



LITERATURSERVICE PÄDIATRIE

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

Infektionsschutz durch IgG-Antikörper im Nabelschnurblut nach SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft

Neugeborene werden durch ihr angeborenes, unreifes Immunsystem und durch diaplazentar übertragene mütterliche Antikörper (AK) vor Infektionen geschützt. Eine Arbeitsgruppe aus Philadelphia/USA hat bei einer größeren Zahl von SARS-CoV-2-Infektionen in der Schwangerschaft die Antikörper gegen die Rezeptor-bindende Domäne von SARS-CoV-2 im Serum von Müttern und Nabelschnurblut ihrer Neugeborenen untersucht [1]. Insgesamt stand Serum von 1471 Mutter/Kind-Paaren zur Verfügung. IgG-AK gegen SARS-CoV-2 wurden bei 83 Müttern, aber nur bei 72 Neugeborenen nachgewiesen. Bei keinem der Neugeborenen wurden IgM-AK nachgewiesen. Bei 48 Müttern wurden IgM-AK nachgewiesen mit höheren Titern nach symptomatischer Erkrankung. 50 der 83 Mütter hatten die Infektion unbemerkt, asymptomatisch durchgemacht. Die Höhe der IgG-AK-Titer war bis auf schwere Erkrankungen unabhängig vom Verlauf der Infektion. Das Transferverhältnis (Titer Kind/Mutter) nimmt mit dem Abstand zur Infektion zu, ist aber von der klinischen Verlaufsform unabhängig. 40 der 72 seropositiven Neugeborenen hatten ein Transferverhältnis von > 1 .

Kommentar: Diese Studie enthält mehrere wichtige Informationen: Der überwiegende Teil der Mütter mit AK-Nachweis hatte die Infektion gar nicht bemerkt, ein Grundproblem der Covid-19-Pandemie, das eine Eingrenzung des Infektionsgeschehens fast unmöglich macht. Bei keinem der 83 Neugeborenen wurden IgM-AK nachgewiesen, d.h. keines hatte sich intrauterin infiziert. Die wenigen beschriebenen Fälle einer vertikalen Transmission einer SARS-CoV-2-Infektion auf den Feten sind Ausnahmen. Die übertragenen IgG-Antikörper dürften den Neugeborenen Schutz vor einer Infektion geben, dessen Dauer und Sicherheit allerdings derzeit noch unklar ist. Eine SARS-CoV-2-Impfung in der Schwangerschaft könnte dem Neugeborenen einen passageren Infektionsschutz geben.

Referenzen: [1] Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB et al. (2021) Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios. *JAMA Pediatr.* doi:10.1001/jamapediatrics.2021.0038. EH

Mütter mit SARS-CoV-2-Infektionen können weiter stillen

SARS-CoV-2 Viren wurden erstmals Anfang 2020 in der Brustmilch einer stillenden Mutter nachgewiesen [1]. Da sie nicht kultiviert werden konnte, maß man diesem Befund keine Bedeutung zu und empfahl, weiter zu stillen. Jetzt wird über SARS-CoV-2-Viren in 9/68 Muttermilch-Proben von 77 infizierten und stillenden Müttern berichtet [2]. Von den 77 gestillten Kindern dieser Gruppe waren 19 positiv, ohne dass zunächst etwas über den Übertragungsmodus gesagt werden konnte. In der Untergruppe der 6 Säuglinge, die nachweislich SARS-CoV-2 -positive Muttermilch getrunken hatten, waren 4 PCR-positiv und 2 negativ. Obwohl bei den vier Säuglingen mit einem positiven Test eine Übertragung mit der Muttermilch prinzipiell möglich war, hatten sie anscheinend keine Krankheits-symptome.

Kommentar: Da in den referierten Publikationen nichts über symptomatisch erkrankte Säuglinge berichtet ist, darf man annehmen, dass sie gesund waren. Dennoch ist gegen einen Mundschutz der stillenden Mutter bis zu ihrer Genesung nichts einzuwenden – die Viren wurden möglicherweise nicht über die Milch, sondern über Tröpfchen oder Aerosole übertragen. Generell ist die Flut medizinischer Publikationen zur COVID-Pandemie nicht mehr überschaubar. Monatlich erscheinen umfangreiche Berichte auch zu Covid 19 im Kinder- und Jugendalter. Da gehen kleine Lichtblicke schon einmal verloren, z.B. ein Bericht aus dem Royal College of Paediatric and Child Health in London, dass die sich rasch ausbreitenden SARS-CoV-2-Variante B.1.1.7 bei Kindern keine schwereren Erkrankungen hervorruft als das originäre SARS-CoV-2-Virus [2].

Referenzen: [1] Chambers C, Krogstad P, Bertrand K. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from infected women. *J Am Med Ass;* 2020:1347-1347. [2] Centeno-Tablante E, Medina-Rivera M, Finkelstein JL, et al. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Ann. NY Acad Sci;* 2021:1484:32-54. [3] Brookman S, Cook J, Zuckerman M, et al. Effect of the new SARS-CoV-2 variant B.1.1. on children and young people. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; S2352-4642 JS



Holder-Pasteurisierung (63 °C für 30 min.) inaktiviert SARS-CoV-2 sicher in Muttermilch

SARS-CoV-2 tritt bei Covid-19 auch in die Muttermilch über. Aber auch wenn nicht gestillt wird, kann in der Pandemiesituation abgepumpte Milch auch von außen mit Viren kontaminiert werden. Zwei Publikationen aus Kanada [1] und aus Ulm [2] zeigen mit einem praktisch identischen Studiendesign, dass mit einer Holder-Pasteurisierung, d.h. 63° C für 30 Minuten, SARS-CoV-2 sicher inaktiviert werden kann. Dazu wurde nicht infizierte, abgepumpte Muttermilch mit definierten Virusmengen versetzt und die aktive Virusmenge nach Pasteurisierung oder 30 Minuten Raumtemperatur bestimmt. Interessanterweise hatte die aktive Virusmenge auch bei Raumtemperatur etwas abgenommen, möglicherweise durch antiinfektiöse Eigenschaften der Muttermilch selbst.

Kommentar: Holder-Pasteurisierung ist ein sicheres Verfahren zur Inaktivierung von SARS-CoV-2 in Muttermilch und ermöglicht auch bei Covid-19 die Muttermilchernährung mit all ihren Vorteilen.

Referenzen: [1] Unger S, Christie-Holmes N, Guvenc F et al. Holder pasteurization of donated human milk is effective in inactivating SARS-CoV-2. *CMAJ* 2020, 192: E871–874. [2] Conzelmann C, Groß R, Meister TL et al. Pasteurization Inactivates SARS-CoV-2-Spiked Breast Milk. *Pediatrics* 2021;147(1):e2020031690. EH

Mutter-zu-Kind-Übertragung von Zervix- karzinomen unter der Geburt

Aus Japan kommt ein Bericht über zwei Kinder mit ungewöhnlichen Lungentumoren, die offensichtlich Folge einer Aspiration von Zervixkarzinom-Zellen der Mutter unter der Geburt sind [1]. Es handelt sich um zwei Jungen, die im Alter von 23 Monaten (Patient 1) bzw. 6 Jahren (Patient 2) klinisch mit produktivem Husten bzw. einseitigem Brustschmerz auffielen. Beide Kinder waren vaginal entbunden worden. Nach der Geburt waren bei beiden Müttern Zervixkarzinome diagnostiziert worden. Bei beiden Jungen handelte es sich um Karzinome, ein neurokrines und ein muköses Karzinom, ohne Y-Chromosom, HPV-Typ 16 positiv, in denen durch next-generation sequencing dieselben Mutationen wie in den Zervixkarzinomen ihrer Mütter nachgewiesen werden konnten. Bei Patient 1 kam es zunächst zu einer spontanen, aber unvollständigen Regression, in der Folge aber zu Persistenz von Tumorgewebe und Metastasen, sodass eine zytostatische Behandlung mit Ansprechen auf Nivolumab und anschließender Lobektomie durchgeführt wurde. Patient 2 wurde zytostatisch behandelt; letztlich musste aber eine linksseitige Pneumektomie durchgeführt werden. Beide Kinder haben die Erkrankung bisher überlebt.

Kommentar: Zwei ungewöhnliche Fälle einer vertikalen Transmission einer Tumorerkrankung vom Geburtskanal der Mutter auf das Kind. Falls präpartal ein maligner Tumor des Geburtskanals diagnostiziert wird, muss die Geburt zwingend durch Sectio erfolgen.

Referenzen: [1] Arakawa A, Ichikawa H, Kubo T et al. Vaginal Transmission of Cancer from Mothers with Cervical Cancer to Infants. *N Engl J Med* 2021;384:42-50. EH

Multiple kutane Anomalien erhöhen Verdacht auf klinisch bedeutsame Spina bifida occulta

Hämangiome oder andere dermale Besonderheit im unteren Rücken des Neugeborenen wecken den Verdacht auf eine Spina bifida occulta und veranlassen häufig eine sonographische Untersuchung. Nach einer Metaanalyse von 15 Publikationen zeigten 6,5 % der 6558 darin ausgewerteten Sonographien auffällige Befunde [1]. Zu diesen gehörten insbesondere ein tief-sitzender Conus medullaris, ein verdicktes oder verfettetes Filum terminale und ein dermaler Sinus, d.h. überwiegend metrische Abweichungen, die erfahrungsgemäß Normvarianten einschließen. Unter der Annahme, dass das untere Ende des Filum terminale nicht kaudal der Zwischenscheibe L2–L3 enden und dünner als 2 mm sein sollte, sowie nach Einbezug zystischer und anderer Läsionen, wurden 3,1 % der sonographischen Befunde, d.h. die Hälfte der sonographischen Auffälligkeiten, als pathologisch definiert. Neugeborene mit solch eindeutig pathologischen Ultraschallbefunden hatten fast 5-mal häufiger nicht nur eine, sondern gleichzeitig mehrere kleine Anomalien im unteren Rückenbereich wie Hämangiome, Haarbüschel, Lipome und abnorm platzierte, auffällig tiefe Kokzygealgrübchen.

Kommentar: Die Untersuchung bestätigt die klinische Regel, dass eine kleine körperliche Anomalie harmlos, in Kombination mit anderen aber auf eine größere Fehlbildung hinweisen kann. Ein kleines Grübchen in der Mitte auf der Steißbeinspitze ist harmlos und bedarf weder Sonographie noch MRT. An falscher Stelle gelegen oder mit anderen kleinen Anomalien kombiniert, erfordert es eine Sonographie, evtl. mit nachfolgendem MRT und ggf. sogar die operative Korrektur eines Tethered Cord.

Referenz: Choi SJ, Yong HM, Hwang JS et al. Incidence of occult spinal dysraphism among infants with cutaneous stigmata and proportion managed with neurosurgery. *JAMA Netw Open* 2020; 3(7) e207221JS



Junge Säuglinge (≤ 90 Tage) mit einer akuten Otitis media (AOM) ohne Fieber benötigen keine Diagnostik zum Ausschluss einer invasiven bakteriellen Infektion

Die Unsicherheit, wie umfangreich man diagnostische Maßnahmen bei jungen Säuglingen mit der klinischen Diagnose einer AOM ohne Fieber ergreifen muss, hat zu einer retrospektiven, internationalen, multizentrischen Studie der Daten von 1.637 Säuglingen (Alter ≤ 90 Tage) aus Notfallambulanzen geführt [1]. Bei einem Fünftel der Kinder wurde Labordiagnostik zum Ausschluss bakterieller Erkrankungen durchgeführt, darunter 278 Blutkulturen und 102 Liquorkulturen, von denen nicht eine einzige positiv war. Die Tendenz zum Anlegen von Blut- und/oder Liquorkulturen war bei Neugeborenen und jüngeren Säuglingen größer. Bei der Nachverfolgung über 30 Tage fand man ein Kind mit Lymphadenitis und ein Kind mit Sepsis bei negativer Blutkultur. 11,4 % der Kinder wurden sogar stationär behandelt. Praktisch alle Kinder erhielten Antibiotika, 90 % oral. Auf Grund dieser Ergebnisse halten die Autoren umfangreiche diagnostische Maßnahmen oder gar stationäre Behandlung bei AOM ohne Fieber auch bei diesen jungen Säuglingen nicht für sinnvoll.

Kommentar: Die klinische Diagnose einer AOM in dieser Altersgruppe ist schwierig. Solange die Patienten fieberfrei sind, sollte man auf eingreifende Diagnostik verzichten. AOM ohne Fieber ist kein Fall für eine stationäre Behandlung.

Referenzen: [1] McLaren SH, Cruz AT, Yen K et al. Invasive Bacterial Infections in Afebrile Infants Diagnosed With Acute Otitis Media. *Pediatrics*. 2021;147(1):e20201571. EH

Bessere Prognose der chronischen Bronchitis durch verlängerte antibiotische Behandlung

Ein über vier oder mehr Wochen anhaltender eitrig-schleimig produktiver Husten eines Kleinkinds weist auf eine protrahierte bakterielle Bronchitis hin. Der Verdacht lässt sich durch bakterielle Kulturen aus bronchoskopisch gewonnener Lavageflüssigkeit erhärten oder, vereinfacht, damit entkräften, dass die Bronchitis unter einer antibiotischen Behandlung abklingt und keine andere Ursache ersichtlich ist. Zur Klärung der Frage, wie lang die Antibiose bei einer ersten protrahierten Bronchitis fortgeführt werden muss, um Rezidive, daraus resultierende Bronchiektasien und andere Komplikationen zu verhüten, wurden die Krankheitsverläufe von 113 Kleinkindern verglichen, denen bei einer ersten protrahierten Bronchitis Amoxicillin/Clavulansäure über unterschiedlich lange Zeit verabreicht worden war [1]. Binnen eines Jahres hatten 68 % der 113 Kinder erneut eine Bronchitis, fast die Hälfte von ihnen wiederum rezidivierend und protra-

hiert. Eine univariable Regressionsanalyse der Daten zeigte, dass die über 6 Wochen lang behandelten Kinder signifikant weniger rezidivierende Bronchitiden hatten als Kinder, die das Antibiotikum nur über 2 Wochen erhielten.

Kommentar: Die praktische Folgerung dieser Studie ist, bei einer chronischen Bronchitis Amoxicillin/Clavulansäure über zunächst 2 Wochen anzusetzen. Ist der feuchte Husten dann nicht verschwunden, sollte nach den vorläufigen Erfahrungen der englischen Kollegen die Therapie über eine Gesamtdauer von 6 Wochen fortgeführt werden. In einer anderen retrospektiven Studie hatten 11 % von 348 Kleinkindern mit langdauerndem produktivem Husten im Alter von 7 Jahren noch immer pulmonale Probleme, und zwar derart, dass fortdauernd Beta-2-Agonisten, Kortikoid-Inhalationen, Antibiotika etc. eingesetzt werden mussten [2]. Dies bekräftigt das Desideratum einer frühen kompletten Ausheilung der chronischen Bronchitis im Kleinkindesalter. Ihre Prognose scheint etwas günstiger, wenn die Husten-Symptomatik nicht kontinuierlich ist, sondern von mehrtägigen hustenfreien Intervallen unterbrochen wird.

Referenzen: [1] Groß-Hodge E, Carroll WD, Rainford N, et al. Duration of initial antibiotic course is associated with recurrent relapse in protracted bacterial bronchitis. *Arch Dis Child* 1111-1113. [2] Sørensen KG, Mikalsen IB, Nerven A, Øymar K (2020) Half of children with recurrent or chronic wet cough before three years of age were symptom-free by age seven. *Acta Paediatr* 2020; 109:2664-2670. JS

Asymptomatische kongenitale Cytomegalie-virus-Infektionen (cCMV) führen häufig zu vestibulären Störungen

10 bis 15 % der Kinder mit einer zunächst asymptomatischen, angeborenen Cytomegalie-Infektion (cCMV) entwickeln erst später einen sensorischen Hörverlust. Wenig ist bekannt über Funktionsstörungen des vestibulären Systems bei asymptomatischer cCMV-Infektion. Eine Arbeitsgruppe aus Alabama/USA legt jetzt eine Studie zur Prävalenz vestibulärer Störungen bei solchen Kindern vor [1]. 40 betroffene Kinder (durchschnittliches Alter 7,5 Jahre), die durch Screening im Neugeborenenalter identifiziert worden waren, wurden mit einer gesunden Kontrollgruppe von 33 Kindern verglichen. Mit neurophysiologischen Methoden wurden die Funktion von Bogengängen, vestibulo-visuellem Trakt und der Innenohrsäcke, sowie die Blickstabilität und das Gleichgewicht untersucht. 45 % der betroffenen Kinder hatten Funktionsverluste des vestibulären Systems, etwa ebenso viele eine gestörte Blickstabilität bei Kopfbewegungen und ein Drittel bis die Hälfte Gleichgewichtsstörungen.

Kommentar: Aus Untersuchungen von Kindern mit sensorischem Hörverlust durch cCMV-Infektion war



bekannt, dass auch das vestibuläre System betroffen sein kann. Diese Studie zeigt, dass bei zunächst scheinbar asymptomatischen Kindern sich im Verlauf ebenfalls Störungen des vestibulären Systems entwickeln können, wie dies für einen sich spät entwickelnden sensorischen Hörverlust schon bekannt ist. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, Kinder mit nachgewiesener cCMV-Infektion unabhängig von ihrer Symptomatik langfristig durch audiologische und neurophysiologische Untersuchungen nachzuverfolgen. Die klinischen Auswirkungen der vestibulären Störungen wurden nicht mitgeteilt. Die Autoren selber empfehlen die Entwicklung eines klinischen Diagnosesystems, auch um Betroffenen gezielt Hilfe anbieten zu können.

Referenzen: [1] Pinninti S, Christy J, Almutairi A et al. Vestibular, Gaze, and Balance Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 2021;147(2):e20193945. EH

Bezoar häufig durch pflanzliche Produkte verursacht

Beim Begriff Bezoar fällt einem sofort der Trichobezoar bei Trichotillomanie entwicklungsgestörter Kinder ein. Ein Erfahrungsbericht aus Houston/Texas zeigt, dass anderes Material eine viel häufigere Ursache für einen Bezoar ist [1]. Von den 30 berichteten Fällen waren 28 durch verkleistertes pflanzliches Material verursacht im Sinne eines Phytobezoars. Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom), Entwicklungsstörungen und verschiedene gastrointestinale Erkrankungen waren die häufigsten Grunderkrankungen. Erbrechen (50 %), Übelkeit, z.T. krampfartige Bauchschmerzen (60 %) und Appetitlosigkeit (32 %) waren Leitsymptome. Die meisten Bezoare konnten entweder durch Magenspülung oder endoskopisch durch z.T. wiederholte Extraktion mit einem Fangkorb (Roth net®) entfernt werden. Nur in zwei Fällen wurde eine Laparotomie erforderlich.

Kommentar: Wenn keine naheliegende Ursache für Bauchschmerzen und Erbrechen ersichtlich ist, sollte auch ein Bezoar bedacht werden. Die endoskopische Entfernung ist meist erfolgreich, erfordert aber nach diesem Bericht oft Geduld.

Referenzen: [1] Shah M, Wan DQ, Liu Y et al. Gastric Bezoar: Retrieve it, Leave it, or Disbelieve it? *J Pediatr Gastr Nutr* 2021;72:e31–e36. EH

Prinzipien der Akutbehandlung beim mittelkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCADD)

MCADD (Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency) ist die häufigste hereditäre Störung der Fettsäureoxidation, deren Diagnose heute Bestandteil des Neugeborenen Screenings ist. In einer ausgeglich-

nen Stoffwechselsituation leben und entwickeln sich die Betroffenen vollkommen normal. Jede katabole Stoffwechselsituation wie z.B. Fasten oder eine fieberhafte Erkrankung können eine Energiemangelkrise mit einer hypoketotischen Hypoglykämie auslösen, die akut zu Koma und Tod führen kann. Die American Academy of Pediatrics hat daher Behandlungsprinzipien vor allem für die lebensrettende Erstversorgung definiert und veröffentlicht [1]. Betroffene sollen immer eine Information über die Erkrankung mit sich führen, Begleitpersonen müssen informiert sein. Bei Bewusstseinsstörungen, Erbrechen oder Krampfanfällen sollte sofort eine Blutzuckerbestimmung erfolgen. Ein oraler Ausgleich einer Hypoglykämie ist nur bei noch klarem Bewusstsein sinnvoll. Eine Hypoglykämie sollte intravenös durch Glukoselösung ausgeglichen werden, zunächst mit einem Bolus von 0,25 g/kg Glukose (Cave: Druckfehler in [1]!), anschließend mit einer Infusion einer 10%igen Glukoselösung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 10 mg/kg/min Glukose. Gabe von Fetten, insbesondere auch MCT-Fetten, ist unbedingt zu vermeiden. Sofortiger Kontakt mit dem behandelnden Stoffwechselzentrum ist dringend empfohlen.

Kommentar: Sinnvolles Neugeborenen Screening setzt voraus, dass es für die gesuchten Erkrankungen erfolgreiche Therapien gibt, im Falle des MCADD für die akute Bedrohung durch Dekompensation im Energiemangel. Die Dosierungsangabe der Autoren für den Glukosebolus ist mit Sicherheit ein Druckfehler.

Referenzen: [1] McGregor TL, Berry SA, Dipple KM et al. AAP COUNCIL ON GENETICS. Management Principles for Acute Illness in Patients With Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *Pediatrics* 2021;147(1): e2020040303. EH

Monoklonaler Antikörper zur Behandlung der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie

Mit einer Häufigkeit von ca. 1:250 ist die familiäre Hypercholesterinämie die häufigste Erbkrankheit des Menschen. Zur Verhütung einer vorzeitigen Arteriosklerose sind präventive Maßnahmen ab dem 9. bis 10. Lebensjahr erforderlich. In einer internationalen Studie wurden Wirkung und Nebenwirkungen eines monoklonalen Antikörpers gegen eine spezifische Proprotein-Protease geprüft, die intrazellulär Rezeptoren für das cholesterinreiche Low-Density-Lipoprotein (LDL) abbaut [1]. Wird der Abbau durch den Antikörper gehemmt, binden mehr Rezeptoren mehr LDL an die Zelle zur weiteren intrazellulären Verarbeitung und gleichzeitiger Senkung des Cholesterinspiegels im Blut. In die Studie einbezogen waren 157 Jugendliche zwischen 10 und 17 Jahren, von denen zwei Drittel randomisiert den Antikörper, ein Drittel ein Placebo erhielten, jeweils sechsmal in dreiwöchentlichen Abstän-



den injiziert. Am Ende der 6-monatigen Beobachtungszeit war der mittlere Cholesterinspiegel in der Antikörper-Gruppe von 184 mg/dl auf 107 mg/dl gesunken – ein Abfall von -44 %, verglichen mit -7 % in der Placebogruppe.

Kommentar: Therapeutische Grundlage der familiären Hypercholesterinämie bleibt die Diät mit reduzierter Gabe von Cholesterin und gesättigten Fetten. Zu den bislang verfügbaren Medikamenten wie Statinen, Cholestyramin oder Absorptionshemmern gesellen sich nun monoklonale Antikörper mit dem Nachteil, dass sie injiziert werden müssen. Möglicherweise kommen sie eher bei dem schwerer verlaufenden autosomal rezessiv erblichen LDLR-Mangel in Frage.

Referenz: [1] Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. *Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia*. *New Engl J Med* 2020; 383:1317-1327. JS

Erfolg einer Gewichtsreduktion bei Adipositas durch Lifestyle Intervention ist weitgehend unabhängig von obesiger Veranlagung

Beeinflussen sogenannte obesigene Mutanten, d.h. fettsuchtfördernde Genotypen, Bemühungen zur Gewichtsreduktion? Dieser Frage ist eine Arbeitsgruppe des Klinikums Rechts der Isar in München sieben Jahre lang mit einer umfangreichen Studie nachgegangen [1]. In die Studie wurden 1429 Kinder und Jugendliche aufgenommen, mittleres Alter 12 Jahre, von denen 1198 auf 56 aus Genom-weiten Assoziationsstudien bekannte, mit Adipositas assoziierte Single-Nukleotid-Varianten (SNV) untersucht wurden. Unter stationären Bedingungen erfolgte bei allen Teilnehmern über 4 bis 6 Wochen eine standardisierte Intervention mit Kalorienreduktion, täglicher Bewegung und Verhaltenstherapie. Der Erfolg der Intervention war ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 8,7 kg und Rückgang des Body-Mass-Index (BMI) um -3,3. Nur 5 der 56 getesteten Mutanten beeinflussten statistisch signifikant den Erfolg der Intervention. Bei zwei homozygoten Mutationen war die Gewichtsreduktion um ca. 0,4 kg geringer, bei drei anderen heterozygoten Mutanten war die Gewichtsreduktion um 0,45 bis 0,65 kg ausgeprägter.

Kommentar: Die Stärke der Studie ist das einheitliche Setting der Lifestyle Intervention, was zu einer ziemlich einheitlichen Gewichtsreduktion der Probanden geführt hat. Neben der großen Probandenzahl ist dies auch die bisher umfangreichste Studie, was die Zahl der untersuchten Mutanten anbetrifft. Das klinische Setting ist zwar nicht die Realität, war aber die Voraussetzung für diese Studie. Wenn überhaupt, ist der Einfluss der wenigen statistisch signifikant gefundenen SNVs, gemessen an der gesamten Gewichtsabnahme, sehr gering. Die Autoren schließen aus ihren

Ergebnissen, dass man nicht einfach durch Veranlagung zur Adipositas verdammt ist, sondern die Faktoren Umwelt, soziale Situation und Verhalten auch die primären Stellgrößen zur Behandlung sind.

Referenzen: [1] Heitkamp M, Siegrist M, Molnos S et al. *Obesity Genes and Weight Loss During Lifestyle Intervention in Children With Obesity*. *JAMA Pediatr.* 2021;175(1):e205142. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.5142 EH

Mit der Fettmasse des Körpers steigt der Insulinspiegel im Blut

Fett, Wasser, Muskelmasse und andere Körperkompartimente lassen sich mit einer bioelektrischen Impedanzanalyse bestimmen. Aufgrund der bekannten Korrelation zwischen Fettsucht und Typ-2-Diabetes wurde mit dieser Methode der relative Fettgehalt des Körpers von 1383 gesunden Jugendlichen im Alter von 10 bis 15 Jahren bestimmt und in Beziehung gesetzt zu dem morgendlichen Insulinspiegel [1]. Beide Werte waren hochsignifikant korreliert: je mehr Fett, desto mehr Insulin. Eine ähnlich hohe Korrelation bestand zwischen Fettanteil, Nüchternblutzucker, Blutdruckwerten und Bauchumfang. Erinnerung sei, dass die Messung des letzteren verlässlich die anspruchsvollere Messung der bioelektrischen Impedanz ersetzen kann [2].

Kommentar: Hyperinsulinismus, erhöhter Nüchternblutzucker, erhöhte Blutdruckwerte sind Teile des sogenannten metabolischen Syndroms, das ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko trägt und oft Vorläufer eines Typ-2-Diabetes mellitus ist. Zur Differenzierung von Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus empfiehlt sich die Bestimmung des Kreatinin-bezogenen C-Peptids im Urin. Es ist verlässlich erhöht bei Typ-2- und erniedrigt bei Typ-1-Diabetes mellitus [3].

Referenzen: [1] Gamboa-Gomez CI, Guerrero-Romero F, Aradillas-Garcia C, et al. *The total body fat measured by bioelectrical impedance is associated with hyperinsulinaemia in apparently healthy adolescents*. *Acta paediat* 2020; 1893-1894. [2] s. Hipp Lit. Serv. 1/2010. [3] *Urinary C-peptide creatinine ratio to differentiate type 2 diabetes mellitus from type 1 in pediatric patients*. *Eur J Pediat* 2020; 179:1115-1120. JS

Golimumab verzögert Abbau der Langerhansschen Inselzellen bei Kindern mit neu erkanntem Typ-1-Diabetes

In dem einem Typ-1-Diabetes mellitus zugrundeliegenden Autoimmunprozess spielt der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) eine zentrale Rolle. Um zu prüfen, ob seine Hemmung den Verlauf eines neu manifesten Typ-1-Diabetes mellitus günstig beeinflusst, erhielten in einer randomisierten Doppelblindstudie 84 neu erkrankte Kinder und Jugendliche entweder den TNF- α -Antikörper Golimumab oder ein Placebo [1]. Die Präparate



wurden zweiwöchentlich subkutan injiziert. Nach 58 Wochen lag das nach einer Testmahlzeit bestimmte 4-Stunden-C-Peptid, das Spaltprodukt des Proinsulins, in der Golimumab-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (0,64 vs. 0,42 pmol/ml). Der Insulinbedarf zur Erhaltung des Stoffwechselgleichgewichts war in der Golimumab-Gruppe langsamer angestiegen als in der Placebo-Gruppe und lag am Ende der Testphase signifikant unter dem der Placebo-Gruppe. Die HbA1c-Werte waren gleichermaßen erhöht geblieben (7,0 % vs 7,1 %).

Kommentar: Wie schon bei einem früheren Versuch mit einem TNF- α -Rezeptorblocker, Etanercept [2], brachte auch die Suppression des TNF- α -Antikörper nicht mehr als die Verlängerung der „Flitterwochen“ eines neu manifestierten Typ-1-Diabetes. Die Regenerationsfähigkeit der Inselzellen ist offenbar so gering, dass trotz Verlangsamung des Abbauprozesses die Destruktion fortschreitet bis zum Erhalt nur weniger funktionstüchtiger Langerhans-Zellen [3].

Referenzen: [1] Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, Felner EI et al. Golimumab and Beta-Cell Function in Youth with New onset Type 1 Diabetes. New Engl J Med 2000; 383:2007-2027. [2] Mastrandrea L, Yu J, Behrens T et al. 2009 Etanercept: treatment in children with new-onset type 1 diabetes. Diabetes Care 32:1244-1249. [3] Hipp Lit. Serv. Dezember 2019. JS

Osteoporose-Prävention durch Gymnastik und kalziumreiche Ernährung. Eine Lektion in Coronazeiten

Knochendichte und -stabilität nehmen im Lauf des Wachstums zu und erreichen ihr Maximum in der Adoleszenz. Voraussetzung sind ausreichende körperliche Aktivität und eine ausreichende Versorgung mit kalziumreichen Nahrungsmitteln. In 83 amerikanischen Schulen mit einem strukturierten Nachmittagsprogramm wurden insgesamt 1275 Grundschüler über 2 mal 20 Wochen in einen Unterrichtsplan einbezogen, der speziell zur Osteoporose-Prävention erstellt worden war [1]. Mit den Kindern wurde 85 Minuten/Woche intensiv geturnt; sie erhielten täglich einen kalziumreichen Snack (380 mg Ca/die) und zweimal wöchentlich Unterrichtsmaterial zu Hintergrund und Sinn der schulischen Maßnahme. Die teilnehmenden Schulen wurden in drei Gruppen randomisiert: A) Turngruppe (409 Kinder); B) Turngruppe mit Elternbeteiligung (315 Kinder); C) Kontrollgruppe (552 Kinder). Die Teilnahme der Eltern in Gruppe B beschränkte sich auf regelmäßige Zusendungen von Informationsmaterial über gesunde Ernährung und Lebensweise, Coupons, Fragebogen etc. Zur Quantifizierung der körperlichen Aktivität der Turnkinder wurde eine Bilderserie entwickelt, in der die Kinder ihre jeweiligen Aktivitäten vergleichend markierten. Die Bilderserie war hinsichtlich ihrer Validität gegenüber gewichtsabhängigem und

metabolischem Energieverbrauch geeicht und mit einem hochsignifikanten Spearman-Koeffizient aussagekräftig. Die Prüfung der Ergebnisse am Ende der zweijährigen Versuchsreihe zeigte, dass sich die Turnkinder eindeutig mehr bewegt, mehr Kalzium zu sich genommen hatten und signifikant mehr Kenntnisse zu den Inhalten des Unterrichtsmaterials hatten als die Kontrollkinder. Die erhöhte Mobilität ergab sich aus dem hochsignifikant verbesserten metabolischen Energieverbrauch, der besseren Sprunghöhe aus dem Stand und der mit einem Dynamometer gemessenen Griffstärke. Signifikant verbessert hatte sich schließlich die mit Ultraschall am Kalkaneus gemessene Knochenfestigkeit. In der Gruppe B (mit Beteiligung der Eltern) wurden die besten Ergebnisse erzielt. Die Knochendichte hatte sich um mittlere 2,1 Maßeinheiten erhöht. Bei den Kontrollkindern der Gruppe C hatte sie um mittlere -0,6 E abgenommen. Die Differenz von (+ 2,1 E vs. -0,6 E) war mit einem $p < 0,01$ nicht zufallsbedingt.

Kommentar: Das unter der Bezeichnung BONES (Beat Osteoporosis – Nourish and Exercise Skeletons) akribisch durchdachte, hochkomplexe Projekt wurde zwischen 1999 und 2003 im Lehrstuhl für Ernährungswissenschaften der Tuft Universität Boston geplant und durchgeführt, erst jetzt veröffentlicht mit praktischen Konsequenzen für die heutige Sachlage. Sie liefert eine solide wissenschaftliche Basis für vereinzelte Privatinitiativen zur Online-Aktivierung eingesperrter Kinder [2] und für politische Entscheidungen, die zuvor dekretierte Immobilität der Schulkinder wieder aufzuheben und somit die Entwicklung und zukünftige Belastbarkeit ihres Skeletts zu verbessern. Gut so. Denn bis zum Ende des Wachstums erworbene Gewohnheiten persistieren lebenslang [3]. Einschließlich Bewegungsarmut – sei sie konstitutionell oder oktroyiert.

Referenzen: [1] Economos CD, Hennessy E, Chui K, et al. Beat osteoporosis – nourish and exercise skeletons (BONES): a group randomized controlled trial in children. BMC Pediatrics 2020; 20(1):83. doi: 10.1186/s12887-020-1964-y. [2] Südwest 3 Fernsehen Landesschau 2021; 11. Februar, 19.30 h. [3] Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, et al. The national osteoporosis foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors review and implementation recommendations. Osteoporosis Int (2016); 27: 1281-1386. JS

Informationen einem Satz

Entgegen allen Befürchtungen verläuft eine Covid-19-Erkrankung bei Patienten mit zystischer Fibrose nicht besonders schwer.

[1] Mondejar-Lopez P et al. Respir Med 2020; 170:doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106062. [2] Bezzeri V et al. Italian J Pediatrics 92020, 46:143. EH

Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft beeinträchtigt die feinmotorische Entwicklung des Kindes. *Moore BF et al. J Pediat 2020;28. JS*



LITERATURSERVICE ERNÄHRUNG

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

Ernährung in Schwangerschaft & Stillzeit: **Hat der mütterliche Kuhmilchkonsum einen Einfluss auf das kindliche Allergierisiko?**

Mit der aktuellen Studie (Stråvik et al. 2020) haben die Autoren die Nahrungsaufnahme schwangerer und stillender Frauen erfasst und ihre Verbindung mit dem kindlichen Allergierisiko im Alter von 12 Monaten untersucht. Die mütterliche Ernährung während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde durch Fragebögen zur Nahrungsmittelaufnahme in einer prospektiven schwedischen Geburtskohorte (n = 508) erfasst.

Ergebnisse: Insgesamt wurde bei 36 Säuglingen ein atopisches Ekzem, bei 35 Asthma und bei 43 eine Nahrungsmittelallergie diagnostiziert. Für die Assoziation zwischen Allergie und Nährstoffaufnahme während der Stillzeit wurden nur Mütter in die Analyse einbezogen, die im ersten oder in den ersten vier Monaten gestillt hatten. Die Prävalenz verschiedener allergischer Manifestationen nach 12 Monaten betrug 7,7 % für Nahrungsmittelallergie, 6,5 % für atopisches Ekzem und 6,5 % für Asthma. Von den 39 Kindern mit Nahrungsmittelallergie waren 8 ausschließlich auf Ei, 15 ausschließlich auf Kuhmilch, 5 ausschließlich auf Fisch und 1 Kind ausschließlich auf andere Nahrungsmittel allergisch. 10 Kinder reagierten auf mehrere Nahrungsmittel allergisch.

Ein höherer mütterlicher Verzehr an Milchprodukten war bis zum vierten Monat nach der Geburt mit einer geringeren Prävalenz an Nahrungsmittelallergien verbunden. Zudem fiel die Aufnahme von Kalzium, Phosphor, Vitamin B12 und Zink höher aus.

Fazit: Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die mütterliche Ernährung das Immunsystem des Säuglings moduliert und damit auch das spätere Allergierisiko beeinflussen kann.

Kommentar: Zuletzt haben Netting et al. in einem Review von 42 Studien keinen konsistenten Zusammenhang zwischen mütterlicher Ernährung während der Schwangerschaft und Stillzeit und dem kindlichen Allergierisiko nachweisen können, wobei eine mediterrane Diät das kindliche Allergierisiko etwas verringerte. Die von den aktuellen Autoren sorgfältig und umsichtig durchgeführte Untersuchung scheint einen

Zusammenhang zwischen mütterlicher Ernährung und kindlichem Allergierisiko zu belegen. Sie konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem hohen mütterlichen Konsum von Kuhmilch und Kuhmilchprodukten während der Laktation und einer geringeren Prävalenz von Nahrungsmittelallergien am Ende des Säuglingsalters nachweisen.

In Zeiten zunehmenden Konsums von Ersatzmilchprodukten sind die Ergebnisse eine Ernährungsempfehlung für Molkereiprodukte, die mit ihrer Vielfalt an natürlichen Mikro- und Makronährstoffen bei Müttern und Kindern zur Gesundheit und, wie die Ergebnisse der aktuellen Studie zeigen, auch zu einem verminderten Allergierisiko beitragen.

Ernährungsstudien gelten als fehleranfällig, da auch bei großer Sorgfalt nicht alle Einflussfaktoren aus dem Lebensumfeld erfasst und identifiziert werden können. Deshalb sollten die aktuellen Ergebnisse in weiteren Studien bestätigt werden.

Referenzen:

Stråvik M et al. Maternal Intake of Cow's Milk during Lactation Is Associated with Lower Prevalence of Food Allergy in Offspring. *Nutrients* 2020 Nov 28;12(12):3680

Netting MJ et al. Does maternal diet during pregnancy and lactation affect outcomes in offspring? A systematic review of food-based approaches. *Nutrition* 2014 Nov-Dec;30(11-12):1225-41

Allergierisiko: Gibt es einen Zusammenhang **zwischen der Stilldauer, dem Alter bei Einführung der Beikost und allergischen Erkrankungen im Kindesalter?**

Die Einflüsse des Stillens und der Säuglingsernährung auf die Prävention von allergiebedingten Erkrankungen sind immer noch ungeklärt und viele Studien zu diesem Thema sind durch methodische Herausforderungen eingeschränkt. Die Autoren haben in Norwegen untersucht, ob die Dauer des Stillens und das Alter bei Einführung der Beikost die Prävalenz von Asthma, Keuchen, allergischer Rhinokonjunktivitis und Ekzemen im Alter von zwei und sechs Jahren beeinflusst (Ekelund et al. 2021).

Ergebnisse: Die mittlere Stilldauer betrug $11 \pm 5,6$ Monate und 84 % (5.695/6.796) aller Säuglinge wurden mindestens 6 Monate lang gestillt. Das mittlere Alter



bei Einführung fester Nahrung betrug $4,6 \pm 1,3$ Monate. Im Ergebnis führte längeres Stillen zu einem reduzierten Risiko für Giemen und zu einem protektiven Trend für die allergische Rhinokonjunktivitis, der bis zum Schulalter anhielt. Es konnten aber keine Assoziationen zwischen der Dauer des Stillens oder dem Alter bei Einführung der Beikost und der Prävention von Giemen, Asthma, ARC und Ekzemen gesichert werden.

Kommentar: Muttermilch als natürliche Säuglingsnahrung schützt Säuglinge mit ihren Mikro- und Makronährstoffen vor Erkrankungen. Sie verringert vor allem im Säuglingsalter das Risiko von Atemwegs- und Magen-Darm-Infektionen.

Da randomisierte Kontrollstudien in der Stillforschung als unethisch angesehen werden, bleibt die Evidenz auf weniger belastbare Beobachtungsstudien beschränkt. In zwei aktuellen Meta-Analysen konnte bei länger stillenden Müttern bei heterogener Studienlage ein reduziertes Risiko für das zusammengesetzte Ergebnis Asthma/Husten und eine mögliche Reduzierung des Risikos für eine allergische Rhinokonjunktivitis nachgewiesen werden. Ekelund et al. konnten für die Brustfütterung ein reduziertes Giemen-Risiko mit einem tendenziellen protektiven Einfluss bis zum Schulalter nachweisen. Kein protektiver Einfluss konnte für die Dauer der Brustfütterung und die Einführung fester Nahrung auf die Inzidenz von Asthma, Giemen, allergische Rhinokonjunktivitis und Ekzeme nachgewiesen werden.

Unter Berücksichtigung der unvermeidbaren methodischen Einschränkungen solcher Studien scheint sich ein überwiegend fehlender relevanter Zusammenhang abzuzeichnen.

Referenzen:

- Ekelund L et al. Duration of breastfeeding, age at introduction of complementary foods and allergy-related dis-eases: a prospective cohort study. *Int Breastfeed J* 2021 Jan 6;16(1): 5
- Natheson MC et al. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. *Clin Exp Allergy* 2012 Jun; 42(6):827-851
- Garcia-Larsen V et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2018 Feb 28;15(2):e1002507
- Lodge CJ et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104(467):38-53

st die Ballaststoffaufnahme bei Kindern mit der kardiovaskulären Gesundheit verbunden?

Mit dieser europaweiten Studie „EU-CHOP Childhood Obesity Project Trial“ sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen der Ballaststoffaufnahme in der Kindheit und der späteren kardiovaskulären Gesundheit über relevante Biomarker analysiert werden (Larrosa et al. 2020).

Methode: Die kindlichen Ernährungsgewohnheiten wurden über Tagebücher erfasst, mit denen jeweils im Alter von 3 bis 8 Jahren über drei Tage die Nahrungsaufnahme dokumentiert wurde.

Ergebnisse: Im Alter von 8 Jahren nahmen 587 Kinder an der abschließenden Untersuchung teil. Kinder, die während der Kindheit wiederholt im niedrigsten Terzil der Ballaststoffaufnahme lagen, wiesen eine höhere Insulinresistenz ($p = 0,004$), einen höheren kardiometabolischen Risikoscore ($p = 0,02$). Je höher die Nahrungsaufnahme an löslichen Ballaststoffen (aus Obst und Gemüse) nach 8 Jahren war, desto niedriger waren die Insulinresistenz und der kardiometabolische Risiko-Score ($p = 0,002$; $p = 0,004$). Der systolische Blutdruck war direkt mit Ballaststoffen aus Kartoffeln und invers mit Ballaststoffen aus Nüssen und Hülsenfrüchten assoziiert.

Fazit: Eine ballaststoffreiche Ernährung aus Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten und Nüssen von früher Kindheit an war mit einem gesünderen kardiovaskulären Profil assoziiert, unabhängig vom Gewicht. Dieser Zusammenhang fiel jedoch nicht signifikant aus.

Kommentar: Reynolds et al. hatten mit einer Meta-Analyse versucht, einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Ballaststoffen im Kindes- und Jugendalter und der allgemeinen Gesundheit herzustellen. Die Befunde in der Literatur waren jedoch inkonsistent.

Mit der Studie von Larrosa et al. wurde erstmals im Rahmen einer größeren Longitudinalstudie und unter standardisierten Bedingungen der Zusammenhang zwischen der Ballaststoffaufnahme und der kardialen Gesundheit bei Kindern untersucht.

- Eine niedrige Ballaststoffzufuhr in der Kindheit war mit einer schlechteren Glukosetoleranz, einem niedrigeren systolischen Blutdruck und einem insgesamt höheren kardiometabolischen Risiko im Alter von 8 Jahren verbunden.
- Der Verzehr von Ballaststoffen aus Obst und Gemüse war mit einem niedrigeren Insulinresistenz-Index und einem niedrigeren kardiometabolischen Risiko verbunden. Der Verzehr von Ballaststoffen aus Hülsenfrüchten und Nüssen wies einen Trend zu einem niedrigeren systolischen Blutdruck auf.

Referenzen:

- Larrosa S et al. Fibre Intake Is Associated with Cardiovascular Health in European Children. *Nutrients* 2020 Dec 23;13(1):12
- Reynolds AN et al. Dietary fibre intake in childhood or adolescence and subsequent health outcomes: A systematic review of prospective observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2020 Dec; 22(12):2460-2467

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