



LITERATURSERVICE PÄDIATRIE

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

Entscheidungen zur Therapie von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit auf eine breitere Grundlage stellen

Die Entscheidung zu einer Intensivtherapie von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit ist ein medizinisches Dilemma. In Norwegen bestimmen die Richtlinien, dass ab der 25. Schwangerschaftswoche (SSW) die Intensivtherapie die Regel ist. Die Praxis ist aber, dass 97 % der Neugeborenen aus der 24. SSW, 74 % aus der 23. und 19 % aus der 22. SSW auf eine Neugeborenen-Intensivstation verlegt werden. Wie weit die Eltern in die Entscheidung mit einbezogen wurden, ist nicht erfasst. In einer norwegischen Studie wurden 80 praktisch tätige Pädiater nach einer obligatorischen neonatologischen Schulung anonym befragt, wie sie sich im Falle der 26. bis 22. Schwangerschaftswoche verhalten würden, wenn es sich um ihr eigenes Kind handelte. Nur 1 Teilnehmer würde eine Intensivtherapie für die 22. bis 23. SSW befürworten, 11 für die 24. SSW, 47 für die 25. SSW, 63 für die 26. SSW. Die anderen Teilnehmer antworteten jeweils mit „unsicher“ oder Ablehnung.

Kommentar: Gegen diese Befragung kann man einwenden, dass mit der Antwort auf eine hypothetische Frage noch nicht gesagt ist, was in der Lebenswirklichkeit tatsächlich geschieht. Die Diskrepanz zur gängigen Praxis der neonatologischen Versorgung reflektiert die Problematik dieses Graubereichs ärztlicher Entscheidungen. Entscheidungen wie diese sollten den ethisch-moralischen Normen einer Gesellschaft entsprechen. Die Autoren plädieren daher dafür, neben den Eltern auch Pädiater mit Langzeiterfahrung in der Betreuung Frühgeborener, Pädagogen und Ethiker in die Entscheidungsfindung mit einzubeziehen.

Referenz: [1] Syltern J, Markestad T. Norwegian paediatric residents surveyed on whether they would want life support for their own extremely preterm infant. *Acta Paediatrica* 2023; 112: 645–646. EH

Frühdiagnose der Gallengangatresie

Gallengangatresien entwickeln sich wahrscheinlich schon vor der Geburt intrauterin [1]. Die Wirksamkeit einer Hepatoportoenterostomie (Operation nach

Kasai) hängt von einer frühzeitig gesicherten Diagnose ab. Die jetzt publizierte retrospektive Studie zum konjugierten Bilirubin erfüllt trotz verbesserter Bestimmungsmethodik nicht die Anforderungen an einen frühen Indikator, da nur der Verlauf entscheidend und die Abgrenzung von anderen hepatobiliären Erkrankungen nicht gegeben ist [2]. Viele Untersuchungen der letzten Jahre haben sich auf die Matrix-Metalloproteinase 7 (MMP7) konzentriert. Als Beispiel sei die jüngste Publikation eines erhöhten Nachweises von MMP7 bei Gallengangatresie aus Trockenblutkarten des Neugeborenen Screenings genannt [3]. Könnte man dies validieren, wäre ein Screening am 3. Lebens- tag möglich. Nur zeigt eine fast zeitgleich publizierte Untersuchung aus Serumproben, dass auch MMP7 eine sichere Diskriminierung von anderen Lebererkrankungen nicht erlaubt [4].

Kommentar: Die Entwicklung einer Gallengangatresie wurde früher als Ereignis der postnatalen Periode vermutet. Erst seit der Veröffentlichung von Mysore et al. [1] geht man davon aus, dass diese Entwicklung schon intrauterin beginnt. Da der längerfristige Erfolg einer Hepatoportoenterostomie nach Kasai von einer möglichst frühzeitigen Diagnose abhängt, gibt es in den letzten Jahren verstärkte Bemühungen um eine Frühdiagnose, möglichst bereits im Neugeborenenalter. Die Bestimmung des konjugierten Bilirubins [2] ist zwar notwendig, aber als Screening als einziger Parameter mit seinem sehr geringen positiven Vorhersagewert ungeeignet. Die Matrix-Metalloproteinase 7 (MMP7) scheint vor allem sehr früh ein besserer Biomarker zu sein [3], aber auch dieser ist nicht frei von Überschneidungen mit anderen Lebererkrankungen, vor allem solchen mit intrahepatischer Cholestase.

Referenz: [1] Mysore KR, Shneider BL, Harpavat S. Biliary Atresia as a Disease Starting In Utero: Implications for Treatment, Diagnosis, and Pathogenesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 69: 396–403. [2] Kasten- berg ZJ, Deneau MR, O'Brien EA, et al. Fractionated Bilirubin Among 252 892 Utah Newborns with and Without Biliary Atresia: A 15-year Historical Birth Cohort Study. *J Pediatr* 2023; 257: 113339. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.12.041>. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.12.041>. [3] Lee C-S, Ni Y-H, Chen H-L et al. A Pilot Study of Biliary Atresia Newborn Screening Using Dried Blood Spot Matrix Metalloproteinase-7. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76: 418–423. [4] Aldeiri B, Si T, Huang Z et al. Matrix Metalloproteinase-7 and Osteopontin Serum Levels as Biomarkers for Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 77: 97–102. EH



Zu kurzes Zungenbändchen beeinträchtigt Stillvorgang durch schmerzende Veränderungen der mütterlichen Brustwarze

Etwa 8 % aller Neugeborenen haben ein zu kurzes Zungenbändchen [1]. Die Meta-Analyse der Daten von 39 überaus kritisch ausgewählten Vergleichsstudien von Neugeborenen mit und ohne diese Anomalie ergab, dass es den Stillvorgang bei fast der Hälfte der stillwilligen Mütter beeinträchtigt hatte, und zwar in einem Ausmaß, dass ein Fünftel der Mütter abstillen wollte [2]. Verantwortlich hierfür war in erster Linie eine mütterliche Beschwerde, nämlich eine schmerzhafte Brustwarze. Neugeborene selbst trugen zwar auch zu den Still Schwierigkeiten bei, d. h. sie hatten Schwierigkeiten, die Brustwarze zu fassen, Saugschwäche, unzureichende Gewichtszunahme, gastrointestinales Reflux u. a. m., doch fanden sich solche vom Säugling ausgehende Stillhindernisse ebenso häufig bei Neugeborenen mit einem normalen Ankyloglossum.

Kommentar: Beratung und Behandlung mütterlicher Stillhindernisse obliegen der Hebamme.

Referenz: [1] Cordrey H, Mahendran GN, Tey CS et al. Severity and prevalence of ankyloglossia-associated breastfeeding symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Acta paediat* 2023; 111: 347–357. JS

Eine Impfung von Schwangeren in der Spätschwangerschaft gegen RSV reduziert das Risiko der Kinder, im ersten Lebenshalbjahr an einer schweren RSV-Infektion zu erkranken

Infektionen mit RSV sind eine der häufigsten Ursachen für eine Krankenhausbehandlung von Kindern im ersten Lebensjahr. In einer international in 18 Ländern durchgeführten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Phase-3-Studie wurde untersucht, ob eine Impfung von Schwangeren in der 24. bis 36. Schwangerschaftswoche mit einem bivalenten Impfstoff mit prefusion RSV-Glykoprotein A und B (RSVpreF) das Auftreten einer schweren pulmonalen (lower tract) Infektion des Neugeborenen/Säuglings durch RSV im ersten Lebenshalbjahr verhindern kann [1]. 3682 Schwangere, 1:1 randomisiert, haben an der Studie teilgenommen. Erfasst wurden alle pulmonalen RSV-Erkrankungen der Kinder in der Impf- und Placebo-Gruppe. Die Schutzwirkung vor pulmonaler Erkrankung insgesamt betrug nach 90 Tagen 57 %, nach 180 Tagen 51 %, die Schutzwirkung vor schwerer Erkrankung (hospitalisiert, eventuell mit Intensivbehandlung) betrug nach 90 Tagen 82 % und nach 180 Tagen 69 %.

Kommentar: Diese Untersuchung ist ein Meilenstein im Kampf gegen RSV-Infektionen im Neugeborenen- und Säuglingsalter. Die bisherige Praxis, Kinder mit besonderen Risiken wie Frühgeburt und

Zustand nach neonataler Intensivbehandlung durch die Gabe von spezifischen Antikörpern zu schützen, war nicht immer erfolgreich und hat natürlich nur einen Bruchteil der gefährdeten Kinder erfasst. Eine aktive Impfung der Kinder im Säuglingsalter ist von vornherein nicht erfolgversprechend. So ist man mit dieser Studie den cleveren Weg gegangen, die Mütter näher zum Geburtstermin zu impfen, damit sie ihren Kindern diaplazentar einen Nestschutz geben können, wie man dies von anderen Infektionskrankheiten kennt. Dass dies kein vollständiger Schutz sein kann und die Schutzwirkung über die Zeit abnimmt – vergleiche 90-Tage- und 180-Tage-Effektivität – war zu erwarten und spricht nicht gegen diese Strategie der Impfung der Mütter.

Referenz: [1] Kampmann B, Madhi SA, Munjal I et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023; 388: 1451–64. DOI: 10.1056/NEJMoa2216480. EH

„Eat-Sleep-Console“ als primäres Behandlungsprinzip des neonatalen Abstinenzsyndroms (NAS)

Neugeborene drogenabhängiger Mütter können nach der Geburt durch den plötzlichen Entzug an einem neonatalen Abstinenzsyndrom (NAS) erkranken. Typische Symptome wie Irritabilität bis zu Krampfanfällen, Hypertonie und gastrointestinale Symptome werden seit vielen Jahren mit dem Finnigan-Score für NAS erfasst und mit Opiaten, teilweise auch mit Phenobarbital behandelt. Diese oft wochenlange Behandlung steht seit längerem im Verdacht der pharmakologischen Übertherapie. Das National Institute of Health der USA hat in seinem Programm Helping to End Addiction Long-term (HEAL) auch ein Programm zum NAS initiiert: Eating, Sleeping, Consoling for Neonatal Opioid Withdrawal (ESC-NOW), zu Deutsch etwa: Füttern, Schlafen, Trösten. Kernstück dieses Programms ist, sich vom bloßen Befolgen des Finnigan-Scores zu lösen und stattdessen eine standardisierte, individuelle, empathische Betreuung einzuführen [1]. Um nicht wieder in ein ungeprüftes Behandlungsschema zu verfallen, wurde eine Cluster-randomisierte, kontrollierte Studie mit 26 Zentren durchgeführt, die über einen Zeitraum von 30 Monaten nacheinander zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach einem Training zu einem genau festgelegten, einheitlichen Verfahren des ESC-NOW wechselten. Die Ergebnisse sind sehr ermutigend: Durch ESC wurde die stationäre Behandlungsdauer auf die Hälfte verkürzt, die Notwendigkeit der Opioid-Therapie wurde halbiert, die Gesamtdosis der Opiode um 30 % vermindert, die Ernährung durch Stillen etwa verdoppelt. Die Sicherheit der Kinder in ESC-NOW war nie gefährdet.



Kommentar: Es ist Zeit, die starre Behandlung des NAS nach Finnigan-Score aufzugeben und durch das primäre Behandlungsprinzip Essen-Schlafen-Trösten (ESC) zu ersetzen.

Referenz: [1] Young LW, Ounpraseuth ST, Merhar SL et al. Eat, Sleep, Console Approach or Usual Care for Neonatal Opioid Withdrawal. *N Engl J Med* 2023; 388: 2326–2337. DOI: 10.1056/NEJMoa2214470. EH

Mikroorganismen und Stoffwechselprodukte im Stuhl unterscheiden sich von denen im intestinalen Gewebe und variieren ortsspezifisch

Aus Kalifornien erreichen uns bahnbrechende Erkenntnisse zur Physiologie des menschlichen Darmtrakts. Wurden bislang die Besiedlung des Darms mit Mikroorganismen sowie die Art und Menge von Proteinen und Stoffwechselprodukten ausschließlich aus Stuhlproben bestimmt, gelang es jetzt, diese Organismen und Substanzen direkt aus dem Darmgewebe, insbesondere dem Ileum, zu gewinnen. Dies wurde möglich durch die Entwicklung von speziellen, etwa 1 cm langen Kapseln, von denen an vier Tagen jeweils eine geschluckt und nach der Passage aus dem Stuhl wiedergewonnen wurde. Die Kapseln waren so konstruiert, dass sich ihre äußere Umhüllung erst bei einem bestimmten pH-Wert auflöste und eine Speicherblase freilegte, die bis zu 400 µl Gewebeflüssigkeit direkt aus der Darmschleimhaut aufnehmen konnte. Da der intestinale pH-Wert variiert, d. h. von 4 bis 6 im Duodenum auf Werte zwischen 7 und 8 im Ileum ansteigt, konnte diese Varianz genutzt werden, um die Kapsel auf einen spezifischen pH-Wert und damit spezifischen Darmabschnitt zu programmieren. Dort öffnete sich eine zunächst gefaltete und mit einem proximo-distalen Ventil versehene Speicherblase. Sie konnte damit ortsspezifisch Gewebsexsudat aufnehmen. Die Analyse der Exsudate in der Speicherblase nach ihrer Ausscheidung mit dem Stuhl ergab zunächst unterschiedliche Arten und Mengen von Eiweißkörpern sowie von Gallensäure-Profilen in verschiedenen Regionen des Ileums. Stuhlproben und Gewebe-Exsudate zeigten dramatische Differenzen. In letzteren fanden sich beispielsweise vermehrt Keime aus dem Spektrum von *Escherichia/Shigella*, *Bilophila* und *Romboutsia*, im Stuhl dagegen vermehrt spectra von Fäkalbakterien und Agathobakterien. Die Gewebsexsudate enthielten ein weites Spektrum von Stoffwechselprodukten aus der Diät [2]. Nach Fruchtgenuss fanden sich beispielsweise vermehrt Ketonsäuren. Bei 2 Patienten, die antibiotisch behandelt worden waren, wurden bioaktive gesättigte Fettsäuren und Sulfolipide gefunden.

Kommentar: Die umfänglichen und überaus detaillierten Berichte dürften in erster Linie die wissenschaftlichen Abteilungen der Säuglingsmilch-Produ-

zenten in ihrem Bemühen interessieren, ihre Produkte durch Zusatz von Prä- und Probiotika zu optimieren. Das gleiche gilt für universitäre Forschungsinstitute [3]. Auch sie werden erkennen müssen, dass Stuhlproben nicht die richtigen Ergänzungsstoffe enthalten und zudem von Darmregion zu Darmregion variieren. So weisen die Ergebnisse darauf hin, dass Stuhlproben keinen Aufschluss über das mütterliche Mikrobiom und Metabolom geben. Doch selbst die praktisch tätige Kinderärztin und ihr Kollege dürften fasziniert sein von der Ingeniösität und Intensität US-amerikanischen Wissenschaft.

Referenz: [1] Shalon D, Culver RB, Grembl JA, et al. Profiling the human intestinal environment under physiologic conditions. *Nature* 2023; 617: 581–588. [2] Folz J, Culver RN, Morales JM, et al. Human metabolome variation along the upper intestinal tract. *Nature metab* 2023; 5: 777–778. [3] Park JH, Cho JY, Yeom JS, et al. The Optimal Time for Initiating Probiotics for Preterm and Very-Low-Birth-Weight Infants. *Pediat Gastroenterol Hepatol Nutr* 2023; 26: 146–155. JS

Bei rezidivierender idiopathischer gastrointestinaler Anaphylaxie auch an das Alpha-Gal-Syndrom als mögliche Ursache denken

Das Alpha-Gal-Syndrom beschreibt ursprünglich eine erworbene, IgE-vermittelte Sensibilisierung gegen α -1,3-glykosidisch gebundene Galaktose, wie sie in Fleisch von Säugetieren, ausgenommen Primaten, vorkommt. 3 bis 6 Stunden nach dem Genuss von rotem Fleisch kommt es zu einer schockartigen anaphylaktischen intestinalen Symptomatik. Die Sensibilisierung erfolgt überwiegend durch Bisse von Zecken und verwandten Arthropoden, die in ihrem Speichel solche Antigene enthalten [1]. Aus dem National Institute of Health der USA wird jetzt eine Untersuchung berichtet, bei der 70 Patienten (15 bis 70 Jahre alt) mit rezidivierenden anaphylaktischen gastrointestinalen Symptomen auch auf IgE-Antikörper gegen α -1,3-Galaktose untersucht wurden. Bei 6 Patienten wurde so das Alpha-Gal-Syndrom diagnostiziert. 2 Patienten mit besonders schwerem Verlauf hatten eine systemische Mastozytose. Alle 6 Patienten wurden mit einer Diät frei von Rind-, Schweine-, Lamm- und Wildfleisch behandelt. Im folgenden Beobachtungszeitraum von 18 bis 36 Monaten traten bei keinem Patienten mehr anaphylaktische Episoden auf.

Kommentar: Diese Ursache einer intestinalen Allergie ist in Deutschland vermutlich bisher kaum, wenn überhaupt diagnostiziert worden. Soweit man die Pathogenese bis heute versteht, gibt es allerdings keinen Grund, warum das Alpha-Gal-Syndrom nicht auch bei uns vorkommen kann. Deshalb sollte bei rezidivierenden gastrointestinalen Anaphylaxien diese Möglichkeit bedacht werden. Man fragt sich natürlich, warum so viele Menschen rotes Fleisch gut vertragen. Möglicherweise ist dies der Entwicklung



oralen Toleranz zu verdanken, denn die meisten Menschen besitzen IgG-Antikörper gegen Rind- und Schweinefleisch. Alle 6 Patienten besaßen übrigens die Blutgruppe 0 oder A, keiner B, die eine α -1,3-Galaktose im Epitop enthält.

Referenzen: [1] Commins SP & Platts-Mills TAE. Tick bites and red meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 354–359. [2] Carter MC, Ruiz-Esteves KN, Workman L et al. Identification of α -gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. *Allergy*. 2018; 73: 1131–1134. <https://doi.org/10.1111/all.13366> EH

Fahrrad-Ergometrie eignet sich besser zur Beurteilung der körperlichen Gesundheit als Angaben zur körperlichen Aktivität

In Finnland werden seit mehr als 30 Jahren 540 Probanden vom frühen Kindesalter bis zum 20. Lebensjahr hinsichtlich Ernährung und Lebensstil sozialpädiatrisch beraten. Ihre körperliche Entwicklung wurde mit der von 522 Kindern einer randomisierten Kontrollgruppe ohne sozialpädiatrische Beratung verglichen [1]. Ein erster Vergleich erfolgte im Alter von 17 Jahren, ein zweiter im Alter von 26 Jahren. Zu diesen Zeitpunkten stellte sich die Frage, welches Kriterium der körperlichen Gesundheit und damit der Lebensprognose zu bevorzugen sei: ihre kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit oder ihre körperliche Aktivität [2]. Erstere wurde mit einem Fahrrad-Ergometer, letztere anamnestisch mittels Fragebogen bestimmt. Der statistische Vergleich der Spearman-Korrelationen ergab Werte von 0.60

für die Fahrrad-Ergometrie und 0.33 für die Angaben zur körperlichen Aktivität, d. h. einen deutlich besseren Vorhersagewert der Fahrrad-Ergometrie.

Kommentar: Die Ermittlung des besseren Gesundheitstests war ein Nebenprodukt der Langzeituntersuchung. Die Antwort auf die eigentlich interessierende Frage, ob nämlich die sozialpädiatrische Beratung etwas brachte, findet sich in einem Nebensatz: „Die Nachverfolgung der Interventions- und der Kontrollgruppe zeigte keine signifikanten Unterschiede (Daten nicht aufgeführt)“.

Referenzen: [1] Simmel Niinikoski H, Ronnema T, et al. Cohort profile: the STRIP study (Special Turku Coronary Risk Factor Prevention Project), an infancy-onset dietary and life-style intervention trial. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 650–655. [2] Fraser BJ, Bizzard L, Ravio SP, et al. Tracking of Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity from Youth to Young Adulthood: Findings from the Prospective Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). *J Pediatr* X 2023; 9:100085. doi: 10.1016/j.jympdx.2023.100085. JS

Funktionelle Obstipation prädestiniert zu Pyelonephritis

Kann sich eine Pyelonephritis auf dem Boden einer chronischen funktionellen Obstipation entwickeln?

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden retrospektiv die Krankengeschichten von 105 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 18 Jahren (Medianalter 11 Jahre) mit einer ersten Pyelonephritis analysiert und in Beziehung gesetzt zur Darmfunktion der Probanden [1]. Andere Ursachen einer akuten Pyelonephritis waren ausgeschlossen worden, insbesondere sonographisch ermittelte Anomalien von Nieren und Harnwegen und ebenso neurogene Blasen. Die Diagnose selbst wurde gestützt durch den Nachweis pathogener Keime (95 % E.coli) bei den Patienten (93 % Mädchen). Die Diagnose der Obstipation entsprach den Kriterien nach ROM IV, d. h. es wurde zwischen Windel- und bereits sauberen Kindern unterschieden [2]. 49 der 103 Kinder (47 %) hatten eine funktionelle Obstipation. Dieser Wert liegt weit oberhalb der Häufigkeit der funktionellen Obstipation bei Kleinkindern in der Allgemeinbevölkerung, die zwischen 5 % und 27 % schwankt [2]. Bei 43 Patienten (41 %) rezidierte die Pyelonephritis innerhalb von vier Monaten. 27 von ihnen (63 %) hatten eine funktionelle Obstipation.

Kommentar: Die ungemein präzise Darstellung enthält eine Fülle nützlicher Details. Der Vergleich beispielsweise der Kinder mit und ohne Rezidiv zeigt, dass Rezidiv-gefährdete Kinder etwas öfter eine Enuresis nocturna, jedoch nicht öfter eine Tagesinkontinenz entwickelten und auch nicht mehr tranken als Kinder, die von einem Rezidiv verschont blieben. Die Details wiegen das Fehlen einer randomisierten Kontrollgruppe von obstipierten Kindern ohne Harnwegsinfektion auf. Schlussendlich sind Kinder mit einem Harnwegsinfekt sorgfältig zu überwachen, und dies über mindestens zweieinhalb Jahre, wenn sie gleichzeitig obstipiert sind.

Referenz: [1] Axelgaard S, Kristensen R, Kamperis K et al. Functional constipation as a risk factor for pyelonephritis and recurrent urinary tract infection in children. *Acta Paediatr* 2023; 112: 543–549. [2] Zeebenhoven J, Koppen I, Bennings MA. The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* (2017); 20.1.1. JS

Die Wahrscheinlichkeit, mit der eine konservativ behandelte Appendizitis rezidiert, lässt sich sonographisch vorhersagen

Vor einigen Monaten berichteten wir über fast 10.000 Kinder und Jugendliche, deren akute Appendizitis nicht operativ, sondern antibiotisch behandelt worden war [1]. Bei fast 20 % der Kinder und Jugendlichen hatte sich im weiteren Verlauf der Blinddarm erneut entzündet und musste letztendlich doch operiert werden [2]. In einer neuen Untersuchung von 204 Kindern lag die Rezidiv-Quote bei ca. 14 % [3]. Bei den Kindern war 3, 6 und 9 Monate nach der Entzündung der Darmanhang sonographiert worden. Überschritt der



gemessene Querdurchmesser des Anhangs einen Wert von 7 mm schon bei der ersten Sonographie, also 3 Monate nach der Entscheidung zu einer konservativen Behandlung der Appendizitis, so war mit einer Sicherheit von $p < 0,01$ mit einem Rezidiv zu rechnen, vor allem wenn das Lumen Flüssigkeit oder Schlammreste enthielt.

Kommentar: Die Entscheidung von Eltern und Kind zwischen einem raschen operativen Verlauf und einer über Wochen anhaltenden Ungewissheit ist nicht einfach, zumal letztere bis ins Erwachsenenalter fortbesteht.

Referenzen: [1] Hipp Lit.Service 2/22. [2] Lipset et al. Nonoperative Management of Uncomplicated Appendicitis. *Pediatrics* 2021; 49 e2021054693. doi: 10.1542/peds.2021-054693. PMID: 35434736. [3] Stackiewicz R, Milner RM, Werner M, et al. Follow-up ultrasonographic findings among children treated conservatively for uncomplicated appendicitis. *Pediatr Radiol* 2023; 53: 223–22. JS

Ultraschalluntersuchung ist eine zuverlässige Alternative zum Röntgen für die Diagnostik distaler Unterarmfrakturen

Ultraschalluntersuchungen sind heute breit verfügbar und erlauben für viele Indikationen, auf die ionisierende Strahlung von Röntgenuntersuchungen zu verzichten. Für Frakturen des Skelettsystems trifft diese Aussage bisher so nicht zu. Eine Gruppe australischer pädiatrischer Notfallärzte und Orthopäden hat jetzt untersucht, ob bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf eine distale Unterarmfraktur eine Primärdiagnostik durch Ultraschall gleich gute Ergebnisse hinsichtlich des Behandlungserfolgs erzielt wie die Primärdiagnostik durch Röntgen (noninferiority-Ansatz) [1]. 270 Kinder und Jugendliche, 5 bis 15 Jahre alt, wurden 1:1 randomisiert entweder primär mit Ultraschall oder mit Röntgen untersucht. Zu zwei Drittel handelte es sich um das typische Unfallgeschehen durch Sturz auf die ausgestreckte Hand. Die primär durch Ultraschall untersuchten Probanden (standardisierte Einstellungen) wurden in drei Gruppen aufgeteilt: keine Fraktur, typische Wulstfraktur (buckle fracture) oder andere Fraktur. Nur die Probanden mit anderer Fraktur wurden zur Sicherheit röntgenologisch nachuntersucht. Die Sicherheit als Primärdiagnostik war für beide Untersuchungsmethoden kaum unterscheidbar. Die Funktion nach Behandlung nach 1 und 8 Wochen, gemessen mit PROMIS (Patient-Reported Outcome Measurement System) für die obere Extremität von Kindern, war praktisch identisch.

Kommentar: Eine Ultraschalluntersuchung kann bei typischem Unfallgeschehen eine Röntgenuntersuchung ersetzen, soweit dabei eine Fraktur ausgeschlossen oder eine typische Buckle-Fraktur erkannt wird. Nur bei anderen Frakturen, die wohlgerk

auch durch Ultraschall diagnostiziert werden, wird man auf die radiologische Nachuntersuchung derzeit nicht verzichten wollen.

Referenz: [1] Snelling PJ, Jones P, Bade D et al. Ultrasonography or Radiography for Suspected Pediatric Distal Forearm Fractures. *N Engl J Med* 2023; 388: 2049–57. DOI: 10.1056/NEJMoa2213883. EH

Ein neues Antibiotikum zur Therapie multiresistenter, Gram-negativer Infektionen

Infektionen mit multiresistenten, Gram-negativen Bakterien wie Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa* nehmen weltweit zu [1]. In einer Phase-2-Studie wurden Verträglichkeit und Wirksamkeit einer neuen Kombination von β -Lactamasehemmern mit der von Meropenem verglichen [2]. 134 Kinder und Jugendliche zwischen 0 und 18 Jahren wurden randomisiert. 33 Probanden befanden sich in der Meropenem-Gruppe, 101 Probanden in der neuen Ceftolozan/Tazobactam-Gruppe. Behandlungsindikation waren komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritiden, mit oder ohne anatomische oder funktionelle Anomalie. Die Infektionen wurden klinisch vermutet und durch Nachweis der bakteriellen Erreger bestätigt. Verabreicht wurde Meropenem (20 mg/kg; 30 mg/kg für junge Säuglinge < 3 Monate). Auch das neue Ceftolozan/Tazobactam wurde bei Kindern < 12 Jahren höher dosiert (20 mg/10 mg). Jugendliche erhielten die Erwachsenenendosis (1,0 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam). Alle Antibiotika wurden in 3 Infusionen pro Tag über 14 Tage verabreicht. Im Ergebnis fanden sich in den beiden Gruppen gleich viel gleichartige Nebenwirkungen. Auch im klinischen Verlauf und hinsichtlich der bakteriologischen Sanierung unterschieden sich die beiden Gruppen nicht.

Kommentar: Statistiken, die Wirkungen und Nebenwirkungen irgendwelcher Substanzen bei zwei Patientengruppen vergleichen, sind langweilig und bei der Einführung eines neuen Medikaments unweigerlich positiv. Dafür sorgt schon der Sponsor. Methodik und Darstellung der referierten Publikation sind jedoch mustergültig und als Vorlage für ähnliche Studien geeignet. Ihre Detailversessenheit zwingt zur Lektüre des Originals.

Referenz: [1] Antibiotic Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*; 2022; 399: 629–655. [2] Rollides E, Ashouri N, Bradley JS, et al. Safety and Efficacy of Ceftolohane/Tazobactam Versus Meropenem in Neonates and Children with Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis: A Phase 2, Randomized Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2023; 42: 292. JS



Neuroborreliose verläuft bei Kindern Objektiv leichter als bei Erwachsenen, doch fühlen sich Kinder schlechter

Eine Borreliose kann neurologische Symptome hervorrufen, häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen, doch mit einem weniger schweren Verlauf. Dies zeigt eine retrospektive holländische Auswertung der 127 Krankengeschichten von 58 Kindern und Jugendlichen sowie von 69 Erwachsenen aus zwei Krankenhäusern [1]. Der Vergleich der Kinder (Medianalter 8 Jahre) mit den Erwachsenen (Medianalter 56) zeigte bei zwei Drittel aller Fälle eine Fazialis-Parese, die jedoch nur bei einem Kind beidseitig war, gegenüber 6/69 (9 %) der Erwachsenen ($p < 0,001$). Hinweise auf eine Polyradiculitis, mit oder ohne Nachweis einer lymphozytären Meningitis, fanden sich bei fast der Hälfte der Erwachsenen, aber nur bei 2 der 58 Kinder. Insgesamt fühlten sich aber Kinder und Jugendliche häufiger krank, klagten insbesondere öfter über Kopfschmerzen (59 % vs. 32 %).

Kommentar: Ob es wohl Paulinchen hilft, wenn Papa sagt „Liebling, das ist alles gar nicht so schlimm“?

Referenz: van Samkar A, Bruinsma RA, Vermeeren YM, et al. *Clinical characteristics of Lyme neuroborreliosis in Dutch children and adults. Eur J Pediatr* 2023; 182: 1183–3389. JS

Adipositas im Kindesalter: Eine Leitlinie der Leitlinien

In einem bemerkenswerten Verfahren bearbeitet, ordnet und bewertet eine Kommission der US-Akademie für Kinderheilkunde die Empfehlungen anderer Kommissionen der gleichen Institution und präsentiert einen überaus detaillierten Vorschlag zum praktischen Ablauf in der Sprechstunde für Kinder im Alter zwischen 2 und 18 Jahren mit Adipositas [1].

Hier die **Eckpunkte:**

A) Zeitlicher Ablauf

- Erstvorstellung: Bestimmung von Größe, Gewicht; Körpermassenindex (KMI).

Klassifikation KMI > 85 % = Übergewicht / > 95 % Fettsucht.

Eingehende klinische und soziale **Anamnese.**

Allgemein-**Untersuchung.**

Feststellung von Begleiterkrankungen: z.B. Schlafstörungen, Schnarchen, Enuresis nocturna, Kopfschmerzen, Menstruationsstörungen, Akne, Depression, Epiphyseolysis capitis femoris.

- Adipositas und Begleitkrankheiten gleichzeitig behandeln.

- Kontrolltermine regelmäßig.

- Ab dem 6. Lebensjahr familienzentrierte, nicht-stigmatisierende Besprechung der biologischen, sozialen und strukturellen Hintergründe von Übergewicht und Adipositas; Vertiefung durch gezielte Interviews.

- Intensivierte Therapie durch 26 jeweils einstündige Einzelberatungen von Kind und Familienangehörigen pro Jahr zum Thema Ernährung und Lebensweise.

B) Spezielle Empfehlungen

- Blutdruckmessung regelmäßig ab dem 3. Lebensjahr.

- Labor: Kinder 2–9 Jahre: Lipide (Ausschluss Dyslipidämie).

Kinder > 10 Jahre: Glukose, GMI, SGOT (Ausschluss nichtalkoholischer Hepatitis).

- Jugendliche > 13 Jahre: pharmakologische Zusatztherapie aus allgemeiner Indikation erwägen, z.B. Antidepressiva.

- Jugendliche > 13 Jahre bei einem Körpermassenindex > 120 % der alters- und geschlechtsspezifischen 95. Perzentile über chirurgische Verfahren zur Gewichtsreduktion unterrichten.

Kommentar: Gespräch und Beratung sind nach Ansicht der Autoren die wichtigsten und bestfundierte Elemente der Sprechstunde für Kinder mit Adipositas

Referenz: [1] Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. *Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. Pediatrics* 2023; 151(2): e202260641. JS

Informationen in einem Satz

Glukose-gesteuerte Insulinpumpen verbessern die Blutzuckerkontrolle und führen relativ selten zu Hypoglykämien; Auswirkungen auf die psychologische Entwicklung der Kinder sind noch ungeklärt. Peacock S. et al. *Diabetes Ther* 2023; 14: 839.

Maralixibat (Livaril), ein cholestatisches Antipruriticum, wirkt beim **Alagille-Syndrom**. Kamath BM et al. *J Pediatr* 2023; 252: 67.

Erdnuss-Allergie bei Kleinkindern: Epikutane Immuntherapie über 12 Monate war erfolgreich. Greenhawt M et al. *New Engl J Med* 2023; 388.



LITERATURSERVICE ERNÄHRUNG

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

Mikronährstoffe & Geburt: Der Einfluss vorgeburtlicher multipler Mikronährstoffe im Vergleich zu Eisen-Folsäure-Supplementierung auf die Geburtsergebnisse

Bei Frauen im reproduktiven Alter in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen treten häufig **Mehrfachmikronährstoffdefizite (MMN)** auf. Sie verschärfen sich in der Schwangerschaft wegen der erhöhten Nahrungsanforderungen des sich entwickelnden Fötus. Bisherige Meta-Analysen haben gezeigt, dass eine vorgeburtliche MMS-Supplementierung im Vergleich zu einer alleinigen **Eisen- und Folsäuregabe (IFA)** die Geburtsergebnisse verbessert. Deshalb sprach die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2020 eine bedingte Empfehlung für MMS aus und empfahl gleichzeitig weitere Studien zur Sicherung der Evidenz. Die Autoren haben jetzt eine **Meta-Analyse** zu den Auswirkungen von MMS auf das Schwangerschaftsalter und das Geburtsgewicht durchgeführt.

Ergebnisse: Die geschätzten Auswirkungen von MMS im Vergleich zu IFA auf **Geburtsgewicht, Frühgeburt** und Mangelgeburt schienen für alle Untergruppen konsistent zu sein. Nur bei Beschränkung auf 7 Studien, die Ultraschall-Untersuchungen zur Bestimmung des Gestationsalters verwendeten, konnten positive Auswirkungen von MMS auf die Schwangerschaft und die Geburt nachgewiesen werden.

Fazit: Die aktuellen Ergebnisse deuten auf eine **Überlegenheit der Geburtsergebnisse für MMN im Vergleich zur IFA-Supplementierung** hin. Eine MMN-Supplementierung in der Schwangerschaft führte zu einer Verringerung der Geburten von als Frühgeburt und als Mangelgeburt eingestuftem Säuglingen. Diese Ergebnisse sprechen bei schwangeren Frauen in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen für den Ersatz der Eisen- und Folsäurepräparate durch MMN. Sie werden hierin von einer Cochrane-Analyse bestätigt. In Bezug auf die Sterblichkeit (Totgeburten, perinatale und neonatale Sterblichkeit) wurden bisher keine nennenswerten Vorteile oder Nachteile bei der MMN-Supplementierung festgestellt. Vielleicht sollten die geänderten Empfehlungen nicht nur Länder mit einem niedrigen Einkommen, sondern auch

sozioökonomisch benachteiligte Bevölkerungsgruppen in Industrieländern einschließen. Dies wurde noch nicht untersucht.

Referenzen: (1) Gomes F et al. Antenatal multiple micronutrient supplements versus iron-folic acid supplements and birth outcomes: Analysis by gestational age assessment method. *Matern Child Nutr.* 2023 Mar 31; e13509. doi: 10.1111/mcn.13509. Epub ahead of print. (2) Keats EC et al. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 14; 3(3): CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub6. (3) Pouchieu C et al. Socioeconomic, lifestyle and dietary factors associated with dietary supplement use during pregnancy. *PLoS One.* 2013 Aug 13; 8(8): e70733. doi: 10.1371/journal.pone.0070733.

Beikosteinführung: Zusammenhänge zwischen der frühen Einführung von Beikost, Flaschennahrung mit Getreidezusatz und der täglichen Makronährstoffaufnahme bei Säuglingen

Die frühe Einführung von Beikost im Säuglingsalter wird mit einem erhöhten Risiko für späteres Übergewicht assoziiert. Dieser Zusammenhang wurde bisher wenig erforscht. Die aktuelle Studie wurde mit Minderheiten und sozioökonomisch benachteiligten Mutter-Kind-Paaren durchgeführt, um

1. besser zu verstehen, ob die **Einführung von Beikost vor dem 4. Lebensmonat** mit sozio-demografischen Merkmalen und dem Status der Ernährungssicherheit zusammenhängt,
2. den Zusammenhang zwischen Stillen und der frühen Einführung von Beikost und der Anreicherung der Milch mit Cerealien im späteren Säuglingsalter (zwischen 6 und 9 Monaten) zu bestimmen,
3. zu untersuchen, wie die mit **Cerealien angereicherte Milch** die tägliche Kalorien- und Makronährstoffaufnahme beeinflusst.

Die Autoren führten hierzu Interviews mit Müttern (n = 201) von Kindern im Säuglingsalter von 4 Monaten und zwischen 6 und 9 Monaten durch.

Ergebnisse: Im Ergebnis wurde bei 29 % der Säuglinge mit der Beikost vor dem Alter von 4 Monaten begonnen. Die frühe Einführung von Beikost stand in umgekehrtem Zusammenhang mit dem Stillen und in einem positiven Zusammenhang mit der Zugabe von Cerealien über die Flaschenmilch im



Alter von 6 Monaten. Säuglinge, bei denen **Cerealien zusätzlich zur Flaschenmilch** gefüttert wurden, nahmen im Vergleich zu ihren Altersgenossen etwa **10 % mehr Kalorien** auf.

Fazit: Die **Phase der Beikost-Zufütterung** ist eine kurze Übergangsphase zwischen Stillen und der Fütterung von Formula-Milch zur festen Nahrung und der anschließenden Familienkost. Zeitpunkt, Menge und kalorische Qualität der aufgenommenen Nahrung beeinflussen das Wachstum und das Gewicht. Angesichts der zunehmenden Prävalenz der Adipositas ist es wichtig, zu verstehen, wie frühkindliche Fütterungspraktiken und mit der Milch-nahrung supplementierte Cerealien (dies wird nicht empfohlen) die Appetitentwicklung, den aktuellen Gewichtsstatus und die spätere Gewichtsentwicklung beeinflussen.

Referenzen: (1) Dharod JM et al. Associations between early introduction to complementary foods, subsequent cereal-added bottle feeding and daily macronutrient intake among infants. *Appetite*. 2023 Mar 1; 182: 106453. doi: 10.1016/j.appet.2023.106453. Epub 2023 Jan 5. (2) Grote V et al. Complementary Feeding, Infant Growth, and Obesity Risk: Timing, Composition, and Mode of Feed-ing. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2018; 89: 93–103. doi: 10.1159/000486495. Epub 2018 Jul 10. (3) Theurich MA et al. Commercial complementary food use amongst European infants and children: results from the EU Childhood Obesity Project. *Eur J Nutr*. 2020 Jun; 59(4): 1679–1692. doi: 10.1007/s00394-019-02023-3. Epub 2019 Jul 1.

Mütterlichen Folsäure-Supplementierung mit (6S)-5-Methyltetrahydrofolsäure

Ein Folsäuremangel in der Schwangerschaft erhöht das Risiko für kindliche Missbildungen, z. B. für Neuralrohrdefekte und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Die mit der Nahrung aufgenommenen Folate müssen im Körper in ihre **aktive Form** der 5-Methyltetrahydrofolsäure (**5-MTHF**) umgewandelt werden. Als **Folsäure (FS)** wird nur die synthetisch hergestellte Form eines Folats bezeichnet. Eine **mütterliche FS-Supplementierung** wird perinatal empfohlen. Da es sich bei der **synthetisch hergestellten FS** um eine **inaktive Form des Folats** handelt, die erst in die aktive Form umgewandelt werden muss, ist sie für den Säugling weniger gut bioverfügbar.

Die „natürliche“ (6S)-5-Methyltetrahydrofolsäure [(6S)-5-MTHF, Metafolin®], die nicht aktiviert werden muss, bietet hierzu eine Alternative. Die Autoren haben untersucht, ob mit der Gabe der aktiven (6S)-5-MTHF die Anreicherung von **nicht metabolisierter Folsäure (UMFS = unmetabolized folic acid)** in der Muttermilch verringert werden kann.

Methode: Hierzu rekrutierten sie schwangere Frauen (n = 60) zwischen der 8. und 21. Schwangerschaftswoche. Die Teilnehmerinnen wurden auf zwei Interventionsarme randomisiert und erhielten entweder

täglich 0,6 mg FS oder (6S)-5-MTHF. Etwa 1 Woche nach der Entbindung gaben die Mütter eine Brustmilchprobe ab. Die gesamte Folat- und UMFS-Konzentration wurden in der Muttermilch in nmol/l bestimmt.

Ergebnisse:

- Zwischen der **gesamten Milch-Folatmenge** in beiden Interventionsarmen wurden keine Unterschiede nachgewiesen.
- Die mittlere nicht **metabolisierte Folsäure-Konzentration** in der Brustmilch der Folsäure-Gruppe lag um 11 nmol/l höher als in der (6S)-5-MTHF-Gruppe (95 % KI 6,4-17 nmol/l). Die UMFS-Menge in der Brustmilch betrug in der **FS-Gruppe 28 %** und in der **(6S)-5-MTHF-Gruppe 2 %** der gesamten Folatmenge.

Die Autoren konnten mit der unterschiedlichen mütterlichen Supplementierung zeigen, dass die unterschiedlichen Folate einen Einfluss auf das Profil in der Brustmilch besitzen. FS erhöht den Anteil an **nicht metabolisierter Folsäure (UMFS)** UMFS in der Milch um das 14-Fache. Es konnte bisher nicht geklärt werden, ob ein erhöhter UMFS-Anteil Auswirkungen auf den FS-Stoffwechsel und die Säuglingsgesundheit besitzt.

Kommentar: Nach der Aufnahme wird FS durch die Dihydrofolatreduktase (DHFR) reduziert und dann in die biologisch aktive Form 5-MTHF umgewandelt. Diese Umwandlung wird von genetischen Faktoren beeinflusst. Die **Konzentrationen von nicht verstoffwechselter FS** korrelieren mit der Menge des gesamten Folats und der 5-MTHF im Blut und in der Muttermilch. Für UMFS ist bisher kein verifiziertes Gesundheitsrisiko bekannt.

Referenz: (1) Cochrane KM, Elango R, et al. Human milk unmetabolized folic acid is increased following supplementation with synthetic folic acid as compared to (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid. *Sci Rep* 2023 Jul 12; 13(1): 11298. doi: 10.1038/s41598-023-38224-4. PMID: 37438496. (2) Obeid R, Herrmann W. The emerging role of unmetabolized folic acid in human diseases: myth or reality? *Curr Drug Metab* 2012 Oct; 13(8): 1184-95. doi: 10.2174/138920012802850137. PMID: 22746304.

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