



LITERATURSERVICE PÄDIATRIE

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

Klinische Zeichen sind für die Erkennung neonataler Hypoglykämien unzuverlässig

Hypoglykämien treten bei Neugeborenen und Frühgeborenen häufig auf. Richtlinien zu ihrer Diagnose nennen nicht nur Risikofaktoren für Hypoglykämien, sondern auch eine Reihe von vegetativen und neurologischen Symptomen (u. a. Blässe, Zittern, Veränderung des Muskeltonus, Krampfanfall), an denen man das Vorliegen einer Hypoglykämie erkennen soll. Sind solche Beobachtungen zuverlässig? Zur Beantwortung dieser Frage wurde eine Studie in Düsseldorf durchgeführt [1]. Kurze Videos von 145 reifen Neugeborenen mit und ohne Risikofaktoren wurden vor einer Bestimmung der Blutglukose erstellt und später von zehn im Bereich Neonatologie tätigen Untersuchern ohne Kenntnis des Blutglukosespiegels auf klinische Zeichen einer Hypoglykämie geprüft. Die Autoren werteten die Ergebnisse der Beobachtungen in 4 Blutglukose-Bereichen aus. Kritisch niedrig davon sind nur die Bereiche 30–45 mg/dl und < 30 mg/dl. Für den Bereich 30–45 wurde eine weit gestreute Interobserver-Variabilität der Sensitivität zwischen 5 % und 62 % berechnet. Von den drei kritisch kranken Neugeborenen mit Blutglukose < 30 mg/dl hat nur ein Untersucher alle drei, vier Untersucher nur zwei und fünf Untersucher nur eines an klinischen Symptomen erkannt. Das bedeutet, dass auch neonatologisch erfahrenes Personal nur etwa die Hälfte von kritischen Hypoglykämien < 30 mg/dl an klinischen Symptomen erkennt. Bemerkenswert ist auch, dass kritische Blutglukosewerte (30–45 mg/dl) und Hypoglykämien (< 30 mg/dl) genauso häufig bei Kindern mit und ohne Risiken gefunden wurden, d. h. die Einteilung als „ohne Risiko“ selbst ein Risiko ist.

Kommentar: Die klinische Symptomatik alleine hilft wenig für die Diagnose neonataler Hypoglykämien und ersetzt keinesfalls Blutglukose-Bestimmungen. Die Autoren zeigen eindrücklich, dass die Sensitivität einer klinischen Erkennung zu niedrig und deren Interobserver-Variabilität viel zu hoch ist. Wenn man sich zu sehr auf klinische Zeichen einer Hypoglykämie verlässt, geht man bei Neugeborenen das Risiko der Nicht-Erkennung und entsprechender Nicht-Behandlung ein.

Referenzen: [1] Hoermann H, Mokwa A, Roeper M, et al. Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr* 2022; 245:22–29. EH

Eine Omphalitis führt bei Neugeborenen und jungen Säuglingen selten zu einer generalisierten Infektion

Der Weg vom Nabel bis zur Leberpforte ist kurz. Umso größer sind die Sorgen bei einer Omphalitis vor einer systemischen Ausbreitung der Infektion. Eine Studie aus den USA an 28 Zentren über einen Zeitraum von 10 Jahren hat jetzt untersucht, ob diese Sorge berechtigt ist [1]. Die Daten von 566 Neugeborenen und Säuglingen ≤ 90 Tage wurden erhoben. 95 % waren klinisch unauffällig, allerdings bestand Fieber bei 11 %. Diagnostische Kriterien waren umgebende Rötung und/oder Induration, Fluktuation, eitrig-sekretorische Sekretion des Nabels. 88 % wurden stationär behandelt, 16 % davon sogar intensivmedizinisch. Schwere septische Verläufe gab es nur bei 12 Kindern (2,1%), alles Neugeborene ≤ 28 Tage, davon 1 Todesfall. Soweit Blut-, Urin- und Liquorkulturen als Indikator einer systemischen Infektion untersucht wurden, waren sie nur zu ca. 1 % positiv. Wie zu erwarten wurden in Nabelabstrichen in 85 % der Fälle *Staph. aureus* (10 % MRSA), in 10 % *E. coli* nachgewiesen. In 7 % der Fälle wurde eine sonographische Auffälligkeit im Bereich des Urachus dokumentiert.

Kommentar: Eine generalisierte Infektion als Folge einer Omphalitis ist selten und am ehesten im Neugeborenenalter zu erwarten. Bei klinisch unauffälligen, fieberfreien Kindern ≥ 28 Tage sind Blut-, Urin- und Liquorkulturen nicht indiziert. Ein Bias der Studie ist die ausschließliche Verwertung klinischer Daten von Kinderkliniken. Die wirkliche Häufigkeit harmloser Nabelinfektionen einschließlich derer, die die Kinderklinik nie erreichen, dürfte höher liegen. Ein persistierender Urachus gehört zur Differentialdiagnose einer Nabelentzündung. Ohne nähere Angaben ist die hier beschriebene Häufigkeit eher unwahrscheinlich.

Referenzen: [1] Kaplan RL, Cruz AT, Freedman SB, et al. Omphalitis and Concurrent Serious Bacterial Infection. *Pediatrics*. 2022; 149(5):e2021054189. EH

Frühkindliche Knochenbrüche sind in erster Linie auf Unfall oder Misshandlung zurückzuführen und nicht durch Vitamin-D-Mangel zu erklären

In amerikanischen Gerichtsverfahren verpflichtet gelegentlich die Verteidigung der wegen Kindesmisshandlung angeklagten Personen einen Gutachter, der unter Verweis auf seine Expertise behauptet, dass zur Rede stehende Knochenbrüche partiell durch einen Vitamin-D-Mangel bedingt seien [1]. Diese Behauptung wird in einer kritischen Literatur-Übersicht überprüft [2]. Dort ist zunächst unstrittig, dass die 25-OH-Vitamin-D-Spiegel gesunder Kinder über 30 ng/ml liegen sollen; Werte darunter gelten als suboptimal und werden – abhängig von Ernährung, ethnischer Herkunft und Jahreszeit – bei bis zu 65 % US-amerikanischer Kinder gefunden. Ein eindeutiger Vitamin-D-Mangel wird bei einem Serumspiegel unter 20 ng/ml 25-OH Vitamin D angenommen. Gemäß einer in der referierten Übersicht [2] zitierten Studie [3] findet sich bei einem Drittel der Säuglinge und Kleinkinder mit solch niederen Werten eine Demineralisation des Skeletts, doch bei nur 8 % eine radiologisch, klinisch und laborchemisch verifizierte Rachitis. Ausschließlich bei diesen Kindern sind Frakturen zu erwarten und zwar mit einer Erwartungshäufigkeit von 0–17 %. Wichtig für die radiologische Differenzierung von Rachitis-assoziierten und traumatischen Frakturen ist ihre überwiegende Lokalisation in rasch wachsenden Regionen wie distalem Unterarm, Knieregion und vorderem Rippenende. Zusammenfassend schließen die Autoren, dass niedere Vitamin-D-Spiegel ohne sonstige Rachitiszeichen die bei einem Säugling oder Kleinkind aufgetretenen Frakturen nicht erklären. Identische Vitamin-D-Spiegel bei misshandelten und gesunden Kindern bestätigen diese Feststellung [4,5].

Kommentar: Nach der referierten Analyse manifestiert sich ein isolierter Vitamin-D-Mangel nicht in Knochenbrüchen und entkräftet nicht den Verdacht einer Kindesmisshandlung. Ein Typ-3-Ehlers-Danlos-Syndrom, das in gerichtlichen Verfahren ebenfalls wegen der mit ihm verbundenen Hypermobilität als Ursache von Knochenbrüchen benannt wird, lässt sich molekulargenetisch ausschließen. Umgekehrt kann mit dieser Methodik eine konstitutionell vermehrte Knochenbrüchigkeit, etwa durch Osteogenesis imperfecta, bestätigt und damit der Vorwurf einer Kindesmisshandlung entkräftet werden.

Referenzen: [1] Holick MF, Hossein-Nezhad A, Tabatabaei F. Multiple fractures in infants who have Ehlers-Danlos/hypermobility syndrome and or vitamin D deficiency. A case series of 72 infants whose parents were accused of child abuse and neglect. *Dermatoendocrinol* 2017; 9(1):e12768. [2] Sierra MC, Christian CW. Vitamin D, rickets, and

child abuse: controversies and evidence. *Pediatr Radiol* 2021; 51:1014-1022. [3] Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, et al. Prevalence of Vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 162:505–512. [4] Schilling S, Wood J, Levine M et al. Vitamin D status in abused and nonabused children younger than 2 years old with fractures. *Pediatrics* 2011; 127:835–841. [5] Flaherti EG, Perez-Rossello JM, Levine MA et al. Evaluating children with fractures for child physical abuse. *Pediatrics* 2014; 133:e477–e489. JS

Neue, der zystischen Fibrose ähnliche Krankheit durch Mutation des AGR2 Gens

Aus Rostock kommt die Mitteilung über eine der Mukoviszidose ähnliche Kinderkrankheit [1]. 13 Patienten im Alter von 10 Monaten bis 10 Jahren litten seit dem frühen Säuglingsalter an chronisch-rezidivierenden bronchopulmonalen Infektionen, die sich klinisch mit Husten und Obstruktionszeichen manifestierten, radiologisch mit interstitiellen Verdichtungen und Bronchiektasien. Diese bronchopulmonale Symptomatik war begleitet von chronischen Durchfällen und Gedeihstörung. Im Unterschied zur zystischen Fibrose fanden sich jedoch keine Steatorrhoe oder andere Hinweise auf eine Pankreasinsuffizienz (d. h. erniedrigte Elastase-Werte) und die Schweißelektrolyte waren nicht erhöht. Normal war auch CFTR, das die zystische Fibrose verursachende Gen. Diverse Mutationen wurden dagegen im AGR2 Gen gefunden, das für eine ausreichende Produktion strukturgebender Glykoproteine im Schleim und damit für eine ausreichende mukoziliäre Clearance verantwortlich ist. Die Krankheit wird autosomal-rezessiv vererbt.

Kommentar: Da Pankreasfunktion und Schweißelektrolyte normal sind, wird die Krankheit im Neugeborenen-Screening nicht erfasst; die Kinder kommen nicht zur intensivierten Frühbehandlung. Die in der Zusammenfassung erwähnte „hohe Mortalität“ ist in der Publikation nicht dokumentiert.

Referenz: [1] Bertoli-Avella A, Hotakainen R, Al Shehhi M, et al. A disorder clinically resembling cystic fibrosis caused by biallelic variants in the AGR2 gene. *J Med Genet* 2021; Dec 24; 108150. JS

Eine Radiusköpfchen-Subluxation (M. Chassaignac) kann auch durch Hyperpronation reponiert werden

Die Radiusköpfchen-Subluxation, nach dem Erstbeschreiber des Repositionsmanövers auch als „Chassaignac-Lähmung“ bezeichnet, ist das häufigste orthopädische Trauma im Kleinkindalter. In einem lesenswerten Beitrag setzt sich ein japanischer Autor mit der Pathophysiologie und den daraus folgenden Möglichkeiten der Reposition dieses vermeintlich „banalen“ Traumas auseinander [1]. Drei Erkenntnisse sind wichtig, um die Pathophyso-



logie und die unterschiedlichen Repositionsmanöver zu verstehen: 1) die traumatische Traktion erfolgt in Pronation des gestreckten Unterarms – in der folgenden Pseudolähmung wird der Arm auch in Pronation gehalten; 2) der Musculus supinator, der sich um den Radius windet, ist mit dem Ringband des Radiusköpfchens fest verbunden; 3) mit der Subluxation gelangen Teile des Ringbandes mit dem M. supinator in den Gelenkspalt. Die Supination verursacht Schmerzen, weshalb der Arm nach dem Trauma in Pronation gehalten wird (Pseudolähmung). Die klassische Reposition nach Chassaignac erfolgt durch Supination bei gleichzeitiger Traktion des Unterarms. Ein alternatives, weniger schmerzhaftes und meist ebenso erfolgreiches Repositionsmanöver ist dagegen eine Hyperpronation. Wie ist das zu erklären? Durch die Hyperpronation wird der eingeklemmte M. supinator mit dem Ligamentum annulare direkt aus dem Gelenkspalt gezogen. Dies ist praktisch der – leichtere – Weg des Luxationsvorgangs.

Kommentar: Erst durch sonographische Untersuchungen hat man die Beteiligung des M. supinator am traumatischen Geschehen erkannt. Es lohnt sich sicherlich, bei der Reposition zunächst die Hyperpronation zu versuchen, bevor man den schmerzhafteren Weg des klassischen Chassaignac-Manövers geht.

Referenzen: [1] Kimura M. Role of the supinator muscle in the pathophysiological mechanism of a pulled elbow. *Acta Paediatrica*. 2022; 111:756–759. EH

Rezidive einer ileocökalen Invagination werden durch eine Routine-Ultraschalluntersuchung 24 Stunden nach Reposition häufiger nachgewiesen

Aus Südkorea wird eine Verlaufsbeobachtung von 248 Patienten nach zumeist ileocökaler Invagination berichtet [1]. Bei 229 Patienten gelang die primäre Reposition durch einen salinischen Einlauf, 19 Patienten mussten operativ reponiert werden. Bei 41 der 229 Patienten trat nach erfolgreicher Reposition ein Rezidiv auf, davon 24 diagnostiziert durch eine Ultraschalluntersuchung 24 Stunden nach der primär erfolgreichen Reposition, bei 17 Rezidiven war keine Ultraschalluntersuchung durchgeführt worden. Diese Differenz wurde von den Autoren als signifikant berechnet.

Kommentar: Die Empfehlungen zur Behandlung einer Invagination gehen bei komplikationsloser, erfolgreicher primärer konservativer Reposition von einer ambulanten Behandlung ohne Notwendigkeit weiterer Kontrolluntersuchungen aus. Diese Studie beeindruckt zunächst mit ihrer großen Fallzahl, ist aber retrospektiv und kommt nur aus

einem einzelnen Zentrum. So ist z. B. nicht klar, warum und mit welcher Indikation die Ultraschalluntersuchung nach 24 Stunden bei nur einem Teil der Patienten durchgeführt wurde, bei den übrigen Patienten aber nicht. Die Frage nach der Notwendigkeit einer Ultraschall-Kontrolluntersuchung ist sicherlich wichtig, könnte aber nur durch eine multizentrische, prospektive, randomisierte Studie definitiv beantwortet werden.

Referenzen: [1] Kim S, Lim H, Park S & Koh H. Significance of Follow-Up Ultrasonography 24 Hours Post-Reduction in Detecting Intussusception Recurrence. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2022; 25(1):21-29. EH

Konservative Behandlung der Appendizitis ist möglich bei Inkaufnahme einer Rezidivquote von ca. 25 % binnen 5 Jahren

Nach Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin kann eine akute, nicht-perforierte Appendizitis nach Ausschluss von intraluminalen Konkrementen konservativ, d. h. mit einer zunächst intravenösen, dann über 10 Tage oralen Antibiose behandelt werden [1]. Die Auswertung der in einer Datenbank kodifizierten Diagnosen aus mehr als 50 tertiären amerikanischen Kinderkliniken zeigte, dass derzeit in den USA rund ein Drittel aller Kinder und Jugendlichen nicht mehr operiert, sondern antibiotisch behandelt wurden [2]. Bei fast einem Fünftel der etwas mehr als 10.000 konservativ behandelten Kinder und Jugendlichen versagte die Behandlung sofort, d. h. es musste innerhalb der nächsten Tage operiert werden. In den nächsten fünf Jahren stieg die Rezidivquote auf fast 24 % an. Bei diesen Spätrezidiven war der Blinddarm häufiger perforiert als bei Ersterkrankungen und damit die Nachsorge aufwändiger mit vermehrter Inanspruchnahme von Notdiensten, Krankenhausbetten und bildgebenden Verfahren.

Kommentar: Nach diesem Rückblick ist die konservative, d. h. antibiotische Behandlung einer einfachen akuten Blinddarmentzündung kein medizinischer Kunstfehler. Doch unabhängig von den häufigeren Komplikationen und Mehrkosten bleibt zu sagen: Nur nach der Operation ist man geheilt. Ein Leben lang. Nebenbei sei erwähnt, dass entgegen früherer Befürchtungen Appendizitiden nicht gehäuft nach SARS-CoV-2-Infektionen auftraten [2].

Referenzen: [1] Lipsett SC, Monuteaux MC, Shanahan SK, Bachur RG. Nonoperative management of uncomplicated appendicitis. *Pediatrics* 2022; 149: e2021054693. [2] Jiang Y, Mehl SC, Hawes EE, et al. SARS-CoV2 infection is not associated with pediatric appendicitis. *Pediatr Infect Dis J* 2022. Ahead of print doi: 10.1097/INF.0000000000003575. JS

Die mehrmalige Gabe von Cardiosphere-derived cells (CDCs) vermindert Funktionsverlust bei Muskeldystrophie Duchenne

Cardiosphere-derived cells (CDCs) sind Progenitor-Zellen aus Endomyokardbiopsien, die in der Kultur charakteristische Zellklumpen bilden. Sie geben extrazelluläre Vesikel (Exosomen) mit Botenstoffen und nicht kodierende RNAs ab und vermitteln dadurch angiogene, antifibrotische, antientzündliche, immunmodulatorische und regenerative Signale. Im Detail sind die zugrunde liegenden Mechanismen bisher noch wenig erforscht. Aus den USA wird jetzt das Ergebnis einer Phase-2-Studie mitgeteilt [1], in die 20 Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne (Alter ≥ 10 Jahre) mit mittelgradiger Funktionseinschränkung der Arme eingeschlossen wurden. Es handelt sich um eine multizentrische (7), randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Die Verumgruppe (n = 8) erhielt 4-mal im Abstand von 3 Monaten intravenös CDCs, die Kontrollgruppe Placebo. Alle 3 Monate wurden die Funktion der Arme mit den standardisierten Tests PUL 1.2 und 2 (Performance of Upper Limb) für Duchenne sowie die kardiale Anatomie und Funktion durch kardiales MRI überprüft. Nach 12 Monaten war die Armfunktion der Verumgruppe statistisch signifikant besser erhalten, die kardiale Funktion sogar deutlich gebessert, z. B. gemessen an der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels. Bei drei Probanden der Verumgruppe traten Symptome einer Hypersensibilisierung auf, darunter eine akute allergische Reaktion während der zweiten intravenösen Gabe.

Kommentar: Eigentlich ist diese Studie ziemlich gewagt, denn sie gründet sich nicht auf gesicherte wissenschaftliche Erkenntnisse, sondern nur auf globale Vorstellungen zum Nutzen von CDCs. Trotzdem ist das Ergebnis ermutigender als die bisherigen Versuche der Korrektur des Dystrophin-Gens. Die Sensibilisierung ist noch ein Problem. Möglicherweise könnte mit einem zellfreien Überstand der CDC-Kulturen ein vergleichbarer Therapieeffekt erzielt werden.

Referenzen: [1] McDonald CM, Marbán E, Hendrix S, et al. Repeated intravenous cardiosphere-derived cell therapy in late-stage Duchenne muscular dystrophy (HOPE-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2022; 399: 1049–1058. EH

Molekulardiagnostik optimiert Diagnostik und Therapie chronischer Atemwegserkrankungen

Nach der molekulargenetischen Untersuchung von 140 Kindern mit chronischen Atemwegserkrankungen wurden die zugrundeliegenden Mutationen in zwei Gruppen geteilt:

1. Mutationen, die primär pulmonale Defekte be-

dingen (z. B. Surfactantmangel, primäre ziliäre Dyskinesie, zystische Fibrose); 2. Mutationen, die ganze Systeme und mit ihnen die Lunge und Atemwege betreffen (z. B. neuromuskuläre Krankheiten, Fehlbildungssyndrome, Immundefekte mit chronisch-rezidivierenden Atemwegsinfektionen) [1]. In Altersgruppen differenziert lagen den genetisch bedingten Atmungsstörungen der Neugeborenen vor allem Mutationen zugrunde, die angeborene Fehlbildungskomplexe und neuromuskuläre Krankheiten hervorriefen mit sekundärer thorakaler Beeinträchtigung. Nur 13 % der betroffenen Neugeborenen hatten eine primäre Pulmopathie. Bei Säuglingen und Kleinkindern manifestierte sich etwa die Hälfte der monogenen Mutationen in einer Immundefizienz mit nachfolgend chronisch-rezidivierenden Infektionen der tiefen Luftwege. Weitere 16 % der Kinder hatten eine zystische Fibrose oder einen anderen Systemdefekt. Bei insgesamt 72 der 140 Patienten präziserte der molekulare Befund die Prognose der Krankheit mit konsekutiver Adaptation der ärztlichen Behandlung, von der Änderung der Medikation oder physikalischer Maßnahmen bis zur Stammzelltransplantation oder Entscheidung zum Behandlungsabbruch.

Kommentar: In voller Ausprägung manifestiert sich eine pulmonale Genopathie in einer Ateminsuffizienz, eine systemische Genopathie in zusätzlichen extrapulmonalen Symptomen. Zu dieser Differenzierung braucht man keine Molekulardiagnostik. Die referierte Publikation verdeutlicht aber ihren zentralen Nutzen, nämlich die präzise Diagnose und damit Prognose im Frühstadium einer Krankheit mit entsprechender Modifizierung des ärztlichen Tuns.

Referenz: Dai D, Mei M, Hu L, et al. Prevalence of monogenic disease in paediatric patients with a predominant respiratory phenotype. *Arch Dis Child* 2022; 107: 141-147. JS

Beschwerden nach einer COVID-assoziierten Multisystemkrankheit persistieren bei jedem dritten Kind über mindestens 2 Monate

Der schwedischen Datenbank für pädiatrische Rheumatologie wurden bis Mai des vergangenen Jahres 243 Kinder und Jugendliche mit einer Covid-assoziierten Multisystemkrankheit gemeldet; 133 von ihnen standen für prospektive Nachuntersuchungen zur Verfügung [1]. Zwei Monate nach Erkrankungsbeginn klagten 32 (25 %) der Kinder über diffuse Beschwerden, die meisten (20) von ihnen über Müdigkeit, oft verbunden mit Schwächegefühl und verminderter körperlicher Leistungsminderung, allein oder verbunden mit Bauch- oder Kopfschmerzen oder psychischen Auffälligkeiten, die auch isoliert vorkamen. Klinische und Laboruntersuchungen ergaben bei einigen Patienten Ano-



malien an Haut und Gelenken, bei weiterführender Diagnostik in Blutdruck, Blutbild, Ferritin und D-Dimeren. 2 der 133 Kinder hatten ein auffälliges EKG, 3 einen auffälligen Herzscharlbefund. Verglichen mit den Ergebnissen zwei Wochen nach Krankheitsbeginn war die Zahl der Kinder mit Langzeitfolgen von 53 auf 32 zurückgegangen, mit einer entsprechenden Reduktion auch der ernsteren Befunde, wie z. B. einem auffälligen echokardiographischen Befund, der bei zunächst 14, später aber nur 5 Kindern vorlag.

Kommentar: Einerseits benedtet man die schwedischen Pädiater um ihr Zentralregister für rheumatoide Krankheiten – und nunmehr auch für die COVID-19-induzierte Multisystemkrankheit. Andererseits liefern die gespeicherten Daten nur trockene Statistiken ohne Bezug zum einzelnen Kind. Das eine leidet an einem Komplex von Müdigkeit, Bauch- und Kopfschmerzen, das andere merkt nichts von seiner isolierten Thrombozytose oder „Wachstumsverzögerung“ (wie immer sich diese in 2 Monaten geäußert haben soll). Interessant bleibt, dass postinfektiöse Symptome schon in den ersten Wochen abklingen und Optimismus hinsichtlich der weiteren Prognose rechtfertigen. Eine Leitlinie zur Differenzierung und Behandlung der im April 2020 erstmals aufgetretenen Krankheit steht zur Verfügung [2].

Referenzen: [1] Kahn R, Berg S, Berntson L et al. Population-based study of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 found that 36 % of children had persistent symptoms. *Acta Paediat* 2022; 111:354-362. [2] Harwood R, Alin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS); results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5:133-141. JS

Placebo oder die Wirksamkeit des Unwirksamen

Als Placebo-Effekt wird die messbare Wirksamkeit eines Scheinmedikaments bezeichnet. Besonders im Bereich der Schmerztherapie und der Behandlung funktionaler Magen-Darmstörungen sind deutliche Placebo-Effekte gemessen worden. Eigentlich war man der Ansicht, dass die Verblindung der Patienten die Voraussetzung für die Messung eines Placebo-Effektes ist. Seit einigen Jahren ist aus der Erwachsenenmedizin bekannt, dass es auch bei mit Wissen des Patienten verabreichtem Placebo (OLP, open-label Placebo) wirksame Effekte geben kann. In einer multizentrischen, randomisierten Crossover-Studie hat jetzt eine US-amerikanische Gruppe untersucht, ob die unverblindete Gabe von Placebo bei Kindern mit funktionellen abdominalen Beschwerden oder Colon irritabile die Beschwerden der Patienten vermindern kann [1].

30 Patienten im Alter zwischen 8 und 18 Jahren – 16 mit funktionalen Bauchschmerzen, 14 mit Colon irritabile – wurden in die Studie aufgenommen. Den Patienten und Familien wurde erklärt, dass das Placebo keinen Wirkstoff enthält, man aber auch schon gute Erfahrungen mit seiner Wirksamkeit gemacht habe. Die Patienten führten ein Schmerztagebuch. Es war ihnen erlaubt, während der Studie im Bedarfsfall 0,125 mg Hyoscyamin-Tabletten als Rescue-Medikament bis zu 4-mal täglich zu nehmen. Das Placebo wurde als Saccharose-Lösung 2 x 1,5 ml täglich oral appliziert. Es wurden 2 Gruppen gebildet. Gruppe 1: 3 Wochen Tagebuch, bei Bedarf Rescue-Medikation, dann für 3 Wochen Placebo, Tagebuch, evtl. Rescue-Medikation. Gruppe 2: umgekehrte 3-wöchentliche Reihenfolge. Während der Placebo-Phase nahmen die Anzahl der Schmerzepisoden (von 45,0 auf 39,9) und der Verbrauch des Rescue-Medikaments (von 3,8 auf 2,0) in beiden Gruppen signifikant ab.

Kommentar: Die Studie zeigt, dass man auch durch transparenten Umgang mit einem Placebo einen „Placebo-Effekt“ erzeugen kann. Das Gute ist, dass sich damit das ethische Dilemma der „Täuschung“ des Patienten umgehen lässt. Man wird sehen, ob sich die Methode bei breiterer Anwendung bewährt.

Referenzen: [1] Nurko S, Saps M, Kossowsky J, et al. Effect of Open-label Placebo on Children and Adolescents With Functional Abdominal Pain or Irritable Bowel Syndrome – A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2022; 176(4):349-356. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.5750. EH

Enuresis nocturna: Urotherapeutische Instruktion ist wirkungslos

Richtliniengemäß soll eine Enuresis primär konservativ, d. h. nicht medikamentös oder chirurgisch behandelt werden. Kern dieses als „Urotherapie“ bezeichneten Vorgehens ist die urotherapeutische Instruktion, d. h. das ärztliche Gespräch mit dem Ziel, das Verhalten von Kind und Eltern zu optimieren, z. B. durch zeitliche Bindung und Protokollierung von Miktionen, Begrenzung von Trinkmengen, Korrektur der Körperhaltung bei der Miktion, Ermutigung, situationsabhängiges Lob und Ermunterung des Kindes. In einer prospektiven Studie wurden 60 Kinder, die im Alter von 6 bis 11 Jahren an einer sogenannten „monosymptomatischen“ Enuresis litten, in drei Gruppen randomisiert: a) urotherapeutische Instruktion, b) Alarmtherapie mit Weckapparat, c) keine Therapie [1]. Nach einer 2-wöchigen Basis-Protokollierung wurden die Kinder jeweils über 8 Wochen behandelt. In der darauffolgenden 14-tägigen Beobachtungszeit nästeten die Kinder der nur instruktiv („urotherapeutisch“) behandelten Kinder an genau so vielen Tagen

ein wie zuvor, ebenso die unbehandelten Kinder. Lediglich in der Gruppe der mit dem Weckapparat behandelten Kinder sank die Zahl der „nassen Nächte“ mit einem Mittel von 4 in 14 Tagen.

Kommentar: Das Ergebnis der Untersuchung korrigiert noch jüngst vertretene optimistischere Erfolgsaussichten der konservativen Therapie von Kindern mit monosymptomatischer Enuresis [2]. Die Behandlung der Kinder mit polysymptomatischer Enuresis, zu denen auch Kinder mit klinisch relevanten psychischen Störungen gehören, ist noch anspruchsvoller [3]. Ob kantige Wortschöpfungen wie „Urotherapie“ oder „Non-Monosymptomatik“ die Problematik reflektieren, sei dahingestellt.

Referenzen: [1] Borgström M, Bergstein A, Tunebye M, et al. Daytime urotherapy in nocturnal enuresis: a randomised, controlled trial. *Arch Dis Child* 2022; 107:570-57. [2] Van Husen M. Funktionelle Harninkontinenz und Enuresis nocturna im Kinder- und Jugendalter. *Kinder- und Jugendarzt* 2022; 53:380-384. [3] Hussong J. Enuresis und Harninkontinenz-psychische Komorbiditäten. 2022; *Kinder- und Jugendarzt* 53:384-384-386. JS

Bei einem positiven Antikörper-Titer sind Bauch bei fehlenden klinischen und bioptischen Zeichen einer Cöliakie längerfristige Nachkontrollen indiziert

18.325 12-jährige Kinder aus den Jahrgängen 1993 und 1997 waren vor einigen Jahren in Schweden auf serologische Marker einer Cöliakie gescreent worden [1]. Damals war eine Prävalenz der bioptisch gesicherten Cöliakie von ca. 2,5 % in dieser Altersgruppe festgestellt worden. Es gab allerdings auch 39 Kinder mit positivem Antikörpertest, bei denen die Biopsie die Diagnose Cöliakie nicht bestätigte. Jetzt, 5 Jahre später, hat dieselbe Arbeitsgruppe die gescreenten Kinder, soweit erreichbar, nachuntersucht [2]. 11 von 38 Kindern (32 %) aus der anfangs nur seropositiven Gruppe hatten inzwischen eine floride Cöliakie entwickelt. Innerhalb der seronegativen Gruppe (n = 13972) war in diesem Zeitraum, dokumentiert in der schwedischen Cöliakie-Datenbank, nur 1 Fall einer Cöliakie aufgetreten, assoziiert zu einem Diabetes Typ 1.

Kommentar: Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass zumindest für diese Altersgruppe bei negativer Serologie die Entwicklung einer Cöliakie in den nächsten 5 Jahren nicht zu erwarten ist, dass man aber bei positiver Serologie, auch bei noch fehlenden klinischen Zeichen oder bioptischem Nachweis, in einem hohen Prozentsatz mit der künftigen Entwicklung einer floriden Erkrankung rechnen muss.

Referenzen: [1] Ivarsson A, Myléus A, Norström F, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics* 2013; 131:e687-694; [2] Sandström O, Norström F, Carlsson A, et al. Five-year follow-up of new cases after a coeliac disease mass screening. *Arch Dis Child* 2021. doi: 10.1136/archdischild-2021-322755. EH

Digitalisierung der Verordnungspraxis verringert Gefährdung durch die überhöhte Gesamtdosis eines verabreichten Medikaments

Zwischen 2008 und 2018 wurden in der Intensivstation einer großen kanadischen Kinderklinik fast 150.000 Einzeldosen von Acetaminophen verabreicht und registriert, bis 2015 per handschriftlicher, dann per elektronischer Verordnung [1]. Die Digitalisierung der Verordnungspraxis reduzierte signifikant Zahl und Ausmaß toxisch überhöhter Gesamtdosen. Die Zahl irrtümlicher Einzelverordnungen mit zu hohen oder ungenügenden Mengen des Analgeticums änderte sich dagegen nicht wesentlich. 5,3 % der verordneten Einzeldosen waren insgesamt zu niedrig (< 10 mg/kg), 3,1 % zu hoch (> 15 mg/kg).

Kommentar: Der Rechner alarmiert bei Abweichungen von der vorbestimmten Gesamtmenge eines Medikaments pro Zeiteinheit. Er legt sie nicht fest. Und ebenso wenig legt er die Menge einer Einzeldosis fest. Dies tut das menschliche Gehirn. Und deshalb reduziert der Computer nicht die Zahl irrtümlicher Einzelverordnungen. Er arbeitet mit dem, was er kriegt.

Referenz: [1] Roumellotis N, Frndova H, Pullenayegum E, et al. Dosing of eneral acetaminophen in critically ill children: a cohort study. *Rach Dis Child* 2022; 107:388-3393. JS

In einem Satz

Der Fallbericht einer **Doxycyclin**-behandelten Jugendlichen mit einem während einer Wanderung aufgetretenen Erythem des Handrückens erinnert an die **Phototoxizität** des Antibiotikums, die bei ca. 3 % der Behandlungsfälle auftritt.

Paradkar KA et al. J Pediat 2021; 244:243. JS

Erfolgreich abgeschlossene Phase-3-Untersuchungen lassen die Zulassung eines **Biologicums** erwarten, das spezifisch in die Pathogenese der autoimmunologisch bedingten **Alopecia areata** eingreift.

King B, et al. New Engl J Med 2022; 386:16987. JS

Die systematische Auswertung von 37 kritisch selektierten und bewerteten Studien führt zum Schluss, dass **Impfungen** bei immunsuppressiv behandelten Kindern mit **rheumatoiden Autoimmunerkrankheiten** sicher – und wichtig – sind.

Keller M, et al. Europ J Pediat 2022; 181:1329. JS

Lokal appliziertes **Nitroglycerin** (Salbe oder subkutan) erleichtert **periphere Arterienpunktionen** durch Erweiterung des Gefäßes und Reduzierung von Gefäßspasmen.

Wagh D et al. Arch Dis Child 2022; doi:10.1136/archdischild-2021-323757. EH



LITERATURSERVICE ERNÄHRUNG

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

Pflanzliche Nicht-Milch-Getränke: Nährstoffgehalt und Gesundheitsprofil

Pflanzliche Milchersatzgetränke basieren überwiegend auf vier pflanzlichen Lebensmitteln: **Soja, Hafer, Mandeln und Erbsen**. Die meisten Milchalternativen sind im Vergleich zur Kuhmilch ernährungsphysiologisch unausgewogen, enthalten jedoch funktionell aktive Komponenten mit gesundheitsfördernden Eigenschaften, die für manche gesundheitsbewusste Verbraucher attraktiv sind.

Die Autoren der aktuellen Studie haben jetzt eine Querschnittserhebung zu pflanzlichen Non-Milch-Getränken durchgeführt, um den Nährstoffgehalt, das Gesundheitsprofil und ihre Eignung als Milchersatzprodukte zu bewerten.

Studiendesign: Insgesamt 51 milchfreie Getränke auf pflanzlicher Basis wurden über die Nährwertangaben auf den Verpackungen analysiert. Die Einzelpackungen enthielten zwischen 200 ml und 300 ml pflanzliche Ersatzmilch. Die einzelnen Getränke enthielten unterschiedliche Pflanzenextrakte aus Soja (n=14), Mandeln (n=13), Hafer (n=12), Erbsen (n=7), Banane (n=2), Kokosnuss (n=2) und Reis (n=1).

Ergebnisse: Schulen, Kindergärten und Kindertagesstätten in den Vereinigten Staaten dürfen für nicht behinderte Kinder mit medizinischen oder besonderen Ernährungsbedürfnissen eine oder mehrere Ersatzgetränke für Milch anbieten. Diese pflanzlichen Milchersatzprodukte müssen den vom USDA (US Department of Agriculture) festgelegten Standards entsprechen. So muss eine Portion von 8 Unzen (entsprechend 236 ml) mindestens 8 g Protein, 276 mg Kalzium, 500 IE Vitamin A, 100 IE Vitamin D, 24 mg Magnesium, 222 mg Phosphor, 349 mg Kalium, 0,44 mg Riboflavin und 1,1 µg Vitamin B12 enthalten.

- Nur die auf Soja und Erbsen basierenden Getränke erreichten die pro Verpackungseinheit vom USDA vorgegeben 8 g Protein pro Portion/Einheit (ca. 240 ml). Hafermilch erreichte 4 g, alle übrigen lagen bei 1 g pro Portion/Einheit.
- 75 % der Getränke wiesen einen zu geringen Kalzium- und Vitamin-B12-Gehalt auf und erreichten nur mit Supplementierung 20 % des DV (daily value – empfohlene Tagesaufnahme). Die US-Ernährungsrichtlinien geben als allgemeinen Richtwert an, dass 5 % DV oder weniger eines Nährstoffs in einer Portion als

niedrig gelten, während 20 % DV oder mehr eines Nährstoffs in einer Portion als hoch gelten.

- Nur ein Drittel der Getränke waren mit Vitamin D in Höhe von 20 % des DV angereichert.
- Zwei Drittel der Portionsgetränke wiesen einen zu hohen Zuckergehalt auf, 39 % einen zu niedrigen Natriumgehalt, 63 % einen zu niedrigen Fettgehalt und 96 % einen niedrigen Gehalt an gesättigten Fettsäuren.
- Nur eine begrenzte Anzahl der untersuchten Milchersatzgetränke konnten in der aktuellen Studie die Leitlinien für das amerikanische Schulumilchprogramm erfüllen.

Kommentar: Kuhmilch (KM) und Milchprodukte sind Grundnahrungsmittel für die menschliche Ernährung und Entwicklung, da sie einzigartige Energie-, Nährstoff-, Kalzium-, Eiweiß- und Vitaminquellen darstellen. Kuhmilchnahrung ist in der Regel das erste Nahrungsmittel, das in die Ernährung eines Säuglings aufgenommen wird, wenn Stillen nicht möglich ist oder das Angebot nicht ausreicht, um den Nährstoffbedarf zu decken. KM und Milchprodukte sind nach wie vor ein wesentlicher Bestandteil der Ernährung während des gesamten Lebens und werden als eine wichtige Lebensmittelgruppe für den täglichen Verzehr empfohlen.

Fazit: Nach den vorhandenen Erkenntnissen sind Milchen auf Pflanzenbasis vor allem bei Kleinkindern, aber auch bei älteren Kindern und Jugendlichen kein Ersatz für die an Mikro- und Makronährstoffen reichere Kuhmilch. Vor allem das Defizit an Kalzium, Vitamin B12 und Vitamin D ist problematisch. Bisher können Milchersatzgetränke auf Pflanzenbasis der Kuhmilch nicht so gut nachgebildet werden, dass sie allgemein für Kinder und Jugendliche empfohlen werden können.

Lesen Sie mehr über das Thema online:

„Kuhmilch oder pflanzliche Milch für Kinder?“ Was ist daran problematisch?



www.hipp-fachkreise.de/kinderernaehrung

Referenzen: Craig WJ, Brothers CJ, Mangels R. Nutritional Content and Health Profile of Single-Serve Non-Dairy Plant-Based Beverages. *Nutrients*. 2021 Dec 30;14(1):162. doi: 10.3390/nu14010162. PMID: 35011038; PMCID: PMC8747653.
Sethi S et al. Plant-based milk alternatives and emerging segment of functional beverages: a review. *J Food Sci Technol* 2016 Sep; 53(9): 3408–3423.



Child Nutrition Programs Title 7. Code of Federal Regulations. Pt. 210; Available online: <https://www.ecfr.gov/current/title-7/subtitle-B/chapter-II/subchapter-A/part-210> (download May 30, 2022)
Verduci E et al. Cow's Milk Substitutes for Children: Nutritional Aspects of Milk from Different Mammalian Species, Special Formula and Plant-Based Beverages. Nutrients 2019 Jul 27; 11(8): 1739.

Der Einfluss der Säuglingsnahrung auf den Wachstumsverlauf in der frühen Kindheit

Die Rolle der Säuglingsernährung für das Größen- und Längenwachstum von Kindern wird in ihrer Komplexität noch nicht ganz verstanden. Ein gesunder, über 4 Monate voll und bis zum Alter von 12 Monaten teilgestillter Säugling, bei dem feste Nahrung im Alter von 5,4 Monaten eingeführt wird, ist der WHO-Goldstandard, an dem alle anderen Säuglinge in ihrer Entwicklung gemessen werden. Alle vorhandenen Daten zeigen, dass Brustfütterung einen positiven Einfluss auf die Gesundheit ausübt und vor einer Adipositas schützt. Demgegenüber wird der Konsum von Säuglingsmilchen auf Kuhmilchbasis mit einem schnelleren Wachstum und einem erhöhten Adipositas-Risiko verbunden. Im Alter von etwa 6 Monaten wird allgemein die Einführung fester Nahrung empfohlen. Danach wird entweder noch teilweise gestillt oder Formula-Milch zugefüttert. Welchen Einfluss die Einführung von Formula-Milch und fester Nahrung auf das Wachstum und die Gewichtszunahme besitzt, wurde bisher noch nicht hinreichend untersucht.

Studiendesign: In dieser Studie haben die Autoren zwei Modelle verwendet, um den Einfluss der Säuglingsnahrung (Stillen, Formula-Milch, Mischnahrung), der Stilldauer und des Zeitpunktes der Einführung fester Nahrung auf den Body-Mass-Index (BMI-Z-Score) in der frühen Kindheit zu untersuchen.

Hierzu wurden Daten aus dem "Healthy Beginnings Trial" verwendet, der in Sydney, Australien, mit Erstmüttern durchgeführt wurde. Über die Fütterungspraktiken im Alter von 6, 12 und 24 Monaten wurde von den Müttern berichtet. Gewicht und Größe der Kinder wurden bei der Geburt, mit 12, 24, 42 und 60 Monaten ermittelt. Zwei unterschiedliche longitudinale Modelle (lineares Spline-Multilevel-Modell [LSMM]; gruppenbasiertes Trajektorien-Modell [GBTM]) wurden erstmals verwendet, um den Zusammenhang zwischen kindlicher Ernährung und dem jeweiligen Verlauf der Gewichtskurve als BMI-Z-Score zu beschreiben. Insgesamt wurden die Verlaufsdaten von 532 Kindern mit zwei oder mehr Messungen über fünf Zeitpunkte von der Geburt bis zum Alter von 60 Monaten und in die Auswertung übernommen.

Die meisten Säuglinge (80,3 %) wurden mit Milch (Brust- oder Formula-Milch) und fester Nahrung ernährt und weniger als 6 Monate (61,5 %) gestillt. Die Zahl der Säuglinge, bei denen feste Nahrung vor und nach 6 Monaten eingeführt wurde, war vergleichbar.

Ergebnisse: Der LSMM-Ansatz zeigte für die Stillgruppe im Alter von 12 bis 60 Monaten niedrigere BMI-Z-Scores als für die Gruppen mit gemischter Fütterung und mit Formula-Fütterung. Kinder, die ≥ 6 Monate im Vergleich zu < 6 Monaten gestillt wurden, wiesen im Alter von 12 bis 60 Monaten einen niedrigeren BMI-Z-Score-Verlauf auf. Nicht gestillte Kinder wiesen eine größere Wahrscheinlichkeit für einen höheren BMI-Verlauf auf als gestillte Kinder. Eine Stilldauer von ≥ 6 gegenüber < 6 Monaten war mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit von 35 % für einen höheren BMI-Z-Verlauf verbunden (OR 0,65, 95 % KI 0,43, 0,98). Die Auswertung beider Längsschnittmodelle ergab vergleichbare Ergebnisse. Die Art der Säuglingsernährung und die Dauer des Stillens, nicht aber der Zeitpunkt der Einführung fester Nahrung waren mit dem Verlauf des BMI-Z-Scores in der frühen Kindheit verbunden.

Kommentar: Zheng et al. konnten bereits zeigen, dass eine längere Brustfütterung mit niedrigeren Gewichtskurven verbunden ist. Den longitudinalen Zusammenhang zwischen der Säuglingsernährung und dem Gewichtverlauf (BMI-Z-Trajektorien) konnten die aktuellen Autoren erstmals mit zwei voneinander unabhängigen statistischen Verfahren bestimmen. Beide statistischen Modelle stimmen darin überein, dass eine längere Brustfütterung im Vergleich zur Formula-Fütterung und zur gemischten Ernährung zu niedrigeren Gewichtsverläufen führt. Der Zeitpunkt des Einführens fester Nahrung hatte in beiden Modellen keinen Einfluss auf die Gewichtskurven. Damit liefert die Studie solide Daten, die mit zur Prävention von Fettleibigkeit im Kindesalter beitragen können.

Lesen Sie mehr über das Thema online: „Bedarfsgerecht niedriger Proteingehalt“ Experten empfehlen das Stillen zu forcieren sowie den Proteingehalt von Säuglingsanfangsnahrungen zu reduzieren. HiPP hat diese aktuellen Empfehlungen umgesetzt. www.hipp-fachkreise.de/proteingehalt



Referenzen: Zheng M et al. Infant feeding and growth trajectories in early childhood: the application and comparison of two longitudinal modelling approaches. *Int J Obes (London)* 2021 Oct; 45(10): 2230–2237.
De Onis M et al. for the WHO Multicentre Growth Reference Study Group. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull* 2004; 25(suppl 1):s15–s26.
Zheng M et al. Early Infant Feeding and BMI Trajectories in the First 5 Years of Life. *Obesity (Silver Spring)* 2020 Feb; 28(2):339–346

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