

15.3 Zystische Fibrose (CF)

Je nach Ausmaß der Pankreasinsuffizienz kann ein Vitamindefizit bereits kurz nach der Geburt auftreten. Besonders betroffen sind die fettlöslichen Vitamine. Da ein Vitamindefizit für die Prognose der Erkrankung ungünstig ist (gilt ganz besonders für Vitamin A und D), sollte frühzeitig interveniert werden. Die CF-Gesellschaft (UK) hat Leitlinien für die Supplementierung herausgegeben. Leitlinien liegen auch von der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie vor [90].

Der Vitaminstatus sollte, soweit möglich, mindestens einmal jährlich kontrolliert werden (bei Nachweis eines Defizits sollte supplementiert werden); die Angaben sind aber nicht sehr aussagekräftig. Wie die Gesellschaft in ihren Leitlinien feststellt, ist die Analyse des Vitamin-A-Status kaum sicher möglich. Auch die Analyse des RBP bringt keinen Vorteil. Ähnliches gilt für Vitamin E. Da die Beladung der VLDL geregelt ist, wird man erst sehr spät ein Defizit erfassen können. Da besonders bei jungen Menschen der Vitamin-D-Status zu großen Teilen durch die Synthese in der Haut erklärt wird, ist auch ein niedriger Plasmapwert nicht unbedingt ein Indikator für eine gestörte Absorption.

Es macht daher Sinn und ist toxikologisch unbedenklich, die fettlöslichen Vitamine auch ohne Analyse des Status zu supplementieren (► Tab. 15.3). Dies gilt in erster Linie für Patienten mit Pankreasinsuffizienz

15.3.1 Empfehlungen bei zystischer Fibrose

Leitlinien der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und ESPEN [1418].

Vitamin A

Supplementierungsempfehlung:

- < 1 Jahr: 1,2 mg/Tag (4000 IE)
- > 1 Jahr: 1,2–3,0 mg/Tag (4000–10 000 IE)

Eine ausreichende Vitamin-A-Versorgung ist besonders bei CF-Patienten wichtig, da Vitamin A zusammen mit Vitamin D nicht nur für das Immunsystem von Bedeutung ist, sondern auch für die

Regeneration der Bronchialmukosa und deren Barrierefunktion (Kap. 4.1). Im Falle einer Pankreasinsuffizienz ist eine Supplementierung gerechtfertigt. Bei entsprechender Enzymtherapie muss eine tägliche Gabe nicht erfolgen. Hier sollte aber regelmäßig der Blutwert kontrolliert werden. Fällt der Retinol-Plasmapwert zwischen 2 Messungen (Abstand 2–3 Monate) ab, so ist dies ein Hinweis auf eine Entleerung der Leberspeicher. Alternativ kann bei Verdacht auf eine Unterversorgung ein Relative-Dose-Response-Test durchgeführt werden (Kap. 4.1).

Provitamin A

Supplementierungsempfehlung:

- 0,5–1,0 mg/Tag [1305]

Die Bedenken möglicher zu hoher Werte in Bezug zum Risiko von Lungenkrebs dürften heute überholt sein. Plasmapwerte, wie sie in der erwähnten Studie erreicht wurden, lassen sich durch Supplemente erst in Dosierungen erreichen, die 50-fach höher sind. Die Supplementierung von β -Carotin erlaubt jedoch besser als bei den anderen Vitaminen eine Einschätzung der Fettabsorption. Dosierungen von täglich 3–6 mg sind effektiver und führen zu einem Anstieg der Blutwerte von 0,5–1,0 $\mu\text{mol/l}$. Liegt der Wert deutlich über 1,0 $\mu\text{mol/l}$, so kann ein Polymorphismus des Provitamin-A-spaltenden Enzyms vorliegen (Kap. 4.2). In diesem Fall ist besonders die Vitamin-A-Versorgung gefährdet.

Vitamin D

Die CF-Stiftung der USA [1380] kommt in einem Konsensuspapier zu differenzierteren Empfehlungen:

- CF-Patienten sollten 25(OH)D-Plasmapwerte von mindestens 30 ng/ml (75 nmol/l) aufweisen.
- Bei Werten < 30 ng/ml sollte mit 25(OH)D supplementiert werden.
- mindestens einmal jährliche Kontrolle des 25(OH)D-Plasmaperts
- bei Veränderung der Dosierung eine Re-Analyse nach 3 Monaten
- Die Supplementierung sollte täglich oder Dosisäquivalent einmal wöchentlich erfolgen.

Tab. 15.3 Zystische Fibrose: Empfehlungen für die Supplementierung fettlöslicher Vitamine.

fettlösliche Vitamine	Monitoring	Substitution
A (IE)	Serum-Retinol ¹ (Homöostase beachten, wiederholt analysieren)	<ul style="list-style-type: none"> • 0–12 Monate 1500 • 1–3 Jahre 5000 • 4–8 Jahre 5000–10 000 • > 8 Jahre 10 000
β-Carotin	Plasmaspiegel reflektiert Status.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 mg/kg/Tag 12 Wochen (max. 50 mg) • Erhaltungsdosis 10 mg/Tag
D (IE)	<ul style="list-style-type: none"> • Serum 25(OH)D • Analyse am besten nach Wintermonaten • ausreichend: > 30 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • 0–12 Monate 400 • > 1 Jahr 400–1000
E (IE) ²	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-α-Tocopherol • Vitamin E: Cholesterol > 5,4 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • 0–12 Monate 40–50 • 1–3 Jahre 80–150 • 4–8 Jahre 100–200 • > 8 Jahre 200–400
K (mg)	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Prothrombinzeit • evtl. PIVKA ab 2. LJ 	<ul style="list-style-type: none"> • 0–12 Monate 0,3–0,5 • 18 Jahre 0,3–0,5 • Erwachsene 5–10/Woche
Vitamin B ₁₂ ³	–	100 µg/Monat i. m.
Zink	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma-Zinkspiegel unsicher • Bei häufigen Durchfällen kann Zinkmangel Ursache sein. 	<ul style="list-style-type: none"> • keine eindeutigen Empfehlungen • bis 2 Jahre 1 mg/kg/Tag • 2–14 Jahre 15 mg/Tag • Erwachsene 25 mg/Tag
Eisen	<ul style="list-style-type: none"> • DD Eisenmangelanämie vs. inflammatorische Anämie • auch beide Formen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • siehe Kap. 6.3 • wenn Anämie trotz erfolgreicher Entzündungsbehandlung persistiert: Eisensupplemente
Natrium	<ul style="list-style-type: none"> • bei starken Flüssigkeitsverlusten durch Hitze, Fieber • Muttermilch und Formula sind salzarm. • Analyse: Serum- bzw. Urin-Natrium 	<ul style="list-style-type: none"> • entsprechend Referenzwerten • Kleinkinder 1–2 mmol/kg/Tag • Kinder 4 mmol/kg/Tag bei Indikation

¹ Serum-Retinol ist kein verlässlicher Parameter.

² Die Umrechnung der Einheiten in mg richten sich nach dem verwendeten Präparat (natürliches Vitamin E: d-α-Tocopherol; synthetisches Vitamin E dl-α-Tocopherol). Serum-α-Tocopherol allein ist nicht ausreichend, Korrektur auf LDL.

³ Analytisch lässt sich ein Defizit über die Methylmalonsäureausscheidung erfassen.

Merke



Bei CF ist vor allem die Versorgung mit fettlöslichen Vitaminen betroffen, die regelmäßig substituiert werden sollten.

Kinder < 12 Monate

- täglich 400–500 IE
- Bei Plasmawerten < 10 ng/ml (25 nmol/l) sollte eine zügige Abklärung und Behandlung erfolgen.
- Bei Plasmawerten > 20 ng/ml, aber < 30 ng/ml Supplementierung mit 800–1000 IE/Tag. Führt dies nicht zu einer Zunahme des Plasmawerts auf 30 ng/ml, so kann bis zu einem Maximum von 2000 IE/Tag die Dosis gesteigert wer-

den. Falls dies nicht erfolgreich ist, sollte ein Experte für Vitamin D hinzugezogen werden.

Kinder > 12 Monate bis 10 Jahre

- initiale Dosis 800–1000 IE
- Plasmawerte > 20 ng/ml, aber < 30 ng/ml 1600–3000 IE/Tag.
Falls nicht erfolgreich, bis zu einem Maximum von 4000 IE/Tag supplementieren bzw. Experten hinzuziehen

Kinder > 10 Jahre und Erwachsene

- täglich 800–2000 IE
- Plasmawerte > 20 ng/ml, aber < 30 ng/ml 1600–6000 IE/Tag.
Falls nicht erfolgreich, bis zu einem Maximum von 10 000 IE/Tag supplementieren bzw. Experten hinzuziehen

Eine Empfehlung zur Verwendung von UV-Lampen zur Steigerung der kutanen Synthese wird nicht gegeben.

Die Supplementierung mit Vitamin D und die regelmäßige Kontrolle des Status sind gerade für CF-Patienten aus verschiedenen Gründen besonders wichtig:

- Neben anderen Ursachen (chronische Entzündung, Medikamente und Inaktivität) ist Vitamin D ein wichtiges Vitamin zur Sicherung einer ausreichenden Knochendichte (BMD). Bei älteren CF-Patienten wird häufig (50–75%) [78] eine niedrige BMD und höhere Frakturrate beschrieben.
- Vitamin D spielt eine wichtige Rolle in der Muskelfunktion. Defizite führen zu Muskelschwäche und Muskelabbau [544].
- Vitamin D hat zusammen mit Kalzium vielfältige Einflüsse auf die Pankreasfunktion, besonders auf die Insulinsekretion. Im Vitamin-D-Mangel ist die glukosevermittelte Insulinsekretion (Tierexperiment) reduziert, die Supplementierung mit Vitamin D stellt die normale Sekretionsleistung wieder her [1126]. Diabetes ist eine bei CF auftretende Komorbidität mit Insulinopenie und könnte auf eine Vitamin-D-Unterversorgung zurückzuführen sein.

- Vitamin D ist ein wichtiger Regulator der inflammatorischen Zytokine. Besonders in der Lunge ist die Vitamin-D-gesteuerte Genexpression eines antimikrobiellen Peptids (Cathelicidin, auch als hCAP18/LL37 bezeichnet) von Bedeutung [1487] (► Abb. 15.1). Eine Steigerung der Cathelicidinexpression kann die bakterizide Wirkung gegenüber *P. aeruginosa* und *B. bronchiseptica* in vitro und im Tierexperiment erhöhen [102], [1553]. Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung sinkt die Konzentration dieses antimikrobiellen Peptids in der Lavage von CF-Patienten [281].
- Neben dem Einfluss des Vitamin D auf die Funktion des angeborenen Immunsystems besteht auch eine direkte Wirkung im erworbenen Immunsystem. Vitamin D moduliert die T-Zell-Antwort und reguliert die Differenzierung und Reifung von DC. Niedrige 25(OH)D-Blutspiegel und gesteigerte T-Helferzell-Reaktivität (Th 2) wurde bei CF-Patienten mit allergischer Aspergillose beschrieben [800]. Bei CF-Patienten zeigt sich eine inverse Beziehung zwischen Vitamin-D-Zufuhr, 25(OH)D-Blutspiegeln und IgG im Serum [1120]. Ähnliches gilt für den Schweregrad der CF, der einerseits mit einem niedrigen 25(OH)D-Blutspiegel und reduziertem Cathelicidin in der Lavage korreliert, andererseits mit einem erhöhten IgG in Beziehung steht [855]. Eine Steigerung der Vitamin-D-Zufuhr, so das Fazit der Autoren der skandinavischen Studie, könnte einen wesentlichen Beitrag zur Minderung der Entzündung leisten.

Vitamin E

Plasma-Vitamin E sollte, wenn es gemessen wird, auf LDL bezogen werden (mol Vitamin E/mol LDL).

Supplementierungsempfehlung

- < 1 Jahr: 10–50 mg/Tag
- 1–10 Jahre: 50–100 mg/Tag
- > 10 Jahre: 100–200 mg/Tag [1076]

Durch orale wasserlösliche Zubereitungen kann der meist sehr niedrige Vitamin-E-Blutspiegel bei CF-Patienten jeden Alters deutlich verbessert werden [1065]. Die niedrigen Spiegel werden als Re-

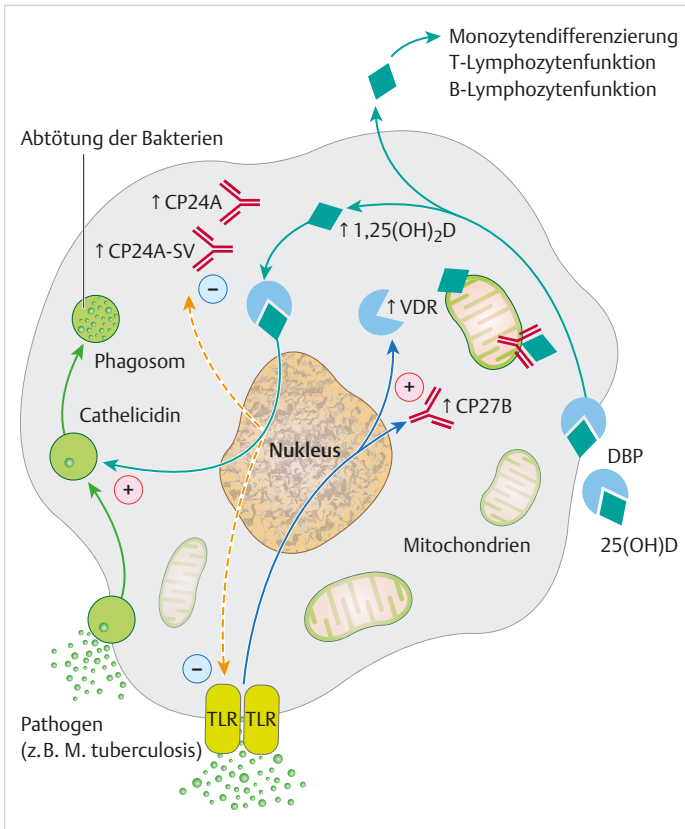


Abb. 15.1 Vitamin D als wichtiger Regulator der inflammatorischen Zytokine. Die endogenen antibakteriellen Peptide (β -Defensine und Cathelicidine) werden als Reaktion auf den Kontakt mit einem Pathogen gebildet (Kap. 4.3). Durch den Kontakt des Pathogens mit Rezeptoren (TLR: Toll-like Rezeptor) der Makrophagen wird die Expression des Vitamin-D-Rezeptors (VDR) induziert. Das in die Makrophagen aufgenommene 25(OH)D wird nun zum aktiven Metaboliten 1,25(OH)₂D, der an den VDR bindet. Dieser Komplex steigert als Transkriptionsfaktor die Expression des Cathelicidins und damit die antimikrobielle Abwehr. Dabei darf nicht übersehen werden, dass die Genexpression dieser Defensine immer gemeinsam mit dem nukleären Vitamin-A-Rezeptor (RAR [Retinsäure-Rezeptor] bzw. RXR [Retinoid-X-Rezeptor]) erfolgen muss. Eine schlechte Versorgung mit Vitamin A kann auch bei ausreichender Vitamin-D-Versorgung Einfluss auf die Bildung und Wirkung der Defensine haben (DBP: Vitamin-D-bindendes Protein).

sultat eines erhöhten oxidativen Stresses diskutiert, da sie unabhängig von der Pankreasfunktion zu sein scheinen. Die Bedeutung einer ausreichenden Vitamin-E-Versorgung für die oxidative/antioxidative Balance wird kontrovers diskutiert. Inwieweit eine länger anhaltende inadäquate Versorgung zu neurologischen Spätschäden führen kann, wird zwar erörtert, ist aber nicht belegt.

Vitamin K

Ein beginnendes Defizit ist schwer zu erfassen, da die Prothrombinwerte keine sichere Information liefern. Empfohlen werden für Kinder 5 bzw. 10 mg/Tag. Die Analyse der PIVKA (Kap. 4.5) ergab, dass ein Vitamin-K-Defizit bei CF-Patienten häufig anzutreffen ist.

Vor dem Hintergrund der bei CF-Patienten oft erniedrigten BMD ist eine ausreichende Vitamin-K-Versorgung wichtig, da Vitamin K für die Aktivierung (γ -Carboxylierung) des Osteocalcins bedeutend ist.

Anmerkung des Autors

Bei ausgeprägter Malabsorption oder aber, wenn die orale Supplementierung nicht erfolgreich ist, sollten intramuskuläre Depotinjektionen erwogen werden.

15.3.2 Wasserlösliche Vitamine

Bei Ileumresektion sollte Vitamin B₁₂ supplementiert werden. Bei den wasserlöslichen Vitaminen sollte nicht übersehen werden, dass der Bedarf (besonders an Thiamin und Niacin) aufgrund des oft erhöhten Grundumsatzes bei CF-Patienten gesteigert sein kann (bis 35%). Je nach Ausmaß der Einschränkung der Lungenfunktion kann der Energieverbrauch im Vergleich zum Lungengesunden bis zum Doppelten ansteigen [127]. Ist die Versorgung mit Thiamin nicht ausreichend, so hat dies

einen ungünstigen Einfluss auf die Energieverwertung und kann zu Gewichtsverlusten beitragen. Sowohl für Thiamin- als auch Niacindefizite wird im Tierexperiment ein negativer Einfluss auf die Pankreasfunktion beschrieben [1307], [1308]. Bei Folsäuredefiziten findet sich im Tierexperiment eine verminderte Sekretion der Pankreasamylase [99]. Wenngleich diese Daten bisher nur an Tierexperimenten erhoben wurden, so sollten die Besonderheit der Erkrankung in Bezug zum Energiestoffwechsel und die prognostische Bedeutung des Körpergewichts Anlass dafür sein, die Versorgung mit wasserlöslichen Vitaminen kritisch zu überprüfen.

15.3.3 Alternativen

Um die teilweise besonders bei fettlöslichen Vitaminen notwendigen, sehr hohen Dosierungen zu umgehen, ist nach Alternativen gesucht worden. Eine Möglichkeit besteht in der i. m. Applikation, die für Vitamin B₁₂, nicht aber für die fettlöslichen Vitamine verfügbar ist (Kap. 15.1.1). Eine andere Form sind wasserlösliche Zubereitungen fettlöslicher Vitamine, wie sie bereits mit Erfolg erprobt wurden [93]. Die Formulierungen sind verfügbar, entsprechende Präparate allerdings zurzeit nicht. Es gibt Apotheken, die entsprechende Rezepturen für fettlösliche Vitamine herstellen können.

15.3.4 Minerale

Für Minerale liegen keine spezifischen Empfehlungen vor. Lediglich bei der Natriumzufuhr können höhere Mengen erforderlich sein, da vor allem bei Fieber oder körperlicher Aktivität die Verluste über den Schweiß deutlich über denen Gesunder liegen können. Die Kalziumzufuhr kann, bedingt durch das oft vorhandene Vitamin-D-Defizit, unter dem Bedarf liegen. Gleiches gilt für Phosphat, dessen Aufnahme und Status ebenfalls über Vitamin D geregelt wird. Da vor allem Kalzium und auch Phosphat für die Knochendichte von großer Bedeutung sind, sollte gerade bei CF-Patienten auf eine ausreichende Zufuhr geachtet werden.

Kalzium: Kinder 400–800 mg, Jugendliche 1000–1200 mg/Tag

15.3.5 Spurenelemente

CF als ein Zustand mit chronischer Entzündung kann zu einer ACD führen (Kap. 6.3.9. Zusammen mit einer inadäquaten Zufuhr und möglicher Malabsorption trägt dies dazu bei, dass Anämien bei CF-Patienten häufiger beobachtet werden. Vor allem die therapeutisch verabreichten Pankreasenzyme können die Bioverfügbarkeit des Eisens stark beeinträchtigen. Supplemente sollten daher in zeitlichem Abstand gegeben werden [1567]. Im Gegensatz zu Eisen wird die Bioverfügbarkeit von Zink durch Pankreasenzyme verbessert. Inwieweit bei CF-Patienten ein Zinkmangel besteht, ist schwer zu sagen, da entsprechende Indikatoren fehlen. Allerdings könnte die Fettmalabsorption zu einer Komplexbildung Fett – Zink führen und damit ein Defizit begünstigen. Für Selen, Kupfer, Chrom und Mangan werden keine spezifischen Empfehlungen gegeben.

15.4 Kurzdarmsyndrom

Das Kurzdarmsyndrom bezeichnet einen Zustand, der infolge der Resektion von mehr oder weniger langen Anteilen des Darmes zu einer Malabsorption von Makro- und Mikronährstoffen führt. Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen neben der Grundkrankheit persistierende Durchfälle, die weiter zu einer schlechten Versorgung mit Nährstoffen beitragen. Die Folge sind Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts, aber auch der Absorption wichtiger Minerale und Vitamine (► Tab. 15.4).

Im Verlauf der Adaptation an die eingeschränkte Absorptionsfläche kommt es zu einer Vertiefung von Krypten und Zunahme der Länge der Villi, so dass es in einem Zeitraum von bis zu 2 Jahren wieder zu einer Verbesserung der Mikronährstoffabsorption kommen kann. Besonders in der Phase der Adaptation sind Mikronährstoffe wichtig (Vitamin A, D, Zink u. a.), da sie von der luminalen Seite aus Proliferation und Differenzierung sowie die Gewebeintegrität (Barrierefunktion) kontrollieren.

Tab. 15.4 Kurzdarmsyndrom: Malabsorption von Mikronährstoffen [814].

Mikronährstoff	Ursachen
Zink	starke Verluste durch Durchfall
Eisen	starke Verluste wegen Absorptionsstörung, besonders bei Morbus Crohn
Selen	starke Verluste durch Durchfall
Folsäure	Absorptionsstörung; häufig hohes Homocystein
fettlösliche Vitamine	eingeschränkte Absorption bei Steatorrhoe
Kalzium	Vitamin-D-Mangel verursacht Malabsorption
Magnesium	Malabsorption

15.4.1 Therapie bei starken Verlusten

Empfohlen wird [521], [712]:

- Zink: 100 mg Zinkglukonat/Tag
- Selen: 60–100 µg/Tag
- Vitamin A: 3 mg/Tag
- Vitamin D: 50 000 IE Ergocalciferol mehrmals/Woche
- Vitamin E: 800 mg/Tag
- Kalziumglukonat: 1200 mg/Tag

Tab. 15.5 Auftreten von Mikronährstoffdefiziten zum Diagnosezeitpunkt und während einer glutenfreien Diät (GFD) [801].

Nährstoff	unbehandelt		behandelt			
	Kinder	Erwachsene	Kinder GFD < 2 Jahre	Kinder GFD > 2 Jahre	Erwachsene GFD < 2 Jahre	Erwachsene GFD > 2 Jahre
Magnesium	7–11 %	13–17 %	–	4 %	–	–
Folsäure	14–31 %	11–75 %	0–3 %	0 %	–	20 %
Zink	19–72 %	67 %	16–18 %	–	30 %	20 %
Kalzium	0–41 %	0–26 %	0 %	0 %	0 %	–
Eisen	12–82 %	6–82 %	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Eisen 5–10 % • Ferritin 21–27 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Eisen 4–8 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Eisen 44 % • Ferritin 15 % 	–
Vitamin B ₆	–	15 %	–	–	–	37 %
Vitamin B ₁₂	1–14 %	5–19 %	0–1 %	0 %	–	0 %
Vitamin D	0–70 %	5–88 %	0–57 %	12–25 %	50 %	8 %

15.5 Zöliakie

Zöliakie ist das Resultat einer Interaktion von Umweltfaktoren (Gluten) mit immunologischen und genetischen Faktoren. Etwa 1–2 % der Weltbevölkerung weist eine Zöliakie auf. Dabei lassen sich milde Formen mit geringer Veränderung der Darmmukosa von schweren abgrenzen, bei denen es zu einer Villusatrophie kommt, die Folgen für die Nährstoffversorgung hat. Bereits in frühen Stadien können Mikronährstoffdefizite auftreten (► Tab. 15.5). Dass solche Defizite nicht selten sind, zeigt die Häufigkeit ihres Auftretens. Bei Betroffenen sollte also gezielt nach solchen Defiziten gefahndet werden.

Die Daten in ► Tab. 15.5, die aus mehreren Studien zusammengestellt sind, können Hinweise darauf geben, mit welchen Defiziten am ehesten gerechnet werden muss. Bei Kindern, auch solchen, die eine glutenfreie Diät (GFD) einhalten, ist am ehesten mit Eisen-, Zink-, und Vitamin-D-Defiziten zu rechnen. Dies gilt ganz besonders für Kinder vor dem 5. Lebensjahr, wo Zink- und Eisendefizite zu Entwicklungsstörungen beitragen können (Kap. 12.3). Der Eisenmangel und die IDA treten bei Zöliakie am häufigsten auf, da das oft stark betroffene proximale Duodenum der Ort der Eisenresorption ist.