

ABM Protokoll Nr. 29: Supplementierung von Eisen, Zink und Vitamin D während der Stillzeit

Sarah N. Taylor und The Academy of Breastfeeding Medicine

Ein zentrales Ziel der «Academy of Breastfeeding Medicine» ist die Entwicklung klinischer Protokolle für den Umgang mit häufigen medizinischen Problemen, welche den Stillserfolg beeinflussen können. Diese Protokolle dienen nur als Richtlinien für die Versorgung stillender Mütter und Kinder und beschreiben nicht die einzig mögliche Behandlung noch gelten sie als Standards der medizinischen Versorgung. Veränderungen in der Behandlung können in Übereinstimmung mit den Bedürfnissen des individuellen Patienten angebracht sein.

Aufgrund ihrer Zusammensetzung ist Muttermilch in der Lage, die Ernährungsbedürfnisse in den ersten sechs Lebensmonaten vollumfänglich abzudecken und danach in den ersten Lebensjahren ergänzende Nahrung zu liefern. Dennoch kann eine Ergänzung mit Mikronährstoffen sinnvoll sein, insbesondere dann, wenn bei der Mutter ein Mangel oder beim Kind ein besonderer Bedarf besteht, wie dies zum Beispiel bei einer Frühgeburtlichkeit der Fall sein kann. Aktuell wurden sowohl in Bezug auf Gebiete mit hohen wie auch niedrigen Ressourcen Bedenken bezüglich Eisen, Zink und dem Vitamin D-Status gestillter Säuglinge geäußert. Dieses Protokoll betrachtet die verfügbare Evidenz zur Supplementierung der Stilldyade mit Eisen, Zink und Vitamin D. Die Evidenzqualität (Evidenzniveaus[LOE] IA, IB, IIA, IIB, III und IV) basiert auf den Evidenzstufen, wie sie für die National Guidelines Clearing House verwendet werden. (1) Aus den derzeit verfügbaren Evidenzdaten werden Empfehlungen und zukünftige Forschungsbereiche abgeleitet. Zunächst wird eine kurze Zusammenfassung der Empfehlungen gegeben, an die sich eine ausführlichere Diskussion der drei Mikronährstoffe anschließt.

Empfehlungen

Eisen

Bei einer nicht anämischen stillenden Mutter ist keine Eisensupplementierung erforderlich. Eine Eisensupplementierung des vier Monate alten, termingeborenen, ausschließlich gestillten Säuglings ist mit verbesserten hämatologischen Werten assoziiert. Allerdings sind die langfristigen Vorteile besserer hämatologischer Werte im Alter von vier bis sechs Monaten unklar. Falls vor dem Alter von sechs Monaten Eisen supplementiert wird, sollte es als reines Eisenpräparat in einer Dosis von 1 mg/kg/d verabreicht werden, bis eisenangereicherte Cerealien (7 - 7,5 mg Eisensulfate/d) oder andere eisenreiche Lebensmittel wie Fleisch, Tofu, Bohnen und andere zusammen mit anderer Beikost mit sechs Monaten eingeführt werden. (LOE IB)

Zink

Die Supplementierung mit Zink über die Aufnahme durch die Nahrung ist weder bei der stillenden Mutter noch beim gestillten Kind mit verbesserten Outcomes verbunden und wird daher nicht empfohlen. (LOE IB)

Vitamin D

Der gestillte Säugling sollte kurz nach der Geburt mit Vitamin D supplementiert werden. Die Dosis sollte zwischen 10 – 20 µg/d (400 – 800 IU/d) betragen. (LOE IB). Es sollte Cholecalciferol, Vitamin D3, gegeben werden, da dies eine bessere Verfügbarkeit aufweist, es sei denn es wird eine pflanzliche Quelle wie Ergocaliferol, Vitamin D2, gewünscht. (LOE IIA). Randomisierte Studien zeigen, dass es möglich ist, stillende Mütter mit Vitamin D-Dosen in unbedenklichen Dosen so zu supplementieren, dass ihr gestilltes Kind einen gesunden Vitamin D-Status erreicht, falls die direkte kindliche Supplementierung abgelehnt wird oder kontraindiziert ist. Es wird eine mütterliche Supplementierung mit 160 µg/d (6.400 IU/d) empfohlen.

Eisen

Hintergrund

Eisen ist ein wichtiges Mineral für das somatische Wachstum und die neurologische Entwicklung des Kindes. Es ist allgemein bekannt für seine Rolle bei der Eisenmangelanämie, doch es hat maßgeblich direkte Auswirkungen auf die Hirnreifung. Eisenmangel im Kindesalter ist mit schlechten Outcomes in den Bereichen Kognition und Verhalten assoziiert, die auch nach Auffüllen der Eisenspeicher persistieren können. Deshalb ist die Sicherstellung von adäquaten Eisenspeichern in der Kindheit essenziell.

Termingeborene Säuglinge haben über die Plazenta Eisenspeicher in der Leber aufgebaut, die in den ersten vier bis sechs Monaten mobilisiert und aufgebraucht werden. Frühgeborene, termingeborene Kinder, die mit einer Wachstumseinschränkung geboren wurden und Säuglinge, die von Müttern mit Eisenmangel in der Schwangerschaft geboren wurden, können über niedrigere Eisenreserven verfügen. Das Eisen in Frauenmilch hat eine hohe Bioverfügbarkeit (> 50%) zur Ergänzung der Eisenspeicher.(2) Es gibt Studien darüber, welche dieser beiden Quellen, fetale Speicherung und Eisenkonzentration in Frauenmilch, eine angemessene Versorgung liefern und für wie lange diese Versorgung alleine angemessen ist. Weitere Studien haben die Rolle von eisenhaltiger oder mit Eisen angereicherter Beikost beim Schutz der Eisenspeicher, insbesondere in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres, untersucht, wenn die fetalen Speicher schwinden.

Eisen ist ein Prooxidans und einige Studien haben einen negativen Effekt von zusätzlichem Eisen auf die Immunfunktion gezeigt. Tatsächlich kann Eisen die antipathogene Wirkung von Frauenmilch abschwächen.(3-5)

Eisenmangelanämie wird durch abweichende hämatologische Werte diagnostiziert. Als Indikatoren einer ausreichenden Eisenversorgung, um dem Anämierisiko entgegenzuwirken, wurden in Studien die Werte von Serum Eisen, Ferritin, Eisenbindungskapazität, durchschnittlichem Erythrozytenvolumen (MCV, mean corpuscular volume) und Hämoglobin verwendet. Weitere potenzielle Marker einer angemessenen Eisensupplementierung sind anthropometrisches Wachstum und neurologische Entwicklung. In randomisierten kontrollierten Untersuchungen (LOE IB) zur Eisensupplementierung der stillenden Mutter oder des Kindes wurden Eisenkonzentrationen im Serum und der Milch, Ferritin und Eisenbindungskapazität, hämatologische Werte, Wachstum und neurologische Entwicklung bestimmt.

Es gibt nur wenige Studien, die sich mit der direkten Eisensupplementierung der stillenden Mutter zur Unterstützung des kindlichen Eisenstatus beschäftigen. In einer Studie wurden 168 gesunde,

nichtanämische Mütter in den ersten 10 bis 20 Tagen postpartum rekrutiert, die planten mindestens vier Monate ausschließlich zu stillen. Diese Mütter wurden randomisiert zwei Gruppen zugewiesen. Eine Gruppe erhielt täglich 80 mg elementares Eisen, die andere ein Placebo. Es wurden weder bei den Müttern noch bei den Kindern Unterschiede festgestellt bezüglich Eisenwerte, Rate der Eisenmangelanämien oder dem kindlichen Wachstum. In der Interventionsgruppe lag bei Mutter und Kind eine erhöhte Eisenbindungskapazität des Serums vor, doch die Bedeutung dieses einzelnen Unterschieds ist unklar (LOE IB).(6)

Bei der Beurteilung der Evidenz der direkten Supplementierung des Kindes, muss das Alter, in dem supplementiert wurde, berücksichtigt werden – in den ersten vier Monaten, beginnend mit vier bis sechs Monaten oder beginnend im Alter von sechs Monaten. In zwei kleinen randomisierten Studien wurde die vor dem Alter von vier Monaten beginnende Eisensupplementierung untersucht. Die erste Studie umfasste 77 termingerecht geborene, gestillte Säuglinge, die im Alter von einem bis sechs Monate randomisiert entweder 7,7 mg elementares Eisen in Form von Eisensulfat oder ein Placebo erhielten (LOE IB).(7) Mit sechs Monaten hatte die supplementierte Gruppe signifikant höhere Hämoglobinwerte (124 versus 116 g/l) und MCV (81 versus 77 fl). Bei 46 der 77 Probanden wurde die neurologische Entwicklung im Alter von zwölf bis 18 Monaten untersucht. In der Interventionsgruppe zeigten sich höhere Werte in den Bereichen psychomotorische Entwicklung und Sehschärfe im Barley-Test. Bei den Werten im Bereich mentale Entwicklung wurden keine Unterschiede festgestellt.

Eine zweite Studie zur Untersuchung früher Eisensupplementierung konzentrierte sich speziell auf termingeborene Säuglinge mit geringem Geburtsgewicht (< 2.500 g). Gesunde, überwiegend gestillte Säuglinge im Alter von 50 bis 80 Tagen (n = 62) erhielten über acht Wochen randomisiert entweder 3 mg/kg/d Eisen (25 mg Fe/ ml Eisenammoniumcitrat) oder ein Placebo (LOE IB).(8) Die Hämoglobinwerte der Kinder waren in der Gruppe mit Eisensupplementierung nach zwei Monaten Therapie signifikant höher (117 versus 107 g/l). Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen beim Serum-Ferritin, dem kindlichen Wachstum oder der Morbidität. Diese beiden Studien zu früher Eisensupplementierung weisen darauf hin, dass frühe Eisengaben zu höheren Hämoglobinspiegeln führen können, aber die Studien sind zu klein, um eine spezifische Empfehlung für das termingeborene, gestillte Kind abzugeben. In Anbetracht der geringen Stichprobengröße und den signifikanten methodischen Einschränkungen, können wir keine Rückschlüsse über die Auswirkungen der frühen Eisensupplementierung auf die neurologische Entwicklung bei termingeborenen Neugeborenen ziehen.

Große randomisierte, kontrollierte Untersuchungen haben die Eisensupplementierung mit vier bis neun Monaten analysiert. Andere haben Eisentropfen mit eisenangereicherter Nahrung verglichen. In einer Studie mit 609 Kindern in Thailand wurde sowohl die Supplementierung mit Eisen als auch mit Zink mit einem Beginn zwischen vier und sechs Monaten untersucht. Die Kinder, die 10 mg Eisen in Form von Eisensulfat (mit oder ohne Zink) erhielten, wiesen nach sechs Monaten Therapie signifikant höhere Hämoglobin- und Ferritinwerte auf als Kinder, die ausschließlich Zink oder ein Placebo erhalten hatten. Bei der Kontrolle hinsichtlich Geschlecht und Geburtsgewicht hatten die Kinder, die Eisen erhielten, signifikant höhere ponderale Gewichtszunahmen und Gewicht/Länge Z-Scores (LOE IB).(9)

Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie in Honduras und Schweden untersuchte die alleinige Eisensupplementierung. In dieser Arbeit wurden 232 fast ausschließlich oder ausschließlich gestillte Kinder im Alter von vier Monaten randomisiert und erhielten (1) ein

Placebo bis neun Monate, (2) ein Placebo für vier bis sechs Monate und daran anschließend Eisen (1 mg/kg/d) für sechs bis neun Monate oder (3) Eisen (1 mg/kg/d) bis mindestens neun Monate.(10,11) Das vorrangige Ziel, einen Unterschied beim Hämoglobinwert zu entdecken, wurde bei den Kindern, denen beginnend mit vier Monaten Eisensupplemente verabreicht wurden, demonstriert. Wurde mit der Eisensupplementierung mit sechs Monaten begonnen, wiesen die Kinder in Honduras signifikant höhere Hämoglobinwerte auf, wohingegen dies bei den schwedischen Kindern nicht der Fall war (LOE IB).(11) Bei der Beurteilung des Wachstums, waren die Längenzunahme und die Zunahme des Kopfumfangs bei den schwedischen Kindern, die mit Eisen supplementiert wurden, geringer als bei den Kindern, die von vier bis neun Monaten ein Placebo erhalten hatten (LOE IB). (10) In Honduras war ein negativer Effekt auf das lineare Wachstum mit vier bis sechs Monaten nur bei den ausreichend eisenversorgten Kindern (mit einem anfänglichen HB ≥ 110 g/l) ersichtlich. Zusätzlich erhöhte die Eisensupplementierung an beiden Studienorten die Wahrscheinlichkeit für Durchfall bei ausreichend mit Eisen versorgten Kindern.

Die Frage, ob das Eisen als tägliche oder wöchentliche Dosis verabreicht werden soll, wurde in einer randomisierten Studie ohne Verblindung untersucht. Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich Eisenmangels oder Eisenmangelanämie beobachtet bei der Verabreichung einer Eisensulfatsuspension in einer Dosierung von 1 mg/kg/d und 7 mg/kg/d gegenüber keiner Supplementierung bei gestillten Kinder im Alter von vier bis sechs Monaten (n = 79) (LOE IB).(12)

Untersuchungen, ob Eisen als eine einzelne Dosis oder stattdessen in Form von angereicherten Cerealien verabreicht werden soll, sind offene Studien. In Honduras erhielten 2004 vier Monate alte, ausschließlich gestillte Säuglinge randomisiert entweder eisenangereicherte Cerealien oder keine Cerealien bis zum Alter von sechs Monaten (LOE IB).(13)

In dieser Studie erhielten Säuglinge, die zu Beginn der Studie eine Anämie aufwiesen (58% aus der Gruppe, die eisenangereicherte Cerealien erhielt, und 47% aus der Gruppe der ausschließlich gestillten Kinder) zusätzlich Eisentropfen. Von den zu Beginn der Studie nicht anämischen Kindern, hatten diejenigen, die eisenangereicherte Cerealien erhielten, signifikant höhere Hämoglobinwerte und eine geringere Anämieprävalenz als die ausschließlich gestillten Kinder. Wurden allerdings auch die Kinder in die Analyse mit aufgenommen, die aufgrund einer bereits vorbestehenden Anämie Eisentropfen erhielten, waren die Hämoglobinwerte in der Gruppe der ausschließlich gestillten Kinder höher. Diese Studie wirft daher die Frage auf, ob mit Eisen angereicherte Cerealien, die Wirksamkeit von Eisentropfen zur Verbesserung des Hämoglobinwertes mindert.

In den USA wurden weitere Studien mit eisenangereicherten Cerealien durchgeführt. Bei der ersten Studie handelte es sich um eine offene randomisierte Studie, die Eisentropfen (7 – 7,5 mg Eisensulfat/Tag), eisenangereicherte Cerealien (7 – 7,5 mg Eisensulfat/Tag) und keinerlei Intervention im Alter zwischen vier und neun Monaten bei 93 ausschließlich gestillten Kindern (LOE IB) verglich.(14) Die Gruppe ohne Intervention wies während des gesamten Untersuchungszeitraums bis zum Alter von 15 Monaten signifikant niedrigere Plasmaferritinkonzentrationen auf. Zwischen der Gruppe, die Eisentropfen erhielten und der Gruppe, die mit Eisen angereicherte Cerealien erhielten, gab es keinen signifikanten Unterschied. Die eisenangereicherten Cerealien wurden gut vertragen. Interessanterweise zeigten die Kinder, die im Rahmen der Studie Eisentropfen erhielten, ein deutlich geringeres Längenwachstum; dieser Unterschied verflüchtigte sich allerdings im zweiten Jahr. Weitere Studien zu eisenangereicherten Cerealien verglichen elektrolytisch gewonnenes Eisen (54,5 mg Fe/100 g Cerealien) und Eisenfumarat (52,2 mg Fe/100 g Cerealien) im Alter von vier bis neun

Monaten und ergaben keinen Unterschied in Hinblick auf Eisenmangel oder Eisenmangelanämie zwischen den Untersuchungsgruppen (n=95) (LOE IB). (15).

Eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie untersuchte, ob die Supplementierung mit Eisen bei gestillten Kindern im Alter zwischen vier und neun Monaten einen Einfluss auf den Kupferstatus hat. Dabei zeigte sich, dass Kinder, die mit Eisen supplementiert wurden, mit neun Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Werte Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase-Werte hatten. Zusammen mit den negativen Auswirkungen auf die Wachstumsparameter, die in den bereits erwähnten Untersuchungen zur Eisensupplementierung aufgetreten sind, liefert dieser potenziell negative Effekt auf den Kupferstatus Anlass für weitere Untersuchungen.(16)

Sowohl die European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) als auch die American Academy of Pediatrics (AAP) haben die vorhandene Literatur bis 2014 bzw. 2010 überprüft und haben ein Positionspapier oder klinischen Bericht veröffentlicht.(17,18) ESPGHAN berichtet, dass «die Evidenz nicht ausreicht, um eine generelle Eisensupplementierung für alle Säuglinge und Kleinkinder mit normalem Geburtsgewicht zu unterstützen». Im Gegensatz dazu kommt das Ernährungskomitee der AAP zu dem Schluss, dass gestillte Säuglinge «ab dem Alter von vier Monaten mit einer oralen Gabe von 1 mg/kg/Tag Eisen supplementiert werden sollten, bis angemessene eisenhaltige Beikost (einschließlich eisenhaltiger Cerealien) in ihren Speiseplan aufgenommen wurde». Bemerkenswerterweise ist die AAP Section on Breastfeeding bei der Betrachtung der Evidenz zu dem Schluss gekommen, dass die Studien, die einen Vorteil in der Eisensupplementierung vor sechs Monaten zeigen, sowohl zahlenmäßig als auch von der klinischen Bedeutung der Outcomes unzureichend waren.(19)

Zusammenfassend lässt sich zur Literatur bezüglich direkter kindlicher Supplementierung sagen, dass zwei kleine Studien auf potenzielle hämatologische und die neurologische Entwicklung betreffende Vorteile bei einer frühen Supplementierung bereits ab dem Alter von einem Monat hinweisen. Insbesondere eine kleine Studie mit 77 termingeborenen, gestillten Neugeborenen, die irgendwann zwischen einem und sechs Monaten supplementiert wurden, zeigen eine verbesserte psychomotorische, nicht jedoch kognitive Entwicklung mit 13 Monaten. Größere Studien mit dem Beginn der Eisensupplementierung mit vier oder sechs Monaten ergeben verbesserte Blutwerte. Sowohl Eisentropfen als auch eisenangereicherte Cerealien scheinen die Laborwerte für Eisenmangel und Eisenmangelanämie zu verbessern. Bei gleichzeitiger Gabe können die eisenangereicherten Cerealien die Wirksamkeit der Tropfen behindern. Es fällt allerdings auf, dass die Supplementierung mit Eisen nicht nur mit einer besseren Gewichtszunahme im Verhältnis zur Länge verbunden ist, sondern auch negativ mit den Parametern Längenwachstum und Zunahme des Kopfumfangs assoziiert ist.

Empfehlungen

Für nichtanämische Mütter ist eine Eisensupplementierung nicht erforderlich. Die Supplementierung mit Eisen bei vier Monate alten, voll ausgetragenen, ausschließlich gestillten Kindern ist mit verbesserten hämatologischen Werten assoziiert. Allerdings sind die langfristigen Vorteile von verbesserten hämatologischen Werten mit vier bis sechs Monaten unklar. Es gibt ein potenzielles Risiko der Eisensupplementierung, insbesondere für die Immunfunktion und die mögliche Schwächung der Bioverfügbarkeit des in der Muttermilch enthaltenen Eisens. Zusätzlich gibt es potenzielle Gefahren für das kindliche Wachstum und die kindliche Morbidität, wenn Eisensupplemente an ausreichend mit Eisen versorgte Kinder verabreicht werden. Werden vor dem

Alter von sechs Monaten Eisensupplemente verabreicht, sollte die Dosierung bei 1 mg/kg/d in Form eines reinen Eisenpräparates liegen, bis eisenangereicherte Cerealien (7 – 7,5 mg Eisensulfat/d) oder andere eisenreiche Nahrungsmittel wie Fleisch, Tofu, Bohnen und ähnliches im Alter von sechs Monaten mit anderer Beikost eingeführt werden (LOE IB).

Empfehlungen für zukünftige Forschungen

Zur Evaluierung der neurologischen Entwicklungsergebnisse in Zusammenhang mit Eisensupplementierung sind zukünftige Forschungen unerlässlich. Darüber hinaus könnte auch das späte Abnabeln bei der Geburt eine signifikante Auswirkung auf die Eisenspeicher haben.(20,21) Weitere potenzielle Forschungsgebiete sind frühere Supplementierung (bereits mit einem Monat postpartum), die potenziellen positiven oder negativen Auswirkungen auf das Wachstum, die potenziell negativen Auswirkungen auf die Immunfunktion sowie potenziell positive oder negative Effekte auf die Homöostase anderer Mineralien wie zum Beispiel Zink und Kupfer.

Zink

Hintergrund

Zink ist an vielen Funktionen der menschlichen Gesundheit beteiligt, einschließlich enzymatischer Prozesse, Zelldifferenzierung, Protein-, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Gentranskription und Immunität. Zinkmangel ist mit Wachstumsstörungen und erhöhter Anfälligkeit für Infektionen und Hautentzündungen, Durchfall, Haarausfall und Verhaltensstörungen verbunden. Im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien (LOE IB) zur Zinkergänzung bei stillenden Müttern oder Säuglingen wurden die Konzentrationen von Zink im Serum und in der Milch, Wachstum, Infektionshäufigkeit, neurologische Entwicklung, Blutwerte und Kupferspiegel untersucht.

Eine verblindete randomisierte kontrollierte Studie zur Zinksupplementierung (Zinksulfat 10 mg/Tag) bei stillenden Müttern zeigte erhöhte mütterliche Zinkkonzentrationen und erhöhte Milchzinkkonzentrationen.(22) (LOE IB). Im Gegensatz dazu zeigte eine weitere Studie zur Supplementierung von Müttern von Frühgeborenen mit 50 mg/Tag Zinkchelat keinen Unterschied im mütterlichen Serum-Zinkspiegel (LOE IIA).(23) Keine der beiden Studien zeigte einen Unterschied bei den Zinkwerten beim Kind oder in Bezug auf das kindliche Wachstum im Vergleich zu Säuglingen, deren Mütter keine Zinksupplementierung erhielten.(22,23)

In doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien zur direkten Zinksupplementierung des gestillten Säuglings in Thailand wurden vier bis zehn Monate alte Säuglinge untersucht, die über einen Zeitraum von zehn Monaten 5 mg elementares Zinksulfat erhielten (LOE IB), sowie vier bis sechs Monate alte Säuglinge, die sechs Monate lang 10 mg Zink entweder mit oder ohne Eisen erhielten (LOE IB).(9) Dabei ist zu beachten, dass diese Säuglinge auch Beikost erhielten. Wasantwisut et al. untersuchten Säuglinge, die nur Zink erhielten und signifikant höhere Zinkspiegel aufwiesen als diejenigen, die ausschließlich Eisen erhielten (kein Zink) (LOE IB).(9) In beiden Studien wurde kein Unterschied im Wachstum beobachtet. Die Studie von Heinig et al., in der auch Durchfall, Otitis media, Atemwegserkrankungen, Fieber, Gesamtkrankheiten und motorische Entwicklung untersucht wurden, stellt keine Unterschiede zwischen den Gruppen fest.(24)

Bemerkenswerterweise wurde, obwohl nur Fallberichte veröffentlicht werden, auch über Zinkmangel im Säuglingsalter bei gestillten Säuglingen berichtet. Diese seltene Erkrankung heißt Transienter Neonataler Zinkmangel und ist auf eine mütterliche Mutation im Zinktransporter-Gen

zurückzuführen. (25,26) Wenn ein stillender Säugling einen Zinkmangel entwickelt, sollte die Mutter auf diese seltene genetische Erkrankung untersucht werden.

Empfehlungen

Eine über die Nahrungsaufnahme hinausgehende Supplementierung mit Zink ist weder bei der stillenden Mutter noch beim gestillten Kind mit verbesserten Outcomes verbunden und wird nicht empfohlen. (LOE IB)

Empfehlungen für zukünftige Untersuchungen

Der Nachweis, welche Rolle Zink für die Infektionsanfälligkeit oder die Schwere einer Infektion spielt, erfordert weitere Untersuchungen in der Gruppe der gestillten Säuglinge. Daher sind Studien, die speziell diese Gesundheitsoutcomes untersuchen, sowie Studien in Bevölkerungsgruppen, die ein Risiko für Mangelerscheinungen oder ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen, wie beispielsweise Frühgeborene, wünschenswert.

Vitamin D

Hintergrund

Vitamin D ist ein Hormon, das an der Kalziumaufnahme, der Knochenmineralisierung und der Immunfunktion beteiligt ist. In seiner schwersten Form tritt Vitamin D-Mangel als Rachitis auf – mit Knochenfehlbildungen wie Verkrümmungen der Beine, aufgetriebenen Handgelenken und Muskelschwäche. In den letzten drei Jahrzehnten wurde sowohl in den Industrienationen wie auch den Entwicklungsländern ein Wiederaufleben der Rachitis beobachtet, bei dem die folgenden Punkte eine Rolle spielen: dunkle Hautpigmentierung, Leben in Regionen höherer Breitengrade, weitgehende Körperbedeckung und ausschließliches Stillen.(27) Die Muttermilch einer Mutter, die eine Vitamin-D-Dosis von 10 µg/Tag (400 IE/Tag) erhält, wird ~80 IU/l enthalten, was ihr Kind einem Risiko für Vitamin-D-Mangel aussetzt.(28) Deshalb wird eine routinemäßige Vitamin-D-Supplementierung für gestillte Kinder empfohlen.

Vitamin-D-Mangel wird derzeit vom Institute of Medicine der National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine in Washington und ESPGHAN definiert als ein 25-Hydroxyvitamin-D[25(OH)D]-Spiegel von weniger als 50 nmol/l (20 ng/ml).(29,30) Einige Autoren definieren einen ausreichenden Vitamin D-Wert als den Schwellenwert, der mit der optimalen Funktion von Vitamin-D-abhängigen Prozessen verbunden ist. Die Angaben zu diesem Wert reichen von 75 bis 110 nmol/l (30-44 ng/ml) und basieren hauptsächlich auf Studien bei Erwachsenen. Es sind weitere Untersuchungen zur Bestimmung der ausreichenden Versorgung von Säuglingen mit Vitamin D erforderlich.

Neuere Forschungen haben den Vitamin-D-Bedarf von Mutter und Kind untersucht und versucht, eine mütterliche Vitamin-D-Dosis zu bestimmen, die sowohl wirksam als auch sicher für Mutter und Kind ist. Die Mehrheit der randomisierten Studien hat Vitamin-D-Spiegel, gemessen in 25(OH)D, die mit bestimmten Dosierungen erreicht wurden, verglichen. Zusätzlich gibt es Studien, die untersucht haben, ob eine Vitamin D-Dosis mit der Vermeidung von Vitamin D-Mangel korreliert. Einige Studien haben die kindliche Knochengesundheit zur Interpretation des Ergebnisses herangezogen.

Randomisierte Studien zur direkten Supplementierung des ausschließlich gestillten Säuglings haben Dosen bis zu 40 µg/Tag (1.600 IE/Tag) verglichen. Einige dieser Studien haben einen Placebo-Arm, andere liefern mindestens 5 µg/Tag (200 IE/Tag) Vitamin D. Eine Studie verglich die Wirksamkeit der Gabe von Vitamin D2 oder Ergocalciferol (pflanzliche Herkunft) und Vitamin D3 oder Cholecalciferol (tierische Herkunft), in einer Dosierung von 10 µg/Tag (400 IE/Tag) über einen Zeitraum von drei Monaten bei 51 einen Monat alten, gestillten Säuglingen. Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der 25(OH) D-Spiegel (Veränderung von 56 bzw. 44 nmol/l). Allerdings wiesen 25% der Säuglinge in der Vitamin D2-Gruppe und nur 4% der Säuglinge in der Vitamin D3-Gruppe nach drei Monaten einen Vitamin-D-Mangel auf (LOE IB).(31)

Randomisierte Studien mit einer echten Placebo-Kontrollgruppe haben Dosen von 5 µg/Tag (200 IU/Tag) in Korea und 10 µg/Tag (400 IU/Tag) in Italien ausgewertet. In der Studie mit 5 µg/Tag (200 IE/Tag) zeigten die supplementierten Säuglinge nach sechs und zwölf Monaten einen signifikant höheren durchschnittlichen 25(OH)D-Status. Die Knochenmineraldichte des Lendenwirbelkörpers unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen (LOE IIA).(32) In der Studie mit 10 µg/Tag (400 IU/Tag) wurde die Knochenstärke mittels Ultraschall gemessen und in der mit Vitamin D supplementierten Gruppe als signifikant höher befunden (LOE IIA).(33) Allerdings ist die Zweckmäßigkeit der Ultraschallmessung der Knochenstärke nicht belegt.

Randomisierte Studien ohne echte Placebogruppe haben Dosen von 5, 10, 15 und 20 µg/Tag (200, 400, 600 und 800 IU/Tag) verglichen;(34) sowie 10, 20, 30 und 40 µg/Tag (400, 800, 1.200 und 1.600 IU/Tag);(35) und 6,25 und 12,5 µg/Tag (125 und 250 IE/Tag).(36) Beim Vergleich von 6,25 und 12,5 µg/Tag (125 und 250 IE/Tag) in Griechenland wurde kein signifikanter Unterschied bei den Vitamin D-Messungen beobachtet (LOE IB).(36) Der Vergleich von Dosen von 5 bis 20 µg/Tag (200 bis 800 IE/Tag), jeweils am Winterende einen Monat postpartum beginnend und während neun Monaten fortgeführt (durchschnittliche Therapiedauer sieben Monate) in den Vereinigten Staaten, wurden mit den vier Dosierungen mittlere 25(OH) D-Werte im Serum zwischen 78 bis 107 nmol/l erreicht, ohne dass signifikante Unterschiede erkennbar waren. Interessant ist, dass die Säuglinge, die 20 µg/Tag (800 IE/Tag) erhielten, während des Studienzeitraums keinen Vitamin-D-Mangel hatten (LOE IB).(34) In der doppelblinden randomisierten Studie mit Dosen von 10 bis 40 µg/Tag (400 bis 1.600 IE/Tag) erreichten 97% der Säuglinge in allen Dosisgruppen im Alter von drei Monaten 25(OH)D-Werte >50 nmol/l (LOE IB). (35) Das Hauptziel der Studie, dass 97,5% der Säuglinge 25(OH)D-Werte >75 nmol/l erreichen, wurde nur von der Gruppe mit einer Dosierung von 40 µg/Tag (1.600 IU/Tag) erreicht. Diese Dosierung wurde jedoch vorzeitig eingestellt, da befürchtet wurde, dass die erreichten 25(OH)D-Werte zu hoch wären. Zusätzlich wurde kein Unterschied im Knochenmineralgehalt zwischen den Dosisgruppen während der Studie oder im Alter von drei Jahren festgestellt.(35,37)

Zusätzlich zur Untersuchung der direkten Vitamin D-Supplementierung von Säuglingen konzentrierten sich die jüngste Studien auf Methoden, den Säugling mit Vitamin D zu versorgen, indem die Mutter supplementiert und dadurch der Vitamin D-Gehalt ihrer Muttermilch erhöht wird. Diese Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ob es eine mütterliche Vitamin-D-Dosis gibt, die wirksam und sicher für Mutter und Kind ist? Um diese Frage zu beantworten, wurden zwei auf früheren Untersuchungen basierende Studien(28,38) entworfen und durchgeführt. Eine randomisierte, verblindete klinische Studie verglich die mütterliche Aufnahme von 10, 60 und 160 µg/Tag (400, 2.400 und 6.400 IE/Tag) bei 334 Mutter-Kind-Dyaden.(39) In der Gruppe mit einer mütterlichen Dosis von 10 µg/Tag (400 IE/Tag) erhielt das Kind ebenfalls 10 µg/Tag (400 IE/Tag). In den beiden anderen Gruppen erhielten die Kinder kein Vitamin D. Die Untersuchungen mit der

Gruppe, in der die Mütter 60 µg/Tag (2.400 IE/Tag) erhielten, wurden wegen Vitamin D-Mangels beim Säugling vorzeitig abgebrochen. Damit zeigte sich, dass eine Supplementierung der Mutter mit 60 µg/Tag (2.400 IE/Tag) nicht ausreichte, um den gestillten Säugling ausreichend mit Vitamin D zu versorgen. In den verbleibenden beiden Studiengruppen stillten nach vier Monaten 148 Mütter ausschließlich und nach sieben Monaten 95 Mütter ausschließlich. Bei beiden Terminen war bei den Müttern, die 160 µg/Tag (6.400 IE/Tag) erhielten, der durchschnittliche 25(OH) D-Status der Säuglinge ähnlich wie bei den Säuglingen, die 10 µg/Tag (400 IE/Tag) direkt erhielten (nach sieben Monaten in jeder Gruppe 109 nmol/l). Die Mütter aus der Gruppe mit 160 µg/Tag (6.400 IE/Tag) hatten signifikant höhere 25(OH)D Werte als Mütter in der Gruppe mit 10 µg/Tag (400 IE/Tag) (151,2 bzw. 79 nmol/l). Es wurde keine Vitamin D-Toxizität beobachtet.

Eine zweite Studie, die sich damit beschäftigte, wie durch mütterliche Supplementierung eine ausreichende Konzentration an Vitamin D in der Muttermilch erreicht werden kann, verglich den Vitamin D-Status von Mutter und Kind über einen Zeitraum von 28 Tagen. Dabei wurde entweder eine tägliche orale Dosis von 125 µg/Tag (5.000 IE/ Tag) oder eine einmalige orale Dosis von 3.750 µg (150.000 IE) verabreicht. In beiden Gruppen erreichten die 40 Säuglinge durchschnittliche 25(OH)D-Werte von 97,5 nmol/l. Die Mütter aus der Gruppe mit 3.750 µg (150.000 IU) wiesen eine mittlere Peak 25(OH) D Konzentration von 125 nmol/l am Tag 3 auf. Am Tag 28 wurden bei den Müttern, die die Dosis von 3.750 µg (150.000 IE) erhielten, und Mütter, die 125 µg/Tag (5.000 IE/ Tag) erhielten, ein 25(OH)D-Mittelwert von 103 bzw. 110 nmol/l gemessen. Der Vitamin-D-Status blieb für alle Mütter in der Studie im Normalbereich. Allerdings wurde bei vier Müttern in der Einmaldosis-Gruppe und drei Müttern in der Gruppe mit täglicher Verabreichung eine Kalziumausscheidung im Urin festgestellt, die über dem in der Studie definierten akzeptablen Bereich lag.(40)

Eine weitere Studie untersuchte die Auswirkung einer in der Schwangerschaft eingeleiteten mütterlichen Supplementierung (13.-24. Schwangerschaftswoche) bei 100 Frauen, die acht Wochen ausschließlich gestillt haben.(41) Bei mütterlichen Dosen von 10, 25 und 50 µg/Tag (400, 1.000, 2.000 IE/Tag) wurde mit acht Wochen bei 59%, 48% bzw. 13% der Fälle ein Vitamin D-Mangel (<50 nmol/l) beim Kind festgestellt. Diese Studie zeigt einen verbesserten Vitamin D-Status durch eine Supplementierung der Mutter, aber, wie schon zuvor bei einer Dosis von 60 µg/Tag (2.400 IE/Tag) beobachtet,(39) scheinen 50 µg/Tag (2.000 IE/Tag) als Dosierung nicht auszureichend, um Vitamin D-Mangel bei allen Säuglingen zu vermeiden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass randomisierte Studien nicht gezeigt haben, dass es eine Korrelation zwischen einer bestimmten Dosis an Vitamin D für das gestillte Kind und einer optimalen Knochenmineralisierung gibt. Daher basieren die Empfehlungen zur Vitamin D-Supplementierung auf der Dosierung, die benötigt wird, um beim Säugling einen 25(OH)D-Wert >50 nmol/l zu erreichen, dem Wert, der mit einem reduzierten Risiko für Rachitis assoziiert ist. Bei den Studien, die untersuchten, mit welcher Vitamin D-Dosierung bei Säuglingen, 25(OH)D-Wert >50 nmol erreicht wird, ergab eine Studie in den Vereinigten Staaten im Winter eine Dosis von 20 µg/Tag (800 IE/ Tag), um dieses Ziel zu erreichen. In einer zweiten Studie in Kanada konnte ein Vitamin-D-Mangel nur mit einer Dosis von 40 µg/Tag (1.600 IE/Tag) erreicht werden, allerdings war diese Dosis auch mit einem von den Autoren definierten, ungewöhnlich hohen Vitaminstatus verbunden.

Damit eine Supplementierung der Mutter mit Vitamin D eine Vitamin D-Konzentration in ihrer Milch erzielte, die einen ausreichenden Vitamin D-Status beim Kind gewährleistet, hielt eine mütterliche Dosis von 160 µg/Tag (6,400 IU/Tag) einen adäquaten Status beim Kind für sieben Monate aufrecht,

eine mütterliche Dosis von 125 µg/Tag (5.000 IE/Tag) sowie eine Einzeldosis von 3.750 µg (150.000 IE) für 28 Tage. Mütterliche Dosen von bis zu 60 µg/Tag (2.400 IE/Tag) waren nicht ausreichend, um das Kind angemessen zu versorgen. Diese Studie zeigt, dass es möglich ist, mit angemessener Supplementierung der Mutter eine Aufsättigung der Muttermilch mit Vitamin D zu erreichen.

Empfehlungen

Der gestillte Säugling sollte ein Jahr lang ein Vitamin D-Präparat erhalten, mit dessen Verabreichung kurz nach der Geburt in Dosen von 10-20 µg/Tag (400-800 IE/Tag) (LOE IB) begonnen wird. Wegen der besseren Aufnahme sollte das Präparat Cholecalciferol, Vitamin D3, enthalten, es sei denn, es wird eine pflanzliche Quelle wie Ergocaliferol Vitamin D2 gewünscht (LOE IIA).

Randomisierte Studien zeigen, dass eine stillende Mutter unbedenklich mit Vitamin D supplementiert werden kann, um einen gesunden Vitamin-D-Status bei ihrem gestillten Kind zu erzielen, wenn es Einwände oder Kontraindikationen gegen eine direkte Supplementierung des Säuglings gibt. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass 160 µg/Tag (6.400 IU/Tag) für sieben Monate und 125 µg/Tag (5.000 IU/Tag) für 28 Tage oder 3.750 µg (150.000 IU) in einer Einzeldosis (für mindestens 28 Tage ausreichend) angemessen sind, um einen 25(OH)D-Status im Normalbereich sowohl bei der Mutter als auch beim Säugling zu erreichen (LOE IB). Allerdings gibt es keine Untersuchungen an Säuglingen über diese Zeiträume hinaus. Es fehlen Daten darüber, welche Option, Supplementierung des Säuglings versus Supplementierung der Mutter, zu einer besseren Compliance bei der Mutter führen kann.

Empfehlungen für zukünftige Untersuchungen

Die zur Vermeidung von Vitamin D-Mangel erforderlichen Mengen an Vitamin D-Supplementen variiert weltweit in den Populationen wahrscheinlich aufgrund unterschiedlichem Vitamin D-Status und Sonnenexposition. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Rolle der Hautpigmentierung, der Jahreszeiten, des Breitengrades und der Sonnenexposition zu beurteilen, um einen für alle Populationen gesunden Vitamin D-Status zu gewährleisten. Aktuell gibt es keine Festsetzung einer möglichen Toxizität für den 25(OH)-Status. Die Bestimmung einer Obergrenze des gesunden Vitamin D-Status ist von vitaler Bedeutung für zukünftige Forschungen. Darüber hinaus muss die ausreichende Versorgung des Säuglings mit Vitamin D festgestellt werden und der mit optimalen Outcomes verbundene 25(OH) D-Status identifiziert werden. Außerdem sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um festzustellen, inwieweit die mütterliche Vitamin-D-Supplementierung einen Vitamin-D-Spiegel in der Muttermilch aufbaut, der den Bedarf der Säuglinge deckt.

Frühgeborene

Es ist bekannt, dass Frühgeborene im Vergleich zu reif geborenen Kindern Zink- und Eisenmangel haben. Ihr Vitamin-D-Status bei Geburt ist ähnlich wie bei reif geborenen Kindern, aber wie diese benötigen auch sie eine Vitamin-D-Supplementierung. Frauenmilchsupplemente (Human Milk Fortifier) liefern Zink, Vitamin D und manchmal Eisen. Randomisierte, kontrollierte Studien, die sich speziell mit frauenmilchernährten Frühgeborenen beschäftigen, sind meist Studien mit Fortifiern, die aus mehreren Komponenten bestehen, einschließlich Zink und Vitamin D, und belegen eine verbesserte kindliche Gewichtszunahme, besseres Längenwachstum und Zunahme des Kopfumfangs sowie bessere Ergebnisse in der neurologischen Entwicklung.(42) Es sind weitergehende

Untersuchungen notwendig, doch derzeit sollten die Empfehlungen von AAP und Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Eisen (2 – 4 mg/kg/Tag) und Vitamin D-Supplementierung (mindestens 400 – 800 IU/Tag) sowie die Supplementierung mit einem zinkhaltigen Fortifier befolgt werden. (18, 43-45) Routinemäßige Gaben von Eisen- und Vitamin-D-Supplementen für späte Frühgeborene werden ebenfalls empfohlen.(46)

Zusammenfassung

Aktuelle Erkenntnisse deuten darauf hin, dass das ausschließlich gestillte Kind in den ersten sechs Monaten ausreichend mit Eisen, Zink und Vitamin D versorgt wird, wenn die Mutter ausreichend mit diesen Nährstoffen versorgt ist. Derzeitige Untersuchungen zeigen, dass die Muttermilch zumindest in den ersten vier bis sechs Monaten ausreichend Zink und Eisen liefert. Der Bedarf an zusätzlichem Eisen kann sich mit der Einführung von eisenhaltigen Lebensmitteln mit sechs Monaten überschneiden. Allerdings zeigen kürzlich veröffentlichte Studien, dass die Einführung der Gabe von Eisentropfen mit vier Monaten mit besseren Blutwerten verbunden ist. Es besteht jedoch keine Eindeutigkeit dafür, dass ab vier Monaten und bis zum Beginn der Einführung eisenhaltiger Beikost generell eine Eisensupplementierung erwogen werden sollte. In Bezug auf Zink liefert die Muttermilch eine ausreichende Versorgung. Vitamin D kann ebenfalls durch die Muttermilch in ausreichendem Maß zugeführt werden. Mütterlicher Vitamin-D-Mangel ist jedoch so weit verbreitet, dass eine routinemäßige Nahrungsergänzung für das gestillte Kind empfohlen wird. Die in diesem Protokoll beschriebenen randomisierten kontrollierten Studien zeigen, dass dieses Risiko durch eine Vitamin-D-Supplementierung der Mutter in einer Dosis, die sowohl für sie sicher als auch für das Kind wirksam ist, gemildert wird.

Protokolle der ABM verlieren fünf Jahre nach ihrer Veröffentlichung ihre Gültigkeit. Innerhalb von fünf Jahren oder, bei signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Evidenz, früher, erfolgen evidenzbasierte Überarbeitungen.

Protokollkomitee der Academy of Breastfeeding Medicine:

Sarah Reece-Stremtan, MD, Chairperson
Larry Noble, MD, FABM, Translations Chairperson
Melissa Bartick, MD, FABM Wendy Brodribb, MD, FABM Maya Bunik, MD, MSPH, FABM Sarah Calhoun, MD
Sarah Dodd, MD
Megan Elliott-Rudder, MD Cadey Harrel, MD
Susan Lappin, MD Ilse Larson, MD
Ruth A. Lawrence, MD, FABM Kathleen A. Marinelli, MD, FABM Nicole Marshall, MD
Katrina Mitchell, MD
Casey Rosen-Carole, MD, MPH, MEd Susan Rothenberg, MD
Tomoko Seo, MD, FABM Adora Wonodi, MD Michal Young, MD, FABM

Korrespondenzadresse: abm@bfmed.org

Übersetzung: Denise Both, IBCLC, Füssen

Überprüfung der Übersetzung: Dr. Kathrin Gorlitt, Dirlewang

Originaltext und Quellenangaben unter:

<https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/bfm.2018.29095.snt>