



LITERATURSERVICE PÄDIATRIE

Neue Erkenntnisse für Sie gelesen und kommentiert von J. Spranger, Universitäts-Kinderklinik Mainz (JS) und E. Harms, Universitäts-Kinderklinik Münster (EH)

Antivirale Therapie mit einem neuen Wirkprinzip gegen RSV in Erprobung

EDP-938 ist ein neuer Wirkstoff, der das Nucleoprotein des RS-Virus blockiert [1]. Dieses Nucleoprotein ist für die Replikation und Transkription des Virus essentiell. EDP-398 unterbricht intrazellulär den Lebenszyklus des Virus. Nach In-vitro-Studien und Versuchen an Primaten werden jetzt die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 2a-Studie mit diesem Wirkstoff mitgeteilt [2]. 115 bzw. 63 gesunde Probanden wurden mit einem RS-Virus (RSV-A Memphis 37b) inokuliert und nach PCR-Bestätigung der Infektion in zwei Studienarme mit unterschiedlicher Dosierungsart und -menge bzw. Placebo eingeteilt. EDP-938 wurde danach für 5 Tage gegeben. In den Verum-Gruppen nahmen sowohl der Virus-Load als auch der Symptom-Score um ca. 70 % ab. Die dabei gemessenen Plasmaspiegel von EDP-938 waren zwischen 14,5- und 40-mal so hoch wie die Konzentration, mit der in vitro eine 90-prozentige Hemmung der Virusreplikation erreicht wurde. Mit der Studie konnten weder eine Dosis-Wirkungs-Beziehung noch eine Minimaldosierung bisher in vivo bestimmt werden. Abgesehen von der zu erwartenden RSV-Symptomatik wurde kein charakteristisches Nebenwirkungsspektrum in der Verum-Gruppe beobachtet.

Kommentar: RS-Virus, ein häufiger Auslöser einer Bronchiolitis im Säuglingsalter, ist besonders gefährlich für ehemals beatmete Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie. Eine präventive passive Immunisierung bietet nur partiellen Schutz. Eine gezielte Therapie mit EDP-938, einem spezifischen Inhibitor des RSV Nucleoproteins, scheint möglich. Allerdings ist der Weg noch weit. Eine inokulierte Infektion wie in dieser Studie ist einer echten RSV-Infektion nicht gleichzusetzen. Auch steht die gesamte Dosisfindung einschließlich der minimal wirksamen Dosis noch ganz am Anfang. Und letztlich wird es auch im Erfolgsfall bis zu einer Zulassung für Kinder noch dauern.

Referenzen: [1] Rhodin MH, McAllister NV, Castillo J et al. EDP-938, a novel nucleoprotein inhibitor of respiratory syncytial virus, demonstrates potent antiviral activities in vitro and in a non-human primate model. *PLoS Pathog* 2021, 17(3):

e1009428. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009428>. [2] Ahmad A, Eze K, Noulin N et al. EDP-938, a Respiratory Syncytial Virus Inhibitor, in a Human Virus Challenge. *N Engl J Med* 2022;386:655–66. EH

Bei biskupider Aortenklappe (BAV) und thorakalem Aortenaneurysma (TAA) ist wegen familiärer Häufung ein Echokardiographie-Screening erstgradiger Verwandter indiziert

Eine familiäre Häufung ist für BAV und TAA bekannt. Nur ein kleiner Teil kann bisher einer molekularen Ursache zugeschrieben werden. Funktionelle Störungen wie Aorteninsuffizienz manifestieren sich mit steigendem Lebensalter. Eine Aortendissektion ist die meist letale Komplikation einer TAA. Eine US-amerikanische Arbeitsgruppe hat jetzt überprüft, ob bei 388 Geschwistern von 251 Patienten mit der Diagnose BAV, TAA oder BAV+TAA (0–17,8 Jahre) überhaupt ein empfohlenes Echokardiographie-Screening und mit welchem Ergebnis durchgeführt wurde [1]. Nur 150 der 388 Geschwister hatten ein Echokardiographie-Screening erhalten, das aber in 23 Fällen eine der o.g. Diagnosen erbrachte (15,3 %). Legt man diese Prävalenz zugrunde, bedeutet dies, dass sich unter den nicht gescreenten Geschwistern weitere ca. 35 unentdeckte Diagnosen befunden haben könnten. Eine kardiologische genetische Beratung hatten nur 9,3 % der gescreenten und 4,6 % der ungescreenten Geschwister erhalten.

Kommentar: Die familiäre Häufung von biskupider Aortenklappe, thorakalem Aortenaneurysma oder der Kombination von beidem ist bekannt. Nach der Untersuchung der Autoren zu echokardiographischem Geschwisterscreening und genetischer Beratung wird dieses deutlich erhöhte familiäre Risiko aber nicht ernst genommen. Angesichts der damit verbundenen Morbidität und Risiken sind das Screening und die genetische Beratung erstgradiger Verwandter unbedingt erforderlich, auch der Eltern.

Referenzen: [1] Miller D, Martin LJ, Tretter JT et al. Uptake of Screening and Recurrence of Bicuspid Aortic Valve and Thoracic Aortic Aneurysm Among At-Risk Siblings of Pediatric Proband. *J Pediatr* 2021;239:219–224. EH

Bei Frühgeborenen, die mit einem noch offenen Ductus arteriosus (DAP) entlassen werden, kommt es in der Folge seltener als erwartet zu einem Spontanverschluss

Das neonatologische Management eines offenen Ductus arteriosus (DAP) hat sich von einem anfangs interventionellen, operativen oder pharmakologischen zu einem eher abwartenden, konservativen Vorgehen entwickelt. Daraus folgend werden heute viele ehemalige Frühgeborene mit (noch) offenem Ductus arteriosus nach Hause entlassen. Ob die Erwartung zutrifft, dass sich dann im 1. Lebensjahr 80 % der DAP spontan schließen, wurde jetzt durch eine prospektive Multicenterstudie über 18 Monate untersucht [1]. Insgesamt 201 ehemalige Frühgeborene (24.–31. SSW, Geburtsgewicht median 1030 g) wurden in die Studie aufgenommen. 95 % hatten bei Entlassung einen Links-Rechts-Shunt, die Weite des Ductus wurde überwiegend als schmal, bei wenigen als moderat beurteilt. Nach 12 Monaten hatten sich 47 %, nach 18 Monaten 58 % der PDA spontan verschlossen. 8,4 % der DAP wurden interventionell verschlossen via Katheter oder durch Ligatur. 3 Kinder verstarben, einmal blieb die Ursache unbekannt, bei den beiden anderen Kindern bestand eine pulmonale Hypertension.

Kommentar: Die Erwartung, dass ein persistierender Ductus arteriosus bei ehemaligen Frühgeborenen sich irgendwann schon von selbst schließen wird, ist nicht gerechtfertigt. Diese hier beschriebenen Resultate machen zunächst nur das Problem sichtbar. Weitere Studien mit einheitlicher Diagnostik, Erfassung von Komorbiditäten und zentraler Auswertung sind erforderlich, um die Ursachen eines verzögerten spontanen Duktus-Verschlusses und die Folgen zu klären.

Referenz: [1] Tolia VN, Powers GC, Kelleher AS et al. Low Rate of Spontaneous Closure in Premature Infants Discharged with a Patent Ductus Arteriosus: A Multicenter Prospective Study. *J Pediatr* 2022;240:31–36. EH

Makrozephalie des Säuglings: Kenntnis der breiten Varianz sonographischer Befunde erspart CT/MRT

Ein bei der Geburt zu großer oder im Verlauf der ersten Lebensmonate überdurchschnittlich wachsender Schädel kann Ausdruck einer zerebralen Fehlbildung, Entzündung, Traumatisierung, Tumorbildung oder Stoffwechsellanomalie sein. Die intrakranielle Sonographie trägt zur Diagnose bei. Rein statistisch haben jedoch 2 % aller gesunden Säuglinge eine Makrozephalie, d.h. einen Schädelumfang über der 98%ile. Zum Ausschluss einer klinisch inapparenten Läsion wird auch bei ihnen oft eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. In der Mayo Klinik Rochester wurden retrospektiv 440 Sonographien überprüft, die bei

Geburt oder im Verlauf des 1. Lebensjahrs bei sonst unauffälligen Säuglingen mit Makrozephalie durchgeführt worden waren [1]. Zwei Drittel der Sonographien waren als eindeutig normal befundet worden und die bei 34 aus welchem Grund auch immer nachfolgend angefertigten MRs und CTs bestätigten den Normalbefund. Bei einem Drittel der Sonographien waren jedoch kleinere Auffälligkeiten registriert worden, ganz überwiegend leicht erweiterte Subarachnoidalräume (bis zu 10 mm) und Ventrikel, gelegentlich kleine Choroidalzysten. Nachfolgende Untersuchungen zeigten in diesen Fällen keine pathologischen Befunde. Bei 23 Schädel-Sonographien (5 %) waren die Veränderungen als „grenzwertig“ oder „eindeutig abnorm“ bezeichnet worden. Zwei grenzwertige Befunde entpuppten sich in der weiterführenden Bildgebung als subdurale Hämatome. Eindeutig pathologisch, sowohl in der ursprünglichen Sonographie als auch im nachfolgenden CT/MR, waren Hydrozephalie und große choroidale Zysten.

Kommentar: Die Studie zeigt erstens, dass ein Makrozephalus auch beim klinisch gesund wirkenden Säugling eine pathologische Ursache haben kann und eine Schädelsonographie rechtfertigt. Zweitens präzisiert sie, dass leicht erweiterte Subarachnoidalräume und kleine Choroidzysten benigne Normvarianten sind, die keiner nachfolgenden Bildgebung bedürfen.

Referenz: [1] Thomas CN, Kolba AB, Binkovitz LA. Asymptomatic macrocephaly: to scan or not to scan. *Pediatr Radiol* 2021;51:811–821. JS

Optimale Behandlung des angeborenen Klumpfußes nach Ponseti

Etwa eines von 1000 Kindern wird mit einem behandlungsbedürftigen Klumpfuß geboren, sei er neurogen bedingt, Folge einer neuromuskulären Erkrankung, Teil eines Syndroms multipler, oft genetisch bedingter körperlicher Anomalien oder „idiopathisch“ bei einem sonst gesunden Kind. Die kausale Abklärung obliegt der Pädiatrie, die Behandlung der Kinderorthopädie. Hier hat sich das Drei-Stufen-Verfahren nach Ponseti durchgesetzt [1]. Es verdrängte zahlreiche konservative und operative Verfahren mit guten Frühergebnissen, die trotz ihrer unbefriedigenden Spätergebnisse gelegentlich noch empfohlen werden [2]. Daher erinnert eine Stellungnahme der Amerikanischen Akademie für Kinderheilkunde an die Vorzüge des Ponseti-Verfahrens. Sie verschweigt dabei nicht die hohen Anforderungen an Kind und Eltern. Vor ihnen liegen 5 bis 8 wöchentlich zu wechselnde Gipsverbände, dann eine operative Achillotomie und schließlich die Fixierung der Füße in miteinander verbundenen Schuhen über eine Behandlungsdauer von insgesamt 4 bis 5 Jahren.



Kommentar: Sinn der in einer kinderärztlichen Zeitschrift erschienenen Mitteilung war offenbar die Erläuterung einer komplexen orthopädischen Prozedur und der Wunsch nach einer jeweils über Jahre andauernden gedeihlichen Kooperation.

Referenzen: [1] Cady R, Hennessey TA, Schwend RM. *Diagnosis and Treatment of Idiopathic Congenital Clubfoot. Pediatrics* 2022;149 (2):e2021055555. [2] Canavese F, Dimeglio A. *Idiopathic clubfoot: past, present and future. Ann Transl Med.* 2021; 9:1094 JS

Molekularanalyse erspart klinische Diagnostik

In einer städtischen Klinik wurde bei 24 Kindern mit unklaren morphologischen und/oder funktionellen Störungen eine frühe Molekularanalyse angeordnet [1]. Die Genom-Sequenzierung erbrachte bei 13 von ihnen die Diagnose und bestimmte damit die weitere Behandlung. So wurde bei einem Säugling eine spinale Muskelatrophie diagnostiziert und eine Gentherapie eingeleitet. Bei einem Säugling mit Diamond-Blackfan-Anämie, einem Säugling mit Otahara-Syndrom und einer älteren Patientin mit Leigh-Syndrom konnte die Therapie optimiert werden. Bei anderen Patienten wurden therapeutische Maßnahmen fokussiert oder es wurde eine palliative Versorgung vermittelt. Die 11 Kinder ohne deutbare Genvarianten wurden der nicht näher bezeichneten Sektion „Research Opportunities“ zugeordnet.

Kommentar: Die Genomanalyse selbst ist ein verführerisches Instrument. Nicht nur bei seltenen Krankheiten verleitet sie zum „screen first, think then“. Was den vorliegenden Bericht angeht, so mögen die molekularen Diagnosen die Eltern erschüttert haben. Sie beendeten jedoch das belastende Stadium der Ungewissheit, erlaubten eine genetische Beratung und ersparten Kind und Klinik unnötige Prozeduren.

Referenz: [1] Beuschel J, Geyer H, Rich M, et al. *Leveraging Rapid Genome Sequencing to Alter Care Plans for Pediatric Patients in a Community Hospital Setting in the United States. J Pediatr* 2021;239; 235–239. JS

Zur Prävention einer Kuhmilchallergie sollten Neugeborene bei Stillwunsch der Mutter in den ersten Tagen nach der Geburt keine Kuhmilchnahrung erhalten

Eine umfangreiche Case-Control-Studie wurde 2018 in Frankreich durchgeführt, um Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kuhmilchprotein-Allergie zu identifizieren [1]. 6 bis 9 Monate alte Kinder mit entweder positivem Pricktest oder positivem Kuhmilchprotein-IgE oder anamnestischer Anaphylaxie mit Besserung durch Elimination von Kuhmilch wurden als Fälle definiert. Die zufällig ausgewählten teilnehmenden

Kinderarztpraxen wurden gebeten, 3 Fälle und eine Kontrolle in die Studie einzubringen. Zur Auswertung standen damit die Daten von 554 Fällen und 211 Kontrollen zur Verfügung. Besonders hohe, signifikante Risiken für die Entwicklung einer Kuhmilchallergie zeigten sich unter folgenden Bedingungen: 1) vollständiger Verzicht der Mutter auf Milchprodukte während Schwangerschaft und Stillzeit (Odds Ratio OR 6,17); 2) allergische Diathese bei mindestens einem Elternteil (OR 3,0); 3) mindestens eine Flasche Kuhmilch-basierte Säuglingsnahrung in der Entbindungsklinik (OR 1,81). Für erst später zugefügte Kuhmilch-basierte Säuglingsnahrung nimmt das Risiko ab.

Kommentar: Die Methode der Rekrutierung, die weichen Einschlusskriterien und die retrospektive Datenanamnese dieser Studie machen skeptisch. Offenbar gleicht die große Probandenzahl aber diese Mängel teilweise aus. Denn letztendlich bestätigt diese retrospektive Studie die bekannten Risiken. Dies trifft auch für die Kuhmilchgabe in der Entbindungsklinik zu, für die das damit verbundene Risiko schon durch eine prospektive Studie mit 330 Neugeborenen belegt ist, allerdings mit familiärem Allergierisiko [2]. Wenn bei Stillwunsch der Mutter nach der Geburt noch zugefüttert werden muss, dann sollte dies nicht mit Kuhmilchprotein-haltiger Säuglingsmilch, sondern ausschließlich mit Nahrungen mit extensiv hydrolysiertem Protein erfolgen.

Referenzen: [1] Garcette K, Hospital V, Clerson P et al. *Complementary bottles during the first month and risk of cow's milk allergy in breastfed infants. Acta Paediatrica* 2022;111:403–410. [2] Urashima M, Mezawa H, Okuyama M et al. *Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth. JAMA Pediatr.* 2019;173:1137–1145.EH

Die Darmflora gesunder Säuglinge ist sehr häufig mit *Klebsiella oxytoca* kolonisiert

Klebsiella oxytoca ist ein Darmbakterium mit dem Potential, Toxine freizusetzen, die eine Antibiotika-assoziierte hämorrhagische Colitis auslösen können. 2 bis 9 % der gesunden Erwachsenen sind gastrointestinal mit *K. oxytoca* kolonisiert. Eine Arbeitsgruppe aus Graz hat die Kolonisation bei gesunden Säuglingen untersucht und die gefundenen Bakterien insbesondere auf ihr Potential zur Toxinbildung charakterisiert [1]. Von 61 ca. 3 Monate alten Säuglingen aus vier verschiedenen Kinderarztpraxen wurden jeweils 3 Stuhlproben gewonnen, zu Beginn der Studie sowie nach 4 und 8 Wochen. 34 wurden ausschließlich gestillt, 7 erhielten Probiotika, 2 waren zuvor auch mit Antibiotika behandelt worden. *K. oxytoca* konnte zu Beginn durch Bakterienkultur bei 30, durch PCR bei 45 von 61 Kindern nachgewiesen werden mit ansteigender Häufigkeit in den folgenden Wochen. Toxine von *K. oxytoca* fanden



sich nur in Spuren in zwei Stuhlproben. Aber 70 % der positiven Stuhlproben wurden mit PCR positiv für Toxin-Markergene und 49 % positiv in vitro im Cytotoxizitätstest getestet. Manche Probanden waren mit mehreren verschiedenen *K.-oxytoca*-Stämmen kolonisiert oder wechselten die Besiedlung während des Untersuchungszeitraums.

Kommentar: Die im Vergleich zu Erwachsenen viel häufigere Kolonisation des Darmmikrobioms gesunder Säuglinge mit *K. oxytoca* ist überraschend. Dabei ist zu beachten, dass der sensitive PCR-Nachweis keine quantitative Aussage liefert. Obwohl die Mehrzahl der untersuchten Stämme die Fähigkeit dazu haben, bleibt die Toxinproduktion ausgeschaltet. Die Regulation der Toxinproduktion, d.h. der Übergang vom Commensalen zum pathologischen Darmkeim, wird die spannende Frage künftiger Untersuchungen sein.

Referenz: [1] Greimel TM, Stampfer L, Leitner E et al. Toxin-Producing *Klebsiella oxytoca* in Healthy Infants: Commensal or Pathobiont? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;74: e1–e7. EH

Auf den Dickdarm begrenzter M. Crohn verläuft etwas schwerer als die ileocoecale Form

Je nach Lokalisation des Entzündungsprozesses unterscheiden Gastroenterologen zwischen einer ileocoecalen, einer ileocolonalen und einer isoliert auf den Dickdarm begrenzten Form des M. Crohn. Klinische und genetische Untersuchungen legen eine gewisse Eigenständigkeit der letzteren nahe. Der in einer multizentrischen Befund- und Verlaufsstudie durchgeführte retrospektive Vergleich von 94 Kindern mit der Dickdarm- und 102 Kindern mit der ileocoecalen Form ergab eine etwas schwerere Anfangssymptomatik bei der Dickdarmform mit häufigerem Fieber und blutigen Stühlen. Verlauf und Prognose waren jedoch gleich [1].

Kommentar: Die Studie ist Beispiel für eine mit großem Aufwand und Engagement durchgeführte internationale Untersuchung mit einem minimalen Ergebnis. Für die Praxis liest sich dies etwa so: Wenn ein Kind mit Bauchschmerzen und chronischem Durchfall in die Praxis kommt, ist an einen M. Crohn oder eine Colitis ulcerosa zu denken. Ist Blut im Stuhl, handelt es sich am ehesten um eine Colitis ulcerosa, in jedem dritten Fall jedoch um einen auf das Colon begrenzten M. Crohn. Keine prognostischen oder therapeutischen Unterschiede.

Referenz: [1] Berger TD, Lee HM, Padmanaban L, et al. Clinical Features and Outcome of Paediatric Patients With Isolated Colonic Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;74:258–266. JS

Bei Verdachtsdiagnose „Fieberkrampf“ kann Bunter bestimmten Voraussetzungen auf weiterführende Diagnostik verzichtet werden

„Fieberkrampf“ ist eine Ausschlussdiagnose. Auszuschließen sind entzündliche Ursachen des Krampfanfalls, in erster Linie Meningitiden. Zumindest bei einem ersten Fieberkrampf wird das krampfende Kind zu Lumbalpunktion, EEG, Labordiagnostik und bildgebenden Verfahren vielfach in eine Klinik eingewiesen. Im Jahr 2011 hatte die Amerikanische Akademie für Kinderheilkunde eine Richtlinie erstellt, wann und unter welchen Umständen hierauf verzichtet werden kann. Zur Prüfung, inwieweit diese Richtlinie befolgt wurde und wenn ja, ob vermehrt Meningitiden unbehandelt blieben, wurden die im pädiatrischen Gesundheitsregister (PHIS) der Vereinigten Staaten erfassten Krankheitsdaten von fast 150.000 Kleinkindern mit einem ersten Fieberkrampf der Jahre 2005 bis 2019 ausgewertet [1]. Zunächst zeigte sich, dass sich der bereits 2005 begonnene Trend zum Verzicht auf eine weitgehende ambulante Diagnostik fortsetzte. In der gesamten Zeit waren fünf Meningitiden übersehen, d.h. zu spät erkannt und behandelt worden – eine Fehlerquote von 0,0033 %. Dieser Zahl wurde die durch die ambulante Behandlung erwirkte Senkung der Krankheitskosten gegenübergestellt. Sie sanken von 1523 \$ pro Patient im Jahr 2005 auf 605 \$ pro Patient im Jahr 2019.

Kommentar: Die Fieberkrampf-Leitlinie der amerikanischen Akademie für Kinderheilkunde [2] hält eine sofortige Lumbalpunktion für unverzichtbar bei Vorliegen neurologischer Auffälligkeiten des Kindes wie Nackensteifigkeit, Hirndruckzeichen, Kernig- oder Brudzinski-Zeichen. Mit etwas geringerem Nachdruck wird sie darüber hinaus empfohlen bei fehlendem Nachweis einer Pneumokokken- und HIB-Impfung sowie bei vorbestehender antibiotischer Behandlung. Generell hält die Richtlinie Blutuntersuchungen (Elektrolyte, Glukose, Blutbild), EEG, Röntgen-Schädel, CT, MR beim einfachen Fieberkrampf für überflüssig.

Referenzen: [1] Rhagavan VR, Porter JJ, Neuman MI, Lyons TW. Trends in Management of Simple Febrile Seizures at US Children's Hospitals. *Pediatrics* 2021; 148: *Pediatrics* (5): e2021051517. [2] AM Acad Pediatr Clinical Practice Guideline – Febrile Seizures. Guideline for the Neurodiagnostic Evaluation of the Child with a Simple Febrile Seizure. *Pediatrics* 2011;127:389–394. JS

Chronisch neurologisch kranke Kinder sind besonders gefährdet für neurologische Komplikationen während einer Influenza-Infektion

Gleich zwei Studien zu neurologischen Komplikationen einer nachgewiesenen Influenza-Infektion wurden aus den USA berichtet, die erste über 1217 stationär behandelte Kinder (0,5 bis 18 Jahre) in einem tertiären Zentrum [1], die zweite über 29.676 im Pediatric Health Information System (PHIS) dokumentierte stationäre



Behandlungen zwischen 2015 und 2020 (2 Monate bis 17 Jahre) [2]. Die Infektion mit Influenza-Viren war in allen Fällen durch Laborbefund bestätigt worden. Die Häufigkeit neurologischer Komplikationen wird mit 10,8 % [1] bzw. 7,6 % [2] angegeben. Am häufigsten traten Krampfanfälle mit Fieber, Enzephalopathie und Krampfanfällen ohne Fieber auf, seltener auch Enzephalitis und aseptische Meningitis. Das Risiko neurologischer Komplikationen bei einer Infektion mit Influenza erhöht sich durch vorbestehende chronisch neurologische Erkrankungen um das 4,6-Fache [1] bis 3,7-Fache [2].

Kommentar: Chronische neurologische Erkrankungen machen anfälliger für neurologische Komplikationen einer Influenza-Infektion. Diese Aussage ist natürlich sehr unpräzise, was die Vorbedingungen und die Art der Komplikationen betrifft. Da erfolgreiche Therapieansätze fehlen, kann nur die Prävention durch Impfung helfen, d.h. chronisch neurologisch kranke Kinder ab dem Alter von 6 Monaten wie von RKI und WHO empfohlen rechtzeitig saisonal gegen Influenza zu impfen.

Referenzen: [1] Frankl S, Coffin SE, Harrison JB et al. Influenza-Associated Neurologic Complications in Hospitalized Children. *J Pediatr* 2021;239:24–31. [2] Antoon JW, Hall M, Herndon A et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Influenza-Associated Neurologic Complications in Children. *J Pediatr* 2021;239:32–38. EH

Erfolgreiche Hyposensibilisierung von Kleinkindern mit Erdnussallergie

Die Erdnussallergie ist die häufigste IgE-vermittelte Allergie gegen Nahrungsmittel im Kindesalter. Der Erfolg einer Hyposensibilisierungs-Behandlung älterer Kinder ist zweifelhaft. Für Kleinkinder gilt bisher eine strikte, aber nur schwer einzuhaltende Vermeidungsstrategie. Aus den USA wurden jetzt die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zur Hyposensibilisierung von 146 Kindern zwischen 12 und 48 Monaten mitgeteilt [1]. Eingangskriterium war eine allergische Reaktion auf eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Provokation mit bis zu maximal 500 mg Erdnussprotein. Die orale Hyposensibilisierung wurde bei 96 Kindern der Verumgruppe mit täglich steigenden Dosen von 0,1 bis 2000 mg gereinigtem Erdnussprotein bzw. Placebo der 50 Kinder der Kontrollgruppe durchgeführt. Nach 134 Wochen Behandlung tolerierten 68 Kinder der Verumgruppe (71 %), aber nur 1 Kind aus der Placebogruppe eine Provokation mit 5000 mg Erdnussprotein ohne allergische Symptome (Desensibilisierung). Anschließend wurde 26 Wochen lang Erdnussprotein strikt vermieden. Danach tolerierten immer noch 20 Kinder der Verumgruppe, aber nur 1 Kind der Placebogruppe die 5000-mg-Provokation (Remission). Darüber hinaus tolerierten weitere 20 Kinder der Verumgruppe eine niedrigere Provokation mit mindestens

1755 mg Erdnussprotein, d.h. die Toleranzschwelle war im Sinne einer Teilremission erhöht. Die besten Chancen für erfolgreiche Desensibilisierung und Remission hatten die Probanden mit niedrigen spezifischen IgE-Spiegeln und höheren IgG4/IgE-Quotienten vor der Hyposensibilisierung. Insgesamt interpretieren die Autoren ihre Ergebnisse so, dass im Kleinkindalter die besondere Chance für eine erfolgreiche Immuntherapie der Erdnussallergie besteht (“window of opportunity”).

Kommentar: Erfolgreiche Desensibilisierung von Kleinkindern mit Erdnussallergie. Gerade in diesem Alter ist die Erdnussallergie allein durch Vermeidung kaum in den Griff zu bekommen. Weitere Untersuchungen zur Langzeitanwendung der Therapie sind dringend erforderlich.

Referenz: [1] Jones SM, Kim EH, Nadeau KC et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1–3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2022; 399: 359–71. EH

Bauchschmerzen bei Kleinkindern haben eine gute Prognose

Bauchschmerzen oder unspezifische gastrointestinale Beschwerden des Kleinkindes erfordern zunächst den Ausschluss ernsterer Ursachen wie Kardiainsuffizienz, intestinale Entzündung oder Nahrungsmittelunverträglichkeit. Sind sie ausgeschlossen, wird man die Eltern überzeugen müssen, dass die Bauchschmerzen keine organische Ursache haben und im Lauf der Jahre spontan verschwinden. Um den Zeitrahmen hierfür zu präzisieren, untersuchten drei finnische Kinderärztinnen das Befinden einer ausgewählten Gruppe von 175 Schulkindern 5 bis 10 Jahre nach chronisch-rezidivierenden Bauchschmerzen und Verdacht auf Kardiainsuffizienz [1]. Diese war gastroösophagoskopisch ausgeschlossen worden. Für die retrospektive Untersuchung standen die Daten der erstbehandelnden Universitätsklinik sowie der nationalen Patienten- und Rezeptregister zur Verfügung. Die Auswertung der Krankenblätter ergab, dass 8 Kinder (4 %) immer wieder wegen persistierender gastrointestinaler Funktionsstörungen behandelt werden mussten, 7 von ihnen mit einer neurologisch bedingten Reflux-Prädisposition (z.B. bei Cerebralparese). Die Familien der Kinder, die Klinik und Ambulanz nicht mehr wegen gastroenteraler Beschwerden in Anspruch nehmen mussten, erhielten validierte Fragebogen zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität der Kinder. Knapp ein Drittel der angeschriebenen Familien beantwortete die Fragen. Etwa die Hälfte von ihnen, also ein Sechstel der Ausgangspopulation, klagte über fortbestehende gastrointestinale Beschwerden ihrer Kinder. Diese Beschwerden, so zeigte die Analyse der Antworten zur Auswirkung der Beschwerden auf den Tagesablauf,



beeinträchtigen die Lebensqualität jedoch nicht. Diätetische Maßnahmen wie gluten-, laktose- oder milchfreie Ernährung hatten 21 Familien ergriffen, ohne entsprechende medizinische Nachweise der Überempfindlichkeit. Jedenfalls fanden sich weder in Krankenarchiven noch in den nationalen Registern Einträge über entsprechende Untersuchungen oder Verordnungen.

Kommentar: Der Bericht verdeutlicht Ausmaß, Nutzen und Grenzen eines nationalen Krankheitsregisters. Er bestätigt die bekannt gute Prognose der chronisch-rezidivierenden Bauchschmerzen im Kleinkindalter.

Referenz: Helin N, Kolho KL, Merras-Salmio L. Parentally reported early childhood upper gastrointestinal symptoms alleviate at school age. *Acta Paediat* 2022;11:174–182. JS

Halbautomatische (hybride) Insulinpumpen verbessern Stoffwechselwerte bei Typ 1 Diabetes mellitus

Sinn und Zweck von automatisierten, d.h. von der Glukosekonzentration im Unterhautfettgewebe gesteuerten Insulinpumpen ist eine Verbesserung des Glukose-Umsatzes. In einer multizentrischen Studie wurden 121 Jugendliche mit Typ 1 Diabetes mellitus in zwei Gruppen randomisiert: 63 Probanden wurden an eine automatisierte Pumpe angeschlossen und mit 55 Patienten einer Kontrollgruppe verglichen, welche die herkömmliche Therapie mit multiplen Einzelinjektionen oder ungesteuerten Pumpen weiterführte [1]. Verglichen wurden die Prozentsätze der im Zielbereich befindlichen Blutzuckerwerte. Mit Hybridpumpen stiegen sie binnen 6 Monaten von ca. 53,1 % auf 62,5 % an, verglichen mit einer geringeren Verbesserung in der Kontrollgruppe von 54,6 % auf 56,1 %. Der Gewinn durch die automatisierte Pumpe entsprach damit zusätzlichen 1,6 Stunden pro Tag im Zielbereich. Hypoglykämien traten unter Hybridpumpen seltener auf (1,1 vs. 2,1 pro Woche). Die HbA1c-Werte verbesserten sich in beiden Gruppen gleichermaßen (-0,3 % vs -0,1 %), die Messwerte der Lebensqualität nicht.

Kommentar: Halbautomatisch regulierende Pumpen sind schon mehrere Jahre im Handel, erfordern jedoch unverändert einen relativ hohen Zeitaufwand. Nach wie vor muss die Kohlenhydratzufuhr berechnet und eingegeben werden – daher die Bezeichnung „hybrid“. Sie sind noch nicht das, was Patienten erhoffen [2]. Beachtenswert in der Studie war die Verbesserung der Stoffwechselfparameter in der Kontrollgruppe, d.h. bei Patienten, die in der Prüfzeit engmaschig betreut wurden.

Referenzen: [1] Abraham MB, deBock M, Smith GJ. Effect of a Hybrid Closed-Loop System on Glycemic and Psychoso-

cial Outcomes in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *JAMA Pediat* 2021;175:1227–1235. [2] Messer LH, Berget K, Vigers T et al. Real world hybrid closed: Predictors and perceptions of youth discontinuing the 670G system in the first 6 months. *Pediatr Diab* 2020; 21:319–327. JS

Malignome manifestieren sich manchmal mit rheumatoiden Beschwerden

Die diffusen Anfangssymptome eines Malignoms wie Blässe, Mattigkeit, Spielunlust, Appetitlosigkeit, Fieber lassen keine präzise Diagnose zu. Man bleibt im Unklaren, wartet auf den Verlauf. Gelegentlich klagt das Kind jedoch über Schmerzen und Beschwerden an Gelenken, Skelett oder Muskulatur und die Diagnose einer rheumatoiden Erkrankung oder eines Traumas liegt nahe. Nach den Aufzeichnungen des dänischen nationalen Krankheitsregisters erkrankten zwischen 1996 und 2018 fast 4000 Kinder an einem Malignom und 264 von ihnen (7 %) wurden ambulant oder stationär über einige Wochen bis maximal 4 Monate mit der Fehldiagnose einer Erkrankung des Muskel-Skelettsystems behandelt [1]. Verantwortlich hierfür waren vor allem Knochensarkome und Tumore im Bereich der Wirbelsäule, bei 5 % der Kinder aber auch Leukämien und Lymphome. Erfreulicherweise verminderte die verzögerte Malignom-Diagnose die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nicht.

Kommentar: Angesichts der vielen rheumatoiden und anderen Gelenk-Bindegewebs- und Knochenkrankheiten, mit denen Kinder in die Praxis kommen, dürfte nur selten eine durch ein verstecktes Malignom bedingt sein. Daran denken darf man aber schon.

Referenz: Brix N, Amstrup J, Nørgaard M et al. Musculoskeletal Diagnoses before Cancer in Children: a Danish Registry-Based Cohort Study. *J Pediat* 2022;242:32–38. JS

Informationen in einem Satz

Nadolon und Propanolol sind gleichwertig in der Behandlung **kongenitaler Hämangiome**. Pope E. et al. *JAMA Pediat* 2022;176:34 JS

Schulkinder vermeiden gern verschmutzte **Schultoi-letten** und haben dann gehäuft Blasen- und/oder Darmbeschwerden. Jørgensen CS et al. *Eur J Pediat* 2021; 180:3317 JS

Zum Ausschluss oder zur Diagnose von Harnwegsinfektionen ist ein **Mittelstrahl-Urin** auch bei Säuglingen und Kleinkindern unerlässlich. Boon HA et al. *Acta Paediat* 2021;110:170 JS

Elektrokardiographische Zeichen einer **Karditis**, insbesondere AV-Block, sind häufig mit einer floriden Borrelien-Infektion (**Lyme Disease**) assoziiert. Neville DN et al. *J Pediatr* 2021;238:228–232. EH



LITERATURSERVICE ERNÄHRUNG

Neue Erkenntnisse für Sie gelesen und kommentiert von Dr. J. Hower, Pädiater aus Mülheim an der Ruhr

Adipositas im Kindesalter führt zu kardiometabolischen und entzündlichen Veränderungen im Jugendalter

Die Adipositas im Kindesalter ist ein weltweites Gesundheitsproblem. Eine frühe epigenetische Programmierung der Nahrungsaufnahme findet bereits intrauterin während der Schwangerschaft und im ersten Lebensjahr statt. Die vorhandenen Daten zeigen, dass Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter meistens auf dem Weg ins Erwachsenenalter erhalten bleiben und die spätere Anfälligkeit für chronische Erkrankungen wie Zivilisationskrankheiten beeinflussen. Dicke Kinder werden oft von ihren Altersgenossen diskriminiert, was nicht nur ihre Essprobleme verstärkt, sondern auch ihre psychische Gesundheit negativ beeinflusst. Adipositas in der Kindheit wird mit einer schlechteren mentalen Gesundheit, mit späteren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Typ-2-Diabetes und Krebs assoziiert. Es fehlt noch ein umfassendes Verständnis der biochemischen Veränderungen, die durch ein abweichendes Essverhalten langfristig entstehen können. Deshalb haben die Autoren prospektiv den Zusammenhang zwischen dem berichteten Essverhalten in den ersten 10 Lebensjahren und den Stoffwechselprofilen im Alter von 16 Jahren untersucht.

Methode: Die 3.104 an der Untersuchung teilnehmenden Probanden sind Teil einer Subkohorte der „Avon Longitudinal Study of Parents and Children“ (ALSPAC). Bei den Probanden wurden im Alter von 16 Jahren 158 Stoffwechselmarker im Serum mit dem Ergebnisziel bestimmt, die Stoffwechselprofile im Blut bei Kindern mit hoher Nahrungsaufnahme (**HNA**), geringer Nahrungsaufnahme (**GNA**) und mit wählerischer Nahrungsaufnahme (**WNA**) in den ersten 10 Lebensjahren zu erfassen.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigen, dass eine HNA im Vergleich zu einer GNA mit **höheren Serum-Lipidkonzentrationen** (Cholesterin, Phospholipide, Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren) im Alter von 16 Jahren verbunden ist. Im Vergleich zu Jugendlichen mit einer GNA besitzen Jugendliche mit einer HNA mehr VLDL-Partikel (VLDL, very low-density lipoproteins) als frühe Indikatoren eines erhöhten Stoffwechselrisikos. VLDL sind in der Leber gebildete Transportproteine, die Neutralfette, Cholesterin und Phospholipide in die Gewebe transportieren.

Die erhöhten Blutlipide waren mit einem **erhöhten BMI** (Body Mass Index) im Alter von 12 Jahren assoziiert. Jugendliche mit HNA wiesen im Alter von 16 Jahren auch geringere Mengen an **Citrat**en im Blut auf, was für eine Aktivitätseinschränkung des Zitronensäure-Zyklus bei HNA spricht. Im Zitronensäure-Zyklus werden Kohlenhydrate und Fette in Energie umgewandelt. Die GNA ist nicht mit einem Anstieg von VLDL, sondern mit einem Anstieg von Glutamin und einem Abfall von verzweigt-kettigen Aminosäuren (Valin) und Ketonkörpern (Acetaten) verbunden. Das metabolische Profil bei GNA ähnelt der WNA und weist ebenfalls eine niedrige Konzentration von verzweigten Aminosäuren und Acetaten unabhängig vom BMI im Alter von 12 Jahren auf.

Fazit: Die Autoren konnten zeigen, dass Kinder, die von ihren Eltern in den ersten zehn Lebensjahren als **übermäßig essend** (HNA) eingestuft wurden, im Alter von 16 Jahren **höhere Konzentrationen an Phospholipiden, Cholesterin, Cholesterinester, Restcholesterin und Apolipoprotein B** im Blut aufweisen als Kinder mit GNA und WNA. Dies ist von klinischer Bedeutung, da die unter HNA entstandene Übergewichtigkeit und das veränderte Stoffwechselprofil mit späteren gesundheitlichen Folgen und mit einem höheren Risiko für Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden sind.

Die Bogalusa-Studie hat bereits gezeigt, dass schon früh erhöhte Lipidwerte sich von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter verfolgen lassen und mit der Adipositas und **späteren kardiovaskulären Risiken** verbunden sind. Die frühe Prävention auch nur gering erhöhter Blutfettwerte scheint nach den vorliegenden Studienergebnissen für die langfristige Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen von großer Bedeutung zu sein. Die **Arteriosklerose** beginnt im Kindesalter.

Referenzen: Hübel C et al. Childhood overeating is associated with adverse cardiometabolic and inflammatory profiles in adolescence. *Sci rep* 2021 Jun 14; 11(1): 1247.

Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2011 Jul; 35(7): 891–898.

Daly M et al. Perceived Weight Discrimination Mediates the Prospective Association Between Obesity and Physiological Dysregulation: Evidence From a Population-Based Cohort. *Psychol Sci* 2019 Jul; 30(7): 1030–1039.

Van Esch BCAM et al. The Impact of Milk and Its Components on Epigenetic Programming of Immune Function in Early Life and Beyond: Implications for Allergy and Asthma. *Front Immunol* 2020 Oct 21; 11: 2141.



Kelsey MM et al. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology* 2014;60(3):222–8.

Saeed A et al. Remnant-Like Particle Cholesterol, Low-Density Lipoprotein Triglycerides, and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018.

Webber LS et al. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1991 May 1; 133(9): 884–889.

Wie wirken sich hoher Milcheiweiß-Konsum und Vitamin-D-Supplementierung auf die Körperzusammensetzung und die Knochenmineralisation bei Kindern aus?

Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass eine **höhere Proteinaufnahme** im ersten Lebensjahr mit einem erhöhten Adipositas-Risiko assoziiert werden kann. Produkte mit einem höheren Proteingehalt wie griechischer Joghurt oder isländischer Skyr werden aktuell weltweit vermarktet. Eine erhöhte Proteinaufnahme scheint im Trend zu liegen. Über den Einfluss von mit Proteinen angereicherten Milchprodukten auf die Körperzusammensetzung von Kindern im Alter zwischen 6 und 8 Jahren sind im Gegensatz zum Säuglingsalter bisher kaum Untersuchungen durchgeführt worden. Deshalb haben die Autoren die separaten und kombinierten Auswirkungen einer normalen und **erhöhten Aufnahme von Milchproteinen und Vitamin D** auf die Körperzusammensetzung und die kardiometabolischen Marker bei normal ernährten dänischen Kindern untersucht.

Methoden: In einer 2x2-faktoriellen, verblindeten, randomisierten Ernährungsstudie wurden 200 weiße, dänische, 6 bis 8 Jahre alte üblich ernährte Kinder auf zwei Interventionsarme randomisiert. Sie erhielten ergänzend zu ihrer normalen Nahrung täglich über 24 Wochen (Oktober bis April) 260 g Milchprodukte, entweder als Joghurt mit einem **erhöhten Eiweißgehalt (HP – 10 g Eiweiß/100 g)** oder als Joghurt mit einem **normalen Eiweißgehalt (NP – 3,5 g Eiweiß/100 g)**. Außerdem nahmen die Kinder täglich entweder eine Tablette mit 20 µg (800 IE) **Vitamin D₃** oder ein Placebo ein.

Ergebnisse: Insgesamt 184 von 200 Kindern (92 %) schlossen die Studie ab. Der mediane Ausgangswert [25. bis 75. Perzentile] für die Aufnahme von Milchproteinen lag bei 3,7 Energieprozent (E%) und stieg unter der HP-Zufuhr auf 7,2 E% und unter der NP-Zufuhr auf 4,2 E% an. Der mittlere Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D veränderte sich unter der Intervention von 81±17 nmol/l auf 89±18 nmol/l und blieb unter Placebo bei 48±13 nmol/l. Mit Ausnahme des Plasmaglukosespiegels, der in der NP-Vitamin-D-Gruppe den stärksten Anstieg aufwies, konnten keine kombinierten Wirkungen zwischen Milchproteinen und Vitamin D nachgewiesen werden. Der Fettmasse-Index stieg in der HP-Gruppe weniger

stark an als in der NP-Gruppe. Das gleiche Muster zeigte sich bei Insulin und weiteren Markern für den Zuckerstoffwechsel (HOMA-IR und C-Peptid – alle P = 0,06). Das LDL-Cholesterin wurde durch Vitamin D im Vergleich zu Placebo gesenkt (P < 0,05). Der fettfreie Masse-Index (FFMI) und der Blutdruck blieben unbeeinflusst.

- Eine **erhöhte Proteinaufnahme** führte zu einer geringen Zunahme des Fettmasse-Index (FMI).
- Unter einer **Vitamin-D-Supplementierung** mit 20 µg pro Tag konnten alle Kinder über den Winter ihren suffizienten Vitamin-D-Spiegel behalten. Die Hälfte der nicht supplementierten Kinder wurde im Winter Vitamin-D-insuffizient. Die Vitamin-D-Supplementierung über die Wintermonate verhinderte im Vergleich zum Placebo nicht nur den saisonalen Vitamin-D-Mangel, sondern auch den winterlichen Anstieg des LDL-Cholesterins.

Fazit: Diese Studie ergänzt die Evidenz über den Einfluss von Milcheiweiß auf den Stoffwechsel normal ernährter Kinder mit ausreichender Proteinaufnahme. Sie **spricht gegen eine weitere Erhöhung der Milcheiweiß-Zufuhr**. Eine zuvor von der gleichen Arbeitsgruppe mit derselben Kohorte durchgeführte Untersuchung zum Einfluss von HP-Joghurt auf die Knochenmineralisation gut ernährter Kinder bestätigt ebenfalls nur für Vitamin D einen Einfluss auf die Knochenmineralisation. Beide Studien zeigen, dass eine saisonale Vitamin-D-Supplementierung mit etwa 20 µg pro Tag während der Winterzeit nicht nur wegen des Abfalls von LDL, sondern auch wegen der Förderung der Knochenmineralisation sinnvoll ist. Schon kleine Veränderungen in der Ernährung können langfristig positiv, aber auch negativ zur Gesundheit beitragen.

Referenzen: Thams L et al. Effects of high dairy protein intake and vitamin D supplementation on body composition and cardiometabolic marker in 6-8-year-old children – the D-pro trial. *Am J Clin Nutr* 2022 Jan 7; nqab424. doi: 10.1093/ajcn/nqab424. [Online ahead of print]

Stounbjerg NG et al. Effects of vitamin D and high dairy protein intake on bone mineralization and linear growth in 6- to 8-year-old children: the D-pro randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2021 Sep 28; nqab286.

Koletzko B et al. Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. *Ann Nutr Metab* 2019;74(2): 93–106.

Lesen Sie mehr:

www.hipp-fachkreise.de/newsletter

Die im Literaturservice wiedergegebenen Beiträge geben die Meinungen der jeweiligen Autoren wieder. Diese müssen nicht mit der von HIPP vertretenen Auffassung übereinstimmen.

Die vorstehenden Zusammenfassungen können und sollen eine Lektüre der jeweils angegebenen Referenzliteratur nicht ersetzen. Die Zusammenfassungen verstehen sich vielmehr als Hilfestellung für den Kinderarzt. Sie sollen ihm helfen, sich wichtige Informationen schnell zu erschließen.

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier