

Mikronährstoffe in der klinischen Praxis — ESPEN-Symposium

Die Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel veröffentlichte 2022 ihre erste Leitlinie zur Anwendung von Mikronährstoffen (Aufgelesen 05/2022). Themen dazu diskutierten Forscher in einem zweitägigen Web-Symposium, die Ergebnisse wurden jetzt in einem Artikel veröffentlicht.

Zu den wichtigsten Themen gehörten die biologischen Grundlagen der Leitlinien mit der Definition des Mangels, Auswirkungen von Entzündungen, Rolle der antioxidativen Abwehrkräfte und die Immunität. Diskutiert wurden die hohen Vorkommen von Mikronährstoff-Verlusten und -Mangel bei vielen Krankheiten. Die Leitlinien zielen u. a. darauf ab, den Bedarf der Bevölkerung an Nährstoffen mit empfohlenen Tagesdosen oder Referenzwerten in Zusammenhang mit dem Bedarf bei Krankheiten zu bringen. Die Bestimmung des Mikronährstoff-Status bei Risikopatienten und die Diagnose von Defiziten wird nicht genügend in die Therapie einbezogen, obwohl Mikronährstoffe eine wesentliche Rolle bei der Immun- und Antioxidantien-Abwehr spielen. Epidemiologische Daten zeigen, dass der Mangel an mehreren Mikronährstoffen (Eisen, Jod, Vitamin D) ein weltweites Problem ist, das die Gesundheit und das Wohlbefinden beeinträchtigt. Erörtert wurden klinische Zustände, die häufig mit Mikronährstoff-Mängeln einhergehen und die Ergebnisse verschlechtern können. Das gilt u. a. für Krebs- und Magen-Darm-Krankheiten, Übergewicht, kritische Krankheits-Zustände und geriatrische Probleme. Behandelt wurde weiter die Immunität in Beziehung zum oxidativen Stress, zu Entzündungen und Infektionskrankheiten sowie generell der Bedarf an Mikronährstoffen in der klinischen Ernährung. Wir stellen einige der diskutierten Probleme bei der Bestimmung des Mikronährstoff-Status sowie zur Anwendung von Mikronährstoffen bei Krebs vor.

Zur Ausrichtung der Therapie kann die grundlegende Untersuchung und Bewertung des Mikronährstoff-Status erforderlich sein, mit der Kombination aus Anamnese, Untersuchung und Labortests. Zu Beginn sind Bewertungen der jüngsten Aufnahmen und wahrscheinlichen Verluste sowie die sorgfältige Untersuchung auf traditionelle Anzeichen eines Mikronährstoff-Mangels nötig. Biologische Veränderungen, die sich auf den Stoffwechsel auswirken, können die Folge eines Mikronährstoff-Mangels sein und vor den klassischen Anzeichen eines Mangels auftreten. So können z. B. ein Anstieg von Homocystein im Blut auf Folsäuremangel, Methylmalonsäure auf B12-Mangel, Exkretion organischer Säuren auf Biotinmangel oder der Molybdänmangel auf Sulfit im Urin sowie Xanthin oder Hypoxanthin im Blut hin-

weisen. Die Glukoseintoleranz kann eine Manifestation des Chrommangels sein. Blutuntersuchungen sind mit einem präanalytischen Vorbehalt behaftet, z. B. korrekte Probenahme oder Zeitpunkt (z. B. Spitzenwert von Plasma-Zink und -Eisen am frühen Morgen). Die Verwendung validierter Analysemethoden ist unerlässlich. Für Spurenelemente ist die induktiv gekoppelte Plasma-Massenspektrometrie (ICP-MS) heute die häufigste verwendete und genaueste Methode. Für Vitamine gibt es z. B. die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder Massenspektrometrie, doch sind Vergleiche zwischen Laboratorien schwieriger, da internationale Standards fehlen. Alle Laboratorien sollten geeignete und validierte Referenzbereiche festlegen.

Bei der Bestimmung des Blutspiegels wird oft davon ausgegangen, dass das Blut die Gewebespeicher und den Mikronährstoff-Status widerspiegelt, was nicht immer der Fall ist. Es gibt einige Alternativen zu Plasmamessungen, z. B. RBC für die Vitamine B1, B2, B6 und Folat sowie für Mangan, Selen und Zink, die zuverlässiger sind. Für Vitamin C können Leukozyten verwendet werden, während die Urinsammlung für Jod und Fluorid herangezogen wird. Enzym-Aktivitäten können nützliche Biomarker für den Status sein, da sie Funktionen widerspiegeln, z. B. Glutathionperoxidase im Plasma oder in Erythrozyten für Selen, Transketolase in den Erythrozyten für B1 oder Transaminase für B6. Bei einigen Mikronährstoffen können Bindungs- und Speicherproteine zur Statusbewertung führen, dies gilt für Eisen mit Transferrin, den löslichen Rezeptor von Transferrin, Ferritin und Hefcidin. Die Beurteilung des Kupferstatus wird durch Plasma-Coeruloplasmin unterstützt, während der angemessene Selen-Status durch den Gehalt an Selenoprotein P definiert wird. Holotranscobalamin spiegelt den B12-Status wider. Blutkonzentrationen können ausreichen, um einen Mangel oder Toxizität anzuzeigen, doch die Empfindlichkeit und Spezifität kann bei Krankheiten problematisch sein. Bei einigen Mikronährstoffen sinken die Plasmaspiegel nur, wenn die Gewebespeicher deutlich erschöpft sind, z. B. bei Vitamin A. Hinzu kommt, dass die meisten Funktionen von Mikronährstoffen innerhalb der Zellen stattfinden. Plasma-Konzentrationen sind indirekte und relativ unempfindliche Status-Indikatoren, was durch die Spiegel der ex-

trazellulären Flüssigkeit nur unzureichend wiedergegeben wird. Darüber hinaus können viele Faktoren die Blutspiegel beeinflussen, wobei Entzündungen eine wichtige Rolle spielen. Zu den Reaktionen auf Krankheiten, Verletzungen oder Infektionen gehört die Akut-Phase-Reaktion (APR), bei der viele Trägerproteine im Plasma abnehmen (negative APR-Proteine). In der Folge sinken die Plasmaspiegel vieler Mikronährstoffe, unabhängig vom Gewebestatus, was die Plasmaspiegel zu unzuverlässigen Status-Indikatoren macht. Bei akuten Entzündungen, die durch geringfügige physiologische Ereignisse ausgelöst werden, können die Plasmakonzentrationen von Mikronährstoffen recht schnell und vorübergehend um bis zu 50 % sinken. Sie normalisieren sich in der Regel ohne diätetische Maßnahmen, sobald die Entzündung abklingt.

Dieser Rückgang ist in erster Linie auf eine entzündungsbedingte Umverteilung und verstärkte Aufnahme in die Zellen (Leber, Immunzellen) und Ausscheidung zurückzuführen, auch ein möglicher Verlust kann dazu beitragen. Es ist nicht möglich, den relativen Beitrag verschiedener Mechanismen auf Grundlage der Mikronährstoff-Konzentrationen im Plasma zu quantifizieren. Bei chronischen Entzündungen sind die Auslöser und Ursachen multifaktoriell: Ernährungs- und Konsumfaktoren sowie Verluste kommen zusammen, was die Bewertung erschwert. Alternative Biomarker, die nicht oder weniger von Entzündungen betroffen sind, helfen bei der Bestimmung einiger Mikronährstoffe. Sie sind für Kupfer, Eisen, Selen und die B-Vitamine verfügbar. In einigen Fällen können Plasma-Konzentrationen der Mikronährstoffe auf ihren Trägerprozess (Proteine, Lipoproteine) umgerechnet werden, z. B. beim Verhältnis von Vitamin E/Cholesterin, Vitamin K/Triglyzeride und Zink/Albumin. Daher ist für eine genaue und zuverlässige Bestimmung des Mikronährstoff-Status ein systematischer, strukturierter Ansatz erforderlich.

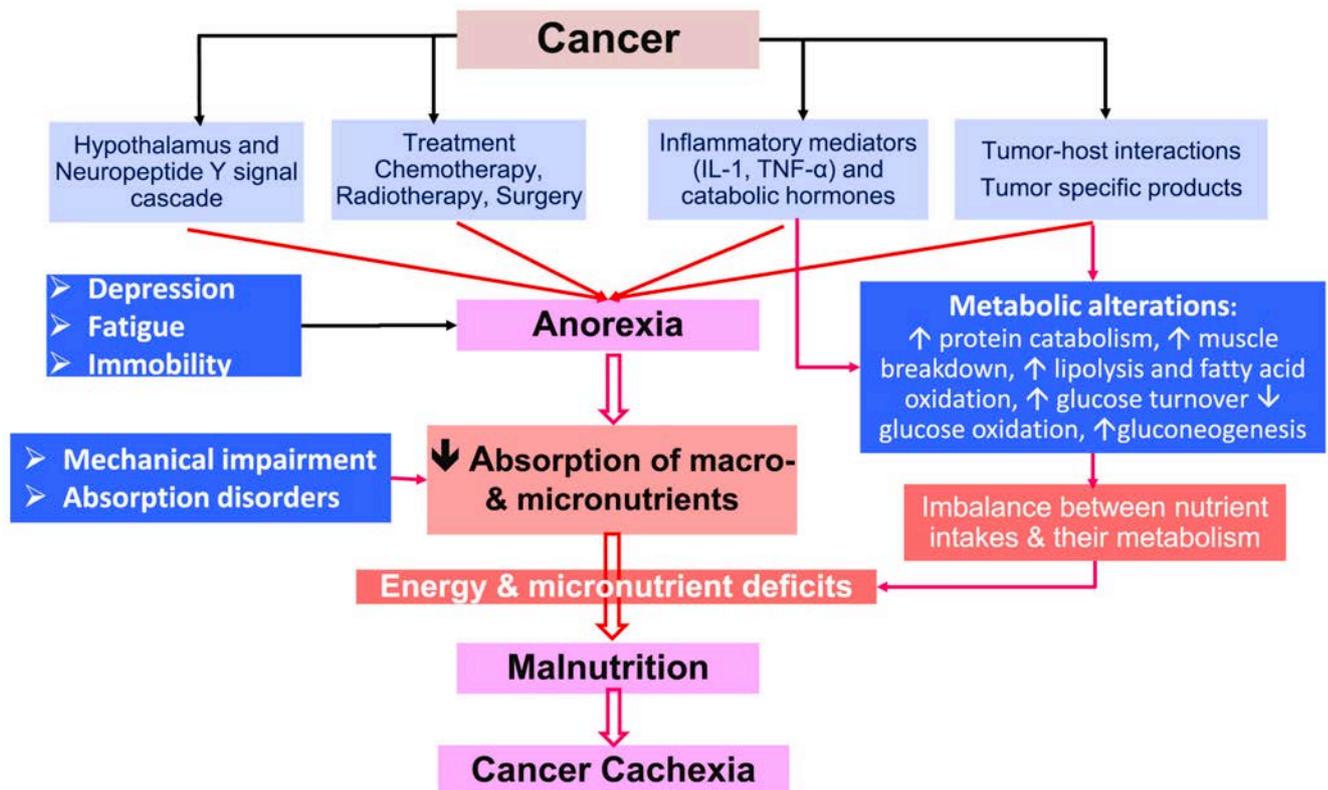
Mikronährstoffe bei Krebskrankheiten

Nach wie vor werden die Antioxidantien als Freund oder Feind bei Krebs diskutiert. Der erhöhte oxidative Stress trägt zur Entstehung und zum Fortschreiten von Tumoren bei. Mehrere Mikronährstoffe wirken dem oxidativen Stress entgegen, daher nehmen Krebspatienten sie häufig ein, auch während der Chemotherapie. Mehr als 80 % der Patientinnen mit Brustkrebs nehmen Multivitamine, wobei die Vitamine C, D und E am weitesten verbreitet sind. Die Chemotherapie kann jedoch auf induziertem oxidativen Stress beruhen, um Krebszellen abzutöten, so dass Mikronährstoffe mit antioxidativen Eigenschaften die klinische Wirksamkeit der Therapie verringern können. Eine Studie mit 1.134 Brustkrebs-Patientinnen zeigte, dass Einnahmen von Antioxidantien/Mikronährstoffen vor und während der Therapie keinen Einfluss auf das Überleben hatten, während Eisen- oder B12-Ergänzungen das Ergebnis negativ beeinflussten und das krankheitsfreie und Gesamt-Überleben verschlechterten. Diese Ergebnisse mahnen Patienten, die solche Einnahmen erwägen, zur Vorsicht und fordern dazu

auf, ihre Onkologen darüber zu informieren. Bekannt ist aber auch, dass eine schlechte Ernährung vor und während der Krebstherapie zu Mangelernährung und Defiziten führt, die schädlich sind: Daher wird zwar vor hohen Dosen von Mikronährstoffen in dieser Zeit gewarnt, doch es wird empfohlen, Multi-Mikronährstoffe mit Dosen zu verwenden, die nahe an den täglich empfohlenen Bedarfswerten liegen.

Die Mangelernährung ist bei Krebskrankheiten häufig und die Hauptursache für den Mangel an Mikronährstoffen. Bei Brust- und Darmkrebs scheint ein niedriger Vitamin-D-Spiegel mit dem schlechteren Überleben und der schlechteren Prognose verbunden zu sein. Mit einem mangelnden Vitamin-D-Status werden weiter z. B. ein höherer Schweregrad der strahleninduzierten akuten Proktitis, die Wirksamkeit von Bisphosphonaten und ein hohes Melanom-Risiko verbunden. Ein Mangel an L-Carnitin wird mit dem Krebsrisiko und schlechten Perspektiven in Verbindung gebracht: 80 % der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung weisen einen Carnitin-Mangel auf, der auf eine unzureichende Ernährung und Konkurrenz mit Zytostatika zurückzuführen ist (Anthrazykline für den Transporter OCTN2 beim L-Carnitin-Transport in die Zellen, Störung der L-Carnitin-Biosynthese durch Anthrazykline, erhöhte Nierenausscheidung durch Cisplatin/Ifosfamid). Ein Vitamin-C-Mangel wird vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Krebskrankheit festgestellt. Patienten mit niedrigerem Vitamin C scheinen erhöhte Entzündungs-Aktivitäten (höheres CRP), einen schlechten Ernährungs-Status und kürzere Überlebenszeiten zu haben. Zu Zink zeigte ein Review die Beziehung zwischen Zinkmangel und Dysgeusie sowie Dysosmie bei Lungenkrebs-Patienten, vorgeschlagen wurden angemessene Zink-Ergänzungen.

Je nach Art, Ort und Stadium der Krebserkrankung sind 30 bis 90 % der Patienten unzureichend ernährt. Eine Mangelernährung beeinträchtigt die Aufnahme und Verfügbarkeit von Mikronährstoffen. Es ist erwiesen, dass Patienten, die 7 bis 10 Tage lang weniger als 60 % des täglichen Energiebedarfs zu sich nehmen, eine unzureichende Versorgung mit Mikronährstoffen haben. Die Verluste und der Bedarf können durch Auswirkungen der Chemo- oder Strahlentherapie (Erbrechen, Durchfall, Dysgeusie) und Entzündungsprozesse erhöht werden. Zu Beginn der Therapie sind Mikronährstoffe mit begrenzter Speicherkapazität (Vitamine B1, C, Folat, K) besonders kritisch. Bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen und/oder Blutungen kommt es häufig zum Zinkmangel. Neben der genügenden Versorgung mit Energie-Substraten (Protein, Fett, Kohlenhydrate) sollte die optimale Versorgung mit Mikronährstoffen (RDA-Mengen) sichergestellt werden. Ein krebs- und/oder therapiebedingter Mangel an Mikronährstoffen wirkt sich auf den Krankheitsverlauf und die Wirksamkeit der zytoreduktiven Maßnahmen aus und erhöht das Risiko von Komplikationen. Die Diagnose des Mangels und die optimale Versorgung mit Mikronährstoffen sollten überwacht werden.



Ursachen für Mangelernährung und Mikronährstoff-Mängel bei Krebs
(nach Gröber et al., *Micronutrients in oncological intervention*, *Nutrients* 2016)

Die Prävalenz der Kachexie hängt von der Art der Krebserkrankung ab. Sie ist ein entscheidender Faktor für die Prognose und kann zur Unterbrechung der Krebstherapie führen. Die Darm-Mikrobiota beeinflusst direkt die Immunität und den Stoffwechsel des Wirts. Bei Tieren wurde durch eine synbiotische Intervention die Darm-Homöostase wiederhergestellt und das Ergebnis verbessert, indem die Krebsausbreitung und Kachexie reduziert wurden. Die Therapie der Kachexie ist multifaktoriell und umfasst körperliche Aktivität, pharmakologische Interventionen und Ernährungstherapie. Letztere ist derzeit nur unzureichend definiert, da die Studien heterogene Populationen und verschiedene Arten von Mikronährstoffen einschließen. Eingehender untersucht wurde Vitamin D, da es auf die Proliferation und Differenzierung von myogenen Vorläufern wirkt, was sich auf die Muskel-Regeneration auswirkt: Ein Mangel führt nachweislich zu Anomalien der Skelettmuskulatur und Muskelschwund. Bei Krebskrankheiten zeigte eine retrospektive Studie, dass 47 % der Patienten einen Mangel an Vitamin D aufwiesen. Eine ermutigende, retrospektive Studie bei Brustkrebs zeigte, dass Patientinnen, die während der Chemotherapie Vitamin D ergänzten, ein längeres krank-

heitsfreies Überleben und einen tendenziell höheren BMI hatten. Die Daten werden jedoch für eindeutige Empfehlungen als noch unzureichend eingeschätzt, zumal optimale Biomarker und Vitamin-D-Formen bisher nicht geklärt sind.

Die Forscher ziehen das Fazit: Das Wissen über Mikronährstoffe hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten stetig weiterentwickelt. Trotz der Fortschritte in der Epidemiologie und klinischen Ernährung bestehen in der Praxis weiterhin zahlreiche Lücken. Das gilt besonders in Bezug auf die Diagnosen von Mikronährstoff-Erschöpfung und -Mängeln in klinischen Situationen, die zu unzureichenden Therapien führen. Das unterstreicht den Bedarf, den Status von Mikronährstoffen künftig besser zu untersuchen. Mehr Forschung sowie die kontinuierliche Lehre und Aufklärung über Mikronährstoffe sind weiterhin erforderlich, um die Ergebnisse für die Patienten zu verbessern.

Quelle:

Mette M. Berger et al., *The science of micronutrients in clinical practice - Report on the ESPEN symposium*. In: *Clinical Nutrition*, online 8.12.2023, doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.006.

Zink-Konzentrationen bei Krebspatienten

Zink-Mängel sind bei Krebspatienten weit verbreitet und können die Pathogenese und Prognose beeinflussen. In einer polnischen Querschnittstudie wurde der Zinkmangel bei Krebspatienten untersucht.

Das Hauptziel der Studie war es, neben der Häufigkeit des Zinkmangels bei Krebspatienten die klinischen Faktoren zu charakterisieren, die bei den Betroffenen zu einer verminderten Zink-Konzentration führten. Dazu sollte die Dosis von Zinkergänzungen eingeschätzt werden, die einen Mangel verhindern würde. Analysiert wurden retrospektiv Daten von 300 konsekutiven Patienten, bei denen eine neoplastische Erkrankung diagnostiziert und die zur Therapie in ein Krankenhaus kamen. Erfasst wurden die Zink-Konzentration im Plasma, der Ernährungszustand, die Körperzusammensetzung und die Krankengeschichte mit Beschwerden und Dysphagie. Bei Patienten mit Zinkmangel wurde eine Ergänzung gemäß des lokalen Protokolls eingeführt. Ein Zinkmangel wurde bei 68 % der Patienten diagnostiziert. Ein schlechter Ernährungszustand war signifikant mit dem Zinkmangel verbunden (niedriger BMI, Gewichtsverlust, niedriger Albuminspiegel). Eine geringe Magermasse und das Fettgewebe korrelierten mit dem Zinkmangel. Patienten mit Zinkmangel berichteten häufiger über Schluckstörungen als diejenigen mit normalen Zinkwerten (18 % versus 8 %). Plattenepithel-Karzinome waren signifikant mit

einem Zinkmangel verbunden. Die Zink-Plasmaspiegel wurden bei Nachuntersuchungen erhoben. Orale Zink-Ergänzungen führten nur bei 27 % der Patienten mit Zinkmangel zum Erreichen von Labor-Normen für die Plasma-Konzentration und waren nicht abhängig von einer niedrigeren (10-15 mg) oder höheren (25-30 mg) Dosierung.

Die Forscher ziehen das Fazit: Der Zinkmangel ist bei kachektischen, unterernährten Krebs-Patienten häufig. Ernährungsrichtlinien für diese Patienten sollten ein Screening auf Mikronährstoff-Mängel einschließen. Weitere Studien sind erforderlich, um die Rolle, Dosierung, Dauer und Form der für bestimmte Krebsdiagnosen empfohlenen Nahrungsergänzungen zu bestimmen.

Quelle:

Aleksandra Kapala et al., *Cross-sectional observational study: Investigation of zinc concentration in white patients with cancer*. In: *Nutrition*, Vol. 117, Januar 2024, doi: 10.1016/j.nut.2023.112235.

Zwei Studien zu Nahrungsergänzungen bei Darmkrebs

Nahrungsergänzungen werden bei Darmkrebs-Patienten häufig eingesetzt. Ziel einer chinesischen Netzwerk-Metaanalyse war es, die Wirkungen verschiedener Nahrungsergänzungen auf Entzündungen, den Ernährungszustand und klinische Ergebnisse bei Darmkrebs-Patienten zu vergleichen. Einbezogen waren 34 randomisierte, kontrollierte Studien mit 2.841 Teilnehmern, in denen Nahrungsergänzungen mit Omega-3-Fettsäuren, Arginin, Vitamin D, Glutamin, Probiotika oder deren Kombinationen mit Placebo oder der Standard-Therapie verglichen wurden. Die Ergebnisse waren Entzündungs- und Ernährungs-Indikatoren sowie klinische Ergebnisse, bewertet wurden die Wirkungen der einzelnen Nahrungsergänzungen. Glutamin war bei der Senkung vom Tumornekrosefaktor-alpha überlegen, während eine kombinierte Omega-3- und Arginin-Ergänzung bei der Senkung von Interleukin-6 effektiver war. Keine der Nahrungsergänzungen konnte die Ernährungs-Indikatoren von Darmkrebs-Patienten signifikant verbessern. Hinsichtlich der klinischen Ergebnisse schnitt Glutamin am besten bei der verringerten Dauer des Krankenhausaufenthalts und von Wundinfektionen ab. Probiotika wurden am besten bei dem verringerten Auftreten von Lungenentzündungen bewertet. Künftige, gut konzipierte Studien sind erforderlich, um diese Beziehungen weiter zu prüfen.

In einer Studie wurde der bisher unbekannte Einfluss von Flavonoiden auf die Überlebensraten bei Darmkrebs untersucht. Prospektiv wurde die Beziehungen zwischen den Aufnahmen von Flavonoiden nach der Diagnose und die Darmkrebs-spezifischen Wirkungen sowie die Gesamt-Mortalität geprüft. Die Forscher nutzten die Daten von 2.552 Patienten mit Darmkrebs im Stadium I-III aus zwei US-amerikanischen Bevölkerungsstudien, der „Nurses' Health Study“ und der „Health Professionals Follow-up Study“. Ermittelt wurden die Aufnahmen der Gesamt-Flavonoide und ihrer Unterklassen anhand von Befragungen zur Häufigkeit der Nahrungsaufnahmen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug bei der Diagnose 68,7 Jahre. Im Lauf der langjährigen Nachbeobachtung (31.026 Personenjahre) wurden 1.689 Todesfälle dokumentiert, davon 327 aufgrund von Darmkrebs. Die Gesamt-Aufnahmen von Flavonoiden waren nicht mit der Mortalität verbunden. Dagegen deuteten höhere Aufnahmen von Flavan-3-ol (Unterklasse mit Catechinen, Theaflavinen, OPCs) auf eine niedrigere Darmkrebs-spezifische und Gesamt-Mortalität (multivariable HR pro 1-SD-Anstieg von 0,83 bzw. 0,9). Es zeigte sich eine lineare Beziehung zwischen der postdiagnostischen Flavan-3-ol-Aufnahme und der Darmkrebs-spezifischen Mortalität. Als Hauptfaktor für die Aufnahme von Flavan-3-ol zeigte Tee einen inversen Zu-

sammenhang mit der Darmkrebs-spezifischen und der Gesamt-Mortalität (multivariable HRs pro 1 Tasse/Tag Tee von 0,86 bzw. 0,90). Für andere Flavonoid-Unterklassen wurden keine positiven Verbindungen gefunden. Kleine, leicht

erreichbare Erhöhungen des Verzehrs von an Flavan-3-ol reichen Lebensmitteln könnten dazu beitragen, die Überlebenschancen von Patienten mit Darmkrebs zu verbessern.

Quellen:

Jiayi Ye et al., Comparative Effects of Different Nutritional Supplements on Inflammation, Nutritional Status, and Clinical Outcomes in Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. In: Nutrients, online 16.6.2023, doi: 10.3390/nu15122772.

Shanshan Shi et al., Flavonoid intake and survival after diagnosis of colorectal cancer: a prospective study in 2 US cohorts. In: The American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 117, Nr. 6, 2023, S. 1121-1129, doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.03.026.

... und ein Hinweis von Prevent**Network**:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Zinc Picolinate und Zinc Bisglycinate - Zink organisch gebunden, Vitamin C with Flavonoids, Grape Seed Extract und Green Tea Phytosome, EnteroMend als Darmformel u.a. mit Glutamin, Curcumin, Präbiotika, kurzkettige Fettsäuren, Flora Mend Prime Probiotic, Pro-Resolving Mediators mit EPA/DHA und Vitamin D Liquid von Thorne Research).