die Problematik potentiell nicht mehr behandelbarer Infektionen. Neue Ansätze für therapeutische und präventive Optionen sind dringend erforderlich. In den letzten Jahren sind eine Reihe von Virulenzfaktoren bei Enterokokken beschrieben worden, die als potentielle Impfantigene in Frage kommen. Vier verschiedene Klassen von Virulenzfaktoren werden unterschieden: 1. Sezernierte Virulenzfaktoren (z. B. Hämolysin/Cytolysin), 2. Oberflächen-Adhäsine (z. B. „Aggregation Substance“), 3. regulatorische Faktoren (z. B. Fsr) und 4. Zellwand-Kohlehydrate. Aussichtsreichster Kandidat für die Entwicklung eines Impfstoffes ist ein Kapselpolysaccharid, das Angriffspunkt opsonierender Antikörper ist. Diese Antikörper wirkten im Tierversuch als aktive und passive Immuntherapie protektiv. Impfstoffe, basierend auf Kapselpolysacchariden, sind für den Einsatz beim Menschen hervorragend geeignet (Beispiel Pneumokokken). Darüberhinaus bietet sich eine Konjugation der Kapselpolysaccharide mit einem der mit Virulenz assoziierten Proteinen an.

Risikopatienten für eine schwere Enterokokken-Infektion, die von einer Immuntherapie profitieren würden, sind durch epidemiologische Studien identifiziert worden (v.a. Neu- und Frühgeborene, Transplantatempfänger, Malignom-Patienten).

Weitere wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren Infektion bzw. einer Infektion mit multiresistenten Keimen sind die Vorbehandlung mit Antibiotika ohne Aktivität gegen Enterokokken (z. B. Cephalosporine) und invasive Materialien (z. B. zentrale Venenkatheter oder Blasenkateter). Vor der Entwicklung einer Vakzine, die auf Kapselpolysacchariden basiert, muß die Anzahl der Kapseltypen und deren geografische Verteilung sowie deren Häufigkeiten bei unterschiedlichen Infektionslokalisationen erforscht werden. Vorläufige Daten weisen auf mindestens vier Kapseltypen hin. In einer Sammlung von 157 *E. faecalis* Isolaten konnte die Hälfte der Stämme einer der vier Serogruppen zugeordnet werden. Somit scheint eine limitierte Anzahl von *E. faecalis* Kapseltypen zu existieren, die in einer breit wirksamen Immuntherapie berücksichtigt werden müssen. Die Entwicklung einer Immuntherapie, in erster Linie eine passive Immuntherapie in der Form von Hyperimmunglobulinen, auf der Basis von Kapselpolysacchariden, erscheint erfolgsversprechend.

V54

Neue Impfstoffe gegen Staphylokokken*M. Herrmann (Homburg, D)*

Staphylococcus aureus ist ein opportunistisches bakterielles Pathogen, das ein breites Spektrum humaner und tierischer Erkrankungen verursachen kann. Die Kolonisation geht dabei der Infektion in vielen Fällen voraus, und invasive Infektion ist besonders assoziiert mit nosokomialen Risikofaktoren wie intravenösem Gefäßzugang oder operativem Eingriff. Die weltweite MRSA-Epidemie und das Auftreten von ambulant erworbenen MRSA-Infektionen machen hier neue präventive Strategien erforderlich.

Der Erreger verfügt über ein erhebliches Spektrum an Pathogenitätsfaktoren, zu denen eine Mikrokapsel, eine Reihe von Adhäsionsfaktoren, Invasionsfaktoren und ein Spektrum von Toxinen zählen. Die Bedeutung vieler dieser Pathogenitätsfaktoren ist inzwischen auch auf molekularer Ebene detailliert aufgeklärt worden. Auf der Suche nach effektiven Vakzine-Strategien sind hier insbesondere *Staphylococcus aureus* Kapseln des Serotyps 5 und 8, die mit invasiver Erkrankung assoziiert sind, identifiziert worden. Diese Bemühungen haben u.a. zur Entwicklung einer CP5-CP8-Konjugatvakzine geführt, die bisher bei Dialysepatienten mit besonders hohem Bakteriämie-Risiko in Phase 3 der Studien eingesetzt worden ist. Der Vortrag diskutiert diese und alternative Vakzine-Strategien und ihre gegenwärtige und potentiell künftige Bedeutung für neue Präventions- und Therapiestandards.

V55

Sind Nasentropfen bei Otitis media wirksam?*J. Forster (Freiburg, D)*

Intuitiv würde man meinen, daß Nasentropfen bei Otitis media helfen. Lassen Sie doch die Schleimhäute anschwellen (direkte Evidenz – braucht keine Studie). Die abgeschwollene Schleimhaut gibt die Tubenöffnung frei (anatomisches Wissen – diagnostische Evidenz fehlt – plus Annahme über die Pathophysiologie – wahrscheinlich nicht zu Ende gedacht: „Wird denn auch die Schleimhaut in der Tube erreicht?“ – bestenfalls Evidenzstufe III), und das Mittelohr kann sein Sekret loswerden.

Evidenz-basierte Medizin ist schon mit klinischen Wirksamkeitsnachweisen zufrieden, sie verlangt keinen Nachweis der Wirkungskette.

Es gibt erstaunlicherweise einige Studien zur klinischen Wirksamkeit von abschwellenden Nasentropfen und Antihistaminika bei Otitis media, die in einem systematischen Review zusammengefaßt sind (Flynn et al. Decongestants and antihistamins for acute otitis media in children, The Cochrane Library, 1, 2004, Chichester; UK: John Wiley and Sons, Ltd.). Einzig für die Kombination von abschwellenden Nasentropfen und Antihistaminika konnte ein bescheidener Effekt auf die Vermeidung einer chronischen Otitis media 14 Tage nach Erkrankungsbeginn dargestellt werden (NNT=10). Dieser Wirkung stand eine fast gleich hohe Rate (NNH=14) unangenehmer Nebenwirkungen gegenüber.

Mit den Autoren des systematischen Reviews kann daher gefolgert werden, daß weder diese Kombination noch abschwellende Nasentropfen alleine eine nachgewiesene allgemeine Indikation als adjuvante Therapie bei akuter Otitis media haben.

Die Anwendung sollte daher im Einzelfall anhand der Probleme des Kindes (z. B. Trinkstörung) indiziert werden.

V56

Verhindern Bronchovaxom oder Echinacea Infektionskrankheiten?

J. Liese (München, D)

Bronchovaxom (BV) gehört zur Gruppe der Bakterienlysate und enthält gereinigte Antigene aus acht Bakterienarten. BV wird oral zur Therapie als auch zur Prophylaxe von Infektionen der oberen Luftwege, aber auch von Bronchitiden verabreicht. Im Kindesalter wurden mehrere kontrollierte Studien durchgeführt. In einer doppelblinden, randomisierten Studie (Collet J.-P. et al.; Ped. Inf. Dis. J. 1993) bei Kindern mit rezidivierenden Infektionen der oberen Luftwege fand sich nach dreimonatiger Behandlung und siebenmonatiger Follow-up Periode kein signifikanter Unterschied zwischen der BV und der Placebogruppe bezüglich der Inzidenz von mindestens vier Infektionen der oberen Luftwege. Zusätzliche explorative Analysen zeigten jedoch einen signifikanten Unterschied in der Inzidenz von mindestens drei Infektionen der oberen Luftwege zwischen der BV-gruppe mit 9,5 % und der Placebogruppe mit 18,3 %. Die Anzahl der Kinder die behandelt werden müsste, um bei einem Kind die Anzahl von vier oder mehr Infektionen auf drei oder weniger Infektionen zu reduzieren (sog. number needed to treat) liegt demnach bei elf. Eine mexikanische Studie (Gutierrez-Tarango M. et al.; Chest 2001) bei Kindern unter zwölf Jahren konnte eine Reduktion um drei Atemwegsinfektionen pro Jahr sowie eine Reduktion des Antibiotikabehandlungen von 4,5/Jahr auf 2,5/Jahr bei mit Bronchovaxom behandelten Kindern zeigen. In einer Schweizer Studie (Schaad U. et al.; Chest 2002) fand sich für BV ein kleiner prophylaktischer Effekt mit einer 16 % Reduktion bei Kindern mit rezidivierenden Infektionen der oberen Luftwege.

Echinacea: Die Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Echinacea wurde im Rahmen eines Cochrane-Reviews von 16 Studien bewertet (Melchart D et al.; Cochrane Database 2000). Die Mehrzahl der Studien zeigte einen positiven Effekt. Aufgrund der unterschiedlichen Präparationen und der sehr heterogenen Studiendesigns konnten keine formale quantitative Metaanalyse mit

der Berechnung einer gepoolten Odds-Ratio erstellt werden. Insbesondere ist zu bemerken, daß nur bei drei Studien, die zwischen 1961 und 1974 durchgeführt wurden, Kinder miteingeschlossen wurden und alle drei Studien mit ungeblindeten, unbehandelten Kontrollen vorgingen. Ihre Aussagekraft ist demnach stark eingeschränkt. Nur fünf Studien bei Erwachsenen erfüllten die Anforderungen einer placebokontrollierten Studie: in zwei dieser Studien wurde eine signifikante Reduktion der Infektionsinzidenz um 49 % bzw. 33 % erreicht, in drei Studien fand sich eine nicht-signifikante Reduktion um 12 % - 16 %. Eine doppelblinde-placebo kontrollierte Studie zur Therapie von Infektionen der oberen Luftwege bei Kindern zeigte keine signifikante Wirksamkeit gegenüber Placebo (Taylor et al.; JAMA 2003). Aufgrund der derzeitigen begrenzten Datenlage besteht keine ausreichende Evidenz, um Echinacea-Präparationen zur Prophylaxe oder Therapie bei Infektionskrankheiten im Kindesalter allgemein empfehlen zu können.

V57

Helfen Lactobacillus GG oder Perenterol gegen Diarrhoe?

K. Keller (Wiesbaden, D)

V58

Malariaprophylaxe und Reiseimpfungen

R. Bialek (Tübingen, D)

Im Jahr 2001 wurden die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) zur Chemoprophylaxe der Malaria grundlegend geändert. In Abwägung der potenziellen Nebenwirkungen einerseits und des Malariarisikos andererseits wurde eine kontinuierliche Chemoprophylaxe nur noch angeraten bei Urlaubsreisen in Endemiegebiete, in denen das Risiko höher ist als 0,3 % pro Monat. In afrikanischen Ländern südlich der Sahara, im nördlichen Indien und in Südostasien östlich der Insel Bali, wo pro Monat 0,4 bis 4 % der Reisenden ohne Prophylaxe eine Malaria entwickeln, wird weiterhin eine konsequente Chemoprophylaxe empfohlen. In den meisten übrigen Gebieten mit Malaria ist eine Expositionsprophylaxe und eine mitgeführte, sog. Stand-by Prophylaxe ausreichend, um schwere Krankheitsverläufe der Malaria tropica zu verhindern. Diese im deutschsprachigen Raum einheitlichen Empfehlungen wurden zuletzt im Juli 2003 nur unwesentlich geändert und haben bisher nicht zu einer erhöhten Rate importierter Malariafälle geführt.

Alternativ zum Mefloquin wird die fixe Kombination Atovaquon-Proguanil sowohl zur kontinuierlichen als auch zur Stand-by Prophylaxe ab 11 kg Körpergewicht empfohlen. Aufgrund der guten Wirksamkeit und der in Studien geringen Nebenwirkungsrate wird auch Doxycyclin (ab acht Jahren) zur Chemoprophylaxe der Malaria empfohlen, wenngleich die Substanz bislang nicht für diese Indikation in Deutschland zugelassen ist.

In einer zweijährigen ESPED-Studie wurden 92 parasitologisch gesicherte Malariafälle bei Kindern bis 14 Jahre erfaßt. Es wurden 90 % dieser Erkrankungen im Rahmen von Immigration oder Verwandtenbesuchen überwiegend aus west- und

ostafrikanischen Ländern importiert. Keines der Kinder mit Malaria hatte eine adäquate und empfohlene kontinuierliche Chemoprophylaxe erhalten.

Empfehlungen zu Reiseimpfungen bei Kindern werden an Reiseart, -ort, -dauer und Vorerkrankungen orientiert. Zudem sollte eine altersentsprechende Nutzen-Risiko-Analyse z. B. für Impfungen gegen Hepatitis A, Japanische Enzephalitis, Meningokokken-Meningitis, Typhus und bei der präexpositionellen Tollwutprophylaxe durchgeführt werden.

V59

Chinolone in der pädiatrischen Praxis

U.B. Schaad (Basel, CH)

Die Chinolone stellen eine etablierte Antibiotikaklasse dar mit an sich auch für die Pädiatrie attraktiven Eigenschaften. Im Kindesalter werden diese Antibiotika allerdings nur sehr restriktiv eingesetzt. Die wichtigsten Vorbehalte betreffen die mögliche Resistenzentwicklung und die potentielle Arthrotoxizität.

Die wichtigsten Faktoren zur Resistenzentwicklung sind inadäquater Einsatz (fehlende Indikation bzw. fehlerhafte Anwendung), Eigenschaften des Antibiotikums (Mechanismen der Resistenzentstehung, pharmakodynamische Größen) sowie die Rolle spezieller Cloni (Entstehung und Übertragung der Resistenzen). Ein „unbegrenzter“ Einsatz der Chinolone im Säuglings- und Kleinkindesalter würde ein großes Risiko für eine ausgeprägte Beschleunigung der bereits sichtbaren Resistenzentwicklung verschiedenster Bakterien gegen die Chinolone bedeuten.

Die auf das Kindesalter projizierte potentielle Arthrotoxizität begründet auf entsprechenden Tierexperimenten: Alle Chinolone verursachen beim juvenilen Tier toxische charakteristische Knorpelveränderungen, die weitgehend irreversibel sind. Bis dahin wurde kein eindeutiger Fall einer dem Tierexperiment entsprechenden Arthrotoxizität beim Menschen beschrieben, d.h. die pathognomonischen histopathologischen und/oder bildgebenden (MRI) Befunde ließen sich nie dokumentieren. Die umfassende Analyse der bis anhin publizierten entsprechenden Tierexperimente und Fallberichte bzw. Vergleichsstudien im Kindes- und Adoleszentenalter erlauben folgende Konklusionen: 1. Die mit Chinolonen assoziierten Nebeneffekte Arthralgie/Arthritis werden je nach Medikament in 1–3% beobachtet, sind stets reversibel, führen zu keinen Residualschäden und entsprechen nicht der im Tierversuch induzierbaren Knorpeltoxizität. 2. Viele der bei mit Chinolonen behandelten Patienten beschriebenen muskulo-skeletalen Beschwerden sind zufällig assoziiert und stellen keine medikamentösen Nebeneffekte dar. Die bisherigen Erfahrungen mit den Chinolonen im Kindesalter bestätigen sowohl Wirksamkeit als auch Sicherheit. Bis anhin geprüfte Indikationen sind bronchopulmonale Exazerbationen bei Patienten mit Cystischer Fibrose, komplizierte Harnwegs- und Skelettinfectionen sowie potentiell invasive bakterielle Enteritiden. Neuere Studien widmeten sich der bakteriellen Meningitis und den Spezialformen der akuten Otitis media (Therapieversager, Rezidive).

Schlußfolgerungen: Basierend auf den dargestellten Tatsachen und Überlegungen, ist der weiterhin kontrollierte Einsatz der Chinolone im Kindesalter angezeigt. Ausgewählte Indikationen, adäquate Anwendung sowie sorgfältige Kontrollen, be-

treffend Resistenzentwicklung und potentieller Arthropathie bleiben somit die essentiellen Voraussetzungen.

V60

Akute Otitis media – Antibiotika ja oder nein?

H. Scholz (Berlin, D)

Hintergrund: Die Selbstheilungsrate der akuten Otitis media (AOM), die meist durch Viren und Bakterien verursacht wird, beträgt etwa 70–90%. Eine Antibiotika-Behandlung ist somit meistens nicht indiziert. Da jedoch keine verlässliche Methode verfügbar ist, Patienten mit einer Selbstheilung von denen zu unterscheiden, die ohne eine Antibiotika-Therapie Komplikationen oder Folgeschäden entwickeln können, gibt es unterschiedliche Strategien in der Therapie.

Methoden und Material: Es wurden klinische Studien von Kindern mit AOM, die randomisiert mit Antibiotika vs. Placebo behandelt wurden, ausgewertet.

Ergebnisse: Hinsichtlich Besserung der klinischen Symptome zeigen acht von zehn Placebo-kontrollierten Studien einen Vorteil der Antibiotika gegenüber Placebo. Die Vorteile sind jedoch nur gering bis mäßig. Die Nachteile der Antibiotika-Therapie sind erhöhte Diarrhörate, größerer Selektionsdruck und zusätzliche Kosten. Die Ergebnisse der Metaanalysen belegen, daß sieben, 15 oder 17 Kinder mit einem Antibiotikum behandelt werden müssen, um wirklich das Kind zu erfassen, das unbedingt mit einem Antibiotikum behandelt werden muß. Diese Ergebnisse werden unterschiedlich interpretiert. In den Niederlanden wird primär keine Antibiotika-Behandlung empfohlen, in den meisten Industriestaaten, darunter den USA, wird dagegen eine Antibiotika-Therapie weiterhin angeraten. In den Niederlanden werden 31% aller Kinder mit einer AOM mit Antibiotika behandelt, in den USA sind es 98%. Die Resistenzraten der Bakterien sind in den Niederlanden niedrig und in den USA hoch. Andererseits beträgt die Mastoiditis-Rate in den Niederlanden 3,8/100.000 Personenjahre, in den USA, Großbritannien, Kanada und Australien aber nur 1,2–2,0/100.000 Personenjahre.

Schlußfolgerungen: Aufgrund methodischer Mängel erlauben die klinischen Studien im Kindesalter keine eindeutige Aussage zur Indikation einer Antibiotika-Therapie. Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie sind ein Kompromiß zwischen den beiden Extremen: Kinder mit dem Vollbild einer AOM und alle Kinder mit Risikofaktoren (erste zwei Lebensjahre, schwere Grundkrankheit, Influenza) sollten mit Antibiotika behandelt werden. Für alle anderen Kinder kann eine symptomatische Behandlung (abschwellende Nasentropfen oder alternativ Kochsalztropfen, fiebersenkende und schmerzlindernde Medikamente) ausreichend sein, wenn die Patienten nach 24–48 Stunden nachuntersucht werden, um noch rechtzeitig entscheiden zu können, ob nicht doch eine Antibiotika-Therapie eingeleitet werden muß.

V61**Sinusitis – oft übersehen?***M. Knuf (Mainz, D)*

Die akute bakterielle Sinusitis ist ein häufiges, jedoch oftmals schwierig zu diagnostizierendes oder übersehenes Krankheitsbild in der Pädiatrie. An eine Sinusitis sollte immer gedacht werden, wenn Kinder mit einer Infektionskrankheit der oberen Luftwege (Upper respiratory tract infection, URI) anhaltende oder schwere Symptome bieten. Anhaltende Symptome sind eine Verlegung der Nase und Husten über mehr als zehn Tage mit fehlender Besserung. Zu den schweren Symptomen gehören hohes Fieber und ein purulenter Ausfluß aus der Nase über mehr als drei Tage. Eine bildgebende Diagnostik ist bei Kindern unter sechs Jahren mit persistierenden Symptomen nicht angezeigt. Bei älteren Kindern wird die Indikation zu Röntgenaufnahmen kontrovers diskutiert. Computertomographische Untersuchungen sollten ausgewählten Indikationen bei Risikopatienten, bei Komplikationen mit Beteiligung des ZNS und der Orbita oder zur Planung von Operationen vorbehalten sein. Eine antibiotische Therapie wird zur Verkürzung des Krankheitsverlaufes und zur Vermeidung von Komplikationen bei der akuten bakteriellen Sinusitis empfohlen. Bei Patienten mit einer unkomplizierten Sinusitis ist Amoxicillin (45–90 mg/kg/Tag in 2 ED) Mittel der Wahl. Alternativen sind Cefuroxim und Cefpodoxim. Bei komplizierten Verläufen wird Amoxicillin/Clavulansäure (90 mg/kg/Tag in 2 ED) sowie die Konsultation eines HNO-Arztes und ggf. eines Augenarztes empfohlen.

V62**Influenza***U. Heininger (Basel, CH)*

Influenza-Virus-Infektionen verursachen bei Patienten mit chronischen Grundkrankheiten aber auch bei Gesunden in jedem Lebensalter eine signifikante Morbidität und Mortalität. Krankheitsmanifestationen betreffen die oberen und unteren Atemwege, das ZNS (Fieberkrämpfe, Enzephalitis), und den Bewegungsapparat (Myositis) und unspezifische Begleitsymptome (Fieber, Malaise u. a.). Dank moderner Nachweisverfahren (insbesondere PCR) können wir heute das Ausmaß der jährlichen Influenzaepidemien auch im Säuglings- und Kindesalter gut charakterisieren.

Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt auf supportive Maßnahmen und – bei sehr frühem Behandlungsbeginn – Gabe von Neuraminidashemmern. Deshalb hat die Impfprophylaxe einen hohen Stellenwert. Die STIKO verfolgt gegenwärtig eine Indikations-Impfstrategie, die folgende Personenkreise (ab dem Alter von sechs Monaten) betrifft: bei chronischen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, der Atemwege (z. B. Asthma), oder anderen chronischen Organerkrankungen (z. B. chronische Nierenerkrankungen, Diabetes u. a.), bei angeborener oder erworbener Immunschwäche sowie für deren Familienangehörige ab dem Alter von 60 Jahren, sowie für Personen mit erhöhtem beruflichen Ansteckungsrisiko (z. B. medizinisches Personal; beruflich bedingter häufiger Kontakt mit anderen Menschen). Heutige und mögliche zukünftige Impfstoffe sowie eine evtl. Ausweitung der Impfindikation werden diskutiert.

V63**Pertussis – Impfung für Erwachsene***C.-F. Wirsing von König (Krefeld, D)***V64****Viele schwere und tödliche Meningokokken-Erkrankungen sind vermeidbar***S. Dittmann (Berlin, D)*

Seit nunmehr drei bis vier Jahren steht ein konjugierter Meningokokken-Impfstoff der Serogruppe C zur Verfügung, der im Unterschied zu den bisher verwendeten Polysaccharid-Impfstoffen auch bei der besonders betroffenen Altersgruppe der sehr jungen Kinder sicher und hochwirksam ist. Konjugierter MenC-Impfstoff wird in landesweiten Impfprogrammen in einer zunehmenden Zahl von Ländern (Australien, Belgien, Griechenland, Großbritannien, Irland, Island, Niederlande, Spanien) angewendet und hat dabei seine Effektivität (80–90%iger Rückgang von Erkrankungen und Todesfällen) eindrucksvoll unter Beweis gestellt.

Die in Deutschland jährlich durchschnittlich 750 gemeldeten Meningokokken-Erkrankungen entfallen zu über 90% auf Erkrankungen der Serogruppen B und C, leider gibt es bisher noch keinen MenB-Impfstoff. Lag bis 2001 das Verhältnis von B- zu C-Erkrankungen bei etwa 70% MenB- und 20% MenC-Erkrankungen, so ist seit 2002 ein deutlich ansteigender Trend von MenC-Erkrankungen auffällig: gegenwärtig werden etwa 60% durch MenB- und etwa 30% durch MenC-Erkrankungen bedingt. Das heißt, jährlich sind etwa 220 schwere und nicht selten tödliche Erkrankungen durch eine Impfung vermeidbar. Die Letalität von MenC-Erkrankungen liegt aufgrund des gegenüber MenB-Erkrankungen erhöhten Anteils an septischen Verläufen bei 10%, das heißt jährlich versterben 20–22 Erkrankte; ferner verbleiben in etwa dem gleichen Prozentsatz dauernd Geschädigte (ZNS, Amputationsfolgen). 70% aller Erkrankungen treten bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr auf, die höchste Morbidität bei den einjährigen Kindern, gefolgt von den Altersgruppen der Säuglinge und der zweijährigen. Nach einem Morbiditätsabfall, besonders nach dem Vorschulalter kommt es zu einem zweiten kleinen Gipfel der Morbidität bei den 15–19jährigen.

Die STIKO hat vorerst eine Impfung bei speziellen Indikationen empfohlen, die Diskussion über eine generelle Empfehlung erhält durch den Anstieg der MenC-Erkrankungen zunehmend an Gewicht. Die STIKO unterstreicht in ihren Empfehlungen jedoch auch jetzt bereits nachdrücklich, daß eine fehlende STIKO-Empfehlung kein Hinderungsgrund für den Arzt ist, für wertvoll und notwendig erkannte Impfungen nicht zu empfehlen. Jeder in Deutschland zugelassene Impfstoff kann angewendet werden, abzuklären ist die Frage der Kostenübernahme. Letzteres gilt jedoch auch für manche von der STIKO empfohlenen Impfungen.

Beim Auftreten von Meningokokken-Erkrankungen sollte Einfluß auf die schnellstmögliche Durchführung der mikrobiologischen Diagnostik nebst Stammübergabe an das NRZ Meningokokken als Voraussetzung für zielgerichtete Präventionsmaßnahmen genommen werden. Die Sicherung als impfpräventable MenC-Erkrankung ist Voraussetzung für Impfmaßnahmen. Jede Meningokokken-Erkrankung sollte Anlaß sein, im Umfeld der Erkrankung über die Gefährdung und die

Möglichkeit des Impfschutzes aufzuklären. Unmittelbare Präventionsmaßnahme ist die Chemoprophylaxe, die Impfung garantiert den Langzeitschutz.

V65

Pneumokokken-Konjugate

M. Zinke (Hamburg, D)

Streptococcus pneumoniae bildet 90 verschiedene Kapseltypen und ist weltweit die häufigste bakterielle Ursache für Erkrankungen an Meningitis, Pneumonie, Sinusitis und Otitis. Die Epidemiologie hat sich trotz Verfügbarkeit von Antibiotika in den letzten Jahrzehnten kaum verändert. Bei bis zu 50 % der gesunden Bevölkerung finden sich Pneumokokken im Nasen-Rachenabstrich. Eine Schutzimpfung ist deshalb sinnvoll, da der Erreger über alle Jahrgänge eine hohe Letalität bewirkt und die Stämme zunehmend gegenüber Antibiotika resistent sind. Säuglinge und Kleinkinder haben das höchste Risiko einer invasiven Erkrankung und sind damit besonders gefährdet.

Die Impfung gegen Pneumokokken ist in Deutschland eine Indikationsimpfung. Die STIKO hat die Indikation sehr weit gefaßt, um auch Kinder mit geringeren Risiken zu schützen. Leider werden diese Indikationen in der Praxis nicht konsequent umgesetzt. Dadurch geraten einige dieser Kinder in Gefahr, durch eine Pneumokokken-Erkrankung lebensgefährlich zu erkranken. Es werden praktische Hinweise für Praxis und Klinik gegeben, wie diese Risikokinder erfaßt werden können. In den USA ist die flächendeckende Impfung gegen Pneumokokken in den ersten beiden Lebensjahren empfohlen und zeigt positive Effekte für die Kinder sowie auch für ungeimpfte ältere Erwachsene.

Für die besonders gefährdete Gruppe der Säuglinge und Kleinkinder bis zum Ende des zweiten Lebensjahres gibt es einen einzigen Impfstoff gegen Pneumokokken. Dieser wird gut vertragen. Er enthält die sieben wichtigsten Kapseltypen, die einen Schutz vor ca. 85 % der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bieten. Durch Konjugation des Impfstoffes an Diphtherie-Toxoid ist es gelungen, daß die Impfung eine gute und stabile Immunantwort gewährleistet.

V66

Varizellen

P. Wutzler (Jena, D)

Während in den USA seit 1995 eine allgemeine Varizellenimpfung empfohlen wird, werden mögliche Impfstrategien in den europäischen Ländern noch kontrovers diskutiert. In Deutschland erfolgte 2001 eine Erweiterung der Indikationen für die Varizellenimpfung u. a. auf Jugendliche im Alter von zwölf bis 15 Jahren ohne Varizellenanamnese. Mit der konsequenten Umsetzung dieser STIKO-Empfehlung sollen die Impflücken in den höheren Altersgruppen geschlossen und damit ein Teil der schweren Erkrankungen verhindert werden. Die Inzidenz der Varizellen würde damit jedoch nur unwesentlich beeinflußt werden. Um Grundlagen für die Einschätzung der klinischen und ökonomischen Auswirkungen einer allgemeinen Varizellenimpfung zu liefern, wurden während der vergangenen vier Jahre in umfangreichen Studien epidemiologische, klinische

und ökonomische Daten zu Varizellen erhoben. Diese bildeten die Basis für ein entscheidungsanalytisches Modell zur Beurteilung der potentiellen Effekte einer generellen Varizellenimpfung im Kindesalter in Deutschland.

Die Untersuchungen von 1.334 Varizellenfällen zeigen, daß Varizellen keine harmlose Erkrankung sind. Nach Einschätzung der behandelnden Ärzte kam es bei ca. 16 % der Patienten zu einem schweren Krankheitsverlauf. Die Komplikationsrate betrug 5,7 %. Es handelte sich dabei vor allem um bakterielle Superinfektionen, zum Teil mit Narbenbildung, sowie pulmonale Infektionen und Otitis media. Aus der altersspezifischen Seroprävalenz ist abzuleiten, daß eine allgemeine Varizellenimpfung zu Beginn des 2. Lebensjahres erfolgen müßte, da danach die Durchseuchungsrate rasch ansteigt. Die Berechnungen mittels des infektionsepidemiologischen Modells ergaben, dass pro Jahr ca. 740.000 Erkrankungen auftreten, von denen ca. 40.000 mit Komplikationen verlaufen, die in über 5.700 Fällen eine Hospitalisierung erforderlich machen. In 22 Fällen wäre ein letaler Ausgang zu erwarten.

Die Modellberechnung zeigt, dass durch die von der STIKO geplante generelle Varizellenimpfung aller Kinder im 2. Lebensjahr und die Ausdehnung der bisherigen Altersindikation auf Kinder bzw. Jugendliche im Alter von 9 bis 17 Jahren die hohe Morbidität der Varizellen und die damit verbundenen gesundheitlichen Belastungen für primär Gesunde und Risikopersonen wirksam reduziert werden können. Mittel- bis langfristig lassen sich mit dieser Impfstrategie die Varizellen zurückdrängen, wobei zusätzlich eine Herdimmunität aufgebaut wird, von der vor allem nicht geimpfte Hochrisikopatienten profitieren würden. Die bisherigen Daten internationaler Studien sprechen auch dafür, dass das altersspezifische Risiko, im Verlauf des Lebens an einem Zoster zu erkranken, bei Geimpften niedriger ist als bei Personen mit natürlicher Infektion.

Kurz- bis mittelfristig, d. h. über den Zeitraum von zehn Jahren, ist keine Verschiebung der Varizellen in die höheren Altersgruppen zu erwarten. Durch die Kopplung des Impftermins an die MMR-Impfung und die in den nächsten Jahren verfügbaren MMR-Varizellen-Kombinationsimpfstoffe sind Durchimpfungsraten von über 80 % realistisch.

Die Effektivität der Impfung wird durch Surveillance-Daten aus drei Regionen der USA eindrucksvoll bestätigt. So ging bis zum Jahr 2000 die Zahl der berichteten Varizellenfälle in der Gesamtbevölkerung um 71 % bis 84 % zurück. Die Impfrate war bei Kindern im Alter von 19–35 Monaten im US-Landesdurchschnitt bis zum Jahr 2002 auf 81 % angestiegen, wobei selbst in Bundesstaaten ohne Immunitätsnachweispflicht als Voraussetzung für den Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen für Kinder eine Impfquote von durchschnittlich 72 % erreicht werden konnte.

Abstracts von Postern

Abstracts der DGPI-Ausschüsse

P1

Die Besonderheiten des klinischen Bildes bei der infektiösen Mononukleose bei Kindern heutzutage

T. Atschkassowa, V. Brandt (Simferopol, UKR; Baden-Baden, D)

Hintergrund: Infektiöse Mononukleose, auch Pfeiffersches Drüsenfieber genannt, ist eine weit verbreitete Viruserkrankung, die durch das Epstein-Barr-Virus (humanes Herpesvirus 4) verursacht wird.

Die Erkrankung kann vorwiegend als „glanduläre Form“ (generalisierte Lymphadenopathie, Milzschwellung, Tonsillitis), „exanthematische Form“ (Haut Enanthem), „hepatische Form“ (Bild einer ikterischen Hepatitis) und „gemischte Form“ mit atypischen Lymphozyten im Differentialblutbild verlaufen.

EBV-Infektion dauert üblicherweise zwei bis drei Wochen und heilt unkompliziert aus. Besonders häufig sind Kinder im Alter zwischen vier und 15 Jahren betroffen.

Fragestellung: Auf dem Hintergrund einer bemerkbaren Steigerung 101% der Morbidität bei Kindern auf der Krim heutzutage stellten wir uns die Aufgabe, die heutigen klinischen Manifestation der infektiösen Mononukleose zu studieren und sie mit den Krankheitsäußerungen voriger Jahre 1971-1994 zu vergleichen.

Mit diesem Ziel untersuchten wir 139 Kindern, die im Krankenhaus der Stadt Simferopol in den Jahren 1995-1999 waren. Zum Vergleich nahmen wir 69 Kinder in den Jahren 1971-1994.

Ergebnisse: Nun wird der Verlauf der EBV-Infektion bei Kindern auf der Krim heutzutage charakterisiert durch das Fehlen der Jahreszeit Häufung der Erkrankung, durch die Erfassung älterer Kinder und junger Erwachsene, durch plötzlichen Krankheitsbeginn, durch kurzzeitigen Temperaturanstieg bis zu hohen Ziffern, durch immer vorhandenen aber wenig ausgeprägte Lymphadenopathie (mittlere Dauer 7-10 Tage), durch wenig ausgeprägte Nasopharyngitis, durch wenig ausgeprägte Rhinophonie, durch die Dominanz lakunärer Anginen, durch relativ kurzes hepatolienales Syndrom mit der Dominanz der Lebervergrößerung, durch seltenen Hautausschlag, durch hohe Leukozytose, die zum 10-14 Krankheitstag vergeht, durch eine niedrigere Zahl an atypischen Mononuklearen, durch gebliebenen mittleren Schweregrad von Krankheitsverlauf, durch fehlende Komplikationen, durch gebliebenen günstige Prognosen.

Diskussion: Obwohl das Spektrum der EBV-Infektion vom subklinischen Verlauf über monosymptomatische Formen bis zum Vollbild der Mononukleose reichen kann, blieb der Diagnosefehler bei der Klinikeinweisung immer konstant um 10%. Wir empfehlen folgende diagnostische Vorgehensweise bei Verdacht auf EBV Infektion: Anamnese, Körperliche Untersuchung, diff. Blutbild, Sono Abdomen, EBV-Serologie. Unklar ist ebenfalls, wie lange Infektiösität besteht, da die Literaturangaben nicht einheitlich sind. Wir meinen, Infektiösität besteht bis zum Ende Lymphadenopathie (7-10 Tag).

P2

Differential expression of Chemokines in Synovial cells infected with different *Borrelia burgdorferi* isolates

S.K. Singh, H. Morbach, T. Nanki, H.J. Girschick (Würzburg, D; Tokyo, J)

Lyme borreliosis is characterized by strong inflammatory reactions probably due to the presence of *Borrelia burgdorferi* in the joint. It has been suggested that *Borrelia* induces the immunological mechanisms that either can amplify the inflammatory response or can suppress it. To reveal the underlying mechanisms of chemoattraction and activation of responding leukocytes, we investigated the induction of chemokines in human synoviocytes exposed to two different *B. burgdorferi* sensu stricto isolates (strain Geho and B31). Synoviocytes were infected in vitro for twelve hours to five days. Semiquantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to assess the relative chemokine mRNA expression of RANTES, SDF-1alpha, SDF-1beta, MCP-1, MCP-2, IL-8 and MIP-1alpha, and Enzyme linked immunosorbant assay (ELISA) was used to assess the protein expression of RANTES, SDF-1, MCP-1, and MIP-1alpha in the culture supernatant. MCP-1 gene expression along with a higher protein concentration was induced by strain B31, but was suppressed by Geho. Both strains induced RANTES mRNA and protein concentration. SDF-1 gene expression was suppressed, whereas protein concentrations were unchanged by both strains. MIP-1alpha mRNA expression was induced, but chemokine concentration was suppressed by both strains. MCP-1 induction seemed to be specifically induced by the arthritogenic strain B31, but not by Geho.

This study suggests that orchestra of chemokines in the joint plays an important role in the immunopathogenesis of early Lyme arthritis.

P3

Differential expression of matrix metalloproteinases and Cyclooxygenases in synovial cells infected by different *Borrelia burgdorferi* isolates Geho and B31

S.K. Singh, V. Bar, H. Morbach, T. Nanki, C. Faber, H.J. Girschick (Würzburg, D; Tokyo, J)

Lyme arthritis is characterized by strong inflammatory reactions probably due to the presence of *Borrelia burgdorferi* in the joint. It has been suggested that *Borrelia* adopts different molecular mechanisms that either can amplify the host's inflammatory response or can suppress it. In the present study we analyzed the induction of matrix metalloproteinases and cyclooxygenases in human synoviocytes exposed to different *B. burgdorferi* sensu stricto isolates (strain Geho and B31). Synoviocytes

were infected in vitro for twelve hours up to five days. Semi-quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to assess the mRNA expression of matrix metalloproteinases (MMP-1 to MMP-13) and cyclooxygenases (COX-1 and COX-2). Enzyme linked immunosorbant assay (ELISA) was used to assess prostaglandin E2 (PGE2) production. MMP-1 gene expression was upregulated in synovial cells exposed to strain Geho, whereas it was downregulated by strain B31. MMP-13 gene was downregulated by strain Geho. It was upregulated only initially by strain B31. COX-2 gene expression is upregulated by strain B31, which resulted in increased concentration of PGE2 in the supernatant. In contrast, COX-2 was downregulated by strain Geho resulting in a decreased PGE2 concentration. The differential expression of MMPs, COXs suggest that different *B. burgdorferi* strains influence different molecular mechanisms leading to chronic inflammation. This might be reflected in the clinical variability among Lyme arthritis patients.

P4

Rückenschmerzen und Gangstörung bei Kindern durch Spondylodiszitis

R. Cremer, A. Hombach, C. Schwantes, C. Reitz, K. Mönkemöller, M. Weiß (Köln, D)

Neben rheumatischen und orthopädischen Erkrankungen, Traumen und Tumoren müssen bei Rückenschmerzen im Kindesalter auch infektiöse Ursachen berücksichtigt werden, Aufwendig ist die Diagnose der Spondylodiszitis, die durch eine Vielzahl von Erregern hervorgerufenen Entzündung von Wirbelkörpern und angrenzenden Bandscheiben.

Patienten: Wir präsentieren 7 Patienten mit Spondylodiszitis (2 bis 12 Jahre, 5 wbl., 2 ml.) mit Rückenschmerzen als Erstsymptom, bei 3 Patienten im Kleinkindesalter bestand zusätzlich eine Gangunwilligkeit. Entzündungsparameter waren bei allen Patienten initial nur mäßig erhöht (CrP <30 mg/l, BSG <60 mm/1h). Blutkulturen führten nur einmal zum Nachweis von Staph. aureus.

Nativradiologische Untersuchungen allein führten bei keinem Patienten zur Diagnosestellung, die Lokalisation (bei 5 Patienten unter Beteiligung der LWK, je 1 Patienten BWK 12, SWK1) und Verlaufbeurteilung gelangen nur durch NMR-Tomografien. Bei allen Patienten heilte die Spondylodiszitis nach mehrmonatiger antibiotischer Behandlung (Clindamycin und/oder Staphylokokken-wirksame Beta-Lactam-Antibiotika), nicht-steroidalen Antirheumatika und Ruhigstellung unter Verlust der Bandscheibe, Höhenminderung und Verblockung der betroffenen Wirbelkörper aus. Dabei normalisierten sich die Entzündungsparameter Monate vor den NMR-Befunden.

Schlußfolgerungen: Rückenschmerzen und Gangstörungen bei Kindern erfordern einen hohen diagnostischen Aufwand. Die Entzündungsdiagnostik ist für die Diagnose einer Spondylodiszitis, die bei rasch eingeleiteter und lange fortgeführter Therapie eine gute Prognose hat, nicht spezifisch, ein Erregernachweis aus Blutkulturen gelingt selten.

P5

Streptococcus suis-Infektion verursacht den Zelltod beim Plexusepithel

T. Tenenbaum (Düsseldorf, D)

Hintergrund: Plexusepithelzellen stellen die strukturelle Basis der Blut-Liquor-Schranke dar. Im Rahmen der Meningitispathogenese kann es zur Schädigung der Blut-Liquor-Schranke durch bakterielle Erreger kommen. Fragestellung: Durch welche Mechanismen beeinträchtigen die Bakterien die Barrierefunktion der Blut-Liquor-Schranke? Material und Methoden: Wir untersuchten die Zytotoxizität von verschiedenen Streptococcus suis-Stämmen bei primären porcinen Plexusepithelzellen (PCPEC). Mit dem Live/Dead assay (R) wurde die Vitalität der Zellen und mittels ELISA die Histon assoziierte DNA-Fragmentation ermittelt. Die Caspase 3 Aktivität wurde colorimetrisch bestimmt und die Zellen in der Transmissions-Elektronenmikroskopie morphologisch beurteilt. Ergebnisse: Die verschiedenen *S. suis*-Isolate waren unterschiedlich zytotoxisch für die PCPEC. Eine DNA-Fragmentation war bei einigen Isolaten zu beobachten. Eine Aktivierung der Caspase 3 fand nicht statt. In der Elektronenmikroskopie zeigte sich eine primär nekrotische Morphologie, die durch Zellschwellung und zytoplasmatische Vakuolisierung charakterisiert war. Diskussion und Schlußfolgerung: Verschiedene Streptococcus suis-Isolate induzieren den Zelltod bei Plexusepithelzellen. Dieser scheint vorwiegend durch Nekrose bedingt zu sein, wobei auch apoptotische Mechanismen involviert sind. Durch den Zelltod kann es zur Affektion der Blut-Liquor-Schranke kommen.

P6

Hämorrhagischer Pericarderguß bei Chlamydia Pneumoniae Pneumonie

T. Tenenbaum (Düsseldorf, D)

Hintergrund: Chlamydia pneumoniae ist hauptsächlich für Infektionen der Atemwege verantwortlich. Der Erreger wird auch mit Erkrankungen wie der Endokarditis und Myokarditis in Verbindung gebracht. Es gibt unseres Wissens nach nur einen Fallbericht über einen Patienten mit Chlamydia pneumoniae bedingter Perikarditis und hämorrhagischem Pericarderguss. Patienten und Methoden: Eine 13jährige Patientin mit bisher ungeklärter Skelettdysplasie stellte sich mit seit zwei Tagen bestehender zunehmender Tachy-/Dyspnoe in unserer Kinderklinik vor. Ergebnisse: Im Röntgen-Thorax zeigten sich pneumonische Infiltrate hilär und Pleuraergüsse beidseits sowie sonographisch ein deutlicher Pericarderguß. Bei zunehmender Atemnot und Sauerstoffbedarf wurde eine subxiphoidale Perikarddrainage angelegt, wobei ca. 500 ml hämorrhagisches Punktat entnommen wurden. Nach vier Tagen konnte die Drainage wieder entfernt werden. Die serologischen Entzündungsparameter waren initial nur mäßig erhöht (CRP max. 2,0 mg/dl). In der Serologie fand sich Chlamydia pneumoniae IgG und IgA positiv. Im Perikardpunktat konnte mittels PCR Chlamydia pneumoniae nachgewiesen werden. Nach Initiierung einer Azithromycin- und Ibuprofen-Therapie war im Verlauf der Rest-pericarderguß rückläufig und der klinische Zustand gebessert. Diskussion und Schlußfolgerung: Chlamydia pneumoniae sollte bei Patienten mit Pneumonie und gleichzeitig bestehender

Perikarditis als möglicher Erreger verdächtigt werden. Neben der entlastenden Perikardpunktion erscheint bei entsprechendem klinischen Verdacht eine empirische Therapie mit Azithromycin sinnvoll.

P7**Stellenwert von Cefepim in der Pädiatrie***H. Scholz (Berlin, D)*

Hintergrund/Einleitung: aktuelle Studiendaten in Deutschland, Österreich und der Schweiz zeigen einen Anstieg der Resistenzraten einiger Bakterien gegenüber bestimmten Antibiotika. Bei grampositiven Bakterien ist eine deutliche Zunahme der Makrolid-resistenten Pneumokokken und bei Enterobacteriaceae ein Anstieg der Stämme mit Bildung von β -Laktamasen mit erweitertem Spektrum festzustellen. Außerdem ist ein Anstieg der Resistenzraten von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Ceftazidim und Piperacillin um 8–9% auffällig, die bei Isolaten von Patienten auf Intensivstationen bereits 15% bzw. Piperacillin 16% beträgt. Daher ist die Verfügbarkeit von Cefepim, einem Antibiotikum mit erweitertem Spektrum, höherer β -Laktamasestabilität und geringeren Resistenzraten im Vergleich zu den bisher in der Pädiatrie verfügbaren Cephalosporinen und Piperacillin, von besonderer Bedeutung.

Material und Methoden: Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cefepim wurden bei Frühgeborenen, Säuglingen und älteren Kindern untersucht. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Cefepim bei Kindern ab 1 Monat mit schweren Infektionen wurde in mehreren prospektiven, randomisierten, klinischen Vergleichsstudien bei über 1000 pädiatrischen Patienten belegt.

Ergebnisse: Die Halbwertszeit nierengesunder Kinder betrug nach i.v. Gabe durchschnittlich 1,7 Stunden. Die Penetration in den Liquor war bei Kindern mit bakterieller Meningitis gut. Die Ausscheidung erfolgte überwiegend unverändert renal. Die Dosierung sollte je nach Erreger und Schwere der Infektion 2–3 x 50 mg/kg/Tag iv betragen.

Bei hospitalisierten Kindern mit unteren Atemwegsinfektionen (überwiegend schweren Pneumonien, n=259) konnten mit Cefepim klinische und bakteriologische Erfolgsraten von über 90% erzielt werden. Ähnlich gute Ergebnisse wurden bei Kindern mit komplizierten Harnwegsinfektionen und/oder Pyelonephritis (n=521) erzielt. Bei febrilen, neutropenischen Kindern mit malignen Krankheiten (Hochrisiko-Patienten mit akuter oder lymphatischer Leukämie, Lymphome, solide Tumore) erwies sich Cefepim als mindestens ebenso wirksam wie Ceftazidim oder Meropenem. In der Therapie der bakteriellen Meningitis (n=345) wurden klinische Therapieerfolge von 75% und bakteriologische Eradikationsraten von über 90% ermittelt. Schlußfolgerung: Cefepim, international klassifiziert als Cephalosporin der Gruppe 4, verfügt sowohl über eine gute Wirksamkeit gegen grampositive (Staphylokokken, Pneumokokken einschließlich Penicillin- und Makrolid-resistenter Stämme und andere Streptokokken) als auch gegen gramnegative Bakterien (Enterobacteriaceae einschließlich *Enterobacter* spp. und *Pseudomonas aeruginosa*). Insbesondere vor dem Hintergrund zunehmender Resistenzraten gegenüber Ceftazidim und Piperacillin kann Cefepim als hochwirksame und gut verträgliche Therapieoption bei schweren, pädiatrischen Infektionen empfohlen werden.

P8**Multiple Rundherde in Leber und Milz – Hepatolienale Manifestation einer Katzenkratzkrankheit***I. Staude, M. Claßen, H. Bachmann (Bremen, D)*

Einleitung: Die Katzenkratzkrankheit (KKK) ist eine durch das Bakterium *Bartonella henselae* hervorgerufene Infektionskrankheit, welches durch Katzen auf den Menschen übertragen wird. Die Krankheit kann lokalisiert nach Kratz- oder Bißverletzung mit Anschwellen der regionalen Lymphknoten oder auch mit Ausbreitung auf multiple Organsysteme verlaufen. Bei einer Beteiligung von Leber und Milz finden sich hypoechogene Läsionen, dabei handelt es sich um Mikroabszesse und granulomatöse Prozesse. Die Diagnose der Erkrankung wird mittels Serologie oder DNA-Nachweis durch PCR aus befallenen Gewebe gestellt, die Anzucht von *Bartonella henselae* gelingt nur selten. Die Prognose ist aufgrund des zumeist selbstlimitierenden Verlaufs bei allen Formen der KKK gut.

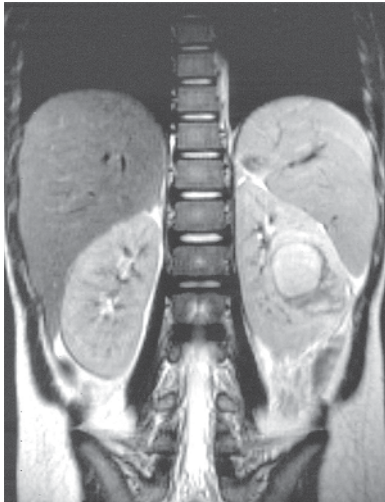
Fallbericht: 5 Jahre alter Junge mit seit 4 Wochen bestehendem rezidivierendem Fieber, Kopf- und Bauchschmerzen. Bis auf Blässe, Abgeschlagenheit sowie eine diskrete Splenomegalie unauffälliger Untersuchungsbefund. Laborchemisch Anämie und deutlich erhöhte Entzündungsparameter. Sonographisch Nachweis multipler echoarmer Läsionen in Leber und Milz sowie eine ausgeprägte Lymphadenitis mesenterialis. In der Kernspintomographie des Abdomens zahlreiche disseminierte Leberherde, ein Befall der Milz wurde hier erstaunlicherweise nicht gesehen. Trotz massiver Infiltration der Leber kein Anhalt für eine Leberfunktionsstörung. Mittels Biopsie und Aspiration wurde versucht, Gewebe und Sekret eines befallenen Herdes zu gewinnen. Histologisch zeigten sich allerdings nur unspezifische Veränderungen, es ist zu vermuten, daß die Probe vom Rand eines Leberherdes stammt. Ein Keimnachweis gelang nicht.

Weitere Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für eine maligne Erkrankung. Serologisch konnte eine akute Infektion mit *Bartonella henselae* nachgewiesen werden. Es wurde eine antibiotische Therapie mit Gentamycin i.v. und Rifampicin und Erythromycin p.o. begonnen. Die Wirksamkeit des Einsatzes von Antibiotika bei der KKK ist nicht geklärt, da es in vielen Fällen zur Spontanheilung kommt. Bartonellen sind empfindlich auf eine ganze Reihe von Antibiotika, z. B. Aminoglykoside, Makrolide und Tetrazykline. Wir entschieden uns aufgrund der schweren klinischen Manifestation für eine Behandlung. Unter der Therapie rasche Besserung des Allgemeinbefindens und komplette Entfieberung. Sonographische Kontrollen sowie eine Wiederholung des MRT nach 6 Wochen zeigten eine deutliche Größenabnahme der Herde in Leber und Milz.

Schlußfolgerung: Bei Rundherden in Leber und Milz muß differentialdiagnostisch auch an eine KKK gedacht werden.

P9**Der akute Nierenabszeß im Kindesalter (Kasuistik)***R.-D. Stenger, S. Niehaus, J. Riedel, H. Wiersbitzky, C. Fusch, J.-P. Haas (Greifswald, D)*

Hintergrund: Kortikomedulläre Nierenabszesse werden im Kindesalter äußerst selten beobachtet. Medulläre Nierenab-



szenze sind zumeist die Folge von Harnwegsinfektionen durch vesikoureterale Refluxe oder Harnwegsobstruktionen, während die kortikalen hämatogen bedingt sind. Das hochfieberhafte Krankheitsbild imponiert oft ohne typische organhinweisende Symptomatik.

Kasuistik: Ein 8jähriges Mädchen litt 6 Tage vor der stationären Behandlung an Fieber, Bauchschmerzen und Erbrechen.

Leicht erhöhte Entzündungsparameter, normale körperliche Untersuchungs- und Harnbefunde bei unauffälliger Anamnese ergaben keine ätiologischen Hinweise. Bei progredienter Verschlechterung konnte sonographisch und im MRT eine Abszeßhöhle von ca. 2,1 cm ohne Anschluß an das Nierenbecken im Bereich des li. mittleren Nierendrittels diagnostiziert werden. Ursächliche und weitere Infektionsherde wurden ausgeschlossen (cMRT, echokardiographisch, knochszintigraphisch, stomatologisch). Therapeutisch erfolgten unter antibiotischer Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam, Flucloxacillin und Gentamycin die Nephrotomie, Abszeßräumung und Drainage. Mikrobiologisch konnte aus dem Abszeß ein resistenter *E. coli* (Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin, Co-Trimoxazol) nachgewiesen werden, so daß die weitere Behandlung mit Cefotaxim durchgeführt wurde. Die Wundheilung verlief komplikationslos. Eine erneute transiente Fieberphase ohne Infektionshinweise bedurfte keiner weiteren Behandlung. Sonographische Kontrolluntersuchungen zeigten eine Regression des Abszeßbereiches, so daß die Entlassung in ambulante Kontrolle erfolgen konnte.

Diskussion: Urinkulturen sind bei Nierenabszessen oft steril. Dagegen konnte durch die bildgebende Diagnostik ein im Kindesalter seltener medullärer Nierenabszeß schnell erkannt werden. Unter kontrollierter antibiotischer Behandlung und chirurgischer Drainage kam es dann zur Heilung.

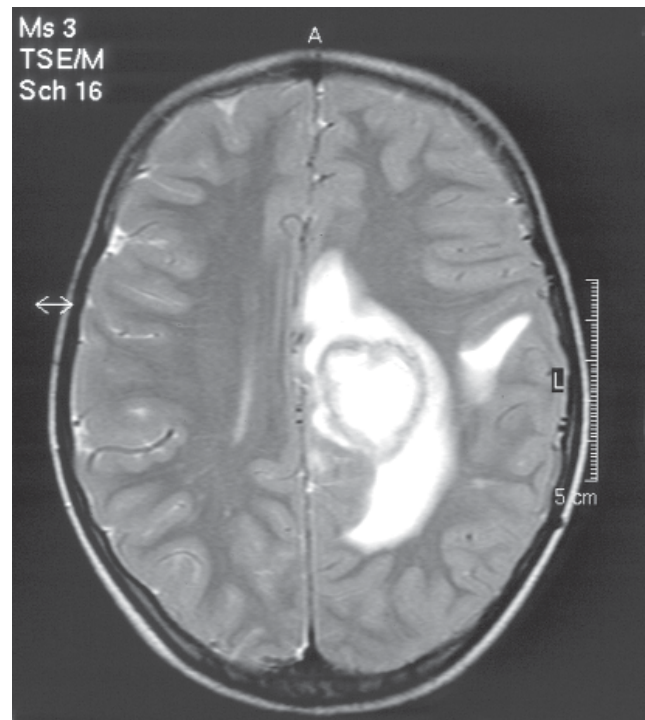
Schlußfolgerungen: Bei unklaren Infektionen sollte im Kindesalter eine Ultraschalluntersuchung des Bauch- und Retroperitonealraumes auch bei normalem Harnbefund erfolgen.

P10

Hirnsabszeß bei einem Patienten mit Trisomie 21 und komplettem AV-Kanal (Kasuistik)

R.-D. Stenger, S. Armbrust, H. Wiersbitzky, H.W.S. Schroeder, C. Fusch, J.-P. Haas (Greifswald, D)

Hintergrund: Offene SHT, Meningitiden, purulente Sinusitiden und Mittelohrerkrankungen, Mukoviszidose sowie zyanotische Herzfehler mit Rechts-Links-Shunt sind bekannte Ursachen von Hirnsabszessen. Daher ist bei Patienten mit Trisomie 21, ange-



borenem Vitium und entsprechender Neurologie immer differentialdiagnostisch an ein solches Ereignis zu denken.

Kasuistik: Ein 10jähriger Patient mit Trisomie 21, komplettem AV-Kanal und milder pulmonaler Hypertonie erkrankte akut mit Kopfschmerz, Fieber, Erbrechen, Halbseitenparese li. und Dysarthrie. Das cMRT zeigte einen Hirnsabszeß li. zentral parasagittal mit Hirnödem ohne Anhalt für Sinusitis oder otogene Infektionen (Abb.). Laborwerte (CrP 45,1 mg/l, BSG 14/34 mm u. a.), diverse Abstrichergebnisse und Blutkulturen brachten keinen weiteren Klärung. Auch echokardiographisch, knochszintigraphisch und stomatologisch gab es keine Hinweise für die Ätiologie.

Bei der neuronavigatorisch gestützten Abszeßpunktion entleerten sich 35 ml Eiter, in dem Staphylokokkus aureus, Peptostreptokokken und vergrünende Streptokokken angezüchtet wurden. Nach initialer Therapie mit Claforan und Metronidazol erfolgte die Behandlung nach Antibiotogramm mit Vancomycin und Flucloxacillin. Weitere cMRTs zeigten neben dem regredienten Abszeß neue Entzündungen im li. Seitenventrikelhinterhorn. Nach Besserung unter Clindamycin, Fosfomycin und Metronidazol waren erst Kombinationen von Cefotaxim, Flucloxacillin, Clindamycin, Penicillin G und erneut Vancomycin effektiv. Ein Jahr nach Entlassung zeigten sich keine Hinweise für ein Rezidiv.

Diskussion: Die paradoxe infektiöse Embolie bei bekanntem Links-Rechts-Shunt ist eine mögliche Hirnsabszeßursache. Endocarditische sowie andere primäre Infektionsherde konnten allerdings nicht gefunden werden. Unter Abszeßdrainage und kontrollierter Antibiotikabehandlung wurde das Krankheitsbild schließlich beherrscht.

Schlußfolgerungen: Bei Hirnsabszessen kann neben der Anamnese, Bildgebung und Ätiologiediagnostik die frühzeitige neuronavigatorisch gestützte Punktion zur Therapieoptimierung erforderlich werden.

P11

Problematik der korrekten Uringewinnung bei Säuglingen und Kleinkindern mit kutaner Ureterostomie

C. Bausen, E. Abel, J. Abel, H. Wiersbitzky, R. Mentel, O.-A. Festge, S. K. W. Wiersbitzky (Greifswald, D)

Hintergrund/Fragestellung: Nieren von Kindern mit Harnabflußbehinderungen sind gefährdet durch Infektionen und erhöhten Druck im harnableitenden System.

Die temporäre Harnableitung durch eine endständige kutane Ureterostomie ist eine therapeutische Möglichkeit, die eine Druckentlastung bringen kann. Der verbesserte Harnfluß ist eine der Voraussetzungen zur Beherrschung der Infektion. Andererseits ist eine kutane Ureterostomie eine „unnatürliche“ Situation und kann Infektionen in diesem Harntrakt-System begünstigen.

Material/Methode: Ausreichende Nierenfunktion, Flüssigkeitszufuhr, wirksame Medikamente und gute Pflegebedingungen sind weiter notwendig.

In der Folge muß die ambulante Therapieführung jederzeit Infektionen sowohl im „abgehängten“ Nieren-Ureter-Teil (Ureterostoma) als auch im anatomisch natürlichen Nieren-Blasen-Teil des Harnwegs-Systems erkennen können.

Ergebnisse: Regelmäßige sichere Untersuchungen des Urins sind vorzunehmen:

Stufe 1: (vierwöchentlich) Urine der beiden getrennten Systemteile regelmäßig auf Leukozyten, Eiweiß, Bakterien

Stufe 2: (wenn Stufe 1 pathologisch oder unklar) Urine aus beiden getrennten Systemteilen auf Erreger (Katheterurine aus Ureteren und Blase; Blasenpunktionsurine)

Diskussion/Schlußfolgerung: Anhand des Verlaufes bei eigenen Patienten werden die Möglichkeiten und Probleme bei der Uringewinnung erörtert.

P12

Vergleich der Seroprävalenz von Antikörpern gegen das humane Herpesvirus Typ-7 und -6 (HHV-7/-6) in Norddeutschland

A. Berlin, R. Bruns, S. K. W. Wiersbitzky (Greifswald, D)

Hintergrund: Seit der Entdeckung des siebenten humanen Herpesvirus durch Frenkel et al. 1990 liegen insgesamt nur wenige epidemiologische Daten zur Seroprävalenz von HHV-7 im Vergleich zu HHV-6 vor. Es gilt als wahrscheinlich, daß die Durchseuchung mit HHV-7 in den ersten Lebensjahren erfolgt. Die vorliegende Studie liefert hier weitere Klärung in bezug auf die Bevölkerung im Nordosten Deutschlands (Vorpommern).

Patienten und Methoden: Es wurde Serum von 278 Patienten (Alter 0 bis 20 Jahre) der Region Vorpommern auf die Anwesenheit von spezifischen Antikörpern der Klasse Ig-G gegen HHV-6B und HHV-7 untersucht. Bei unseren Patienten war aufgrund verschiedener akuter Erkrankungen eine ärztliche Untersuchung mit diagnostischer Blutentnahme indiziert. Für die Messung wurden folgende Testverfahren eingesetzt: Kreuzabsorptions-ELISA, Immunoblot und indirekter Immunfluoreszenz-Test.

Ergebnisse: Im Vergleich zur natürlichen Durchseuchung der Bevölkerung Nordostdeutschlands mit HHV-6 B zeigt die Durchseuchung mit HHV-7 einen ähnlichen Verlauf, jedoch tritt hier

eine Infektion im Durchschnitt etwa 1 - 2 Jahre später ein. Nach der Geburt haben ca. 75 % der Kinder wahrscheinlich diaplazentar übertragene spezifische (mütterliche) Antikörper gegen HHV-7. Die Seroprävalenz erreicht mit 10 % im Alter von 9 - 11 Lebensmonaten ihren Tiefpunkt und steigt erst ab dem 2. Lebensjahr wieder und dann kontinuierlich an. Hingegen haben über 80 % der Kinder und Jugendlichen über 11 Jahre eine nachweisbare Immunität gegen HHV-7, für HHV-6 ist der Durchseuchungsgrad deutlich höher. Geschlechtsspezifische Antikörperhäufungsdifferenzen wurden nicht gefunden.

Schlußfolgerungen: HHV-7 ist neben HHV-6 der Erreger des Exanthema subitum (Dreitagefieber, Roseola infantum). Die Diagnose erfolgt bei typischer Symptomatik klinisch. Daher ist nur in wenigen Fällen eine serologische oder virologische Diagnostik angezeigt. Aufgrund der inkompletten Durchseuchung von älteren Schulkindern, Teenagern (und Erwachsenen) muß bei Auftreten eines Mononukleose-ähnlichen Krankheitsbildes auch differentialdiagnostisch an eine mögliche Infektion mit HHV-7 (und seltener mit HHV-6) gedacht werden. Außerdem muss bei HHV-7 (wie bei allen Herpesviren) nach erfolgter Primoinfektion mit lebenslanger Viruspersistenz und somit auch mit dem Auftreten von Reaktivierungen gerechnet werden.

P13

Stellenwert der PCR bei der Diagnostik einer Borrelien-Infektion

R. Bruns, C. E. Müller, B. Panzig, S. M. Schmidt, J. Abel, R.-D. Stenger, S. Weigel, S. K. W. Wiersbitzky (Greifswald, D)

Hintergrund: Die klinische Diagnose der Lyme-Disease (Borreliose) serologisch zu sichern, erweist sich in praxi teilweise als schwierig. Ziel dieser Arbeit war es, zu prüfen, ob mittels einer Borrelien-PCR aus verschiedenen biologischen Prüfmaterialien die klinische Diagnose auch bei negativer Borrelien-Serologie gestützt werden kann.

Material und Methode: Von 12 Patienten wurden mittels PCR Liquor, Urin bzw. Gelenkpunktat untersucht und Borrelien-DNA (Flagellin- bzw. OSPA-Gen) nachgewiesen. Diese Ergebnisse wurden mit den serologischen Untersuchungen, ELISA (Dade-Behring) bzw. Immunoblot (Viramed) und mit den klinischen Befunden und Krankheitsbildern verglichen.

Ergebnisse: Es wurde nur teilweise eine Korrelation zwischen positivem Borrelien-Nachweis mittels PCR und serologischen Ergebnissen gefunden. Bei Patienten, bei denen Borrelien-DNA detektiert wurde, fanden wir sowohl negative bzw. niedrige als auch beweisende Titer von Borrelien-Antikörpern. Wir fanden fünfmal Borrelien-DNA im Liquor, fünfmal gelang der Nachweis im Urin und nur zweimal im Gelenkpunktat. Bei fünf Patienten konnte die Diagnose „Neuroborreliose“ bestätigt werden, bei drei Patienten war die Lyme-Disease durch das Krankheitsbild einer Gonarthrits gekennzeichnet, eine Patientin war zeitgleich an Neuroborreliose und Gonarthrits erkrankt und bei einem Patienten trat ein Lymphozytom am Thorax auf. Der ätiologische Zusammenhang zwischen einer bakteriellen ZNS-Infektion (ohne zusätzlichen Erregernachweis) nach Verkehrsunfall mit multiplen Schädelfrakturen und der positiven Borrelien-PCR im Urin ist eher fraglich. Bis auf diesen einen Fall konnte die PCR die klinische Diagnose stützen.

Schlußfolgerung: Eine effiziente Diagnostik der Lyme-Borreliose sollte auf einer Kombination von verschiedenen Nachweismeth-

oden (Antigennachweis: PCR; Antikörpernachweis: ELISA, Immunoblot) und klinischer Arbeits-Diagnose bestehen.

P14

NAGAYAMA-Papeln als Schleimhautsymptom bei einer HHV-6- und/oder HHV-7-Infektion

R. Bruns, C. E. Müller, R. Mentel, M. Wegner, S. K. W. Wiersbitzky (Greifswald, D)

Hintergrund: Für das Exanthema subitum (Dreitagefieber) wurden bereits zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts von ZAHORSKY die typischen klinischen Symptome beschrieben. NAGAYAMA und andere beschrieben 1934 die nach ihm benannten Schleimhautveränderungen. 1986 wurde der Erreger, das HHV-6, durch GALLO et al. isoliert. Das HHV-7 wurde durch FRENKEL erst 1990 isoliert. Anders als für die HHV-6-Infektion sind bis heute wenige klinische Bilder der HHV-7-Infektion beschrieben. Wir haben über Jahre die verschiedenen klinischen Symptome bei HHV-6- und HHV-7-Infektionen analysiert.

Patienten und Methoden: Wir haben 551 Patienten im Alter von 1,5 Monaten bis 22 Jahren auf das Vorliegen einer HHV-7-Infektion in den Jahren 1996 – 2002 untersucht. Es erfolgte die spezifische Antikörperbestimmung mittels Immunfluoreszenztest, zur Bestimmung der HHV-7-DNA wurde die PCR verwendet. Weiterhin wurden die Unterlagen von Patienten mit einer serologisch/virologisch gesicherten HHV-6- bzw. HHV-7-Infektion retrospektiv ausgewertet.

Ergebnisse: Bei 22 Patienten konnte eine HHV-7-Infektion gesichert werden. Im frühen Kindesalter wurde überwiegend das klinische Bild eines Exanthema subitum-like-Syndroms mit zusätzlichen weiteren Organmanifestationen gesehen, im späteren Kindes- und Jugendalter trat eher ein Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild auf. Es wiesen elf Patienten mit einer HHV-7-Infektion Schleimhautbefunde im Sinne der NAGAYAMA-Papeln auf. Bei sechs von neun Patienten mit einer serologisch gesicherten akuten HHV-6-Infektion fanden sich NAGAYAMA-Papeln.

Diskussion: NAGAYAMA hat 1934 beschrieben, daß zur klinischen Diagnostik des Exanthema subitum in der Frühphase (erster oder zweiter Fiebertag) typische Effloreszenzen auf der Pharyngealschleimhaut sichtbar werden. Er nannte sie „NAGAYAMA's maculae“. Morphologisch handelt es sich nach der Erstbeschreibung um zwei – acht oder mehr, einzeln stehende mohnkorn-hirsekorngroße, rundliche Papeln im Bereich des weichen Gaumens, am Ursprung der Uvula und im Bereich der Fossa supratonsillaris. Diese Frühsymptome noch vor Auftreten von Exanthem und typischem Blutbild könnten sowohl bei einer HHV-6- als auch bei einer HHV-7-Infektion hilfreich bei der klinischen Diagnostik sein. Sie sind jedoch wenig bekannt und deshalb werden diese Schleimhautveränderungen häufig als „Herpangina“ diagnostiziert und damit den Enterovirus-Infektionen zugeordnet.

P15

Serotypen-Verteilung bei systemischen Pneumokokken-Erkrankungen – Impfschutz möglich?

P. Lauenstein, S. K. W. Wiersbitzky, B. Panzig, S. M. Schmidt, E.-H. Ballke, R.-D. Stenger, R. R. Reinert, R. Bruns (Greifswald, D)

Problem: Pneumokokken gehören weltweit zu den wichtigsten bakteriellen Infektionserregern. Es treten neben einer Vielzahl von Pneumokokken-induzierten Otitis media- und Pneumonie-Erkrankungen im Kindesalter immer wieder systemische Verläufe mit purulenter Meningitis und/oder Sepsis auf. Die STIKO hat für sog. „Risikokinder/-patienten“ die Pneumokokken-Impfung empfohlen. Es stehen ein 7-valenter Konjugat-Impfstoff für Kinder unterhalb des zweiten Lebensjahres und zwei 23-valente Polysaccharid-Impfstoffe für alle anderen Altersgruppen zur Verfügung.

Methode: Wir haben bei den in den Jahren 2000 bis 2003 in unserer Klinik mit systemischen Pneumokokken-Erkrankungen behandelten Patienten die nachgewiesenen Serotypen und deren Antibiotika-Resistenz analysiert. Weiterhin wurde das Vorliegen von chronischen Erkrankungen oder von sonstigen Risiken (Impfindikation) überprüft.

Ergebnisse: Im Zeitraum von 2000 bis 2003 wurden 14 Patienten mit systemischen Pneumokokken-Infektionen im Alter von acht Wochen bis fünf Jahren behandelt. Bei diesen Patienten waren fünf verschiedene Serotypen (4, 9A, 14, 19F, 23F) nachweisbar. In einigen Fällen war eine Makrolid-Resistenz nachweisbar. Die Patienten wurden vollständig ab 2001 an die ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) gemeldet.

Diskussion: Es stehen gut wirksame, nebenwirkungsarme Pneumokokken-Impfstoffe zur Verfügung. Bei Durchführung dieser Impfung wären wahrscheinlich bis auf die Erkrankung von zwei Patienten (Patient mit der durch Serotyp 9A hervorgerufenen Erkrankung und die Erkrankung des nur acht Wochen alten Säuglings) alle anderen systemisch verlaufenen Pneumokokken-Infektionen vermeidbar gewesen.

Schlußfolgerungen: Wir sollten die Pneumokokken-Impfung bei bestehender Indikation großzügig und rechtzeitig durchführen. Eine generelle Empfehlung der Pneumokokken-Impfung für das Säuglings- und Kleinkindalter durch die STIKO ist auch weiterhin zu diskutieren.

P16

Humanes Metapneumovirus in hospitalisierten Kindern mit Infektion des Respirationstraktes

V. Moya-Suri, R. Bruns, S. K. W. Wiersbitzky, L. Gürtler, R. Mentel (Greifswald, D)

Hintergrund/Fragestellung: Das humane Metapneumovirus (hMPV) wurde 2001 identifiziert und ist Ursache akuter Erkrankungen des Respirationstraktes bei Kleinkindern. Ähnlich dem Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) ist das klinische Bild sehr vielgestaltig. Es variiert von milden Erkrankungen des oberen Respirationstraktes bis zu Bronchiolitis und Bronchopneumonie. Material und Methode: Das Ziel dieser Studie war es, ein diagnostisches Protokoll für eine optimale Bestimmung von hMPV zu entwickeln. Dazu wurden eine n-RT-PCR mit Primern,

abgeleitet aus dem L-Gen, sowie eine Real-time-PCR etabliert. Ergebnisse: In die Analyse wurden 322 Nasopharyngeal-Abstriche (Dezember 2000 bis Juni 2003), die negativ für RSV waren, in die Analyse einbezogen. In 35 (10,5%) der Materialien wurden hMPV-Sequenzen nachgewiesen. Zur Festigung des Ergebnisses wurden ausgewählte Proben sequenziert. Die Homologie lag zwischen 95 und 100%.
Schlußfolgerungen: Das vorgelegte Protokoll ist sensitiv und schnell und trägt dazu bei, die Kenntnis über die klinische Rolle dieses neu entdeckten Pathogens zu verbessern.

P17

Chlamydia pneumoniae-Infektionen der Atemwege führen nicht zur Initiation von Asthma oder Pollinosis bei Kindern

S. M. Schmidt, C. E. Müller, R. Bruns, S. K. W. Wiersbitzky (Greifswald, D)

Hintergrund: Respiratorische Chlamydia pneumoniae-Infektionen wurden bei Erwachsenen während der Erstmanifestation eines Asthma bronchiale nachgewiesen. Antibiotika-Therapie besserte das Asthma zumeist, oder die Symptome schwanden völlig.

Fragestellung: Können einmalige oder persistierende C. pneumoniae-Infektionen der Atemwege ein Asthma bronchiale oder eine Pollinosis initiieren?

Material und Methode: 1.211 Kinder dreier Altersgruppen (drei – vier Jahre alt, Schüler der 1./2./7./8. Klasse) wurden prospektiv untersucht hinsichtlich einer C. pneumoniae-Infektion. Standardisiert entnommener Rachenabstrich; Polymerasekettenreaktion in Verbindung mit einer Enzym-Immunoassay-Detektion (PCR-EIA). Kinder mit Infektionsnachweis (Studiengruppe, SG) wurden solange nachuntersucht, bis der Erreger nicht mehr detektierbar war (Anamnese, Atemkondensat, Lungenfunktion, nasale Mukosa-Eosinophilie, erneuter Rachenabstrich). Kontrollgruppe (KG): Zufällig ausgewählte, nach Alter/Geschlecht angepasste Kinder ohne C. pneumoniae-Nachweis. Abschlußuntersuchung nach 22 Monaten. Die Hausärzte aller Kinder wurden hinsichtlich der Initiation und Prävalenz atopischer Erkrankungen („geblindet“) befragt.

Ergebnisse: 54% der SG-Kinder hatten trotz Infektion keine respiratorischen Symptome. 1. Nachuntersuchung: Obstruktive Ventilationsstörung in der SG seltener (6/48 vs. 18/65, p=0,05); Leukotrien B4-Spiegel im Atemkondensat (Median 36 pg/ml vs. 21, p=0,04) und 8-Isoprostan (16 pg/ml vs. 12, p=0,04) in der SG höher, jedoch ohne Unterschiede bei den Cysteinyl-Leukotrienen. Abschlussuntersuchung: Keine Differenzen bei Entzündungsparametern im Atemkondensat, der Lungenfunktion oder der nasalen Mukosa-Eosinophilie. Asthma-Inzidenz (0/55 vs. 5/58, p=0,03) und Pollinosis (3/55 vs. 10/58, p=0,05) sowie Asthma-Prävalenz (1/55 vs. 9/58, p=0,01) und Pollinosis (6/55 vs. 16/58, p=0,02) in der SG niedriger. Kinder mit persistierender Infektion hatten höhere Pollinosis-Inzidenz verglichen mit denen mit nur einmaligem C. pneumoniae-Nachweis (1/3 vs. 2/52, p=0,03), jedoch ohne Unterschiede zur KG. Atopie-Disposition (Familienanamnese) in beiden Gruppen gleich.

Diskussion: Der Nachweis von C. pneumoniae in den Atemwegen ist trotz hoher Rate eines asymptomatischen C. pneumoniae-Nachweises mit einer neutrophilen Entzündung (LT B4) und oxydativem Stress (8-Isoprostan) assoziiert. Bei den in der Liter-

atur beschriebenen Erwachsenen könnte C. pneumoniae als Trigger, jedoch nicht als Asthma-Initiator wirken.
Schlussfolgerung: Es gibt keine Assoziation zwischen einer C. pneumoniae-Atemwegs-Infektion und der Asthma- oder Pollinosis-Initiation bei Kindern.

P18

Klinische Erscheinungsbilder aktiver HHV-7-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen

M. Wegner, C. E. Müller, R. Mentel, R. Bruns, S. K. W. Wiersbitzky (Greifswald, D)

Hintergrund/Problem: Das weltweit verbreitete HHV-7 erreicht bis ins Jugendalter Durchseuchungsraten um 80%. Ein Teil der Bevölkerung kann sich deshalb noch im Erwachsenenalter infizieren. Der Primoinfektion folgt eine lebenslange latente Infektion (Virus-Persistenz) mit der Möglichkeit einer Reaktivierung. Das HHV-7-Krankheitsspektrum ist bis auf eine Exanthema subitum-ähnliche Erkrankung unbekannt.

Patienten und Methoden: Daten von 22 Kindern und Jugendlichen mit aktiver HHV-7-Infektion (14 Primoinfektion, 6 Reaktivierung, 2 nicht definierbare) wurden hinsichtlich der Symptomatik ausgewertet. Definition der aktiven HHV-7-Infektion: HHV-7-DNA im Serum oder HHV-7-IgM-Ak oder Serokonversion (IgG).

Ergebnisse: Bei der HHV-7-assoziierten Erkrankung wurden am häufigsten Fieber, Lymphknotenschwellungen und akute Entzündungen der oberen Atemwege beobachtet. Ein Exanthem trat bei knapp der Hälfte der Patienten auf. Seltener waren neurologische oder gastrointestinale Symptome. Das Krankheitsbild der Primoinfektion und der Reaktivierung unterschied sich in klinischer Hinsicht nicht; das ist letztlich nur mit serologischen bzw. virologischen Methoden möglich.

Schlußfolgerung: vier Verlaufsformen ließen sich differenzieren, dabei bestand ein Zusammenhang zwischen Alter bei HHV-7-Erkrankung und Krankheitsbild: 1. Exanthema subitum-ähnliche Erkrankung (bei Kleinkindern), 2. Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild (bei älteren Kindern), 3. neurologische Manifestation, 4. katarrhalischer Verlauf. Grenzen zwischen den Verlaufsformen existieren nicht, Kombinationen kommen vor.

P19

Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP) als Infektionsparameter bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischer Grunderkrankung

C. Amann, G. Fleischhack, C. Hasan, A. Simon, U. Bode (Bonn, D)

Geeignete Infektionsparameter bei onkologischen Patienten sind rar. In jüngster Zeit hat sich das Lipopolysaccharid-bindende Protein (LBP) als brauchbarer Parameter in der Diagnostik schwererer Infektionen bei immunkompetenten Patienten erwiesen. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit von LBP bei immunsupprimierten onkologischen Patienten im Kindes- und Jugendalter.

In dieser Studie wurde LBP seriell bei 373 Fieberepisoden bei granulozytopenischen Patienten sowie einmalig bei 29 afebrilen granulozytopenischen Patienten und bei 46 Patienten

mit onkologischer Neu-/Rezidivdiagnose als Kontrollgruppen bestimmt und mit dem CRP verglichen. Die LBP-Bestimmung erfolgte mittels eines Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassays (LBP Immulite[®], DPC Biermann) retrospektiv in Serum- und Plasmaprobe. Die Fieberepisoden wurden nach Art und Ort der Infektion klassifiziert in: Fieber unklarer Genese (FUO), grampositive Bakteriämie, gramnegative Bakteriämie, lokalisierte Infektionen und Infektionen der tiefen Atemwege. Während der Fieberepisoden wurden am Tag 1 ein medianer LBP-Wert von 33,7 µg/ml (Streuung 0,5-200 µg/ml) und ein medianer maximaler LBP-Wert von 45,9 µg/ml (Streuung 7,5 bis 200 µg/ml) bestimmt. Der maximale LBP-Wert trat im Median am Tag 2 (Streuung Tag 1–28) auf. Beim Vergleich des LBP der Fieberepisoden und mit dem LBP der anderen diagnostischen Gruppen (afebrile Patienten: median 19,6 µg/ml, Streubreite 7,3–76,9 µg/ml; Neu-/Rezidivdiagnose: median 23,6 µg/ml, Streubreite 4,7–82,7 µg/ml) zeigte sich sowohl für das LBP am Tag 1 und für das maximale LBP ein signifikanter Unterschied zu beiden Gruppen ($p=0,008$). Beim Vergleich der Fieberepisoden untereinander wurden die höchsten Werte bei gramnegativer Bakteriämie, gefolgt von Infektionen der tiefen Atemwege und grampositiver Bakteriämie, gesehen. Bei den Episoden mit lokalisierter Infektion und FUO traten die niedrigsten Werte auf. Signifikante Unterschiede wurden allerdings erst ab dem 2. Tag der Fieberepisode dokumentiert. LBP zeigte eine mäßige Korrelation mit dem jeweiligen CRP des gleichen Tages (Tag 1: $r=0,475$, Tag 2 $r=0,587$, maximaler Wert $r=0,599$, $p=0,000$ für alle). Die diagnostische Wertigkeit für die korrekte Erkennung gramnegativer Bakteriämien unter allen Fieberepisoden gemessen an der AUC der ROC-Kurve war für den Tag 1 der Fieberepisode 0,533 und für den Tag 2 0,742 und ist am Tag 1 damit etwas schlechter als für das CRP (AUC 0,739) und am Tag 2 dem CRP (0,800) vergleichbar.

LBP ist auch bei immunsupprimierten onkologischen Patienten als Infektionsparameter geeignet. Seine diagnostische Wertigkeit ist am ersten Fiebertag mäßig und steigt aber dann im Verlauf deutlich an.

P20

Immunsupprimierende (langanhaltende) Wirkung von Epstein-Barr-Virus

V. Brandt, T. Atchkassowa (Baden-Baden, D; Simferopol, UKR)

Hintergrund: Das Epstein-Barr-Virus (EBV) gehört zu den Herpesviren. Es besitzt im Gegensatz zu den anderen Herpesviridae onkogene Eigenschaften. Die typische Primärinfektion ist die akute Mononukleose.

Rund 90 % der Erwachsenen in Europa sind mit EBV infiziert. Das Virus persistiert wie alle Herpesviren lebenslang im menschlichen Organismus. Es kommt sehr selten zu Reaktivierungen und Zweiterkrankungen. Gegen verschiedene Teile von EBV bildet der menschliche Organismus Antikörper.

Vor allem bei Mononukleose erlaubt deren Bestimmung eine Festlegung des Krankheitsstadiums: frische Infektion (FI), kürzliche Infektion (KI), abgelaufene Infektion (AI), Reaktivierung. Die EBV-Serologie weist ein hohes Maß an Variabilität auf. Im Hintergrund 101% Steigerung der Morbidität auf der Krim, möchten wir die tiefe Wirkung EBV-Infektion in dem Organismus untersuchen.

Patienten und Methoden: Bei den 39 Kinder mit EBV (15 Mädchen, 24 Jungen, Alter von 5-10 Jahren) und 20 Kontrollen (gesunde Kinder, Alter von 5-10 Jahren) wurden humorale und zelluläre Immunität untersucht.

Folgende laboratorische Tests dienten zur Beurteilung des humoralen Status: Prüfung der Phagozytose bei den Granulozyten, Immunglobuline, Sekretorisches IgA, Komplement, zirkulierende Immunkomplexe, Akutphase Proteine, Zytokine, Lysozym im Blut; zellulärer Status: Lymphozytensubpopulationen, Lymphozytentransformation, Lymphozytenfunktion, Zelladhäsionsmoleküle. Kranke Kinder wurden viermal untersucht: das erste Mal an dem 3. bis 5. Krankheitstag (FI), das zweite Mal an dem 15. bis 18. Krankheitstag (KI), das dritte Mal an dem 45. bis 50. Tag (AI) und das letzte Mal an dem 65. bis 75. Tag. Diagnose EBV wurde mit Hilfe serologische Tests gesichert.

Ergebnisse: Ein signifikanter Abfall aller Kennziffern von dem humoralen Status an dem 3. bis 5. Tag, dann ein signifikanter Abfall von den meisten zellulären Kennziffern an dem 15. bis 18. Tag. Ein signifikant niedrigeres summäre Immunologische Status an dem 50. Tag und verbleibend niedriges Niveau am dem 65. bis 75. Tag. Der Immunstatus kranker Kinder vor der Krankheit konnte nicht untersucht werden.

Schlußfolgerung: Diese Ergebnisse zeigen, daß EBV-Infektion eine stark ausgeprägte immunsupprimierende Wirkung hat, welche als Dauerdefekt verbleibt. Prävalenz Immunodefizite wurde in der Ukraine noch nicht eindeutig untersucht, aber es war schwer vorstellbar, daß alle 39 Kinder ein solches Defizit hatten. Wir schlagen vor, die Benutzung Immunomodulatoren in die Standard Therapie bei Kinder mit schwerer Form der EBV-Infektion einzubeziehen.

P21

siehe P1

P22

Die gesundheitliche und ökonomische Krankheitslast der Varizellen in Deutschland unter der aktuellen Risikogruppenimpfstrategie

P. Wutzler, S. Wagenpfeil, T. Hammerschmidt, K. Banz, A. Neiß, H. Bisanz (Jena, D; Basel, CH)

Hintergrund: Ohne Impfung erkrankt nahezu jede Person im Verlauf des Lebens an Varizellen. Dies führt zu einer geschätzten Zahl von 739.000 Varizellenfällen pro Jahr in Deutschland. Varizellen können zu schweren Komplikationen und sogar zum Tode führen. Derzeit ist die Impfung gegen Varizellen in Deutschland nur für Risikogruppen sowie 12 bis 15jährigen ohne Varizellenanamnese empfohlen.

Ziel: Das Ziel der Analyse besteht darin, die gesundheitliche und ökonomische Krankheitslast der Varizellen in Deutschland unter der aktuellen Risikogruppenstrategie, insbesondere der Impfung Jugendlicher, abzuschätzen.

Methode: Für die Analyse wurde das validierte Simulationsmodell EVITA (Economic Varicella Vaccination Tool for Analysis) verwendet. Die Datenbasis für das Modell ist ein epidemiologischer Survey von Varizellenfällen in Deutschland ($n=1,334$), in dem Daten zum Krankheitsverlauf (Komplikationen, Krankenhaus-

einweisungen) und ökonomische Daten erhoben wurden (Wagenpfeil et al. accepted), sowie eine deutsche Seroprävalenzstudie (Wutzler et al. 2002). Impfstrategien werden im Modell durch die Auswahl einer Altersgruppe und einer Durchimpfungsrate definiert. Aufbauend auf den in Deutschland abgesetzten Impfdosen wurde eine Impfrate von 10 % in der Altersgruppe der empfänglichen 12 bis 15jährigen für die Analyse verwendet. Die Zahl geimpfter Personen wegen medizinischer Indikation ist bezogen auf die Zahl aller Empfänglichen mit unter 0,1 % zu vernachlässigen. Um Schwankungen in der Inzidenz der Varizellen auszugleichen, wurden die Ergebnisse der Analyse über einen Zeitraum von 30 Jahren gemittelt.

Ergebnisse: Unter der Risikogruppenimpfstrategie kommt es in Deutschland jährlich noch zu ca. 721.400 Varizellenfällen, von denen 38.700 zu Komplikationen führen, die sich auf bakterielle Superinfektionen (45,1 %), Pneumonien/Bronchitits (18,6 %), Otitis media (16,1 %), akute neurologische Störungen (2,6 %) und andere Komplikationen (17,6 %) verteilen. Ca. 5.500 Fälle führen jährlich zu Krankenhauseinweisungen aufgrund von bakteriellen Superinfektionen (6,1 %), Pneumonien (69,1 %), akuten neurologischen Störungen (8,0 %) und anderen Komplikationen (16,8 %). 21 Personen sterben jährlich in Folge der Varizellen.

Varizellen und Impfungen gegen Varizellen führen, gesamtwirtschaftlich betrachtet, zu Kosten von 166,9 Mio € (78,2 % durch Arbeitsausfall, 20,5 % Kosten medizinischer Versorgung, 1,3 % Impfkosten). Davon werden 72,7 Mio € durch Krankenkassen getragen (50,4 % wegen Arbeitsausfalls, insbesondere von Eltern, die ihre erkrankten Kinder betreuen müssen, 46,5 % Kosten medizinischer Versorgung, 3,1 % Impfkosten).

Schlussfolgerungen: Varizellen führen in Deutschland zu einer hohen Krankheitslast, die durch die Impfung Jugendlicher nicht signifikant beeinflusst wird. Varizellen verursachen beträchtliche Kosten. Die immer noch hohe Krankheitslast verdeutlicht die Notwendigkeit der Einführung effektiverer Impfstrategien wie der generellen Impfung aller Kleinkinder.

P23

Epidemiologische und ökonomische Auswirkungen einer generellen Impfung aller Kleinkinder im zweiten Lebensjahr gegen Varizellen

P. Wutzler, S. Wagenpfeil, T. Hammerschmidt, K. Banz, A. Neiß, H. Bisanz (Jena, München, D; Basel, CH)

Hintergrund: Derzeit ist die Impfung gegen Varizellen in Deutschland nur für Risikogruppen empfohlen. Lediglich die Sächsische Impfkommision (SIKO) empfiehlt alle Kleinkinder gegen Varizellen zu impfen. Die Ständige Impfkommision (STIKO) bereitet die Empfehlung einer generellen Impfung aller Kleinkinder im zweiten Lebensjahr vor, die Mitte 2004 in Kraft treten soll.

Ziel: Das Ziel dieser Untersuchung ist, die möglichen epidemiologischen und ökonomischen Auswirkungen dieser Impfempfehlung in den kommenden 30 Jahren im Vergleich zur Risikogruppenimpfstrategie zu analysieren.

Methode: Die Analyse wurde mit dem validierten Simulationsmodell EVITA (Economic Varicella Vaccination Tool for Analysis) durchgeführt. Das EVITA-Modell erlaubt die Zahl der Varizellenfälle einschließlich Komplikationen, Krankenhauseinweisungen

und Todesfällen in der deutschen Bevölkerung unter verschiedenen Impfstrategien abzubilden. Effekte der Herdimmunität werden berücksichtigt. Impfstrategien werden durch Auswahl von Altersgruppen und zugehörigen Impfzeiten definiert. Für die Risikogruppenstrategie wurde eine Impfrate von 10 % bei empfänglichen 12- bis 15jährigen unterstellt. Annahmen zur Impfrate bei Impfung aller Kleinkinder wurden auf Basis der Entwicklung der Impfzeiten in den US-Bundesstaaten ohne Immunitätsnachweispflicht für den Besuch von Kindergärten getroffen. Im Basisszenario wurde ein Anstieg der Impfrate von 11 % auf 85 % in acht Jahren unterstellt, die danach konstant bleibt. Weitere Szenarien wurden auf Basis der langsamsten und der schnellsten Entwicklung in den USA definiert. Es wurde das Preisniveau von 2002 verwendet. Der Zeitraum der Analyse beträgt 30 Jahre. Zukünftige Kosten wurden mit einer Rate von 5 % diskontiert.

Ergebnisse: Unter der Risikogruppenimpfstrategie kommt es in Deutschland jährlich zu ca. 721.400 Varizellenfällen, 38.700 Komplikationen, 5.500 Krankenhauseinweisungen und 21 Todesfällen. Die durchschnittlichen, diskontierten Kosten p.a. betragen 86,5 Mio. € aus volkswirtschaftlicher Perspektive, davon entfallen ca. 43 % auf die Krankenkassen.

Die generelle Impfung aller Kleinkinder reduziert die jährliche Zahl an Varizellenfällen, Komplikationen, Krankenhauseinweisungen und Todesfällen um ca. 77 % (Basisszenario) 75 % (langsamster Anstieg) bzw. 80 % (schnellster Anstieg). Die volkswirtschaftlichen Kosten werden um 44 % (Basisszenario), reduziert. Das Verhältnis der Einsparungen (Versorgungs- und Arbeitsausfallskosten) und der Impfkosten – das Benefit-Cost-Ratio (BCR) – beträgt 3,58, d. h. jeder in die Impfung investierte € wird ca. 3,5-mal durch Einsparungen zurückgezahlt. Auch aus der Perspektive der Krankenkassen kommt es zu Nettoeinsparungen mit einem BCR von 1,58.

Schlussfolgerung: Die generelle Impfung aller Kleinkinder gegen Varizellen in Deutschland reduziert effektiv die auch unter der Risikogruppenimpfstrategie noch beträchtliche Krankheitslast durch diese Erkrankung und führt zudem zu signifikanten Nettoeinsparungen.

P24

Komplikationen und seltene Erreger der Lymphadenitis colli durch MOTT

K. Reitz, O. Nolte, L. Wille, F.-M. Müller (Heidelberg, D)

Einleitung: Atypische Mykobakterien (MOTT) sind häufige Erreger einer subakut oder chronisch verlaufenden Lymphadenitis colli im Kindesalter. Die Erregerisolierung und -differenzierung ist oftmals schwierig, und Komplikationen wie Fistelungen und Rezidive sind nicht selten. Wir berichten über fünf Kinder mit Lymphadenitis colli durch MOTT.

Kasuistiken: In zwei Fällen konnte *M. avium* kulturell nachgewiesen werden: Bei der ersten Patientin war bereits nach zwei Operationen in einer auswärtigen Klinik kulturell *M. avium* nachgewiesen worden, eine tuberkulostatische Therapie war jedoch nicht durchgeführt worden. Im Verlauf kam es zur Entwicklung eines Parapharyngealabszesses und einer chronischen, perforierten Otitis media mit Nachweis von *M. avium* aus dem Gehörgang. Bei der zweiten Patientin kam es aufgrund einer unvollständigen Exzision des ersten befallenen Lymphknotens zu einem Rezidiv mit Fistelbildung. Im dritten Fall lag

bei einer Patientin eine Lymphadenitis colli durch *M. malmoense* vor. Nach subtotaler Lymphknotenresektion kam es unter einer 18monatigen, dreifachen tuberkulostatischen Therapie zu einer vollständigen Ausheilung. Zwei weitere Fälle sind gekennzeichnet durch den Nachweis seltener Erreger der Lymphadenitis colli im Kindesalter: bei einer der Patientinnen ließen sich im exstirpierten LK mikroskopisch, kulturell und mittels PCR zunächst keine typischen oder atypischen Mykobakterien nachweisen, mittels PCR und nachfolgender Sequenzierung der 16s rDNA gelang der Nachweis des langsam wachsenden und seltenen *M. interjectum*, der sich später auch kulturell bestätigen ließ. Bei der anderen Patientin konnte in der Kultur das seltene und häufig Rifampicin- und Isoniazid-resistente *M. celatum* nachgewiesen werden. Es wurde eine kombinierte Therapie mit Clarithromycin, Rifabutin und Protionamid begonnen.

Schlußfolgerung: die Diagnosestellung einer atypischen Mykobakteriose als Erreger einer Lymphadenitis colli kann schwierig sein. Komplikationen sind insbesondere bei subtotaler Entfernung häufig. Molekularbiologische Methoden wie PCR, Sequenzierung der 16s rDNA (partiell), ggf. gepaart mit einer Analyse des hsp65 RFLP, erleichtern den Nachweis und sind für die korrekte mikrobiologische Diagnostik unerlässlich. Die Therapie unterscheidet sich grundlegend von derjenigen der klassischen Tuberkulose und wird durch multiple primäre und sekundäre Resistenzen sowie durch das sehr langsame Wachstum der atypischen Mykobakterien erschwert. Kontrollierte Studien und Therapieschemata existieren bislang nicht, und die eingesetzten Tuberkulostatika zeigen Nebenwirkungen. Ziel ist eine totale primäre Lymphknotenexzision, welche für die weitere Therapie und Prognose entscheidend ist.

P25

Letale Sepsis durch *Streptococcus intermedius* bei einem Frühgeborenen der 35. SSW – ein Fallbericht

H. Löffler, M. Kunze, R. Hentschel, R. Berner (Freiburg, D)

Fallbericht: Die Mutter ist eine 31jährige, 2.-Gravida, 2.-Para ohne wesentliche Vorerkrankungen. Der Schwangerschaftsverlauf war kompliziert durch eine Cervixinsuffizienz ab der 21. SSW sowie einen Plazentatumor mit Polyhydramnion in der 26. SSW. In der 35 + 0/7 Schwangerschaftswoche kam die Mutter mit akuten Bauchschmerzen zur Aufnahme, eine Dauerbradykardie im CTG ergab die Indikation zur Notsectio. Klinisch und laborchemisch ergaben sich bei der Mutter keine Hinweise auf eine Infektion, ein vorzeitiger Blasensprung lag nicht vor. Das Kind wurde aus fötide riechendem, jaucheartigem Fruchtwasser per Sectio entbunden und bei fehlender Spontanatmung und Bradykardie unmittelbar postnatal intubiert. Es wurde sofort eine antibiotische Therapie und bei fortbestehender Bradykardie eine Therapie mit Suprarenin begonnen. Dennoch persistierte über die nächsten Stunden eine schwere arterielle Hypotonie, der auch durch maximale Katecholamin- und Volumentherapie nicht gegengesteuert werden konnte, so daß das Kind im Alter von dreidreiviertel Stunden in der Kreislaufinsuffizienz bei therapierefraktärem SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) verstarb. Im Nabelschnurblut zeigte sich bei noch negativem CRP eine exzessive Erhöhung von Interleukin 6 (>100,000 pg/ml). In der Blutkultur und den Oberflächenab-

strichen des Kindes sowie dem Plazentaabstrich wurde jeweils identisch *Streptococcus intermedius* nachgewiesen. Der Obduktionsbefund ergab außer einer fetalen Pneumonie keine spezifischen Befunde. Die Plazentahistologie zeigte eine beginnende Chorioamnionitis. Die Gesamtkonzentration von IgG im Serum des Kindes war mit 206 mg/dl deutlich reduziert; die Mutter wird derzeit auf einen möglicherweise zugrundeliegenden Immunglobulin-Subklassen-Defekt untersucht, ansonsten ergeben sich keine Hinweise auf einen Immundefekt. Abszesse oder ein kariöser Zahnstatus fanden sich ebenfalls nicht.

Diskussion und Schlußfolgerung: *Streptococcus intermedius*, ein Vertreter der *S. anginosus*-Gruppe, gehört zu den sog. vergrünenden oder Abszeß-Streptokokken, denen insgesamt eine niedrige Pathogenität unterstellt wird. Sein natürliches Habitat sind vorwiegend die Mundhöhle und der HNO-Bereich, weniger die Urogenitalregion. Der Keim kann in seltenen Fällen – insbesondere bei Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus – zu Abszessen führen, die gelegentlich auch hämatogen streuen. In der Literatur findet sich kein klinischer Fallbericht einer intrauterinen Infektion mit septischem Verlauf beim Neugeborenen durch *S. intermedius*. Im vorliegenden Fall ist davon auszugehen, daß die schwerste intrauterine Infektion des Feten durch Aszension des Keims aus den mütterlichen Geburtswegen zustande gekommen ist – möglicherweise durch die intakten Fruchthäute hindurch. Der Fall zeigt, daß auch extrem ungewöhnliche und mutmaßlich wenig pathogene Keime zu foudroyanten fetalen Sepsissyndromen mit tödlichem Ausgang führen können, trotz maximaler Therapie.

P26

Sepsis durch Echovirus Typ 5 bei einem fünf Tage alten Neugeborenen

S. Vygen, N. Lorenz, L. Müller, M. Kabus (Dresden, Chemnitz, D)

Einleitung: Bei dringendem Verdacht auf eine neonatale Sepsis wird routinemäßig nach bakteriellen Erregern gesucht und eine antibiotische Kombinationstherapie eingeleitet.

Fallbericht: Fünf Tage altes, männliches reifes Neugeborenes, ambulante entbunden, unauffällige Schwangerschaft; seit ca. sechs Stunden hohes Fieber, Dys- und Tachypnoe, Nahrungsverweigerung; zwei Geschwisterkinder mit fieberhaftem Infekt. Status: schwer krank, Temp. 39,7°C, Mikrozirkulation reduziert, livides Mund-Nasen-Dreieck, normale SpO₂, Tachypnoe, Einziehungen, HF 205/min, kein Exanthem, kein Meningismus. Paraklinik initial: gr. BB, CRP, IL6, BGA, ASAT, ALAT, Gerinnung, Stoffwechselscreening normal; Verlauf: Aufnahme auf neonatologische Intensivstation; Ampicillin, Amikacin, Cefotaxim und Aciclovir i.v.; bei anhaltender Sinustachykardie bis 230/min Metoprolol; symptomatische Therapie senkt Fieber nicht (39,8°C); ca. 17 Stunden später stamm- und armbetontes fleckiges Exanthem; Hyperexzitabilität; Liquor: Normalbefund; Paraklinik im Verlauf: Neutropenie, Linksverschiebung (IT-Quotient 0,26), IL6-S 155 ng/l, PTT 70 sec., D-Dimere 15mg/l, kein signifikanter CRP-Anstieg; EEG, Schädelsonogramm, Röntgen normal. Verlauf: dünne, schleimige Stühle nach 24 Stunden; am dritten Tag Entfieberung, rückläufiges Exanthem; Stabilisierung nach weiteren drei Tagen; Absetzen der antibiotischen und antiviralen Therapie nach Erhalt der mikrobiologischen Befunde: Nachweis von Enteroviren mittels PCR im Serum, Rachenabstrich und Stuhl des Patienten und im Stuhl eines Geschwisterkindes

und der Mutter; Bestimmung des Typs ECHO 5 durch Sequenzanalyse von Stuhl und Rachenabstrich des Neugeborenen und Stuhl der Mutter; kein Hinweis für eine Infektion mit anderen pathogenen Viren; Blutkultur und Liquor steril; Echovirus-Serologie Typ 3, 11, 13, 25, 30 negativ. Follow-up nach einem Monat: Restitutio ad integrum, kein Nachweis einer myokardialen Dysfunktion.

Diskussion: Neugeborene gelten in den ersten zwei Lebenswochen als besonders anfällig für Echovirusinfektionen. Es besteht dabei immer das Risiko eines schweren septischen disseminierten Verlaufes. Am häufigsten werden neonatale Infektionen mit Echovirus Typ 30, 11, 9, 6 und 4 beobachtet. Infektionen von Neugeborenen mit Typ 5 sind in der Literatur nur selten beschrieben.

Schlußfolgerung: Bei einer neonatalen Sepsis muß stets auch an ein virales Geschehen gedacht werden, vor allem wenn therapiereistentes Fieber und ein Exanthem auftreten. Neben der bakteriologischen Diagnostik und dem Ausschluß einer Herpesinfektion, sollte eine Virusdiagnostik mittels PCR eingeleitet werden, da diese die höchste Sensitivität aufweist.

P27

Antimykotische Kombinationstherapie am Beispiel von drei Kindern mit hämatologischen Grunderkrankungen und nachgewiesenen, invasiven Pilzinfektionen

A. Beilken, M. Schrappe, K. Welte, A. Sander, K. Rehe, P. Kirschner, K.W. Sykora, H. Schmid (Hannover, D)

Hintergrund: Invasive Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten sind mit einer Sterblichkeit von bis zu 90% belastet. Neue Antimykotika sowie die unterschiedlichen Angriffspunkte der Antimykotika machen eine antimykotische Kombinationstherapie theoretisch attraktiv, wobei klinische Daten rar sind. Am Beispiel von drei Kasuistiken soll die antimykotische Kombinationstherapie diskutiert werden

Patienten: 3 Kinder mit hämatologisch-onkologischen Grunderkrankungen (Patient 1: myelodysplastisches Syndrom (MDS); Patientin 2: akute lymphoblastische Leukämie (ALL); Patient 3: Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL-Rez.) im Alter von vier, fünf und 16 Jahren wurden bei uns im Rahmen ihrer onkologischen Erkrankungen chemotherapeutisch behandelt. Patient 1 entwickelte eine Mucor-Infektion (Nachweis von *Absidia corymbifera*) des harten Gaumens, Patientin 2 eine cerebrale Schimmelpilzinfektion (mikroskopisch Nachweis von verzweigenden Hyphen aus Abszeß) und bei Patient 3 wurde eine hepatoiliene *Candida albicans* Infektion (Nachweis von *Candida albicans* über eine Feinnadel-Biopsie der Leber) gesichert. Therapie: Bei den drei Kindern wurden unterschiedliche antimykotische Kombinationen eingesetzt, neben der Kombination von Amphotericin (AmB) und Caspofungin (Cas) wurde auch AmB mit Voriconazol (Vori) kombiniert. Bei cerebraler *Candida*-Infektion kombinierten wir Flucytosin (5-FC) mit Vori. Auch antimykotische triple-Therapien (Patient 1: liposomales AmB (lAmB)/Cas/Vori; Patientin 2: Vori/5-FC/Cas; Patient 3: lAmB/Cas/Fluconazol (Flu)) wurden zeitweise eingesetzt. Alle Patienten erhielten während neutropenischer Episoden zusätzlich Granulozyten-Transfusionen von nicht-verwandten Spendern nach Stimulation mit G-CSF.

Ergebnisse: Die drei Kinder haben ihre Pilzinfektionen überstanden. Patient 3 starb jedoch sechs Monate nach Ende der antimykotischen Kombinationstherapie an einer fulminanten Hepatitis-B-Infektion. Die beiden anderen Kinder sind bei Wohlbefinden in ambulanter Betreuung. Die antimykotischen Kombinationen wurden überwiegend gut toleriert, bei Nephrotoxizität unter AmB wechselten wir auf lAmB. Auch bei längerem Einsatz (> 2 Monate) von Cas oder Vori wurde keine signifikante Leber- oder Nierentoxizität beobachtet. Medikamenten-Wechselwirkungen, zum Beispiel mit Cyclosporin A, waren mittels „drug-monitoring“ unproblematisch. Diskussion: Unsere Kasuistiken illustrieren die Möglichkeiten einer antimykotischen Kombinationstherapie bei schweren Verläufen invasiver Pilzinfektionen. Die Überlegenheit der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie bleibt unbewiesen, aber die hohe Letalität unter Monotherapien (besonders bei neutropenischen Patienten) rechtfertigt nach unserer Überzeugung die Kombinationstherapie bei ausgesuchten Patienten. Wir setzen bei neutropenischen Patienten mit schweren Infektionen zusätzlich GTX ein, wobei die Wirksamkeit dieser Strategie kontrovers diskutiert wird.

P28

Meningoencephalitis durch *Bacillus cereus* nach allogener Stammzelltransplantation

R. Haase, H. Sauer, U. Dagwadordsch, F. Nagel, U. Lieser (Halle, D)

Einleitung: *Bacillus cereus*, ein ubiquitäres, grampositives Stäbchen ist ein häufiger Verursacher des Toxin vermittelten Brechdurchfalls. Invasive bakterielle Infektionen sind selten und betreffen vor allen Neugeborene, Immunsupprimierte, Drogenabhängige und Patienten mit ventrikuloperitonealen Shunts. Im Zusammenhang mit allogenen Stammzelltransplantationen sind bisher nur Einzelfälle publiziert worden.

Fallbericht: Wir berichten über einen 19jährigen Patienten, der beim zweiten Rezidiv eines Morbus Hodgkin allogent transplantiert wurde. Zehn Tage nach Stammzellinfusion entwickelte der Patient eine Meningoencephalitis. Weitere Untersuchungen wiesen *Bacillus cereus* im Liquor nach. Dieser Keim war auch in einer Voruntersuchung im peripheren Abstrich gefunden worden. Die Infektion konnte durch Antibiotika, G-CSF, Entfernen des Broviac-Katheters und flankierende intensivmedizinische Maßnahmen erfolgreich behandelt werden.

Schlußfolgerung: Obwohl der Nachweis von *Bacillus cereus* häufig als Kontamination gedeutet wird, sollten therapeutische Strategien in der Behandlung immunsupprimierter Patienten bei Vorliegen entsprechender Vorbefunde *Bacillus cereus* einschließen.

P29

Immunogenität von Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff versus Polysaccharid-Impfstoff bei 2-5jährigen CI-Trägern

M. Rose, C. Hey, V. Gall, S. Kujumdshiev, R. Schubert, S. Zielen (Frankfurt, D)

Einleitung: Entgegen der Impfpraxis anderer Länder wird in Deutschland jenseits des zweiten Lebensjahres statt des 7-valen-

ten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoffes (PCV-7) die 23-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine (PPV-23) empfohlen. Wegen des besonderen Risikos von Kindern mit Cochlea-Implantat (CI) (vermehrte Fälle bakterieller Meningitis) prüften wir die Immunogenität beider Vakzine in einem Kollektiv 2–5-jähriger CI-Träger.

Methodik: Wir bestimmten bei 38 CI-Trägern (26 Jungen, 12 Mädels) die Pneumokokken-Antikörper (Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) und impften anschließend teils mit PCV-7 (gem. Empfehlung der CDC), teils mit PPV-23 (gem. STIKO-Empfehlung). Als sich in der PCV-7 geimpften Gruppe deutlich bessere Immunantworten abzeichneten, impften wir die restlichen Kinder aus ethischen Gründen alle mit PCV-7.

Ergebnisse: In der PCV-7 geimpften Gruppe (n=26; 19 Jungen, sieben Mädels) zeigten die Serotypen 4, 6B, 18C, 19F und 23F einen signifikant stärkeren Anstieg der geometrischen Mittelwert-Konzentrationen (GMCs) der spezifischen Antikörper, als in der PPV-23 geimpften Gruppe (n=12; 7 Jungen, 5 Mädels).

Zusammenfassung: Die bessere Immunogenität der PCV-7 bei Kindern unter 5 Jahren hat in vielen Ländern zu einer entsprechenden Ausweitung der Zulassung über das zweite Lebensjahr hinaus geführt. Bei entsprechender medizinischer Indikation ist auch in Deutschland in dieser Altersgruppe eine PCV-7 Impfung im Sinne eines individuellen Heilversuches außerhalb der noch bestehenden STIKO-Altersbegrenzung zu erwägen.

P30

siehe V2

P31

Humorale Immunität bei Cochlea-Implantat-Trägern

M. Rose, S. Kujumdshiev, C. Hey, V. Gall, R. Schubert, S. Zielen (Frankfurt, D)

Einleitung: In den letzten Jahren sind vermehrt Fälle bakterieller Meningitis bei Cochlea-Implantat (CI)-Trägern aufgetreten, vor allem durch Pneumokokken und insbesondere bei Kindern. Weltweit kam es zu 91 Meningitis-Fällen bei CI-Trägern, davon 17 mit tödlichem Ausgang. Retrospektive epidemiologische Untersuchungen identifizierten folgende Risikofaktoren: Z.n. bakterieller Meningitis, kraniofaziale Fehlbildungen, CI mit Positionierer. Zur Abschätzung eines Risikos für Meningitiden untersuchten wir die in Frankfurt CI-versorgten Patienten.

Methodik: Wir bestimmten bei 167 CI-versorgten Patienten die Immunglobuline, IgG-Subklassen und Pneumokokken-Antikörper (Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) vor Pneumokokken-Impfung gem. Empfehlung der CDC.

Ergebnisse: 1. IgG-, IgM-, und IgG1-Spiegel waren in der Gruppe mit Hörverlust nach Meningitis (n=17; 13 m, 4 w; Alter 7,9 J.) signifikant niedriger als bei CI-Trägern mit kraniofazialen Malformationen (n=11; 1 m, 10 w; Alter 7,7 J.), unklarer Ertaubung (n=140; 73 m, 67 w; Alter 8 J.) oder einem gesunden Vergleichskollektiv (n=21; 14 m, 7 w; Alter 5 J.). 2. CI-Träger mit Hörverlust nach Meningitis hatten vor Impfung überraschend niedrige Pneumokokken-Antikörper-Spiegel verglichen mit den anderen Gruppen (p < 0,05 für Serotypen 4 u. 9).

Zusammenfassung: CI-Träger mit Z. n. bakterieller Meningitis scheinen allgemein einen schlechteren humoralen Immunstatus zu besitzen. Zusätzlich zu den empfohlenen Schutzimpfungen sollte dieses Hoch-Risiko-Kollektiv immunologisch evaluiert werden.

P32

Die zerebrale MHV-68-Virusinfektion der Maus: Ein neues Tiermodell der humanen zerebralen EBV-Erkrankung

M. Häusler, B. Sellhaus, S. Scheithauer, E. Alberg, M. Engler, K. Ritter, M. Kleines (Aachen, D)

Die EBV-Infektion ist eine wichtige Ursache für entzündliche ZNS-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Dennoch gibt es keine detaillierten Vorstellungen zur Pathophysiologie. Effektive Therapiekonzepte sind nicht verfügbar. Ursächlich hierfür war bisher insbesondere das Fehlen eines geeigneten Tiermodells.

Durch Infektion von BALB/c-Wildtypmäusen mit MHV-68 gelang es ein Tiermodell zu entwickeln, das zur zerebralen Gamma-Herpesvirusinfektion führt und zudem ähnliche zerebrale Entzündungsmuster hervorruft, wie sie bei der humanen EBV-Infektion auftreten: nämlich fokale und diffuse Enzephalitiden, Meningitiden, Hydrozephalien, Cerebellitiden und Temporallappenenzephalitiden.

Damit steht erstmalig ein Tiermodell zur Verfügung, das eine detaillierte Untersuchung zerebraler Gamma-Herpesvirusinfektionen ermöglicht.

P33

Legionella waltersii – Erstbeschreibung einer Infektion

C. König, H. Hebestreit, G. Valenza, M. Abele-Horn, W. Thomas, Ch. P. Speer (Würzburg, D)

Hintergrund: Pneumonien sind ein häufiges Problem in der Pädiatrie. Neben viralen, bakteriellen und parasitären Erregern gelten Legionellen als mögliche, aber unterdiagnostizierte Ursache.

Kasuistik: Ein fünf Jahre altes, bisher nie ernsthaft erkranktes Mädchen wurde mit Fieber, ausgeprägter Abgeschlagenheit, Dyspnoe und unproduktivem Husten stationär aufgenommen. Die Sauerstoffsättigung lag um 90 %, der PCO₂ war normal. Das Blutbild war bis auf eine relative Neutrophilie (70%) unauffällig, die BSG (18 mm/Std.) und das CRP (2,3 mg/dl) waren nur leicht erhöht. Radiologisch zeigten sich bilaterale zentrale Infiltrate. Im Nasen-Rachensekret wurde eine virale Infektion durch Influenza A/B, Parainfluenza 1/2/3, RSV und Adenoviren ausgeschlossen. Es gelang kein Nachweis von Mykoplasmen oder Chlamydien. Der zum Standardnachweis in unserer Klinik durchgeführte Urin-Antigentest erbrachte keinen Nachweis von Legionella pneumophila Serogruppe 1. Eine mit Spezialmedium für Legionellen durchgeführte Kultur war negativ. Durch eine PCR des Nasen-Rachensekrets gelang schließlich doch der DNA-Nachweis von Legionella-DNA. Die Sequenzierung identifizierte Legionella waltersii, eine bisher nicht als humanpathogen bekannte Legionellenspezies.

Unter der initialen Therapie mit Ampicillin fieberte das Mädchen weiterhin hoch und wurde mit steigendem O₂-Bedarf auf die Intensivstation verlegt. Die O₂-Sättigung betrug unter maximaler O₂-Zufuhr 90 %. Unter Erweiterung der antibiotischen Therapie mit Clarithromycin sowie durch einmalige Gabe von Prednison besserte sich die klinische Situation graduierlich. Das Mädchen konnte nach sechs Tagen aus der Klinik entlassen werden. Der orientierende Immunstatus (Immunglobulinkonzentrationen, Impfantikörper, FACS-Analyse der Lymphozyten, HIV1- und HIV2-Serologie) war unauffällig.

Diskussion: Das klinische Bild bei unserer Patientin ist kompatibel mit einer Legionellen-Pneumonie, aber auch mit einer Infektion anderer Genese. Ohne den PCR-Nachweis von Legionellen-DNA hätte die Diagnose nicht gestellt werden können. Die gängigeren Nachweismethoden erfassen nicht alle Legionellen-Erkrankungen. Kulturverfahren haben insgesamt nur eine Sensitivität von 20–80 %, der Urin-Test ist nur sensitiv für *Legionella pneumophila* Serogruppe 1 und wenige weitere Spezies. Es wurde daher diskutiert, daß möglicherweise viele der Infektionen durch Legionellen unentdeckt bleiben. Möglicherweise ist die geringe Sensitivität der üblichen Verfahren auch eine der Ursachen, warum bisher noch keine humane Infektion mit *Legionella waltersii* beschrieben wurde. Obwohl eine Infektion durch Legionellen häufiger bei immunsupprimierten Patienten beobachtet wird, sollte bei Zeichen einer atypischen Pneumonie auch bei immunkompetenten Kindern rechtzeitig an die Möglichkeit einer Legionelleninfektion gedacht werden, weil die Erkrankung unbehandelt lebensbedrohlich sein kann. Zum Nachweis kann eine PCR aus dem Rachenspülwasser hilfreich sein.

P34

Erste klinische Erfahrungen mit dem humanen Metapneumovirus (hMPV): Erfassung und Auswertung mit den Methoden der DSM RSV Päd-Studie

A. Wilkesmann, O. Schildgen, T. Geikowski, T. Glatzel, A. Simon (Bonn, D)

Hintergrund: Das humane Metapneumovirus (hMPV) ist ein erstmals von van den Hoogen et al. (Nature Medicine 2001;7:719) beschriebenes Paramyxovirus, das wie RSV aus der Subfamilie der Pneumoviridae (Genus Metapneumovirus) stammt. hMPV löst besonders bei Säuglingen und Kleinkindern 5–10 % aller in den Wintermonaten auftretenden Infektionen der Atemwege (inklusive Bronchiolitis und Pneumonie) aus, deren klinisches Bild nicht von einer RSV-Infektion unterschieden werden kann.

Methoden: Am Zentrum für Kinderheilkunde wird seit 1997 Rachenspülwasser aller Kinder mit V.a. RSV-Infektion im Rahmen eines prospektiven Surveillance-Projektes (DSM RSV Päd) auf RSV-Antigen (Directigen[®] RSV) und in der Zellkultur untersucht. Mit einer von Viazov et al. (Essen, J Clin Microbiol 2003;41:3043) publizierten RT-PCR-Methode wurde in überschüssigem Material von Patienten nach hMPV-RNA gesucht. Zusätzlich wurden die dabei generierten DNA-Fragmente sequenziert und das native Material in LLC MK2 Zellen inkubiert. Ergebnisse: 14 Patienten (Alter Mittelwert 25 Monate, Median 15 Monate, 2 – 122 Monate) waren hMPV-RNA positiv. Bei neun von 14 (64 %) lag zusätzlich eine RSV-Infektion vor. Sechs von 14

(43 %) waren Frühgeborene, 29 % wogen bei Geburt unter 1500g, davon 3 ELBW (<1000g) und 1 VLBW (1000-1500g). 71 % hatten mindestens einen Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf (bezogen auf RSV). Klinisch waren die nur hMPV-positiven Episoden und die Mischinfektionen nicht zu unterscheiden (AZ red. in 70 %, Husten 60 %, Einziehungen 60 %, Fieber 40 %, Apnoe 29 %, Stridor 29 %). Ein bereits intubiert und beatmet nach Bonn verlegtes Kind erlitt einen komplizierten Fieberkrampf, der in einen therapierefraktären Status epilepticus mit Hirnödem und (bereits bei Übernahme) Hirntod überging. Mindestens zwei der hMPV-Infektionen waren nosokomial erworben. Zwei Kinder waren bei Diagnose bereits beatmet, eines mußte im Verlauf intubiert und beatmet werden (zusätzlich: Pseudomonas-Sepsis), 43 % benötigten zumindest eine Sauerstoffvorlage.

Diskussion: Die Anbindung der hMPV-Diagnostik an etablierte multizentrische Surveillance-Projekte für Respiratory Syncytial Virus (wie der DSM RSV Päd-Studie oder dem <http://www.pid-ari.net/>) kann durch standardisierte Datenerfassung und strukturierte Auswertung zum Erkenntnisgewinn in bezug auf die klinische Bedeutung von hMPV beitragen.

(Die DSM RSV Päd-Studie wird von der Abbott GmbH, Wiesbaden gefördert.)

P35

Onkopäd NKI[®]: Prospektive multizentrische Surveillance nosokomialer Infektionen in der pädiatrischen Onkologie

A. Simon (Bonn, D)

Hintergrund: Pädiatrisch-onkologische Patienten haben aufgrund ihrer Krebserkrankung, der intensiven antineoplastischen Therapie und der hierbei eingesetzten Devices (Port, Broviac) ein erhöhtes Risiko für nosokomiale Infektionen (NI).

Mit modifizierten Methoden der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention und ausgehend von den Ergebnissen einer eigenen Pilotstudie [ICHE 2000; 21 (9) 592] wurde parallel zur bereits in der Praxis erprobten multizentrischen Erfassung ein Softwaremodul für die Surveillance nosokomialer Infektionen in der pädiatrischen Onkologie entwickelt (Onkopäd NKI).

Ergebnisse: Bis zum 01.11.2003 wurden in 99 Monaten prospektiver Surveillance (215 pädiatrisch-onkologische Patienten mit mind. einem Ereignis; medianes Lebensalter neun Jahre; 30.393 onkologische Patiententage, 16.691 Broviac-Tage, 7.825 Port-Tage) 172 NI und 272 nFUO-Episoden erfaßt; Inzidenzdichte (ID) 5,66 und 8,29 pro 1.000 Patiententage.

Bei einer Anwendungsrate (AR) für Broviac- und Portkatheter von 0,54 und 0,26 (kumulative AR 0,80) lag die mittlere ID für die Katheter-assoziierte Bakteriämie bei 1,89 (Broviac) und 1,92 (Port) pro 1.000 Anwendungstage und die mittlere ID aller Katheter-assoziierten, Blutkultur-positiven Sepsisereignisse bei 1,0 (Broviac) und 0,38 (Port). In 79 positiven Blutkulturen fanden sich unter 84 Isolaten 48 (57,1 %) grampositive (30,7 % KNS plus MRSE) und 36 (42,9 %) gramnegative Erreger. Zwei Isolate (2,4 %) waren dokumentationspflichtig nach §23 IfSG.

Diskussion: Die mit dem Onkopäd NKI-Modul prospektiv generierten Daten können von den teilnehmenden Zentren zur internen Qualitätssicherung und IfSG-Dokumentation genutzt werden. Die Kenntnis des abteilungsspezifischen endemischen

Niveaus von NI ist Voraussetzung für die Erkennung und Objektivierung von Ausbrüchen und für die prospektive Evaluation krankenhaushygienischer Interventionen. Kumulative Daten aller beteiligten Zentren können das pädiatrisch-onkologische Behandlungsteam vor Ort bei der Analyse und Bewertung der eigenen Ergebnisse unterstützen. Innerhalb der kooperativen Onkopäd NKI-Studiengruppe, die mit dem Arbeitskreis Neutropenie der GPOH und der DGPI kooperiert, bieten sich Optionen für Infektionspräventionsstudien. Eine englische Version des Moduls wird entwickelt, so daß in Zukunft auch auf europäischer Ebene im Bereich der Erfassung nosokomialer Infektionen bei pädiatrisch onkologischen Patienten kooperiert werden kann.

P36

Schwere Weichteilinfektion als Komplikation bei Varizellen

Y. Seibt, O. Eickmeier, M. Rose, R. Kitz, S. Zielen (Frankfurt a.M., D)

Einleitung: Varizellen gelten als harmlose Kinderkrankheit, können jedoch auch bei vorher gesunden Kindern ernsthafte Komplikationen entwickeln.

Kasuistik: Vierjähriger Junge mit unauffälliger Vorgeschichte, aktuell Varizellen. Am dritten Krankheitstag plötzlich Fieber bis 40 °C, am vierten Tag trat eine Schwellung des Stirn- und Halsbereiches auf, welche sich in den nächsten Stunden auch auf das rechte Auge ausgebreitet hat. Daher Vorstellung in unserer Klinik und stationäre Aufnahme am fünften Tag der Erkrankung. Bei Aufnahme hatte der Patient Fieber von 40°C, eine das rechte Auge komplett verlegende teigige Schwellung der rechten Gesichtshälfte bis in Hals und Nacken. Zusätzlich typische Varizellen-Effloreszenzen ubiquitär. Das CRP betrug 22,1 mg/dl bei einer Leukozytose von 23,9x10³/µl, dabei Thrombopenie als Ausdruck einer Sepsis. Bei Zunahme der Schwellung wurde tags drauf im Bereich des Halses punktiert; hier wie auch in der Blutkultur vom Aufnahmetag Nachweis von β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A. Unter 14 Tagen Cefotaxim-Gabe gemäß Resistogramm kam es zur Rstitutio ad integrum.

Schlußfolgerung: Septisch verlaufene Weichteilinfektionen im Sinne bakterieller Superinfektionen können Varizellen-Erkrankungen auch bei Kindern ohne immunologische Grunderkrankungen komplizieren.

P37

Wie tragen Laboruntersuchungen zur Elimination der Masern bei? Ergebnisse des Masern – Sentinels 1999 – 2003

A. Tischer, S. Santibanez, A. Siedler, H. Hengel (Berlin, D)

Hintergrund und Zielstellung: Das Ziel der WHO, in der Europäischen Region bis 2007 die Masern zu eliminieren, wird auch von Deutschland angestrebt. Dafür sind Impfraten von >95% mit zwei Dosen und eine umfassende Surveillance erforderlich. Um Informationen über die epidemiologische Lage und die zirkulierenden Viren zu erhalten, wurde 1999 ein landesweites Sentinel etabliert.

Material und Methoden: Von den am bundesweiten Sentinel beteiligten Arztpraxen (n >1.200, mehrheitlich Pädiater) wur-

den alle Masernverdachtsfälle mit den Daten zu Klinik, Impfung und Epidemiologie gemeldet sowie Proben für die Laboruntersuchung entnommen. Im Nationalen Referenzzentrum Masern, Mumps, Röteln erfolgte neben dem Antikörpernachweis im Serum auch der Virusnachweis im Rachenabstrich/Urin mit der RT-PCR und anschließende Genotypisierung.

Ergebnisse und Diskussion: Im Zeitraum von 10/99 bis 12/03 wurden insgesamt 3.225 Verdachtsfälle gemeldet, die meisten (n=3128) bis Ende 2002. Die Untersuchungsrate lag bei 36% und die Bestätigungsrate bei 59%. Im Jahr 2003 wurden nur 97 Fälle gemeldet, davon wurden 79% untersucht, aber nur 22% konnten bestätigt werden. Das zeigt die zunehmende Notwendigkeit der Laboruntersuchung bei zurückgehenden Meldedaten. Am häufigsten erkrankten 1- bis 4jährige Kinder. Mehr als 80% aller Fälle waren nicht geimpft, die Diagnose war bei 66% im Labor bestätigt worden. Nur 10% der Fälle betraf Geimpfte, bei denen nur 28% bestätigt wurden. Analysen der Fälle bei Geimpften zeigten, daß es sich bei 30% um primäre Impfersager handelte, bei 17% um Reinfektionen, und 40% hatten die Impfung während der Inkubation mit Wildvirus erhalten, was durch genotypische Differenzierung nachweisbar ist. Beim Vergleich von serologischen und PCR-Ergebnissen vom gleichen Patienten ergab sich zu über 90% Übereinstimmung, 5% waren nur in der PCR positiv und 2% zeigten nur im Serum ein positives Resultat. Das weist darauf hin, daß ein negatives PCR-Ergebnis die Masern nicht in jedem Falle ausschließt.

Die genotypische Charakterisierung der von 490 Patienten isolierten Masernvirus-RNA zeigte das Vorkommen von acht Genotypen: B3, C2, D4, D5, D6, D7, G2 und H1. Nur die Genotypen C2, D6 und D7 zirkulierten endemisch im westlichen Teil Deutschlands. Dabei wurden die in den 90er Jahren vorkommenden Genotypen C2 und D6 binnen eines Jahres durch den neuen Genotyp D7 verdrängt. In Ostdeutschland waren bei den seit Jahren sehr niedrigen Inzidenzen (<1 Fall/100.000 Einw.) vorwiegend Genotypen nachgewiesen worden, die in anderen Ländern häufig sind, z. B. B3 in der Sub-Saharazone und H1 in China.

Schlußfolgerungen: Die Daten belegen, daß die Laboruntersuchungen unverzichtbar sind für die Einschätzung des Standes der Masernelimination. Dabei sind mit den molekularen Methoden Infektketten und Importfälle feststellbar. Es sollten generell die Masernfälle bei Geimpften und alle sporadischen Fälle, insbesondere bei niedrigen Inzidenzen, im Labor untersucht werden.

P38

Abdominelle Aktinomykose bei einem sechsjährigen Mädchen

N. Nellen-Hellmuth, M. Doerck, A. Marx, M. Abele-Horn, H. Kreth (Würzburg, D)

Aktinomykosen kommen im Kindesalter äußerst selten vor. Man unterscheidet zervikofaziale, thorakale und abdominelle Formen.

Fallbericht: Ein immunkompetentes sechs Jahre altes Mädchen wurde wegen Bauchschmerzen und gelegentlicher Dysurie mit Verdacht auf Harnwegsinfektion vorgestellt. Im druckschmerzhaften rechten Unterbauch war eine längliche Resistenz tastbar. Sonographisch zeigte sich eine gut abgrenzbare, inhomogene Raumforderung im rechten Unter- bis Mittelbauch ventromedi-

al der Iliakalgefäße. Aufgrund erhöhter Infektionsparameter wurde bei Verdacht auf eine entzündliche Raumforderung eine Laparotomie durchgeführt. Intraoperativ zeigte sich ein Tumor, der mit dem Netz des Querkolons verwachsen war, bis zum Blasendach reichte und fest mit der Blase verbacken war. Die Appendix war unauffällig. Das abgelöste Gewebe zeigte eine zentrale Einschmelzung mit derbem Randbereich. Histologisch stellte sich ein hochgradig vernarbtes Weichteilresektat mit älterer, zentral abszedierter, zum Teil fistelartiger Entzündung dar. In dem befallenen Gewebe fanden sich charakteristische Actinomyces-Drusen. Mikrobiologisch konnten Actinomyces meyeri nachgewiesen werden und Fusobakterien als synergistische Begleitflora. Das Kind wurde drei Wochen lang mit Amoxicillin-Clavulansäure nachbehandelt. Postoperativ verschwanden die Beschwerden und die Entzündungszeichen. Die Patientin wurde als geheilt entlassen.

Diskussion: Actinomyceten gehören zur normalen Standortflora der Schleimhautoberflächen von Mundhöhle, Dickdarm und weiblichem Genitaltrakt. Durch Verletzung der natürlichen Schleimhautbarriere kann es in seltenen Fällen zur invasiven Infektion kommen. Als Risikofaktoren gelten u. a.: Immunsuffizienz, Fremdkörper und unspezifische chronische Entzündungsprozesse, z. B. kariöse Zähne. Der Ursprung des entzündlichen Tumors ist im vorliegenden Falle unklar. In Frage kommen Dickdarm und Netz, ein Blasendach-Divertikel oder eine persistierende Urachuszyste. Die Lokalisation der Aktinomykose im Bereich der Blase wäre äußerst ungewöhnlich. In der vorliegenden Literatur wurden bisher nur vier Fälle von Aktinomykose im Bereich der Harnblase bei Kindern beschrieben. Dabei schien die Entzündung in zwei Fällen von einem persistierenden Urachus auszugehen.

P39

Konatale Toxoplasmose bei einem Frühgeborenen, eine zu beachtende Differentialdiagnose

M. Buschkamp, F. Brevis, A. Trotter (Duisburg, D)

Fragestellung: Eine Erstinfektion durch Toxoplasma gondii während der Schwangerschaft zeigt ein breites Spektrum an Manifestationen von Abort oder Totgeburt bis hin zu subklinischen, zunächst nur serologisch nachweisbaren Infektionen. An einem Fallbeispiel soll die Notwendigkeit der differentialdiagnostischen Abklärung auf eine Toxoplasmoseinfektion erläutert werden.

Methodik: Bei einem weiblichen Frühgeborenen der 24+5 SSW, GG 620 g, trat im Verlauf eine intraventrikuläre Hämorrhagie II° rechts und I° links, ein Ikterus neonatorum, eine Sepsis mit Re-sepsis, eine transfusionspflichtige Anämie, eine Retinopathie I° sowie ein beatmungspflichtiges HMS III° mit konsekutiver BPD auf. Bei einem im Alter von sechs Wochen durchgeführten Röntgen-Thorax mit pulmonalen Infiltrationen und ansteigendem Sauerstoffbedarf von max. FiO₂ 0,55 führten wir u. a. eine Toxoplasmose-Serologie beim Kind durch.

Ergebnisse: Neben einem hohen Toxoplasmose IgG-Titer konnten auch IgM-Antikörper und spezifische DNA (PCR) im Blut und Liquor nachgewiesen werden. Die Mutter wies zeitgleich ebenfalls positive IgG- und IgM-Antikörper auf. Die nachträglich erweiterte Schwangerschaftsanamnese ergab engen Tierkontakt (eigene Hauskatze). Wir begannen eine Therapie mit

Pyrimethamin, Sulfadiazin und Ca-Folinat in vierwöchentlichem Wechsel mit Spiramycin. Nebenwirkungen traten unter dieser Therapie nicht auf. Vier Wochen nach Beginn der Therapie war keine spezifische DNA im Blut mehr nachweisbar. Die im Verlauf regelmäßig durchgeführten Schädelsonographiekontrollen ergaben keine intracerebralen Verkalkungen. Eine Chorioretinitis trat nicht auf.

Schlußfolgerung: Im Rahmen der Kostenreduktion wird eine Untersuchung auf Toxoplasmose nicht immer bei der Mutter durchgeführt. Bei Frühgeborenen mit oft vielschichtiger Morbidität sollte differentialdiagnostisch eine konnatale Toxoplasmose-Infektion in Erwägung gezogen werden, da die klassische Trias Hydrocephalus, intracerebrale Verkalkungen und Chorioretinitis nur selten nachzuweisen ist.

P40

Chorea Sydenham, eine Kasuistik

K. Fiebiger, T. Schneider, N. Veelken (Hamburg, D)

Einleitung: 1686 beschrieb Thomas Sydenham den Symptomkomplex von unwillkürlichen, abrupt einschließenden Bewegungen, die meist schraubenförmig und seitenbetont sind, kombiniert mit emotionaler Labilität. Erst sehr viel später wurde ein Zusammenhang zwischen dem akut auftretenden choreatischen Bewegungsmuster und einer Streptokokkeninfektion entdeckt. Bland und Jones nahmen die Chorea minor in ihre Jones Kriterien des rheumatischen Fiebers auf. Anders als die anderen Hauptkriterien, die sich meistens ein bis drei Wochen postinfektiv manifestieren, zeigt sich die Chorea erst Wochen bis Monate nach einer durchgemachten Infektion. Oft ist eine Streptokokkeninfektion gar nicht mehr eruierbar, so daß oft nicht an das rheumatische Fieber gedacht wird. Die Chorea minor (Chorea Sydenham) tritt heutzutage nur noch mit einer Inzidenz von 10-20% nach einer Infektion mit Beta-hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A auf. Die Erkrankung betrifft überwiegend Mädchen.

Kasuistik: Wir berichten über ein neunjähriges Mädchen, das sich mit akut aufgetretenen Bewegungsstörungen bei uns vorstellte. Es beschrieb eine zunehmende Unkontrollierbarkeit ihrer rechten Hand, die zu einer Veränderung seines Schriftbildes geführt hatte. Beim Essen fiel ihm plötzlich der Löffel aus der Hand, und auch bei anderen Bewegungen würde es zunehmend zu plötzlich einschließenden, schraubförmigen Bewegungen der Hände und Füße kommen, rechts deutlicher als links. Die Mutter berichtete weiter über eine gewisse Reizbarkeit und Stimmungsschwankungen ihrer Tochter. Ansonsten fühlte sich unsere Patientin nicht krank. Unauffällige Familienanamnese, negative Medikamentenanamnese.

Labor: Antistreptokokken-DNAse 600 E/ml, antinukleäre Antikörper (ANA) 1:160, BSG 5/12, antizytoplasmatische AK grenzwertig. Unauffällige Befunde für TSH, Coeruloplasmin, Kupfer, CRP, oligoklonale Banden im Liquor, Zellzahl im Liquor, Antistreptolysin-AK, Streptokokken-Schnelltest, Kultur eines Rachenabstrichs, Anti-ds-DNA-AK, Phosphatidylserin-AK, Borrelienserologie, Herpeserologie.

Diagnostik: MRT von Kopf und Wirbelsäule, EEG, Carotisduplex: unauffällig.

Therapie: Penicillin V oral 3 x 200.000 I.E, Tiapridex 3 x 100 mg. Fazit: Extrapyramidalmotorische Störungen dieser Art sind bei Kindern sehr selten. Umso schneller befinden wir uns auf der Suche nach seltenen Krankheiten. Eine banale Streptokokkenin-

fektion muß nach Ausschluß aller möglichen Differentialdiagnosen als Ursache einer Chorea minor angenommen werden und sollte konsequent mit Penizillin behandelt werden.

P41

Vancomycin resistente Enterokokken: Management in der stationären Pädiatrie

A. Simon, G. Fleischhack, N. Gröger, E. Molitor, S. Engelhardt, U. Bode (Bonn, D)

Hintergrund: Der Anteil Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) bezogen auf alle Enterokokkenisolate liegt in der stationären Kinderheilkunde in Deutschland i.d.R. unter 1% (Werner et al. JAC; 2003;52:113). Aufgrund ihrer hohen Tenazität und dem Selektionsvorteil gegenüber Vancomycin-sensiblen Bakterien sind VRE jedoch wichtige Auslöser von sporadischen Krankenhausepidemien.

Methode: Ausgelöst durch den Nachweis von VRE bei vier Patienten der Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie am Zentrum für Kinderheilkunde in zeitlichem und räumlichem Zusammenhang (PFGE-Typisierung noch ausstehend) soll die Prävention und das Management von VRE in der stationären Pädiatrie kritisch überprüft werden. Die Eingabe „vancomycin resistant enterococcus in pediatric patients“ (31 Items) und „...in neonates“ (33 items) im PubMed wurde zum Ausgangspunkt einer Literaturrecherche, in der letztlich 150 nationale und internationale Publikationen ausgewertet wurden. Ergebnisse: Die eigenen vier Patienten sind vor dem VRE-Nachweis kumulativ 162 Tage mit Teicoplanin behandelt worden. Vor allem immunschwache Patienten (unreife Frühgeborene, onkologische Patienten, schwer Brandverletzte), Patienten nach ausgedehnten operativen Eingriffen oder mit invasiven Devices erkranken im Verlauf einer nosokomialen VRE-Besiedlung an lokalen oder invasiven VRE-Infektionen. Insgesamt sind dies ca. 10% aller besiedelten Patienten. Onkologische Patienten sind für die Dauer der intensiven Chemotherapie besiedelt. Die anhaltende Notwendigkeit einer konsequenten (lückenlosen) Kontaktisolierung kann erhebliche psychosoziale Konsequenzen für die chronisch kranken Kinder und ihre Familien haben. Die Therapie ist sehr kostenintensiv (Linezolid Mono oder in Kombination nach Antibiogramm). In der Pädiatrie liegen noch keine ausreichenden Studien für die in Frage kommenden Substanzen vor (off label use). Das Hauptaugenmerk sollte daher auf der Prävention und Kontrolle liegen. Beides ist durch eine hohe Vigilanz und einen evidenzbasierten Hygienestandard, durch ein gezieltes Screening, den restriktiven Einsatz bestimmter Antibiotika und durch ein Multibarrierekonzept für stationär und in Spezialambulanzen betreute, VRE-kolonisierte Kinder zu erreichen („VRE-Roadmap“).

Diskussion: Das Regime der empirischen antibakteriellen Chemotherapie in der pädiatrischen Onkologie wurde überarbeitet, so daß Teicoplanin nun deutlich restriktiver eingesetzt wird. Der Nutzen dieser Maßnahme, insbesondere auch der Einfluss auf die Häufigkeit des Nachweises von VRE, wird in einer prospektiven Studie mit Hilfe des Onkopäd NKI[®] Surveillance-Moduls untersucht.

P42

Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA)-zunehmendes Problem in der Betreuung von CF-Patienten

N. Karabul, J. Gierich, K. Keller (Wiesbaden, D)

Hintergrund: MRSA-Infektionen werden in steigender Zahl auch bei jüngeren CF-Patienten nachgewiesen; die Prävalenz im Kindesalter wird mit 2.3 – 6.5% angegeben (Ped Pulmonol 36, 2003). Daten zur klinischen Relevanz bzw. zum Outcome bei MRSA-Besiedlung der Atemwege bei CF-Patienten fehlen. Somit existiert (noch) kein evidenz-basierter Konsens bezüglich der Behandlungsindikationen.

Kasuistik: Wir berichten klinische Daten der in unserer Tagesklinik bisher detektierten CF-Patienten mit positivem MRSA-Nachweis.

Prävalenz: erstmals MRSA-Nachweis bei drei von z. Zt. 35 regelmässig tagesklinisch betreuten Patienten (Rachenabstriche ca. alle drei Monate) in den Jahren 2002/2003. Die Infektion erfolgte bei 2/3 Pat. nosokomial i.R. von Krankenhauskontakten mit MRSA-besiedelten Erwachsenen (nicht CF erkrankt). Klin. Parameter zum Zeitpunkt des MRSA-Erstnachweises (Rachenabstrich): Durchschnittliches Alter: 12,3 Jahre. Geschlecht: w. Mutationen: 1xdF 508 homozygot/1xdF 508 heterozygot/unbekannt; 1x nicht untersucht. Alle drei Patienten waren nach Geburt diagnostiziert, pankreasinsuffizient und vorausgehend inkonstante Staph aureus/Pseudomonas-Träger und mit Staph.aureus wirksamen oralen AB (TMP, Cephaclor) vorbehandelt. FEV 1: 60%. IgG i.S. 12,3 mg/dl (durchschnittl). MRSA-Antibiogramm: 3/3 Oxacillin resistent, 3/3 sensibel auf Vancomycin, Gentamycin, Teicoplanin, Rifampicin.

Therapie: alle: topisch Mupirocin (Turixin Nasensalbe); Händehygiene. Pat 1: Vancomycin inhalativ (keine Eradikation-klin. stabil) Pat 2: Cotrimoxazol-Trimethoprim (keine Eradikation, klin. stabil), Pat 3: bei pulmonaler Verschlechterung durch MRSA: Linezolid p.o. über vier Wochen; erneuter MRSA-Nachweis nach vier Monaten: Fosfomycin i.v. über 14 d und Rifampicin p.o. über fünf Monate – hierunter derzeit kein erneuter MRSA-Nachweis und FEV1-Anstieg.

Schlußfolgerung: die Prävalenz von MRSA-Besiedlung bei pädiatr. CF-Patienten nimmt zu. Nosokomiale Infektionen (MRSA-erkrankte Verwandte, Intensivpatienten, Pflegeheime) stellen ein besonderes Risiko für junge CF-Patienten dar. MRSA-besiedelte CF-Patienten stellen in Ambulanzen/Kliniken ihrerseits potentielle Infektionsquellen für andere Patienten dar; Hygienemaßnahmen sowie separate Sprechstunden/Physiotherapien sind daher obligat. Insbesondere bei dokumentierter klinischer Symptomatik infolge MRSA sollte eine Eradikation versucht werden. Linezolid p.o., inhalatives und systemisch verabreichtes Vancomycin sind als effektive Therapien in Einzelfällen berichtet.

P43

Weite lichtstarre Pupillen - Eine sehr seltene Differentialdiagnose

U. Thiede, E. Krüger, R. Alberti, N. Veelken (Hamburg, D)

Wir berichten über einen sehr schweren Fall von Nahrungsmittel – Botulismus bei einem Jugendlichen. Dargestellt werden Symptomatik, Differentialdiagnose, Diagnostik und intensivmedizinische Therapie.

P44

Augenmuskelparesen als Komplikation einer Mykoplasma-pneumoniae-Infektion

R. Ridder, M. Abele-Horn, H.W. Kreth (Würzburg, D)

Einleitung: Mykoplasma pneumoniae ist ein häufiger Erreger von oberen und unteren Atemwegsinfektionen im Kinder- und Jugendalter. Nicht selten treten auch extrapulmonale Manifestationen auf, wobei neurologische Komplikationen am häufigsten sind. Wir berichten über zwei Patientinnen, bei denen im Rahmen einer Mykoplasmeninfektion Augenmuskelparesen auftraten.

Falldarstellung: Die Patientinnen im Alter von 11,7 und 7,6 Jahren wurden beide stationär zur Abklärung neu aufgetretener Doppelbilder aufgenommen. Die eine Patientin hatte bei Auftreten der Doppelbilder Fieber, Schwindelgefühl, Gliederschmerzen und ein flüchtiges Exanthem. Zwei Wochen zuvor hatte sie über Husten geklagt. Bei der anderen Patientin hatte etwa zwei Wochen vor Auftreten der Doppelbilder ein flüchtiges ringförmiges Exanthem bestanden. Im Aufnahmebefund zeigte sich bei der einen Patientin eine Abduzensparese rechts, bei der anderen eine Trochlearisparese rechts. Der sonstige internistische und neurologische Untersuchungsbefund war unauffällig. In den durchgeführten kraniellen Kernspintomographien konnten keine Auffälligkeiten gesehen werden. Bei beiden Patientinnen zeigte sich eine monozytäre Liquorpleozytose. Serologisch fanden sich bei beiden Patientinnen massiv erhöhte Antikörpertiter gegen Mykoplasma pneumoniae im Partikelagglutinationstest, die mittels Immunoblot bestätigt werden konnten. Ein positiver Mykoplasma-pneumoniae-DNA Nachweis aus dem Rachenabstrich konnte bei einer Patientin geführt werden. Während die eine Patientin mit Azithromycin behandelt wurde, erhielt die ältere Patientin Doxycyclin. Bei beiden bestanden bei Entlassung noch leichte Doppelbilder, die sich im Verlauf jedoch vollständig zurückbildeten.

Schlussfolgerung: Mykoplasmenassoziierte neurologische Komplikationen scheinen häufiger zu sein als bisher angenommen, wobei die Pathogenese unklar ist. Das Spektrum reicht von Hirnnerven- und peripheren Nervenparesen über Myelitiden, Polyneuritiden und dem Guillain-Barre-Syndrom bis hin zu Meningitiden, Enzephalitiden, thrombembolischen Komplikationen und psychiatrischen Krankheitsbildern. Bei unklaren neurologischen Krankheitsbildern sollte eine Mykoplasma-pneumoniae-Infektion immer in Erwägung gezogen werden. Aus diesem Grund halten wir eine gezielte Diagnostik in Bezug auf Mykoplasmen bei Auftreten von neurologischen Symptomen für notwendig.

P45

Bakterielle Meningitis durch unbekapselten Haemophilus influenzae, Biotyp VI

G. Valenza, R. Kracht, M. Slack, C. Kohlhauser-Vollmuth, M. Abele-Horn (Würzburg, D; Oxford, GB)

Unbekapselte Stämme von Haemophilus influenzae verursachen bei immunkompetenten Patienten sehr selten eine Meningitis. Wir berichten von einem Fall, dessen mikrobiologische Diagnostik sich als sehr schwierig gestaltete.

Fallbericht: Ein immunkompetenter, gegen Hib geimpfter, sieben Jahre alter Junge wurde mit hohem Fieber (40,9°C) und Meningismuszeichen in der Ambulanz vorgestellt.

Laborchemisch fiel eine Leukozytose von 14.900 Leukozyten/µl, ein erhöhter CRP-Wert von 10,7 mg/dl und eine Blutsenkungsgeschwindigkeit von 63/95 mm auf. Bei Verdacht auf eine Meningitis wurden Blutkulturen und Liquor abgenommen. Die Untersuchung des Liquors ergab 3.680 Zellen, einen erhöhten Eiweißwert von 67 mg/dl und einen leicht erniedrigten Liquorzucker von 37 mg/dl (Serumzucker 87 mg/dl). Der Junge wurde intravenös mit Cefotaxim über zehn Tage behandelt. Darunter besserte sich das Krankheitsbild rasch.

Mikrobiologische Diagnostik: Im Rahmen der mikrobiologischen Untersuchung des Liquors zeigten sich im Grampräparat feine gramnegative Stäbchen, die auf Kochblutagar, nicht aber auf dem konventionellen Blutagar anzüchtbar waren. Der Stamm war sehr sensibel u. a. gegenüber Ampicillin und Cefotaxim. Die weitere Differenzierung zeigte ein positives Ammen-Phänomen (Haemophilus-Spezies) und eine Wachstumsabhängigkeit von Faktor X und V (Haemophilus influenzae). Die biochemische Differenzierung (API NH, bioMerieux, Nürtingen) ergab dagegen Haemophilus parainfluenzae mit einer Identität von 99% im Gegensatz zur Identität der 16S rDNA Sequenzierung, die Haemophilus aegyptius ergab. Dies stand im Widerspruch mit den biochemischen Reaktionen (H. aegyptius ist Urease positiv, wohingegen der isolierte Stamm Urease negativ war) und mit der klinischen Symptomatik des Patienten. H. aegyptius kommt überwiegend in Südamerika vor und verursacht eitrige Konjunktivitiden. Die endgültige Differenzierung gelang mittels PCR und Serumagglutination durch das englische Referenzzentrum für Haemophilus in Oxford und ergab einen unbekapselten Haemophilus influenzae-Stamm, Biotyp VI.

Diskussion: Fast alle invasiven Haemophilus influenzae-Infektionen bei Kindern werden vom Kapseltyp b/Biotyp I hervorgerufen. Dagegen verursachen unbekapselte Stämme häufig lokale Infektionen wie Otitis media, eitrige Konjunktivitis oder Sinusitis sowie Pneumonien. Der Anteil unbekapselter Stämme bei Sepsis oder Meningitis ist gering. In einer Studie (Falla et al., 1993) wurden 408 Haemophilus influenzae-Stämme von Kindern mit invasiven Infektionen (Meningitis, Sepsis) untersucht. 94% der Stämme waren H. influenzae Typ B- und 4% waren unbekapselte Stämme. Die aktive Impfung gegen Hib schützt, wie auch in diesem Fall, nicht vor Infektionen durch unbekapselte Stämme. Daher sollten unbekapselte Haemophilus influenzae-Stämme bei der Meningitis von Kindern, auch wenn sie Hib geimpft sind, differentialdiagnostisch bedacht werden.

P46

Schwer verlaufende tuberkulöse Meningitis bei einem Geschwisterpaar

J. Pfeifer, G. Löffler, T. Struffert, B. Walter, F.C. Sitzmann, M.G. Shamdeen (Homburg, D)

Einleitung: Die tuberkulöse Meningitis stellt eine der gefährlichsten Komplikationen der Tuberkulose dar.

Die Tuberkuloseinzidenz in Deutschland betrug bei Kindern 2001 rund 2,4/100.000, hiervon 1,7% Hirnhaut- oder ZNS-Befall. Es erkrankten mehr Mädchen; die Inzidenz bei im Ausland Geborenen war höher als bei in Deutschland Geborenen (nach RKI).

Falldarstellung: Uns wurde ein Geschwisterpaar jugoslawischer Herkunft (2jähriger Junge und 4jähriges Mädchen) aus einem auswärtigen Krankenhaus verlegt. Nach dort zunächst über zwei Wochen durchgeführter antibiotischer Therapie bei Atemwegsinfekt, dann Krampfanfällen und auffälligen Liquorparametern (V.a. eine virale Meningitis) erfolgte bei progredienter klinischer Verschlechterung die Überweisung zu uns. Bei Aufnahme waren die Patienten somnolent und in stark reduziertem Allgemeinzustand. CCT und cMRT ergaben bei beiden eine basale Meningitis sowie einen erhöhten Hirndruck mit hydrozephallem Liquoraufstau. Den Kindern wurde jeweils ein ventrikuloperitonealer Shunt implantiert. Der Nachweis von *M. tuberculosis* im Liquor cerebrospinalis bestätigte die Diagnose einer tuberkulösen Meningitis. Die Therapie erfolgte mit Isoniazid, Rifampicin, Pyracinamid und Ciprofloxacin sowie supportive Dexamethason (6 bzw. 8mg/die).

Der Junge verstarb am 7. stationären Tag im akuten Herz-Kreislaufversagen (fulminantes Leberversagen bei Isoniazidtherapie?). Autopsisch wurde als Todesursache ein zentrales Regulationsversagen bei Miliartuberkulose mit Meningitis und Lungenbefall festgestellt, nebenbefundlich eine toxisch-ischämische Hepatopathie.

Der Allgemeinzustand des Mädchens stabilisierte sich zügig; im Verlauf stellten sich jedoch erhebliche neurologische Defizite ein: beidseitige Amaurose, Tetraspastik, weitgehender Verlust kognitiver Fähigkeiten. Nach drei Monaten kam es bei der Patientin, bereits im Rehabilitationszentrum, unter Therapiefortführung zu einer erneuten Vigilanzstörung. In einer cMRT wurden intrazerebral basisnah multiple tuberkulotische Abszesse bzw. Tuberkulome festgestellt. Somit wurde eine erneute Therapie mit Dexamethason notwendig, im Abszesspunkt konnten mittels PCR wieder Mykobakterien nachgewiesen werden. Schlussfolgerung: Trotz der bei uns sehr seltenen tuberkulösen Meningitis muß sie insbesondere zur Abgrenzung zu viralen Meningitiden und bei Patienten aus Ländern mit hoher Inzidenz mitbedacht werden. Häufig bilden sich ein Hydrozephalus, Hirnnervenschädigungen und - teils erst nach Monaten – Tuberkulome aus. Eine kontinuierliche tuberkulostatische Chemotherapie unter Kontrolle der Leberfunktion über mindestens neun – zwölf Monate ist erforderlich.

P47

Epidemiologie und Symptomatologie der Influenza im Kindesalter

K. Blessing, B. Weißbrich, H. Kreth (Würzburg, D)

Respiratorische Infektionen sind die häufigsten Erkrankungen im Kindesalter. Sie werden vor allem durch Viren verursacht. In unregelmäßigen Abständen kommt es dabei auch zu Häufungen von Influenzavirus-Infektionen. Über die Symptomatologie der Influenza im Kleinkindesalter ist nur wenig bekannt.

Ziel dieser Studie war, die Krankheitsmanifestationen der Influenza bei stationär aufgenommenen Kindern zu untersuchen. Material und Methoden: Von 2002 bis 2004 wurden Nasenrachensekrete von Kindern mit fieberhaften Atemwegsinfektionen mittels eines Immunfluoreszenztestes auf Respiratorische Viren untersucht (Spektrum: Influenza A und B, RSV, Adenovirus, Parainfluenzavirus Typ 1, 2 und 3). Anamnese, Aufnahme-diagnose, klinische Symptome, Laborbefunde und Verlauf wurden anhand der Krankenakten retrospektiv ausgewertet.

Ergebnisse und Diskussion: Von Januar 2002 bis Februar 2004 wurden in insgesamt 303 Nasenrachensekreten 59mal Influenzavirus A und achtmal Influenzavirus B nachgewiesen. Die Positivenrate, bezogen auf alle Nasenrachensekrete, lag in den Monaten Februar und März jeweils zwischen 30 und 50 %. Während in 2002 Influenza A- und B-Viren zirkulierten, wurden in 2003 und 2004 fast ausschließlich Influenza A-Viren nachgewiesen. In Februar und März 2003 war eine besonders starke Influenza-A-Virus-Zirkulation zu beobachten (32 positive Nachweise). Betroffen waren vor allem Kinder im Vorschulalter (Median 2,2 Jahre). 47 der 59 Kinder mit Influenza A waren jünger als fünf Jahre.

Häufige klinische Symptome waren Fieber (70%), Husten (60%), Trinkschwäche (55%) und Exsikkose (30%), zudem Durchfall (26%), Kopf- und Gliederschmerzen (24%), Nackensteife (16%), Infektkrupp (11%) und Krampfanfälle (8%). Häufigste Komplikationen waren Otitis media, Pneumonie und Krampfanfälle bei Fieber. Ein onkologischer Patient verstarb an einer hämorrhagischen Pneumonie.

Schlussfolgerung: Influenzavirus-Infektionen rufen im Kindesalter ein breites Spektrum von Krankheitsmanifestationen hervor. Bei Säuglingen und Kleinkindern stehen oft gastroenterische Symptome im Vordergrund. Die derzeitige WHO-Definition der Influenza trifft deshalb nicht auf das Krankheitsbild im frühen Kindesalter zu.

P48

Herpes Zoster – Hospitalisierungen und Komplikationen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2003

V. Grote, R. Fischer, R. von Kries, J. Liese ESPED-Studiengruppe (München, D)

Hintergrund und Fragestellung: Bisher gibt es nur wenige Daten zu Komplikationen von Herpes Zoster bei Kindern in Deutschland. Das Ziel dieser Studie ist eine umfassende Erhebung von Herpes Zoster-bedingten Krankenhausaufnahmen und Komplikationen bei Kindern und Jugendlichen bis 16 Jahren.

Material und Methode: Seit Januar 2003 werden durch die ESPED (Erhebungseinheit seltener pädiatrischer Erkrankungen in Deutschland) stationär behandelte Kinder und Jugendliche mit Herpes Zoster erfaßt. Bis Februar 2004 wurden 119 Fragebögen für das Jahr 2003 zurückgesandt. 64 Fragebögen aus den ersten neun Monaten der Erhebung wurden mit detaillierten medizinischen Daten in unserer Datenbank erfaßt und ausgewertet.

Ergebnisse: 30 von 64 Kinder (47%) waren Jungen. Das mediane Alter war 9,5 (IQR 4,6 – 13,0) Jahre, wobei die Kinder über alle Altersgruppen gleichmäßig verteilt waren. Im Median wurden die Kinder sieben (IQR 5 – 10) Tage stationär behandelt, 8% waren jedoch länger als 14 Tage in der Klinik.

Die Mehrheit (61%) der gemeldeten Fälle hatte keine chronische Grunderkrankung. 18 (28%) Kinder wurden als immun-komprimiert angesehen, fünf (8%) hatten eine atopische Dermatitis, und zwei (3%) andere chronische Grunderkrankungen. Die häufigsten Symptome waren Schmerz (44%) und Fieber (42%). Eine neurologische Symptomatik mit Kopfschmerzen oder einem Krampfanfall wurde in 11% bzw. 3% bei Aufnahme beobachtet.

Neuralgien und sekundäre Hautinfektionen waren die häufigsten Komplikationen bei 28 (44 %) bzw. 15 (23 %) Kindern. Bei den Hautinfektionen waren die Pyodermien (n=10) am häufigsten. Ein generalisierter Zoster wurde in elf (17 %), ein Zoster ophthalmicus in neun (13 %) und eine Meningitis in sechs (9 %) Fällen angegeben.

Diese traten fast ausschliesslich bei immunkompetenten Kindern auf. Außer möglichen Narben bei einem Kind wurden keine bleibenden Defekte bei den Kindern festgestellt.

Schlussfolgerung: Im Gegensatz zur allgemeinen Vorstellung ist Herpes Zoster auch eine Erkrankung des Kindesalters und tritt überwiegend bei Immunkompetenten auf. Schwerwiegende Komplikationen wie eine Generalisierung, ein Zoster ophthalmicus oder eine Meningitis kommen bei etwa einem Drittel der stationär behandelten Fälle vor.

P49

Hepatotoxische Wirkung von Artemisinin? Fallbeispiel eines unter Malariaverdacht behandelten Kleinkindes mit Influenza A Infektion.

C. Speckmann, S. Walther, M. Meng (Freiburg, D)

Hintergrund: Artemisinine gehören zu einer neueren Substanzgruppe mit antimalariawirksamer Eigenschaft. Ihr schneller Wirkungseintritt und die Effektivität auch bei chininresistenten Plasmodien machen Artemisinine zu einer hoffnungsvollen Substanzgruppe vor allem in der Therapie von Kindern. Metaanalysen von insgesamt 57 klinischen Studien mit über 7.600 Patienten bei unkomplizierter und schwerer Malaria fanden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen. Bei uns zeigte eine mit Artemisinin behandelte Patientin nun Zeichen einer schweren Leberzellschädigung.

Fallbeispiel: 1,5 Jahre altes Mädchen mit seit vier Tagen bestehendem Fieber bis 41°C. Unter Malariaverdacht Selbstmedikation mit Artemisinin durch die Eltern für drei Tage; bei bestehendem Fieber dann erste ärztliche Konsultation und Einweisung in unsere Klinik.

Ein ähnlicher Fieberschub war sechs Monate zuvor in Afrika mit dem gleichen Medikament behandelt worden, ein Plasmodienachweis fand damals nicht statt. Die Familie war vor drei Monaten aus dem Benin von einem Entwicklungshilfeeinsatz heimgekehrt. Eine Infektionsprophylaxe des Kindes mit Chloroquin erfolgte seit Geburt bis einen Monat vor Aufnahme.

Bis auf einen oberen Luftwegsinfekt bot sich bei Aufnahme kein weiterer Infektfokus. Mikroskopische Direktpräparate erbrachten keinen Parasitennachweis. Das Labor zeigte ebenfalls keine malariatypischen Veränderungen: Normalwerte für Hämoglobin und Thrombozyten, keine Hämolysezeichen, Blutzucker normal. Auffällig erhöht waren die Leberfermente: AST 6218 U/l, ALT 3209 U/l. CK 404 U/l. Serologische Untersuchungen auf HAV, HBV, HCV, HEV, EBV und CMV fielen negativ aus. Ein vorheriger Malariakontakt konnte durch eine serologische Untersuchung weitgehend ausgeschlossen werden. Die Untersuchung des eingingangs abgenommenen Nasopharyngealsekrets erbrachte den Nachweis einer Influenza A Infektion. Wir behandelten symptomatisch, setzten Artemisinin umgehend ab und verzeichneten einen Rückgang der beschriebenen Enzymerhöhungen in den folgenden 14 Tagen gemäß ihren Halbwertszeiten auf altersentsprechende Normalwerte.

Diskussion: In unserem Fall wurde Artemisinin bei einer Influenza A Infektion eingesetzt. Der akute Krankheitsbeginn mit hohem Fieber ist typisch für eine Influenzainfektion. Rhabdomyolysen sind hierbei beschrieben, jedoch keine derartigen Leberzellnekrosen. Ob das Virus als Co-Agens zum Artemisinin hepatotoxisch wirkt, bleibt unklar. Der geschilderte Fall zeigt aber eine bislang nicht beschriebene Komplikation im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von Artemisinin. Die Normalisierung der Leberenzyme nach Absetzen des Medikaments spricht für eine direkte toxische Wirkung des Artemisinin.

P50

Varizellen – Hospitalisierungen und Komplikationen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2003

J. Liese, V. Grote, R. Fischer, R. von Kries ESPED-Studiengruppe (München, D)

Hintergrund: In Deutschland gibt es nur wenige, teils widersprüchliche Daten zur Häufigkeit und Art von Varizellen-Komplikationen. Das Ziel dieser Studie ist eine umfassende Erhebung sowie Abschätzung der Inzidenz von Varizellen-bedingten Krankenhausaufnahmen und Komplikationen bei Kindern und Jugendlichen bis 16 Jahren.

Methode: Durch die ESPED (Erhebungseinheit seltener pädiatrischer Erkrankungen in Deutschland) wurden mittels prospektiver Surveillance seit Januar 2003 335 stationär behandelte Kinder und Jugendliche mit Varizellen erfaßt. Bei 234 Varizellen-Fällen, die zwischen Januar und September 2003 hospitalisiert wurden, erfolgte eine detaillierte Auswertung von medizinischen Daten, die anhand eines Fragebogens erhoben wurden.

Ergebnisse: 122 (52 %) der 234 Varizellen-Fälle waren männlich. Das mittlere Alter betrug 3,2 Jahre. (IQR: 1,4 – 5,1 d). Die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer betrug 5 Tage (IQR: 3 – 9 d). 29 (12 %) der Varizellen-Fälle wurden zwischen 14 und 68 Tage stationär betreut. Bei 43 der 234 Varizellen-Fälle (18 %) wurde eine zugrundeliegende chronische Erkrankung angegeben (Immunsuppression 6 %, Atopische Dermatitis 6 %, Andere 6 %). Die häufigsten Varizellen-assoziierten Symptome waren Fieber (78,6 %), Ernährungsprobleme (53,8 %), Ataxie (15,4 %), Krampfanfälle (15,0 %) und Bewusstseinsstörung (12,4 %). Unter den Komplikationen waren neurologische Komplikationen (33,3 %), gefolgt von Hautinfektionen (20,9 %) und Infektionen der oberen Luftwege/HNO-Bereich (11,5 %) am häufigsten. Schwere systemische Varizellen-Infektionen traten bei 14 (6 %) der hospitalisierten Kinder auf: Sepsis (5), Purpura fulminans (2), Myositis (2), ARDS (1), Retina-Nekrose (1), Leberversagen (1), Multi-Organ-Versagen (1), und Endokarditis (1). Es wurde ein Todesfall gemeldet, bei sechs der 234 (3 %) Fälle kam es zu bleibenden Folgeschäden: Narbenbildung (3), Mitralklappeninsuffizienz (1), eingeschränkte Sehfähigkeit (1), Leber-Transplantation (1). Inzidenzschätzungen werden nach einem abgeschlossenen Jahr der Surveillance zur Verfügung stehen.

Schlussfolgerung: Die ESPED-Varizellen-Studie erlaubt eine genaue Abschätzung der Art und Häufigkeit von Varizellen-bedingten Komplikationen und Hospitalisierungen bei Kindern und Jugendlichen, die in über 80 % Patienten ohne eine Grunderkrankung betrafen. Die für Deutschland repräsentativen Daten liefern so eine wichtige Grundlage für den Entschei-

dungsprozeß hinsichtlich einer möglichen Ausweitung der bisher in Deutschland nur eingeschränkt empfohlenen Varizellenimpfung.

P51

Mutationen im humanen Toll-like Rezeptor 4 sind bei Kindern im ersten Lebensjahr mit dem Auftreten invasiver Meningokokkeninfektionen assoziiert.

J. Faber, M. Knuf, C. Gemmer, A. Russo, C. Murdoch, A. Finn, M. Müller, W. Zenz, C. Meyer, B. Zabel, H.-J. Schmitt, F. Zepp (Mainz, D; Sheffield, Bristol, GB; Graz, A)

Hintergrund und Fragestellung: Der humane Toll-like Rezeptor 4 (TLR4) ist der wichtigste Lipopolysaccharid (LPS)-bindende Transmembranrezeptor des angeborenen Immunsystems und erforderlich für die LPS-Erkennung und -Vermittlung bei der Abwehr gramnegativer Infektionen. Es konnte gezeigt werden, daß Mutationen der TLR4-Ectodomäne zu einer Abschwächung der LPS-induzierten Ausschüttung proinflammatorischer Substanzen führen.

Im Rahmen der hier durchgeführten Studie sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen Mutationen des humanen TLR4-Gens und dem Auftreten invasiver Meningokokkeninfektionskrankheiten (IMK) im Kindesalter besteht.

Material und Methode: 197 Kinder im Alter zwischen zwei bis 215 Monaten (Median 59 Mo) mit klinisch und/oder mikrobiologisch nachgewiesener IMK aus fünf verschiedenen europäischen Ländern (Deutschland, Österreich, Italien, Schweiz, Großbritannien) wurden bezüglich der beiden TLR4-Punktmutationen Asp299Gly und Thr399Ile untersucht. Hierzu wurde ein Lightcycler Hybridisierungssonden-Assay etabliert und zur Bestätigung zusätzlich bei allen Probanden eine direkte Sequenzierung durchgeführt. 109 gesunde Probanden ohne Anamnese für IMK dienten als Kontrolle. Die statistische Analyse erfolgte mittels exaktem Chi²- und exaktem Fischer Test (zweiseitig).

Ergebnisse: Die Allelfrequenz der Asp299Gly Mutation betrug 6% in der Kontrollgruppe (96 Asp/Asp, 13 Asp/Gly, 0 Gly/Gly) und 9,4% bei Patienten mit IMK (165 Asp/Asp, 27 Asp/Gly, 5 Gly/Gly) ($p=0,247$). Es zeigte sich ein Trend zu mehr homozygoten Mutationen in der Patientengruppe (5 vs. 0) ($p=0,173$).

In der Subgruppenanalyse der 37 Patienten mit Erkrankungsbeginn vor dem 12. Lebensmonat ergab sich eine statistisch signifikant höhere Asp299Gly Allelfrequenz in der Patientengruppe (17,6%, 26 Asp/Asp, 9 Asp/Gly, 2 Gly/Gly) im Vergleich zu der Kontrollpopulation ($P=0,008$). Die Analyse der co-segregierenden Thr399Ile Mutation zeigte die gleichen Ergebnisse.

Diskussion: Unsere Daten zeigen in Übereinstimmung mit früheren Studien, dass für die Gesamtpopulation aller Patienten mit IMK keine signifikante Assoziation zu den untersuchten TLR4-Mutationen nachweisbar ist.

Allerdings zeigt sich eine signifikante Häufung von TLR4-Mutationen bei Patienten im ersten Lebensjahr. Dies ist möglicherweise auf die besondere Bedeutung angeborener Immunmechanismen vor der endgültigen Ausreifung des adaptiven humoralen und zellulären Immunsystems zurückzuführen.

Schlußfolgerung: TLR4-Mutationen sind ein Dispositionsfaktor für das Auftreten invasiver Meningokokkenkrankheiten bei Kindern im ersten Lebensjahr.

P52

Stellenwert des Nachweises von erregerspezifischem IgM zur Diagnose von Infektionskrankheiten

I. Barth, A. Marx, W. Coerdts, P. Habermehl, S. Apostolidou, W. Mannhardt (Mainz, Würzburg, D)

Hintergrund: In Praxis und Klinik wird der Nachweis von erregerspezifischem IgM als Beweis für die Diagnose der betreffenden Infektionskrankheit gewertet. Am vorliegenden Fallbeispiel soll auf die Möglichkeit falsch positiver Befunde hingewiesen werden.

Fallbericht: Serum eines 12jährigen Jungen mit morbilliformen Exanthem, intermittierendem Fieber $>40^{\circ}\text{C}$, Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie, Schleimhautulceration und Transaminasenerhöhung wird an ein mikrobiologisches Labor gesandt. Anamnestisch ist eine Gonarthrit bekannt. Ohne entsprechenden Untersuchungsauftrag diagnostizierte der Mikrobiologe serologisch eine Borreliose (ELISA-IgG+, Western Blot -). Auch spezifisches IgM und IgA gegen Yersinien waren nachweisbar. Bei V.a. eine invasive Yersiniose unter antibiotischer Therapie keine Besserung. Die Sicherung der eigentlichen Diagnose erfolgte mittels Leberpunktion (histopathologisch: Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom (MAS) mit polyklonaler Lymphozytenaktivierung). Unter einer Kortisontherapie rasche klinische Besserung. Die untersuchten Serumproben wiesen zusätzlich eine Vielzahl von spezifischem IgM gegen Adenoviren, Cytomegalieviren, HHV-6, HSV, VZV, Salmonella typhi (O) und Mumps auf.

Diskussion: Es wird angenommen, daß der Anteil spezifischer Lymphozytenklone während einer Immunantwort nur 2 – 5% der durch eine Infektion getriggerten Lymphozytenaktivität ausmacht. 95 – 98% der Immunantwort sind unspezifisch und tragen zu möglichen Fehldiagnosen und Immunpathologie bei. Die hierfür verantwortliche polyklonale Aktivierung des Immunsystems kann folgende Auswirkungen haben: 1. Unspezifische B- und T-Lymphozytenproliferation mit 2. möglicher Induktion autoreaktiver Antikörper sowie 3. Dysfunktion der Immunregulation. Für Yersinia enterocolitica wurde bei ausbleibender Pathogenelimination mit und ohne reaktive Arthritis die polyklonale B-Lymphozytenaktivierung und Autoantikörperbildung beschrieben. Darüber hinaus kommt es in 5 – 7% der Fälle, insbesondere bei Patienten mit systemischer juveniler Arthritis zu einer exzessiven Makrophagen-Aktivierung, dem sogenannten Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom (MAS), welches den reaktiven hämophagozytischen Lymphohistiozytosen (sekundäre HLH) zugeordnet wird. Eine gestörte CD-8 und NK-Zellaktivität sowie Perforin-Gen-Expression führen zu verminderter Pathogenelimination und verhindern eine Downregulation der Immunantwort mit möglicher Persistenz der polyklonalen Aktivierung.

Auch Infektionen mit Epstein-Barr-Virus-, HI-Virus-, Influenzavirus-, Polyomavirus-, Rabiesvirus-, Mykoplasmen-, S. aureus-, S. pyogenes, Trypanosoma cruzi- oder Toxoplasma gondii können eine immunologische Dysregulation mit polyklonaler Lymphozytenaktivierung induzieren und damit Ursache „falsch positiver“ serologischer Befunde sein.

Schlußfolgerung: Die Diagnose einer Infektionskrankheit kann ohne Kenntnis der Klinik eines Patienten allein aufgrund serologischer Befunde nicht gestellt werden.

P53

Haemophilus influenzae – Ein Sequenzvergleich eines Parazytose-assoziierten Gens bei invasiven und nicht – invasiven Stämmen

B. Gröndahl, C. Spangenberg, K. Zimmer, B. Zabel, H.-J. Schmitt (Mainz, D)

Hintergrund: Invasive Stämme von *Haemophilus influenzae* verursachen verschiedene schwere Krankheiten. Zu ihnen gehören Meningitis, Epiglottitis sowie Osteomyelitis und Arthritis. Dabei gelangt der Erreger aus dem Rachen ins Blut und kann sich dann in den entsprechenden Geweben ansiedeln, wobei die Frage nach der Ursache für die Invasivität dieser Stämme weitgehend ungeklärt ist. Molekularbiologische Untersuchungen haben verschiedene bakterielle Gene mit der Invasivität in Verbindung gebracht. Darunter sind solche, die dem Bakterium eine effiziente Passage der epithelialen Barriere im Rachenraum (Parazytose) ermöglichen. Darüber hinaus ist die Präsenz einer Kapsel mit der Invasivität von *H. influenzae* assoziiert. Je nach dem chemischen Aufbau der Kapselpolysaccharide werden sechs serologische Typen unterschieden, die a, b, c, d, e und f bezeichnet werden. Typ „b“ war vor Einführung der allgemeinen Impfempfehlung gegen Kapseltyp b für mehr als 90% aller schweren Infektionen verantwortlich.

Fragestellung: Es sollte die DNA-Sequenz eines Parazytose-assoziierten Gens (HI0638) bei invasiven und nicht-invasiven Stämmen komparativ analysiert werden. Dabei sollte geklärt werden, ob auf DNA-Ebene Sequenzunterschiede zwischen invasiven und nicht-invasiven Stämmen gefunden werden, die auf Protein-Ebene zu Veränderungen führen.

Material und Methode: Das HI0638-Gen aus 22 invasiven Stämmen (19 bekapselt und drei unbekapselt) und sieben nicht-invasiven Stämmen (alle unbekapselt) wurde mittels PCR amplifiziert, sequenziert und die ermittelten Sequenzen wurden miteinander verglichen.

Ergebnisse und Diskussion: Im offenen Leserahmen des Parazytose-assoziierten Gens HI0638 fanden sich keine Sequenzunterschiede, die lediglich im Genom einer Gruppe von *H. influenzae*-Stämmen (invasiv vs. nicht-invasiv) auftreten. Im Promotor-Bereich des Gens konnte bei allen *H. influenzae* mit dem Kapseltyp „b“ ein Basenaustausch und ein Baseneinschub nachgewiesen werden. Möglicherweise bedingt der Sequenzunterschied im Promotorbereich des Parazytose-Gens bei *H. influenzae* mit dem Kapseltyp „b“ eine veränderte Transkription und Expression des Gens. Dies könnte eventuell mit einer Ursache für die hohe Invasivität der b-Kapseltypen sein.

P54

Vancomycin-resistente Enterokokken bei abwehrgeschwächten Kindern

R. Trabold, H.W. Kreth, P.G. Schlegel, U. Vogel, M. Abele-Horn (Würzburg, D)

Einleitung: Enterokokken als nosokomiale Krankheitserreger gewinnen zunehmend an Bedeutung v. a. bei Patienten mit Risikofaktoren (z. B. Tumorerkrankungen, intensivmedizinische Behandlung, Neutropenie, langzeitige Antibiotikatherapie). Dazu kommt die Resistenzentwicklung von *Enterococcus faecium* gegenüber den Glykopeptidantibiotika Vancomycin und Te-

icoplanin (VRE-Stämme). Im Rahmen eines Surveillance-Projektes der Jahre 2001 – 2003 wurden an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg onkologischen Patienten sowie ein Teil der Frühgeborenen auf VRE gescreent. Bei 16 von insgesamt 36 untersuchten Kindern (13 onkologische Patienten, drei intensivmedizinisch betreute FG) gelang der Nachweis Vancomycin-resistenter Enterokokken.

Ziele der Untersuchung waren: Abklärung von Erregerherkunft, Risikofaktoren, Dauer der Erregerpersistenz und Ausbreitungswege, sowie die Kontrolle von Hygiene- und Therapiemaßnahmen.

Material und Methoden: Die Bakterienstämme wurden aus regelmäßig gewonnenen Stuhlkulturen isoliert und mittels PCR einem Resistenztyp zugeordnet (VanA-, VanB-, VanC-Typ). Zur Genomtypisierung wurde eine Pulsfeldgel-Elektrophorese (PFGE) durchgeführt. Nach Spaltung mit dem Restriktionsenzym Sma I erfolgte die Gruppenzuordnung gemäß den Kriterien nach TENOVER. Darüber hinaus konnte durch das neue Verfahren der Multilocus-Sequenztypisierung (MLST) von „house-keeping“-Genen ein Allelprofil erstellt werden, wodurch die Bakterienstämme eindeutig einander zugeordnet werden konnten.

Ergebnisse: Bei zwölf Kindern wurden Stämme vom VanA-Typ (multiresistent, mit Ausnahme von Levofloxacin und Linezolid) nachgewiesen. Bei elf Kindern lag eine Besiedlung, bei einem Kind eine Infektion mit multiresistenten Enterokokken vor (positive Blutkulturen). Die Infektion wurde mit Levofloxacin erfolgreich therapiert. Vier Kinder wiesen den VanC1-Typ auf. Die Darstellung der VanA-Genotypen mittels PFGE ergab aufgrund des DNA-Bandenmusters zwei Cluster mit jeweiligen Untergruppen klonaler Identität oder genetischer Ähnlichkeit als Beweis der exogenen Ausbreitung und Bestätigung einer Infektionskette. Dieses Ergebnis zeigte auch die MLST. Als Risikofaktoren wurden Grunderkrankung, Dauer des stationären Aufenthaltes und das vorhergehende Antibiotika-Regime identifiziert.

Schlußfolgerung: In Übereinstimmung mit bisherigen Studien sind die meisten unserer untersuchten Patienten nur mit VRE kolonisiert. Dies birgt jedoch die Gefahr für eine systemische Infektion und die Gefahr für eine endemische Ausbreitung innerhalb einer Einrichtung. Deshalb sind strikte Isolier- und Hygienemaßnahmen im stationären und ambulanten Bereich notwendig. Auch sollten Antibiotika-Regimes keinen Selektionsvorteil für VRE bieten. Dabei erleichtert die Sensibilität der Stämme gegen Levofloxacin eine therapeutische Intervention. Jüngst entdeckte Membranantigene könnten Angriffspunkt neuer Therapien sein.

P55

Entwicklung einer neuartigen Flußkammer zur Untersuchung des Einflusses von Scherkräften auf endotheliale Zellen

M. Vogel, J. Franke, W. Frank, H. Schrotten (Düsseldorf, Siegen, D)

Endotheliale Zellen sind in vivo dauerhaft Scherkräften ausgesetzt, die durch die Strömung angrenzender Flüssigkeiten verursacht werden. Diese Kräfte induzieren Veränderungen auf morphologischer, physikochemischer und molekularer Ebene.

Zur Abbildung dieser Vorgänge in vitro existieren zahlreiche Modelle, die z. B. endotheliale Zellen definierten Scherkräften aussetzen (darunter Kegel-Platte-Modell, Parallele-Platten-

Modell). Die Evaluation der Interaktion von Mikroorganismen und adhären Zellen unter Flußbedingungen stellt eine anspruchsvolle Anwendung der Verfahren dar.

Endothelzellen sollen in einfach zu handhabender Weise reproduzierbar definierten Scherspannungen ausgesetzt werden. Besonderer Wert soll auf die Verwendung von Einmalartikeln gelegt werden, um seriell Versuche mit kontaminierenden Medien durchzuführen.

Humane endotheliale Zelltypen (makrovaskuläre venöse Endothelien, umbilical venöse Endothelien, mikrovasculare cerebrale Endothelien) werden in Standard-6-Well-Mikrotiterplatten bis zur Konfluenz kultiviert. Durch Einbringen der Flußkammer entsteht der Strömungskanal mit einer Höhe von 250 µm, einer Breite von 8 mm und einer Gesamtlänge von 30 mm. Ein Dämpfersystem mindert den durch Einsatz einer Rollenpumpe entstehenden pulsatischen Fluß. Mittels Computational Fluid Dynamics (CFD) erfolgt die numerische Simulation der Flüssigkeitsströmung innerhalb des Strömungskanals. Der Fluß-Versuch wird unter Kulturbedingungen (Inkubator, 37 °C, 5 % CO₂) durchgeführt. Es werden Scherkräfte zwischen 0,1 und 1 Pa für bis zu 96 Stunden appliziert.

Das Design der Kammer erfolgte unter Anwendung von CFD. Dabei konnte der Zusammenhang zwischen Fluß und Scherkraft numerisch ermittelt werden. Eine Region mit konstanter, reproduzierbar Scherkraft wurde definiert. Das Dämpfersystem reduziert die Pulsationen um 75 %. Nach Applikation der Scherkräfte erfolgte die Ausrichtung in Flußrichtung mit verlängerter, spindelartiger Zellform der Endothelien.

Mit der vorliegenden Arbeit liegt ein Perfusionssystem für Standard-Zellkulturschalen vor. Die Anwendung von CFD ermöglicht quantitative Aussagen über die applizierte Scherkraft für jeden Ort in der Kammer. Durch die einfache Bauweise ist eine Einmal-Verwendung der Kammer vertretbar, was ihren Einsatz im Studium der Interaktion von Mikroorganismen und Wirtzellen unter Einfluß strömungsinduzierter Scherkräfte ermöglicht.

P56

DSM RSV Päd[®]: Prospektive Surveillance von 335 stationär behandelten RSV Infektionen

A. Simon, K. Khurana, M. Exner, A.M. Eis-Hübinger (Bonn, D)

Hintergrund: Das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) ist der häufigste Erreger stationär behandelter Atemwegsinfektionen im Kindesalter. Die Patientencharakteristika und das Management der RSV-Infektionen sollten kontinuierlich evaluiert werden. Methode: Prospektive, standardisierte, durch ein PC-Modul (DSM RSV Päd[®]) unterstützte Surveillance stationär behandelter Patienten mit RSV-Infektion (Directigen[®] RSV und Zellkultur) vom 01.11. bis zum 30.04. der RSV-Saison.

Ergebnisse: In vier Saisonverläufen (24 Monate, 1999 – 2003) wurden 335 RSV-Infektionen bei 330 Patienten (137, 89, 56 und 53 Episoden) erfaßt. Der zeitliche Verlauf von Jahr zu Jahr zeigte eine erhebliche Variabilität. Lebensalter: 6 % Neugeborene, 25 % fünf Wochen bis fünf Monate, 23 % sechs bis zwölf Monate, 20 % 13 bis 24 Monate, 26 % über 24 Monate.

79 RSV-Infektionen (23,6 %) wurden bei Frühgeborenen dokumentiert [Gestationsalter Median 31 SSW (23-36 SSW); Geburtsgewicht Median 1.235g (490 - 3.430 g)]. Diese 79 Episoden waren wie folgt charakterisiert: 24 % chronische Lungenerkrankung (CLD), 22 % CLD in den letzten sechs Monaten behandelt, 37 %

angeborene Herzerkrankung. 67 % der FG hatten bei Diagnose eine Tachypnoe, 25 % Fieber (T > 38,5°C), 32 % Apnoen und 18 % eine Hypoxämie. Bei 25 von 79 Episoden (32 %) wurde radiologisch eine Pneumonie diagnostiziert, nur bei vier von 25 (16 %) mit erhöhten laborchemischen Entzündungszeichen. Im Verlauf der RSV-Infektion benötigten 48 % der FG keinen Sauerstoff und keine Intubation, 45 % Sauerstoff ohne Intubation, 11 % Intubation und Beatmung. 6 % waren zum Zeitpunkt der RSV-Infektion aus anderen Gründen beatmet. 30 % der RSV-Infektionen bei FG waren nosokomiale Infektionen (NI; Symptome ab dem 5. Tag des Aufenthaltes). Insgesamt waren 45 von 335 Episoden (13,4 %) NI, die Inzidenzdichte der NI pro 1000 Patiententage variierte von 0,18 (2001-2002) bis 1,6 (1999-2000). Die Letalität der RSV-Infektion betrug insgesamt 0,9 % (3/335), bei Frühgeborenen (2/79) 2,3 % (relatives Risiko RR 2,6), bei NI 4,2 % (RR 4,7) bei FG mit CLD (2/19) 10,5 % (RR 11,7).

Diskussion: Das Modul ist ein effizientes Werkzeug zur Surveillance aller klinisch relevanten Items stationär behandelter RSV-Infektionen. Die Ergebnisse dokumentieren die erhebliche Bedeutung und die gesamte stationäre Behandlung der RSV-Infektion in einem Zentrum für Kinderheilkunde. Alle an der multizentrischen DSM RSV Päd[®] Studie teilnehmenden Zentren können ihre Patientenpopulation genauer charakterisieren und das eigene Management (inklusive der Prophylaxe mit Palivizumab) prospektiv evaluieren.

Hinweis: Die Entwicklung des DSM RSV Päd- Moduls wird seit 1998 von der Abbott GmbH, Wiesbaden, finanziell unterstützt.

P57

Tödlich verlaufende Influenza B-Infektion bei einem dreijährigen Jungen mit Trisomie 21 und prä-B-ALL unter Immunsuppression

N. Eschen, A. Marx, B. Weißbrich, P. Schlegel, H. Kreth (Würzburg, D)

Einleitung: In den Jahren 1995 – 2000 verstarben in Deutschland 43 von 2.021 Kindern mit Leukämie, die nach dem ALL-BFM 95 Protokoll behandelt worden waren, an Infektionen; und zwar 29 Patienten (67 %) an bakteriellen Infektionen, neun (21 %) an Mykosen und drei (7 %) an Virusinfektionen.

Kasuistik: Wir berichten über den foudroyanten Krankheitsverlauf eines dreijährigen Patienten mit Trisomie 21 und prä-B-ALL, der sechs Wochen nach Diagnosestellung und Therapiebeginn an einem ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) verstarb. Der Patient, der nach dem ALL-BFM 2000 Protokoll behandelt wurde, entwickelte im Zelltief Fieber bis 40 °C. Klinisch und radiologisch fanden sich diskrete Zeichen einer Pneumonie. Bei fehlendem Erregernachweis wurde empirisch eine breite antimikrobielle und antimykotische Therapie durchgeführt. Unter zunehmendem Sauerstoffbedarf verschlechterte sich die respiratorische Situation des Kindes rasch, so daß eine Intubation und Beatmung notwendig wurde. Nachfolgend entwickelte sich ein ARDS, das ein plötzliches Herzversagen und den Exitus letalis nach sich zog. Bei der Autopsie zeigte sich eine hämorrhagische Schocklunge mit intraalveolären Fibrinniederschlägen im Sinne eines ARDS und mit nur geringfügigen entzündlichen Infiltraten. Aus dem Sektionsmaterial ließ sich kein Erreger anzüchten. Mittels RT-PCR konnte jedoch Influenzavirus B-RNA aus Lungengewebe und linksventrikulärem Myokard nachgewiesen werden. Die histopathologische Diagnose lautete auf

eine schwere areaktive Influenza B-Pneumonie mit begleitender areaktiver Virusmyokarditis bei einem immunsupprimierten Patienten.

Schlußfolgerung: Bei onkologischen Patienten mit Neutropenie und Fieber stehen eindeutig bakterielle Erreger und Pilze im Vordergrund; dennoch sollten auch Viren als Infektionserreger mit in Betracht gezogen werden. Das gilt umso mehr für Fieberepisoden bei neutropenischen Patienten, die sich – wie im vorliegenden Fall – während der Influenzasaison ereignen.

P58**Neuraminidasehemmer:
erste Praxiserfahrungen**

L. Del Piero (Siegen, D)

Einleitung: Die Influenza ist eine Viruserkrankung die – ähnlich wie z. B. früher Masern und Röteln – in ihrer Pathogenität weitgehend unterschätzt wird. Obwohl es mittlerweile bekannt ist, daß eine Influenzawelle bei den Kindern anfängt und diese als Multiplikatoren funktionieren, wird die Erkrankung bei den jungen Patienten kaum diagnostiziert, geschweige denn therapiert. Dementsprechend kann die „Influenzawelle“ ihren Verlauf nehmen, und müssen auch – nach wie vor – schwerwiegende Komplikationen in Kauf genommen werden. Damit die Krankheit und ihre Folgen besser erfasst werden, ist eine klare Dokumentation unbedingt erforderlich. Für Niedergelassene, aber auch für Klinikärzte, sollen nach ICD-10: J 10 und J 11 keine Fremdwörter mehr sein!

Fragestellung: In Anbetracht der Tatsache, daß 2003 zum ersten Mal mit Neuraminidasehemmern eine kausale Therapie von sowohl Influenza-A- und -B-Viren möglich war, wurde retrospektiv ein Praxiserfahrungsbericht erstellt. Besonders interessant erschienen die Fragen: Kann eine sogenannte „Influenzawelle“ in der Praxis selbst nachgewiesen werden?, Ist eine praxisingerechte Influenzadiagnostik möglich?, Ist der Influenzaschnelltest als Diagnosehilfe nützlich?, Sind Neuraminidasehemmer nachweislich wirksam?, Ist die Therapie wirtschaftlich tragbar?

Methodik: Als Meldearzt sowohl für die AGI als auch für das Realfu-Frühwarnsystem hatte ich die Möglichkeit, sowohl Schnelltests als auch PCR-Tests zu machen, bzw. zu veranlassen. Bei dem Schnelltest handelte es sich um den Roche Influenza Rapid Test A/B.

Der PCR-Test wurde im Robert-Koch-Institut in Berlin durchgeführt. Da ich für beide Systeme Rachenabstriche machen sollte, habe ich diese Aufgabe hierdurch gelöst, indem ich sogenannte „Simultanabstriche“ gemacht habe. Im Praxisalltag sah es dann so aus, daß bei einem influenzaverdächtigen Kind ein Rachenabstrich gemacht wurde mit nebeneinander liegenden Abstrich tupfern. Damit eine möglichst identische Virusausbeute stattfand, wurden die Stäbchen sowohl von links nach rechts als auch in sich rotierend bewegt. Der erste Abstrich wurde in der Praxis mittels des Roche Schnelltests verarbeitet, das Ergebnis lag nach ca. zehn Minuten vor. Der zweite Tupfer wurde noch am gleichen Tag per Postweg in das RKI nach Berlin geschickt. Zusätzliche Influenzadaten ergaben die Zählungen der täglichen Praxiskontakte, - ARE's (akute respiratorische Erkrankungen) und - ILI's (influenza-like Illnesses). Als Diagnosekriterien für die Vermutung einer Influenza galten: plötzlich auftretendes Fieber während einer Influenzasaison und mindestens zwei weitere typische Begleitsymptome.

P59**Charakterisierung von Haemophilus influenzae-Isolaten am Nationalen Konsiliarlaboratorium in Mainz**

B. Gröndahl, K. Zimmer, L. Schmidt, H.-J. Schmitt (Mainz, D)

Hintergrund: Haemophilus influenzae (Hi)-Stämme können nach Art ihrer Kapsel (unbekapselt; Kapseltyp a-f), nach biochemischem Reaktionsmuster (Biotyp I-VIII) oder nach Resistenzmuster typisiert werden. Eine Charakterisierung von invasiven und nicht-invasiven Isolaten ist seit Einführung der allgemeinen Impfpflicht gegen Hib nicht erfolgt.

Fragestellung: Welche Kapseltypen, welche Biotypen und welche Resistenzmuster von Hi dominieren aktuell in Deutschland?

Material und Methode: Invasive Isolate wurden im Rahmen der ESPED erfaßt. Einsendung und Stamm-Typisierung waren kostenfrei. Kolonisierende, nicht-invasive Isolate stammten aus Nasopharyngeal-Sekret von hospitalisierten Kindern mit akuten Atemwegsinfektionen. Die Kapseltypisierung erfolgte mittels Serum-Agglutination und PCR. Mit Hilfe der PCR wurde zunächst das Kapsel-Gen bexA und das b-spezifische Kapsel-Gen nachgewiesen, um b-Mutanten zu detektieren. Sofern bexA vorhanden war, erfolgte eine Testung zum Nachweis des spezifischen Gens für die Kapseltypen a-f mittels PCR. Serotypisierung, Biotypisierung und Resistenzmuster wurden mit kommerziellen Kits durchgeführt.

Ergebnisse und Diskussion: Von 09/2001 bis 02/2004 wurden insgesamt 146 invasive Isolate eingeschickt, von denen 134 ausgewertet werden konnten. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um unbekapselte H. influenzae-Stämme. Der häufigste Kapseltyp war b, gefolgt von den Typen f und e. Die Kapseltypen a, c und d waren nicht vertreten. Es konnte im Laufe der Jahre keine Zunahme von „nicht b“-Isolaten beobachtet werden. Der „nicht b“-Anteil betrug 75 %, bezogen auf die Ergebnisse der Kapseltypisierung mittels PCR. Im Vergleich zur Agglutination konnten mittels PCR mehr Kapseltragende Hi nachgewiesen werden. PCR und Agglutination waren in 8 % diskordant. Der häufigste Biotyp war Typ I (n=57), gefolgt von Typ II (n=44) und Typ III (n=17). Nur ein geringer Teil der Isolate bildete Betalaktamase. Im gleichen Zeitraum wurden 102 nicht-invasive, kolonisierende Hi isoliert. Bis auf einen Stamm (Kapseltyp e) waren alle Hi unbekapselt. Es wurde kein einziger Hi Typ b nachgewiesen. Die häufigsten Biotypen waren Typ II, gefolgt von Typ I und III, Resistenzen waren selten.

Schlußfolgerungen: Als Kolonisateur wie auch als invasiver Erreger ist Haemophilus influenzae Typ b in unserem Untersuchungskollektiv praktisch verschwunden. Ein Replacement wurde nicht beobachtet. Hi-Isolate bildeten unverändert nur in sehr geringem Umfang eine Betalaktamase.

P60

Komplikationen einer Miliartuberkulose im Säuglingsalter: Halbseitenlähmung und Krampfanfälle bei Meningoenzephalitis und Hirnvenenthrombose

A. Krauth, J. Ohlmann, J. Neef, B. Keck, K. Fahr (Schwäbisch Hall, D)

Anamnese: Der in Deutschland lebende und bislang gesunde Säugling hatte bis zwei Monate vor Symptombeginn bei einem längeren Besuch im Kosovo zusammen mit seinen Eltern und zwei Geschwistern engen räumlichen Kontakt zu einem nicht adäquat – wegen offener Tuberkulose – behandelten geistig behinderten Onkel. Nach Rückkehr wurden aufgrund des anhaltenden Fiebers sowie der zervikalen Lymphadenitis ohne weitere Diagnostik erfolglos mehrere Antibiotika verabreicht, bei fehlender Besserung erfolgte die stationäre Einweisung.

Befund, Labor und Bildgebung:

Befund: Neun Monate alter männliche Säugling, ordentlicher AZ, normaler EZ, T 39,3 °C, keine Paresen oder Meningitiszeichen, katarrhalische Zeichen im HNO-Bereich, bellender Husten, pulmonal grobblasige RG, zervikal 2–3 cm große Lymphknoten, keine Hepatosplenomegalie. Labor: BSG 61 mm n.W., CRP 2,7 mg/dl, Leu 20.900/µl, Hb 9,0 mg/dl, Thr 570.000/µl, sterile Blut-, Katheterurin- und Rachenabstrichkultur. Tbc-Diagnostik: GT 10 TE negativ/GT 100 TE positiv (10 x 10 mm), Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* im Magensaft und später im Liquor (Direktpräparat, PCR, LZ-Kultur) mit INH-Resistenz. Thorax-Röntgenaufnahme: Zahlreiche kleinfleckig-konfluierende Verschattungen beidseits ohne Pleuraerguß. Schädel-Kernspintomographie: Initial Meningoenzephalitis, im Verlauf zusätzlich Sinus transversus-Thrombose rechts.

Verlauf und Problematik: Die enormen Sprachverständigungsprobleme, die anerge Immunitätslage mit anfänglich unauffälligem Tuberkulintest und der noch relativ unbeeinträchtigte Allgemeinzustand erschwerten anfangs die Diagnosestellung. Nach einigen Tagen entwickelte der Säugling zerebrale Krampfanfällen im Rahmen der Meningoenzephalitis. Eine antituberkulostatische Vierfachtherapie mit INH, RMP, PZA und SM wurde durchgeführt, erweitert um Dexamethason, Vitamin B6 und Phenobarbital. Im weiteren Verlauf traten aufgrund einer Linksseiten- und Nervus facialis-Parese bei rechtsseitiger Sinusvenenthrombose sowie der INH-Resistenz (mit Umstellung auf Ciprofloxacin) weitere Schwierigkeiten auf. Unter adäquater Chemo- und adjuvanter medikamentöser Therapie, der Verabreichung von niedermolekularem Heparin sowie intensiver Krankengymnastik konnten sowohl die Infektion als auch die Komplikationen behandelt werden. Derzeit (neun Monate nach Krankheitsbeginn) noch unter Zweifach-Therapie mit guter Verträglichkeit stehend, liegt jedoch ein erfreuliches Outcome eines altersentsprechend entwickelten Kleinkindes ohne neurologische Residualsymptomatik vor.

Schlußfolgerung: Als problematisch erwiesen sich hier die INH-Resistenz und die im Kleinkindesalter fehlende Zulassung bzw. kritische Anwendung von Ciprofloxacin bzw. EMB und des niedermolekularen Heparins. Ferner unterstreicht dieser Fall die Notwendigkeit einer schnellen Diagnostik und Therapieeinleitung bei diesem seltenen Krankheitsbild.

P61

***Mycoplasma pneumoniae* assoziierte neurologische Erkrankungen**

S. Leiz, A. Häbler, M. Abele-Horn (München, Würzburg, D)

Neurologische Erkrankungen stellen die häufigste extrapulmonale Manifestation einer *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion dar. Epidemiologische Daten hierzu zeigen aber eine große Schwankungsbreite. Die Pathogenese der neurologischen Erkrankungen ist bislang nicht geklärt. Ihre Diagnose beruhte in der Vergangenheit ausschließlich auf serologischen Verfahren, wobei KBR und die älteren ELISAs jedoch über keine ausreichende Spezifität verfügen. Die Klinik bietet eine starke Variabilität, die meisten Berichte liegen über Enzephalitiden vor. In einer multizentrischen Studie untersuchten wir 130 Kinder und Jugendliche mit unterschiedlichen neurologischen Krankheitsbildern auf einen Zusammenhang mit einer *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion. Als diagnostische Methoden kamen ein Partikelagglutinationstest und ein Western Blot aus Serum sowie eine (nested) PCR aus Liquor bzw. Rachenabstrich zum Einsatz. Von den 130 Patienten hatten 36 eine Enzephalitis, drei eine akute Encephalopathie mit vorwiegend psychischer Symptomatik, neun eine Meningitis, 33 eine periphere Facialisparese, jeweils vier ein Guillain-Barre-Syndrom bzw. eine transverse Myelitis, 23 ein Gilles de la Tourette-Syndrom und 18 weitere Erkrankungen von einer Opikusneuritis bis zu einem chronischen Müdigkeitssyndrom. Eine *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion wurde bei DNA-Nachweis im Liquor und/oder Rachenabstrich und positiver Serologie sowie bei negativer PCR bei Nachweis von IgM- und/oder IgA-Antikörpern im Western Blot als erwiesen angesehen. Damit ergab sich bei insgesamt 71 Patienten ein Zusammenhang der neurologischen Erkrankung mit einer *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion (darunter 25 mit Facialisparese, 14 mit Enzephalitis, vier mit Meningitis, jeweils drei mit Encephalopathie, Guillain-Barre-Syndrom bzw. transverser Myelitis und acht mit Gilles de la Tourette-Syndrom).

Bei systematischer Suche und Einsatz mehrerer diagnostischer Methoden sind *Mycoplasma pneumoniae* assoziierte neurologische Erkrankungen sicherer und häufiger als bisher zu diagnostizieren. Über die hohe Zahl *Mycoplasma pneumoniae* assoziierter Facialisparesen ist bislang nicht berichtet worden. Zudem kann eine *Mycoplasma pneumoniae* Infektion offenbar Krankheitsbilder mit psychischer Symptomatik auslösen.

P62

Untersuchung der Mechanismen der zellvermittelten Immunantwort nach DTPa-Impfung im 2. Lebensjahr mittels Lymphozytenproliferation, Zytokin-ELISPOT, -ELISA und -realtime-RT-PCR

K. Jahn, J. Huff, P. Schmidtke, C. Meyer, F. Zepp (Mainz, D)

Hintergrund: Die Untersuchung von Proliferationskompetenz der T-Lymphozyten sowie deren IFN-gamma-(Th1-Antwort) und IL-5-Expression (Th2-Antwort) auf Protein-, Einzelzell- und transkriptionaler Ebene bietet die Möglichkeit die Mechanismen der T-zellulären Immunantwort nach Impfung mit azellulärem Pertussisimpfstoff näher zu untersuchen.

Methoden: Nach Grundimmunisierung im Säuglingsalter (3., 4. und 5. Lebensmonat) erhielten 500 Probanden zwischen dem

15. und 19. Lebensmonat eine DTPa-HBV und Hib-Booster-Impfung, entweder getrennt oder gemischt in einer Injektion. Unmittelbar vor (prä) und einen Monat nach (post) Impfung wurde den Probanden heparinisertes Blut entnommen. Separierte Lymphozyten wurden mit den Pertussisantigenen PT, FHA und PRN stimuliert. zwölf Proben wurden anschließend mittels Lymphozytenproliferation, Zytokine-ELISA, -ELISPOT und -real-time RT-PCR untersucht. Zur Untersuchung der Mechanismen der zellvermittelten Immunität wurden die Ergebnisse der getrennten und gemischten Applikation der Impfstoffe gepoolt. Ergebnisse: Die Untersuchung der spezifischen in vitro Lymphozyten-Proliferation (n=11) vor und nach Booster-Impfung (Quotient post/prä) zeigte einen Zunahme nach Stimulation mit PT von 1,75, mit FHA von 1,21 und mit PRN von 1,91. Die Zahl der IFN-gamma- und IL-5-sezernierenden Zellen (n=12) nahm signifikant nach Stimulation mit jedem der Antigene und ähnlich für beide Zytokine zu (IFN-gamma: 2,52, 2,88, 3,07; IL-5: 2,66, 2,16, 2,5). Eine ähnlich Tendenz zeigte sich für die Menge der sezernierten Zytokine (n=8) (IFN-gamma: 1,0, 1,93, 4,71; IL-5: 1,57, 5,95, 1,06). Auf der transkriptionalen Ebene (n=11) stieg die Zahl der IFN-gamma-mRNA Kopien signifikant nach PRN- und FHA-Stimulation und die Zahl der IL-5-mRNA Kopien nach PT- und FHA-Stimulation an. Schlußfolgerung: Booster-Impfung mit einem azellulären Pertussisimpfstoff im zweiten Lebensjahr führt zur einer erneuten Zunahme der Impfantigen-spezifischen zellvermittelten Immunität. Die Ergebnisse unterstreichen die Dichotomie der Th1- und Th2-Antwort. Die unterschiedliche Zunahme der jeweiligen Immunantwort nach Booster-Impfung scheint vom entsprechenden Pertussisantigen abhängig zu sein.

P63

Antibiotikaresistenzen und Häufigkeit von Harntraktpathologien bei Harnwegsinfektionen im Kindesalter (2001–2002)

M. Prelog, D. Schiefecker, M. Fille, L. B. Zimmerhackl (Innsbruck, A)

Harnwegsinfektionen (HWI) sind eine häufige Ursache für die stationäre Aufnahme von Kindern. Es gibt nur wenige Studien über die Resistenzverteilung der wichtigsten Erreger und die Häufigkeit von pathologischen Befunden im Ultraschall und in der Miktionszystourografie (MZUG) beim ersten HWI im Kindesalter. Eine Zunahme der Antibiotikaresistenzen wurde jedoch auch bei Transplantpatienten und intensivmedizinisch betreuten Kindern beschrieben. In einer retrospektiven Studie (2001–2002) bei 471 Patienten (Alter 0–18 Jahre) der Klinik wurde die Verteilung der häufigsten Erreger von HWI analysiert und das Antibiotikaresistenzspektrum ermittelt. In diesem Patientenkollektiv (ein Erregernachweis pro Patient aus Katheterharn oder sauberem Mittelstrahlharn) machten E. coli mit 56,5%, Enterokokken mit 10,2%, Klebsiellen und Pseudomonas mit je 6,2% die häufigsten Erreger aus. Eine Häufung von resistenten und insbesondere seltenen Keimen bei Transplantpatienten (n=37; Enterokokken, Klebsiellen und Pseudomonas je 12%) und intensivmedizinischen Patienten (n=23; Klebsiellen 20%, Pseudomans 10% und Enterokokken 15%) war auffallend. Bei Transplantierten zeigten 16% der E. coli positiven Harnkulturen Resistenzen gegen Aminopenicillin und Clavulansäure, 6% Resistenzen gegen Cefazolin. 17% der

Klebsiella positiven Harnkulturen bei Patienten der Intensivstation wiesen eine Resistenz gegen Cefazolin auf. Es wurden Kinder jünger als 24 Monate mit Erstdiagnose HWI (n=124) weiteruntersucht, bei denen aus Katheterharn ein positiver Keimnachweis gelang. In 77,4% der Fälle konnte E. coli nachgewiesen werden. 29,8% dieser Kinder hatten in der Sonografie eine Harntraktpathologie oder in der MZUG einen vesiko-ureteralen Reflux. Seltenerer Erreger wie Klebsiellen (8,0% von 124 Patienten) und Pseudomonas (4,0% von 124 Patienten) machten 80 bzw. 75% der Erreger bei pathologischen Befunden aus. Bei diesen Kindern fiel auch eine Zunahme der Antibiotikaresistenz von E. coli gegen Aminopenicilline (45,9% resistent), Aminopenicilline und Clavulansäure (10,8% resistent), Cephalosporine (5,4% resistent) und Gentamicin (2,7% resistent) auf. In dieser Studie wurden weniger Antibiotikaresistenzen festgestellt als im internationalen Vergleich. Das Wissen um das zu erwartende Erreger- und Resistenzspektrum ist für eine adäquate Antibiotikagabe bei HWI von Bedeutung. Die vorliegende Studie zeigt, daß dies vor allem für Kinder mit vorbestehenden Pathologien des Harntrakts und Grunderkrankungen, die mit einer häufigen Antibiotikagabe einhergehen, wichtig ist.

P64

Surveillance von Nosokomialer Sepsis (NS) auf einer neonatologischen Intensivstation von 2000–2003.

M. Eheim, C. Köngeter, O. Genzel-Boroviczény, B. Ganster, B. H. Belohradsky, J. G. Liese (München, D)

Einleitung: Frühgeborene (FG) unterliegen einem erhöhten Risiko für NS. Zur Untersuchung von Inzidenzdichte, Risikofaktoren und Erregern wurde daher auf einer neonatologischen Intensivstation (NIS) der LMU eine prospektive Surveillance für NS eingerichtet. Methode: Die Surveillance von NS in einer NIS mit 14 Betten (7 Beatmungsplätze) umfaßte den Zeitraum Januar 2000 bis Juni 2003. Die FG wurden dabei nach dem Geburtsgewicht in drei Gruppen unterteilt (I: bis 499g, II: 500-999g und III: 1.000g-1.499g). Der Definition von klinischer und laborbestätigter NS lagen die Richtlinien des NEO-KISS Surveillance-Systems (Robert-Koch-Institut, 1999) zugrunde. Die Berechnung der Inzidenzdichte für NS [(Anzahl primäre Sepsis/Anzahl Patiententage) x 1.000] sowie der ZVK und PVK-assoziierten Sepsisraten [(Anzahl Sepsis bei Patienten mit ZVK bzw. PVK/Anzahl ZVK- Tage bzw. PVK-Tage) x 1.000] erfolgte getrennt für die drei Gruppen.

Ergebnisse:

Geburtsgewicht	I: bis 499 g	II: 500-999 g	III: 1000g-1499 g
Patienten	8	64	80
Klinische Sepsis	4	32	16
Mikrobiologisch bestätigte Sepsis	1	3	4
Inzidenzdichte Sepsis	7.4	9.2	6.7
Inzidenzdichte mikrobiologisch bestätigter Sepsis	1.8	0.9	1.7
ZVK-assoziierte Sepsis-Rate	4.5	2.2	12.9

Im Untersuchungszeitraum traten keine PVK-assoziierten NS auf. In 79% der Fälle wurde kein Erreger nachgewiesen. 7 von 8 (87%) der Sepsisfälle mit Erregernachweis waren durch koagulasenegative Staphylokokken verursacht, in einem Fall (1,9%) wurden STR (andere Streptokokken als B-Streptokokken) nachgewiesen.

Diskussion: In unserem Patientenkollektiv wurden anhand der angewandten Definition in erster Linie klinische Sepsen erfaßt. FG der Patientengruppe II zeigten eine höhere Inzidenzdichte im Vergleich zu FG der Patientengruppe III. Weitere Untersuchungen sollen klären, inwieweit hier ein erhöhtes Risiko für Sepsis besteht oder ob die Neigung zur frühzeitigeren antibiotischen Therapie bei FG mit niedrigerem Geburtsgewicht die Inzidenzdichte beeinflusste. Hierfür spricht möglicherweise auch die vergleichbar hohe ZVK-assoziierte Sepsisrate in der Patientengruppe III. Die Inzidenzdichte mikrobiologisch bestätigter NS war in allen Gruppen vergleichbar niedrig.

P65

Defensive Mechanismen des Plexus choroideus im Rahmen der bakteriellen Meningitis

R. Adam, T. Tenenbaum, P. Valentin-Weigand, H.-J. Galla, H. Schrotten (Düsseldorf, Hannover, Münster, D)

Hintergrund: Der Liquor cerebrospinalis weist unter normalen Bedingungen nur geringe Konzentrationen von Komplement und Immunglobulinen sowie sehr wenige Leukozyten auf. Außerdem stehen primär nur sehr wenige residente immunkompetente Zellen zur Verfügung. Im Rahmen der Pathogenese bakterieller Meningitiden stellt die Vermehrung der Mikroorganismen im Liquor deshalb einen zentralen Schritt dar. Fragestellung: Kann der Plexus choroideus als zentrales Stoffwechselorgan im Liquorsystem und mit diesem über eine große Oberfläche in Kontakt stehend, defensive Aufgaben im Rahmen einer Meningitis erfüllen?

Material/Methodik: Primäre Porcine Plexusepithelien werden als etabliertes Blut-Liquor-Schranken-Modell eingesetzt und mit verschiedenen Stämmen von *Streptococcus suis* infiziert. *Streptococcus suis* ist ein wichtiger Erreger von Meningitiden des Schweins, entspricht also einem speziesspezifischen Pathogen für unser Plexusmodell und ist darüberhinaus auch für humane Meningitiden verantwortlich. Die Zellen werden mit proinflammatorischen Zytokinen (IFN-g und/oder TNF-a) stimuliert und anschließend mit 50 KBE/ml *S. suis* infiziert. In der Folge werden die Wachstumsraten der Bakterien im Zellüberstand bestimmt und mögliche antibakterielle Mechanismen (Produktion von Stickstoffmonoxid NO, Generation reaktiver Sauerstoffmetabolite, Tryptophan-Depletion) untersucht. Außerdem werden die Plexuszellen mit lebenden Bakterien vs. UV-inaktivierten Keimen vs. Ultraschall-lysierten Bakterien vs. bakterielle Überstände stimuliert und ihre Produktion von TNF-a, IL-6 und IL-8 mittels ELISA gemessen.

Ergebnisse: Wir fanden eine deutliche dosisabhängige Wachstumshemmung der Bakterien durch IFN-g stimulierte Plexusepithelien. TNF-a-Ko-Stimulation führte zu noch stärkerer Wachstumshemmung, die Supplementierung von Tryptophan stoppte den bakteriostatischen Effekt vollständig. Ehrlich-Reaktion und HPLC zeigten, daß eine Aktivierung der Indoleamin 2,3-Dioxygenase (IDO) in den Plexusepithelien verantwortlich für die Bakteriostase war. Eine NO-Produktion oder die Generation von

reaktiven Sauerstoffmetaboliten wurde ausgeschlossen. Außerdem produzierten die Plexusepithelien IL-6 und IL-8 in relevanten Konzentrationen nach Stimulation mit bakteriellen Agenden in unterschiedlichen Mustern.

Schlußfolgerung: Diese Ergebnisse stützen die Hypothese einer aktiven Rolle der Plexus choroidei in der Abwehr bakterieller Pathogene im Rahmen einer Meningitis. Mittels Depletion von Tryptophan scheint der Plexus im ihn umgebenden Liquor ein antibakterielles Milieu zu gestalten, das Bakterien die Vermehrung erschwert. Außerdem scheint der Plexus choroideus in der Lage zu sein, durch Produktion relevanter Zytokine und Chemokine defensive Aufgaben zu übernehmen.

P66

Mykoplasma pneumoniae-Ausbruch in einer kleinen fränkischen Ortschaft

S. Kautz, G. Königer, R. Müller, M. Abele-Horn, H. Kreth (Würzburg, Ebrach, Erlangen, D)

Mykoplasma pneumoniae ist ein häufiger Erreger von oberen und unteren Atemwegsinfektionen. Die Übertragung erfolgt über Tröpfchen, allerdings nur bei relativ engem Kontakt, wie z. B. in Familien oder in Gemeinschaftseinrichtungen. Im Folgenden berichten wir über eine Kleinraumepidemie, die sich von Oktober 2000 bis Februar 2001 in Ebrach/Unterfranken ereignete.

Material und Methoden: Die serologische Diagnostik erfolgte mittels Komplementbindungsreaktion (KBR), Partikelagglutinationstest (PAT) und Immunoblot (Nachweis von spezifischen IgG-, A- und M-Antikörpern) als Bestätigungstest. Bei einem Teil der Probanden wurde auch der DNA-Nachweis mittels PCR aus tiefem Rachenabstrich oder Nasopharyngealsekret versucht. Ergebnisse: Im Oktober 2000 traten in einer 3. Grundschulklasse mit 28 Schülern vermehrt Pneumonien auf, worauf die Klasse sofort geschlossen wurde. Vorherrschende Symptome waren Husten, Fieber, Schnupfen, Lymphknotenvergrößerungen und Erbrechen. Siebzehn Schüler hatten klinische Zeichen einer Pneumonie, die in dreizehn Fällen röntgenologisch bestätigt wurde. Serologisch und mittels Direktnachweis (PCR) konnte *M. pneumoniae* als Erreger identifiziert werden. Im weiteren wurden 85 Kontaktpersonen (Familienangehörige, Freunde) mit v. a. akuten Atemwegsinfektionen serologisch untersucht. Die Mykoplasmeninfektion wurde in 55 von 85 Fällen (63,5%) serologisch bestätigt (Trefferquote nur durch KBR: 14%!). In 17 Fällen (31%) wurde eine Pneumonie röntgenologisch gesichert. Makulopapulöse Exantheme wurden bei ca. 10% der Probanden beobachtet. Eine dreißigjährige Patientin entwickelte im Krankheitsverlauf ein Guillain-Barré-Syndrom. Sonst traten keine weiteren Komplikationen auf.

Diskussion: Dies ist der erste Bericht über eine Mini-Epidemie, in deren Verlauf eine Schulklasse komplett geschlossen werden mußte. Bemerkenswert ist die hohe Rate an Pneumonien von 50 bzw. 31% (im Gegensatz zu bisher publizierten Raten von 3–10%). Die serologischen Ergebnisse zeigen, daß die KBR

allein wegen niedriger Sensitivität nicht zur Diagnostik der *M. pneumoniae*-Infektion geeignet ist.

P67

Invasive *Haemophilus influenzae*-Infektionen bei Kindern in Deutschland:

H. Kalies, B. Gröndahl, R. von Kries, K. Zimmer, L. Schmidt, S. Rockahr, A. Siedler, B. Weißmann, B. Heinrich, H.J. Schmitt ESPED Arbeitsgruppe (München, D)

Hintergrund: *Haemophilus influenzae* ist einer der wichtigsten Erreger invasiver Infektionen wie Meningitis, Epiglottitis, Osteomyelitis, Arthritis und Sepsis im frühen Kindesalter. Es sind bekapselte und unbekapselte Stämme bekannt. Kapseltyp b (*Hib*) war bis zur Einführung der allgemeinen Impfpflicht für mehr als 90 % der invasiven Infektionen verantwortlich.

Fragestellung: Kommt es in Deutschland nach Einführung der *Hib*-Impfung zu einer Zunahme systemischer *Haemophilus influenzae*-Erkrankungen durch „nicht-b“-Kapseltypen?

Material und Methode: Jeder gesicherte Erkrankungsfall bei einem hospitalisierten Kind unter zehn Jahren wird deutschlandweit an zwei unabhängige aktive Erhebungssysteme gemeldet. Die Einschlusskriterien sind: 1. Klinischer Nachweis einer systemischen Infektion (z.B. Meningitis, Epiglottitis, Sepsis, Phlegmone, Arthritis). 2. Nachweis von *Haemophilus influenzae* in normalerweise steriler Körperflüssigkeit (z.B. Blut, Gelenkpunktat und/oder Liquor). Im Nationalen Konsiliarlaboratorium werden die Erreger erneut kultiviert, und es erfolgt eine Kapseltypisierung mittels Serumagglutination und PCR sowie eine Resistenzbestimmung.

Ergebnisse und Diskussion: Jährlich erkranken in Deutschland noch etwa 50 Kinder unter zehn Jahren an einer systemischen *Haemophilus influenzae*-Infektion. In den Jahren 1998 bis 2002 waren dies je 28, 14, 23, 17 und zwölf Kinder mit Typ b, und je zehn, 14, 27, 23 und 22 Kinder mit „nicht-b“ Serotyp. Bei zunehmender Typisierungsrate (75 % im Jahr 1998; 81 % im Jahr 2002) scheint der relative Anteil von Fällen des Kapseltyps b eher abzunehmen und der „nicht-b“-Fälle leicht zuzunehmen. Schlußfolgerung: Dreizehn Jahre nach Einführung der allgemeinen *Hib*-Impfung und acht Jahre nach Einführung von DTaP-*Hib*-Kombinations-Impfstoffen gibt es bisher in Deutschland keinerlei Hinweise für eine Zunahme invasiver *Hib*-Infektionen oder einen Erregerwechsel.

P68

Risikofaktoren und Häufigkeit der akuten Otitis media bei Kindern in den ersten zwei Lebensjahren mit und ohne Impfung gegen Pneumokokken

D. Adam, M. Scholz, M. Helmerking (München, Berlin, Strasslach, D)

Grundlagen: *Streptococcus pneumoniae* führt bei Säuglingen und Kleinkindern zu einem breiten Spektrum von Infektionen und ist die häufigste Ursache der akuten Otitis media (AOM), Sinusitis und Pneumonie. Der Ausschluß Studien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie führt eine breit angelegte multizentrische Studie durch, in der insbesondere die potentiellen Risikofaktoren für die Akquisition der AOM und

deren Häufigkeit bei Kindern in den ersten zwei Lebensjahren mit und ohne Impfung gegen Pneumokokken untersucht werden soll.

Methode: Eingeschlossen in die Studie werden Kinder, die in den ersten sechs Lebensmonaten zusätzlich zu der empfohlenen Standardimmunisierung den Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff Prevenar erhalten sollen. Die Kinder werden im Verhältnis 3:1 (Prevenar plus Standardimmunisierung oder Standardimmunisierung ohne Prevenar) dokumentiert. Die Kinder erhalten die Impfung mit Prevenar zeitgleich mit dem Standard-Impfprogramm nach Vollendung des 2., 3. und 4. Lebensmonat sowie eine 4. Impfung (Booster) im Alter von 12 bis 15 Monaten.

Ergebnisse: Aufgenommen in die Studie wurden 7.401 Kinder (männl. 51,44 %) im Alter von 2,0 bis 5,1 (Mittel 3,1) Monaten in 494 Kinderarztpraxen in Deutschland. Vor der 4. Impfung wurden 4.617 Kinder im Alter von 14,2 Monaten (Mittelwert) für diesen Zwischenbericht über die Ergebnisse zur AOM ausgewertet. 13,91 % der Kinder (642 von 4.617) hatten in dem Zeitraum zwischen der Geburt bis zur 4. Impfung mindestens einmal eine AOM. Zwischen der 3. und 4. Impfung erkrankten 492 Kinder (10,66 %) an einer AOM, 9,42 % in der Prevenar-Gruppe und 14,44 % in der Gruppe ohne Prevenar. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die dokumentierten Risikofaktoren (Frühgeburt, geringes Geburtsgewicht, Begleiterkrankungen usw.) waren im Gesamtkollektiv nicht häufiger als bei Kindern mit AOM, dagegen zeigte sich ein deutlicher Unterschied bei den Betreuungsverhältnissen (z. B. Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen von Geschwistern), die bei den Kindern mit AOM statistisch signifikant häufiger waren.

Zusammenfassung: Die Reduktion der AOM bei den mit Prevenar geimpften Kindern war statistisch signifikant größer als in der Kontroll-Gruppe. Die Betreuungsverhältnisse hatten einen statistisch signifikanten Einfluß auf die Häufigkeit an einer AOM zu erkranken.

P69

Immunogenität und Verträglichkeit eines 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes (7vPnC, Prevenar) bei gleichzeitiger Verabreichung eines DTaP-IPV-HBV/HIB-Impfstoffes (Infanrix Hexa®) – Booster-Daten

H.-J. Schmitt, G. Hülsemann, B. Corsaro (Mainz, Münster, D; Rochester, NY, USA)

Einleitung: Untersuchung der Immunogenität, Sicherheit und Verträglichkeit des 7vPnC-Impfstoffes (Prevenar®, Wyeth) bei gleichzeitiger Verabreichung eines sechsfach DTaP-IPV-HBV/Hib-Impfstoffes (Infanrix hexa, GSK Biologicals). Ergebnisse der Booster-Impfung.

Methodik: 252 Kinder wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt und erhielten im Alter von 2, 3, 4 und 12-15 Monaten DTaP-IPV-HBV/Hib gleichzeitig mit 7vPnC (Test) oder DTaP-IPV-HBV/Hib alleine (Kontrolle). Zur Bestimmung der Immunogenität der Booster-Impfung wurde vor und nach der 4. Impfung eine Blutprobe entnommen. Daten zur lokalen und systemischen Verträglichkeit sowie zu unerwünschten Ereignissen wurden erfaßt.

Ergebnisse: 226 Impflinge (Test 114/Kontrolle 112) erhielten die Booster-Impfung. Die Kinder der Testgruppe erreichten Pneumokokken-Antikörperspiegel 0,50µg/ml von 96,2 % (Sero-

typ (s)23F) bis 100% (s4) bei einem 4,0 (s14) bis 17,6fachen Anstieg (s23F). Protektive Schutztitere gegen die Infanrix hexa-Antigene wurden von beiden Gruppen in gleichem Maße erreicht:

	Protektiver Level	Test (%)	K o n - t r o l l e (%)
Diphtherie	0,10 IU/ml	100	100
Tetanus	0,10 IU/ml	100	100
Pertussis FHA, PT, PRN	4-fach Anstieg	84,8; 78,6; 94,3	77,9; 78,9; 95,2
Polio 1, 2, 3	1:8	100; 100; 100	99,1; 100; 100
Hepatitis B	10 mIU/ml	99,0	100
PRP-T (Hib)	1.0 µg/ml	100	100

Die Häufigkeit von Lokalreaktionen an der Injektionsstelle war vergleichbar. In der Testgruppe war Fieber 38,0 °C (50,0% vs 33,6%) häufiger und der Antipyretikaverbrauch lag höher (18,9% vs 6,1%). Nur in wenigen Fällen trat Fieber > 39,0 °C auf (3 Fälle pro Gruppe, 2,7%), Fieberkrämpfe traten nicht auf. Zusammenfassung: Bei zeitgleicher Gabe im Alter von 12-15 Monaten sind Prevenar und Infanrix hexa immunogen und gut verträglich.

P70

Infektionskrankheiten bei Kleinkindern im Sudan

S. Volz, M. Knuf (Mainz, D)

Hintergrund: Der Sudan gehört zu den ärmsten Ländern der Welt. Aufgrund eines seit Jahrzehnten anhaltenden Bürgerkrieges ist die Gesundheitsversorgung, vor allem auf dem Lande, nahezu vollständig zusammengebrochen. Flucht und Gewalt, Massenunterkünfte und Analphabetismus begünstigen die Ausbreitung von Seuchen. Hauptleidtragende sind insbesondere Kleinkinder. Epidemiologische Daten fehlen im wesentlichen. Hilfsorganisationen wie „Ärzte ohne Grenzen“ versuchen Daten zu erheben und den Mißständen vor Ort entgegen zu wirken.

Fakten: Jährlich sterben weltweit mehr als zehn Mio. Kinder, davon 41% in den Ländern der Sub-Sahara. Die „Under-5-Mortality Rate“ beträgt im Sudan 108 von 1.000 Lebendgeburten. Die hohe Mortalitätsrate bei Kindern ist multifaktoriell bedingt und beruht vor allem auf Unterernährung, mangelnde Hygiene, fehlende Mittel und Kenntnisse zur Gesundheitsfürsorge, mangelhafte (Aus-)Bildung der Eltern u. a.

Die häufigsten Todesursachen bei Kleinkindern in Entwicklungsländern allgemein (WHO, 2000) sind akute Durchfallerkrankungen mit Dehydratation (22%), Pneumonien (21%), Malaria (9%), AIDS (3%) und Masern (1%). 33% der Todesfälle sind im Neugeborenenalter zu beobachten. Haupttodesursachen in dieser Altersgruppe sind neben der Asphyxie (29%), Frühgeburtlichkeit (24%), Sepsitiden (24%) und Tetanus neonatorum (7%). Im Vergleich hierzu ist die Haupttodesursache der Neugeborenen im Sudan mit 29% Tetanus neonatorum. Bei den Säuglingen sind Diarrhoe (52%), Masern (16%), akute Infektionskrankheiten des Respirationstraktes (14%), Malaria (8%) und bakterielle Meningitiden (6%) wichtige Todesursachen. Ein- bis vierjährige Kinder sterben häufig an Unterernährung (Kwashiorkor/Marasmus). Eine weitere bedeutende Erkrankung im Kindesalter stellt die Tuberkulose dar. Eigene Untersuchun-

gen mit 130 Röntgenaufnahmen des Brustkorbes bei 5 Monate bis 14 Jahre alten Kindern zeigten in 97,7% ein pathologisches Röntgenbild: Lymphadenopathie 60,8%, parenchymatöse Veränderungen 54%, Kavernen 9,2%, Pleuraergüsse 6%, Miliartuberkulose 2%.

Schlußfolgerung: Durch einfache medizinische Maßnahmen, wie Verordnung von Antibiotika und Impfungen sowie die Aufklärung der Bevölkerung über korrektes hygienisches Verhalten sowie die Verbesserung der Ernährung (Stillen, Fölgernahrung) könnte die Mortalität drastisch gesenkt werden.

P71

Molekulargenetische Differenzierung von Impf- und Wildtyp-Varizellen

U. Läßker, M. Hufnagel, T. Harder (Kiel, D)

Die American Academy of Pediatrics wie auch die Nationale Impfkommision empfiehlt seit 1995, alle Kinder in den USA routinemäßig im zweiten Lebensjahr gegen Windpocken zu impfen. In Deutschland ist der Lebendimpfstoff vor allem für Risikogruppen und hier speziell für onkologische Patienten empfohlen. Der Impfstoff wird im allgemeinen gut vertragen, in etwa 4% der Fälle wird nach der Impfung ein leichtes Windpocken-ähnliches Exanthem beobachtet. Die Wirksamkeit zur Verhinderung schwerer Verläufe wird mit 95% angegeben, zur Verhinderung leichter Fälle mit 70 bis 90%.

Wir berichten über ein zweijähriges Mädchen, das wegen eines Hirntumor-Rezidives (anaplastisches Ependymom ^{III}) auf die onkologische Station unserer Klinik aufgenommen wurde. Zwei Tage später entwickelte es ein maculo-papulöses Exanthem mit 2 Vesikeln. Anamnestisch war das Kind 15 Tage zuvor beim Kinderarzt gegen Varizellen geimpft worden. Ein direkter Kontakt zu einer Person mit Varizellen hatte nach Aussagen der Eltern nicht stattgefunden. Da die Frage, ob es sich um eine Infektion mit Impf- oder Wildtyp-Varizellen handelt, klinisch nicht eindeutig beantwortet werden kann, führten wir mit ca. 50 µl aspirierten Sekrets aus einem Vesikel eine spezifische PCR-/RFLP-Analyse durch. Die Differenzierung zwischen Impf- und Wildtyp-VZV-DNA ist aufgrund eines spezifischen Restriktionspolymorphismus mit Hilfe der Endonuclease PstI möglich (Mori et al., 1998). Überraschenderweise ergab die Untersuchung, daß bei der Patientin eine Infektion mit dem Varizellen-Wildtyp-Virus vorlag. Offensichtlich war die Varizellen-Impfung unbemerkt innerhalb der Inkubationszeit einer Windpocken-Infektion durchgeführt worden.

Dieser Fall belegt, daß trotz erhöhter Aufmerksamkeit vor potentiell gefährlichen Infektionskrankheiten auch im Lebensumfeld von Kindern mit Krebs eine Exposition gegenüber Windpocken unbemerkt vorkommen kann. Kinder mit Krebs wie auch mögliche Kontaktpersonen sollten daher auf ihre Empfänglichkeit gegenüber dem VZV hin überprüft werden. Um entsprechende Präventionsmaßnahmen im klinischen Umfeld betroffener Patienten zu treffen, ist eine Differenzierung von Wildtyp- versus Impftyp-Varizellen-DNA sinnvoll und mittels PCR-/RFLP-Analyse schnell und aus wenig Untersuchungsmaterial möglich.

Poster - Autoren, Vorsitz, Referenten und Moderatoren

Abel, E (Greifswald)	P11	Finn, A (Bristol)	P51
Abel, J (Greifswald)	P11, P13	Fischer, R (München)	V4, P48, P50
Abele-Horn, M (München)	P33, P38, P44, P45, P54, P61, P66, P68	Fleischhack, G (Bonn)	P18, P41
Adam, D (München)	P68	Forster, J (Freiburg)	V16, V55
Adam, R (Düsseldorf)	P65	Fouchier, R (Rotterdam)	V20
Alberg, E (Aachen)	P32	Frank, W (Siegen)	P55
Alberti, R (Hamburg)	P43	Franke, J (Siegen)	P55
Amann, C (Bonn)	P19	Fusch, C (Greifswald)	P9, P10
Anker, J (Washington)	V39	Gall, V (Frankfurt)	P29, P31
Apostolidou, S (Mainz)	P52	Galla, HJ (Münster)	P65
Armbrust, S (Greifswald)	P10	Ganster, B (München)	P64
Atschkassowa, T (Simferopol)	P1, P20	Gdowska, E (Olawa)	V48
Bachmann, H (Bremen)	P8	Geikowski, T (Bonn)	P34
Ballke, H (Greifswald)	P15	Gemmer, C (Mainz)	P51
Banz, K (Basel)	P22, P23	Genzel-Borovczeny, O (München)	P64
Barth, I (Mainz)	P52	Gierich, J (Wiesbaden)	P42
Bassler, D (Ontario)	V55	Gierschick, H (Würzburg)	P2, P3
Bausen, C (Greifswald)	P11	Glatzel, T (Bonn)	P34
Beilken, A (Hannover)	P27	Gröger, N (Bonn)	P41
Belohradsky, B (München)	P64	Groll, A (Münster)	V42
Berlin A (Greifswald)	P12	Gröndahl, B (Mainz)	V47, P53, P59, P67
Berner, R (Freiburg)	V30, V35, P25	Grote, V (München)	V4, P48, P50
Beutel, K (Hamburg)		Grüber, C (Berlin)	V32
Bialek, R (Tübingen)	V58	Gürtler, L (Greifswald)	P16
Bisanz, H (München)	P22, P23	Haas, J.-P. (Greifswald)	P9, P10
Blessing, K (Würzburg)	P47	Haas, W (Berlin)	V23
Bode, U (Bonn)	P19, P41	Haase, R (Halle)	P28
Brandt, V (Baden-Baden)	P1, P20	Habermehl, P (Mainz)	V46, P52
Brevis, F (Duisburg)	P39	Hammerschmidt, T (München)	P22, P23
Bruns, R (Greifswald)	P12, P13, P14, P15, P16, P17, P18	Hamprecht, K (Tübingen)	V37
Buchholz, U (Berlin)	V22	Harder, T (Kiel)	P71
Buschkamp, M (Duisburg)	P39	Hasan, C (Bonn)	P18
Claaß, A (Kiel)	V25	Häßler, A (München)	P61
Claaßen, M (Bremen)	P8	Häusler, M (Aachen)	V2, P30, P32
Coerd, W (Mainz)	P52	Hebestreit, H (Würzburg)	P33
Corsaro, B (Rochester)	P69	Heininger, U (Basel)	V62
Cremer, R (Köln)	P4	Heinrich, B (Düsseldorf)	P67
Dagwadordsch, U (Halle)	P28	Helmerking, M (München)	P68
del Piero, L (Siegen)	P58	Hengel, H (Berlin)	P37
Dittmann, S (Berlin)	V64	Hentschel, R (Freiburg)	P25
Doerck, M (Würzburg)	P38	Herrmann, M (Homburg Saar)	V54
Eggers-Förner, I (Mainz)		Hey, C (Frankfurt)	P29, P31
Eheim, M (München)	P64	Hombach, A (Köln)	P4
Ehl, S (Freiburg)	V34	Hübner, J (Boston)	V52
Eickmeier, O (Frankfurt am Main)	P36	Huff, J (Mainz)	P62
Eis-Hübinger, AM (Bonn)	P56	Hufnagel, M (Kiel)	V53, P71
Engelhardt, S (Bonn)	P41	Hülsemann, G (Münster)	P69
Engler, M (Aachen)	P32	Hülße, C (Rostock)	V5, V9
Eschen, N (Würzburg)	P57	Humburg, C (Mainz)	
Exner, M (Bonn)	P56	Huppertz, H (Bremen)	
Faber, J (Mainz)	P3, P51	Illiew-Kedzia, J (Jelenia Gora)	V48
Fahr, K (Schwäbisch Hall)	P60	Jahn, K (Mainz)	P62
Färber, I. (Jena)	V1	Kabus, M (Dresden)	P26
Festge, OA (Greifswald)	P11	Kalas, A (Sroda)	V48
Fiebiger, K (Hamburg)	P40	Kalies, H (München)	P67
Filipczak, R (Boleslawiec)	V48	Karabul, N (Wiesbaden)	P42
Fille, M (Innsbruck)	P63	Kautz, S (Würzburg)	P66
		Keck, B (Schwäbisch Hall)	P60
		Keller, K (Wiesbaden)	V57, P42

Khurana, K (Bonn)	P56	Olesiuk, K (Olawa)	V48
Kijlanek, E (Klodzko)	V48	Panzig, B (Greifswald)	P13, P15
Kirschner, P (Hannover)	P27	Peltola, H (Helsinki)	V6
Kitz, R (Frankfurt am Main)	P36	Pfeifer, J (Homburg)	P46
Kleines, M (Aachen)	V2, P32	Piotrowska-Gede, Z (Jawor)	V48
Knuf, M (Mainz)	V8, V11, V51, V61, P51, P70	Podlacha, A (Jawor)	V48
Kobylińska, S (Zlotoryja)	V48	Prelog, M (Innsbruck)	P63
Kobyliński, K (Zlotoryja)	V48	Puppe, W (Kiel)	V18
Kohlhauser-Vollmuth, C (Würzburg)	P45	Ramaekers, VT (Aachen)	V2
Köngeter, C (München)	P64	Ramzzi-Samaan, I (Olesnica)	V48
König, C (Würzburg)	P33	Raszynska, M (Legnica)	V48
Königer, G (Ebrach)	P66	Rauschenbach, A (Heppenheim)	V50
Kontny, U (Freiburg)	V41	Rehe, K (Hannover)	P27
Kowalska, E (Sroda)	V48	Reinert, R (Aachen)	V29, P15
Koziel, E (Zgorzelec)	V48	Reischl, U (Regensburg)	V17
Kracht, R (Würzburg)	P45	Reitz, K (Heidelberg)	P24, P4
Krajewski, W (Boleslawiec)	V48	Ridder, R (Würzburg)	P44
Krauth, A (Schwäbisch Hall)	P60	Riedel, F (Hamburg)	V24
Kreth, H (Würzburg)	P38, P44, P47, P54, P57, P66	Riedel, J (Greifswald)	P9
Kries von, R (München)	V4, P48, P50, P67	Ritter, K (Aachen)	V2, P32
Krüger, E (Hamburg)	P43	Rockahr, S (Kiel)	P67
Kujumdshiev, S (Frankfurt)	P29, P31	Rose, M (Frankfurt)	P29, P31, P36
Kunze, M (Freiburg)	P25	Russo, A (Mainz)	P51
Läbker, U (Kiel)	P71	Sander, A (Hannover)	P27
Lauenstein, P (Greifswald)	P15	Santibanez, S (Berlin)	P37
Lehrnbecher, T (Frankfurt)	V15	Sapota, J (Olesnica)	V48
Leiz, S (München)	P61	Sauer, H (Halle)	P28
Lewczuk, E (Wolow)	V48	Schaad, U (Basel)	V59
Liese, J (München)	V4, V56, P48, P50, P64	Scheithauer, S (Aachen)	V2, P32
Lieser, U (Halle)	P28	Schiefecker, D (Innsbruck)	P63
Lindlbauer-Eisenach, U (München)		Schildgen, O (Bonn)	P34
Löffler, G (Homburg)	P46	Schlegel, PG (Würzburg)	P54, P57
Löffler, H (Freiburg)	P25	Schmidt, L (Mainz)	P59, P67
Lorenz, N (Dresden)	P26	Schmidt, S (Greifswald)	V21, P13, P15, P17
Mannhardt-Laakmann, W (Mainz)	V45, P52	Schmidtke, P (Mainz)	P62
Marx, A (Würzburg)	P38, P52, P57	Schmitt, HJ (Mainz)	V47, P51, P53, P59, P67, P69
Meng, M (Freiburg)	P49	Schmitz, F (Minden)	V13
Mentel, R (Greifswald)	P11, P14, P16, P18	Schneider, T (Hamburg)	P40
Meyer, C (Mainz)	P51, P62	Scholz, H (Berlin)	V14, V60, P7, P68
Michniewicz, L (Zgorzelec)	V48	Schrapppe, M (Hannover)	P27
Molitor, E (Bonn)	P41	Schroeder, HWS (Greifswald)	P10
Mönkemöller, K (Köln)	P4	Schroten, H (Düsseldorf)	V12, P55, P65
Morbach, H (Würzburg)	P2, P3	Schubert, R (Frankfurt)	P29, P31
Moya-Suri, V (Greifswald)	P16	Schulte-Wissermann, H (Krefeld)	
Müller, CE (Greifswald)	P13, P14, P17, P18	Schumacher, F (Brescia)	V26
Müller, F (Heidelberg)	V36, P24	Schuster, V (Leipzig)	V38
Müller, L (Chemnitz)	P26	Schwantes, C (Köln)	P4
Müller, M (Graz)	P51	Schwarze, J (London)	V33
Müller, R (Erlangen)	P66	Seibt, Y (Frankfurt am Main)	P36
Murdoch, C (Sheffield)	P51	Seifert, H (Köln)	V10
Nadal, D (Zürich)	V43	Sellhaus, B (Aachen)	P32
Nagel, F (Halle)	P28	Shamdeen, MG (Homburg)	P46
Nanki, T (Tokio)	P2, P3	Sidor, D (Wroclaw)	V48
Narecki, J (Boleslawiec)	V48	Siedler, A (Berlin)	P37, P67
Neef, J (Schwäbisch Hall)	P60	Simon, A (Bonn)	P19, P34, P35, P41, P56
Neiß, A (München)	P22, P23	Singh, SK (Würzburg)	P2, P3
Nellen-Hellmuth, N (Würzburg)	P38	Sitzmann, FC (Homburg)	P46
Niehaus, S (Greifswald)	P9	Slack, M (Oxford)	P45
Nolte, O (Heidelberg)	P24	Smorag, M (Klodzko)	V48
Ohlmann, J (Schwäbisch Hall)	P60	Sörgel, F (Nürnberg)	V40
		Spangenberg, C (Mainz)	P53

Speckmann, C (Freiburg)	P49	Wagenpfeil, S (München)	P22, 23
Speer, P (Würzburg)	P33	Walter, B (Homburg)	P46
Staupe, I (Bremen)	P8	Walther, S (Freiburg)	V31, P49
Stenger, R (Greifswald)	P9, P10, P13, P15	Wegner, M (Greifswald)	P14, P18
Struffert, T (Homburg)	P46	Weigel, S (Greifswald)	P13
Sykora, KW (Hannover)	P27	Weigl, J (Kiel)	V19
Szenborn, L (Wroclaw)	V48	Weiß, M (Köln)	V28, P4
Szeszejko-Sochaki, J (Lubin)	V48	Weißbrich, B (Würzburg)	P47, P57
Szymanski, H (Trzebnica)	V48	Weißmann, B (Berlin)	P67
Tenenbaum, T (Düsseldorf)	P5, P6, P65	Welte, K (Hannover)	P27
Thiede, U (Hamburg)	P43	Wiersbitzky, H (Greifswald)	P9, P10, P11
Thomas, W (Würzburg)	P33	Wiersbitzky, S (Greifswald)	P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P18
Tischer, A (Berlin)	P37	Wilkesmann, A (Bonn)	P34
Trabold, R (Würzburg)	P54	Wille, L (Heidelberg)	P24
Trojniak, K (Legnica)	V48	Wintergerst, U (München)	V44
Trotter, A (Duisburg)	P39	Wirsing von König, C (Krefeld)	V63
Tuchcinska-Sowa, J (Kamiennej Gora)	V48	Wutzler, P (Jena)	V3, V66, P22, P23
Ujma, L (Kamiennej Gora)	V48	Zabel, B (Mainz)	P51, P53
Valentin-Weigand, P (Hannover)	P65	Zenz, W (Graz)	P51
Valenza, G (Würzburg)	P33, P45	Zepp, F (Mainz)	P51, P62
Veelken, N (Hamburg)	P40, P43	Zielen, S (Frankfurt)	V27, P29, P31, P36
Vesikari, T (Tampere)	V7	Zimmer, K (Mainz)	P53, P59, P67
Vogel, M (Düsseldorf)	P55	Zimmerhackl, LB (Innsbruck)	P63
Vogel, U (Würzburg)	P54	Zinke, M (Hamburg)	V65
Volz, S (Mainz)	P70		
Vygen, S (Dresden)	P26		

Kinderärztliche Praxis

Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin
gegründet von Stefan Engel und Erich Nassau, wiederbe-
gründet von Hubertus von Voss

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin, Präsident: Prof. Dr. med. Harald Bode, Schillerstraße 15, 89077 Ulm, Tel. (0731) 50021731.

Chefredaktion: Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries, Kinderzentrum München, Tel. (089) 71009-314, Fax -71009-315. **Stellvertretender Chefredakteur:** Prof. Dr. med. Hans G. Schlack, Waldenburger Ring 46, 53119 Bonn. Prof. Dr. Heinz-J. Schmitt, Univ.-Kinderklinik Mainz, Langenbeckstr.1, 55101 Mainz. **Redaktion und Koordination:** Nicole Finkenauer-Ganz, Matthias Heinz, Kirchheim + Co GmbH, Kaiserstr. 41, 55116 Mainz, Tel. (06131) 96070-29, Fax -9607090, E-Mail: finkenauer@kirchheim-verlag.de.

Themenbereichsleiter: Prof. Dr. Volker Hesse: Endokrinologie, Wachstum und Ernährung; Prof. Dr. Peter Hoyer: Chronische Erkrankungen; Prof. Dr. Rüdiger von Kries: Prävention, Epidemiologie; Dr. Ursula Lindlbauer-Eisenach: Praxisfragen; Prof. Dr. Richard Michaelis: Entwicklung und Entwicklungsstörungen; Dr. Hartmut Schirm: Öffentlicher Jugendgesundheitsdienst; Prof. Dr. Hans Georg Schlack: Kind und Gesellschaft, Rehabilitation; Prof. Dr. Heinz-Josef Schmitt: Infektiologie; Prof. Dr. Eberhard Schulz: Jugendmedizin; Prof. Dr. Dr. h. c. Hubertus von Voss: Kasuistik (Der interessante Fall).

Die mit Verfassernamen gekennzeichneten Beiträge geben in erster Linie die Auffassung der Autoren und nicht in jedem Fall die Meinung von Herausgeber und Redaktion wieder.

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V.: Sozialpädiatrisches Zentrum, Frau U. Eschberger, Schillerstraße 15, 89077 Ulm, Tel. (0731) 5002-1782, Fax (0731) 5002-1732. Mitgliederverwaltung: Kinderzentrum München, Frau B. Lorenz, Heiglhofstraße 63, 81377 München, Tel. (089) 71009-245, Fax -248.

Verlag: Kirchheim + Co GmbH, Kaiserstraße 41, 55116 Mainz, Telefon (0 61 31) 9 60 70-0, Fax (0 61 31) 9 60 70 70 - E-Mail: Info@kirchheim-verlag.de - Fax Anzeigenabteilung (0 61 31) 9 60 70 80 - Bankkonto: Mainzer Volksbank e. G. (BLZ 551 900 00) 11 591 013 - Geschäftsführung: Manuel Ickrath - Herstellung: Siegfried Hamm - Anzeigenleitung: Andreas Görner, Tel. (06131) 9 60 70 12 - Anzeigenpreise nach Tarif Nr. 21 vom 1. 10. 2002 - Vertrieb: Ute Schellerer, Tel. (0 61 31) 9 60 70 24 - Abonnentenbetreuung: Consodata one-to-one, Leserservice Kirchheim-Verlag, Semmelweisstraße 8, 82152 Planegg, Tel. (089) 8 57 09-481, Fax (089) 8 57 09-131 oder per E-Mail: kirchheim@consodata.de.

Vertrieb Ausland: Buchhandlung und Verlag A. Hartleben, Inh. Dr. Rob. Schwarzenbergstraße 6, A-1015 Wien. Buchhandlung und Verlag Hans Huber AG, Länggass-Strasse 76, CH-3000 Bern 9.

Erscheinungsweise: jeweils zum 15. der Monate Februar, März, April, Juni, August, Oktober, November, Dezember, insgesamt 8 Hefte pro Jahr - Der Jahres-Bezugspreis im Inland beträgt 56,- €, ein Studentenabonnement kostet 30,40 € pro Jahr. Für die Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie e. V. ist der Bezugspreis durch den Mitgliedsbeitrag abgegolten. - Das Abonnement kann 6 Wochen vor Quartalsende gekündigt werden.

Alle Rechte bleiben dem Verlag nach Maßgabe der gesetzlichen Bestimmungen vorbehalten. Für unverlangt eingesandte Manuskripte, Besprechungsexemplare usw. übernehmen Herausgeber, Redaktion und Verlag keine Haftung. Die Redaktion behält sich das Recht auf redaktionelle Überarbeitung vor. - Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Ausnahme der gesetzlich zugelassenen Fälle ist eine Verwertung ohne Einwilligung des Verlages strafbar.

Druck: Druckzentrum Lang, Rheinhessenstraße 1, 55129 Mainz-Hechtsheim, Telefon (0 61 31) 9 58 94-0 - ISSN 1432-3605.

© Kirchheim-Verlag Mainz

LA-MED

<http://www.LA-MED.de>

