

Klare Definitionen und Empfehlungen

Neue ESPEN-Guidelines für Mikronährstoffe

Mikronährstoffe (MN) sind wesentlich für den menschlichen Metabolismus. Die jüngere Forschung zeigt die Bedeutung der MN bei vielen Pathologien. Eine Gruppe von 16 Experten hat in einer interdisziplinären Zusammenarbeit neue ESPEN-Guidelines zu den Mikronährstoffen formuliert. Für jedes einzelne Spurenelement und Vitamin wurden die Hauptfunktion, der tägliche Bedarf, die Aussagekraft der diagnostischen Verfahren, mögliche Mangelerscheinungen und die Toxizität formuliert. Frau Prof. Mette Berger, Universität Lausanne, stellte die allgemeinen Empfehlungen und die wichtigsten Kapitel zu den einzelnen MN der umfassenden Guidelines vor.

Zu Beginn der Bemühungen galt es, für die wichtigsten Begriffe eindeutige Definitionen festzulegen (*Abbildung*). Unterschieden werden soll vor allem zwischen Deficiency (Mangel) und Depletion (Verminderung) (*Kasten 1*). So muss unterschieden werden, ob nur ein erniedrigter Plasmawert gemessen oder ein Verlust oder eine zu geringe Zufuhr beobachtet werden kann oder ob tatsächlich klinische Zeichen für einen Mangel vorliegen. Alle Spurenelemente und Vitamine müssen den Patienten mit einer Ernährungstherapie von Anfang an in genügender Menge zugeführt werden. Wenn immer möglich sollte die Gabe peroral oder dann enteral, in Ausnahmefällen parenteral erfolgen.

Welche Patienten haben einen höheren MN-Bedarf?

Für gesunde Personen gibt es allgemeine Empfehlungen für den täglichen Bedarf an MN. Einige Patientengruppen haben aber einen klar höheren Bedarf, und zwar bei (1):

- andauerndem erhöhtem Verlust, beispielsweise gastrointestinal durch Fisteln oder Diarrhö
- kontinuierlicher Nierenersatztherapie
- Hypermetabolismus, zum Beispiel Wundheilung
- Verlust vor dem Beginn einer enteralen oder parenteralen Ernährung
- Schwangerschaft.

Kasten 1:

Depletion (Verminderung): objektivierbarer Verlust eines MN in Körperflüssigkeiten oder eine Einnahme tiefer als die Standardempfehlungen, mit einer Blut-/Plasmakonzentration unter dem Referenzwert.

Deficiency (Mangel): objektiver Verlust eines MN in Körperflüssigkeiten oder eine Einnahme tiefer als die Standardempfehlungen, verbunden mit

- klinischen Zeichen oder Symptomen, die mit einem MN-Mangel erklärt werden können oder
- einer Blutkonzentration unter den Referenzwert zusammen mit ungünstigen metabolischen Effekten.

Das wurde in den neuen Guidelines berücksichtigt. So wird in Tabellen der tägliche Bedarf für orale, enterale und parenterale Ernährung, bei Langzeiternährung oder bei erhöhtem Bedarf differenziert aufgeführt. Ebenfalls findet sich eine Zusammenstellung häufiger Krankheitsbilder mit Angaben, welche MN bei welcher Krankheit eine Rolle spielen und deshalb bevorzugt überwacht werden sollten. Dabei wird unterschieden, ob die Krankheit einen Mangel hervorruft oder ob der Mangel an MN die Krankheitsentwicklung oder den aktuellen Krankheitszustand verschlechtert.

Entzündung verändert die Serumkonzentration

Da die Serumkonzentration vieler MN von der Entzündung abhängt, muss immer gleichzeitig das CRP bestimmt werden (1). Zu dieser Erkenntnis kam man bereits vor 10 Jahren. Man stellte fest, dass ausser bei Kupfer und Vitamin E alle Plasmakonzentrationen der MN in dem Mass sinken, in dem die Schwere der Entzündungsvorgänge zunimmt (2). Für Selenium, Vitamine B₆ und C geschieht das bei einem nur leicht erhöhtem CRP-Wert von 5 bis 10 mg/L. Das Ausmass der Erniedrigung der Plasmawerte war am grössten bei Selenium, Vitamin A, B₆, C und D, bei denen die Plasmakonzentration um 40% tiefer sein kann. Aber auch Zink wird stark beeinflusst, bei einem CRP-Wert > 80 mg/l finden sich praktisch keine normalen Plasmawerte mehr.

In der Folge stellte Mette Berger einzelne Nährstoffe vor. Eine Übersicht über die Mikronährstoffe, Spurenelemente und Vitamine, findet sich in *Kasten 2*. Es geht darum, ein Defizit zu definieren, Situationen zu erfassen, in denen ein erhöhtes Risiko besteht, und praxiskompatible Lösungen für die Beseitigung des Mangels anzubieten.

Kupfer

Die Kupferkonzentration steigt mit der Entzündung an. Patienten nach einer bariatrischen Operation sind besonders gefährdet, einen Kupfermangel zu erleiden. Bei einer Plasmakonzentration < 12 µmol/l bei erhöhter Entzündung sollte eine Kupfergabe in Betracht



www.rosenfluh.ch/qr/mn-guidelines

gezogen werden. Sinkt der Plasmawert < 8 µmol/L mit oder ohne erhöhtem CRP-Wert, muss der Mangel ausgeglichen werden. In der Regel wird eine orale Gabe bevorzugt, bei einem schweren Kupfermangel kann aber eine i.v. Gabe vorteilhaft sein, weil die Korrektur rascher erfolgt.

Ein schwerer Kupfermangel führt zu neurologischen Symptomen wie einer Gangataxie. In der Untersuchung ist auf eine Spastizität und generalisierte Hyperreflexie zu achten. Zurückzuführen ist dieses Krankheitsbild auf eine Myelopathie, die auch im MRI sichtbar sein kann. Die Diagnose wird oft spät gestellt, das Krankheitsbild kann als Äthylismus fehlgedeutet werden. Je länger der Kupfermangel dauert, desto schwieriger ist es, dass der Zustand reversibel ist (3).

Eisen

Eisendefizit ist ein weltweites Problem und die häufigste MN-Mangelsituation. Wegen dieser Häufigkeit sollte bei Anämie und bei persistierender Müdigkeit daran gedacht werden.

Bei der Bestimmung des Eisens müssen gleichzeitig auch das Ferritin und die Transferrinsättigung mitbestimmt werden. Da das Eisen bei einer Entzündung oft tief ist, muss man entscheiden, ob es sich um einen realen Mangel oder um eine Umverteilung im Körper im Rahmen der Entzündung handelt. Das Ausmass der Entzündung kann mit dem CRP-Wert bestimmt werden oder neu mit dem Hepcidin, das eine wichtige Rolle beim Eisenstoffwechsel spielt. Niedrige Hepcidinwerte (< 20 ug/l) spiegeln einen echten Eisenmangel im Rahmen einer Entzündung wieder.

Auch wenn ein therapiebedürftiger Eisenmangel häufig ist, muss man darauf achten, dass man nicht überkorrigiert. Nutzen und Schaden beim Eisenspiegel verlaufen U-förmig.

In den Guidelines wurden nun die empfohlenen täglichen Dosen für enterale und parenterale Ernährung definiert.

Häufig ist ein Eisenmangel bei schwer kranken Patienten. Das wurde mit einer Studie mit 400 kritisch kranken Patienten auf einer Intensivstation bestätigt. War ein Eisenmangel mit einer Hepcidinkonzentration < 20 ug/l bewiesen, konnte mit einer Gabe von 1 g Eisencarboxymaltose die Mortalität nach 3 Monaten signifikant gesenkt werden (4).

Selenium

Der Plasmawert von Selenium ist stark von einer Entzündung abhängig. Schon bei einem CRP-Wert > 40 mg/l gibt es praktisch keine normalen Werte mehr (2). So sollte bei einem Seleniumplasmawert < 0,4 µmol/l oder bei einem Patienten ohne Entzündung (CRP < 20 mg/L) mit einem Grenzwert von < 0,75 µmol/l damit begonnen werden, Selenium zu verabreichen. Selenium wird gut enteral absorbiert und sollte wenn möglich oral/enteral gegeben werden. Ist der Mangel ist massiv, dann kann zur raschen Konzentration eine i.v. Gabe sinnvoll sein.

Bildliche Darstellung der Definitionen

Complement, Replete, Supplement
Drei verschiedene Situationen mit unterschiedlichen Zielen

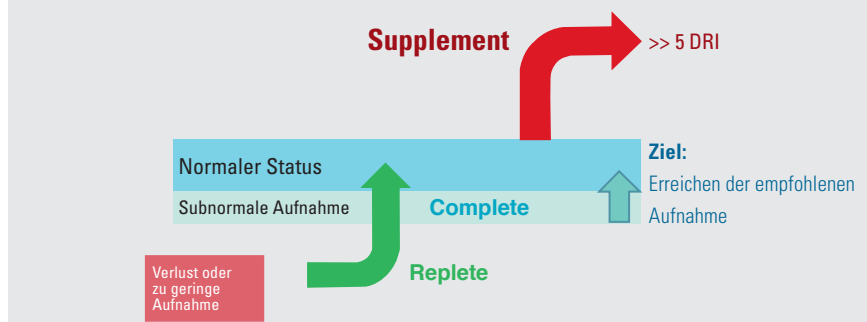


Abbildung: Wichtig bei der Ausarbeitung der neuen Guidelines war, Klarheit über die wichtigsten Definitionen zu schaffen (1). © Mette Berger
Supplement = Ergänzung: erhöhte Gabe bis zur 5-fache Tagesempfehlung, um die Konzentration des MN über die Norm zu heben.

DRI = Dietary Reference Intakes, Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr

Complete = Erreichen eines normalen Status: hat das Ziel, die Tagesempfehlung zu erfüllen, um einen normalen MN-Status zu erreichen.

Replete = Wiederauffüllung: Korrigieren eines festgestellten Verlusts, um einen normalen MN-Status zu erlangen.

Thiamin

Thiamin ist ein sehr wichtiger MN. Bei einem Mangel kann es zu schweren neurologischen Komplikationen kommen, im Extremfall zu einer Wernicke-Enzephalopathie.

Einen Thiaminmangel sollte man suchen bei Patienten mit

- Kardiomyopathie und chronischer diuretischer Therapie
- lang dauernder Ernährungstherapie und nach bariatrischer Operation
- Refeeding-Syndrom
- Enzephalopathie.

Wegen der Schwere der möglichen Symptome eines Mangels sollte man Thiamin grosszügig verordnen,

Kasten 2:

Übersicht essenzielle Mikronährstoffe

Spurenelemente		Vitamine	
●	● CU Kupfer	●	● A Retinol
●	● SE Selenium	●	● D Cholecalciferol*
●	● ZN Zink	●	● E Alpha-Tocopherol
●	● FE Eisen	●	● K Phyloquinon
	● MN Mangan	●	B ₁ Thiamin
	● Mo Molybdän	●	B ₂ Riboflavin
	● CR Chrom	●	B ₃ Niacin (PP)
	● F Flurid	●	B ₅ Pantothensäure
	● I Jod	●	B ₆ Pyridoxin
	● Co Cobalt	●	B ₇ Biotin
	● V Vanadium	●	B ₉ Folsäure
		●	B ₁₂ Cobalamin
		●	C Ascorbinsäure
		●	Q10 Coenzym**

* wird auch im Körper synthetisiert ** kein eigentliches Vitamin

Die Spurenelemente und Vitamine haben multiple metabolische Funktionen.

● haben auch antioxidante Funktionen

● haben auch eine Funktion bei der Wundheilung

vor allem bei Patienten, die neu auf die Intensivstation kommen.

Einen erhöhten Bedarf an Thiamin haben Patienten, die nicht genügend essen oder einen hohen Alkoholkonsum zeigen. Thiamin kann gut oral gegeben werden, aber auch enteral oder iv. Bei einem akuten Mangel zeigt sich der Effekt einer i.v. Therapie rascher.

Vitamin C

Grundsätzlich kann man die Plasmakonzentration des Vitamins C messen, zum Beispiel bei einem klinischen Verdacht auf Skorbut oder bei einer sehr tiefen Einnahme. Aber man sollte bei Patienten mit schwerer Infektion oder schwerer Krankheit auf eine Messung verzichten, weil die Resultate schwierig zu interpretieren sind. Die Vitamin-C-Bestimmung ist schwierig und aufwendig, man muss die Probe kühlen und die Analyse rasch durchführen. Bei oraler Gabe sind mindestens 100 mg Vitamin C/1500 kcal, 100 bis 200 mg bei i.v. Gabe empfohlen.

Vitamin D

Vitamin D ist ein Prohormon. Man bestimmt das 25-Hydroxy-VitaminD₃, obwohl es eventuell nicht der optimale Marker darstellt. Zurzeit sind neue Nachweismethoden mit Rezeptoren in Erprobung. Da der Plasmawert von Vitamin D klar von Entzündungsvorgängen beeinflusst wird, muss man immer gleichzeitig den CRP-Wert bestimmen. Das wurde nicht in allen Studien gemacht, in denen die Folgen eines tiefen Vitamin-D-Werts untersucht wurden. Die Interpretation der Resultate ist somit schwierig. Patienten mit Ernährungstherapie kann man sicher Dosen von 1000 IU (25 µg) verabreichen. Die früheren Empfehlungen wurden nach oben korrigiert. Jedoch werden nicht die sehr hohen Dosen empfohlen, die immer noch erforscht und nur im Rahmen von Studien gegeben werden sollten.

Bei Patienten mit wiederholtem Vitamin-D-Mangel sollten (100–125 µg) gegeben werden, bis ein Blutwert von 40 bis 60 ng/ml erreicht wird. Bei einem schweren Mangel müssen noch höhere Dosen gegeben werden. Der Nutzen von hochdosierten Vitamin-D₃-Gabe (300 000–540 000 IE) bei kritisch kranken Patienten konnte bis jetzt nicht bewiesen werden. In einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse mit 10 plazebokontrollierten Studien konnte die Mortalität nicht gesenkt werden (5).

MN und das Immunsystem – ein Netzwerk

Die einzelnen MN hätten meist keine eine isolierte Funktion, betonte Mette Berger. Für das Immunsystem wurde das Zusammenspiel der verschiedenen MN als kompliziertes Netzwerk in einem Review dargestellt (6). Mehrere MN können zusammen bei der Barrierefunktion, bei der humoralen und der zellulären Abwehr oder bei Entzündungsvorgängen eine Rolle spielen.

Negative Studienresultate bei MN-Gabe

Verschiedene Studien mit MN-Gabe konnten keinen Benefit für die Patienten nachweisen. Das kann mehrere Gründe haben. MN haben verschiedene Funktionen, antioxidative, endokrine, metabolische und immunologische. Versucht man ein nachgewiesenes isoliertes MN-Defizit auszugleichen, dauert es einige Tage, bis die Funktionen wieder richtig hergestellt sind, da verschiedene Stoffwechselwege unterbrochen wurden. Geht man hingegen von genügenden MN-Werten aus, besteht also kein Mangel, wird durch eine zusätzliche Gabe eines MN keine Funktionsverbesserung erreicht. Weiter reicht es eventuell nicht aus, nur ein einzelner MN zu geben, um eine Funktion zu beeinflussen, sondern eine Kombination von MN wäre notwendig. Eine hohe Dosis eines einzelnen MN ist also unphysiologisch.

Zusammenfassung

- Da es nicht genügend Studien gibt, konnte die Expertengruppe bei der Ausarbeitung der Guidelines keine Metaanalyse mit randomisierten Interventionsstudien mit MN durchführen.
- Die Dosisfindung bleibt schwierig, da aus ethischen Gründen nicht auf eine Mangelsituation zurückgegriffen werden kann.
- Die Bestimmung der MN sollte bei Patienten, die eine Ernährungstherapie brauchen, häufiger durchgeführt werden. Heute werden Kombinationen von Messungen empfohlen und gleichzeitig soll das CRP bestimmt werden.
- Das gilt auch für die Intensivstation trotz der Schwierigkeit durch entzündliche Zustände und besonders bei Risikopatienten:
 - vorbestehende MN-Defizite sind häufiger als angenommen
 - spezifische Verluste (CRRT = Nierenersatzverfahren, Fisteln, Exsudate) müssen beachtet werden.
- Mit dem MN-Werts muss immer gleichzeitig der CRP-Wert bestimmt werden.
- Es ist wichtig, die MN global zu betrachten, auch wenn in den Guidelines die einzelnen MN in einem eigenen Kapitel abgehandelt wurden.
- MN arbeiten in einem Netzwerk, wobei jeder MN oft in Kombination mit anderen für verschiedene Schritte bei den metabolischen, antioxidativen, endokrinen und Immunreaktionen verantwortlich ist.
- Ein Mangel bei gewissen MN kann zu bestimmten Krankheiten führen oder diese verschlimmern, oder Krankheiten können umgekehrt zu einem MN-Mangel führen.
- Die Daten zu MN sind begrenzt. Es gibt jedoch genügend Evidenz, um sichere Empfehlungen für den Bedarf zu geben, um einem Mangel vorzubeugen.
- Weitere Forschung sollte darauf abzielen, die Gewebefunktion zu optimieren. Die Forschung sollte nicht nur die Mengen einzelner MN untersuchen, sondern auch geeignete Kombinationen.

Referenzen:

1. Berger MM et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr.* 2022 Jun;41(6):1357-1424. doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.015. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35365361.
2. Duncan A et al. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jan;95(1):64-71. doi: 10.3945/ajcn.111.023812. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22158726.
3. Kumar N et al. Copper deficiency myelopathy. *Arch Neurol.* 2004 May;61(5):762-6. doi: 10.1001/archneur.61.5.762. PMID: 15148156.
4. Lasocki S et al. Hepcidane study group. Impact of treating iron deficiency, diagnosed according to hepcidin quantification, on outcomes after a prolonged ICU stay compared to standard care: a multicenter, randomized, single-blinded trial. *Crit Care.* 2021 Feb 15;25(1):62. doi: 10.1186/s13054-020-03430-3. PMID: 33588893; PMCID: PMC7885380.
5. Gao Z et al. High Dose Vitamin D3 Supplementation Is Not Associated With Lower Mortality in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Front Nutr.* 2022 May 4;9:762316. doi: 10.3389/fnut.2022.762316. PMID: 35600814; PMCID: PMC9116294.
6. Gombart AF et al. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020 Jan 16;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236. PMID: 31963293; PMCID: PMC7019735.
7. Berger M et al.: Pitfalls in the interpretation of blood tests used to assess and monitor micronutrient nutritional status. *NCP* 2022; in press.