



S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

## Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin

S3-Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) in Cooperation with the GESKES, the AKE, the DGKJ and the GNPI  
Parenterale Nutrition in Paediatrics

### Autoren Institute

F. Jochum<sup>1</sup>, K. Krohn<sup>2</sup>, M. Kohl<sup>3</sup>, A. Loui<sup>4</sup>, A. Nomayo<sup>1</sup>, B. Koletzko<sup>5</sup> und das DGEM Steering Committee\*

<sup>1</sup> Evangelisches Waldkrankenhaus Spandau, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup> iSPZ im Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU München – Kindergastroenterologie

<sup>3</sup> Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Kiel/Lübeck, Deutschland

<sup>4</sup> Charité, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Neonatologie, Berlin, Deutschland

<sup>5</sup> Dr. von Haunersches Kinderspital Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Abteilung für Stoffwechsel und Ernährung, München, Deutschland

### Schlüsselwörter

- Frühgeborenes
- Säugling mit niedrigem Geburtsgewicht
- Neugeborenes
- Monitoring
- Kindheit

### Keywords

- premature infant
- low birth weight infant
- newborn infant
- monitoring
- childhood

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1370222>  
Aktuel Ernährungsmed 2014; 39: e99–e147  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0341-0501

### Korrespondenzadresse

**Priv.-Doz. Dr. Frank Jochum**  
Ev. Waldkrankenhaus Spandau,  
Klinik für Kinder- und  
Jugendmedizin  
Stadtrandsstraße 555  
13589 Berlin  
Tel.: 030/3702-1022  
f.jochum@waldkrankenhaus.  
com

### Zusammenfassung

▼  
Eine besondere Herausforderung bei der Durchführung parenteraler Ernährung (PE) bei pädiatrischen Patienten ergibt sich aus der großen Spannweite der Physiologie und Physiognomie von Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen, die von extrem unreifen Frühgeborenen bis hin zu Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg reicht, und dem jeweils unterschiedlichen Substratbedarf. Dabei sind alters- und reifeabhängige Veränderungen des Stoffwechsels sowie des Flüssigkeits- und Nährstoffbedarfs zu berücksichtigen sowie auch die klinische Situation, in der eine PE eingesetzt wird. Das Vorgehen unterscheidet sich deshalb ganz erheblich von der PE-Praxis bei erwachsenen Patienten, z. B. ist der Flüssigkeits-, Nährstoff- und Energiebedarf von Früh- und Neugeborenen pro kg Körpergewicht weitaus höher als bei älteren pädiatrischen und erwachsenen Patienten. In der Regel benötigen alle Frühgeborenen < 35 SSW und alle kranken Reifgeborenen (angepasst an Erkrankung und Klinik) während der Phase des allmählichen Aufbaus der oralen und enteralen Nahrungszufuhr eine vollständige oder partielle PE. Die Zufuhrmengen der PE bei Neonaten müssen berechnet (nicht geschätzt) werden. Der Anteil der PE sollte zur Minimierung von Nebenwirkungen sobald wie möglich durch Einführung einer enteralen Ernährung vermindert (teilparenterale Ernährung) und schließlich komplett durch enterale Ernährung abgelöst werden. Eine unangemessene Substratzufuhr im frühen Säuglingsalter kann langfristig nachteilige Auswirkungen im Sinne einer metabolischen Programmierung des Krankheitsrisikos im späteren Lebensalter haben. Wenn bei älteren Kindern und Jugendlichen die enterale Energie- und Nährstoffzufuhr nicht bedarfsgerecht möglich ist, sollte abhängig von Ernährungszustand und klinischen Umständen spätestens innerhalb von 7 Tagen eine partielle oder totale PE erwogen werden.

### Abstract

▼  
Implementing parenteral nutrition (PN) in paediatric patients poses special challenges, which arise from the wide range of patients' conditions, ranging from extremely premature infants up to teenagers weighing up to and over 100 kg, and their varying substrate requirements. In addition age and maturity-related changes of the metabolism and fluid and nutrient requirements must be taken into consideration, along with the clinical situation during which PN is applied. The indication, the procedure as well as the intake of fluid and substrates are very different to that known in PN practice in adult patients, e.g. the fluid, nutrient and energy intake of premature infants and newborns per kg body weight is higher than that of older paediatric and adult patients. All premature infants < 35 weeks of pregnancy and most ill term infants require full or partial PN. In neonates the actual amount of PN administered must be calculated (not estimated). Enteral nutrition should be gradually introduced and should replace PN as quickly as possible in order to minimise any side-effects from exposure to PN. Inadequate substrate intake in early infancy can cause long-term detrimental effects in terms of metabolic programming of the risk of illness in later life. In school-aged children and adolescents who achieve an oral or enteral intake that however does not approach their energy and nutrient demands, partial or total PN should be considered no later than after 7 days, taking into account nutritional status and clinical conditions.

\* DGEM Steering Committee: Bischoff SC, Lochs H, Weimann A sowie das DGEM-Präsidium

## 1 Einleitung

Für die Neonatalzeit (1.–28. Lebenstag) und das Säuglingsalter (1.–12. Lebensmonat) können evidenzbasierte Empfehlungen aufgrund einer Vielzahl von publizierten Studien durch systematische Reviews für viele Bereiche erstellt werden. Dagegen ist bei älteren Kindern und Jugendlichen die Datenlage dürftiger. Insbesondere bei Kindern jenseits der Neonatalzeit liegen nur wenige Daten aus randomisiert kontrollierten klinischen Studien vor [1]. Eine besondere Herausforderung bei der Durchführung parenteraler Ernährung (PE) bei pädiatrischen Patienten ergibt sich aus der großen Spannweite zwischen den Patienten, die von extrem unreifen Frühgeborenen bis hin zu Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg reicht, und ihrem unterschiedlichen Substratbedarf [2, 3]. Dabei sind alters- und reifeabhängige Veränderungen des Stoffwechsels und des Flüssigkeits- und Nährstoffbedarfs ebenso zu berücksichtigen wie die klinische Situation, in der eine PE eingesetzt wird [3]. Indikationen, Vorgehen und die Zufuhrmengen für Flüssigkeit und Substrate unterscheiden sich deshalb ganz erheblich von der PE-Praxis bei erwachsenen Patienten. Zum Verständnis der Ernährungsstrategien für Kinder und Jugendliche erscheint es darum sinnvoll, einige physiologische Besonderheiten pädiatrischer Patienten darzustellen.

## 2 Methoden

Die vorliegende Leitlinie stellt die Aktualisierung der DGEM-Leitlinie zur parenteralen Ernährung in der Pädiatrie von 2007 [4] dar. Die Aktualisierung der Leitlinie wurde von einer Expertengruppe aus Pädiatern erarbeitet. Es handelt sich hierbei um eine S3-Leitlinie der DGEM (AWMF-Registernummer 073/023). Die Methodik ist im Leitlinienreport ausführlich beschrieben, wo sich auch die Suchstrategien und Evidenztabelle finden. Der Leitlinienreport ist über die Internetseite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) abrufbar ([www.awmf.org](http://www.awmf.org), AWMF-Registernummer der Fachgesellschaft 073). Ein Auszug zum methodischen Vorgehen bei der Leitlinienerstellung wurde bereits in der *Aktuellen Ernährungsmedizin* veröffentlicht [5].

## 3 Physiologische Grundlagen

### Konsensbasierte Expertenstatements

- ▶ Der Flüssigkeits-, Nährstoff- und Energiebedarf von Früh- und Termingeborenen ist pro kg Körpergewicht höher als bei älteren pädiatrischen und bei erwachsenen Patienten [*starker Konsens*].
- ▶ Der Substratbedarf pädiatrischer Patienten kann nicht proportional auf Basis des Körpergewichts aus dem Bedarf Erwachsener abgeleitet werden, sondern bestimmt sich aus den altersspezifischen physiologischen Bedingungen [*starker Konsens*].
- ▶ Der Flüssigkeits-, Nährstoff- und Energiebedarf in der postnatalen Anpassungs- und Stabilisationsphase unterliegt besonderen Bedingungen und erfordert ein spezifisches Vorgehen für die Postnatalperiode [*starker Konsens*].
- ▶ Neugeborene und Säuglinge verfügen im Vergleich zu älteren pädiatrischen Patienten oder Erwachsenen nur über sehr ge-

ringe Körperspeicher an Nährstoffen und über in vieler Hinsicht unreife Regulationsmechanismen, sodass eine sehr sorgfältig an den Bedarf angepasste Zufuhr notwendig ist, um Imbalancen zu vermeiden [*starker Konsens*].

- ▶ Eine unangemessene Substratzufuhr im frühen Säuglingsalter kann langfristig nachteilige Auswirkungen im Sinne einer metabolischen Programmierung des Krankheitsrisikos im späteren Lebensalter haben [*Konsens*].

**Kommentar:** Der *Wassergehalt des Körpers* ist altersabhängig und nimmt von ca. 90% bei einem Frühgeborenen nach 24 Schwangerschaftswochen bis auf unter 70% bei einem 12 Monate alten Säugling ab [6, 7].

Der *Flüssigkeitsumsatz* pro kg Körpergewicht ist bei Neugeborenen höher als bei älteren Patienten [8]. Hierzu tragen die *Unreife der Niere* (verminderte Konzentrationsfähigkeit, dadurch größeres Urinvolumen) [9], der *höhere Energieumsatz*, die größere Körperoberfläche im Vergleich zum Körpervolumen und die Unreife der Epidermis mit daraus resultierender *hoher Perspiratio insensibilis* bei [10]. Verglichen mit Erwachsenen gibt es aufgrund der Unreife der Niere weniger effiziente Regulationsmechanismen in Bezug auf den Wasser- und Elektrolythaushalt. Dies liegt an einer geringeren Fähigkeit, den Urin zu konzentrieren [11], an einer niedrigeren renalen glomerulären Filtrationsrate und einer niedrigeren tubulären Reabsorption und Elimination von H<sup>+</sup>-Ionen [12, 13]. Der Energie- und Nährstoffbedarf von Neugeborenen ist bezogen auf das Körpergewicht höher als bei älteren Patienten. Das resultiert aus der vermehrten (Stoffwechsel-)Aktivität und dem Körperwachstum [3, 14–17].

Abgesehen von der direkten Auswirkung der Ernährung z. B. auf Wachstumsraten, gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass die Ernährung im frühen Kindesalter eine deutliche Langzeitwirkung auf die Gesundheit, Leistungsfähigkeit und das Krankheitsrisiko im Alter hat [18–22].

Entsprechend sollte die Zufuhr von Nährstoffen bei Neugeborenen, Säuglingen, Jugendlichen und Kleinkindern besonders sorgfältig und in weitaus engerem Maße als bei Erwachsenen dem metabolischen Bedarf angepasst werden. Es ist keinesfalls angemessen, Zufuhrempfehlungen für Erwachsene allein auf der Grundlage des Körpergewichts für Säuglinge oder Kleinkinder umzurechnen, ohne die grundsätzlich unterschiedlichen physiologischen Bedingungen zu berücksichtigen [23].

Neben den altersabhängigen Veränderungen des Nährstoffbedarfs stellen die *Anpassungsvorgänge nach der Geburt* (in besonderem Ausmaß bei Frühgeborenen) für die bedarfsgerechte Versorgung mit Flüssigkeit und anderen Nahrungssubstraten eine besondere Herausforderung dar. In Anpassung an die Stoffwechsellumstellung, die Neuorganisation der Flüssigkeitskompartimente bei gleichzeitiger Reifung der Nierenfunktion und rückläufiger Perspiratio, sollte die Flüssigkeits- und Energiezufuhr während der 1. Lebenswoche von Tag zu Tag gesteigert werden. Deshalb sind in den ersten Lebenstagen tägliche Anpassungen der parenteralen Zufuhr notwendig [24]. Dieser Anpassungs- und Stabilisierungsphase (5–7 Tage nach Geburt) folgt die Phase des stabilen Wachstums. Jenseits der Neonatalperiode ändert sich der Hydratationsgrad der fettfreien Körpermasse nur wenig, und der prozentuale Wassergehalt des Körpers wird im Wesentlichen durch den Fettanteil der Körpermasse bestimmt.

## 4 Indikationen für parenterale Ernährung (PE)

### 4.1 Wann ist PE bei Neugeborenen sinnvoll?

#### Empfehlung 1\*:

In der Regel sollten alle Frühgeborenen <35 SSW und alle kranken Reifgeborenen während der Phase des allmählichen Aufbaus der enteralen Nahrungszufuhr eine vollständige oder partielle PE erhalten.

[KKP; starker Konsens]

\*Hinweis: Vorgehen angepasst an die jeweilige Erkrankung und Klinik.

#### Empfehlung 2:

Um Nebenwirkungen der PE zu minimieren, sollte der prozentuale Anteil parenteraler Ernährung an der Gesamt-Energiezufuhr durch die stufenweise Einführung enteraler und oraler Ernährung so schnell wie möglich reduziert werden (partielle PE) bis die PE komplett durch enterale oder orale Ernährung ersetzt werden kann.

[B; starker Konsens]

**Kommentar:** Frühgeborene (<35 vollendete Gestationswochen) und schwerwiegend erkrankte Reifgeborene können nach der Geburt aus verschiedensten Gründen meist keine bedarfsdeckende enterale Nahrungszufuhr erhalten (Unreife des Gastrointestinaltrakts mit der Gefahr der Ausbildung einer nekrotisierenden Enterokolitis, muskuläre und neurologische Unreife, erkrankungsbedingte Einschränkungen). Deshalb ist für diese Patienten nach der Geburt in der Regel eine PE notwendig.

Die Entscheidung zwischen den einzelnen Formen der Nahrungszufuhr (oral, enteral, partielle PE oder totale PE) sollte jeweils nach medizinischer Indikation unter dem Leitgedanken „so wenig invasiv wie möglich“ entschieden werden. Dieses Vorgehen fördert geringe Komplikationsraten [25–28]. Deshalb sollte auch ein möglichst großer Anteil der Ernährung oral oder enteral zugeführt werden, wann immer dies möglich ist. Falls keine bedarfsdeckende enterale Ernährung möglich ist, sollte die enterale Zufuhr durch (partielle) PE ergänzt werden, um eine angemessene Nährstoffzufuhr zu gewährleisten [29].

Frühgeborene werden im Vergleich zum reifen Neugeborenen mit geringen Nahrungsreserven geboren (geringes subkutanes Fettgewebe, geringe Glykogenreserven in der Leber). Deshalb haben sie ein erhöhtes Risiko eine Hypoglykämie und einen Mangel an essenziellen Substraten zu entwickeln. Generell sollten Neugeborene, die vor 35 Schwangerschaftswochen geboren werden, vom 1. Lebenstag an eine parenterale Substratzufuhr erhalten (mindestens Glukose und Aminosäuren), gleichzeitig sollte eine orale oder enterale Ernährung so früh wie möglich eingeführt werden. Dabei ist die „optimale Versorgung“ mit den verschiedenen Nahrungskomponenten bei Früh- und kranken Reifgeborenen weiter in Diskussion. Grundsätzlich ist es sinnvoll, wegen der unterschiedlichen Anforderungen an die Ernährung, die Empfehlungen für die Anpassungs- und Stabilisierungsphase von den Empfehlungen für die Phase des stabilen Wachstums zu unterscheiden (siehe unten).

Publizierte Empfehlungen (z. B. [17, 18, 30–33]) berücksichtigen oft nicht die besonderen Bedingungen der Anpassungs- und Stabilisierungsphase nach der Geburt (5–7 Tage nach der Geburt), die der Phase des stabilen Wachstums vorausgeht. Das führt dazu, dass der hier aufgetretene Wachstumsrückstand (gegenüber

intrauterinen Perzentilen) oft nicht bis zum errechneten Geburtstermin aufgeholt wird [34]. Die Bestrebung, dass der überwiegende Anteil der eutrophen Frühgeborenen ihre Geburtsperzentile spätestens um den errechneten Geburtstermin wieder erreicht haben sollte, steht in Diskussion. Dieses Ziel zu erreichen scheint jedoch notwendig, da eine Wachstumsverzögerung ein ernst zu nehmender Risikofaktor für eine schlechtere neurologische Langzeitentwicklung ist [34–36]. Die potenziellen Langzeitrisiken einer Wachstumsverzögerung und die Nebenwirkungen einer erhöhten Substratzufuhr in der Neugeborenenphase müssen gegeneinander abgewogen werden. In der Regel wird als Idealziel bei Frühgeborenen ein Wachstum parallel zu den intrauterinen Wachstumsperzentilen angesehen [37]. Hierzu ist es notwendig, das Nährstoffangebot individuell an die jeweiligen Bedürfnisse des Frühgeborenen – auch in der Phase des kontinuierlichen Wachstums – anzupassen (vgl. unten). Dabei ist das Ziel nicht nur eine positive Stickstoffbilanz wie in der Anpassungs- und Stabilisierungsphase zu erreichen, sondern möglichst ein Aufholwachstum bis auf die Geburtsperzentile zu fördern.

### 4.2 Wann ist PE bei älteren Kindern und Jugendlichen sinnvoll?

#### Empfehlung 3:

Kann der Energie- und Nährstoffbedarf eines Patienten im Vorschul- oder Schulalter durch eine enterale Nährstoffzufuhr nicht gedeckt werden, sollte abhängig von Ernährungszustand und klinischen Umständen spätestens innerhalb von 7 Tagen eine partielle oder totale PE erfolgen.

[KKP; starker Konsens]

**Kommentar:** Bei Patienten jenseits des Säuglingsalters ist der Beginn einer (teil)parenteralen Ernährung abhängig von den individuellen Umständen, dem Alter und der Erkrankung des Kindes oder des Jugendlichen festzulegen. Im Gegenteil zu Säuglingen, kann bei Kindern und Jugendlichen mit Normalgewicht, abhängig von ihrem klinischen Zustand, für gewöhnlich eine Dauer von bis zu 7 Tagen mit unzureichender Ernährung (bei regelmäßiger Zufuhr von Nahrung, aber ohne die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr völlig zu erreichen) in vielen klinischen Situationen toleriert werden.

## 5 Energie- und Nährstoffbedarf



### Energiebedarf

Der Energiebedarf ist altersabhängig (s. [Tab. 1](#)) und wird von der jeweiligen Erkrankung und Therapie beeinflusst [3]. Bei der Berechnung des Energiebedarfs eines Patienten sollten angemessene Zuschläge und Abzüge berücksichtigt werden, z. B. im Fall von Fieber oder künstlicher Beatmung. Bei der Abschätzung ist zu berücksichtigen, dass alle Angaben auf Daten beruhen, die an gesunden Patienten gewonnen wurden. Die individuellen Umstände (z. B. verminderte körperliche Aktivität bei Bettruhe, Infektionen, Fieber, entzündliche Prozesse, Energieverluste durch Stomata etc.) führen zu Abweichungen des tatsächlichen vom errechneten (geschätzten) Energiebedarf.

Falls durch den geschätzten Energiebedarf der gewünschte Effekt (z. B. Wachstum parallel zu den Perzentilen) nicht erzielt werden kann, kann es hilfreich sein, den Energiebedarf mithilfe etablierter Gleichungen für Kinder zu berechnen [38–40]. Diese Gleichungen

**Tab. 1** Richtwerte für die gesamte parenterale Energiezufuhr (inkl. Aminosäuren) bei stabilen Patienten [1].

| Alter [Jahre] | kcal/kg Körpergewicht und Tag |
|---------------|-------------------------------|
| Frühgeborene  | 110 – 120                     |
| 0 – < 1       | 90 – 100                      |
| 1 – < 7       | 75 – 90                       |
| 7 – < 12      | 60 – 75                       |
| 12 – 18       | 30 – 60                       |

**Tab. 2** Referenzwerte für die enterale Proteinzufuhr gemäß den DACH-Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr [298].

| Alter           | g/kg KG/Tag<br>m/w | g/Tag<br>m/w |
|-----------------|--------------------|--------------|
| 0 – < 1 Monat   | 2,7                | 12           |
| 1 – < 2 Monate  | 2,0                | 10           |
| 2 – < 4 Monate  | 1,5                | 10           |
| 4 – < 6 Monate  | 1,3                | 10           |
| 6 – < 12 Monate | 1,1                | 10           |
| 1 – < 4 Jahre   | 1,0                | 14/13        |
| 4 – < 7 Jahre   | 0,9                | 18/17        |
| 7 – < 10 Jahre  | 0,9                | 24/24        |
| 10 – < 13 Jahre | 0,9                | 34/35        |
| 13 – < 15 Jahre | 0,9                | 46/45        |
| 15 – < 19 Jahre | 0,9/0,8            | 60/46        |

chungen wurden für gesunde Kinder ermittelt und müssen oft an die Bedürfnisse der individuellen Patienten angepasst werden. Die Messung des Energieverbrauchs ist z.B. anhand indirekter Kalorimetrie oder deuterierten Wassers möglich. Der Energieverbrauch wird jedoch im Rahmen der pädiatrischen klinischen Routineversorgung selten gemessen, da die dafür benötigten Mittel nur eingeschränkt verfügbar sind. Die "Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition" der ESPGHAN und ESPEN geben einen Überblick über den Energiebedarf von Kindern verschiedener Altersklassen und in unterschiedlichen klinischen Zuständen [1].

## 5.1 Kohlenhydrate

### 5.1.1 Wie hoch ist die empfohlene Kohlenhydratzufuhr?

#### Konsensbasierte Expertenstatements:

- ▶ Die endogene Glukoseproduktion variiert von ca. 2 mg/kg/min (3 g/kg/Tag) beim Erwachsenen bis ca. 8 mg/kg/min (11,5 g/kg/Tag) Glukose bei Frühgeborenen [Konsens].
- ▶ Die maximale Glukoseoxidationsrate liegt bei Frühgeborenen bei ca. 7 mg/kg/min (10 g/kg/Tag), bei Reifgeborenen und Säuglingen bei ca. 12 mg/kg/min (18 g/kg/Tag) [Konsens].

#### Empfehlung 4:

Bei Reifgeborenen und Kindern bis 2 Jahren sollte die Glukosezufuhr ca. 12 mg/kg/min (18 g/kg/Tag) üblicherweise nicht überschreiten, weil eine so hohe Glukosezufuhr das Risiko der Nettolipogenese mit Fettdeposition und Steatose der Leber erhöht. [KKP; starker Konsens]

**Kommentar:** Glukose ist der für die PE verwendete Zucker und trägt gewöhnlich den größten Anteil zur Osmolarität der PE-Lösung bei. Die Osmolarität einer Glukoselösung steigt mit zunehmender Konzentration signifikant von 255 mosm/l bei einer 5%

igen Glukoselösung auf 1020 mosm/l bei einer 20%igen Glukoselösung. Über eine periphere Venenverweilkanüle werden erfahrungsgemäß Glukosekonzentrationen bis 12,5% (15%) gut vertragen, sofern nicht relevante Mengen anderer osmolaritätssteigernder Substanzen zugesetzt werden.

Glukose kann unmittelbar vom ZNS verstoffwechselt werden. Die endogene Glukoseproduktion variiert von ca. 2 mg/kg/min (3 g/kg/Tag) beim Erwachsenen bis zu ca. 8 mg/kg/min (11,5 g/kg/Tag) Glukose bei Frühgeborenen [41 – 44]. Bei der PE sollte die maximale Glukosezufuhr die Glukoseoxidationsrate nicht überschreiten. Bei Frühgeborenen lag die maximale Glukoseoxidationsrate bei ca. 7 mg/kg/min (10 g/kg/Tag) [45, 46]; bei reifgeborenen Neugeborenen und Säuglingen unter langfristiger PE lag sie bei ca. 12 mg/kg/min (18 g/kg/Tag) [47 – 49]. Bei kritisch kranken Kindern mit Verbrennungen wurde eine maximale Glukoseoxidation von 5 mg/kg/min beschrieben [49]. Andere kritische Erkrankungen, wie z.B. eine Sepsis, können eine Hyperglykämie begünstigen. Die Glukosetoleranz kann durch die Verabreichung von Medikamenten, wie z.B. Katecholaminen und Glukokortikoiden, beeinträchtigt werden.

Bei der Anpassung der intravenösen Glukosezufuhr sollte das Alter der Patienten sowie der klinische Zustand (z.B. Mangelernährung, akute Erkrankungen, Arzneimittelgabe, Hypoglykämie, Hyperglykämie) berücksichtigt werden, der möglicherweise einen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel hat und daher eine Anpassung erforderlich machen kann.

Chacko et al. haben gezeigt, dass bei Frühgeborenen Glukoneogenese auch dann noch stattfindet, wenn die Rate der Glukosezufuhr über die totale parenterale Ernährung die übliche physiologische Rate der Glukoseproduktion von Säuglingen übersteigt [50]. Eine exzessive Glukosezufuhr führt zur Nettolipogenese und in der Folge zu einer Fettdeposition [51, 52]. Eine exzessive Aufnahme kann zu einer Steatose der Leber führen und die Leberfunktion beeinträchtigen [53, 54].

### 5.1.2 Was beeinflusst das Risiko für eine Hyperglykämie bei neonatalen Patienten?

#### Konsensbasierte Expertenstatements:

- ▶ Die Inzidenz von Hyperglykämien steigt mit zunehmender Unreife (abnehmendem Gestationsalter) [Konsens].
- ▶ Eine frühe Insulintherapie ist Erfolg versprechend in der Behandlung von Hyperglykämien, jedoch mit Risiken assoziiert [starker Konsens].

#### Empfehlung 5:

Bei Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (<1,5 kg) sollte die parenterale Glukosezufuhr vom 1. Lebenstag an mit einer parenteralen Zufuhr von Aminosäuren von 2 – 3,5 g/kg/Tag einhergehen, um die Risiken einer negativen Stickstoffbilanz und einer Hyperglykämie zu reduzieren. [B; starker Konsens]

**Kommentar:** In der Anpassungs- und Stabilisierungsphase (vgl. Kap. 3 Physiologische Grundlagen) treten bei Frühgeborenen häufig Schwankungen des Blutzuckerspiegels auf, die unter anderem durch geringe Substratreserven (Hypoglykämie) oder durch eine Insulinresistenz (Hyperglykämie) beeinflusst sein können [55 – 57]. Dies ist von großer Relevanz, da starke Schwan-

kungen des Blutglukosespiegels und der Osmolarität das Risiko einer Hirnblutung bei Frühgeborenen erhöhen können.

Zur Definition von Hypo- oder Hyperglykämie weit verbreitet sind als untere Grenze ein Blutzuckerspiegel von 50 mg/dl (2,75 mmol/l) (nach der AWMF Leitlinie 024-006 von 40 mg/dl ab der dritten Lebensstunde) und ein oberer Blutzuckerspiegel von 150 mg/dl (8,3 mmol/l), ohne dass diese Richtwerte durch Studien zu den kurz- und langfristigen Auswirkungen abgesichert sind.

Die Inzidenz von Hyperglykämien steigt mit abnehmendem Gestationsalter [58, 59]. Eine frühe Intervention mit intravenöser Insulintherapie bei Hyperglykämien wird diskutiert, um die angestrebte Energiezufuhr und eine positive Stickstoffbilanz schneller zu erreichen [60]. Dieser Vorteil ist den möglichen Komplikationen dieser Therapie gegenüberzustellen. Eine Studie zur frühen Insulintherapie bei Frühgeborenen wurde aufgrund einer erhöhten Inzidenz von Hypoglykämie und Befürchtungen hinsichtlich einer erhöhten Sterblichkeitsrate in der Studiengruppe vorzeitig abgebrochen [61]. Die Ergebnisse einer anderen Studie wiesen ebenfalls eine Tendenz zu einer erhöhten Sterblichkeit in der Studiengruppe auf [62]. Ein Cochrane-Review [63] analysierte 2 randomisierte Studien zur Behandlung Frühgeborener mit Insulin versus einer Standardversorgung [64] oder einer verringerten Glukoseinfusion [65]. Die Evidenz war unzureichend, um die Auswirkungen einer Behandlung auf Todesfälle oder schwerwiegende Erkrankungen zu ermitteln.

Ein weiterer Vorschlag mit dem Ziel der Hyperglykämieprophylaxe in der Anpassungs- und Stabilisierungsphase beschreibt, bereits ab dem 1. Lebenstag mit einer Aminosäurezufuhr von 2–3,5 g/kg KG/Tag zu beginnen. Aus klinischen Studien ist hinlänglich bekannt, dass bei Erwachsenen die endogene Insulinsekretion durch intravenöse Verabreichung von einzelnen Aminosäuren oder Aminosäuremischungen stimuliert werden kann, wobei Arginin und Leucin ein besonders hohes Potenzial bezüglich der Stimulation der Insulinsekretion besitzen [66]. Auch bei enteral oder parenteral ernährten Säuglingen kann eine beträchtliche Verstärkung der Insulinsekretion durch eine Erhöhung des Proteinanteils der Nahrung erzeugt werden [67, 68]. Es wird angenommen, dass bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht eine frühe parenterale Zufuhr höherer Mengen an Aminosäuren, vergleichbar der fetalen Aminosäureaufnahme in der Mitte der Schwangerschaft, die Insulinsekretion erhöht sowie die periphere Insulinresistenz durch Normalisierung der Wachstumshormon-Somatomedin-Achse senken kann [69]. Dadurch könnte die Häufigkeit und das Ausmaß neonataler Hyperglykämien möglicherweise reduziert werden. Eine bessere Kontrolle des Glukosespiegels und/oder eine niedrigere Inzidenz der Hyperglykämie wurden in zahlreichen klinischen Studien beschrieben, die eine hohe Aminosäurezufuhr (2,0–3,5 g/kg ab dem 1. Lebenstag) mit einer niedrigen ( $\leq 1,5$  g/kg) oder fehlenden postnatalen Aminosäurezufuhr bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht verglichen [70–73]. Die Ergebnisse stützen die Empfehlung, eine parenterale Zufuhr von Aminosäuren mit 2–3,5 g/kg/Tag frühzeitig nach der Geburt zu beginnen. Allerdings ist die Wirksamkeit dieses Konzeptes in randomisierten kontrollierten Studien als primärer Endpunkt noch nicht umfassend belegt worden. Außerdem konnte nicht in allen Studien zu frühzeitigen Interventionen mit parenteraler Ernährung eine bessere Kontrolle des neonatalen Glukosespiegels durch höhere Aminosäurezufuhr nachgewiesen werden [68, 74, 75].

### 5.1.3 Hyperglykämie bei Kindern

Hyperglykämien bei schwer kranken Kindern sind mit negativem Outcome assoziiert [76–78]. Bei pädiatrischen und neonatalen Patienten könnten Protokolle zur Kontrolle von Hyperglykämie sicher umgesetzt werden [79, 80]. Es gibt nur eine prospektive Studie über die Wirkung einer intensivierten Insulintherapie in der pädiatrischen Intensivpflege [81]. Die Autoren fassten sehr enge glykämische Zielvorgaben für die intensivierte Insulintherapie ins Auge (50,4–79,2 mg/dl für Säuglinge und 70,2–99 mg/dl für Kinder). Die Kontrollgruppe erhielt Insulin nur um Blutglukosewerte über 210 mg/dl zu vermeiden. Kurzfristige Outcomes, einschließlich der Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und der Häufigkeit von Sekundärinfektionen, waren in der Gruppe mit der intensivierten Therapie besser und die Sterblichkeitsrate war vermindert. Allerdings traten Hypoglykämien mit 25% der Patienten in der Gruppe mit der intensivierten Therapie häufiger auf, als mit nur 1% bei den Patienten, welche die konventionelle Therapie erhielten. Das langfristige Outcome dieser Patienten wurde bisher nicht beschrieben.

Wegen der hohen Prävalenz und den negativen Effekten von Hyperglykämie bei Patienten in der Intensivpflege, ist es empfehlenswert, Hyperglykämie mit Insulin laut Krankenhausprotokollen zu behandeln. Um Hypoglykämie vorzubeugen, sollten die Zielwerte des Blutglukosespiegels moderat sein (90–140 mg/dl), bis die Ergebnisse weiterer, derzeit durchgeführter, randomisierter Studien bekannt werden.

## 5.2 Aminosäuren

### 5.2.1 Spezifische Aspekte des Aminosäurebedarfs bei parenteraler Ernährung in der Pädiatrie

#### Konsensbasierte Expertenstatements:

- ▶ Der Bedarf an essenziellen Aminosäuren ist pro kg Körpergewicht bei Säuglingen und insbesondere bei Frühgeborenen höher als bei älteren Kindern oder Erwachsenen [Konsens].
- ▶ Die Zusammensetzung von Aminosäurepräparaten für die pädiatrische parenterale Ernährung ist noch immer suboptimal, was zum Teil daran liegt, dass die Anforderungen bezüglich der Löslichkeit und der Stabilität von freien Aminosäuren nicht erfüllt werden können [Konsens].

#### Empfehlung 6:

N-Azetyl-Aminosäuren scheinen von Säuglingen nur in einem begrenzten Ausmaß metabolisiert zu werden und sollten deshalb nicht als Alternative für die parenterale Aminosäurezufuhr bei Säuglingen verwendet werden.

[KKP; Konsens]

#### Empfehlung 7:

Manche Aminosäuren werden bei älteren Kindern und Erwachsenen als nichtessenziell, bei Neonaten jedoch als konditionell essenziell eingestuft. Daher sollten bei Säuglingen und Kleinkindern pädiatrische Aminosäurelösungen verwendet werden.

[B; starker Konsens]

**Empfehlung 8\*:**

Aminosäureimbilanzen können zu toxischen Organschäden führen und sind möglicherweise an der Entstehung einer PE-assoziierten Cholestase beteiligt. Besonders bei Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht, die längerfristig PE erhalten, sollten diese vermieden werden.

[B; starker Konsens]

\*Hinweis: Zur Vermeidung der beschriebenen Nebenwirkungen einer PE sollten für pädiatrische Patienten „pädiatrische“ Aminosäurelösungen verwendet werden, die – soweit als möglich (in Bezug auf Ihre Komposition) – an den Bedarf pädiatrischer Patienten angepasst sind.

**Kommentar:** Der Bedarf an essenziellen Aminosäuren bei Frühgeborenen ist höher als bei älteren Kindern oder Erwachsenen [37].

Die erzielte Stickstoffbilanz scheint nicht signifikant von der unterschiedlichen Zusammensetzung der Aminosäurelösungen beeinflusst zu werden [82, 83].

Stickstoffbilanzstudien bei parenteral ernährten Frühgeborenen zeigen übereinstimmend, dass bei einer Zufuhr von 530 mg Stickstoff etwa 380 mg (70%) retiniert werden, ähnlich den Verhältnissen bei enteraler Ernährung [84, 85].

Es existieren wenige Daten über Zufuhrempfehlungen von speziellen Aminosäuren bei Säuglingen und Kindern. Im wachsenden Organismus ist eine adäquate Zufuhr jeder essenziellen Aminosäure notwendig um eine Nettoproteinsynthese, eine positive Stickstoffbilanz und normales physisches Wachstum zu ermöglichen. Aktuelle Schätzungen zum Protein- und Aminosäurebedarf bei Kindern beruhen auf empirischen Studien zur Stickstoffbilanz [86], zur Wachstumsgeschwindigkeit bei variabler Aminosäurezufuhr, oder wurden anhand von Plasmaamino säuremustern bei gesunden, gestillten Säuglingen mit normalem Wachstum ermittelt [87]. Neuere und genauere Bestimmungen des Bedarfs an spezifischen Aminosäuren wenden die Indikator-Aminosäure-Oxidationsmethode an. Diese Methode basiert auf der Titration einer bestimmten Aminosäure bis zu einem Endpunkt, an welchem die Proteinsynthese nicht mehr durch die Aminosäure limitiert wird, deren Bedarf bestimmt werden soll. Daher erreicht die Oxidation der untersuchten Aminosäure (Indikatoramino säure) ein Plateau. Dieses Verfahren wurde angewandt, um den Bedarf zahlreicher essenzieller Aminosäuren bei Kindern verschiedener Altersklassen sowohl in der parenteralen, als auch in der enteralen Ernährung zu bestimmen [88–94]. Bei aktuellen Zufuhrempfehlungen oder bei der Komposition neuer pädiatrischer Aminosäureinfusionslösungen liegen weiterhin wenig Daten zur optimalen Zusammensetzung vor, die auch praktisch realisiert werden können (Stabilität der Lösungen). Eine andere Möglichkeit, den spezifischen Aminosäurebedarf von Kindern zu schätzen, stellt die Stabileisotopenanalyse dar. Diese Vorgehensweise wurde z. B. angewendet, um den Tyrosinbedarf von parenteral ernährten Säuglingen einzuschätzen [95].

Verschiedene Stoffwechselwege zur Metabolisierung von Aminosäuren sind bei Neonaten unreif (Phenylalaninhydroxylase, Tyrosinaminotransferase, Zystathionase [96, 97]). Hierdurch werden die bei Erwachsenen nicht essenziellen Aminosäuren Zystein, Tyrosin, Histidin, Taurin, Glutamin und Arginin zu „konditionell“ essenziellen Aminosäuren [98, 99]. Neuere Daten stellen jedoch die Unentbehrlichkeit der Zufuhr von Zystein bei Säuglingen zur Diskussion [90, 91, 100, 101].

Andere Aminosäuren wie Methionin erreichen schnell hohe Spiegel, weil Schlüsselenzyme unreif sind.

Durch die Unreife des neonatalen Stoffwechsels entstehen schneller als bei Erwachsenen oder älteren Kindern Aminosäureimbilanzen. Diese können nachteilige Wirkungen auf die Organentwicklung haben [102]. Daher sollte die Zusammensetzung von Aminosäurelösungen, die für Säuglinge und Kleinkinder bestimmt sind, an die Anforderungen des unreifen Stoffwechsels und des Körperwachstums angepasst werden.

In der PE werden kristalline Aminosäurelösungen in Konzentrationen von 3,5–15% (Osmolarität 450–1450 mosmol/l) eingesetzt. Neben den klassischen 8 unentbehrlichen (essenziellen) Aminosäuren (Phe, Thr, Val, Leu, Ile, Tyr, Ser, Met) gelten besonders bei Frühgeborenen auch Zystein, Tyrosin, Histidin, Taurin, Glutamin und Arginin als bei der Ernährung unentbehrlich oder nur bedingt entbehrlich. Heutzutage sind auch Aminosäurelösungen kommerziell erhältlich, die speziell für die Bedürfnisse verschiedener pädiatrischer Zielgruppen entwickelt wurden.

Trotz umfangreicher Bemühungen, optimierte Aminosäurelösungen für Säuglinge herzustellen, unterscheiden sich die Plasmaamino säurespiegel parenteral ernährter Säuglinge von denen gestillter Säuglinge [87, 103–105]. Das liegt z. T. an der schlechten Löslichkeit oder Stabilität verschiedener Aminosäuren (wie z. B. Glutamin, Tyrosin, Zystein), sodass nicht jede beliebige Mischung stabil herzustellen ist.

Es wurden Versuche unternommen, niedrige Plasma-Tyrosin-Konzentrationen bei parenteral ernährten Säuglingen zu erhöhen, indem mit dem besser löslichen N-Azetyl-Tyrosin supplementiert wurde. Neugeborene und frühgeborene Säuglinge haben jedoch eine verringerte Deazetylierungskapazität, weshalb Tyrosin nur z. T. in der azetylierten Form verwertet werden kann, N-Azetyl-Tyrosin wird darum zu einem erheblichen Teil unverändert über den Urin ausgeschieden [106–109].

Die Azetylierung von Zystein liefert ebenfalls eine Vorstufe, die anders als Zystein in Aminosäurepräparaten stabil ist. N-Azetyl-L-Zystein wurde in Hinblick auf die Verwendung in Aminosäurelösungen zur parenteralen Ernährung evaluiert, aber der Zusatz von N-Azetyl-L-Zystein führte zu keiner Verbesserung des Zysteinpiegels von Säuglingen [105]. Wie auch bei anderen zugesetzten Azetylaminosäuren, wurde auch hier ein erheblicher Anteil des Zusatzstoffes unverändert mit dem Urin ausgeschieden. In einer großen multizentrischen Studie beeinflusste die intravenöse Verabreichung von N-Azetyl-Zystein bei parenteraler Ernährung die Erkrankungshäufigkeit, die Sterblichkeit oder das kurzfristige Wachstum von parenteral ernährten Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht nicht [110]. Der Einsatz von N-Azetyl-Zystein oder Tyrosin scheint daher für die Verwendung in Aminosäurepräparaten für die parenterale Ernährung von Säuglingen nicht vorteilhaft zu sein. Glutamin könnte unter parenteraler Ernährung unzureichend zugeführt werden, da es in wässrigen Lösungen instabil ist. Glutamin kann aber als Dipeptid stabil in Lösung gebracht werden. Diese Methode wird in der Erwachsenenmedizin bei kritisch kranken Patienten angewandt, um die Versorgung mit Glutamin unter parenteraler Ernährung zu gewährleisten. Bislang werden Glutamindipeptide nicht routinemäßig zu pädiatrischen Aminosäurepräparaten hinzugefügt (s. auch unten, Kapitel „andere Supplemente“)

Aminosäureimbilanzen bei PE werden als ein potenzieller Risikofaktor für die Entstehung einer Cholestase bei Säuglingen diskutiert (eine häufige Nebenwirkung von langfristiger PE; bis zu 50% von Säuglingen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht, die PE erhalten, entwickeln eine Cholestase) [25, 87, 108, 111, 112]. Untersuchungen zur Wirkung von Aminosäurepräparaten konnten nachweisen, dass eine Anpassung der Zusammensetzung von

Aminosäurelösungen an die besonderen Bedürfnisse der pädiatrischen Zielgruppe zu „ausgewogeneren“ Plasmaamino­säure­spiegeln führen kann und damit auch die Inzidenz einer PE-assoziierten Cholestase reduziert [87].

### 5.2.2 Welche spezifischen Aspekte sollten bezüglich der Aminosäurezufuhr bei Neugeborenen berücksichtigt werden?

#### Empfehlung 9:

Die Versorgung mit Aminosäuren soll bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht am 1. Lebenstag beginnen.  
[A; starker Konsens]

#### Empfehlung 10:

Die minimale Aminosäurezufuhr soll bei Neonaten 1,5 g/kg/Tag betragen, um unvermeidbare Proteinverluste auszugleichen und eine negative Proteinbilanz zu vermeiden.  
[A; starker Konsens]

#### Empfehlung 11:

Bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht sollte ab dem 1. Lebenstag eine parenterale Aminosäurezufuhr von 2–3,5 g/kg/Tag zusammen mit Lipiden und Glukose erfolgen, um die Proteinsynthese zu unterstützen und die Inzidenz der Hyperglykämie zu senken.  
[B; starker Konsens]

#### Empfehlung 12:

Bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht sollte die Aminosäurezufuhr schnell auf 3–4 g/kg/Tag erhöht werden, um das kurzfristige Wachstum zu verbessern.  
[B; starker Konsens]

#### Empfehlung 13:

Die parenterale Aminosäurezufuhr sollte normalerweise 4 g/kg/Tag bei Frühgeborenen nicht übersteigen, da die Datenlage nicht ausreicht, um die Sicherheit einer Aminosäurezufuhr in höheren Mengen zu garantieren.  
[KKP; starker Konsens]

#### Konsensbasierte Expertenstatements:

- ▶ Es gibt keine stichhaltige Evidenz für einen Rückgang der Inzidenz nichtoligurischer Hyperkaliämien durch frühzeitige und hohe Aminosäurezufuhr bei Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht [starker Konsens].
- ▶ Die Langzeitwirkung einer frühzeitigen parenteralen Aminosäurezufuhr auf entwicklungsneurologisches Outcome und auf das Wachstum kann bei Neu- und Frühgeborenen noch nicht abschließend beurteilt werden [Konsens].

**Kommentar:** Nach einer Frühgeburt bricht die Versorgung des Neugeborenen mit Nährstoffen über die Nabelschnur plötzlich ab, während die metabolischen Anforderungen weiter bestehen bzw. zunehmen. Das Ziel bei der Ernährung eines Frühgeborenen ist es, Wachstum zu ermöglichen, das dem fetalen Wachstum vergleichbar ist [37]. Dies setzt voraus, dass angemessene Mengen an Makro- und Mikronährstoffen so bald wie möglich nach

der Geburt bereitgestellt werden, um die Entstehung eines Nährstoffmangels zu vermeiden. Aufgrund von Bedenken bezüglich der Entstehung einer Stoffwechselstörung (Azidose, Hyperglykämie, Hyperammonämie) oder dem Auftreten einer toxischen Wirkung von Aminosäuren, wurden kranke Reif- oder Termingeborene in der Vergangenheit oft keine intravenöse Aminosäurezufuhr in Größenordnung der fetalen Zufuhr verabreicht. Werden aber während den ersten Lebenstagen nur Mengen an Aminosäuren zugeführt, die unterhalb des Bedarfs liegen, so kommt es zu einer negativen Proteinbilanz und zum Verlust von Körpermasse in der Größenordnung von 1–2% des gesamten endogenen Proteinspeichers pro Tag [113]. Eine negative Stickstoffbilanz bei beatmeten Säuglingen kann durch die Bereitstellung von 1,1–1,5 g Aminosäuren pro kg Körpergewicht ab dem 1. Lebenstag vermieden werden [114]. Daher gelten für die parenterale Zufuhr von Aminosäuren 1,5 g/kg/Tag als empfohlene minimale Zufuhr, die benötigt wird, um Proteinkatabolismus bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen zu verhindern [1]. Vorzugsweise sollte eine angemessene Energiezufuhr (>70 kcal/kg/Tag) [115] speziell durch die frühzeitige Versorgung mit genügend „Nichtprotein“-Kalorien aus Lipiden und Glukose sichergestellt werden, um einen energetisch ungünstigen Proteinkatabolismus zu vermeiden und um eine optimale Proteinsynthese und Wachstum zu ermöglichen.

In den letzten 10 Jahren konnten zahlreiche klinische Studien an sehr unreif geborenen Säuglingen die Sicherheit und Wirksamkeit „aggressiverer“ Ernährungsformen untermauern, die auch die frühzeitige Applikation von Aminosäuren binnen weniger Stunden nach der Geburt beinhalten [68, 70, 71, 116]. Diesen Studien zufolge ist es möglich, eine negative Stickstoffbilanz durch vergleichsweise hohe Aminosäurezufuhr bald nach Geburt zu verhindern oder in eine positive Bilanz zu wandeln. Im Gegensatz zu niedriger oder gar fehlender Aminosäurezufuhr wird hierdurch frühzeitig sogar eine Proteinakkretion möglich. Eine niedrige Aminosäurezufuhr, die von 0 g/kg/Tag am 1. Lebenstag [70] bis 1 g/kg/Tag mit Beginn innerhalb der ersten 2 Tage [68] reichte, führte in verschiedenen Studien zu einer Null-Bilanz oder gar negativen Stickstoffbilanz. Eine Aminosäurezufuhr, die in Studien von 2 g/kg [74] bis 3,5 g/kg am 1. Lebenstag [70] reichte, wurde gewöhnlich mit dem frühzeitigen Beginn einer intravenösen Lipidzufuhr kombiniert und im Allgemeinen gut vertragen. Es wird daher heute allgemein empfohlen die Aminosäurezufuhr bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht vorzugsweise binnen weniger Stunden nach der Geburt zu beginnen [1, 117–119]. Eine Aminosäurezufuhr von 2–3,5 g/kg/Tag früh nach der Geburt führte in den meisten Studien auch zu einer besseren Kontrolle des Blutglukosespiegels [70–73], was vermutlich an der höheren Insulinausschüttung und verbesserten Insulinsensitivität lag. Sie wird für Frühgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht empfohlen (vgl. oben).

Faktorielle oder empirische Ansätze zur Bestimmung des Proteinbedarfs legen nahe, dass eine Zufuhr von etwa 3,0–4,0 g/kg/Tag notwendig ist, um Wachstumsraten bei Frühgeborenen zu fördern, die fetalem Wachstum ähneln [115, 120]. Diese Zufuhrmengen sollten innerhalb weniger Tage nach der Geburt erreicht werden [119, 121]. Die faktorielle Methode zur Bestimmung des Proteinbedarfs basiert auf Informationen über die Konzentrationen verschiedener Nährstoffe im Gewebe verstorbener Föten unterschiedlichen Gestationsalters. Es werden hieraus die Proteinmengen hergeleitet, die benötigt werden, um fetale Proteinakkretion und fetales Wachstum zu assimilieren, und diese zur Zufuhr aufsummiert, die notwendig ist, um die unvermeidbaren

Proteinverluste über Urin, Abschuppung der Haut und Fäzes zu ersetzen [120]. Der parenterale Proteinbedarf liegt etwas niedriger als der enterale Bedarf, da auf parenteralem Wege keine intestinalen Verluste anfallen. Der durch den faktoriellen Ansatz bestimmte Proteinbedarf stimmt in etwa mit dem in einer Beobachtungsstudie empirisch bestimmten Bedarf überein, der für eine fetale Wachstumsrate erforderlich ist [122].

Fast alle randomisiert-kontrollierten Studien sowie auch zahlreiche Beobachtungsstudien legen nahe, dass eine frühzeitige Verabreichung von Aminosäuren (in Verbindung mit einer sonst bedarfsgerechten Nährstoffzufuhr), bald nach der Geburt beginnend, mit stufenweiser Erhöhung der Aminosäurezufuhr auf 3–4 g/kg/Tag (verglichen mit einer Aminosäurezufuhr < 3 g/kg/Tag), sicher ist und weder zu metabolischer Intoleranz noch anderen Kurz- bzw. Langzeitnebenwirkungen führt [68, 70–74, 116, 123, 124].

Da bislang keine Daten bezüglich der Sicherheit und Effizienz einer Zufuhr von mehr als 4 g Aminosäuren/kg/Tag bei Frühgeborenen existieren, entspricht diese Menge im Allgemeinen dem empfohlenen Zufuhrmaximum für die parenterale Ernährung von Frühgeborenen [1].

Bei besonders unreifen und gefährdeten Frühgeborenen (<24 SSW) ist größere Vorsicht bezüglich der verträglichen maximalen Nährstoffzufuhr geboten. In einer Studie von Blanco et al., welche die Auswirkung einer hohen Aminosäurezufuhr auf die Inzidenz von Hyperkaliämie bei Säuglingen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht untersuchte, wurde eine Therapie mit einer Aminosäuremenge bis zu 4 g/kg/Tag von einigen der besonders unreifen Säuglingen (Gestationsalter <24 Wochen) nicht vertragen. Sie wiesen erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-Werte (BUN) und in einigen Fällen eine Hyperammonämie auf, was zum Studienausschluss führte [75]. Die Autoren schlossen daraus, dass die Anwendung einer derzeit empfohlenen hohen Aminosäurezufuhr bezüglich ihrer Sicherheit für extrem unreife Säuglinge noch genauer untersucht werden muss [75, 125]. Es muss jedoch das Risiko einer möglichen metabolischen Intoleranz gegen das hohe Risiko einer extrauterinen Wachstumsrestriktion bei dieser Patientengruppe sorgfältig abgewogen werden.

BUN-Werte werden oft mit der Absicht bestimmt, eine mögliche Aminosäureintoleranz zu erkennen. Allerdings können erhöhte BUN-Werte auch aus einer vermehrten Aminosäureoxidation resultieren und deuten nicht zwangswise auf eine Intoleranz hin. Dies ähnelt der Situation in utero, wo Aminosäuren auch als Substrate zur Energiegewinnung genutzt werden [117, 126]. In einer retrospektiven Übersichtsarbeit von Ridout et al. wurde keine Korrelation zwischen BUN-Werten und der Proteinzufuhr bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht gefunden, die während den ersten Lebenstagen PE erhielten. Dies deutet darauf hin, dass BUN-Werte eher vom Flüssigkeitsstatus als von der frühen Aminosäurezufuhr abhängen. Referenzwerte der Plasmaaminoäurekonzentration zur Beurteilung der Aminosäuretoleranz bei parenteraler Ernährung werden meist durch die Untersuchung der Plasmaaminoäurespiegel von gesunden gestillten Säuglingen gewonnen [87]. Die klinische Relevanz moderater Abweichungen von diesen Referenzbereichen bei parenteral ernährten Frühgeborenen ist noch nicht auf Grundlage von evidenzbasierten Daten nachgewiesen worden. Das Monitoring funktioneller Plasmaproteine, wie z.B. Präalbumin/Transthyretin, Fibrinogen oder retinolbindendes Protein, könnte Informationen über die ausreichende Aminosäurezufuhr in der Leber liefern und zur eindeutigeren Bestimmung der optimalen Proteindosis bei PE in zukünftigen Nachforschungen beitragen.

Es liegen widersprüchliche Berichte über den Einfluss einer parenteralen Aminosäurezufuhr auf die Inzidenz von Hyperkaliämie bei extrem Frühgeborenen vor. Blanco et al. haben untersucht, ob eine hohe Aminosäurezufuhr (bis zu 4 g/kg) die Inzidenz von Hyperkaliämien durch eine erhöhte endogene Insulinsekretion reduziert [75]. Der Nutzen einer früheren und höheren Aminosäuresupplementation (beginnend mit 2 vs. 0,5 g/kg/Tag am 1. Lebenstag mit einer Erhöhung auf 4 vs. 3 g/kg/Tag) hatte in dieser Studie keine signifikante Auswirkung auf Hyperkaliämie. Im Gegensatz dazu teilten Bonsante u. Mitarb. retrospektiv eine Kohorte von Frühgeborenen <33 Gestationswochen in 3 Gruppen entsprechend ihrer durchschnittlichen Aminosäurezufuhr während der 1. Lebenswoche ein. Bei Säuglingen, die eine Zufuhr von mehr als 2 g/kg/Tag erhielten, wurden eine geringere Inzidenz von Hyperkaliämie sowie niedrigere Kaliumverluste über den Urin festgestellt. Dies deutet auf eine bessere Kaliumhomöostase bei einer Zufuhr >2 g/kg/Tag hin [127]. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass eine hohe Proteinzufuhr in den ersten Lebenstagen eine verbesserte Wachstumsrate mit möglicherweise erhöhtem Bedarf an Mineralstoffen (z. B. Kalium, Magnesium, Phosphat) bedingen kann. Insbesondere bei FG mit sehr niedrigem Körpergewicht sind Kontrollen des Mineralstoffhaushaltes unter einem frühzeitigen „aggressiven“ Ernährungsregime besonders während der ersten Lebenstage empfehlenswert.

Die meisten klinischen Studien mit einer Aminosäurezufuhr bis zu einem Maximalwert von 3,5–4 g/kg/Tag zeigten wünschenswerte Effekte auf das kurzfristige Wachstum. Dies äußerte sich in einer besseren Gewichtsentwicklung bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder bis zum Erreichen eines postmenstruellen Alter von 36 Wochen, und in einem geringeren Anteil an Kindern, die das Krankenhaus mit Wachstumsrückstand verließen [124, 128]. Nur wenige Autoren berichten von keinen Verbesserungen des kurzfristigen Wachstums bei einer hohen Aminosäurezufuhr [73, 75, 129].

Es ist unklar, ob die Verabreichung höherer Mengen von Aminosäuren während der frühen postnatalen Periode auch positive langfristige Effekte aufweist, da nur wenige der zuvor erwähnten klinischen Studien Langzeitparameter berücksichtigten. Eine Studie konnte ein besseres kognitives Outcome bei Säuglingen in einem korrigierten Alter von 18 Monaten bei höherer Aminosäurezufuhr während der ersten Lebenstage nachweisen [130], während in einer anderen Untersuchung keine Unterschiede in Wachstum und entwicklungsneurologischem Outcome festgestellt wurde [121]. Eine aktuelle Metaanalyse, welche die derzeitige Evidenzlage zu Konzepten der frühen, „aggressiven“ parenteralen Ernährung behandelt, konnte keine signifikante Langzeitwirkung auf Wachstum, Morbidität oder entwicklungsneurologisches Outcome nachweisen [131]. Aufgrund der großen Variation der primären Studienendpunkte sowie des kurzfristig ausgelegten Designs vieler Studien einerseits, und wegen des Einflusses vielfältiger Confounding-Faktoren auf Wachstum und Entwicklung während des langen klinischen Verlaufs, kann bislang die Wirkung einer frühzeitigen Verabreichung von Aminosäuren auf das langfristige Outcome nicht abschließend beurteilt werden. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität der Aminosäurezufuhr ein wichtiger Einflussfaktor für die langfristige Entwicklung.

### 5.2.3 Welche Aspekte sollten bezüglich der Aminosäurezufuhr von reifen Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden?

#### Empfehlung 14:

Für **reife Neugeborene** wird eine minimale Aminosäurezufuhr von 1,5 g/kg/Tag empfohlen, um eine negative Stickstoffbilanz zu vermeiden [B], während die maximale Aminosäurezufuhr im Allgemeinen 3 g/kg/Tag nicht übersteigen sollte. [C; starker Konsens]

#### Empfehlung 15:

Die minimale Aminosäurezufuhr sollte bei Kindern im Alter **zwischen 1 Monat und 3 Jahren** 1,0 g/kg/Tag betragen, um eine negative Stickstoffbilanz zu vermeiden.

[KKP; starker Konsens]

Eine gesicherte Empfehlung kann für die maximale Zufuhr bei dieser Altersgruppe nicht gegeben werden, aber eine Zufuhr, die 2,5 g/kg/Tag übersteigt, kann auf Grundlage üblicher Wachstumsraten nicht empfohlen werden.

[C; starker Konsens]

#### Empfehlung 16:

Die Verabreichung einer täglichen Zufuhr von 1,0–2,0 g/kg/Tag bei Patienten der Altersklasse 3–12 Jahre in stabilem Zustand wird empfohlen.

[KKP; starker Konsens]

Bei kritisch kranken Patienten kann eine höhere Aminosäurezufuhr (bis zu 3 g/kg/Tag) angebracht sein.

[KKP; starker Konsens]

#### Empfehlung 17:

Für **Jugendliche** wird eine Aminosäurezufuhr von 1,0 g/kg Körpergewicht pro Tag empfohlen, um eine negative Stickstoffbilanz zu vermeiden.

[B; starker Konsens]

**Kommentar:** Bei älteren Kindern ist die Evidenzlage im Vergleich zu Neugeborenen deutlich schlechter. In den letzten Jahren sind nur wenige relevante Studien zu diesem Segment publiziert worden. Daher basieren die Empfehlungen weitgehend auf der bis jetzt im Wesentlichen unveränderten Datenlage der ESPGHAN-Leitlinien für pädiatrische PE aus 2005 [1]. In der Altersgruppe 3–12 Jahre sowie der Altersgruppe der Jugendlichen, lässt die mangelhafte Datenlage weiterhin keine gesicherte Aussage bezüglich einer Höchstgrenze der Proteinzufuhr zu. Die Empfehlungen zu unentbehrlichen Aminosäuren bei älteren Kindern wurden anhand von faktoriellen Ansätzen bestimmt, da die detaillierten Informationen zum Bedarf spezifischer Aminosäuren in dieser Altersgruppe noch nicht ausreichend bewertet wurden. Zudem bieten Daten aus Stickstoffbilanzstudien, die noch aus den 1960er-Jahren stammen [86], keine ausreichende Grundlage für die sichere Festlegung von Referenzwerten unter den heutigen Therapiebedingungen. Neuere Bestimmungen des Aminosäurebedarfs wurden mithilfe der Indikator-Aminosäure-Oxidationsmethode bei gesunden Schulkindern und Neugeborenen durchgeführt, wobei zahlreiche unentbehrliche Aminosäuren untersucht wurden [88, 90, 92–94, 132]. Die Bestimmung des Aminosäurebedarfs anhand der Indikator-Aminosäure-Oxida-

tionsmethode hat womöglich eine genauere Schätzung des tatsächlichen Bedarfs für die nähere Zukunft hervorgebracht, es fehlt bislang jedoch eine empirische Validierung der Daten.

## 5.3 Lipide

### 5.3.1 Welche Aspekte sollten bezüglich des Gebrauchs von Lipidemulsionen bei pädiatrischen Patienten berücksichtigt werden?

#### Empfehlung 18:

Lipidemulsionen sollen in der längerfristigen PE bei Kindern eingesetzt werden.

[KKP; starker Konsens]

#### Empfehlung 19:

Lipidemulsionen sollten üblicherweise ca. 25–40% der Nicht-Eiweiß-Energie bei total parenteral ernährten Patienten beitragen.

[KKP; starker Konsens]

#### Empfehlung 20:

Um einen Mangel an essenziellen Fettsäuren zu vermeiden, wird eine Mindestzufuhr von 0,25 g/kg KG/Tag an Linolsäure bei Frühgeborenen und 0,1 g/kg KG/Tag bei reifen Neugeborenen und Kindern empfohlen.

[B; starker Konsens]

#### Empfehlung 21:

Die parenterale Fettzufuhr sollte allgemein bei Säuglingen 3–4 g/kg KG/Tag (0,13–0,17 g/kg KG/h) [B] und bei älteren Kindern 2–3 g/kg KG/Tag (0,08–0,13 g/kg KG/h) nicht überschreiten [C].

[starker Konsens]

#### Empfehlung 22:

Insbesondere bei einem erhöhten Risiko für Hyperlipidämien (z. B. hohe Lipidzufuhr, Katabolismus, Sepsis, extreme Unreife) sollten bei Patienten, die Lipidemulsionen erhalten Triglyzeridkonzentrationen im Serum oder Plasma bestimmt werden.

[KKP; starker Konsens]

#### Empfehlung 23:

Eine Reduktion der Lipidzufuhr sollte erwogen werden, wenn Triglyzeridkonzentrationen im Serum oder Plasma unter laufender Infusion 250 mg/dl (2,8 mmol/l) bei Säuglingen oder 400 mg/dl (4,5 mmol/l) bei älteren Kindern überschreiten.

[C; starker Konsens]

#### Empfehlung 24:

Bei Frühgeborenen, reifen Neugeborenen und Säuglingen sollten Lipidemulsionen üblicherweise über 24 h [B] oder als zyklische Infusion während der Dauer der übrigen PE [C] verabreicht werden.

[starker Konsens]

#### Empfehlung 25:

Für PE sollten 20%-ige Lipidemulsionen verwendet werden, da ihr Phospholipid/Triglyzerid-Verhältnis niedriger ist und sie daher zu einem geringeren Anstieg des Plasmaphospholipid- und Cholesterolspiegels führen.

[B; starker Konsens]

**Empfehlung 26:**

Bei Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (<1,5 kg) sollte die parenterale Lipidinfusion im Allgemeinen am 1. Lebenstag mit einer täglichen Dosis von mindestens 1 g/kg Körpergewicht beginnen.

[B; starker Konsens]

**Empfehlung 27:**

Lipidemulsionen auf reiner Sojaölbasis sollten nicht für die langfristige PE bei Säuglingen und Kleinkindern verwendet werden.

[B; starker Konsens]

**Empfehlung 28:**

Lipidemulsionen auf reiner Sojaölbasis sollten bei Frühgeborenen nicht verwendet werden, da Sojaöl im Vergleich zu neueren Lipidemulsionen auf Basis von Ölmischungen zu einer erhöhten Sepsisrate führt.

[A; starker Konsens]

**Empfehlung 29:**

Statt Lipidemulsionen auf reiner Sojaölbasis sollten nur Lipidemulsionen der 2. und 3. Generation (Mischungen aus Sojaöl und anderen Ölen) bei Frühgeborenen und Kindern angewendet werden, die langfristige PE erhalten.

[C; starker Konsens]

**Kommentar:** Lipidemulsionen werden in der PE bei pädiatrischen Patienten als Energiequelle mit niedriger Osmolarität und hohem Energiegehalt pro Volumeneinheit verwendet. Zusätzlich sichern sie die Versorgung mit essenziellen Fettsäuren. Die CO<sub>2</sub>-Produktion wird gegenüber einer PE mit einem hohen Kohlenhydratanteil gesenkt [133–135]. Der Stickstoffmetabolismus kann durch Zusatz von Lipidemulsionen zur PE verbessert werden [136–138]. Eine intravenöse Lipidinfusion sollte Säuglingen und Kindern verabreicht werden, die eine totale parenterale Ernährung oder teilparenterale Ernährung mit einer enteralen Zufuhr <50% des täglichen Gesamtenergiebedarfs über eine empfohlene Dauer von länger als 2–7 Tagen erhalten (s. auch unten „Versorgung mit Flüssigkeit und Elektrolyten“).

Die Fettoxidation hängt von der Gesamtenergiezufuhr und dem -verbrauch, der Zufuhr an Kohlenhydraten und Triglyzeriden und der Kohlenhydrat-/Fett-Ratio ab [133, 135]. Mit steigender Kohlenhydratzufuhr vermindert sich die Fettoxidation zugunsten der Fettspeicherung. Bei Säuglingen findet eine Lipogenese ab einer Kohlenhydratzufuhr über 18 g/kg/Tag auch ohne Lipidzufuhr statt [47, 133]. Bei älteren Kindern liegt die Grenze der Kohlenhydratzufuhr, ab der eine Nettofettdeposition erfolgt, niedriger. Die Fettoxidation erreicht ein Maximum, wenn die Nicht-Eiweiß-Energiezufuhr bei Neugeborenen zu 40% [134] und bei Säuglingen zu 50% aus Lipidemulsionen gedeckt wird [133]. Generell wird eine Lipidzufuhr von 25–40% der Nicht-Eiweiß-Kalorien empfohlen.

Bei fehlender Fettzufuhr und kontinuierlicher Glukosezufuhr kann ein Mangel an essenziellen Fettsäuren biochemisch bei Frühgeborenen und Reifgeborenen bereits nach wenigen Tagen nachgewiesen werden [139–141]. Um einen Mangel an essenziellen Fettsäuren zu verhindern, sollten bei Frühgeborenen mindestens 0,25 g/kg KG/Tag an Linolsäure zugeführt werden [141, 142]. Bei Reifgeborenen und älteren Kindern ist eine Zufuhr

von 0,1 g/kg KG/Tag vermutlich ausreichend. Bei der Berechnung der Lipidzufuhr muss der unterschiedliche Gehalt verschiedener Lipidemulsionen an Linolsäure berücksichtigt werden. Der Mindestbedarf an  $\alpha$ -Linolensäure ist schwierig zu definieren. Die meisten Daten diesbezüglich wurden anhand tierexperimenteller Studien gewonnen [143]. Bei Kindern liegt nur ein einzelner Fallbericht zu einem  $\alpha$ -Linolensäuremangel vor [144]. Alle derzeit in Europa verwendeten Lipidemulsionen enthalten  $\alpha$ -Linolensäure.

Die Obergrenze der parenteralen Fettzufuhr ist ebenfalls schwierig zu bestimmen. Bei Frühgeborenen wird eine Zufuhr von 3 g/kg KG/Tag als kontinuierliche Infusion gut toleriert, gemessen an der Konzentration von Plasmatriglyzeriden und Cholesterol sowie der Ratio von unveresterten Fettsäuren/Albumin [145–147]. Bei Frühgeborenen kann eine Fettzufuhr, die die Oxidationskapazität übersteigt, wünschenswert sein, um eine Gewichtszunahme und Fettdeposition zu erreichen. Bei Frühgeborenen unter 1000 g ist jedoch Vorsicht geboten, da die Toleranz gegenüber einer intravenösen Fettzufuhr vermindert sein kann [148].

Bei reifgeborenen Säuglingen wird bei einer Glukosezufuhr von unter 18 g/kg pro Tag eine maximale Fettoxidation von 4 g/kg KG/Tag erreicht [135, 136].

Da die Fettutilisation in Abhängigkeit vom Alter, von der Schwere der Erkrankung und anderen Faktoren variiert, ist ein Monitoring der Plasmatriglyzeride wichtig. Ein Anstieg der Konzentration der Plasmatriglyzeride ist zu erwarten, wenn die Infusionsgeschwindigkeit der Lipidemulsion die Geschwindigkeit der Hydrolyse der Triglyzeride überschreitet. Basierend auf postprandialen Triglyzeridkonzentrationen gesunder, gestillter Säuglinge und Annahmen bezüglich der Sättigungsgrenze der Lipoproteinlipase, sollten die Plasma- und Serumkonzentrationen während einer kontinuierlichen Lipidinfusion im Allgemeinen bei Säuglingen 250 mg/dl (2,8 mmol/l) und bei Kindern jenseits dem Säuglingsalter 400 mg/dl (4,5 mmol/l) nicht übersteigen (s. auch unten Kapitel Monitoring).

Bei Frühgeborenen führte die schrittweise Steigerung der Lipidzufuhr gegenüber einer sofortigen Gabe der angestrebten Menge nicht zu einer erhöhten Lipidtoleranz [149]. Eine graduelle Steigerung von 0,5–1 g/kg pro Tag bietet sich aber an, um ein Monitoring der Toleranz mittels Messung der Triglyzeridkonzentration im Plasma nach Dosissteigerung zu gewährleisten.

Die Toleranz einer Lipidinfusion wird bei Frühgeborenen durch die kontinuierliche versus intermittierende Gabe erhöht [145, 147, 149]. Bei stabilen Patienten kann z.B. im Rahmen einer heimparenteralen Ernährung die Gabe auch zyklisch intermittierend erfolgen.

Die Geschwindigkeit der Hydrolyse der Triglyzeride ist von der Aktivität der Lipoproteinlipase abhängig. Die Aktivität der Post-Heparinlipoproteinlipase kann durch Gaben von Heparin gesteigert werden [150, 151]. Dadurch wird jedoch die Fettutilisation nicht gesteigert. Die gesteigerte Aktivität der Lipoproteinlipase führt zu einem Anstieg der unveresterten Fettsäuren, die u.U. nicht in gleicher Geschwindigkeit verstoffwechselt werden können [151, 152].

Lipidmetabolismus kann zu Lipidperoxidation und vermehrter Bildung freier Radikale führen [153–155]. Eine Steigerung der Fettutilisation durch Reduzierung der Kohlenhydrat-/Fett-Ratio führt bei gleichbleibender Lipidzufuhr und damit reduzierter Energiezufuhr zu einer Verminderung der Lipidperoxidation und trägt zur Reduktion der Bildung freier Radikale bei [153]. Eine PE sollte zusätzlich mit Multivitaminpräparaten supplementiert werden, die sowohl Vitamin C als auch Vitamin E ent-

halten ( $\alpha$ -Tocopherol), welche freie Radikale binden und antioxidativ wirken [156–158].

PE mit 20% Fettemulsionen führen wegen ihres geringeren Phospholipidgehalts zu physiologischeren Phospholipid- und Cholesterolspiegeln im Vergleich zur PE mit 10%-Fettemulsionen [159]. Gleichzeitig ist aber auch der Anteil der aus dem Phospholipidemulgor stammenden LC-PUFA (langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren) niedriger. LC-PUFA sind für Frühgeborene „konditionell“ essenziell. Ein Mangel kann zu Fehlentwicklungen von Retina und ZNS führen [160, 161].

Das Verhältnis von Phospholipiden (PL) zu Triglyzeriden (TG) ist bei der konventionellen 20%igen LE niedriger als bei einer 10%igen Standard-LE [162]. Lipidemulsionen mit einem PL/TG-Verhältnis wie in der 20%igen Standard-LE sollten bei PE bevorzugt werden [159, 163–165]. Höhere Mengen an Phospholipiden beeinträchtigen die Triglyzeridclearance im Plasma, was in einem Anstieg der Konzentrationen von Triglyzeriden und Cholesterolem und Phospholipiden in LDL resultiert [159]. Die Charakteristika der Emulsionen (Dispersität, Stabilität) und diverse Inkompatibilitäten sind bei der parenteralen Zufuhr von Lipiden von großer Bedeutung.

In einer Metaanalyse über RCTs an Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht führte der Beginn einer parenteralen LE am 1. oder 2. Lebenstag nicht zu ungünstigeren Outcomes verglichen mit dem Beginn von LE am 5. Tag oder später. Weiter zeigte sich eine nichtsignifikante Tendenz zu weniger Hyperglykämien bei frühzeitiger Anwendung einer LE [166]. Es wird empfohlen, Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht eine parenterale LE in einer Dosis von mindestens 1 g/kg/Tag ab dem 1. Lebenstag zusammen mit Aminosäuren und Glukose zu verabreichen.

Lipidemulsionen auf reiner Sojaölbasis (100% Sojaöl) kommen seit Langem zur Anwendung und wurden in vielen Studien evaluiert, sie liefern aber eine verhältnismäßig hohe Zufuhr an essenziellen Fettsäuren (Linolsäure und  $\alpha$ -Linolensäure). Dies resultiert in einer Fettsäurenversorgung, die sich stark von der Zufuhr bei Muttermilchernährung unterscheidet, und führt zu erhöhten Markern für oxidativen Stress [167, 168]. Daher scheint es sinnvoll, LE auf Sojaölbasis nicht bei längerfristiger PE für Säuglinge und Kleinkinder einzusetzen. Eine Metaanalyse randomisierter klinischer Studien über Frühgeborene zeigte eine signifikant reduzierte Sepsisrate (RR=0,75) bei Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht, die PE mit gemischten LE mit oder ohne Fischöl erhielten, verglichen mit PE mit LE auf 100%iger Sojaölbasis [166]. Daher werden LE auf 100%iger Sojaölbasis für die Anwendung bei Frühgeborenen nicht empfohlen.

Es sind seit einiger Zeit neuere Emulsionen erhältlich, die durch die Beimengung von MCT-Öl oder Olivenöl einen reduzierten Sojaölgehalt aufweisen. Lipidemulsionen mit einer Mischung aus Sojaöl und MCT-Öl sind in zahlreichen Studien mit Säuglingen und Kindern evaluiert worden [163, 169–172]. Sie enthalten weniger PUFA und der MCT-Anteil wird schnell oxidiert [173]. Ein weiterer potenzieller Vorteil ist, dass die Oxidation weniger stark Carnitin-abhängig verläuft, als die Oxidation langkettiger Fettsäuren (LCT). Der Energiegehalt von MCT ist jedoch etwa 16% geringer, als der Energiegehalt von LCT. Studien mit Erwachsenen und Kindern zeigen eine höhere Lipidoxidation, einen geringeren Einfluss auf die Parameter der Leberfunktion, eine verbesserte Leukozytenfunktion und einen geringeren Einfluss auf die pulmonale Hämodynamik und den Gasaustausch bei Verwendung solcher Emulsionen als bei LCT-Emulsionen [162, 169, 174–176]. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in den Konzentrationen von Lipiden und Fettsäuren im Plasma [169, 170, 177,

178]. Die Daten bezüglich eines stickstoffsparenden Effekts bei der Verabreichung einer MCT/LCT-Mischung unterscheiden sich. Eine Studie beschreibt eine erhöhte Stickstoffretention [179, 180], während eine andere Studie einen ungünstigeren Leucinmetabolismus als bei einer (reinen) LCT-Zufuhr beschreibt [181].

Studien über LE mit Oliven- und Sojaöl haben auch Erfolg versprechende Ergebnisse bei Säuglingen und Kindern gezeigt [167, 168]. Die postulierten Vorteile von Lipidemulsionen auf Olivenölbasis sind eine geringere Lipidperoxidation, ein geringere PUFA-Zufuhr und eine höhere Zufuhr antioxidativer Substanzen. Die Verwendung von Lipidemulsionen auf Basis einer Olivenöl-Sojaöl-Mischung, einer Sojaöl-MCT-Mischung, einer Sojaöl-Ölivenöl-MCT-Fischöl-Mischung und einer Sojaöl-MCT-Fischöl-Mischung wurden alle an pädiatrischen Patienten getestet und werden für die Verwendung bei Säuglingen und Kindern eher empfohlen, als die Verwendung von Lipidemulsionen auf reiner Sojaölbasis.

In RCTs wurden Lipidemulsionen, die etwas Fischöl enthielten, während kurzfristiger Anwendung bis zu 2 Wochen bei Frühgeborenen [182, 183] und bis zu 4 Wochen bei Kindern mit heimparenteraler Ernährung [184] untersucht und es wurden keine negativen Wirkungen festgestellt, sondern ein offensichtlicher Nutzen für den n-3-Fettsäurestatus. Die Verfügbarkeit von DHA in der frühen Kindheit ist wichtig für die frühe Entwicklung des Gehirns und der Retina sowie die Entwicklung der Immunantwort. Eine RCT legt nahe, dass die Versorgung mit fischölbasischen LE bei Frühgeborenen in einer signifikant reduzierten Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Laserbehandlung von Retinopathie bei Frühgeborenen resultiert sowie in einer Tendenz zu weniger Cholestasefällen [185]. Diese Beobachtungen unterstützen die Verwendung von fischölbasischen Lipidemulsionen bei Säuglingen und Kindern zumindest von kurzer Dauer.

Säuglinge und Kinder mit einer Darmversagen-assoziierten Lebererkrankung (IFAC) weisen eine Sterblichkeitsrate von bis zu etwa 40% auf [186, 187]. Eine mangelhafte Zusammensetzung und Verabreichung von PE, insbesondere eine exzessive und unausgeglichene Substratzufuhr und eine kontinuierliche Infusion mit resultierendem Insulin/Glukagon-Ungleichgewicht, werden als potenzielle Risikofaktoren einer PE-assoziierten Cholestase (PEAC) diskutiert. Neuere Erkenntnisse zufolge sollen Lipidemulsionen, die als Triglyzeridquelle Fischöl enthalten, einen protektiven Effekt bezüglich PEAC haben [188]. Klinische Beobachtungen zeigten eine positive Beziehung zwischen der Dosis der LE auf Sojaölbasis und der Entwicklung einer Cholestase bei langfristig parenteral ernährten Kindern, sowie einen Rückgang der erhöhten Serumbilirubinwerte nach dem Abbruch der Lipidinfusion oder einer Reduktion der Dosis [189]. Colomb et al. berichteten, dass in den meisten Fällen die Plasmabilirubinwerte im 1. Monat nach dem Abbruch oder der Reduktion der Lipidzufuhr rasch abfielen und dass die Bilirubinwerte sich nach  $3,2 \pm 2,0$  Monaten wieder normalisierten [189]. Diese Daten legen nahe, dass es sich bei Zufuhr von Lipidemulsionen auf Sojaölbasis um einen Risikofaktor für PEAC handelt. Andere Hypothesen bezüglich der Ursachen wurden hervorgebracht, einschließlich erhöhter Lipidperoxidation und einem schlechten Vitamin-E-Status, erhöhter proinflammatorischer Mediatoren, die aus einem Ungleichgewicht von n-6- und n-3-Fettsäuren resultieren können, sowie einer Akkumulation von Phytosterolen aus der LE [188].

Forscher aus Boston berichteten von einer Umkehr der Cholestase bei etwa der Hälfte der Patienten, die eine 100%ige Fischölemulsion mit einer niedrigen täglichen Dosis von 1 g über eine Dauer von 12 Wochen (Median) erhielten [190]. Ähnliche Vortei-

le wurden auch bei IFAC-Patienten beobachtet, die eine Mischung aus Sojaöl- und Fischöl-LE erhielten [191]. Ein potenzieller Nutzen des Fischöls zur Behandlung und Prävention einer IFAC wird durch plausible Hypothesen und experimentelle Daten gestützt und die beobachtete Verbesserung von IFAC bei Kindern, die Lipidemulsionen erhielten, welche entweder vollständig oder zum Teil auf Fischöl basierten, ist sehr ermutigend und sollte zweifellos weiterverfolgt werden. Bislang liegen jedoch keine kontrollierten Studien vor, die eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Lipidemulsion auf 100% iger Fischölbasis zulassen würden, und Bedenken bezüglich eines potenziell negativen Effekts der intravenösen Verabreichung einer Emulsion auf reiner Fischölbasis bleiben bestehen. Bei Säuglingen und Kleinkindern mit einer IFAC oder dem Risiko einer IFAC scheint es angebracht, Sojaöl-LE nicht in hohen Dosen anzuwenden, sondern eine moderate Dosis einer LE mit einem Fischölanteil.

## 6 Vitamine und Spurenelemente

### 6.1 Wie sollen parenteral ernährte Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Jugendliche mit Vitaminen supplementiert werden?

#### Konsensbasierte Expertenstatements:

- ▶ Der Vitaminbedarf bei Früh- und Reifgeborenen (abgesehen von Vitamin D und K) sowie bei Säuglingen und Kindern ist nicht gut untersucht [Konsens].
- ▶ Keine derzeit erhältlichen Vitaminzusätze für die parenterale Ernährung von Frühgeborenen decken die Zufuhrempfehlungen vollständig ab. Neue Vitaminprodukte mit einer gewichtsbasierten Dosierung sollten entwickelt werden [Konsens].

#### Empfehlung 30:

Vitamine sollten bei der PE generell zusammen mit Lipidemulsionen verabreicht werden.

[KKP; Konsens]

#### Empfehlung 31:

Es muss beachtet werden, dass Standard-Multivitaminpräparate für Säuglinge nicht alle wasserlöslichen Vitamine enthalten.

[C; Konsens]

#### Empfehlung 32:

Um die Stabilität von Lipidemulsionen zu erhöhen, sollten Vitamine verwendet werden und getrennt von anderen Nährstoffen der Lipidemulsion zugesetzt werden.

[B; starker Konsens]

#### Empfehlung 33:

Früh- und kranke Reifgeborene sollten die erste Vitamin-K-Gabe subkutan/intramuskulär oder intravenös erhalten.

[B; starker Konsens]

#### Empfehlung 34:

Eine parenterale Vitamin-D-Supplementation von 60–400 IU/Tag oder eine enterale Zufuhr von 800–1000 IU Vitamin D/Tag sollte während der ersten Lebensmonate bei Frühgeborenen verwendet werden.

[B; starker Konsens]

#### Empfehlung 35\*:

Eine zusätzliche Vitamin-A-Zufuhr soll bei extrem unreifen Frühgeborenen erfolgen, da intramuskuläres Vitamin A den Sauerstoffbedarf reduzierte und die Funktion der Retina bei Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht in einem korrigierten Alter von 36 Wochen verbesserte.

[A; starker Konsens]

\*Trotz der starken Evidenz muss bei der Therapieentscheidung zwischen dem zu erwartenden klinische Nutzen und den Nebenwirkungen der intramuskulären Vitamin-A-Therapie abgewogen werden. Hierbei ist auch die „BPD Inzidenz“ der Einrichtung in die Überlegung mit ein zu beziehen.

#### Empfehlung 36:

Bei Kindern mit Darmversagen und/oder Malabsorption kann ein regelmäßiges Monitoring des Vitaminstatus sinnvoll sein, da sie einem erhöhten Risiko eines Vitaminmangels ausgesetzt sind, vor allem während des Übergangs zu vollständig enteraler Ernährung.

[C; starker Konsens]

**Kommentar:** Der optimale Zeitpunkt des Beginns der Vitamin-supplementation bei Reif- und Frühgeborenen ist unklar. Es sollte jedoch generell berücksichtigt werden, dass wasserlösliche Vitamine, mit Ausnahme von Vitamin B<sub>12</sub>, kaum gespeichert werden. Bei parenteral ernährten Kindern kann eine unzureichende Thiaminzufuhr innerhalb von Tagen zu schwerer Laktatazidose führen [192]. Frühgeborene haben reduzierte Vitaminspeicher. Daher ist der frühe Beginn der Vitaminsubstitution empfehlenswert, in der Regel von Beginn der parenteralen Ernährung an. Die Vitaminzufuhr sollte täglich erfolgen. Alle klinischen Studien wurden mit kommerziell verfügbaren Vitaminpräparaten durchgeführt, sodass die existierenden Zufuhrempfehlungen [17, 30, 193] auf der Zusammensetzung spezifischer Präparate beruhen. Es ist kein Vitaminsupplement für Frühgeborene verfügbar, das den gängigen Bedarfsempfehlungen als Zusatz bei langfristiger PE voll entspricht. Enterale Standard-Multivitaminpräparate für Säuglinge enthalten nicht alle wasserlöslichen Vitamine [194]. Vitaminprodukte für die parenterale Ernährung mit einer gewichtsbasierten Dosierung, die zur einmaligen, täglichen Anwendung bestimmt sind (z. B. Vitamin A), sollten entwickelt werden [195].

Bei der praktischen Durchführung einer PE ist zu bedenken, dass Vitamine durch Sauerstoff, Licht und Wärme zersetzt werden können. Zersetzungsreaktionen können durch katalytisch wirkende Spurenelemente wie Kupfer und Eisen beschleunigt werden. Im Einzelfall können fettlösliche Vitamine an bestimmten Kunststoffmaterialien (Infusionsbesteck etc.) adsorbiert werden. Dann ist die verabreichte Dosis unkontrolliert und unter Umständen signifikant vermindert, besonders im Fall von Vitamin A [196]. In Europa sind Präparate aus Vitaminmischungen erhältlich. Das Lösen des Vitaminpräparats in einer Lipidemulsion kann die Adsorption an Kunststoffmaterialien reduzieren.

Darüber hinaus kann durch Zusatz von Multivitaminpräparaten die Bildung von Peroxiden in Lipidemulsionen reduziert werden [197]. Daher sollten Vitaminpräparate, wenn möglich, zusammen mit der Lipidemulsion verabreicht werden. Werden Multivitaminemulsionen für die intravenöse Anwendung dem Licht ausgesetzt, können signifikante Mengen freier Radikale entstehen, was an einer erhöhten Ausscheidung von Malondialdehyd (MDA) im Urin sichtbar wird [198, 199]. Daher sollten lichtundurchlässige Infusionsschläuche für die Applikation von vitaminhaltigen Lösungen zur parenteralen Ernährung verwendet werden [200]. Bei Kindern mit Darmversagen und/oder Malabsorption ist ein besonderes Monitoring notwendig, um einen Vitaminmangel zu vermeiden, vor allem während des Übergangs zu vollständig enteraler Ernährung [201–203].

#### **Vitamin-K-Prophylaxe:**

Der tägliche Vitamin-K-Bedarf von Frühgeborenen ist unbekannt [204].

Wegen der unklaren Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt sollten Frühgeborene (<35 SSW) und kranke Reifgeborene die erste Gabe der Vitamin-K-Prophylaxe intramuskulär, subkutan oder intravenös erhalten [205, 206]. Die American Academy of Pediatrics empfiehlt Vitamin K allen Neugeborenen als eine einzige intramuskuläre Dosis von 0,5–1,0 mg zu verabreichen [207]. Des Weiteren wird empfohlen, Frühgeborenen mit >1000 g Geburtsgewicht 0,5 mg Vitamin K und Frühgeborenen <1000 g Geburtsgewicht 0,3 mg/kg/Gabe intramuskulär zu verabreichen [208]. Eine weitere orale Routinedosis wird im Alter von 4 Wochen für Säuglinge empfohlen, die ausschließlich Muttermilch erhalten [209]. Die Dosis der intravenösen Vitamin-K-Prophylaxe wird kontrovers diskutiert, da unphysiologische Vitamin-K-Spitzenwerte auftreten, die mehrere 100-mal höher als normal sein können, und da ein verlangsamt wirkendes Depotarzneimittel für diesen Verabreichungsweg fehlt [210, 211]. Bei Frühgeborenen <28 Gestationswochen, die kurz nach der Geburt 1 mg Vitamin K intramuskulär erhielten, wurden extrem hohe Plasma-Vitamin-K-Werte am 14. Tag beobachtet.

Frühgeborene, die totale parenterale Ernährung mit Multivitaminpräparaten erhalten, haben eine sehr hohe Vitamin-K-Zufuhr (Intralipid enthält z.B. 70 µg/dl Vitamin K) [212, 213]. Durch die Applikation von Vitamin K konnten trotz einer oralen Supplementation im Alter von 1 Monat nicht alle Fälle spät einsetzender Blutungen verhindert werden, die 10–12 Wochen nach der Geburt auftraten. Clarke et al. fanden heraus, dass eine intramuskuläre Vitamin-K-Prophylaxe mit 0,2 mg bei Frühgeborenen einen angemessenen Vitamin-K-Status bis zu einer Dauer von 25 Tagen (Median) aufrechterhielt und nicht zu einer Akkumulation führte. Im Gegenteil dazu führte eine Verabreichung von 0,2 mg i.v. oder 0,5 mg i.m. zu einer Akkumulation. Um spätere Blutungen zu vermeiden, sollten Säuglinge, die 0,2 mg i.m. erhielten, eine weitere Supplementation erhalten, sobald die Nahrungszufuhr aufgenommen wurde [209]. Die intramuskuläre Vitamin-K-Dosis, um einen angemessenen Vitamin-K-Spiegel von Frühgeborenen über eine längere Zeit zu erhalten, ist unbekannt. Üblicherweise erhalten Säuglinge mit einem hohen Risiko eine intramuskuläre oder intravenöse Behandlung [214]. Zahlreiche europäische Länder sind in ihrer Strategie zu oraler Vitamin-K-Prophylaxe übergegangen. Sowohl intramuskuläre als auch orale Prophylaxe schützen vor Blutungen aufgrund eines Vitamin-K-Mangels. Bei ausschließlich gestillten Säuglingen schützt eine einmalige intramuskuläre Dosis direkt nach der Geburt vor späten Blutungen, aber eine orale Verabreichung sollte entweder mit 2 mg nach

1 und nach 4 Wochen oder mit 1 mg wöchentlich bis zur 12. Woche fortgesetzt werden. Eine angemessene orale Therapie bietet, sofern sie ordnungsgemäß durchgeführt wird, nach der Ansicht einiger Autoren, den gleichen Schutz wie eine intramuskuläre Applikation. Aufgrund einer Fettmalabsorption und unangemessener Zufuhr, haben Säuglinge mit einer cholestatischen Lebererkrankung ein besonderes Risiko einen Vitamin-K-Mangel zu erleiden. Die empirische Dosierungsrichtlinie für Säuglinge und Kinder beträgt 2,5–5 mg Vitamin K, 2–7-mal pro Woche [215]. Die derzeit übliche Vorgehensweise bei der Supplementierung unterschätzt möglicherweise die optimale Dosierung von Vitamin K [203].

#### **Vitamin A:**

Die intramuskuläre Gabe von Vitamin A reduzierte in einigen Studien inkl. einer Metaanalyse den Sauerstoffbedarf bei Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht [216, 217] und verbesserte die Funktion der Retina im korrigierten Alter von 36 Wochen bei Säuglingen mit einem erhöhten ROP-Risiko [218]. Andere Studien haben diese Ergebnisse nicht bestätigt [219]. Weitere Studien, die z.B. die Auswirkungen einer kontinuierlichen intravenösen Gabe von Vitamin A untersuchen, sind derzeit in Bearbeitung [220]. Bei reifen Neugeborenen ohne Malabsorption wird enteral zugeführtes Vitamin A gut absorbiert [221], aber bei Säuglingen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht steigerte enteral zugeführtes Vitamin A (5000 IE/kg/Tag) die Retinolkonzentrationen nicht [222]. Vitamin A sollte in Kombination mit Lipiden gegeben und vor Licht geschützt werden [223]. Bei Verwendung üblicher Multivitaminpräparate nach der Dosierungsanleitung des Herstellers erhalten Frühgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht weniger Vitamin A als empfohlen. Eine angemessene reine Vitamin-A-Emulsion ist auf dem Markt derzeit nicht verfügbar [224]. Bei totaler parenteraler Ernährung wird eine Zufuhr von 700–1500 IU/kg/Tag für Säuglinge mit sehr niedrigem Geburtsgewicht und 330 IU/kg/Tag für reife Neugeborene empfohlen [225]. Vorliegenden klinischen Studien zufolge kann bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht mit einer signifikanten Lungenerkrankung eine Zufuhr (2000–)3000 IU/kg/Tag empfohlen werden, aber ein angemessenes Präparat für die parenterale oder enterale Anwendung fehlt [225].

#### **Vitamin D:**

Die Vitamin-D-Versorgung von Frühgeborenen mit sehr niedrigem und extrem niedrigem Geburtsgewicht hat ebenfalls unter verschiedenen Aspekten große Relevanz. Die hohe Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels von Schwangeren beeinflusst die fetalen 25(OH)D-Konzentrationen stark. 25(OH)D passiert leicht die Plazenta und wird in der fetalen Leber schon ab der 14. Gestationswoche verstoffwechselt. Ein maternaler Mangel hat kurzfristig und langfristig schädliche Folgen [226]. Ein Vitamin-D-Mangel bei Neugeborenen ist mit einer Hypokalziämie und Osteopenie mit langfristiger Wirkung auf den Knochen assoziiert. Die negativen Effekte eines Mangels auf die Neurogenese, die kognitive und Verhaltensentwicklung werden untersucht [226].

Weiter gibt es Hinweise darauf, dass niedrige Vitamin-D-Spiegel mit der Inzidenz von Typ-I-Diabetes korrelieren. Eine retrospektive Studie einer Geburtskohorte mit 10366 Kindern legt nahe, dass eine postnatale Vitamin-D-Supplementation mit 2000 IU/Tag mit einer 8-fachen Reduktion der Inzidenz von Diabetes Typ I assoziiert war. Es wird diskutiert, ob auch die Häufigkeit des Auftretens weiterer chronischer Erkrankungen mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln in Verbindung gebracht werden kann. Hierbei

ist es schwierig den Effekt eines einzelnen Nährstoffs von anderen Confoundern zu isolieren [227].

Die DONALD- und die EsKiMo-Studie (KiGGS-Studie) zeigten, dass ein großer Anteil von Kindern im Alter zwischen 1 und 12 Jahren in Deutschland die von der DGE empfohlene Zufuhr von 200IU Vitamin D/Tag nicht erreichen [228]. Derzeit wird eine Supplementation bei parenteral ernährten Säuglingen von 60–400IU/Tag empfohlen. Bei einer gewichtsbasierten Dosierung laut Herstellerangaben erhalten viele Säuglinge mit niedrigem Geburtsgewicht weniger Vitamin D als 400IU/Tag. Wegen der hohen Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels bei Schwangeren, wird eine orale Vitamin-D-Prophylaxe mit 800–1000IU Vitamin D/Tag per os bei Frühgeborenen ab dem 7. Lebenstag während der ersten Monate empfohlen [32]. Dies wird jedoch kontrovers diskutiert. Es liegen keine Daten bezüglich der Sicherheit einer Behandlung von Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht mit Vitamin-D-Supplementen, die auf Basis des Gewichts 5–10-mal höher als die empfohlene Menge für Reifgeborene sein können, vor [229]. Die enterale Supplementation mit 800IU Vitamin D beschleunigte den Knochenumsatz und erhöhte die Knochenmineralisation [230]. Es wurde nachgewiesen, dass 800–1500IU/Tag per os notwendig waren, um die 25(OH)D-Konzentration bei Frühgeborenen auf >75nmol/L zu erhöhen, deren Mütter einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen [231]. Sowohl eine Optimierung des Vitamin-D-Status während der Schwangerschaft als auch eine Verbesserung der postnatalen Vitamin-D-Zufuhr könnte den Vitamin-D-Status im frühen Kindesalter verbessern [232–234]. Alle Frühgeborenen- und Ergänzungen zur Muttermilch stellen zwischen 200 und 400IU Vitamin D pro Tag bereit.

Patienten mit einer Malabsorption und Adipositas und Patienten, die Medikamente einnehmen, welche den Vitamin-D-Stoffwechsel beeinflussen, sollten auf Vitamin-D-Mangel untersucht werden [235]. Besonders übergewichtige/fettleibige nicht lateinamerikanische Kinder mit dunkler Hautfarbe haben ein Risiko für unzureichende 25(OH)D-Konzentrationen, wenn der geschätzte durchschnittliche Bedarf nicht mit der Nahrung zugeführt wird [236]. Die Hälfte aller Kinder, die auf die Intensivstation eingeliefert werden, hat einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel; daher werden mehr Studien benötigt, um den Nutzen der Vitamin-D-Supplementation zu beurteilen [237]. Die obere Sicherheitsgrenze der enteralen Vitamin-D-Zufuhr liegt bei 1000IU/Tag für Säuglinge, bei 2000IU/Tag für Kinder zwischen 1 und 10 Jahren und bei 4000IU/Tag für Kinder von 11–17 Jahren [228].

#### Vitamin E:

Für Frühgeborene wird eine parenterale Vitamin-E-Zufuhr direkt nach der Geburt mit einer Dosis von 2,8–3,5IU/kg/Tag empfohlen [225]. Ältere Studien deuten auf eine Reduktion der Inzidenz von schweren intraventrikulären Blutungen hin. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden Zielwerte für die Plasmakonzentration von >1mg/dl innerhalb der ersten 24 Lebensstunden und 2mg/dl bis zum 3. Lebenstag empfohlen [238, 239]. Unter der Verwendung von Multivitaminpräparaten, werden diese Plasmakonzentrationen erreicht [224]. Die Verwendung einer höheren Vitamin-E-Dosis, um ROP oder BPD vorzubeugen, wird aufgrund eines erhöhten Risikos einer Sepsis nicht empfohlen [225, 238]. Während der parenteralen Ernährung ist Vitamin E wichtig, um die Lipide (LCPUFA) vor Lipidperoxidation zu schützen. Säuglinge, die eine Lipidemulsion aus Olivenöl erhielten, wiesen im Vergleich zu der Sojaölgruppe höhere Vitamin-E-Konzentrationen auf [168]. Brion et al. wiesen eine hohe Variation der Vitamin-E-Zufuhr

nach. In Ihrer Untersuchung erhielt eine signifikante Anzahl Frühgeborener <1000g überhöhte, potenziell toxische Vitamin-E-Dosen im Verlauf ihrer Behandlung nach der üblichen Klinik-Therapiestrategie [240].

## 6.2 Wie sollen parenteral ernährte Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Jugendliche mit Spurenelementen supplementiert werden?

### Empfehlung 37:

Der optimale Zeitpunkt für den Beginn der Spurenelementsupplementation bei Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht ist unklar. Die Spurenelementsupplementation kann zum Zeitpunkt der Zunahme des Körpergewichts begonnen werden (z. B. ab 5. Lebenstag).

[C; Konsens]

### Empfehlung 38:

Die empfohlene parenterale Zinkzufuhr sollte 450–500µg/kg/Tag bei Frühgeborenen, 250µg/kg/Tag bei Säuglingen <3 Monate, 100µg/kg/Tag bei einem Alter von 3 Monaten oder älter und 50µg (bis maximal 5mg/kg/Tag) bei Kindern betragen.

[KKP; starker Konsens]

### Konsensbasiertes Expertenstatement:

Ein parenterales Spurenelementsupplement, das gängigen Bedarfsempfehlungen voll entspricht, ist auf dem deutschen Markt nicht verfügbar.

[Konsens]

### Empfehlung 39:

Bei langfristiger PE sollen Spurenelemente supplementiert werden.

[A; Konsens]

**Kommentar:** Die vorhandene Literatur lässt keine spezifischen, altersgerechten Empfehlungen zur optimalen Spurenelementzufuhr zu.

Der Bedarf und der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer Spurenelementsupplementation für Früh- und Reifgeborene sowie Säuglinge und Kinder sind nicht abschließend geklärt. Die enterale Resorption von Spurenelementen bei teilparenteraler Ernährung ist stark von der vorliegenden Zusammensetzung der Nahrung abhängig, z. B. mit deutlichen Unterschieden zwischen gestillten und mit Säuglingsnahrung ernährten Säuglingen [241]. Durch kontrollierte Studien konnte der Bereich des Bedarfes für einige Spurenelemente zumindest eingegrenzt werden [193, 233, 241–244]. Es existiert kein Spurenelementsupplement, das den gängigen Bedarfsempfehlungen als Zusatz bei langfristiger PE entspricht [32, 193]. Wir empfehlen die Supplementation mit Spurenelementen nach Herstellerangaben bei langfristiger PE (>7 Tage) mit einem enteralen Nahrungsanteil von weniger als 50% der Energiezufuhr, außer bei Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht.

Früh- und kranke Reifgeborene haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Spurenelementmangels. Frühgeborene werden mit wenig gefüllten Spurenelementspeichern geboren, da die Füllung der Speicher im letzten Trimester der Schwangerschaft erfolgt und dieser Abschnitt durch die Frühgeburtlichkeit

verkürzt ist. Schnelles Wachstum bei unbekanntem Bedarf und variable Resorption sind weitere Risikofaktoren, die zur Entwicklung eines Spurenelementmangels bei Frühgeborenen beitragen [245]. Bei kranken Reifgeborenen variieren der Bedarf und die Aufnahme mit der Grunderkrankung. Der optimale Zeitpunkt des Beginns der Supplementation wird kontrovers diskutiert.

Zink und Selen sind Spurenelemente bei denen eine Zufuhr frühzeitig nach Beginn der PE begründet werden kann, da die Spiegel ohne Supplementation rasch abnehmen [246]. Der Bedarf an Spurenelementen von Frühgeborenen, Reifgeborenen und Kindern ist bislang nicht gründlich erforscht worden. Wenige Studien haben die Wirkung von Zinksupplementationen bei Frühgeborenen untersucht. Eine parenterale Zinkzufuhr von 250–400 µg/kg/Tag wird als angemessen eingestuft [247].

Bei Neugeborenen mit unklarem schlechten Gedeihen (besonders betreffend des Längenwachstums) und/oder Hauteffloreszenzen (an den Akren und an mechanisch belasteten Regionen) und oder Diarrhö sollte ein Zinkmangel als Ursache in Erwägung gezogen werden [248–251]. Frühgeborene, die an einer Enteropathie leiden und totale PE bzw. längerfristige PE erhalten, haben ein hohes Risiko einen Zinkmangel zu erleiden. Daher ist bei dieser Patientengruppe eine hoch dosierte, präventive Supplementation notwendig [252].

Selen ist Koenzym verschiedener selenabhängiger Enzyme wie z. B. Glutathionperoxidase, die eine wichtige Rolle in der antioxidativen Abwehr und der Beseitigung freier Radikale spielen [253]. Darum wird eine frühe parenterale Seleniumzufuhr (anorganisch) von 2–7 µg/kg/d bei kritisch kranken Kindern von manchen Autoren empfohlen [254].

Bei langfristiger PE kann ein Mangel an Spurenelementen auftreten. Die Messung der Serumkonzentrationen von Zink und Selen kann in unklaren Situationen hilfreich sein.

Bei unklarer klinischer Symptomatik ist auch an seltene genetisch bedingte Spurenelementstoffwechselstörungen zu denken [254].

### 6.3 Sollten andere Supplemente bei pädiatrischer PE verabreicht werden?

#### Empfehlung 40:

Aufgrund von fehlender Evidenz bezüglich des klinischen Nutzens, wird eine Routinezufuhr von Glutamin, Arginin oder Carnitin bei parenteral ernährten Säuglingen nicht empfohlen.

[A; starker Konsens]

**Kommentar:** Untersuchungen zur Argininsupplementation [255] bei erwachsenen Intensivpatienten sowie wenige Studien zur enteralen oder parenteralen Glutamingabe bei Neugeborenen weisen auf mögliche positive Effekte hin [256–258], die jedoch kontrovers diskutiert werden.

Glutamin ist in wässrigen parenteralen Nährlösungen nicht ausreichend stabil, kann jedoch als Dipeptid in Verbindung mit anderen Aminosäuren stabil (z. B. Alanylglutamin) parenteral zugeführt werden. Man vermutet, dass es als bevorzugte Energiequelle für rasch proliferierende Zellen, wie die Schleimhautzellen des Darms, dient. Daher bestand die Hoffnung, dass eine enterale oder parenterale Glutaminsupplementation bei Früh- und Reifgeborenen mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen positive Wirkungen zeigt. Diskutiert wurden insbesondere eine Reduktion der Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis oder von Septitiden sowie eine Verbesserung im enteralen Nahrungs-

aufbau, eine bessere Wachstumsentwicklung und ein verbessertes entwicklungsneurologisches Outcome. Eine aktuelle Metaanalyse von Moe-Byrne et al. verzeichnet jedoch im Gegensatz zu Untersuchungen an Erwachsenen keinen Nutzen einer parenteralen Glutaminsupplementation bei Frühgeborenen [259]. Auch die Glutaminsupplementation bei Säuglingen mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen zeigte, laut einem Cochrane-Review derselben Arbeitsgruppe, keine positive Wirkung [260].

Die Evidenzlage bezüglich Arginin reicht ebenfalls nicht aus, um eine Routinesupplementation bei parenteral ernährten Säuglingen zu rechtfertigen, obwohl einzelne RCTs die positive Wirkung einer parenteralen oder enteralen Argininsupplementation zur Reduktion der Inzidenz einer NEC bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht nahelegen: In einer randomisierten kontrollierten Studie beobachteten Amin et al. eine Reduktion von NEC in einer Kohorte von 152 Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht, die entweder eine enterale oder parenterale L-Arginin-Supplementation erhielten [261]. Seit dieser Publikation von 2002 haben nur wenige Studien die Supplementation von Arginin bei Säuglingen mit niedrigem Geburtsgewicht weiter untersucht, wovon eine sehr aktuelle Studie zur enteralen L-Argininzufuhr von Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht die Ergebnisse von Amin et al. bestätigt [262]. Wegen der wenigen verfügbaren Daten kann die Routineversorgung mit Arginin aufgrund der aktuellen Evidenzlage nicht allgemein empfohlen werden.

Carnitin ist für den Transport langkettiger Fettsäuren über die Mitochondrienmembran und ihre oxidative Metabolisierung erforderlich. Carnitin ist in Muttermilch und in Säuglingsnahrungen enthalten, wird aber bei üblicher PE nicht zugeführt. Bei Frühgeborenen unter PE wurden niedrige Carnitinspiegel in Körpergewebe gemessen [263]. Die klinische Bedeutung ist nicht eindeutig geklärt. Erst bei einer massiven Absenkung der Serumcarnitinkonzentrationen ist mit einer Beeinträchtigung der Fettsäureoxidation zu rechnen. Für die metabolische Verfügbarkeit von Carnitin ist sein freier, also nicht veresterter Anteil ausschlaggebend. Die Verfügbarkeit von freiem Carnitin wird durch die absolute Konzentration und durch den Quotienten Acylcarnitin/freier Carnitin-Quotient (AC/FC) reflektiert. Dieser Quotient steht im dynamischen Gleichgewicht mit dem intramitochondrialen Quotienten Acyl-CoA/freies CoA. Bei einem AC/FC-Quotienten >0,4 (>0,7 im Nüchternzustand) wird von einer verminderten intramitochondrialen CoA-Verfügbarkeit ausgegangen. Eine Carnitinsupplementierung führt zu einer Freisetzung von intramitochondrialem CoA und sollte bei einem auffälligen AC/FC-Quotienten erwogen werden. Ein Cochrane-Review über 14 randomisierte kontrollierte Kurzzeitstudien fand keine Evidenz, welche die routinemäßige Verwendung von Carnitin bei PE unterstützen würde [163].

## 7 Praktische Vorgehensweise

### 7.1 Wie sollte bei der Flüssigkeits- und Elektrolytversorgung von pädiatrischen Patienten in der Klinik vorgegangen werden?

#### Empfehlung 41:

Bei kurzfristiger (<48 h) intravenöser Zufuhr kann bei Neugeborenen, Säuglingen, Klein- und Schulkindern in normalem Ernährungsstatus ohne besondere metabolische oder nutritionelle Risiken der Einsatz einer angepassten Glukose-/Elektrolytlösung (häufig Glukose 10%) mit Zusatz von Kalium und Natrium Anwendung finden.

[C; Konsens]

#### Empfehlung 42:

Bei mittelfristiger PE (3–7 Tage) kann die Gabe einer angepassten altersgerechten Glukose-/Elektrolytlösung (häufig Glukose 10%) mit bedarfsgerechter Supplementation von Natrium, Kalium, Aminosäuren, Lipiden und Vitaminen erfolgen.

[C; Konsens]

#### Empfehlung 43:

Bei langfristiger PE (>7 Tage) kann eine zusätzliche Supplementation mit Magnesium, Phosphat und Spurenelementen (bis ein enteraler Nahrungsaufbau von 50% erreicht ist) erfolgen.

[C; Konsens]

**Kommentar:** Ist die Durchführung einer intravenösen Zufuhr bei gut ernährten Klein- und Schulkindern ohne besondere metabolische oder nutritionelle Risiken erforderlich, so sollten nach der voraussichtlichen Notwendigkeit der Dauer folgende Situationen unterschieden werden:

1. Kurzfristige parenterale Zufuhr für weniger als 48 h.
2. Mittelfristige parenterale Zufuhr für 3–7 Tage.
3. Langfristige PE für >7 Tage.

### 7.2 Wie sollte bei der Verabreichung von PE bei Neonaten und Säuglingen vorgegangen werden?

#### Empfehlung 44:

Zur Fehlerminimierung sollte ein schriftlich formuliertes Konzept zur PE-Verordnung vorliegen.

[B; starker Konsens]

#### Empfehlung 45:

Computergestützte Verordnungssysteme sollten verwendet werden, um Fehler zu minimieren und eine exakte Verordnung der Nährstoffzufuhr für den individuellen Patienten zu verbessern.

[B; Konsens]

#### Empfehlung 46:

Zur Fehlerminimierung können Neugeborene bezüglich ihres Nährstoffbedarfs und des Aufbaus der PE z. B. in folgende Gruppen eingeteilt werden:

- Frühgeborene <1500 g,
- Frühgeborene >1500 g,
- kranke Reifgeborene.

[KKP; starker Konsens]

#### Empfehlung 47:

Bei Neonaten sollte die tatsächliche Menge der PE berechnet (nicht geschätzt) werden, um Fehler zu minimieren und die genaue Menge der benötigten Nährstoffe zu verordnen.

[B; starker Konsens]

#### Empfehlung 48:

Die Verwendung von PE-Standardlösungen kann das Fehlerrisiko vermindern und kann in geeigneten Situationen erfolgen.

[C; Konsens]

**Kommentar:** Die Heterogenität der Pathophysiologie sowie die unterschiedliche Reife der Patienten macht in der Neonatalperiode ein differenziertes Vorgehen notwendig (z. B. Flüssigkeitsvolumen, Elektrolytsubstitution usw.). Hierzu empfiehlt sich zur Berechnung der PE bei Neonaten eine Einteilung z. B. nach dem Geburtsgewicht:

- ▶ Frühgeborene <1500 g,
- ▶ Frühgeborene >1500 g,
- ▶ kranke Reifgeborene.

Diese Unterscheidung ist sinnvoll, da sich das Vorgehen in Bezug auf die Zufuhr verschiedener Nährstoffe unterscheidet. Das beschriebene Vorgehen kann zu einer Strukturierung der Abläufe bei (teil)parenteraler Ernährung im klinischen Alltag führen und Fehlerrisiken minimieren.

Für die Verordnung von PE bei Neonaten sollte ein standardisierter Verordnungsbogen oder ein elektronisches Ordnungsprogramm genutzt werden, welche bei teilparenteraler Ernährung auch die enterale Nährstoffzufuhr berücksichtigen [264, 265] (s. **Abb. 1** für ein Beispiel eines Verordnungsbogens).

Um die im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen bedarfsangepasste Nährstoffzufuhr bei Neonaten und Säuglingen zu gewährleisten, muss die Ernährungsverordnung für Neonaten berechnet und nicht geschätzt werden [264, 265].

## 8 Besonderheiten der PE bei Früh- und Reifgeborenen

### 8.1 Wie sollte die PE in der Anpassungs- und Stabilisierungsphase von Neugeborenen nach der Geburt begonnen werden?

#### Konsensbasierte Expertenstatements:

Es liegen keine evidenzbasierten Daten über das für die Langzeitentwicklung optimale Ausmaß des postnatalen Gewichtsverlustes in der Anpassungs- und Stabilisierungsphase vor [Konsens].

#### Empfehlung 49:

Bei Frühgeborenen <1500 g sollte die parenterale Zufuhr von Aminosäuren, Glukose und Lipiden am 1. Lebenstag beginnen.

[B; starker Konsens]

#### Empfehlung 50:

Die Flüssigkeitszufuhr bei Frühgeborenen <1500 g sollte in den ersten Lebenstagen lediglich die geschätzten Verluste (v. a. perspiratio insensibilis) ersetzen. Ein Elektrolytzusatz ist häufig (bis zum Beginn des Abfalls der plasma Elektrolytspiegel) nicht erforderlich.

[B; starker Konsens]

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsgewicht: \_\_\_\_\_ Seite: \_\_\_\_\_

|                          |   |  |  |  |
|--------------------------|---|--|--|--|
|                          | <b>Datum</b>  |  |  |  |
|                          | Lebenstag (n)   |  |  |  |
|                          | Korrigiertes Alter (Schwangerschaftswoche + Tage)                   |  |  |  |
|                          | Aktuelles Gewicht (g) Differenz zum Vortag (± g)                    |  |  |  |
| Urin                     | Ausscheidung in (ml/Tag)  |  |  |  |
|                          | Ausscheidung in (ml/kg Körpergewicht/Tag)                           |  |  |  |
| Flüssigkeitsbedarf       | Flüssigkeitsbedarf (ml/kgKG/Tag)                                    |  |  |  |
|                          | Abzüge/Zusätze (± %)  |  |  |  |
|                          | Täglicher Flüssigkeitsbedarf (ml/Tag)                               |  |  |  |
| Enteraler Nahrungsanteil | Ernährungsart (MM/Formula)  |  |  |  |
|                          | Anzahl der Mahlzeiten/ml pro Mahlzeit                               |  |  |  |
|                          | Tages-Volumen (ml/Tag)  |  |  |  |
|                          | Proteingehalt/Tag (g)   |  |  |  |
|                          | Lipidgehalt/Tag (g)   |  |  |  |
|                          | Enterale Supplemente (ml oder %)                                    |  |  |  |
|                          | Enterale Supplemente (ml oder %)                                    |  |  |  |
| Proteine                 | Proteinbedarf/Tag (g/kg Körpergewicht/Tag)                          |  |  |  |
|                          | Gesamtvolumen/Tag (Bedarf × Gewicht)                                |  |  |  |
|                          | IV Eiweiß-Anteil (Gesamtbedarf an Proteinen minus enteraler Anteil) |  |  |  |
|                          | Volumen: Aminosäure-Lösung 10% (ml)                                 |  |  |  |
| Lipide                   | Lipidbedarf/Tag (g/kg Körpergewicht/Tag)                            |  |  |  |
|                          | Gesamtvolumen/Tag (Bedarf × Gewicht)                                |  |  |  |
|                          | IV Lipid-Anteil (Gesamtlipidbedarf – enteraler Anteil)              |  |  |  |
|                          | Volumen: Lipidemulsion 20% (ml)                                     |  |  |  |
| Elektrolyte              | NaCl 5,85% (ml) 1 ml ≈ 1 mmol                                       |  |  |  |
|                          | KCl 7,45% (ml) 1 ml ≈ 1 mmol  |  |  |  |
|                          | Ca-Glukonat 10% (ml) 1 ml ≈ 0,22 mmol                               |  |  |  |
|                          | Magnesium 10% (ml) 1 ml ≈ 0,32 mmol                                 |  |  |  |
|                          | Na-Glycero-phosphat (ml) 1 ml ≈ 1 mmol P + 2 mmol Na                |  |  |  |
| Supplemente              | Wasserlösliche Vitamine (ml)  |  |  |  |
|                          | Fettlösliche Vitamine (ml)  |  |  |  |
|                          | Spurenelemente (ml)   |  |  |  |
| Vol.                     | Medikamentenvolumen (ml)  |  |  |  |
|                          | Residualvolumen (ml/Tag)  |  |  |  |
| Glukose                  | Glukose 5% (ml)   |  |  |  |
|                          | Glukose 10% (ml)  |  |  |  |
|                          | Glukose % (ml)  |  |  |  |
|                          | Absolute Glukosezufuhr/Tag (g/Tag)                                  |  |  |  |
|                          | Relative Glukosezufuhr (mg/kg Körpergewicht/min)                    |  |  |  |
| Energie                  | Kalorien/Tag (kcal/Tag)   |  |  |  |
|                          | Kalorien/kg Körpergewicht/Tag (kcal/kg Körpergewicht/Tag)           |  |  |  |
| Flussrate                | Laufgeschwindigkeit der Mischemulsion (ml/h)                        |  |  |  |
|                          | Laufgeschwindigkeit der Lipidemulsion (ml/h)                        |  |  |  |
|                          | Initialen des verordnenden Arztes                                   |  |  |  |

**Abb. 1** Beispiel eines Verordnungsbogens für Früh- und kranke Reifgeborene\*.

Kurzanleitung zur Berechnung von (teil-)parenteraler Ernährung/Nutzung des Verordnungsbogens:

1. Flüssigkeitsbedarf festlegen (inkl. Zu- oder Abschläge)
2. Energiebedarf abschätzen (vgl. hierzu auch **Tab. 1**)
3. Enteralen Nahrungsanteil festlegen/Hauptnahrungsbestandteile ermitteln (vgl. „Angaben zur Berechnung der enteralen Nahrungsbestandteile“ unten). Die Differenz zum errechneten Bedarf der Hauptnahrungssubstrate als parenterale Zufuhr berechnen.
4. Verbleibende Elektrolyt-, Vitamin-, und Spurenelementzusätze festlegen (Vorgehen: errechneter Bedarf, abzüglich dem in der enteralen Nahrung enthaltenem Anteil. Für das praktische Vorgehen wird z. B. bei einem enteralen Nahrungsanteil von 50% – bezogen auf die Energiezufuhr – lediglich der halbe errechnete Elektrolytbedarf zugesetzt. Bei Vitaminen und Spurenelementen ist ab einem enteralen Nahrungsanteil von 50% ein Zusatz oft entbehrlich). Vgl. hierzu auch **Tab. 3**.
5. Flüssigkeitsvolumen für die bisher festgelegten Nahrungssubstrate addieren und Differenz zum errechneten Flüssigkeitsbedarf berechnen.
6. Differenzvolumen aus „5.“ als Glukoselösung zuführen. Die Glukosekonzentration (oft 10 oder 12,5%) nach dem errechneten Energiebedarf/Wachstumsverlauf und unter Einbeziehung der klinischen Situation festlegen.
7. Flussgeschwindigkeit für z. B. eine Infusionsdauer von 24 h festlegen.
8. Plausibilitätsprüfung (z. B. vergleich mit der Verordnung vom Vortag/Mengen in Bezug auf das Körpergewicht grob überschlagen usw.).

**Abkürzungen:** IV: Intravenös; n: Anzahl; MM: Muttermilch

Angaben zur Berechnung der enteralen Nahrungsbestandteile\*:

|                    | Nahrung    | MM  | MMnFG | FortMM | FGForm |
|--------------------|------------|-----|-------|--------|--------|
| Energiegehalt      | Kcal/100ml | 71  | 69    | 84     | 80     |
| Kohlenhydratgehalt | g/100 ml   | 7,1 | 6,7   | 9,4    | 8,4    |
| Proteingehalt      | g/100 ml   | 1,1 | 1,5   | 2,6    | 2,6    |
| Lipidgehalt        | g/100 ml   | 4,0 | 3,6   | 3,6    | 3,9    |

Mit: MM: Muttermilch; MMnFG: Muttermilch nach Frühgeburt (reif); FortMM: Fortifizierte Muttermilch; FGForm: Frühgeborenenformula

\* Angaben zur Berechnung der enteralen Nahrungsbestandteile nach:  
 – Muttermilch (MM): Angaben nach Zuppinger K.: Berner Datenbuch der Pädiatrie, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 4. Aufl. 1992, S. 161;  
 – Muttermilch nach Frühgeburtlichkeit (reif) (MMnFG): Angaben nach Tsang, RC et al. (Ed.) Digital Educational Publishing, Cincinnati, 2005, Nutrition of the Preterm Infant; Chapter 12; 333–356;  
 – Fortifizierte Muttermilch z.B. mit FMS – (FortMM): Daten nach Herstellerangabe  
 – Frühgeborenenformula (FGForm)

\* Modifiziert nach Jochum, F.: Infusionstherapie und Diätetik in der Pädiatrie. Springer Verlag 2005, 516–17.

**Empfehlung 51:**

Bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht sollten 2,0–3,5 g Aminosäuren/kg Körpergewicht/Tag ab dem 1. Lebenstag parenteral verabreicht werden.

[B; starker Konsens]

**Empfehlung 52:**

Die Aminosäurezufuhr sollte bei parenteral ernährten Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500 g auf 4 g/kg Körpergewicht/Tag erhöht werden [B] und kann bei reifen Neugeborenen auf 3 g/kg Körpergewicht/Tag erhöht werden [C].

[starker Konsens]

**Empfehlung 53:**

Bei Frühgeborenen <1500 g kann eine parenterale Lipidzufuhr von mindestens 1 g/kg Körpergewicht/Tag ab dem 1. Lebenstag zusammen mit Aminosäuren die Proteinsynthese unterstützen und zu einer Reduktion der Glukosedosis und der Inzidenz von Hyperglykämie beitragen.

[B; Konsens]

**Empfehlung 54:**

Bei Früh- und Neugeborenen sollte die maximale Lipidzufuhr 3–4 g Triglyzeride/kg Körpergewicht pro Tag nicht überschreiten.

[B; starker Konsens]

**Empfehlung 55:**

Ein „trockenes“ Flüssigkeitsmanagement mit NaCl-Restriktion führt zu einer Verminderung der Tage mit Atemhilfe bzw. Respiratortherapie und sollte gegenüber einem liberalen Flüssigkeitsmanagement bevorzugt werden.

[B; Konsens]

**Empfehlung 56:**

Der frühe Beginn des enteralen Nahrungsaufbaus bei Frühgeborenen senkt die Inzidenz nosokomialer Infektionen, die Dauer der PE und die Häufigkeit der Anwendung von zentralen Venenkathetern. Wenn möglich soll bereits kurz nach der Geburt am 1. Lebenstag mit dem enteralen Nahrungsaufbau begonnen werden.

[A; Konsens]

**Kommentar:** In den ersten 7 Tagen nach Geburt kommt es bei Früh- und reifen Neugeborenen zu zahlreichen Anpassungs- und Reifungsvorgängen (vgl. „Physiologische Grundlagen“, oben). Das macht eine tägliche Anpassung der Nährstoffzufuhr erforderlich. Es liegen erstaunlich wenig evidenzbasierte Daten über Grundlagen von Physiologie und Nährstoffbedarf für diesen Lebensabschnitt vor (optimaler Gewichtsverlust, optimaler Zeitpunkt des Beginns der Aminosäure- und Fettsupplementation).

Bei Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (<1500 g) ist der Beginn einer intravenösen Aminosäurezufuhr zusammen mit einer parenteralen LE und Glukose am 1. Lebenstag mit einer stetigen Zunahme der Aminosäurezufuhr bis max. 4 g/kg Körpergewicht/Tag und der Zufuhr einer LE bis zu 3–4 g/kg Körpergewicht/Tag weit verbreitet und führt zu einem schnelleren Erreichen einer positiven Stickstoffbilanz [68, 266] (s. auch oben Kapitel intravenöse Lipidzufuhr, Aminosäurezufuhr).

Es gilt als gesichert, dass die Reduktion des Flüssigkeitsumsatzes durch Verminderung der „Perspiratio insensibilis“ das Outcome der Neonaten verbessert [267]. Bei Frühgeborenen scheint ein „trockenes“ Flüssigkeitsmanagement mit NaCl-Restriktion die Dauer einer Atemhilfe/Respiratortherapie günstig zu beeinflussen [268–270]. Bei Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht sollten in den ersten Lebenstagen darum lediglich die Flüssigkeitsverluste ersetzt werden [24]. Die Wirkung einer frühzeitigen, hochdosierten Aminosäurezufuhr auf die Inzidenz von Hyperkaliämie ist unklar. Bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht sollte begleitend zur parenteralen Zufuhr von Aminosäuren im oberen Dosierungsbereich auf eine adäquate Zufuhr von Mineralstoffen (z. B. Kalium, Phosphat, Magnesium) geachtet werden, um das Entstehen von Imbalancen sicher zu verhindern. Der frühe Beginn des enteralen Nahrungsaufbaus (<4 Tage nach der Geburt) senkt die Inzidenz nosokomialer Infektionen, die Dauer einer (teil)parenteralen Ernährung und die Anwendung von zentralen Venenkathetern im Vergleich zum späteren Beginn [271, 272].

## 8.2 Wie sollte bei der Verabreichung von PE bei Früh- und Neugeborenen in der Phase des kontinuierlichen Wachstums vorgegangen werden?

**Empfehlung 57:**

Die Ernährungsform „PE“ sollte die Ausnahme bei neonatalen Patienten in der Phase des kontinuierlichen Wachstums sein. Wenn sie notwendig ist, sollte nach behandelbaren Gründen für den verzögerten enteralen Nahrungsaufbau gesucht werden.

[B; starker Konsens]

**Empfehlung 58:**

Die Energiezufuhr sollte sich an der Gewichtszunahme orientieren, wobei eine Gewichtsentwicklung nahe der intrauterinen Wachstumskurve angestrebt wird.

[B; starker Konsens]

**Kommentar:** Zu Beginn der Phase des kontinuierlichen Wachstums (ca. 2. Lebenswoche) wird der enterale Nahrungsaufbau auch bei Früh- und kranken Termingeborenen üblicherweise abgeschlossen. Ist in dieser Phase noch eine PE notwendig, so sollte nach behandelbaren Gründen für den verzögerten Nahrungsaufbau gesucht werden. Der Energiebedarf weist in diesem Lebensabschnitt eine große Variabilität auf. Eine angemessene Energie- und Proteinzufuhr sollte zu einer Gewichtsentwicklung ähnlich des normalen intrauterinen Wachstums führen. Falls andere Gründe für eine Wachstumsstörung ausgeschlossen wurden, sollte generell angenommen werden, dass eine zu niedrige Energie- und/oder Proteinzufuhr in einer unzureichenden und eine zu hohe Energiezufuhr in einer überhöhten Gewichtszunahme resultiert, verglichen mit den Perzentilen intrauterinen Wachstums. Die notwendige Energie zum Aufbau von 1 g Körpergewebe variiert mit dem Fettgehalt des aufgebauten Gewebes (20–40%) und wird im Durchschnitt mit ca. 5 kcal angegeben. Der Anteil des neu gebildeten Fettgewebes in einer Wachstumsphase ist durch das Ernährungsregime beeinflussbar. Hierbei ist zu bedenken, dass je weniger Fettgewebe aufgebaut wird, desto weniger Energie für das Wachstum notwendig ist [273].

### 8.3 Was ist bei der Auswahl und Anlage von Gefäßzugängen zu beachten?

#### Empfehlung 59:

Periphere Venenverweilkanülen haben eine niedrigere Komplikationsrate im Vergleich zu zentralen Zugängen und sollten bei Säuglingen so weit als möglich eingesetzt werden, falls sie für die Art der intravenös zugeführten Nahrung ausreichen.

[B; starker Konsens]

#### Empfehlung 60:

Ein routinemäßiger Heparinzusatz zur Vermeidung einer Thrombosierung oder der Verlängerung der ZVK-Anwendungsdauer bei Säuglingen hat keinen nachgewiesenen Nutzen und wird nicht empfohlen.

[A; starker Konsens]

**Kommentar:** Periphere Venenverweilkanülen (PVK) haben bei Säuglingen eine niedrigere Komplikationsrate (Infektion, Thrombosierung) als zentrale Venenkatheter (ZVK) [26]. Falls es aufgrund der Osmolarität und der Venenverhältnisse möglich ist, können PVKs bei einer teil- oder vollparenteralen Ernährung verwendet werden (cave: Paravasat/Hautnekrose!).

Bei älteren Kindern oder Jugendlichen ist eine langfristige vollparenterale Ernährung wegen der hohen Osmolarität der Nahrungslösungen oft nicht ohne ZVK sicher zuzuführen. Die Festlegung des Zugangswegs verlangt die individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung, der Therapie, der Osmolarität der verwendeten Ernährungslösung bzw. Medikamente und der erwarteten Dauer der parenteralen Ernährung. Zwei Metaanalysen zeigten keinen positiven Effekt eines Heparinzusatzes auf ZVK-Anwendungsdauer oder Thrombenbildung bei Neonaten, die mit perkutanen zentralen Venenkathetern versorgt waren [274, 275].

### 8.4 Sind Standardlösungen für pädiatrische Patienten von Nutzen?

#### Empfehlung 61:

Standardlösungen, die von einer Krankenhausapotheke oder einem kommerziellen Anbieter hergestellt werden und an den Nährstoffbedarf und das Alter der Zielgruppe angepasst sind, bieten potenzielle Vorteile bezüglich der Sicherheit, der Benutzerfreundlichkeit und der Kosten. Sie können in vielen klinischen Situationen und für die meisten Patienten benutzt werden.

[C; Konsens]

**Kommentar:** Die Verwendung von Fertiglösungen ist weniger personalintensiv und hat ein geringeres Risiko von Dosierungsfehlern oder Kontamination [276]. Durch individuell gemischte Infusionslösungen ist aber eine Anpassung an individuelle Besonderheiten möglich. Bei kurzfristiger totaler und partieller PE bietet sich die Verwendung von Standardlösungen an [276]. Hierdurch kann auch eine Kostenreduktion erreicht werden [277]. Eine retrospektive Studie mit Frühgeborenen verglich eine Standard-PE mit einer verhältnismäßig höheren Zufuhr an Aminosäuren, Glukose und einem besseren Kalzium-Phosphat-Verhältnis mit einer individualisierten PE. Beide Studiengruppen wiesen eine ähnliche Gewichtszunahme und ähnliche biochemische

Parameter auf [278]. Im Gegenteil dazu demonstrierte eine andere aktuelle Studie eine bessere Gewichtszunahme, eine kürzere Dauer der totalen PE und seltenere Elektrolytkorrekturen bei einer individualisierten PE [279]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Standard-PE mit einer adäquaten Zusammensetzung eine angemessene und vorteilhafte Alternative zur individuellen Verschreibung sein kann.

#### PE-Verordnung

Sehr empfehlenswert sind (z. T. kommerziell erhältliche) Computerprogramme, die eine schnelle und exakte Berechnung der enteralen und parenteralen Zufuhr ermöglichen. Die Flüssigkeits-, Glukose- und Elektrolytzufuhr, welche zusätzlich über Medikamente zugeführt wird, kann hierbei ebenfalls mit einkalkuliert werden [264, 265]. Prinzipiell sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden: Abschätzung der notwendigen Dauer der PE, Festlegung des enteralen Nahrungsanteils, Festlegung der Flüssigkeitszufuhr, Festlegung der Protein- und Lipidzufuhr, Errechnung der parenteralen Anteile, Festlegung der Elektrolyt-/Vitamin- und Spurenelementsupplemente, Festlegung der Konzentration der Glukoselösung, Festlegung der Infusionsgeschwindigkeit, Festlegung des Monitorings, Plausibilitätsprüfung (s. **Abb. 1** „Beispiel eines Verordnungsbogens“).

#### Neonatale Patienten

Ein Beispiel für die Umsetzung der Leitlinien bietet **Tab. 3** im Anhang, die den Nahrungsaufbau während der Anpassungs- und Stabilisierungsphase von Neugeborenen darstellt.

### 8.5 Wie kann das Risiko von PE-assoziierten Nebenwirkungen minimiert werden?

#### Empfehlung 62:

Um Fehler bei der Verordnung oder Zubereitung von partieller PE (PPE) oder totaler PE (TPE) zu minimieren, sollten die Abläufe so weit wie möglich standardisiert werden.

[B; Konsens]

#### Empfehlung 63:

Minimale enterale Ernährung verkürzt die Zeit bis zum kompletten enteralen Nahrungsaufbau und die Krankenhausverweildauer und soll wann immer möglich parallel zur parenteralen Ernährung erfolgen.

[A; starker Konsens]

#### Empfehlung 64:

Nicht nutritives Saugen während PE verkürzt die Krankenhausverweildauer und soll bei Säuglingen unter PE angewendet werden.

[A; starker Konsens]

#### Empfehlung 65:

Das Kalzium/Phosphat-Verhältnis in Spontanurinproben sowie die Serumkonzentration von Kalzium, anorganischem Phosphat und alkalischer Phosphatase können nützliche Informationen über die angemessene Zufuhr von Kalzium und Phosphat liefern und daher für das Monitoring herangezogen werden.

[KKP; starker Konsens]

Tab. 3 Beispiel für den (teil-)parenteralen Nahrungsaufbau bei Früh- und kranken Reifgeborenen [299].

| Bedarf              |                      | Infusionsbedarf bei vollparenteraler Ernährung |                   |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      | Enterale Ernährung |                                    |                  |                 |                   |          |           |
|---------------------|----------------------|--|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------------------------|------------------|-----------------|-------------------|----------|-----------|
| Flüss. <sup>a</sup> | Energie              | Glu <sup>b</sup>                               | AS                | Lipid                | NaCl                 | KCl <sup>c</sup>     | Mg                   | Na-Gly-cero-P        | Ca <sup>d</sup>      | Soluvit              | Vita-lipid           | SE                 | Nahrung                            | Vit <sup>e</sup> | Fe <sup>o</sup> | Ca/P <sup>*</sup> | Sonstige |           |
| Geburtsge-wicht     | [kcal/kg KG und Tag] | [g/kg KG und Tag]                              | [g/kg KG und Tag] | [mmol/kg KG und Tag] | [1 ml/kg KG und Tag] | [1 ml/kg KG und Tag] | [ml/Tag]           | [ml/Tag]                           | [ml/Tag]         | [ml/Tag]        | [ml/Tag]          | [ml/Tag] | [ml/Tag]  |
| Tag 1               | FG < 1000 g KG       | 90   | 4-8               | 2,0                  | 1,5                  | 0                    | 0                    |                      |                      |                      |                      |                    | 6-12 x 0,5 MM/FGM                  |                  |                 |                   |          | Vit K     |
|                     | FG1-1,5 kg KG        | 80   | 4-8               | 2,0                  | 1,5                  | 0                    | 0                    |                      |                      |                      |                      |                    | 6-12 x 1,0 MM/FGM                  |                  |                 |                   |          | Vit K     |
|                     | NG > 1,5 kg KG       | 60   | 4-10              | 0                    | 0                    | 2-5                  | 1-3                  |                      |                      |                      |                      |                    | 8/6 x 5-10 MM/Pre                  |                  |                 |                   |          | Vit K     |
| Tag 2               | FG < 1000 g KG       | 110  | 4-8               | 2,5                  | 2,0                  | 0                    | 0                    |                      |                      |                      |                      |                    | 12 x 1,0 MM/FGM                    |                  |                 |                   |          |           |
|                     | FG1-1,5 kg KG        | 100  | 4-8               | 2,5                  | 2,0                  | 0                    | 0                    |                      |                      |                      |                      |                    | 12 x 1,5 MM/FGM                    |                  |                 |                   |          |           |
|                     | NG ≥ 1,5 kg KG       | 80   | 4-10              | 0                    | 0                    | 2-5                  | 1-3                  |                      |                      |                      |                      |                    | 8/6 x 10-20 MM/Pre                 |                  |                 |                   |          |           |
| Tag 3               | FG < 1000 g KG       | 130  | 5-9               | 3,0                  | 2,5                  | 0                    | 0                    |                      |                      |                      |                      |                    | 12 x 2,0 MM/FGM                    |                  |                 |                   |          |           |
|                     | FG1-1,5 kg KG        | 120  | 5-9               | 3,0                  | 2,5                  | [2-5]                | [1-3]                |                      |                      |                      |                      |                    | 12 x 3,0 MM/FGM                    |                  |                 |                   |          |           |
|                     | NG ≥ 1,5 kg KG       | 100  | 5-10              | 1,5                  | 1,5                  | 2-5                  | 1-3                  |                      |                      |                      |                      |                    | 8/6 x 15-30 MM/Pre                 |                  |                 |                   |          |           |
| Tag 4               | FG < 1000 g KG       | 150  | 5-10              | 3,5                  | 3,0                  | [2-5]                | [1-3]                |                      |                      |                      |                      |                    | 12 x 3,0 MM/FGM                    |                  |                 |                   |          |           |
|                     | FG1-1,5 kg KG        | 140  | 5-10              | 3,5                  | 3,0                  | 2-5                  | 1-3                  |                      |                      |                      |                      |                    | 12 x 4,5 MM/FGM                    |                  |                 |                   |          |           |
|                     | NG ≥ 1,5 kg KG       | 120  | 6-12              | 2,0                  | 2,0                  | 2-5                  | 1-3                  |                      |                      |                      |                      |                    | 8/6 x 20-40 MM/Pre                 |                  |                 |                   |          |           |
| Tag 5               | FG < 1000 g KG       | 160  | 6-12              | 4,0                  | 3,5                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | 12 x 4 MM/FGM                      |                  |                 |                   |          |           |
|                     | FG1-1,5 kg KG        | 160  | 6-12              | 4,0                  | 3,5                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | 12 x 6,0 MM/FGM                    |                  |                 |                   |          |           |
|                     | NG ≥ 1,5 kg KG       | 140  | 7-15              | 2,5                  | 2,5                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | 8/6 x 25-50 mm/FGM                 |                  |                 |                   |          |           |
| Tag 6               | FG < 1000 g KG       | 160  | 110-150           | 4,0                  | 4,0                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | 12 x 5,0 MM/FGM                    |                  |                 |                   |          |           |
|                     | FG1-1,5 kg KG        | 160  | 110-150           | 4,0                  | 3,5                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | 12 x 7,5 MM/FGM                    |                  |                 |                   |          |           |
|                     | NG ≥ 1,5 kg KG       | 160  | 60-140            | 7-16                 | 3,0                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | 8/6 x 30-60 MM/Pre                 |                  |                 |                   |          |           |
| Tag 7               | FG < 1000 g KG       | 160  | 110-150           | 4,0                  | 3,5                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | 12 x 6,0 MM/FGM                    |                  |                 |                   |          | [F] Vit K |
|                     | FG1-1,5 kg KG        | 160  | 110-150           | 4,0                  | 3,5                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | 12 x 9,0 MM/Pre                    |                  |                 |                   |          | [F] Vit K |
|                     | NG > 1,5 kg KG       | 160  | 60-140            | 7-16                 | 3,0                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | 8/6 x 35-30 MM/Pre                 |                  |                 |                   |          | Vit K     |
| Tag 14              | FG < 1000 g KG       | 160  | 110-150           | 4,0                  | 3,5                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | <b>Ziel: Fett 160 ml/kg KG Tag</b> |                  | x               | x                 |          | [F]       |
|                     | FG1-1,5 kg KG        | 160  | 110-150           | 4,0                  | 3,5                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | <b>verteilt auf</b>                |                  | x               | x                 |          | [F]       |
|                     | NG > 1,5 kg KG       | 160  | 60-140            | 7-16                 | 3,0                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | <b>n Mahlzeiten:</b>               |                  |                 |                   |          |           |
| Tag 28              | FG < 1000 g KG       | 160  | 110-150           | 4,0                  | 3,5                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | <b>&lt;1500 g 12 MZ</b>            |                  | x               | x                 |          | [F] Vit K |
|                     | FG1-1,5 kg KG        | 160  | 110-150           | 4,0                  | 3,5                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | <b>≥1500 g 8 MZ</b>                |                  | x               | x                 |          | [F] Vit K |
|                     | NG > 1,5 kg KG       | 160  | 60-140            | 7-16                 | 3,0                  | 2-5                  | 1-3                  | (0,3)                | (1)                  | (1) <sup>d</sup>     | (1)                  | (1)                | <b>≥2000 g 6 MZ</b>                |                  |                 |                   |          | Vit K     |

Angaben für eutrophe Neugeborene. Vorgehen: Vom Nährstoffbedarf (inkl. Elektrolyte und weiterer Zusätze) ist der Anteil der enteralen Ernährung abzuziehen. Das Ergebnis ergibt den parenteralen Anteil. Cave: Für Elektrolyte und weitere Nahrungsbestandteile kann der verbleibende parenterale Anteil bei teilparenteraler Ernährung grob nach dem enteralen Anteil der Energiezufuhr abgeschätzt werden. So ist z. B. bei einer enteralen Energiezufuhr von etwa 50 % nur etwa der hälftige Bedarf an Elektrolyten im Vergleich zur total parenteralen Ernährung intravenös zuzuführen. Zum Vorgehen vgl. auch **Abb. 1**.

Abkürzungen: FG Frühgeborene; NG Neugeborene; [F] Frauenmilchfortifier. Zusatz nur, wenn ein enteraler Nahrungsanteil von mindestens 100 ml/kg KG/d erreicht ist; SE Spurenelementzusatz; MM Muttermilch; Pre Pre Formula; FGM Frühgeborenenformel.

Angaben in () nur bei langfristiger (> 7 Tage) totalparenteraler Ernährung mit einem enteralen Anteil unter 50 % zusetzen. Angaben in [] bei sinkenden Plasmaspiegeln Na/K-Zusatz beginnen.

<sup>a</sup> Flüssigkeit: + 20 % bei Fieber, Fototherapie, »small for gestational age« (SCA); - 20 ml/kg KG/Tag bei: Respiratortherapie/N-CPAP mit angefeuchteter Atemluft.

<sup>b</sup> als Glukoselösung, 12,5 %ig (15 %ig) zuführen.

<sup>c</sup> erst nach erster Miktion zusetzen.

<sup>d</sup> regelmäßig nur bei ZVK zusetzen. Bei Gabe über periphere Venenverweilkanüle besondere Gefahr für das Entstehen von Hautnekrosen bei Auftreten eines Paravasates.

<sup>e</sup> Vit: Enteraler Multivitaminzusatz ab einem Enteralen Nahrungsanteil von etwa 50 % bezogen auf die Energie beginnen.

<sup>o</sup> Fe: Enteraler Eisenzusatz ab etwa der 5. Lebenswoche beginnen. Prophylaktische Dosierung 3-6 mg/kg KG/d. Zur Therapie bei Anämie auf bis zu 12 mg/kg KG/d steigern.

\* Ca/P: Kalzium /Phosphat enterale Supplementation ab der 2. Lebenswoche z. B. mit Ca-Glycerophosphat. Dosierung nach Monitoring über die Ca/P-Urinausscheidung und Messung der alkalischen Phosphatase.

**Empfehlung 66:**

Moderne Lipidemulsionen, die sich aus verschiedenen Lipidquellen zusammensetzen (wie Oliven-, Soja-, MCT- und Fischöl), haben das Potential die Inzidenz von Nebenwirkungen bei PE zu reduzieren, wie z. B. das Auftreten einer Sepsis. Sie sollen bevorzugt für die parenterale Ernährung von Frühgeborenen verwendet werden.

[A; Konsens]

**Empfehlung 67:**

Lipidemulsionen auf Basis einer Sojaöl-MCT-Olivenöl-Fischöl-Mischung für die PE wurden an pädiatrischen Patienten getestet und sollen zur Prävention und Behandlung einer Cholestase während PE eingesetzt werden.

[A; Konsens]

**Kommentar: Standardisierung bei PE.** Die Vorgehensweise bei der Verordnung und Verabreichung von PE sollte wann immer möglich standardisiert werden, um Fehler bei der Versorgung und Zubereitung zu vermeiden. Die Verwendung von standardisierten PE-Lösungen kann Vorteile haben (s. auch Empfehlung 61 [276]). **Minimale enterale Ernährung.** Totale PE vermindert die funktionelle und strukturelle Integrität der gastrointestinalen Mukosa, die Sekretion gastrointestinaler Hormone und die Aktivität mukosaler Enzyme wie der Laktase [280], sodass eine Intoleranz für enterale Nahrung und eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts befördert werden kann. Eine Metaanalyse [272] untersuchte den Effekt von minimaler enteraler Ernährung (<25 kcal/kg KG/Tag für >5 Tage) auf das Entstehen einer Nahrungsintoleranz bei Risikofrühgeborenen (<1500 g Geburtsgewicht, <33 Gestationswochen) im Vergleich zu totaler PE. Eingeschlossen wurden 8 randomisierte Untersuchungen. Gesichert wurde eine signifikante Reduktion der Zeit für den Nahrungsaufbau und der Krankenhausverweildauer. Ein Effekt auf die Inzidenz einer nekrotisierenden Enterokolitis wurde nicht gesichert. Wegen der Inhomogenität der eingeschlossenen Patienten und der geringen Anzahl können Nebenwirkungen einer minimalen enteralen Ernährung nicht sicher ausgeschlossen werden [272]. Die ASPEN-Leitlinie empfiehlt, eine minimale enterale Nahrungszufuhr innerhalb der ersten 2 Lebenstage einzuleiten und anschließend mit einer enteralen Zufuhr von 30 ml/kg/Tag fortzufahren [281].

**Nicht nutritives Saugen**

Eine Metaanalyse (basierend auf 14 randomisierten kontrollierten Untersuchungen) ergab bei Frühgeborenen eine signifikante Verkürzung der Krankenhausverweildauer durch nicht nutritives Saugen. Ein Effekt auf Gewichtszunahme, Energieaufnahme, Sauerstoffsättigung, Darmpassagezeit oder Herzfrequenz wurde nicht gefunden [282].

**Osteopenieprophylaxe bei Frühgeborenen <1500 g**

Wegen ihrer hohen Wachstumsgeschwindigkeit haben Frühgeborene einen hohen Kalzium- und Phosphatbedarf, der durch Muttermilch oder Formulanahrung nicht gedeckt werden kann. Dadurch sind insbesondere Frühgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (<1500 g) gefährdet, eine Osteopenie zu entwickeln. Eine Frühgeborenenosteopenie geht mit einer erhöhten Inzidenz von Frakturen, längerer Respiratortherapie bzw. Atemhilfe und der Entwicklung eines Dolichocephalus einher [283, 284]. Vor allem Frühgeborene mit extrem niedrigem Ge-

burtsgewicht <600 g haben ein sehr hohes Risiko, eine Osteopenie oder Rachitis auszubilden. Daher wird ein frühes Screening und eine frühzeitige an die individuellen Bedürfnisse angepasste Supplementation mit Mineralstoffen empfohlen [285]. Während frühzeitiger PE ist eine ausreichende Supplementation mit Kalzium und Phosphat zwingend erforderlich, um Hypophosphatämie und Osteopenie zu vermeiden. Eine frühzeitig verabreichte parenterale Kalziumzufuhr von 75 mg/kg/Tag und 44 mg/kg/Tag an Phosphat verhinderte die kurzfristige Abnahme der Knochenstärke [286]. Aufgrund der frühzeitig erhöhten Aminosäurezufuhr, kann ein Kalzium-Phosphat-Ungleichgewicht in Zusammenhang mit einer unvollständigen Zufuhr von Nährstoffen nach der Geburt auftreten. Bei frühzeitigem „aggressiven“ Beginn der parenteralen Ernährung bei Frühgeborenen sollte ergänzend eine ausreichende Zufuhr von z. B. Phosphat gewährleistet sein, da Aminosäuren und Phosphat gemeinsam mit Kalium die Hauptdeterminanten zellulären Wachstums darstellen.

Das frühe Einführen von Aminosäuren bei der PE kann möglicherweise durch eine frühzeitige Phosphatzufuhr vervollständigt werden, da Aminosäuren und Phosphat gemeinsam mit Kalium die Hauptdeterminanten zellulären Wachstums darstellen. Die Autoren liefern ein einfaches Hilfsmittel um die optimale Phosphatzufuhr zu berechnen [287]. Die optimale Dauer der Supplementation ist unklar. Es scheint angemessen, Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500 g eine orale Supplementation bis zu einem korrigierten Alter von 3 Monaten zu verabreichen. Das Ca/P-Verhältnis in Urinstichproben, sowie die Serumkonzentration von Kalzium, anorganischem Phosphat und alkalischer Phosphatase liefern nützliche Informationen, um die Kalzium- und Phosphatzufuhr an die individuellen Bedürfnisse anzupassen, die je nach Wachstum variieren [288–290]. Die Verwendung von organischen Kalziumsalzen (Kalziumglukonat) und organischem Phosphat (Natriumglyzerophosphat oder Glukose-1-Phosphat) ermöglicht eine höhere Mineralstoffkonzentration [291]. Je höher die Konzentration von Aminosäuren und Glukose ist, desto höher kann die Menge an Kalzium und Phosphat sein, welche der parenteralen Lösung beigemischt werden kann, ohne eine Fällung hervorzurufen [291].

**Spurenelementmangel**

Der Nährstoffbedarf von Zink und Selen ist bei Frühgeborenen <1500 g Geburtsgewicht höher, aufgrund von geringeren körpereigenen Speichern, einem schnelleren Wachstum und eines höheren Bedarfs im antioxidativen Abwehrsystem. Ohne Supplementierung während der parenteralen Ernährung kurz nach der Geburt sind die Körperreserven schnell erschöpft [246]. Beide essenzielle Spurenelemente sind neben anderen ebenfalls zwingend erforderlich für die langfristige parenterale Ernährung von älteren Kindern [247].

**Prävention von Cholestase**

Durch die Verwendung einer Lipidemulsion auf Basis einer Sojaöl-MCT-Olivenöl-Fischöl-Mischung bei der PE, könnte eine Cholestase vermieden und behandelt werden (s. Kapitel intravenöse Lipidversorgung).

## 9 Wie sollte das Monitoring von PE bei pädiatrischen Patienten durchgeführt werden?

### Konsensbasierte Expertenstatements:

Die Unreife der Niere bei Frühgeborenen führt bei einer Dehydratation als eines der ersten laborchemischen Zeichen zu einer Hyperchlorämie, bevor eine Azidose entsteht [Konsens].

### Empfehlung 68:

Wegen des geringen Blutvolumens bei Säuglingen sollten Einrichtungen, in denen diese mittel- und langfristig parenteral ernährt werden, Zugang zu einem Speziallabor mit Mikromethoden haben.

[KKP; starker Konsens]

### Empfehlung 69:

Bei Frühgeborenen sollte wegen ihres hohen Flüssigkeitsumsatzes, dem im Vergleich mit älteren Patienten hohen Körperwasser-gehalt und den unreifen Regulationsmechanismen eine sorgfältige Überwachung des Flüssigkeitshaushalts erfolgen.

[KKP; starker Konsens]

### Empfehlung 70:

Die Messung des spezifischen Gewichts oder der Osmolarität des Urins kann bei Früh- und Reifgeborenen in den ersten Lebens-wochen nur herangezogen werden, wenn hohe Werte gemessen werden. Niedrige (normale) Werte können durch die unreifebe- dingte geringe Konzentrationsfähigkeit der Nieren bei Früh- und Reifgeborenen bedingt sein.

[B; Konsens]

### Empfehlung 71:

Bei PE sollen in der Initialphase in Abhängigkeit von Reife und Erkrankung der Neonaten tägliche klinische Untersuchungen, Flüssigkeitsbilanzierung, Kontrollen von Säure-Basen-Status, Elektrolyten und Blutzucker durchgeführt werden.

[KKP; starker Konsens]

### Empfehlung 72:

**Bei mittelfristiger PE sollte neben routinemäßigen klinischen Beurteilungen die Entwicklung des Gewichts, der Körpergröße und des Kopfumfangs (in Perzentilwerten) dokumentiert werden.**

[KKP; starker Konsens]

**Kommentar:** Tägliche klinische Tests, einschließlich des Monito- rings der Flüssigkeitsbilanz, Kontrollen des Säure-Basen-Haus- halts, des Elektrolythaushalts und des Blutzuckers, sind für ge- wöhnlich während der Anfangsphase bei parenteraler Ernährung erforderlich, abhängig vom Alter und der Reife der Kinder, der Grunderkrankung sowie der klinischen Situation. Während mit- tel- und langfristiger PE sollte neben routinemäßigen klinischen Beurteilungen die Entwicklung des Körpergewichts, der Körper- gröÙe und des Kopfumfangs (z.B. einmal pro Woche; bei Früh- und Reifgeborenen täglich) in einer Perzentilenkurve dokumen- tiert werden. Zudem sollten bei mittelfristiger PE folgende Labor- werte wöchentlich überprüft werden: Säure-Basen-Haushalt, Blutzucker, Elektrolythaushalt, Hämatokrit, Harnstoff, Protein,

Kreatinin, mindestens eine Transaminase,  $\gamma$ -GT, alkalische Phos- phatase (alle 2 Wochen), Urin (Protein, Osmolarität oder spezifi- sches Gewicht). Bei Patienten mit stabilem Zustand, die eine län- gerfristige parenterale Ernährung erhalten, können die Zeitab- stände der Tests verlängert werden. Bei langfristig parenteral er- nährten Patienten z.B. mit Kurzdarmsyndrom ist ein auf die be- sondere Situation abgestimmtes Monitoring mit nach klinischer Stabilisierung größeren Kontrollabständen während stabilen kli- nischen Phasen sinnvoll.

Bei langfristiger PE können die Spurenelemente Zink und Selen (einschließlich der alkalischen Phosphataseaktivität, deren nied- rige Spiegel für einen Zinkmangel typisch sind) im Serum be- stimmt werden [224, 291]. Ein geringfügiger Zinkmangel ist schwer zu diagnostizieren, da ein verlässlicher Biomarker fehlt [292]. Ein Zinkmangel sollte bei Säuglingen und Kindern mit einer Verzögerung des Längenwachstums aus unbekanntem Gründen, in Verbindung mit Hauteffloreszenzen und/oder rekur- renten Infektionen in Erwägung gezogen werden.

Zusätzlich können Ultraschall-Screening-Untersuchungen auf Nephrokalzinose helfen eine hohe Ca/P-Ausscheidung zu erken- nen und ggf. die Supplementation anzupassen, unter Berücksich- tigung, dass dieser Zustand bei 7–41% der Frühgeborenen auf- tritt. Die Ca/P-Supplementation kann beim Auftreten einer Nephrokalzinose gegebenenfalls reduziert werden. Giapros et al. berichteten, dass eine Nephrokalzinose mit einer Beeinträchti- gung der Nierenfunktion und einer geringeren Länge der Niere im 1. Lebensjahr assoziiert ist [293]. Das Risiko eines 25(OH)D- Mangels und einer niedrigen Knochenmineraldichte stieg mit zu- nehmendem Alter bei parenteral ernährten Patienten mit Darm- versagen. Verbesserte Strategien für das Monitoring und die Prä- vention von Knochenerkrankungen insbesondere bei Kindern- und Jugendlichen mit längerfristiger parenteraler Ernährung, werden benötigt [294].

### Lipide

Es ist unklar, ab welcher Konzentration der Plasmatriglyzeride mit unerwünschten Effekten zu rechnen ist [295]. Bei mit Mut- termilch oder Säuglingsmilchnahrungen ernährten Säuglingen werden häufig mittlere Triglyzeridkonzentrationen um 150– 250 mg/dl und darüber bestimmt [147, 296]. Werte von 250 mg/ dl sind bei gesunden Säuglingen nicht ungewöhnlich. Bei älteren Kindern können auch höhere Konzentrationen von 300–400 mg/ dl akzeptabel sein, da die Lipoproteinlipase erst bei ca. 400 mg/dl gesättigt wird [297]. Bei einer schrittweisen Steigerung können die Plasmatriglyzeride z.B. nach jeder Erhöhung der Zufuhr und nach Erreichen der maximalen Zufuhr zunächst weiter wöchent- lich kontrolliert werden.

### Neugeborene

Bei Früh- und bei kranken Neugeborenen hat die Überwachung des Flüssigkeitshaushalts wegen des hohen Flüssigkeitsumsatzes, den im Vergleich mit älteren Patienten hohen Körperwasser-gehalt und den unreifen Regulationsmechanismen (vgl. oben) einen besonderen Stellenwert. Das Monitoring muss die physio- logischen Besonderheiten von Neonaten berücksichtigen, um ef- fizient zu sein. Hierbei ist zu berücksichtigen:

- ▶ Die Messung des spezifischen Gewichtes oder der Osmolarität des Urins kann bei Früh- und Neugeborenen in den ersten Lebenswochen nur herangezogen werden, wenn hohe Werte- gemessen werden. Niedrige (normale) Werte können durch die unreifebedingte geringe Konzentrationsfähigkeit der Nie- ren bei Früh- und Neugeborenen bedingt sein.

- ▶ Die Unreife der Nieren bei Früh- und Termingeborenen führt bei einer Dehydratation als eines der ersten laborchemischen Zeichen zu einer Hyperchlorämie, bevor eine Azidose entsteht.
- ▶ Wegen des geringen Blutvolumens bei Neonaten ist in Einrichtungen, in denen Neonaten mittel- und langfristig parenteral ernährt werden, Zugang zu einem Speziallabor mit Mikromethoden notwendig.

### Interessenkonflikt

▼  
Gemäß den AWMF-Richtlinien wurden die bestehenden potenziellen Interessenkonflikte zu Beginn der Leitlinienarbeit von allen Autoren bzw. Arbeitsgruppenmitgliedern dargelegt. Die Autoren/Arbeitsgruppenmitglieder haben bei folgenden Punkten entsprechende Angaben gemacht:

Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder Mitglied eines wissenschaftlichen Beirats eines Unternehmens: S. C. Bischoff, H. Lochs.  
Vortragshonorare von Unternehmen: S. C. Bischoff, F. Jochum, B. Koletzko, H. Lochs, A. Loui, A. Nomayo, A. Weimann.

Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben vonseiten eines Unternehmens: S. C. Bischoff, F. Jochum, M. Kohl, B. Koletzko, A. Loui, A. Nomayo, A. Weimann.

Die anderen Autoren haben keinen Interessenkonflikt.

Einzelheiten sind im Leitlinienreport des Leitlinien-Updates Klinische Ernährung hinterlegt.

### Hinweis

▼  
Das Literaturverzeichnis sowie die Evidenztabelle finden Sie online unter [www.thieme-connect.de/products/journal/10.1055/s-0034-1370222](http://www.thieme-connect.de/products/journal/10.1055/s-0034-1370222)

### Sicherheitshinweis

▼  
Die vorliegende Leitlinie für die Ernährung von pädiatrischen Patienten ist am Bedarf von *gesunden* Früh- und Reifgeborenen und *gesunden* „älteren“ pädiatrischen Patienten orientiert. Der Nährstoffbedarf von gesunden Kindern- und Jugendlichen unterliegt großen individuellen Unterschieden. Zusätzlich können Krankheiten zu signifikanten Änderungen des Flüssigkeits- Elektrolyt und weiteren Nährstoffbedarfs beitragen.

Die Nahrungszufuhr, insbesondere bei parenteraler Ernährung von pädiatrischen Patienten mit eingeschränkten Regulationsmöglichkeiten und kleinen Nährstoffspeichern (wie z.B. von Frühgeborenen) muss darum kontinuierlich an die spezifischen Bedürfnisse des individuellen Patienten angepasst werden. Hierzu ist ein geeignetes Monitoring (vgl. Kapitel 9; Monitoring) mit dem Ziel notwendig Nährstoffimbalancen frühzeitig zu erkennen und ggf. die Zufuhr an den individuellen Bedarf an zu passen.

Erkrankungen können im Einzelfall eine spezielle Behandlung zur Stabilisierung des Elektrolyt und Flüssigkeitshaushalts notwendig machen, die von den beschriebenen Therapiegrundsätzen abweicht.

**Cave:** Unangepasste Flüssigkeits-, Elektrolyt- und sonstige Nährstoffzufuhr kann zu schweren und dauerhaften gesundheitlichen Schäden bis zum Tod oder zum vermehrten Auftreten von Behandlungskomplikationen führen (vgl. hierzu beispielsweise Multu, SJ et al.: Enhanced feeding in very low birth weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia – A randomized, controlled trial; Clinical Nutrition 32 (2013) 207–2012.

Evidenztabelle 1 Indication for parenteral nutrition in neonates.

| Reference                | Level of evidence | Study type   | Participants                                       |   | Intervention   | Outcome   | Results  |
|--------------------------|-------------------|--|--|---|--|---|--|
|                          |                   |  | N  | Characteristics   |  |   |  |
| Brown et al. 1989 [25]   | lb                | randomized, controlled   | total N = 29<br>IG = 17<br>CG = 12                 | infants with gestational age of < 30 weeks  | 3 weeks of parenteral nutrition<br>– IG: amino acid-free parenteral nutrition and whey protein enterally with added premature infant formula<br>– CG: standard parenteral nutrition with amino acids and enteral premature formula   | incidence of cholestasis (direct serum bilirubin level of > 3 mg/dl)  | IG: no instances of significant cholestasis (0/17 infants)<br>CG: 7/12 infants (58 %) with cholestasis (P < 0.001)   |
| Sohn et al. 2001 [26]    | III               | national multicenter assessment  | total N = 827                                      | neonates present on the survey date were included   | point prevalence survey of nosocomial infections in 29 Pediatric Prevention Network NICUs (neonatal intensive care units); collection of data on underlying diagnoses, therapeutic interventions/treatments, infections, and outcomes  | risk for NICU-acquired infections   | 94 neonates (11.4 %) with 116 NICU-acquired infections [bloodstream (52.6 %), lower respiratory tract (12.9 %), ear-nose-throat (8.6 %), urinary tract infections (8.6 %)]; infants with infections: significant lower birth weight (median 1006 g [441 – 4460 g] vs. 1589 g [326 – 5480 g]; P < 0.001); longer median durations of stay than infants without infections (88 days [8 – 279 days] vs. 32 days [1 – 483 days]; P < 0.001); patients with central intravascular catheters (relative risk = 3.81, CI 2.32 – 6.25; P < 0.001) or receiving TPN (relative risk = 5.72, CI 3.45 – 9.49; P < 0.001); greater risk of bloodstream infection |
| Vaidya et al. 1991 [27]  | III               | study A + B: non-randomized, non-controlled  | total N = 59<br>study A: N = 25<br>study B: N = 34 | study A: neonates, oral feeding for > 5 days;<br>study B: neonates with very low birth weight (< 1250 g), enrolled in a randomized manner for a research project (+ a few neonates with feeding problems) | comparison of TPN (total parenteral nutrition)-associated complications in neonates during two study periods 1 886 – 87 (study A) and 1889 – 90 (study B);<br>– study A: observational study<br>– study B: additional features and improvisations:<br>– laminar flow system<br>– nutrient solutions (Aminoplasmalpaed and Lipofundin)<br>– improved infusion techniques<br>– additional staff<br>– better training of resident staff | TPN related complication  | a significant reduction was seen in all complications in study B. Local complications (thrombophlebitis, gangrene, abscess) reduced from 80.0 to 29.4 % (P < 0.05); septicemia from 52.0 to 11.7 % (P < 0.05); metabolic complications from mean of 1.6 episode per baby to 0.88 episode per baby (P < 0.05)   |
| Suchner et al. 1996 [29] | IIb               | prospective, open-label trial with randomized, established prior to the start of the trial | total N = 34<br>group 1 = 17<br>group 2 = 17       | patients with traumatic head injury or spontaneous lesion undergoing an emergency craniotomy, deemed to be either TPN or TEN for the next 12 days, Glasgow Coma Scale (GCS) score ≤ 10                    | intervention period: 12 consecutive days<br>– group 1: total parenteral nutrition (TPN)<br>– group 2: total enteral nutrition (TEN)  | resting energy expenditure (REE), urea production rate (UPR), visceral proteins, parameters of liver and pancreas function, gastrointestinal absorption; nutritional index (NI) | – group 1: REE increased by 18 % and GCS enhanced from day 6 on; exogenous insulin demand increased; bilirubin (P < 0.05), amylase (P < 0.05), and lipase (P < 0.01), gamma-glutamyl-transferase (P < 0.0005), alkaline phosphatase (P < 0.0005) rose significantly; significant reduced vitamin A absorption (P < 0.05); carbohydrate absorption: no significant changes<br>– group 2: synthesis of visceral proteins increased; NI improved (P < 0.05), (unchanged in group 1); thrombocyte and lymphocyte counts rose<br>– UPR: no significant differences between groups   |

Abbreviations: CI = confidence interval, CG = control group, GCS = Glasgow Coma Scale, IG = intervention group, NI = nutritional index, NICU = neonatal intensive care units, P = P-value, REE = resting energy expenditure, TPN = total parenteral nutrition, TEN = total enteral nutrition, UPR = urea production rate

Evidenztabelle 2 Energy and Nutrient Requirements. Supply of amino acids in parenteral nutrition for neonates.

| Reference                 | Level of evidence | Study type                          | Participants  |  | Intervention  | Outcome   | Results   |
|---------------------------|-------------------|-------------------------------------|---|--|---|---|---|
|                           |                   |                                     | N   | Characteristics                            |   |   |   |
| Brown et al. 1989 [25]    | lb                | randomized, controlled              | total N = 29<br>IG = 17<br>CG = 12                      | infants with gestational age of < 30 weeks | 3 weeks of parenteral nutrition (PE):<br>– IG: amino acid-free parenteral nutrition and whey protein enterally with added premature infant formula<br>– CG: standard parenteral nutrition with amino acids and enteral premature formula  | incidence of cholestasis (direct serum bilirubin level of > 3 mg/dl)                      | no instances of significant cholestasis in IG (0/17); 7/12 infants (58%) in CG had cholestasis (P < 0.001)  |
| Floyd et al. 1966 [66]    | III               | observational study                 | total N = 38  | 35 males; 3 females; age: 19 – 27 years    | administration of essential I-AA as mixtures or individually (combinations of 2 – 10 AA); each subject was tested with as many of AA's/AA-combinations as possible; administration in 30 g amounts intravenously  | plasma levels of insulin  | mixtures (with or without leucin) stimulated insulin; most effective stimulus for release of insulin: mixture of 10 essential AA (37 – 301 µU per ml) or arginine alone (32 – 311 µU per ml); least effective stimulus: histidine alone; 30 g AA mixtures or 30 g single AA caused larger increase in plasma insulin than 30 g glucose  |
| Axelsson et al. 1989 [67] | lb                | prospective, randomized, controlled | total N = 30<br>CG = 10<br>group 1 = 10<br>group 2 = 10 | normal term infants; 4 – 6 months of age   | – CG: infants were breast-fed<br>others: randomly division into two groups of 10 infants<br>– group 1: fed a formula containing 1.3 g protein/100 mL<br>– group 2: formula with 1.8 g protein/100 mL<br>formulas: isocaloric (72 kcal/100 mL); fat concentrations 3.5 g/100 mL (group 1) and 3.2 g/100 mL (group 2) | weight gain, insulin secretion, plasma concentrations of amino acids; C-peptide excretion | – urinary C-peptide excretion: significantly higher in group 2 (4.4 ± 2.1 nmol/mmol creatinine or 19.4 ± 12.9 nmol/m <sup>2</sup> ) vs. group 1 (2.6 ± 1.5 nmol/mmol and 7.9 ± 5.1 nmol/m <sup>2</sup> ) or CG (1.7 ± 1.4 nmol/mmol and 6.3 ± 6.0 nmol/m <sup>2</sup> )<br>– weight gain: 18.0 ± 4.3, 19.9 ± 3.9, 22.8 ± 1.6 g/kg/week corresponding to protein intakes of 1.3 ± 0.2, 1.9 ± 0.3, 2.6 ± 0.2 g/kg/d (CG, group 1, group 2)<br>– gain in length: 6.7 ± 1.8 (CG), 6.2 ± 2.5 (group 1), 7.6 ± 2.2 (group 2) mm/m/week<br>– weight gain correlated with urinary C-peptide excretion at 6 months (r = 0.51, P < 0.01) and with protein intake (r = 0.43, P < 0.01); protein intake correlated with urinary C-peptide excretion (r = 0.66, P < 0.001); caloric intake from carbohydrate and fat correlated both with weight gain (r = 0.34, P < 0.05) and with urinary C-peptide (r = 0.44, P < 0.05)<br>– intakes of insulin-releasing AA highest in group 2, sums of fasting plasma concentrations of these AA: 64.8 (CG), 83.6 (group 1), and 96.3 (group 2) µmol/100 mL |

Evidenztabelle 2 (Fortsetzung)

| Reference                  | Level of evidence | Study type                              | Participants                                      | Intervention   | Outcome  | Results   |
|----------------------------|-------------------|---|---|--|--|---|
| Thureen et al. 2003 [68]   | IIb               | prospective, non-controlled, randomized | total N = 28<br>N<br>mean weight 946 ± 40 g (SEM) | parenteral intake of AA's<br>- group 1: low AA intake (1 g/kg/d)<br>- group 2: high AA intake (3 g/kg/d)   | protein balance, leucine flux, oxidation and non-oxidative leucine disposal rates                          | after 12 h of parenteral nutrition:<br>- protein balance significantly lower in group 1 vs. group 2 (nitrogen balance (-0.26 ± 0.11 vs. 1.16 ± 0.15 g/kg/d, P < 0.00005) and leucine stable isotope (0.184 ± 0.17 vs. 1.63 ± 0.20 g/kg/d, P < 0.0005)<br>- leucine flux, oxidation and nonoxidative leucine disposal rates all significantly higher in group 2 vs. group 1 (249 ± 13 vs. 164 ± 8, 69 ± 5 vs. 32 ± 3, and 180 ± 10 vs. 132 ± 8 μmol/kg/h, respectively, P < 0.005)<br>- leucine appearance from protein breakdown (140 ± 15 in group 2 vs. 128 ± 8 μmol/kg/h in group 1)<br>- no significant differences between groups in amount of sodium bicarbonate administered, degree of acidosis as determined by base deficit, or blood urea nitrogen concentration |
| Ibrahim et al. 2004 [70]   | Ib                | prospective, randomized, controlled     | total N = 32<br>IG = 16<br>CG = 16                | intervention period: 7 days<br>- IG (early total parenteral nutrition): 3.5 g/kg/d amino acids (AA), and 3 g/kg/d of 20% Intralipid (IL), starting within 1 hour after birth<br>- CG (late total parenteral nutrition): first 48 hours of life: solution containing glucose, then 2 g/kg/d of AA and 0.5 g/kg/d of IL (AA and IL were each increased by 0.5 g/kg/d to a maximum of 3.5 and 3 g/kg/d) | nitrogen balance, biochemical tolerance, energy intake   | - IG: all infants in positive nitrogen balance; significantly greater nitrogen retention: mean nitrogen retention: 384.5 mg/kg/d (± 20.2) (P < 0.001) vs. 203.4 mg/kg/d (± 20.9) (P < 0.001) (IG vs. CG); significantly greater energy intake in first 5 days of life (P < 0.001); significantly higher mean peak serum bilirubin (7.7 and 6.2 mg/dl; IG vs. CG)<br>- CG: all infants in negative nitrogen balance during first 48 hours of life; higher mean (± SD) serum glucose (101.1 ± 5.2 and 80.8 ± 5.4 mg/kg/d; CG vs. IG);<br>- mean fluid intake similar in IG vs. CG (162 vs. 165 cm <sup>3</sup> /kg/d); plasma levels of cholesterol, triglycerides, bicarbonate, blood urea nitrogen, creatinine, and pH similar in both groups during study period           |
| Te Braake et al. 2005 [71] | Ib                | randomized, controlled                  | total N = 135<br>IG = 66<br>CG = 69               | - IG: glucose + 2.4 g AA/kg/d from birth onward<br>- CG: solely glucose during first day with a stepwise increase in AA intake to 2.4 g AA/kg/d on day 3   | blood urea nitrogen levels (on day 2, 4, 6), AA plasma concentrations and nitrogen balances (on days 2, 4) | IG: no major side adverse effects after supplementation of AA; higher blood urea nitrogen levels; nitrogen balance turned positive; more AA concentrations within reference ranges  |

Evidenztabelle 2 (Fortsetzung)

| Reference                   | Level of evidence | Study type                          | Participants                                       | Intervention   | Outcome  | Results   |
|-----------------------------|-------------------|-------------------------------------|--|--|--|---|
| Maggio et al. 2007 [72]     | III               | retrospective; controlled           | total N = 56<br>IG = 25<br>CG = 31<br>(historical) | <p><b>Characteristics</b></p> ELBW infants (if no major congenital anomalies or renal failure); still hospitalized at 36 weeks postmenstrual age | IG: 20% greater early protein intake than in CG<br>historical controls<br>both groups similar in baseline characteristics  | growth, weight, protein intake, glucose level<br>IG: significantly greater mean protein intake during first 14 days of life ( $3.1 \pm 0.2$ vs. $2.5 \pm 0.2$ g/kg/d; $P < 0.0001$ ); lower postnatal weight loss ( $-3.1\%$ ; 95% CI $-5.9$ to $-0.2$ ); earlier regain of birth weight ( $-4.1$ days; 95% CI $-6.6$ to $-1.7$ ); lower mean serum glucose level ( $-21.7$ mg/dl; 95% CI $-41.9$ to $-1.5$ ); reduced fall in weight z score ( $-0.57$ ; 95% CI $-1.01$ to $-0.12$ ) and in length z score ( $-0.51$ ; 95% CI $-0.97$ to $-0.05$ )<br>mean blood urea nitrogen and bicarbonate levels similar in both groups   |
| Burrattini et al. 2013 [73] | Ib                | randomized, controlled              | total N = 114<br>IG = 56<br>CG = 58                | <p><b>Characteristics</b></p> ELBW infants: birth weight: 500 – 1249 g; similar demographics and clinical characteristics in both groups         | parenteral AA intake:<br>IG (high AA): 4 g/kg/d AA<br>CG (standard AA): 2.5 g/kg/d AA<br>equal nonprotein energy in both groups  | primary outcome: body size at 36 weeks;<br>secondary outcome: metabolic tolerance, short-term growth, and neurodevelopment<br>elevated blood urea (BU > 70 mg/dl = BU nitrogen > 32.6 mg/dl) in 24% vs. 59% (CG vs. IG), ( $P = 0.000$ ); hyperglycemia (>175 mg/dl) in 34% vs. 11% (CG vs. IG), ( $P = 0.003$ ); body weight, length, and head circumference at 36 weeks and 2 years were similar; Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition score was $94 \pm 13$ in the CG and $97 \pm 15$ in IG ( $P = 0.35$ )   |
| Scattolon et al. 2013 [74]  | Ib                | prospective, randomized, controlled | total N = 115<br>IG = 60<br>CG = 55                | <p><b>Characteristics</b></p> neonates; weight < 1250 g  | IG: high parenteral AA intakes (4 g/kg/d)<br>CG: standard parenteral AA intake (3 g/kg/d)  | IG: significantly better growth rate without signs of intolerance; significantly decrease in metacarpus bone transmission time (mcBTT, [μs]) from birth to 21 days; mcBTT at 36 weeks of gestational age significantly positively correlated with early AA and energy intakes; significantly positive correlation between mcBTT and lower limb length (LL) at 21 days<br>primary outcome: growth; bone status;<br>secondary outcome: anthropometry, biochemistry, quantitative ultrasound<br>hyperkalemia ( $K^+ \geq 6.5$ mEq/L) in 13% of studied population; no significant difference in incidence of hyperkalemia between CG and IG (16% vs. 10%, respectively, $P = 0.70$ ); serum blood urea nitrogen higher in IG; AA infusion was stopped early in 6 patients for high blood urea nitrogen or elevated ammonia level |
| Blanco et al. 2008 [75]     | Ib                | prospective, randomized, controlled | total N = 62                                       | <p><b>Characteristics</b></p> neonates; mean gestational age $26.0 \pm 2.0$ weeks; mean birth weight of $775 \pm 136$ g                          | intervention period: 7 days from birth;<br>CG: receive intravenous AA starting at 0.5 g/kg/d and increased by 0.5 g/kg every day to a maximum of 3 g/kg/d<br>IG: receive intravenous 2 g/kg/d of AA after birth and advanced by 1 g/kg every day to 4 g/kg/d | hyperkalemia in extremely low birth weight infants (ELBW) (< 1000 g)<br>CG: receive intravenous AA starting at 0.5 g/kg/d and increased by 0.5 g/kg every day to a maximum of 3 g/kg/d<br>IG: receive intravenous 2 g/kg/d of AA after birth and advanced by 1 g/kg every day to 4 g/kg/d   |

Evidenztabelle 2 (Fortsetzung)

| Reference                 | Level of evidence | Study type          | Participants                             | Intervention   | Outcome   | Results  |
|---------------------------|-------------------|---------------------|--|--|---|--|
|                           |                   | N                   |  | Characteristics  |   |  |
| Nakagawa et al. 1962 [86] | III               | observational study | total N = 12<br>Exp. 1 = 4<br>Exp. 2 = 4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>experiment 1 (Exp. 1): for 18 days; threonine in AA mixture was given at different levels (1.5, 0, 0.8, 1.2 g) maintaining total nitrogen at a constant level of 12 g by the substitution of isonitrogenous nonessential AAs; following 3 days of normal diet consumption, children received the basal diet with 1.5 g of threonine, and all maintained a positive nitrogen balance; next, threonine was excluded from the AA mixture, keeping the total nitrogen at a constant level by adding an isonitrogenous amount of nonessential amino acid</li> <li>experiment 2 (Exp. 2): for 22 days, valine in AA mixture was administered at levels of 2.4, 0, 1.2, 0.6, 0.9, 0.3 g</li> </ul> | <p>need of threonine, valine and phenylalanine of healthy 10- to 12-year-old boys</p>   | <p>subjects appeared to need 1.0 g of threonine (35 mg/kg), 0.9 g of valine (33 mg/kg) and 0.8 g of phenylalanine (27 mg/kg), without tyrosine; urinary excretion of riboflavin and N-MNA increased, when any of these three amino acids were excluded; urinary creatine increased markedly after the children consumed the AA mixture, but creatinine was excreted at constant level</p>  |
| Heird et al. 1987 [87]    | III               | observational study | total N = 40                             | <p>AA mixture; 2.39 ± 0.26 g/kg/d of AA and 110.3 ± 10.4 kcal/kg/d for 5–21 days</p>   | <p>weight gain, nitrogen balance, AA plasma concentrations</p>  | <p>mean weight gain: 11.0 ± 5.0 g/kg/d; mean nitrogen balance: 242 ± 70 mg/kg/d; plasma concentrations of all AAs, except tyrosine within normal range: mean serum total protein, albumin, transthyretin (prealbumin) concentrations not significantly different; plasma transthyretin concentration increased in all children with low prestudy concentrations; mean poststudy serum total bilirubin concentration of total population not different from mean prestudy concentration; also for 31 infants who received parenteral AA mixture for &gt; 10 days; 1/31 infant: unexplained increase in serum total bilirubin concentration during study</p> |
| Mager et al. 2003 [88]    | III               | observational study | total N = 5                              | <p>7 graded intakes of total BCAA</p>  | <p>indicator amino acid oxidation (IAAO) (L-[1-<sup>13</sup>C] phenylalanine to <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> [<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> in μmol/kg/h])</p> | <p>mean requirement and population-safe intake level (upper limit of the 95 % CI) of the total BCAA in healthy school aged children were 147 and 192 mg/kg/d; mean requirements of total BCAA as determined by IAAO is approximately 48 % higher than the current DRI recommendations</p>  |

Evidenztabelle 2 (Fortsetzung)

| Reference                        | Level of evidence | Study type                 | Participants |                                     | Intervention  | Outcome   | Results   |
|----------------------------------|-------------------|----------------------------|--------------|-------------------------------------|---|---|---|
|                                  |                   |                            | N            | Characteristics                     |   |   |   |
| Turner et al. 2006 [89]          | IIb               | non-controlled, randomized | total N = 6  | healthy school-age children         | children receive each of 6 methionine intakes (0, 5, 10, 15, 25, and 35 mg/kg/d) along with an AA mixture to give a final protein intake of 1.5 g/kg/d and an energy intake of 1.7 x resting energy expenditure; diet was devoid of cysteine  | TSAA requirement (methionine alone); appearance of $^{13}\text{CO}_2$ ( $\text{F}^{13}\text{CO}_2$ ) in breath after oxidation of L-[1- $^{13}\text{C}$ ]phenylalanine in response to graded methionine intakes | mean and population-safe (upper 95% CI) intakes of TSAA (as methionine) were determined to be 12.9 and 17.2 mg/kg/d, respectively   |
| Courtney-Martin et al. 2008 [90] | III               | observational study        | total N = 15 | postsurgical, PN-fed human neonates | neonates receive 1 of 18 methionine intakes from 10–120 mg/kg/d, delivered in a customized, cysteine-free amino acid solution; the test level of methionine was added to the test solution on the study day; all neonates received the test TPN solution until the end of the study   | total sulfur amino acid (TSAA) requirement (methionine in the absence of cysteine) of postsurgical, PN-fed human neonates   | breakpoint analysis determined the mean TSAA requirements to be 47.4 (95% CI: 38.7–56.1) and 49.0 (95% CI: 39.9–58.0) mg/kg/d with the use of oxidation and $\text{F}^{13}\text{CO}_2$ , respectively   |
| Chapman et al. 2009 [92]         | III               | observational study        | total N = 9  | postsurgical neonates               | minimally invasive indicator AA oxidation technique with L-[1- $^{13}\text{C}$ ] phenylalanine as indicator AA; neonates were randomly assigned to 16 threonine intakes ranging from 10 to 100 mg/kg/d  | threonine requirement of human neonates who receive parenteral nutrition (PN)   | mean threonine parenteral requirement: 37.6 mg/kg/d (upper and lower confidence limits, respectively: 29.9 and 45.2 mg/kg/d) and by using $\text{F}^{13}\text{CO}_2$ oxidation was 32.8 mg/kg/d (upper and lower confidence limits, respectively: 29.7 and 35.9 mg/kg/d); graded intakes of threonine had no effect on phenylalanine flux   |
| Chapman et al. 2010 [93]         | III               | observational study        | total N = 11 | human neonates                      | minimally invasive indicator AA oxidation technique with L-[1- $^{13}\text{C}$ ] phenylalanine as the indicator AA; were randomly assigned to 15 lysine intakes ranging from 50 to 260 mg/kg/d  | lysine requirement of human neonates receiving parenteral nutrition (PN)  | mean parenteral lysine requirement: $\text{F}^{13}\text{CO}_2$ release oxidation was 104.9 mg/kg/d (upper and lower CI: 120.6 and 89.1 mg/kg/d, respectively); mean lysine parenteral requirement determined by phenylalanine oxidation was 117.6 mg/kg/d (upper and lower CI: 157.5 and 77.6 mg/kg/d, respectively); graded intakes of lysine had no effect on phenylalanine flux                |
| Gaull et al. 1972 [96]           | IIb               | prospective                | total N = 6  | human fetus                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>cystathionase absent from human fetal liver and brain as early as 6 weeks of gestation</li> <li>hepatic methionine-activating enzyme (<math>26 \pm 3</math> nmol/mg protein/h) and hepatic cystathioninesynthase (<math>21 \pm 4</math> nmol/mg protein/h) present (cf. <math>86 \pm 16</math> and <math>98 \pm 19</math> nmol/mg protein/h, respectively) in mature human liver</li> <li>all three activities absent from placenta</li> </ul> | cystathionine, methionine-activating enzyme   | human fetal liver contained higher concentrations of cystathionine ( $14 \pm 2$ $\mu\text{mol}/100$ g wet weight) than mature human liver (0) and human fetal brain ( $4.0 \pm 0.6$ $\mu\text{mol}/100$ g wet weight), methionine-activating enzyme of human fetal brain, but not liver, showed a tendency to increase with development (coefficient of correlation was 0.62; $0.01 < P < 0.05$ ) |

Evidenztabelle 2 (Fortsetzung)

| Reference                          | Level of evidence | Study type                         | Participants  |  | Intervention  | Outcome  | Results   |
|------------------------------------|-------------------|------------------------------------|---|--|---|--|---|
|                                    |                   |                                    | N   | Characteristics  |   |  |   |
| Rigo et al. 1977 [99]              | lb                | randomized, controlled             | not specified   | infants with low birth weight  | <ul style="list-style-type: none"> <li>CG: infants fed on human milk</li> <li>group 1 + 2: infants on two different humanized formulas</li> <li>group 3: infants on total parenteral nutrition</li> </ul>   | serum amino acid concentration   | taurine was significantly decreased in groups 1–3; infants weighing > 2,000 g on total parenteral nutrition perfused with a solution containing no taurine and little cystine showed a low taurine concentration despite a significant increase of cystine  |
| Moss et al. 1999 [108]             | lb                | randomized, controlled             | total N = 28<br>CG = 10<br>group 1 = 9<br>group 2 = 9 | 9-week-old rabbits   | <ul style="list-style-type: none"> <li>3 groups:</li> <li>CG: standard rabbit chow ad libitum</li> <li>group 1: only i. v. TPN (including methionine 121 mg/kg/d) and lipids;</li> <li>group 2: ad libitum and received i. v. methionine (121 mg/kg/d)</li> </ul>   | bile flow, bromosulphothalein excretion, serum liver enzymes, liver histology, serum AA levels   | significantly depressed bile flow in group 1 and 2, compared with CG (32.9 ± 9.4 and 45.7 ± 14.4 vs. 82.9 ± 13.8) (P < 0.05); excretion of bilirubin analog bromosulphothalein delayed by methionine infusion (P = 0.15); serum liver enzymes were normal in all groups; histologic liver injury in group 2 was similar to that caused by TPN (group 1); balloon degeneration, and portal inflammation were seen in both intervention groups; homocysteine, an early metabolite of methionine, was elevated in group 1 and 2 compared with CG |
| Beath et al. 1996 [112]            | III               | retrospective, observational study | total N = 74  | neonates   | neonates dependent on parenteral nutrition for 21 days after emergency abdominal surgery (between 1988 and 1992)  | risk factors for cholestasis   | <ul style="list-style-type: none"> <li>most important factors for cholestasis:</li> <li>low gestational age (median, 34 weeks)</li> <li>early exposure to parenteral nutrition</li> <li>sepsis</li> <li>episodes of sepsis were associated with 30% increase in bilirubin level; enteral starvation and composition and duration of parenteral nutrition solutions did not correlate significantly with development of cholestasis</li> </ul>   |
| Rivera et al. 1993 [114]           | lb                | randomized, controlled             | total N = 23<br>IG = 5<br>CG = 7                      | preterm infants respiratory distress syndrome; mean birth weight 1.07 kg, SD 0.24 kg | <ul style="list-style-type: none"> <li>CG: receive glucose alone i. v.</li> <li>IG: receive glucose with AA i. v. (1.5 g/kg/d)</li> <li>beginning on first day of life; in 12 infants; leucine kinetic studies were performed on the 3rd day of life; receive a 4 h primed constant infusion of L-[1-<sup>13</sup>C] leucine</li> </ul> | blood ammonia, serum urea, CO <sub>2</sub> content, sodium, potassium, chloride, and ionized calcium concentrations were normal and did not differ between groups; nitrogen balance was significantly greater in IG [88 (SD 54) vs. -135 (SD 45) mg/kg/d]; leucine turnover and oxidation were significantly higher in IG than in CG [241 (SD 38) vs. 164 (SD 25) μmol/kg/h and 71 (SD 22) vs. 40 (SD 17) μmol/kg/h, respectively]; calculated rate of protein synthesis was higher in IG [6.9 (SD 1.1) vs. 5.0 (SD 1.2) g/kg/d] |   |
| Vlaardingerbroek et al. 2013 [116] | lb                | randomized, controlled             | total N = 144   | VLBW infants; birth weight 862 ± 218 g; gestational age 27.4 ± 2.2 weeks             | <ul style="list-style-type: none"> <li>CG: receive 2.4 g of AA/kg/d</li> <li>group 1 (AA + lipids): receive 2.4 g AA/kg/d plus 2–3 g lipids/kg/d</li> <li>group 2 (high AA + lipids): receive 3.6 g AA/kg/d plus 2–3 g lipids/kg/d from birth onwards</li> </ul>  | primary: nitrogen balance; secondary: biochemical variables, urate rate of appearance, growth rates, and clinical outcome  | <ul style="list-style-type: none"> <li>nitrogen balance on day 2: significantly greater in both IG's compared with CG; greater amounts of AA (group 2) administration did not improve nitrogen balance compared with group 1 and was associated with high plasma urea concentrations and high rates of urea appearance; no differences in other biochemical variables, growth, or clinical outcomes</li> </ul>  |

Evidenztabelle 2 (Fortsetzung)

| Reference                              | Level of evidence      | Study type                                | Participants   | Intervention | Outcome                | Results                                |         |  |  |  |
|--|------------------------|---|--|--------------|------------------------|--|---------|--|--|--|
| Pointexter et al. 2004 [117]           | IIb                    | retrospective, randomized, clinical trial | <table border="0"> <tr> <td><b>N</b></td> <td><b>Characteristics</b></td> </tr> <tr> <td>total N = 1018<br/>IG = 182<br/>CG = 836</td> <td>infants</td> </tr> </table> | <b>N</b>     | <b>Characteristics</b> | total N = 1018<br>IG = 182<br>CG = 836 | infants | glutamine supplementation;<br>- IG: infants were provided > 3 g/kg/d of AA at < 5 days of life<br>- CG: < 3 g/kg/d of AA at first 5 days of life | subsequent growth (weight, length, head circumference), neurodevelopment | 36 weeks postmenstrual age: significant differences in weight, length, and head circumference in IG; odds of having weight less than 10th percentile for age: 4-fold higher for infants in CG; at 18 months' corrected age: no differences in weight, length, or measures of neurodevelopment between groups; male infants in CG were twice as likely to have head circumference less than the 10th percentile |
| <b>N</b>                               | <b>Characteristics</b> |   |  |              |                        |  |         |  |  |  |
| total N = 1018<br>IG = 182<br>CG = 836 | infants                |   |  |              |                        |  |         |  |  |  |

Abbreviations: AA = amino acids, BCAA = branched-chain AA, BU = blood urea, CG = control group, CI = confidence interval, ELBW = Extremely Low Birth Weight Infant, ETPN = Early Total Parenteral Nutrition, F<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> = appearance of <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>, IG = intervention group, IL = Intralipid®, i.v. = intravenous, LLL = lower limb length, LTPN = late total parenteral nutrition group, mcBTT = metacarpus bone transmission time [µs], N-MNA = N-methylnicotinamide, PE = parenteral nutrition, SD = standard deviation, SEM = standard error of the mean, TPN = total parenteral nutrition, TSAA = total sulfur amino acid, VLBW = very-low-birth-weight

Evidenztabelle 3 What aspects should be considered regarding use of lipid emulsions in paediatric patients? Use of lipid emulsions in pediatric patients.

| Reference                | Level of evidence  | Study type          | Participants  | Intervention | Outcome                | Results      |  |  |  |   |
|--------------------------|--|---------------------|---|--------------|------------------------|--------------|--|--|--|---|
| Pierro et al. 1989 [135] | III  | observational study | <table border="0"> <tr> <td><b>N</b></td> <td><b>Characteristics</b></td> </tr> <tr> <td>total N = 21</td> <td>neonates; (birth weight, 3.0 ± 0.1 kg; mean ± SE), receive parenteral nutrition after a major surgical procedure</td> </tr> </table> | <b>N</b>     | <b>Characteristics</b> | total N = 21 | neonates; (birth weight, 3.0 ± 0.1 kg; mean ± SE), receive parenteral nutrition after a major surgical procedure | 2 consecutive periods:<br>- phase 1: infusion of 10% glucose and 2% AA solutions for 24 hours<br>- phase 2: "Intralipid® utilization test" (isocaloric and isovolemic infusion of Intralipid 10% for 4h)<br>caloric intake 67.1 ± 1.9 kcal/kg/d during both phases | metabolism of intravenous (IV) fat emulsion;<br>resting energy expenditure | resting energy expenditure: 44.8 ± 1.6 and 46.5 ± 1.8 kcal/kg/d during phases 1 and 2; during glucose/amino acid infusion, 12 patients oxidized endogenous fat, and de novo lipogenesis from glucose was observed in 9; during Intralipid® infusion: significant (P < 0.01) decrease of carbon dioxide production, respiratory quotient, and carbohydrate utilization (oxidation plus conversion to fat); net lipogenesis ended and fat utilization significantly (P < 0.01) increased; by second hour of Intralipid® infusion, 58% of energy expenditure was derived from fat oxidation; drop in carbon dioxide production correlated positively with the decrease in carbohydrate utilization (r = 0.07; p < 0.001); during 3. and 4. hours of phase 2, the percentage of fat utilized was negatively correlated with amount of fat given (r = -0.07; p < 0.01) |
| <b>N</b>                 | <b>Characteristics</b>   |                     |   |              |                        |              |  |  |  |   |
| total N = 21             | neonates; (birth weight, 3.0 ± 0.1 kg; mean ± SE), receive parenteral nutrition after a major surgical procedure |                     |   |              |                        |              |  |  |  |   |

Evidenztable 3 (Fortsetzung)

| Reference                 | Level of evidence | Study type                                | Participants                                 |  | Intervention  | Outcome  | Results   |
|---------------------------|-------------------|---|--|--|---|--|---|
|                           |                   |   | N  | Characteristics  |   |  |   |
| Bresson et al. 1991 [136] | lb                | randomized, controlled, cross-over design | total N = 7                                  | infants, undergoing parenteral feeding                                       | nonprotein energy:<br>– control: glucose alone<br>– treatment: isoenergetic glucose-lipid mixture<br>protein intake constant  | protein metabolism and energy-substrate utilization  | significant difference in pattern of energy-substrate utilization according to regime; protein turnover ( $1.3 \pm 0.7$ vs. $9.8 \pm 0.4$ g/kg/d; $P < 0.05$ ), protein breakdown ( $8.4 \pm 0.6$ vs. $7.1 \pm 0.4$ g/kg/d; $P < 0.05$ ), and AA oxidation rates ( $2.7 \pm 0.4$ vs. $1.4 \pm 0.5$ g/kg/d; $P < 0.05$ ) were higher for the glucose than the glucose-lipid treatment; protein-synthesis rates did not significantly differ  |
| Lee et al. 1993 [141]     | III               | observational study                       | total N = 9                                  | low birth weight ( $1145 \pm 343$ g) preterm ( $28.2 \pm 1.9$ weeks) infants | delay of dietary fat for 2–9 days postnatally; abnormal fatty acid profiles were corrected within a few days of fat delivery by either intravenous or enteral routes  | incidence of essential fatty acid (EFA) deficiency during short term free parenteral nutrition | during fat-free alimentation, major EFA, linoleic acid (LA), decreased rapidly ( $-0.75\%$ total fatty acids per day), rising endogenously produced non-essential fatty acid, eicosatrienoic acid (mead acid) triene/tetraene: group 1 no change; group 2 decrease; both groups: plasma phospholipid linoleate increased (greater increase in group 2); both groups, percent content of arachidonate and 5,8,11-eicosatrienoate decreased, and that of oleate unchanged; absolute content of arachidonate and oleate tended to increase, and that of 5,8,11-eicosatrienoate unchanged; at a lipid intake of $0.5$ g/kg/d, no infants had hyperlipemia; when lipid intake exceeded $1.0$ g/kg/d, the frequency of hypertriglyceridemia (triglycerides greater than $200$ mg/dL) and free fatty acidemia, with the free fatty acid/molar albumin ratio exceeding 6:1, increased; plasma glycerol increased slightly, but was substantially less than the rise in enzymatically determined triglycerides |
| Cooke et al. 1987 [142]   | III               | observational study                       | total N = 21<br>group 1 = 10<br>group 2 = 11 | preterm infants  | randomization in two groups of different lipid intake:<br>– group 1: $0.5$ g/kg/d lipid for 5 days<br>– group 2: $0.5$ increased to $2.0$ g/kg/d for 5 days   | effect of a soybean oil emulsion on essential fatty acid, lipid, and glucose metabolism        |   |
| Brans et al. 1988 [145]   | III               | observational study                       | total N = 45                                 | neonates (birthweight $820$ – $1550$ g)                                      | 1 of 3 regimens for infusion of a fat emulsion (randomized, no control group)<br>– group 1: stepwise increase in daily dosage (1 to 4 g/kg) at a steady rate over 24 hours<br>– group 2: stepwise increase in daily dosage (1 to 4 g/kg) at a steady rate over 16 hours, followed by a rest period of 8 hours<br>– group 3: full dosage (4 g/kg) at a steady rate over 24 hours | fluid and energy intakes and plasma concentrations of various lipid fractions                  | mean plasma concentrations of various lipid fractions: higher in group 2 than in group 1 or 3; plasma lipid concentrations correlated best with the hourly rate of lipid infusion, regardless of whether the infusion was continuous over 24 hours or intermittent  |

Evidenztabelle 3 (Fortsetzung)

| Reference                  | Level of evidence | Study type                 | Participants  | Intervention  | Outcome   | Results   |
|----------------------------|-------------------|----------------------------|---|---|---|---|
| Hilliard et al. 1983 [146] | III               | observational study        | N<br>total N = 10<br>normally-grown neonates (birth-weights 960 – 1760 g, gestational ages 26 – 32 weeks)                                       | 96 hours of continuous parenteral infusions of lipid emulsions; 2 g/kg – 4 g/d or more  | total lipid, triglyceride, free glycerol, free fatty acid concentrations (FFA)  | mean plasma concentrations of all lipid fractions increased; no further significant increases in mean plasma lipid levels if the infused dosage was increased to 3 or 4 g/kg a day; at high infusion rates: considerable individual variations; the only neonate < 27 weeks of gestation had plasma lipid levels several fold higher than any of his peers, his plasma was frankly creamy on visual inspection, and the study had to be stopped   |
| Kao et al. 1984 [147]      | Ila               | controlled; non-randomized | total N = 28<br>neonates  | – IG: intermittent (8 hours/day) isocaloric lipid infusion regimens<br>– CG: continuous (24 hours/day) isocaloric lipid infusion regimens<br>dose was increased incrementally by 0.5 gm/kg/day to either 3 g/kg/d or until fat contributed 40% of daily calories  | serum total triglycerides, free fatty acids (FFA), free fatty acids/albumin molar ratio, and total cholesterol levels                 | – IG: neonates < 32 weeks postconception had significant fluctuation of triglycerides, FFA, and FFA/albumin molar ratio at all lipid doses, but not in CG; neonates ≥ 32 weeks postconception had significant fluctuation of serum triglycerides (P < 0.05), FFA, and FFA/albumin molar ratio with a lipid dose greater than or equal to 2 g/kg/d, but not in CG at all lipid doses<br>– serum FFA correlated closely with serum triglycerides during both regimens (r = 0.89, P < 0.001); serum total cholesterol rose with increasing lipid doses during both regimens (f = 8.16, P < 0.05) |
| Brans et al. 1990 [148]    | III               | observational study        | total N = 20<br>normally grown neonates (birth weight 820 – 1500 g; gestational age 28 to 34 weeks)   | subdivision in 3 birth weight categories:<br>– 750 – 999 g<br>– 1000 – 1249 g<br>– 1250 – 1500 g<br>infusion of lipid emulsion at a constant rate over 24 h, beginning with an hourly infusion rate of 0.04 g/kg and increasing each day by 0.04 g/kg up to a maximum of 0.16 g/kg  | plasma concentrations of various lipid fractions (total lipids, free glycerol, true triglycerides, free fatty acids, and cholesterol) | neonates with < 1000 g had higher mean plasma concentrations of total lipids and free glycerol at hourly infusion rates of 0.08 and 0.16 and of triglycerides and FFA at hourly infusion rate of 0.16 g/kg than heavier peers   |
| Brans et al. 1986 [149]    | Ib                | randomized, controlled     | total N = 41<br>very low birth weight neonates (birth weight 820 – 1,510 g; gestational age 27 – 34 weeks) requiring total parenteral nutrition | 1 of 3 regimens of administration of fat emulsion for a period of 8 days:<br>groups 1 and 2: emulsion at a constant rate for:<br>– group 1: 24 hours<br>– group 2: 16 hours beginning with a daily dosage of 1 g/kg and increasing daily by 1 g/kg to a maximum of 4 g/kg<br>CG: emulsion at a constant rate or 4 g/kg for 24 hours | blood pH and alveolar-arterial gradient of oxygen diffusion in the lungs  | various regimens and rates of fat infusion: no deleterious effect on blood pH and alveolar-arterial oxygen diffusion gradient; infusion rates appear to be safe   |

Evidenztabelle 3 (Fortsetzung)

| Reference                 | Level of evidence | Study type                           | Participants                                 |   | Intervention  | Outcome   | Results   |
|---------------------------|-------------------|--------------------------------------|--|---|---|---|---|
|                           |                   |                                      | N  | Characteristics   |   |   |   |
| Haumont et al. 1989 [159] | IIb               | experimental trial                   | total N = 28<br>group 1 = 16<br>group 2 = 21 | birth weight infants requiring parenteral nutrition for at least 1 week | <ul style="list-style-type: none"> <li>group 1: 10% intravenously administered lipid emulsions</li> <li>group 2: 20% intravenously administered lipid emulsions</li> </ul> triglyceride intake was progressively increased to reach 2 g/kg/d between days 4 and 7   | plasma lipids and lipoproteins  | all plasma lipids in samples taken 6 hours after infusion were higher in group 1; in comparison with day 0 values, triglyceride concentrations decreased ( $63 \pm 7$ to $45 \pm 4$ mg/dL; $P < 0.05$ ) in group 2; cholesterol levels increased in both groups; but rise was more than twofold higher in group 1; phospholipid increase was approximately 25% in group 2 but more than 125% in group 1 ( $P < 0.005$ ); changes in plasma cholesterol and phospholipid levels were almost entirely in low-density lipoproteins   |
| Goel et al. 1995 [164]    | IIb               | experimental trial                   | total N = 37<br>group 1 = 16<br>group 2 = 21 | premature infants on parenteral nutrition                               | randomization in two groups (no control group): <ul style="list-style-type: none"> <li>group 1: 10% intralipid</li> <li>group 2: 20% intralipid</li> </ul> investigation during first 5 days after birth; lipid infusion over a 20-h period at rates of 1, 2 and 3 g/kg/day on consecutive days   | plasma lecithin   | cholesterol acyltransferase (LCAT) activity was low and increased significantly ( $P < 0.05$ ) only during infusions of 3 g/kg/d in both groups of infants; plasma lipolytic activity was not affected by regimen or preparation (10% or 20%) of intralipid infused, except for higher ( $P < 0.05$ ) levels at 3 g/kg/d of 20% compared with prelipid infusion; plasma triglyceride concentrations were similar after 10% or 20% intralipid; plasma total cholesterol was significantly higher during infusion of 2 and 3 g/kg/d of 10% compared with 20% ( $P < 0.05$ ) |
| Morris et al. 1995 [165]  | III               | observational study                  | total N = 9                                  | ventilated preterm infants receiving parenteral nutrition               | intralipid 20% infusion; blood samples were taken during lipid infusion and over a subsequent period of 36h of fat-free parenteral nutrition  | clearance of plasma triglyceride and phospholipid fatty acids                               | plasma triglyceride fatty acids showed a uniform and rapid decline after lipid was stopped from peak values recorded during infusion; plasma phospholipid fatty acids showed a variable decline during fat-free nutrition; red cell phospholipid fatty acid composition was stable over 36-h clearance study period   |
| Coulet et al. 1999 [167]  | IIb               | randomized, double-blind, controlled | total N = 18                                 | neonates  | <ul style="list-style-type: none"> <li>IG: intravenous lipid emulsion (ILE) prepared from a mixture of soybean and olive oils containing only long-chain triacylglycerols, with low proportion (20%) of polyunsaturated fatty acids and 60% monounsaturated fatty acids</li> <li>CG: receives only soybean oil emulsion; intervention period: 2 months; both groups: 24% nonprotein energy (1.80 g/kg/d); assessment: on days -30, 0, 30, and 60</li> </ul> | efficacy and safety of new ILE; triacylglycerol, apolipoproteins A-I and B, HDL cholesterol | no significant differences in triacylglycerol, apolipoproteins A-I and B, or HDL cholesterol between groups; total and LDL cholesterol were higher in CG on day 60; the pattern of 20:4n-6 in erythrocyte membranes did not change significantly; ratio of 20:3n-9 to 20:4n-6 did not change significantly; day 60: 18:1n-9 was significantly higher in IG, ratio of $\Sigma n-6 > C_{18} + 18:3n-6$ was $2.20 \pm 0.09$ in IG and $1.33 \pm 0.16$ in CG, and $\Sigma n-3 > C_{18}$ was $3.83 \pm 0.30$ in IG and $4.03 \pm 0.33$ in CG ( $P < 0.05$ )                    |

Evidenztafel 3 (Fortsetzung)

| Reference                   | Level of evidence | Study type             | Participants                       | Intervention   | Outcome   | Results  |
|-----------------------------|-------------------|------------------------|------------------------------------|--|---|--|
| Gobel et al. 2003 [168]     | Ib                | randomized, controlled | total N = 45<br>IG = 18<br>CG = 15 | <p><b>Characteristics</b></p> <p>preterm infants; gestational age: 28 – &lt; 37 weeks</p> <p>– IG: parenteral lipid emulsion based on olive and soybean oils (ratio 4:1), with less polyunsaturated fatty acids (PUFA) and more alpha-tocopherol</p> <p>– CG: standard soybean oil emulsion receive emulsion within first 72 hours of life; triglyceride dose was increased to 2 g/kg/d within 3 days</p>  | plasma phospholipid fatty acids, alpha-tocopherol/lipid ratio, and urinary malondialdehyde (MDA) excretion were determined at baseline and after 7 days | 33/45 infants completed study per protocol; at study end, groups did not differ in plasma phospholipid arachidonic acid, total n-6 and n-3 metabolites, but IG showed higher values of PUFA intermediates C <sub>18</sub> :3n-6 (0.19 ± 0.01 % vs. 0.13 ± 0.02 %, P < 0.05) and C <sub>20</sub> :3n-6 (2.92 ± 0.12 % vs. 2.21 ± 0.17 %, P = 0.005); plasma alpha-tocopherol/total lipid ratio was higher in IG (2.45 ± 0.27 μmol/mmol vs. 1.90 ± 0.08 μmol/mmol, P = 0.001), whereas urinary MDA excretion did not differ  |
| Tomsits et al. 2010 [182]   | Ib                | randomized, controlled | total N = 30<br>IG = 30<br>CG = 30 | <p>preterm neonates (age 3 – 7 days), gestational age 34 weeks, birth weights 1000 – 2500 g, receive parental nutrition</p> <p>– IG: novel lipid emulsion (mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, fish oil (SMOFlipid 20%) with reduced n-6 fatty acids (FA), increased monounsaturated and n-3 FA, enriched in vitamin E)</p> <p>– CG: soybean oil-based emulsion</p> <p>intervention period 7 – 14 days; lipid supply started at 0.5 g/kg body weight/d on day 1 and increased stepwise (by 0.5 g) up to 2 g/kg body weight/d on days 4 – 14</p> | body weight; g-glutamyl transferase   | adverse events, serum triglycerides, vital signs, local tolerance, clinical laboratory: no group differences; at study end, g-glutamyl transferase lower in IG vs. CG (107.881.7 vs. 188.8176.7 IU/L, P < 0.05); relative increase in body weight (day 8 vs. baseline) was 5.06.5 % vs. 5.16.6 % (IG vs. CG, not significant); in IG: increase in n-3 FA in red blood cell phospholipids and n-3:n-6 FA ratio; plasma alpha-tocopherol (IG vs. CG) increased vs. baseline on day 8 (26.35 10.03 vs. 3.67 8.06 mmol/L, P < 0.05) and at study termination (26.97 18.32 vs. 8.73 11.41 mmol/L, P < 0.05) |
| D'Ascenzo et al. 2011 [183] | Ib                | randomized, controlled | total N = 47<br>IG: 23<br>CG: 24   | <p>preterm infants weighing &lt; 1250 g at birth</p> <p>– IG: lipid emulsion containing 10 % fish oil, 50 % medium-chain triacylglycerols, and 40 % soybean oil</p> <p>– CG: standard preparation containing 50:50 medium-chain triacylglycerols: soybean oil</p>  | plasma lipid classes and plasma and red blood cell fatty acids (determination on day 7 and 14)  | day 7: IG: significantly lower plasma phospholipids, cholesterol esters, and free cholesterol but similar triglyceride concentrations; significantly higher phospholipid docosahexaenoic acid (2.77 ± 0.08 vs. 2.46 ± 0.01 mol%, P < 0.01) and eicosapentaenoic acid (1.58 ± 0.01 vs. 0.25 ± 0.01 mol%, P < 0.01) as well as lower arachidonic acid (10.64 ± 0.29 vs. 11.93 ± 0.29 mol%, P < 0.01) compared with CG  |

Evidenztabelle 3 (Fortsetzung)

| Reference                | Level of evidence | Study type                           | Participants                       | Intervention  | Outcome  | Results  |
|--------------------------|-------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---|--|--|
|                          |                   | N                                    |                                    | Characteristics   |  |  |
| Goulet et al. 2010 [184] | Ib                | randomized, double-blind, controlled | total N = 28<br>IG: 15<br>CG: 13   | <ul style="list-style-type: none"> <li>IG: SMOFlipid 20% (intravenous lipid emulsion (ILE), containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil developed to provide energy, essential fatty acids (FAs), and long-chain <math>\omega</math>-3 FAs as a mixed emulsion containing <math>\alpha</math>-tocopherol); administration 4–5 times/week (goal dose, 2.0 g/kg/d) within a parenteral nutrition regimen</li> <li>CG: soybean oil emulsion</li> </ul> | safety and efficacy parameters (liver enzymes, bilirubin, plasma and red blood cell (RBC) phospholipids); assessment on day 0 and after last study infusion (day 29) | no significant differences in laboratory safety parameters, including liver enzymes, between the groups on day 29; mean $\pm$ standard deviation changes in total bilirubin concentration between initial and final values (day 29 to day 0) were significantly different between groups: SMOFlipid – 1.5 $\pm$ 2.4 $\mu$ mol/L vs. CG 2.3 $\pm$ 3.5 $\mu$ mol/L, $P < 0.01$ ; 95% CI: – 6.2 to – 1.4; plasma and RBC phospholipids, the $\omega$ -3 FAs $C_{20:5\omega-3}$ (eicosapentaenoic acid) and $C_{22:6\omega-3}$ (docosahexaenoic acid) increased significantly in SMOFlipid on day 29; $\omega$ -3: $\omega$ -6 FA ratio was significantly elevated with SMOFlipid 20% compared with CG (plasma, day 29: 0.15 $\pm$ 0.06 vs. 0.07 $\pm$ 0.02, $P < 0.01$ , 95% CI: 0.04 – 0.11; and RBC, day 29: 0.23 $\pm$ 0.07 vs. 0.14 $\pm$ 0.04, $P < 0.01$ , 95% CI: 0.04 – 0.13); plasma $\alpha$ -tocopherol concentration increased significantly more with SMOFlipid 20% (15.7 $\pm$ 15.9 vs. 5.4 $\pm$ 15.2 $\mu$ mol/L, $P < .05$ ; 95% CI: – 2.1 to 22.6); low-density lipoprotein-TBARS concentrations were not significantly different between both groups |
| Pawlik et al. 2011 [185] | III               | observational study                  | total N = 40                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>IG: intravenous fat emulsion that consists of fish-oil emulsion (contains DHA) with soybean and olive oil; administration from the first day of life</li> <li>CG: soybean oil emulsion (historical)</li> </ul>   | occurrence of retinopathy; occurrence for laser therapy and cholestasis  | significantly lower risk of laser therapy for infants from IG ( $P = 0.023$ ); no significant differences in acuity and latency of visual evoked potentials between infants in 2 groups; no infant with cholestasis in IG and 5 in CG ( $P = 0.056$ )  |
| Colomb et al. 2000 [189] | III               | retrospective observational study    | total N = 10                       | children with a total of 23 episodes of cholestasis, associated in 13 cases with thrombocytopenia   | cholestasis onset  | changes in lipid delivery preceded these complications in more than half cases; temporary decrease in lipid administration led to normalization of bilirubin in 17 episodes  |
| Puder et al. 2009 [190]  | Ila               | controlled, non-randomized           | total N = 91<br>IG = 42<br>CG = 49 | <ul style="list-style-type: none"> <li>IG: fish oil-based intravenous lipid emulsion (ILE)</li> <li>CG: soybean ILE only</li> </ul>   | time to reversal of cholestasis (direct bilirubin $\leq$ 2 mg/dL)  | 3 deaths and 1 liver transplantation occurred IG; 12 deaths and 6 transplants in CG ( $P = 0.005$ ); among survivors not transplanted during PN, cholestasis reversed while receiving PN in 19 of 38 patients in IG vs. 2 of 36 patients in CG, based on Cox models, IG experienced reversal of cholestasis 6 times faster (95% CI: 2.0 – 37.3) than CG ILE; IG no association with hypertriglyceridemia, coagulopathy, or essential fatty acid deficiency   |

**Evidenztabelle 3** (Fortsetzung)

| Reference                 | Level of evidence | Study type                 | Participants | Intervention   | Outcome                                     | Results   |
|---------------------------|-------------------|----------------------------|--------------|--|---|---|
| Silvers et al. 2001 [197] | IIa               | controlled, non-randomized | N<br>-       | dark delivery tubing and/or coadministration of multivitamin preparations; standard clear vs. dark minibore plastic tubing | peroxidation of intralipid and vitamin loss | benchtop and lipid peroxidation occurred in ambient light and more extensive under phototherapy; dark tubing decreased peroxide formation by about 65%; multivitamin preparations (MVIP or Soluvit/Vitlipid) inhibited peroxide formation almost completely, and were fully protective when used with dark tubing; loss of riboflavin (65% from Soluvit and 35% from MVIP) in clear tubing but decreased to 18% and 11%, respectively, in dark tubing; ascorbate loss was 20% (MVIP) and 50% (Soluvit) and slightly less in dark tubing; ascorbate loss was also seen in absence of intralipid and is due to riboflavin-induced photo-oxidation |

Abbreviations: AA = amino acids, CG = control group, CH = carbohydrate, CI = confidence interval, EFA = essential fatty acid, FFA = free fatty acids, IC = intervention group, ILE = intravenous lipid emulsion, IV = intravenous, LA = linoleic acid, LCAT = cholesterol acyltransferase, MDA = malondialdehyde, MVIP = multivitamin preparations, PUFA = polyunsaturated fatty acids, RBC = red blood cell, SBS = short bowel syndrome, SE = standard error, TBARS = thiobarbituric acid reactive substances, VLBW = very-low-birth-weight

**Evidenztabelle 4** How should vitamins be supplied to parenterally fed infants, children and adolescents? Supply of vitamins to parenterally fed infants, children and adolescents.

| Reference                 | Level of evidence | Study type   | Participants   | Intervention   | Outcome   | Results   |
|---------------------------|-------------------|--|--|--|---|---|
| Ubesie et al. 2013 [202]  | III               | retrospective, observational study; non-controlled, non-randomized | N<br>total N = 178   | children with intestinal failure (IF)  | specific micronutrients (Fe, Zn, Mg, Ph, Se, Cu); period during which the patient received between 20% and 100% of estimated required nutrition enterally | netrotizing enterocolitis as most common cause of IF (27.5%); iron as most common micronutrient deficiency identified both during (83.9%) and after (61%) successful transition to TEN, with significant reduction in percentage of patients with iron deficiency between 2 periods (P = 0.003); predictors of micronutrient deficiency after successful transition to TEN included birth weight (P = 0.03), weight percentile (P = 0.04), height percentile (P = 0.04), and duration of parenteral nutrition (PN) (P = 0.013), after multivariate adjustments, only duration of PN remained statistically significant (P = 0.03) |
| Kislaal et al. 2008 [230] | IIb               | non-controlled, randomized   | total N = 37<br>group 1 = 11<br>group 2 = 15<br>group 3 = 11 | 3 different doses:<br>- group 1: 200 IU/kg body weight/d vitamin D<br>- group 2: 400 IU/kg body weight/d vitamin D<br>- group 3: 800 IU/kg body weight/d vitamin D<br>administration between 15th day of birth until 30th day of birth | relation between vitamin D and urinary excretion of deoxyribonucleic acid (Ca), inorganic phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP)                      | no significant differences in levels of serum Ca and P before and after vitamin D supplementation in all groups; serum ALP levels were increased in all but significantly only in groups 1 and 3; serum OC levels increased in each group; urinary DPD excretion was increased gradually by increase in vitamin D intake, but significant only in group 3   |

Evidenztabelle 4 (Fortsetzung)

| Reference                    | Level of evidence | Study type             | Participants  | Intervention  | Outcome   | Results  |
|------------------------------|-------------------|------------------------|---|---|---|--|
|                              |                   |                        | N   | Characteristics   |   |  |
| Jochum et al. 1995 [241]     | lb                | controlled, randomized | total N = 129<br>CG = 49<br>group 1 = 45<br>group 2 = 35                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>CG: exclusively breast-fed</li> <li>group 1: various commercially available cow's milk formulae</li> <li>group 2: partially hydrolysed whey protein formula</li> </ul>   | plasma zinc, copper, and selenium concentrations                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>plasma zinc values decreased from birth to age of four months in all groups (<math>P &lt; 0.001</math>)</li> <li>plasma Zn level in group 2: similar to CG; group 1: zinc values significantly lower (group 2, <math>807 \pm 106</math>; CG, <math>794 \pm 112</math>; group 1, <math>725 \pm 111</math> <math>\mu\text{g/L}</math>; all measurements were performed at age of four months); in group 2: negative correlation between plasma Zn and weight or height increments</li> <li>plasma copper and ceruloplasmin increased significantly within first 4 months of life; plasma copper content was similar in either feeding group</li> <li>plasma selenium low at birth (<math>40 \pm 9</math> <math>\mu\text{g/L}</math>), constant in CG</li> <li>group 2: steeper decline of plasma Se (<math>20 \pm 6</math> <math>\mu\text{g/L}</math>) than in group 1 (<math>29 \pm 9</math> <math>\mu\text{g/L}</math>); other parameters of Se status showed a similar pattern; despite different zinc, copper, and selenium supply, plus presumably different bioavailability, all infants thrived</li> </ul> |
| Ehrenkranz et al. 1989 [243] | llb               | experimental trial     | total N = 41<br>group 1 = 33<br>group 2 = 5<br>group 3 = 7<br>group 4 = 5 | <ul style="list-style-type: none"> <li>appropriate for gestational age premature infants [body weight <math>1267 \pm 258</math> g, gestational age <math>29.8 \pm 1.9</math> weeks (mean <math>\pm</math> SD), 4 to 83 postnatal d of age]</li> </ul> | dietary zinc and copper absorption                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>percentages of net zinc and <math>^{70}\text{Zn}</math> absorption significantly greater in group 3 (<math>66.4 \pm 15.2</math>, <math>68.6 \pm 9.8</math>) than in group 1 (<math>14.0 \pm 29.9</math>, <math>31.6 \pm 22.4</math>), and group 2 (<math>23.6 \pm 18.5</math>, <math>17.6 \pm 5.6</math>); percentages of net Cu and <math>^{65}\text{Cu}</math> absorption significantly greater in group 3 (<math>61.5 \pm 14.0</math>, <math>69.8 \pm 14.0</math>) than in group 1 (<math>16.6 \pm 20.6</math>, <math>39.6 \pm 21.6</math>) and group 2 (<math>20.6 \pm 24.1</math>, <math>26.5 \pm 6.9</math>); percentages of net Zn and <math>^{70}\text{Zn}</math> absorption (35.9 <math>\pm</math> 29.1, 48.4 <math>\pm</math> 9.6) and net Cu and <math>^{65}\text{Cu}</math> absorption (38.7 <math>\pm</math> 10.2 and 57.4 <math>\pm</math> 13.1) in group 4 were similar to values of group 3</li> </ul>  |
| Vuori 1979 [244]             | III               | observational study    | total N = 27  | exclusively-breast-fed infants at 1, 2 and 3 months of age  | determination of trace element concentration of breast-milk samples | <ul style="list-style-type: none"> <li>median daily trace element intakes (Cu, Fe, Mg, Zn)</li> <li>median daily intakes /kg of infants: copper 0.075, 0.051 and 0.043 mg; iron 0.075, 0.055 and 0.048 mg; manganese 0.9, 0.6 and 0.5 <math>\mu\text{g}</math>; zinc 0.420, 0.215 and 0.150 mg</li> </ul>  |

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase, Ca = calcium, CG = control group, CI = confidence interval, DPD = deoxyipyridinolone, IF = intestinal failure, IG = intervention group, FEN = full enteral nutrition, P = phosphorus, PHF = partially hydrolysed whey protein formula, PN = parenteral nutrition, PTHM = preterm human milk, SD = standard deviation, TEN = total enteral nutrition

**Evidenztabelle 5** Should other supplements be provided with paediatric PN? Use of different supplements in paediatric PN.

| Reference                    | Level of evidence | Study type             | Participants                           |  | Intervention   | Outcome  | Results  |
|------------------------------|-------------------|------------------------|--|--|--|--|--|
|                              |                   |                        | N                                      | Characteristics  |  |  |  |
| Neu et al. 1997 [256]        | lb                | randomized, controlled | total N = 68                           | very low birth weight neonates   | <ul style="list-style-type: none"> <li>IG: glutamine-supplemented premature formula</li> <li>CG: premature formula alone between days 3 and 30 of life</li> </ul>  | hospital-acquired sepsis, tolerance to subsequent enteral feedings (days with no oral intake), duration of hospital stay | <p>hospital acquired sepsis: 30% (CG) vs. 11% (IG)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IG: significant (<math>p=0.048</math>) in determining the probability of developing proven sepsis over course of hospitalization; better tolerance to enteral feedings as measured by percent of days on which feedings needed to be withheld (mean percentage of 8.8 vs. 23.8, <math>P=0.007</math>)</li> <li>CG: estimated odds of developing sepsis 3.8 times higher</li> </ul>   |
| Poindexter et al. 2004 [257] | lb                | randomized, controlled | total N = 1433<br>IG = 721<br>CG = 712 | infants with 401 – 1000 g birth weight   | <ul style="list-style-type: none"> <li>infants randomized within 72 hours of birth to receive</li> <li>CG: TrophAmine</li> <li>IG: isonitrogenous study amino acid solution with 20% glutamine whenever they received PN up to 120 days of age, death, or discharge from the hospital</li> </ul> | death or late-onset sepsis   | <p>370 (51%) in IG vs. 343 (48%) in CG died or developed late-onset sepsis (relative risk: 1.07; 95% CI: 0.97 – 1.17); glutamine had no effect on tolerance of enteral feeds, necrotizing enterocolitis, or growth; no significant adverse events were observed with glutamine supplementation</p>   |
| Li et al. 2007 [258]         | lb                | randomized, controlled | total N = 53<br>IG = 28<br>CG = 25     | premature infants; IG: gestational age (31.4 ± 2.0) weeks, birth weight range (1386 ± 251) g; CG: gestational age (31.1 ± 1.7) weeks, with birth weight range (1346 ± 199) g | <ul style="list-style-type: none"> <li>CG: standard supplementation</li> <li>IG: glutamine supplemented parental nutrition for &gt; 2 weeks</li> </ul>   | growth and biochemical indices   | <p>level of serum albumin lower in IG on second week (3.0 vs. 3.2 g/dL, IG vs. CG, <math>P=0.028</math>); blood urea nitrogen higher in IG on fourth week (8.1 vs. 4.9 mg/dL, IG vs. CG, <math>P=0.014</math>); but normal; IG infants took fewer days to regain birth weight (8.1 vs. 10.4 days, IG vs. CG, <math>P=0.017</math>), required fewer days on parental nutrition (24.8 vs. 30.8 days, IG vs. CG, <math>P=0.035</math>), with shorter stays in hospital (32.1 vs. 38.6 days, IG vs. CG, <math>P=0.047</math>); episodes of hospital acquired infection in IG were lower than in CG (0.96 vs. 1.84 times, <math>P=0.000</math>)</p> |
| Amin et al. 2002 [261]       | lb                | randomized, controlled | total N = 152<br>IG = 75<br>CG = 77    | premature infants with birth weight ≤ 1250 g and gestational age ≤ 32 weeks  | <ul style="list-style-type: none"> <li>IG: supplemental L-arginine (1.5 mmol/kg per day)</li> <li>CG: placebo</li> </ul>   | nutrient intake, plasma ammonia, arginine, and amino acid concentrations   | <p>NEC developed in 5 infants in IG vs. 21 infants in CG (<math>P&lt;0.001</math>); arginine intake and plasma arginine concentrations similar in both groups at study entry and increased in IG at days 14 and 28; plasma arginine concentrations were lower in both groups at time of diagnosis of NEC; no significant differences in maternal and neonatal demographics, nutrient intake, plasma ammonia and total and essential amino acid concentrations were present between the two groups</p>  |
| Polycarpou et al. 2013 [262] | lb                | randomized, controlled | total N = 83<br>IG = 40<br>CG = 43     | VLBW neonates with birth weight ≤ 1500 g and gestational age ≤ 34 weeks  | <ul style="list-style-type: none"> <li>IG: enteral L-arginine supplementation (1.5 mmol/kg/d bid) between 3rd and 28th day of life</li> <li>CG: placebo</li> </ul>   | diagnosis and classification of necrotizing enterocolitis  | <p>no adverse effects in IG; incidence of NEC stage III was significantly lower in IG vs. CG (2.5% vs. 18.6%, <math>P=0.030</math>)</p>  |

Abbreviations: AA = Amino acids, CG = control group, CI = confidence interval, IG = intervention group, NEC = necrotizing enterocolitis, VLBW = very low birth weight

**Evidenztabelle 6** How should provision of PN be approached in neonates and infants? Provision of parenteral nutrition in neonates and infants.

| Reference                 | Level of evidence | Study type                 | Participants  | Intervention   | Outcome   | Results   |
|---------------------------|-------------------|----------------------------|---------------|--|---|---|
|                           |                   |                            | N             |  |   |   |
| Embleton et al. 2001 [34] | III               | observational study        | total N = 105 | actual was subtracted from recommended energy (120 kcal/kg/d) and protein (3 g/kg/d) intakes and nutritional deficits calculated   | dietary intakes; z-score  | nutrient intakes meeting current RDIs were rarely achieved during early life; end of first week: cumulative energy and protein deficits were 406 ± 92 and 335 ± 86 kcal/kg and 14 ± 3 and 12 ± 4 g/kg in infants ≤ 30 and those at ≥ 31 weeks; by the end of 5. week, cumulative energy and protein deficits were 813 ± 542 and 382 ± 263 kcal/kg and 23 ± 12 and 13 ± 15 g/kg and the z scores were - 1.14 ± 0.6 and - 0.82 ± 0.5 for infants at ≤ 30 and ≥ 31 weeks; stepwise regression analysis indicated that variation in dietary intake accounted for 45 % of the variation in changes in z-score  |
| Thureen et al. 2003 [68]  | IIb               | non-controlled, randomized | total N = 28  | randomization (non-controlled):<br>- group 1: 1 g/kg/d (low AA intake) parenteral<br>- group 3: 3 g/kg/d (high AA intake) parenteral   | protein balance, leucine flux, oxidation and non-oxidative leucine disposal rates | after 12 h of PN:<br>- protein balance significantly lower in group 1 vs. group 2 (nitrogen balance - 0.26 ± 0.11 vs. 1.16 ± 0.15 g/kg/d, P < 0.00005)<br>- leucine stable isotope (0.184 ± 0.17 vs. 1.63 ± 0.20 g/kg/d, P < 0.0005); leucine flux, oxidation and nonoxidative leucine disposal rates all significantly higher in group 2 vs. group 1 (249 ± 13 vs. 164 ± 8, 69 ± 5 vs. 32 ± 3, and 180 ± 10 vs. 132 ± 8 μmol/kg/h, respectively, P < 0.005)<br>- leucine appearance from protein breakdown (140 ± 15 in group 2 vs. 128 ± 8 μmol/kg/h); no significant differences between groups in amount of sodium bicarbonate administered, degree of acidosis as determined by base deficit, or blood urea nitrogen concentration   |
| Pierra et al. 1989 [135]  | III               | observational study        | total N = 21  | 2 consecutive periods:<br>- phase 1: infusion of 10 % glucose and 2 % AA solutions for 24 hours<br>- phase 2: "Intralipid utilization test" (isocaloric and isovolemic infusion of Intralipid 10 % for 4h)<br>caloric intake 67.1 ± 1.9 kcal/kg/d during both phases | metabolism of intravenous (IV) fat emulsion; resting energy expenditure           | resting energy expenditure: 44.8 ± 1.6 and 46.5 ± 1.8 kcal/kg/d during phases 1 and 2; during glucose/amino acid infusion, 12 patients oxidized endogenous fat, and de novo lipogenesis from glucose was observed in 9; during intralipid infusion: significant (P < 0.01) decrease of carbon dioxide production, respiratory quotient, and carbohydrate utilization (oxidation plus conversion to fat); net lipogenesis ended and fat utilization significantly (P < 0.01) increased; by second hour of intralipid infusion, 58 % of energy expenditure was derived from fat oxidation; drop in carbon dioxide production correlated positively with the decrease in carbohydrate utilization (r = 0.07; P < 0.001); during 3. and 4. hours of phase 2, the percentage of fat utilized was negatively correlated with amount of fat given (r = - 0.07; P < 0.01) |

Evidenztabelle 6 (Fortsetzung)

| Reference                  | Level of evidence | Study type                                | Participants   | Intervention  | Outcome   | Results  |
|----------------------------|-------------------|---|--|---|---|--|
|                            |                   | Participants                              |  |   |   |  |
|                            |                   | N   | Characteristics  |   |   |  |
| Bresson et al. 1991 [136]  | Ib                | randomized, controlled, cross-over design | total N = 7<br>infants, undergoing parenteral feeding  | nonprotein energy:<br>– control: glucose alone<br>– treatment: isoenergetic glucose-lipid mixture<br>protein intake constant  | protein metabolism and energy-substrate utilization   | significant difference in pattern of energy-substrate utilization according to regime; protein turnover ( $11.3 \pm 0.7$ vs. $9.8 \pm 0.4$ g/kg/d; $P < 0.05$ ), protein breakdown ( $8.4 \pm 0.6$ vs. $7.1 \pm 0.4$ g/kg/d; $P < 0.05$ ), and AA oxidation rates ( $2.7 \pm 0.4$ vs. $1.4 \pm 0.5$ g/kg/d; $P < 0.05$ ) were higher for the glucose than the glucose-lipid treatment; protein-synthesis rates did not significantly differ  |
| Brans et al. 1988 [145]    | IIb               | non-controlled, randomized                | total N = 45<br>neonates (birth weight 820 – 1550 g)   | 1 of 3 regimens for infusion of a fat emulsion (randomization, no control):<br>– group 1: stepwise increase in daily dosage (1 to 4 g/kg) at a steady rate over 24 hours<br>– group 2: stepwise increase in daily dosage (1 to 4 g/kg) at a steady rate over 16 hours, followed by a rest period of eight hours<br>– group 3: full dosage (4 g/kg) at a steady rate over 24 hours | fluid and energy intakes and plasma concentrations of various lipid fractions   | mean plasma concentrations of various lipid fractions: higher in group 2 than in group 1 or 3; plasma lipid concentrations correlated best with the hourly rate of lipid infusion, regardless of whether the infusion was continuous over 24 hours or intermittent   |
| Hilliard et al. 1983 [146] | III               | observational study                       | total N = 10<br>normally-grown neonates (birth-weights 960 – 1760 g, gestational ages 26 – 32 weeks) | 96 hours of continuous parenteral infusions of lipid emulsions; 2 g/kg – 4 g/d or more  | total lipid, triglyceride, free glycerol, free fatty acid concentrations  | mean plasma concentrations of all lipid fractions increased; no further significant increases in mean plasma lipid levels if the infused dosage was increased to 3 or 4 g/kg a day; at high infusion rates: considerable individual variations; the only neonate < 27 weeks of gestation had plasma lipid levels several fold higher than any of his peers, his plasma was frankly creamy on visual inspection, and the study had to be stopped  |
| Kao et al. 1984 [147]      | Ib                | controlled; randomized                    | total N = 28<br>neonates   | – IG: intermittent (8 hours/day) isocaloric lipid infusion regimens<br>– CG: continuous (24 hours/day) isocaloric lipid infusion regimens<br>dose was increased incrementally by 0.5 gm/kg/day to either 3 g/kg/d or until fat contributed 40 % of daily calories   | serum total triglycerides, free fatty acids (FFA), free fatty acids/albumin molar ratio, and total cholesterol levels | – IG: neonates < 32 weeks postconception had significant fluctuation of triglycerides, FFA, and FFA/albumin molar ratio at all lipid doses, but not in CG; neonates $\geq 32$ weeks postconception had significant fluctuation of serum triglycerides ( $P < 0.05$ ), FFA, and FFA/albumin molar ratio with a lipid dose greater than or equal to 2 g/kg/d, but not in CG at all lipid doses<br>– serum FFA correlated closely with serum triglycerides during both regimens ( $r = 0.89$ , $P < 0.001$ ); serum total cholesterol rose with increasing lipid doses during both regimens ( $f = 8.16$ , $P < 0.05$ ) |

Evidenztable 6 (Fortsetzung)

| Reference                  | Level of evidence | Study type                 | Participants                        | Intervention   | Outcome   | Results   |
|----------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------------------------|--|---|---|
|                            |                   |                            | N                                   |  |   |   |
| Brans et al. 1990 [148]    | III               | observational study        | total N = 20                        | subdivision in 3 birth weight categories:<br>– 750 – 999 g<br>– 1000 – 1249 g<br>– 1250 – 1500 g<br>infusion of lipid emulsion at a constant rate over 24 h, beginning with an hourly infusion rate of 0.04 g/kg and increasing each day by 0.04 g/kg up to a maximum of 0.16 g/kg | plasma concentrations of various lipid fractions (total lipids, free glycerol, true triglycerides, free fatty acids, and cholesterol)                   | neonates with < 1000 g had higher mean plasma concentrations of total lipids and free glycerol at hourly infusion rates of 0.08 and 0.16 and of triglycerides and FFA at hourly infusion rate of 0.16 g/kg than heavier peers   |
| Gnigler et al. 2014 [264]  | IIa               | controlled, non-randomized | total N = 115<br>IG = 59<br>CG = 56 | somatometric data and composition of PN of VLBW infants were compared with two points of time measured for 4 years<br>– IG: measurement with CCP (computer calculation program)<br>– CG: measurement without CCP   | number of infants, which are appropriate for gestational age (AGA)  | at birth: no difference in AGA between groups; IG: significantly more AGA infants at the time of discharge from hospital (44% vs. 14%, P < 0.05), higher administration of protein and fat in first 5 days of life (7.3 g/kg vs. 4.5 g/kg, P < 0.05 and 5 g/kg vs. 0.5 g/kg, P < 0.05) and duration of total PN was shorter (16 days vs. 24 days, P < 0.05)   |
| Huston et al. 2013 [265]   | IIa               | controlled, non-randomized | –                                   | division in 3 groups by birth weight:<br>≤ 1000 g, 1001 – 1500 g,<br>> 1500 g; comparison of parameters before (2007) and after (2009) implementation of calculator for each group<br>– IG: with calculator (2009)<br>– CG: without calculator (2007)                              | caloric, protein, calcium, and phosphorus intakes; days above and below amino acid (AA) goals; and PN ordering errors                                   | no differences in caloric, protein, or phosphorus intakes in CG vs. IG in any weight group; mean protein intakes: 97 – 99% of goal for ≤ 1000 g and 1001 – to 1500 g infants in IG vs. 87% of goal for each group in CG; in CG, 7.6/100 orders were above and 11.5/100 were below recommended AA intakes; calcium intakes were higher in IG vs. CG in ≤ 1000 g (46.6 ± 6.1 vs. 39.5 ± 8.0 mg/kg/d, P < 0.001) and > 1500 g infants (50.6 ± 7.4 vs. 39.9 ± 8.3 mg/kg/d, P < 0.001); ordering errors were reduced from 4.6/100 in CG to 0.1/100 in IG |
| Hartmoll et al. 2000 [270] | IIb               | randomized, controlled     | total N = 46<br>CG = 24<br>IG = 22  | – CG: early (second day after birth)<br>– IG: delayed (when weight loss of 6% of birth weight) sodium supplementation (4 mmol/kg/d)  | daily sodium intake, total fluid intake, energy intake, urine volume, and urinary sodium excretion were recorded during first 2 weeks of postnatal life | no significant differences between groups in body water compartments on day 1; in IG, significant loss of total body water during first week (IG: –44 ml/kg, P = 0.048; CG: 6 ml/kg, P = 0.970); by day 14: IG, but not CG, significant reduction in extracellular fluid volume (IG: –53 ml/kg, P = 0.01; CG: –37 ml/kg, P = 0.2); significant alteration in body composition at end of first week (total body weight: IG: 791 ml/kg; CG: 849 ml/kg, P = 0.013); day 14: no significant differences in body composition between two groups          |

Evidenztabelle 6 (Fortsetzung)

| Reference                  | Level of evidence | Study type             | Participants                        |   | Intervention  | Outcome  | Results  |
|----------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------------------|---|---|--|--|
|                            |                   |                        | N                                   | Characteristics                               |   |  |  |
| Lenclein et al. 2006 [278] | Ib                | controlled, randomized | total N = 40<br>CG = 20<br>IG = 20  | premature inborn infants < 32 weeks gestation | <ul style="list-style-type: none"> <li>IG: standardized PN in 2003</li> <li>CG: individualized PN in 2001</li> </ul>  | daily intravenous nutrient intake and biochemical parameters during first week of life | <ul style="list-style-type: none"> <li>IG: higher amino-acid intakes on day 3 (1.5 ± 0.2 g/kg/d vs. 0.9 ± 0.5, P &lt; 0.001) and calcium phosphate intakes better balanced; greater cumulated intake of amino acids (+ 20 %; P = 0.0003); insulin infusions less frequent in IG (P &lt; 0.06)</li> <li>biochemical parameters similar in both groups</li> </ul>  |
| Smolkin et al. 2010 [279]  | Ib                | controlled, randomized | total N = 140<br>IG = 70<br>CG = 70 | VLBW infants                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>IG: individualized PN</li> <li>CG: standard PN</li> </ul> matching individuals from each group of similar gestational age (GA; ± 4 days) | nutritional and growth parameters, complications, costs                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>IG: infants had significantly lower mean birth weight, greater need for resuscitation at birth and interventions thereafter; significantly greater weight gain during 1st week (P = 0.036) and 1st month of life (P = 0.0004), and higher discharge weight (P = 0.012) and head circumference (P = 0.006); received higher mean daily caloric intakes; significantly shorter durations of exclusive PN and needed less electrolyte corrections</li> </ul> |

Abbreviations: AA = amino acids, AGA = appropriate for gestational age, CCP = computer calculation program, CG = control group, FFA = free fatty acids, GA = gestational age, IG = intervention group, PHF = partially hydrolysed whey protein formula, PN = parenteral nutrition, RDI = recommended dietary intakes, VLBW = very-low-birth-weight

Evidenztabelle 7 How should one approach venous access? Approaching venous access.

| Reference             | Level of evidence | Study type                      | Participants  |   | Intervention  | Outcome   | Results   |
|-----------------------|-------------------|---------------------------------|---------------|---|---|---|---|
|                       |                   |                                 | N             | Characteristics                                   |   |   |   |
| Sohn et al. 2001 [26] | III               | national multicenter assessment | total N = 827 | neonates present on the survey date were included | <ul style="list-style-type: none"> <li>point prevalence survey of nosocomial infections in 29 Pediatric Prevention Network NICUs (neonatal intensive care units); collection of data on underlying diagnoses, therapeutic interventions/treatments, infections, and outcomes</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>risk for NICU-acquired infections</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>94 neonates (11.4 %) with 116 NICU-acquired infections [bloodstream (52.6 %), lower respiratory tract (12.9 %), ear-nose-throat (8.6 %), urinary tract infections (8.6 %)];</li> <li>infants with infections: significant lower birth weight (median 1006 g [441 – 4460 g] vs. 1589 g [326 – 5480 g]; P &lt; 0.001); longer median durations of stay than infants without infections (88 days [8 – 279 days] vs. 32 days [1 – 483 days]; P &lt; 0.001); patients with central intravascular catheters (relative risk = 3.81, CI 2.32 – 6.25; P &lt; 0.001) or receiving TPN (relative risk = 5.72, CI 3.45 – 9.49; P &lt; 0.001); greater risk of bloodstream infection</li> </ul> |

Abbreviations: NIUC = neonate intensive care units, TPN = total parenteral nutrition

## Literatur

- 1 Koletzko B, Goulet O, Hunt J et al. Parenteral Nutrition Guidelines Working Group. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (Suppl. 02): S1–87
- 2 Koletzko B, Cooper P, Garza C, Makrides M, Uauy R, Wang W. *Pediatric Nutrition in practice*. Basel: Karger Verlag; 2008
- 3 Koletzko B. Nutritional needs of infants, children and adolescents. In: Sobotka L, ed. *Basics in Clinical Nutrition*. 4th ed., Prague: Galén; 2011
- 4 Fusch C, Bauer K, Böhles H et al. Leitlinie Parenterale Ernährung der DGM: Neonatologie/Pädiatrie. *Aktuel Ernährungsmed* 2007; 32: 72–88
- 5 Stingel K, Schütz T, Koller M et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) – Methodik zum Leitlinien-Update Klinische Ernährung. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: 90–96
- 6 Friis-Hansen B. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics* 1961; 28: 169–181
- 7 Widdowson E. Changes of body composition during growth. In: Davis J, Dobbing J, eds. *Scientific foundations of paediatrics*. London: Heinemann; 1981
- 8 Fusch C, Hungerland E, Scharrer B et al. Water turnover of healthy children measured by deuterated water elimination. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 110–114
- 9 Spitzer A. Renal physiology and function development. In: Edelmann CM, ed. *The kidney and urinary tract*. Boston: Little Brown; 1978
- 10 Costarino AT, Baumgart S. Neonatal water and electrolyte metabolism. In: Cowett R, ed. *Principles of perinatal-neonatal metabolism*. New York: Springer; 1998
- 11 Edelmann CM, Trompkmom V, Barnett HL. Renal concentrating ability in newborn infants. *Fed Proc* 1959; 18: 49–54
- 12 Aperia A, Broberger O, Elinder G et al. Postnatal development of renal function in pre-term and full-term infants. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 183–187
- 13 Fawer CL, Torrado A, Guignard JP. Maturation of renal function in full-term and premature neonates. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34: 11–21
- 14 Bernardi JL, Goulart AL, Amancio OM. Growth and energy and protein intake of preterm newborns in the first year of gestation-corrected age. *Sao Paulo Med J* 2003; 121: 5–8
- 15 Butte NF, Wong WW, Garza C et al. Energy requirements of breast-fed infants. *J Am Coll Nutr* 1991; 10: 190–195
- 16 Picaud JC, Putet G, Rigo J et al. Metabolic and energy balance in small and appropriate-for-gestational-age, very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 405: 54–59
- 17 American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of preterm infants. In: Kleinman RE, ed. *Pediatric Nutrition Handbook*. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 1998
- 18 Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* 1991; 156: 38–50; discussion 50–55
- 19 Hanley B, Dijane J, Fewtrell M et al. Metabolic imprinting, programming and epigenetics – a review of present priorities and future opportunities. *Br J Nutr* 2010; 104 (Suppl. 01): S1–25
- 20 Koletzko B, Symonds ME, Olsen SF et al. Programming research: where are we and where do we go from here? *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 2036S–2043S
- 21 Symonds ME, Mendez MA, Meltzer HM et al. Early life nutritional programming of obesity: mother-child cohort studies. *Ann Nutr Metab* 2013; 62: 137–145
- 22 Koletzko B, Akerblom H, Dodds PF, Ashwell M. *Early nutrition and its later consequences: New opportunities*. New York: Springer Publishers; 2005
- 23 Atkinson SA, Koletzko B. Determining life-stage groups and extrapolating nutrient intake values (NIVs). *Food Nutr Bull* 2007; 28: S61–76
- 24 Fusch C, Jochum F. Water, Sodium, Potassium, and Chloride. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S, eds. *Nutritional needs of the preterm infant*. Baltimore: Williams & Wilkins; 2004
- 25 Brown MR, Thunberg BJ, Golub L et al. Decreased cholestasis with enteral instead of intravenous protein in the very low-birth-weight infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 21–27
- 26 Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr* 2001; 139: 821–827
- 27 Vaidya UV, Hegde VM, Bhavne SA et al. Reduction in parenteral nutrition-related complications in the newborn. *Indian Pediatr* 1991; 28: 477–484
- 28 Nosocomial infection rates for interhospital comparison: limitations and possible solutions. A Report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12: 609–621
- 29 Suchner U, Senftleben U, Eckart T et al. Enteral versus parenteral nutrition: effects on gastrointestinal function and metabolism. *Nutrition* 1996; 12: 13–22
- 30 Deutsche Arbeitsgemeinschaft für künstliche Ernährung (DAKE), Österreichische Arbeitsgemeinschaft für künstliche Ernährung (AKE). *Empfehlungen zur parenteralen Infusions- und Ernährungstherapie im Kindesalter*. *Klin Pädiatr* 1987; 199: 315–317
- 31 Aggett PJ, Bresson J, Haschke F et al. Recommended Dietary Allowances (RDAs), Recommended Dietary Intakes (RDIs), Recommended Nutrient Intakes (RNIs), and Population Reference Intakes (PRIs) are not “recommended intakes”. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 236–241
- 32 Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 85–91
- 33 Tsang R, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S. *Scientific basis and practical application*. 2nd ed., Cincinnati: Digital Ed Publ; 2005
- 34 Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001; 107: 270–273
- 35 Sonntag J, Grimmer I, Scholz T et al. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 2000; 89: 528–532
- 36 Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol* 2002; 29: 225–244
- 37 American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985; 75: 976–986
- 38 Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1985; 724: 1–206
- 39 Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39 (Suppl. 01): 5–41
- 40 Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1918; 12: 370–373
- 41 Kalhan SC, Kilic I. Carbohydrate as nutrient in the infant and child: range of acceptable intake. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53 (Suppl. 01): S94–100
- 42 Denne SC, Karn CA, Wang J et al. Effect of intravenous glucose and lipid on proteolysis and glucose production in normal newborns. *Am J Physiol* 1995; 269: E361–367
- 43 Lafeber HN, Sulkers EJ, Chapman TE et al. Glucose production and oxidation in preterm infants during total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1990; 28: 153–157
- 44 Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ et al. Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes* 1999; 48: 791–800
- 45 Forsyth JS, Murdock N, Crichton A. Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. III. Randomised study of energy substrate utilisation, nitrogen balance, and carbon dioxide production. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: F13–16
- 46 Sauer PJ, Van Aerde JE, Pencharz PB et al. Glucose oxidation rates in newborn infants measured with indirect calorimetry and [<sup>13</sup>C] glucose. *Clin Sci (Lond)* 1986; 70: 587–593
- 47 Jones MO, Pierro A, Hammond P et al. Glucose utilization in the surgical newborn infant receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1121–1125
- 48 Nose O, Tipton JR, Ament ME et al. Effect of the energy source on changes in energy expenditure, respiratory quotient, and nitrogen balance during total parenteral nutrition in children. *Pediatr Res* 1987; 21: 538–541
- 49 Sheridan RL, Yu YM, Prelack K et al. Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children: a stable isotope study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 212–216
- 50 Chacko SK, Sunehag AL. Gluconeogenesis continues in premature infants receiving total parenteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F413–418
- 51 Robin AP, Carpentier YA, Askanazi J et al. Metabolic consequences of hypercaloric glucose infusions. *Acta Chir Belg* 1981; 80: 133–140

- 52 Koretz RL, Lipman TO, Klein S et al. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121: 970–1001
- 53 Burke JF, Wolfe RR, Mullany CJ et al. Glucose requirements following burn injury. Parameters of optimal glucose infusion and possible hepatic and respiratory abnormalities following excessive glucose intake. *Ann Surg* 1979; 190: 274–285
- 54 Tulikoura I, Huikuri K. Morphological fatty changes and function of the liver, serum free fatty acids, and triglycerides during parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 177–185
- 55 Cowett RM, Andersen GE, Maguire CA et al. Ontogeny of glucose homeostasis in low birth weight infants. *J Pediatr* 1988; 112: 462–465
- 56 Farrag HM, Nawrath LM, Healey JE et al. Persistent glucose production and greater peripheral sensitivity to insulin in the neonate vs. the adult. *Am J Physiol* 1997; 272: E86–93
- 57 Pildes RS, Pyati SP. Hypoglycemia and hyperglycemia in tiny infants. *Clin Perinatol* 1986; 13: 351–375
- 58 Dweck HS, Cassady G. Glucose intolerance in infants of very low birth weight. I. Incidence of hyperglycemia in infants of birth weights 1,100 grams or less. *Pediatrics* 1974; 53: 189–195
- 59 Louik C, Mitchell AA, Epstein MF et al. Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10% dextrose infusion. *Am J Dis Child* 1985; 139: 783–786
- 60 Binder ND, Raschko PK, Benda GI et al. Insulin infusion with parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with hyperglycemia. *J Pediatr* 1989; 114: 273–280
- 61 Beardsall K, Dunger D. Insulin therapy in preterm newborns. *Early Hum Dev* 2008; 84: 839–842
- 62 Alswelger JM, Harding JE, Bloomfield FH. Tight glycemic control with insulin in hyperglycemic preterm babies: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012; 129: 639–647
- 63 Bottino M, Cowett RM, Sinclair JC. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD007453. doi: CD007453
- 64 Collins JW Jr, Hoppe M, Brown K et al. A controlled trial of insulin infusion and parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with glucose intolerance. *J Pediatr* 1991; 118: 921–927
- 65 Meetze W, Bowsher R, Compton J et al. Hyperglycemia in extremely-low-birth-weight infants. *Biol Neonate* 1998; 74: 214–221
- 66 Floyd JC Jr, Fajans SS, Conn JW et al. Stimulation of insulin secretion by amino acids. *J Clin Invest* 1966; 45: 1487–1502
- 67 Axelsson IE, Ivarsson SA, Raiha NC. Protein intake in early infancy: effects on plasma amino acid concentrations, insulin metabolism, and growth. *Pediatr Res* 1989; 26: 614–617
- 68 Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV et al. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003; 53: 24–32
- 69 Yeung MY. Glucose intolerance and insulin resistance in extremely premature newborns, and implications for nutritional management. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1540–1547
- 70 Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ et al. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 482–486
- 71 te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ et al. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr* 2005; 147: 457–461
- 72 Maggio L, Cota F, Gallini F et al. Effects of high versus standard early protein intake on growth of extremely low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 124–129
- 73 Burattini I, Bellagamba MP, Spagnoli C et al. Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 2013; 163: 1278–82.e1
- 74 Scattolin S, Gaio P, Betto M et al. Parenteral amino acid intakes: possible influences of higher intakes on growth and bone status in preterm infants. *J Perinatol* 2013; 33: 33–39
- 75 Blanco CL, Falck A, Green BK et al. Metabolic responses to early and high protein supplementation in a randomized trial evaluating the prevention of hyperkalemia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2008; 153: 535–540
- 76 Vandijck DM, Oeyen SG, Buyle EM et al. Hyperglycaemia upon onset of ICU-acquired bloodstream infection is associated with adverse outcome in a mixed ICU population. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36: 25–29
- 77 Egi M, Morimatsu H, Toda Y et al. Hyperglycemia and the outcome of pediatric cardiac surgery patients requiring peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 309–316
- 78 Verbruggen SC, Joosten KF, Castillo L et al. Insulin therapy in the pediatric intensive care unit. *Clin Nutr* 2007; 26: 677–690
- 79 Verhoeven JJ, Brand JB, van de Polder MM et al. Management of hyperglycemia in the pediatric intensive care unit; implementation of a glucose control protocol. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 648–652
- 80 Hebson CL, Chanani NK, Rigby MR et al. Safe and effective use of a glycemic control protocol for neonates in a cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 284–289
- 81 Vlasselaers D, Milants I, Desmet L et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009; 373: 547–556
- 82 Duffy B, Gunn T, Collinge J et al. The effect of varying protein quality and energy intake on the nitrogen metabolism of parenterally fed very low birthweight (less than 1600 g) infants. *Pediatr Res* 1981; 15: 1040–1044
- 83 Rigo J, Senterre J. Significance of plasma amino acid pattern in preterm infants. *Biol Neonate* 1987; 52 (Suppl. 01): 41–49
- 84 Chessex P, Zebiche H, Pineault M et al. Effect of amino acid composition of parenteral solutions on nitrogen retention and metabolic response in very-low-birth weight infants. *J Pediatr* 1985; 106: 111–117
- 85 Kovar IZ, Saini J, Morgan JB. The sick very low birthweight infant fed by parenteral nutrition: studies of nitrogen and energy. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43: 339–346
- 86 Nakagawa I, Takahashi T, Suzuki T et al. Amino acid requirements of children: minimal needs of threonine, valine and phenylalanine based on nitrogen balance method. *J Nutr* 1962; 77: 61–68
- 87 Heird WC, Dell RB, Helms RA et al. Amino acid mixture designed to maintain normal plasma amino acid patterns in infants and children requiring parenteral nutrition. *Pediatrics* 1987; 80: 401–408
- 88 Mager DR, Wykes LJ, Ball RO et al. Branched-chain amino acid requirements in school-aged children determined by indicator amino acid oxidation (IAAO). *J Nutr* 2003; 133: 3540–3545
- 89 Turner JM, Humayun MA, Elango R et al. Total sulfur amino acid requirement of healthy school-age children as determined by indicator amino acid oxidation technique. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 619–623
- 90 Courtney-Martin G, Chapman KP, Moore AM et al. Total sulfur amino acid requirement and metabolism in parenterally fed postsurgical human neonates. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 115–124
- 91 Riedijk MA, Voortman G, van Beek RH et al. Cyst(e)ine requirements in enterally fed very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2008; 121: e561–567
- 92 Chapman KP, Courtney-Martin G, Moore AM et al. Threonine requirement of parenterally fed postsurgical human neonates. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 134–141
- 93 Chapman KP, Courtney-Martin G, Moore AM et al. Lysine requirement in parenterally fed postsurgical human neonates. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 958–965
- 94 Elango R, Humayun MA, Ball RO et al. Lysine requirement of healthy school-age children determined by the indicator amino acid oxidation method. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 360–365
- 95 Roberts SA, Ball RO, Moore AM et al. The effect of graded intake of glycyl-L-tyrosine on phenylalanine and tyrosine metabolism in parenterally fed neonates with an estimation of tyrosine requirement. *Pediatr Res* 2001; 49: 111–119
- 96 Gaull G, Sturman JA, Raiha NC. Development of mammalian sulfur metabolism: absence of cystathionase in human fetal tissues. *Pediatr Res* 1972; 6: 538–547
- 97 Raiha NC. Biochemical basis for nutritional management of preterm infants. *Pediatrics* 1974; 53: 147–156
- 98 Holt LE Jr. Amino acid requirements of infants. *Curr Ther Res Clin Exp* 1967; 9 (Suppl. 01): 149–156
- 99 Rigo J, Senterre J. Is taurine essential for the neonates? *Biol Neonate* 1977; 32: 73–76
- 100 Riedijk MA, van Beek RH, Voortman G et al. Cysteine: a conditionally essential amino acid in low-birth-weight preterm infants? *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1120–1125
- 101 Courtney-Martin G, Moore AM, Ball RO et al. The addition of cysteine to the total sulphur amino acid requirement as methionine does not increase erythrocytes glutathione synthesis in the parenterally fed human neonate. *Pediatr Res* 2010; 67: 320–324
- 102 Olney JW, Ho OL, Rhee V. Brain-damaging potential of protein hydrolysates. *N Engl J Med* 1973; 289: 391–395
- 103 Brunton JA, Ball RO, Pencharz PB. Current total parenteral nutrition solutions for the neonate are inadequate. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 299–304
- 104 Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ et al. Effect of parenteral glutamine supplementation on plasma amino acid concentrations in extremely low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 737–743

- 105 *Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Timmerman M* et al. Amino acid solutions for premature neonates during the first week of life: the role of N-acetyl-L-cysteine and N-acetyl-L-tyrosine. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 404–408
- 106 *House JD, Thorpe JM, Wykes LJ* et al. Evidence that phenylalanine hydroxylation rates are overestimated in neonatal subjects receiving total parenteral nutrition with a high phenylalanine content. *Pediatr Res* 1998; 43: 461–466
- 107 *Lucas A, Baker BA, Morley RM*. Hyperphenylalaninaemia and outcome in intravenously fed preterm neonates. *Arch Dis Child* 1993; 68: 579–583
- 108 *Moss RL, Haynes AL, Pastuszyn A* et al. Methionine infusion reproduces liver injury of parenteral nutrition cholestasis. *Pediatr Res* 1999; 45: 664–668
- 109 *Christensen ML, Helms RA, Veal DF* et al. Clearance of N-acetyl-L-tyrosine in infants receiving a pediatric amino acid solution. *Clin Pharm* 1993; 12: 606–609
- 110 *Ahola T, Lapatto R, Raivio KO* et al. N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 713–719
- 111 *Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL* et al. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979; 64: 342–347
- 112 *Beath SV, Davies P, Papadopoulou A* et al. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 604–606
- 113 *Denne SC, Poindexter BB*. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol* 2007; 31: 56–60
- 114 *Rivera A Jr, Bell EF, Bier DM*. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res* 1993; 33: 106–111
- 115 *Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH*. Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. *J Pediatr* 1981; 99: 115–120
- 116 *Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D* et al. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr* 2013; 163: 638–44.e1-5
- 117 *Poindexter BB*. Early amino acid administration for premature neonates. *The Journal of pediatrics* 2004; 147: 420–421
- 118 *te Braake FW, van den Akker CH, Riedijk MA* et al. Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 11–18
- 119 *Ehrenkranz RA*. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? *Semin Perinatol* 2007; 31: 48–55
- 120 *Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE* et al. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976; 40: 329–341
- 121 *Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM* et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2006; 148: 300–305
- 122 *Kashyap S, Forsyth M, Zucker C* et al. Effects of varying protein and energy intakes on growth and metabolic response in low birth weight infants. *J Pediatr* 1986; 108: 955–963
- 123 *Porcelli PJ Jr, Sisk PM*. Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during early postnatal life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 174–179
- 124 *Kotsopoulos K, Benadiba-Torch A, Cuddy A* et al. Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks gestation: prospective observational comparison. *J Perinatol* 2006; 26: 749–754
- 125 *Blanco CL, Gong AK, Green BK* et al. Early changes in plasma amino acid concentrations during aggressive nutritional therapy in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2011; 158: 543–548.e1
- 126 *van den Akker CH, Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB*. Nutritional support for extremely low-birth weight infants: abandoning catabolism in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 327–335
- 127 *Bonsante F, Iacobelli S, Chantegret C* et al. The effect of parenteral nitrogen and energy intake on electrolyte balance in the preterm infant. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 1088–1093
- 128 *Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK* et al. Early amino-acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol* 2009; 29: 428–432
- 129 *Clark RH, Chace DH, Spitzer AR* et al. *Pediatrics Amino Acid Study Group*. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007; 120: 1286–1296
- 130 *Stephens BE, Walden RV, Gargus RA* et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123: 1337–1343
- 131 *Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA* et al. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 816–826
- 132 *Turner JM, Humayun MA, Elango R* et al. Total sulfur amino acid requirement of healthy school-age children as determined by indicator amino acid oxidation technique. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 619–623
- 133 *Bresson JL, Narcy P, Putet G* et al. Energy substrate utilization in infants receiving total parenteral nutrition with different glucose to fat ratios. *Pediatr Res* 1989; 25: 645–648
- 134 *Salas-Salvado J, Molina J, Figueras J* et al. Effect of the quality of infused energy on substrate utilization in the newborn receiving total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1993; 33: 112–117
- 135 *Pierro A, Carnielli V, Filler RM* et al. Metabolism of intravenous fat emulsion in the surgical newborn. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 95–101; Discussion 101–102
- 136 *Bresson JL, Bader B, Rocchiccioli F* et al. Protein-metabolism kinetics and energy-substrate utilization in infants fed parenteral solutions with different glucose-fat ratios. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 370–376
- 137 *Macfie J, Smith RC, Hill GL*. Glucose or fat as a nonprotein energy source? A controlled clinical trial in gastroenterological patients requiring intravenous nutrition. *Gastroenterology* 1981; 80: 103–107
- 138 *Sunehag AL*. The role of parenteral lipids in supporting gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res* 2003; 54: 480–486
- 139 *Cooke RJ, Zee P, Yeh YY*. Essential fatty acid status of the premature infant during short-term fat-free parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 446–449
- 140 *Friedman Z, Danon A, Stahlman MT* et al. Rapid onset of essential fatty acid deficiency in the newborn. *Pediatrics* 1976; 58: 640–649
- 141 *Lee EJ, Simmer K, Gibson RA*. Essential fatty acid deficiency in parenterally fed preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1993; 29: 51–55
- 142 *Cooke RJ, Yeh YY, Gibson D* et al. Soybean oil emulsion administration during parenteral nutrition in the preterm infant: effect on essential fatty acid, lipid, and glucose metabolism. *J Pediatr* 1987; 111: 767–773
- 143 *Anderson GJ, Connor WE*. On the demonstration of omega-3 essential-fatty-acid deficiency in humans. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 585–587
- 144 *Holman RT, Johnson SB*. Linolenic acid deficiency in man. *Nutr Rev* 1982; 40: 144–147
- 145 *Brans YW, Andrew DS, Carrillo DW* et al. Tolerance of fat emulsions in very-low-birth-weight neonates. *Am J Dis Child* 1988; 142: 145–152
- 146 *Hilliard JL, Shannon DL, Hunter MA* et al. Plasma lipid levels in preterm neonates receiving parenteral fat emulsions. *Arch Dis Child* 1983; 58: 29–33
- 147 *Kao LC, Cheng MH, Warburton D*. Triglycerides, free fatty acids, free fatty acids/albumin molar ratio, and cholesterol levels in serum of neonates receiving long-term lipid infusions: controlled trial of continuous and intermittent regimens. *J Pediatr* 1984; 104: 429–435
- 148 *Brans YW, Andrew DS, Carrillo DW* et al. Tolerance of fat emulsions in very low birthweight neonates: effect of birthweight on plasma lipid concentrations. *Am J Perinatol* 1990; 7: 114–117
- 149 *Brans YW, Dutton EB, Andrew DS* et al. Fat emulsion tolerance in very low birth weight neonates: effect on diffusion of oxygen in the lungs and on blood pH. *Pediatrics* 1986; 78: 79–84
- 150 *Dhanireddy R, Hamosh M, Sivasubramanian KN* et al. Postheparin lipolytic activity and Intralipid clearance in very low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1981; 98: 617–622
- 151 *Spear ML, Stahl GE, Hamosh M* et al. Effect of heparin dose and infusion rate on lipid clearance and bilirubin binding in premature infants receiving intravenous fat emulsions. *J Pediatr* 1988; 112: 94–98
- 152 *Berkow SE, Spear ML, Stahl GE* et al. Total parenteral nutrition with intralipid in premature infants receiving TPN with heparin: effect on plasma lipolytic enzymes, lipids, and glucose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 581–588
- 153 *Basu R, Muller DP, Papp E* et al. Free radical formation in infants: the effect of critical illness, parenteral nutrition, and enteral feeding. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1091–1095
- 154 *Pironi L, Guidetti M, Zolezzi C* et al. Peroxidation potential of lipid emulsions after compounding in all-in-one solutions. *Nutrition* 2003; 19: 784–788

- 155 Pitkanen O, Hallman M, Andersson S. Generation of free radicals in lipid emulsion used in parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1991; 29: 56–59
- 156 Greene HL, Moore ME, Phillips B et al. Evaluation of a pediatric multiple vitamin preparation for total parenteral nutrition. II. Blood levels of vitamins A, D, and E. *Pediatrics* 1986; 77: 539–547
- 157 Manuel-y-Keenoy B, Nonneman L, De Bosscher H et al. Effects of intravenous supplementation with alpha-tocopherol in patients receiving total parenteral nutrition containing medium- and long-chain triglycerides. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 121–128
- 158 Wu GH, Jarstrand C, Nordenstrom J. Phagocyte-induced lipid peroxidation of different intravenous fat emulsions and counteractive effect of vitamin E. *Nutrition* 1999; 15: 359–364
- 159 Haumont D, Deckelbaum RJ, Richelle M et al. Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion. *J Pediatr* 1989; 115: 787–793
- 160 Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001; 90: 460–464
- 161 Uauy R, Hoffman DR, Peirano P et al. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* 2001; 36: 885–895
- 162 Smirmiotis V, Kostopanagiotou G, Vassiliou J et al. Long chain versus medium chain lipids in patients with ARDS: effects on pulmonary haemodynamics and gas exchange. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1029–1033
- 163 Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (04): CD000950
- 164 Goel R, Hamosh M, Stahl GE et al. Plasma lecithin: cholesterol acyltransferase and plasma lipolytic activity in preterm infants given total parenteral nutrition with 10% or 20% Intralipid. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1060–1064
- 165 Morris S, Simmer K, Gibson R. Characterization of fatty acid clearance in premature neonates during intralipid infusion. *Pediatr Res* 1998; 43: 245–249
- 166 Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S et al. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants – early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 255–268
- 167 Goulet O, de Potter S, Antebi H et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 338–345
- 168 Gobel Y, Koletzko B, Bohles HJ et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 161–167
- 169 Donnell SC, Lloyd DA, Eaton S et al. The metabolic response to intravenous medium-chain triglycerides in infants after surgery. *J Pediatr* 2002; 141: 689–694
- 170 Rubin M, Harell D, Naor N et al. Lipid infusion with different triglyceride cores (long-chain vs medium-chain/long-chain triglycerides): effect on plasma lipids and bilirubin binding in premature infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 642–646
- 171 Baldermann H, Wicklmayr M, Rett K et al. Changes of hepatic morphology during parenteral nutrition with lipid emulsions containing LCT or MCT/LCT quantified by ultrasound. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 601–603
- 172 Lima LA, Murphy JF, Stansbie D et al. Neonatal parenteral nutrition with a fat emulsion containing medium chain triglycerides. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 332–339
- 173 Deckelbaum RJ, Hamilton JA, Moser A et al. Medium-chain versus long-chain triacylglycerol emulsion hydrolysis by lipoprotein lipase and hepatic lipase: implications for the mechanisms of lipase action. *Biochemistry* 1990; 29: 1136–1142
- 174 Radermacher P, Santak B, Strobach H et al. Fat emulsions containing medium chain triglycerides in patients with sepsis syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange. *Intensive Care Med* 1992; 18: 231–234
- 175 Roth B, Ekelund M, Fan BG et al. Biochemical and ultra-structural reactions to parenteral nutrition with two different fat emulsions in rats. *Intensive Care Med* 1998; 24: 716–724
- 176 Yeh SL, Lin MT, Chen WJ. MCT/LCT emulsion ameliorate liver fat deposition in insulin-treated diabetic rats receiving total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1998; 17: 273–277
- 177 Angsten G, Boberg M, Cederblad G et al. Metabolic effects in neonates receiving intravenous medium-chain triglycerides. *Acta Paediatr* 2002; 91: 188–197
- 178 Ulrich H, Pastores SM, Katz DP et al. Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal. *Nutrition* 1996; 12: 231–238
- 179 Lai H, Chen W. Effects of medium-chain and long-chain triacylglycerols in pediatric surgical patients. *Nutrition* 2000; 16: 401–406
- 180 Uhlemann MPC, Heine KD, Wutzke M et al. MCT-fat emulsions enhance efficacy of whole body protein metabolism in very small preterm neonates. *Clin Nutr* 1989; 53
- 181 Liet JM, Piloquet H, Marchini JS et al. Leucine metabolism in preterm infants receiving parenteral nutrition with medium-chain compared with long-chain triacylglycerol emulsions. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 539–543
- 182 Tomsits E, Pataki M, Tolgyesi A et al. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 514–521
- 183 D'Ascenzo R, D'Egidio S, Angelini L et al. Parenteral nutrition of preterm infants with a lipid emulsion containing 10% fish oil: effect on plasma lipids and long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr* 2011; 159: 33–38.e1
- 184 Goulet O, Antebi H, Wolf C et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 485–495
- 185 Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E. Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics* 2011; 127: 223–228
- 186 Willis TC, Carter BA, Rogers SP et al. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 32–37
- 187 Goulet O, Joly F, Corriol O et al. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14: 256–261
- 188 Koletzko B, Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 321–326
- 189 Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F et al. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 345–350
- 190 Puder M, Valim C, Meisel JA et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009; 250: 395–402
- 191 Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB et al. The rationale for the use of parenteral omega-3 lipids in children with short bowel syndrome and liver disease. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 773–778
- 192 Lange R, Erhard J, Eigler FW et al. Lactic acidosis from thiamine deficiency during parenteral nutrition in a two-year-old boy. *Eur J Pediatr Surg* 1992; 2: 241–244
- 193 Greene HL, Hambidge KM, Schanler R et al. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1324–1342
- 194 Boehles H, Greene H. Water-soluble vitamins for premature infants. In: Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH, eds. *Nutrition of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines*. 2nd ed., Cincinnati: Dig Educational Publishing Inc; 2005
- 195 Porcelli PJ, Greene H, Adcock E. A modified vitamin regimen for vitamin B2, A, and E administration in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 392–400
- 196 Gillis J, Jones G, Pencharz P. Delivery of vitamins A, D, and E in total parenteral nutrition solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983; 7: 11–14
- 197 Silvers KM, Sluis KB, Darlow BA et al. Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid. *Acta Paediatr* 2001; 90: 242–249
- 198 Grand A, Jalabert A, Mercier G et al. Influence of vitamins, trace elements, and iron on lipid peroxidation reactions in all-in-one admixtures for neonatal parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 505–510
- 199 Laborie S, Lavoie JC, Chessex P. Increased urinary peroxides in newborn infants receiving parenteral nutrition exposed to light. *J Pediatr* 2000; 136: 628–632

- 200 Chessex P, Laborie S, Lavoie JC et al. Photoprotection of solutions of parenteral nutrition decreases the infused load as well as the urinary excretion of peroxides in premature infants. *Semin Perinatol* 2001; 25: 55–59
- 201 Yang CF, Duro D, Zurakowski D et al. High prevalence of multiple micronutrient deficiencies in children with intestinal failure: a longitudinal study. *J Pediatr* 2011; 159: 39–44.e1
- 202 Ubesie AC, Kocoshis SA, Mezzoff AG et al. Multiple micronutrient deficiencies among patients with intestinal failure during and after transition to enteral nutrition. *J Pediatr* 2013; 163: 1692–1696
- 203 Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S et al. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 127–134
- 204 Clarke P. Vitamin K prophylaxis for preterm infants. *Early Hum Dev* 2010; 86 (Suppl. 01): 17–20
- 205 Greer FR. Vitamin K deficiency and hemorrhage in infancy. *Clin Perinatol* 1995; 22: 759–777
- 206 Greer FR. Vitamin metabolism and requirements in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 95–118, vi
- 207 American Academy of Pediatrics. Policy Statement – AAP publications retired and reaffirmed. *Pediatrics* 2009; 124: 845–1415 Epub 2009 Jul 27.
- 208 American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of preterm infants. *Pediatric Nutrition Handbook*. 5th ed., Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003
- 209 Clarke P, Mitchell SJ, Wynn R et al. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trial of 3 regimens. *Pediatrics* 2006; 118: e1657–1666
- 210 Loughnan PM, McDougall PN, Balvin H et al. Late onset haemorrhagic disease in premature infants who received intravenous vitamin K1. *J Paediatr Child Health* 1996; 32: 268–269
- 211 Costakos DT, Greer FR, Love LA et al. Vitamin K prophylaxis for premature infants: 1 mg versus 0.5 mg. *Am J Perinatol* 2003; 20: 485–490
- 212 Kumar D, Greer FR, Super DM et al. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations. *Pediatrics* 2001; 108: 1117–1122
- 213 Shearer MJ. Vitamin K in parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009; 137: S105–118
- 214 Busfield A, Samuel R, McNinch A et al. Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006–2008. *Arch Dis Child* 2013; 98: 41–47
- 215 Suchy JS, Sokol RJ, Balistreri WF. *Liver disease in children*. 3rd ed., Cambridge: Cambridge University Press; 2007
- 216 Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD000501. doi: CD000501
- 217 Moreira A, Caskey M, Fonseca R et al. Impact of providing vitamin A to the routine pulmonary care of extremely low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 84–88
- 218 Mactier H, McCulloch DL, Hamilton R et al. Vitamin A supplementation improves retinal function in infants at risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 2012; 160: 954–9.e1
- 219 Chabra S, Mayock DE, Zerzan J et al. Vitamin A status after prophylactic intramuscular vitamin A supplementation in extremely low birth weight infants. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 381–386
- 220 Meyer S, Kronfeld K, Graber S et al. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia: the NeoVitaA trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 544–545
- 221 Landman J, Sive A, Heese HD et al. Comparison of enteral and intramuscular vitamin A supplementation in preterm infants. *Early Hum Dev* 1992; 30: 163–170
- 222 Wardle SP, Hughes A, Chen S et al. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F9–F13
- 223 Haas C, Genzel-Boroviczeny O, Koletzko B. Losses of vitamin A and E in parenteral nutrition suitable for premature infants. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 906–912
- 224 Hanson C, Thoene M, Wagner J et al. Parenteral nutrition additive shortages: the short-term, long-term and potential epigenetic implications in premature and hospitalized infants. *Nutrients* 2012; 4: 1977–1988
- 225 Greer FR. Vitamins A, E, and K. In: Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH, eds. *Nutrition of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines*. 2nd ed., Cincinnati: Dig Educational Publishing Inc; 2005
- 226 Uriu-Adams JY, Obican SG, Keen CL. Vitamin D and maternal and child health: overview and implications for dietary requirements. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2013; 99: 24–44
- 227 Hypponen E, Laara E, Reunanen A et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–1503
- 228 Braegger C, Campoy C, Colomb V et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 692–701
- 229 Abrams SA. Committee on Nutrition. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013; 131: e1676–1683
- 230 Kisla FM, Dilmen U. Effect of different doses of vitamin D on osteocalcin and deoxyypyridinoline in preterm infants. *Pediatr Int* 2008; 50: 204–207
- 231 Wagner CL, Greer FR. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142–1152
- 232 Monangi N, Slaughter JL, Dawodu A et al. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F166–168
- 233 Bhatia J, Griffin I, Anderson D et al. Selected macro/micronutrient needs of the routine preterm infant. *J Pediatr* 2013; 162: S48–55
- 234 Dawodu A, Tsang RC. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Adv Nutr* 2012; 3: 353–361
- 235 Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 139–150
- 236 Au LE, Rogers GT, Harris SS et al. Associations of vitamin D intake with 25-hydroxyvitamin D in overweight and racially/ethnically diverse US children. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 1511–1516
- 237 Abrams SA, Coss-Bu JA, Tiosano D. Vitamin D: effects on childhood health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 162–170
- 238 Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (03): CD003665
- 239 Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS et al. What is the appropriate intravenous dose of vitamin E for very-low-birth-weight infants? *J Perinatol* 2004; 24: 205–207
- 240 Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Variability in the dose of intravenous vitamin E given to very low birth weight infants. *J Perinatol* 2005; 25: 139–142
- 241 Jochum F, Fuchs A, Cser A et al. Trace mineral status of full-term infants fed human milk, milk-based formula or partially hydrolysed whey protein formula. *Analyst* 1995; 120: 905–909
- 242 Aggett PJ, Fairweather-Tait S. Adaptation to high and low copper intakes: its relevance to estimated safe and adequate daily dietary intakes. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1061S–1063S
- 243 Ehrenkranz RA, Gettner PA, Nelli CM et al. Zinc and copper nutritional studies in very low birth weight infants: comparison of stable isotopic extrinsic tag and chemical balance methods. *Pediatr Res* 1989; 26: 298–307
- 244 Vuori E. Intake of copper, iron, manganese and zinc by healthy, exclusively-breast-fed infants during the first 3 months of life. *Br J Nutr* 1979; 42: 407–411
- 245 Aggett PJ. Trace elements of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 119–29, vi
- 246 Burjonrappa SC, Miller M. Role of trace elements in parenteral nutrition support of the surgical neonate. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 760–771
- 247 Wong T. Parenteral trace elements in children: clinical aspects and dosage recommendations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 649–656
- 248 Bausen C, Jochum F, Fusch C. Perinatale Dermatitis durch Zinkmangel bei einem ehemaligen Frühgeborenen (25+1 SSW). In: Anke M, Müller R, Schäfer U, Stoeppeler M, eds. *Mengen und Spurenelemente*. Leipzig: Verlag Harald Schubert; 2002
- 249 Jochum F, Lombeck I. Genetic Defects Related to Metals Other Than Copper. In: Fernandes J, Saudubray JM, eds. *Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment*. Berlin: Springer Verlag; 2000
- 250 Koletzko B, Bretschneider A, Bremer HJ. Fatty acid composition of plasma lipids in acrodermatitis enteropathica before and after zinc supplementation. *Eur J Pediatr* 1985; 143: 310–314
- 251 Mack D, Koletzko B, Cunnane S et al. Acrodermatitis enteropathica with normal serum zinc levels: diagnostic value of small bowel biopsy and essential fatty acid determination. *Gut* 1989; 30: 1426–1429

- 252 *Barbarot S, Chantier E, Kuster A* et al. Symptomatic acquired zinc deficiency in at-risk premature infants: high dose preventive supplementation is necessary. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 380–383
- 253 *Shah MD, Shah SR*. Nutrient deficiencies in the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 1069–1083
- 254 *Darlow BA, Winterbourn CC, Inder TE* et al. The effect of selenium supplementation on outcome in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. The New Zealand Neonatal Study Group. *J Pediatr* 2000; 136: 473–480
- 255 *Suchner U, Heyland DK, Peter K*. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr* 2002; 87 (Suppl. 01): S121–132
- 256 *Neu J, Roig JC, Meetze WH* et al. Enteral glutamine supplementation for very low birth weight infants decreases morbidity. *J Pediatr* 1997; 131: 691–699
- 257 *Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ* et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 1209–1215
- 258 *Li ZH, Wang DH, Dong M*. Effect of parenteral glutamine supplementation in premature infants. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 140–144
- 259 *Moe-Byrne T, Wagner JV, McGuire W*. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD001457
- 260 *Wagner JV, Moe-Byrne T, Grover Z* et al. Glutamine supplementation for young infants with severe gastrointestinal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD005947
- 261 *Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD* et al. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr* 2002; 140: 425–431
- 262 *Polycarpou E, Zachaki S, Tsolia M* et al. Enteral L-arginine supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a double-blind randomized pilot study of efficacy and safety. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 617–622
- 263 *Magnusson G, Boberg M, Cederblad G* et al. Plasma and tissue levels of lipids, fatty acids and plasma carnitine in neonates receiving a new fat emulsion. *Acta Paediatr* 1997; 86: 638–644
- 264 *Gnigler M, Schlenz B, Kiechl-Kohlendorfer U* et al. Improved Weight Gain in Very-low-birth-weight Infants After the Introduction of a Self-created Computer Calculation Program for Individualized Parenteral Nutrition. *Pediatr Neonatol* 2014; 55: 41–47
- 265 *Huston RK, Markell AM, McCulley EA* et al. Computer programming: quality and safety for neonatal parenteral nutrition orders. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 515–521
- 266 *Wilson DC, Fox GF, Ohlsson A*. Meta-analyses of effects of early or late introduction of intravenous lipids to preterm infants on mortality and chronic lung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 599–609
- 267 *Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS* et al. High-volume fluid intake predisposes premature infants to necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1979; 2: 90
- 268 *Bell EF, Oh W*. Water requirement of premature newborn infants. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1983; 305: 21–26
- 269 *Bell EF, Acarregui MJ*. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (02): CD000503
- 270 *Hartnoll G, Betremieux P, Modi N*. Randomised controlled trial of post-natal sodium supplementation on body composition in 25 to 30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F24–28
- 271 *Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanikij S*. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (02): CD001970
- 272 *Tyson JE, Kennedy KA*. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (02): CD000504
- 273 *Putet G, Senterre J, Rigo J* et al. Energy balance and composition of body weight. *Biol Neonate* 1987; 52 (Suppl. 01): 17–24
- 274 *Shah PS, Ng E, Sinha AK*. Heparin for prolonging peripheral intravenous catheter use in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (04): CD002774
- 275 *Shah PS, Shah VS*. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (02): CD002772. doi: CD002772
- 276 *Krohn K, Bahl J, Reiter K* et al. Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. *Clin Nutr* 2005; 24: 274–280
- 277 *Gamsjager T, Brenner L, Schaden E* et al. Cost analysis of two approaches to parenteral nutrition in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 163–165
- 278 *Lenclen R, Crauste-Manciet S, Narcy P* et al. Assessment of implementation of a standardized parenteral formulation for early nutritional support of very preterm infants. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 512–518
- 279 *Smolkin T, Diab G, Shohat I* et al. Standardized versus individualized parenteral nutrition in very low birth weight infants: a comparative study. *Neonatology* 2010; 98: 170–178
- 280 *Suchner U, Senfleben U, Askanazi J* et al. The non-energetic importance of enteral nutrition of critically ill patients. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20: 38–46
- 281 *Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK* et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 506–523
- 282 *Pinelli J, Symington A*. Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (03): CD001071
- 283 *Pohlandt F*. Bone mineral deficiency as the main factor of dolichocephalic head flattening in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 1994; 35: 701–703
- 284 *Pohlandt F*. Hypothesis: myopia of prematurity is caused by postnatal bone mineral deficiency. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 234–236
- 285 *Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD* et al. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC Pediatr* 2009; 9: 47/1-7
- 286 *Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L* et al. Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 203–209
- 287 *Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G* et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants – it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS One* 2013; 8: e72880
- 288 *Karlen J, Aperia A, Zetterstrom R*. Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. *J Pediatr* 1985; 106: 814–819
- 289 *Pohlandt F*. Prevention of postnatal bone demineralization in very low-birth-weight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus. *Pediatr Res* 1994; 35: 125–129
- 290 *Backstrom MC, Kouri T, Kuusela AL* et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr* 2000; 89: 867–873
- 291 *Ronchera-oms CL, Allwood MC, Hardy G*. Organic phosphates in parenteral nutrition: pouring fresh water into an old bucket. *Nutrition* 1996; 12: 388–389
- 292 *Tural E, Meral C, Suleymanoglu S* et al. Renal zinc clearance/glomerular filtration rate ratio as an indicator of marginal zinc deficiency associated with iron deficiency in childhood. *J Am Coll Nutr* 2010; 29: 107–112
- 293 *Giapros V, Tsoni C, Challa A* et al. Renal function and kidney length in preterm infants with nephrocalcinosis: a longitudinal study. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1873–1880
- 294 *Ubesie AC, Heubi JE, Kocoshis SA* et al. Vitamin D deficiency and low bone mineral density in pediatric and young adult intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 372–376
- 295 *Shulman RJ, Phillips S*. Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 587–607
- 296 *Decsi T, Molnar D, Klujber L*. Lipid levels in very low birthweight preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 577–580
- 297 *Connelly PW, Maguire GF, Vezina C* et al. Kinetics of lipolysis of very low density lipoproteins by lipoprotein lipase. Importance of particle number and noncompetitive inhibition by particles with low triglyceride content. *J Biol Chem* 1994; 269: 20554–20560
- 298 *Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung*. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt am Main: Umschau Braus Verlag; 2000
- 299 *Jochum F*, Hrsg. *Ernährungsmedizin Pädiatrie*. 2nd ed., Heidelberg: Springer Verlag; 2013