



AWMF-Register Nr.	068/020	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

LEITLINIEN

der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)

Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz

M. Stern (Tübingen), H. Ellemunter (Innsbruck), B. Palm (Homburg/Saar), H.-G. Posselt (Frankfurt/Main), C. Smaczny (Frankfurt/Main),

A. BASISINFORMATIONEN UND DIAGNOSTIK

Seit Markteinführung magensäurestabiler Pankreasenzympräparate gilt der Leitsatz, daß pankreasinsuffiziente CF-Patienten (CF = Cystische Fibrose) sich fettreich ernähren können. Um ein normales Gedeihen zu sichern, ist die regelmäßige Kontrolle der Patienten in einem zertifizierten Mukoviszidose-Zentrum unerlässlich. Bei jeder Visite sollte ein erfahrener Mukoviszidose-Spezialist den Patienten sehen. Die regelmäßige Mitbetreuung durch spezialisierte Ernährungsfachkräfte ist ebenfalls notwendig. Sie ist unerlässlich bei ersten Anzeichen einer gestörten Gewichts- und Längenentwicklung (Ballmann & Smaczny, 2008).

Es gibt keine wissenschaftliche Evaluation zum optimalen Zeitintervall für die Kontrolluntersuchungen. Nahezu wöchentliche Kontrollen fordert das Konsensus-Komitee der amerikanischen CF Foundation bei neudiagnostizierten Patienten (besonders bei Säuglingen), bis ein normales Gedeihen realisiert ist. Monatliche Kontrollen werden in Kopenhagen praktiziert. Sie haben ihren Stellenwert für die frühzeitige Erkennung schwerwiegender pulmonaler Infekte. Für den unkomplizierten Krankheitsverlauf haben sich allgemein dreimonatige Kontrolltermine als Standard etabliert. Zu diesen Terminen sollten die anthropometrischen Meßdaten von erfahrenem Personal mit geeichten Instrumenten erhoben werden (Wägung in Unterwäsche, Waage mit Digitalanzeige, Genauigkeit 100 g, fest installierte Meßlatte).

Bewertungsmaßstab für Ernährung und Wachstum**Tabelle 1** Routinekontrollen zur Bewertung des Ernährungszustandes

Parameter	Minimale Frequenz	Indikation
<i>Anthropometrie</i>		
Gewicht (in Unterwäsche)	Bei jedem Termin	Routine
Länge	Bei jedem Termin	Routine
<i>Ernährungsanalyse</i>		
Eßgewohnheiten – das heißt Analyse der üblichen Tages-nahrungsaufnahme	Jährlich	Routine
4-Tage-Ernährungs- und Enzymprotokoll	Wenn indiziert	Bei Gewichtsverlust oder Gedeihstörung
72-Std.-Stuhlfettausscheidung	Wenn indiziert	Bei Gewichtsverlust oder Gedeihstörung
Vorbeugende Ernährungsberatung	Jährlich	Routine, bei Diagnose
<i>Labordiagnostik</i>		
Blutbild	Jährlich	Routine
Vitamin A, D und E, Quick	Jährlich	Routine
Albumin	Bei Bedarf	Bei Gewichtsverlust oder Gedeihstörung
Elektrolytwerte, Säure-Basen-Haushalt	Bei Bedarf	Bei Gewichtsverlust oder Gedeihstörung, sommerliche Hitze
Oraler Glukosetoleranztest	Jährlich ab 10. Lebensjahr	Routine Bei Gewichtsverlust oder Verschlechterung der Lungenfunktion

Gewichts- und Längenwerte werden in die aktuellen Perzentilenkurven für Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr eingetragen und longitudinal analysiert. Aus den erhobenen Daten wurde früher das Längen-Soll-Gewicht (LSG) nach folgender Formel berechnet (Reinken & van Oost, 1992):

$$\text{LSG (in Prozent)} = \frac{\text{Aktuelles Körpergewicht} \times 100}{\text{Körpergewichtsäquivalent zur Längenperzentile}}$$

Zur verbesserten Genauigkeit werden heute international die Body Mass Index-Perzentilen (BMIp) ab dem 2. bis zum 18. Lebensjahr eingesetzt (Kromeyer-Hauschild, 2001; Wiedemann *et al*, 2007).

Als Grenzwert für die Unterernährung wird die 15. BMI-Perzentile angesehen.

Für erwachsene Patienten wird der Ernährungszustand als Body Mass Index (BMI) ausgedrückt und nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht}}{\text{Körperlänge}^2} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right)$$

Der Normbereich des BMI liegt bei Erwachsenen zwischen 18,5 (bzw. für die Qualitätssicherung Mukoviszidose Deutschland 19) und 24,9 kg/m².

Bei pubertierenden CF-Patienten dürfen Gewichtszunahme und Wachstumsgeschwindigkeit nur im Kontext mit dem aktuellen Pubertätsstadium bewertet werden. Eine exakte Analyse und Dokumentation des Pubertätsstadiums und des Menarchedatums muß daher bis zum Abschluß der Pubertät und des Wachstums erfolgen. Bei Bewertungsproblemen kann die Bestimmung der Skelettreife hilfreich sein. Als weitere Meßverfahren zur Bewertung des Ernährungszustandes sind die Bestimmung der Oberarmzirkumferenz und Messungen der Hautfaltendicke mittels Kaliper zu nennen. Nur bei kontinuierlicher Messung durch erfahrenes Personal sind mit diesen Methoden verlässliche Werte zu erheben.

Bestimmungsmethoden, die die Körperzusammensetzung bei CF-Patienten messen, wie zum Beispiel DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*), bioelektrische Impedanz-Messung (BIA) oder isotonenbasierte Verfahren wie die Ganzkörperkaliumbestimmung, können bei wissenschaftlichen Fragestellungen oder kontrollierten klinischen Studien Anwendung finden. In CF-Ambulanzen sind diese Untersuchungen noch nicht Teil der Routine. Goldstandard zur Erfassung der Knochendichte und der Körperzusammensetzung bei CF Patienten ist die DEXA Untersuchung, die routinemäßig ab dem 10. Lebensjahr durchgeführt werden soll. Kein Konsensus besteht bisher über das Intervall der Untersuchung (Kerem *et al*, 2005). Bei Kindern und Jugendlichen müssen die vorhandenen Normwerte kritisch verglichen werden. Der mögliche Einsatz von BIA-Messungen bei CF-Patienten wird durch Studien belegt, allerdings sind auch hier validierte CF-spezifische Referenzwerte nötig.

Als Bewertungskriterien für eine Mangelernährung wurden von europäischen und US-amerikanischen Konsensus-Komitees (Sinaasappel *et al.*, 2002; Borowitz *et al.*, 2002; Stallings *et al*, 2008; vgl. auch Tab. 2 Leitlinien Ernährungsintervention) folgende Definitionen festgelegt:

1. Vorschulkinder (< 5 Jahre)

BMI-Perzentile unter 15, anhaltender Gewichtsverlust über einen Zeitraum von 2 - 3 Monaten oder mehr oder Gewichtsstillstand über einen Zeitraum von 2 - 3 Monaten oder mehr.

2. Schulkinder (5 - 18 Jahre)

BMI-Perzentile unter 15, anhaltender Gewichtsverlust über einen Zeitraum von 2 - 3 Monaten oder Gewichtsstillstand über einen Zeitraum von 6 Monaten oder mehr. Für alle Kinder und Jugendliche wird das Einhalten der BMI-Perzentile 50 oder darüber empfohlen (Stallings *et al*, 2008).

3. Patienten über 18 Jahre

BMI unter 18,5, Gewichtsverlust von $\geq 5\%$ des gewöhnlichen Gewichts für einen Zeitraum von mehr als 2 Monaten. Für erwachsene Frauen mit CF wird ein BMI-Zielwert von 22 oder darüber, für Männer von 23 oder darüber empfohlen.

Routinemäßige Laborkontrollen

Es existieren keine wissenschaftlichen Analysen, die aufzeigen, welche Laborwerte in welchem Zeitintervall zur optimalen Führung der CF-Patienten regelmäßig bestimmt werden sollten. Vorgeschlagen werden von der nordamerikanischen CF-Foundation und vom Europäischen Konsensus jährliche Kontrollen des Blutbildes, des Albumins und der Vitamine A und E. Der Europäische Konsensus ergänzt das Vitamin D. Der Vitamin-B₁₂-Spiegel sollte nach Ileumresektion kontrolliert werden. Bei Zeichen einer Malnutrition sollten Elektrolytwerte (Serum und Urin), Säure-Basen-Haushalt und Harnstoff kontrolliert werden.

Diagnostik der Pankreasinsuffizienz und Monitoring der Pankreasenzymsubstitution

Als Ursache mangelnden Gedeihens steht bei CF-Patienten die exokrine Pankreas-insuffizienz im Vordergrund. Ca. 20 - 25 % der neugeborenen CF-Patienten sind jedoch pankreassuffizient. Die Klärung der Pankreasfunktion ist bei jedem neu diagnostizierten CF-Patienten daher unerlässlich. Als Screening-Methode hat sich die Bestimmung der Elastase I im Stuhl bewährt. Ein Grenzwert von 200 µg/g, gemessen mit der monoklonalen Methode (monoklonale Antikörper sensitiver als polyklonale), trennt relativ unscharf zwischen pankreasinsuffizienten und pankreassuffizienten Patienten. In jedem Falle sollte bei Patienten mit Werten von unter 100 µg/g mit einer Pankreasenzym-Substitutionstherapie begonnen werden. Pankreassuffiziente Patienten haben ca. 2 Wochen nach Geburt Normalwerte (unabhängig vom Gestationsalter) (Kalnins *et al*, 2007). Bei jedem neu diagnostizierten CF-Patienten, der einen pathologischen Elastase-Wert bietet, sollte daher als Goldstandard eine 72-Std.-Stuhlfettbestimmung erfolgen. Die normale Stuhlfettausscheidung beträgt bei Kleinkindern und Schulkindern zwischen 2 und 4 g Fett pro Tag. Sie liegt bei Erwachsenen bei maximal 7 g pro Tag. Dies entspricht bei

Erwachsenen einem Fettabsorptionskoeffizienten von etwa 93 %. Patienten unter 6 Monaten mit einem Fettabsorptionskoeffizienten von < 85% sollten Pankreasenzyme erhalten, während Patienten nach diesem Alter mit einem Fettabsorptionskoeffizienten von $\geq 93\%$ eine normale Pankreasfunktion haben und keine Enzyme benötigen.

Zum Monitoring der Pankreasfunktion wird bei pankreassuffizienten Patienten meist die Bestimmung der Elastase im Stuhl verwendet, dies sollte in den ersten zwei Lebensjahren bei jeder Vorstellung erfolgen. Zur optimalen Einstellung und Überwachung der Pankreasenzymsubstitution sollten in regelmäßigen Abständen (jährlich im Kindesalter, später 3-jährlich) und zusätzlich bei mangelndem Gedeihen ein 4-Tage-Ernährungsprotokoll, ein Enzym-Protokoll und eine Fettbilanzierung, wenn indiziert unter stationärer Überwachung, erhoben werden. In jedem Falle sollte bei Verschlechterung der Gewichtsentwicklung eine Abklärung der Pankreasfunktion erfolgen (Borowitz *et al*, 2009).

Aus den gewonnenen Daten können betreuender Arzt und Ernährungsfachkräfte rasch erkennen, ob das mangelnde Gedeihen durch eine ungenügende Enzymsubstitution bedingt ist oder ob eine ungenügende Energiezufuhr vorliegt.

Berechnung des Energiebedarfs

Der Energiebedarf von CF-Patienten unterscheidet sich zum Teil erheblich von dem Gesunder. Besonders bei fortgeschrittener Schädigung der Lunge sind die Patienten oft nicht in der Lage, den dann auf 130 - 150 % der Norm gesteigerten Bedarf an Energie durch eine reguläre Nahrungsaufnahme zu decken. Der Ruhegrundumsatz wurde von verschiedenen Autoren um 5 - 35 % erhöht gemessen. Gesteigerte Atemarbeit, schwere chronische Entzündung und Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie sind als weitere Faktoren eines gesteigerten Bedarfs zu nennen.

Anderweitige Ursachen einer Malnutrition bei CF

Häufige Ursache ungenügender Energieaufnahme ist bei CF-Patienten die zunehmende Inappetenz, insbesondere bei akuter oder fortgeschrittener pulmonaler Manifestation. Inappetenz kann aber auch medikamentös (z. B. durch die Antibiotikatherapie) bedingt sein oder psychogene Ursachen haben. Eßfehlverhalten steht hier bei jüngeren Kindern im Vordergrund, während bei älteren Patienten nicht selten eine depressive Stimmungslage dazu beitragen kann.

Wenn trotz ausreichender Energiezufuhr dennoch eine Malnutrition besteht, so findet sich häufig als Ursache eine ungenügende oder fehlerhafte Pankreasenzymaufnahme. Vor einer Steigerung der Enzymmenge sollte eine Abklärung eventuell zusätzlich vorliegender gastrointestinaler Erkrankungen erfolgen. Bei Patienten mit Zustand nach Mekonium-Ileus und langstreckiger Ileumresektion kann ein Vitamin-B12-Mangel, eventuell auch das Syndrom der

blinden Schlinge vorliegen. Ebenso in Betracht zu ziehen sind CF-bedingte Komorbiditäten wie der Beginn eines CF-bedingten Diabetes mellitus, die CF-Lebererkrankung oder die CF-Darmerkrankung. Motilitätsprobleme ebenso wie die verzögerte Magenentleerung gilt es zu berücksichtigen. Auch ein distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS) hat oft seine Ursache in einer inadäquaten Enzymsubstitution und führt zu ungenügender Energieaufnahme. Die Abgrenzung zur Obstipation ist dabei differenzialdiagnostisch und therapeutisch von entscheidender Bedeutung (Houwen et al, 2010). Die bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes kann nicht nur Ursache für intestinale Beschwerden und Bauchschmerzen sein, sondern die Resorption der Nahrungsbestandteile beeinträchtigen.

Kürzlich beschriebene gehäufte makroskopisch entzündliche Veränderungen der Dünndarmschleimheit könnten ein weiterer Grund dafür sein, dass trotz optimierter Therapie mit Pankreasenzymen bei einigen CF-Patienten gastrointestinale Symptome immer wieder auftreten und die Malabsorption bei CF nicht komplett korrigiert werden kann (Werlin et al, 2010).

Überzufällig häufig mit CF assoziierte Erkrankungen sind Zöliakie und Morbus Crohn, die Ursache einer therapierefraktären Steatorrhoe sein können. Die bei einem geringen Teil der CF-Patienten beobachtete cholestatische Lebererkrankung kann bis zur Leberzirrhose führen und geht nahezu obligat mit einer Gedeihstörung, bei jugendlichen Patienten vor allem auch mit einer Wachstumsstörung einher.

B. THERAPIE

Therapie: Ernährung

Negative Energiebilanz und Ernährungsdefizite sind zentrale Probleme in der Behandlung der Mukoviszidose mit unmittelbarer prognostischer Bedeutung für Lebensqualität und Lebenserwartung (Hodson & Geddes, 3. Aufl. 2007; Reinhardt *et al.*, 2001; Sens & Stern, 2010). Prävention der Mangelernährung und frühe Intervention bei Auftreten eines Defizits sind Grundlage des praktischen Vorgehens. Ältere Ansätze gingen von erhöhter Energiezufuhr bis zu 130 % der altersbezogenen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE, DACH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr) aus. Ein Stufenplan beschrieb die verschiedenen Einzelschritte von der kalorischen Aufstockung der Normalkost über den Einsatz fettreicher Supplemente bis hin zur Zufuhr energiereicher Sondennahrung mittels perkutan endoskopischer Gastrostomie (PEG) in Abhängigkeit vom Grad des Ernährungsdefizits. Dieser Stufenplan war ein wichtiger erster Schritt. Internationale Konsensuskonferenzen führten danach zur Formulierung einer flexibleren therapeutischen Strategie, die die Dynamik der Veränderungen mitberücksichtigt (Sinaasappel *et al.*, 2002; Borowitz *et al.*, 2002; Stallings *et al.*, 2008). Diese Konsensuskonferenzen sind die Basis der vorliegenden Leitlinien. Ihr Evidenzgrad bleibt niedrig

(The Cochrane Library 2003), der Wert der Ernährungstherapie ist dennoch unumstritten (Jelalian *et al.*, 1998).

Energiezufuhr

Die negative Energiebilanz bei Mukoviszidose basiert auf der verminderten Zufuhr und auf dem vermehrten Energiebedarf. Zusätzlich bestehen spezifische Mangelzustände für essentielle Fettsäuren, für fettlösliche Vitamine, für Mineralien, Spurenelemente und Antioxidantien. Allerdings sind biochemisch meßbare Mangelzustände nicht immer mit klinischen Mangelsymptomen verbunden.

Frühdiagnose, Zentrumsbetreuung, Prävention der Mangelernährung und Frühintervention sind für die erfolgreiche Ernährungstherapie der Mukoviszidose entscheidend. Basis der Ernährung bei Mukoviszidose ist eine fettreiche und ballaststoffreiche Nahrung, die bis zu 130 % der Empfehlungen für die Energiezufuhr der DACH-Referenzwerte enthält. Parenterale Ernährung wird nur für spezielle Indikationen empfohlen. Eine erfolgreiche Ernährungstherapie ist bei zusätzlicher frühzeitiger und effektiver Behandlung der bronchopulmonalen Infektionen möglich. Physiotherapie und Sportprogramme unterstützen die Ernährungstherapie vor allem im Adoleszenten- und Erwachsenenalter.

Für die verschiedenen Altersgruppen werden je nach Schweregrad des Ernährungsdefizits verschiedene Schritte der Ernährungsintervention definiert (Tab. 2). An erster Stelle steht dabei die Prävention, und als erster praktischer Schritt erfolgt die Erhöhung der Energiezufuhr auf normalem Wege (Kaloriendichte), bevor Supplementnahrungen eingesetzt werden. Besondere Beachtung müssen die Patienten finden, die einen Kleinwuchs unterhalb der 3. Perzentile aufweisen.

Tabelle 2 Leitlinien Ernährungsintervention (Stern M, Pöttker N. Ernährung bei Muko-viszidose in: Reinehr T *et al* (Hrsg), Pädiatrische Ernährungsmedizin, Schattauer, Stuttgart 2011, in Druck)

	< 2 Jahre	2 - 18 Jahre	> 18 Jahre
Normaler Ernährungszustand Präventive Ernährungsberatung	<ul style="list-style-type: none"> • BMIp* \geq 50 	<ul style="list-style-type: none"> • BMIp \geq 50 	<ul style="list-style-type: none"> • BMI** 18.5 - 25 • kein Gewichtsverlust
Spezielle Ernährungsberatung Supplemente	<ul style="list-style-type: none"> • Gedeihstörung 	<ul style="list-style-type: none"> • BMIp 15 - 50 • Gewichtsverlust 4 - 6 Monate • Stillstand 6 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> • BMI < 18.5 • Gewichtsverlust 5 % über 2 Monate
Invasiver Ernährungssupport	<ul style="list-style-type: none"> • trotz Supplement: Gedeihstörung 	<ul style="list-style-type: none"> • trotz Supplement: BMIp < 15 • Gewichtsverlust 2 Perzentilen 	<ul style="list-style-type: none"> • trotz Supplement: BMI < 18.5 • Gewichtsverlust 5 % über 2 Monate

* BMIp - Body Mass Index Perzentile

** BMI - Body Mass Index

Nach neueren Festlegungen (Borowitz *et al.*, 2002; Sinaasappel *et al.*, 2002; Stallings *et al.*, 2008) werden dynamische aktuelle Daten wie Gewichtsstillstand und Gewichtsverlust zusätzlich für die Festlegung der notwendigen Ernährungsschritte berücksichtigt. Die Maßnahmen reichen von der präventiven Beratung über verstärkte Ernährungsberatung, Einsatz von oralen Supplementen bis hin zum invasiven Ernährungssupport, zum Beispiel mittels PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie).

Fettlösliche Vitamine

Fettlösliche Vitamine müssen bei CF bei pankreasinsuffizienten und ggf. auch bei pankreassuffizienten Patienten substituiert werden. Um eine ausreichende orale Bioverfügbarkeit zu gewährleisten, sollten die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K bei Pankreasinsuffizienz zeitgleich mit der Pankreasenzymgabe substituiert werden. Ebenso wie bei pankreasinsuffizienten sollten auch bei pankreassuffizienten Patienten zwei Monate nach Beginn der Substitution und dann jährlich die Vitaminspiegel überprüft und gegebenenfalls angepasst werden. Dosis- und Monitorempfehlungen finden sich in Tab. 3.

Fettlösliche Vitamine müssen im Zusammenhang mit den Mikronährstoffen gesehen werden. Eine isolierte Sichtweise auf die Vitamine wird den komplexen Vorgängen und Vernetzungen nicht gerecht. Auch Überdosierungen, insbesondere bei Vitamin A, sind zu beachten. So besteht ein zusätzliches Risiko für einen Vitamin K Mangel bei CF-Patienten mit Langzeit-

Antibiotika-Medikation durch die dadurch veränderte intestinale Flora. Auch Patienten mit Leberdysfunktion neigen zu Vitamin K-Mangel. Dies führt zu einer verminderten Carboxylierung von Prothrombin und anderen Gerinnungsfaktoren. Eine Substitution ist jedoch auch aufgrund des Einflusses von Vitamin K auf die Knochendichte bei allen CF Patienten empfohlen und übliche klinische Praxis, auch wenn derzeit noch wenig Konsens über die zu verwendende Dosis besteht (Jagannath *et al*, Cochrane Database 2011).

Eine Substitution von Vitamin B₁₂ sollte nach Ileumresektion und bei pathologischem Serumspiegel erfolgen. Weitere wasserlösliche Vitamine müssen nur bei verminderter Zufuhr durch die Nahrung substituiert werden.

Tabelle 3 Empfehlungen Vitaminsupplemente

	Monitoring (Vitamin A+E Nüchtern)	Substitutionsdosis/d
<u>Fettlösliche Vitamine</u>		
A	Serum Retinol	A 0-12 Monate 1500 (IE) 1-3 Jahre 5000 4-8 Jahre 5000-10000 >8 Jahre 10000
D	Serum 25 (OH)D im Winter	D 0-12 Monate 400 (IE) >1 Jahr 400-1000
E	Serum α Tocopherol	E 0-12 Monate 40-50 (IE) 1-3 Jahre 80-150 4-8 Jahre 100-200 >8 Jahre 200-400
K	Serum Prothrombin Zeit (evtl. PIVKA II*** ab 2 Jahre)	K 0-12 Monate 0,3-0,5 (mg) 1-8 Jahre 0,3-0,5 Erwachsene 5-10/Woche
<u>Wasserlösliche Vitamine</u>		
B ₁₂		100 µg i.m./Monat
Andere		

*** PIVKA II Protein induced by Vitamin absence

Mineralien, Spurenelemente, weitere

Wie für die Vitaminsupplementierung erreichen die Empfehlungen für Mineralien und Spurenelemente lediglich einen niedrigen Evidenzgrad. So müssen Natrium und Chlorid bei Säuglingen in besonderer Situation zugesetzt werden (hohe Außentemperatur, Fieber,

Tachypnoe, Schwitzen, Erbrechen, Durchfall). In allen Altersstufen muß Kochsalz bei Anstrengung im heißen Klima (Auslandsaufenthalte) ersetzt werden. Für Säuglinge ist die empfohlene Richtdosis 1-2 mmol/kg/d, sie muß bei manchen Patienten bis zu 2-3 mmol/kg/d bis zu einem Alter von 9 Monaten gesteigert werden, dann nimmt der Bedarf durch die zunehmend salzhaltige Kost etwas ab. Eine Überprüfung der Harnelektrolyte (Natrium >10 mmol/l) und die Berechnung der Harn-Natrium: Kreatinin Ratio sind dabei hilfreiche Parameter. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass bei einigen CF-Patienten die Natriumausscheidung beeinträchtigt sein kann.

Kalzium muss bei verminderter Zufuhr durch die Nahrung zugeführt werden. Die Aufnahme ist ebenso wie beim Phosphat Vitamin D-abhängig. Magnesium muss bei schwerer Malabsorption und bei langzeitparenteraler Behandlung mit Aminoglykosiden ersetzt werden. Bei einigen CF-Patienten unter 2 Jahren besteht ein Zinkmangel, der Ursache für eine anhaltende Steatorrhoe und für mäßiges Gedeihen sein kann. Eine Substitution mit 1 mg Zink/kg/d aufgeteilt auf mehrere Dosen für 6 Monate ist in solchen Fällen empfohlen.

Für die Zufuhr essentieller Fettsäuren und langkettiger, vielfach ungesättigter Fettsäuren gibt es derzeit keine generelle Empfehlung. Die Zusammensetzung der Fettsäuren ist bei CF-Patienten verändert. Die Serumkonzentrationen von Fettsäuren scheinen in Zusammenhang mit der Pankreasfunktion zu stehen, während die Konzentration der Docosahexaensäure unabhängig von der Pankreasfunktion erniedrigt zu sein scheint (bei männlichen Patienten stärker ausgeprägt). Ein Zusammenhang mit dem Grad der pulmonalen Infektion/Inflammation und dem zugrundeliegenden CFTR Defekt ist wahrscheinlich. Eine regelmäßige Substitution mit ω 3 Fettsäuren kann in Einzelfällen zu Verbesserungen führen, andererseits zeigt eine ausreichend hohe Energiezufuhr mit adäquater Gewichtsentwicklung einen annähernd normal hohen Plasmaspiegel von essentiellen Fettsäuren (McKarney et al, 2007).

Praktisches Vorgehen – Malnutrition im Säuglings- und Kindesalter sowie bei Jugendlichen

In den ersten 4 bis 6 Lebensmonaten ist die Muttermilchernährung zu empfehlen, die gegebenenfalls mit Energie angereichert werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass die Ernährung mit Muttermilch sich positiv in Hinblick auf Lungeninfektionen, Infektionen mit *P. aeruginosa* und *S. aureus* und intravenöse antibiotische Therapien beim Säugling auswirkte. Das Längenwachstum von muttermilchernährten Säuglingen unterschied sich nicht von dem der mit Säuglingsmilchnahrung ernährten Babys. Allerdings zeigte sich eine schlechtere Gewichtsentwicklung, die durch eine frühzeitige Einführung von Beikost (nach dem 4. Lebensmonat) vermieden werden kann (NACFC 2010 Wu).

Bei Stillhindernissen oder unzureichendem Gedeihen kann eine handelsübliche Säuglingsmilchnahrung additiv oder ausschließlich verwendet werden. Bedarfsweise kann diese

zusätzlich mit Maltodextrin, einem Maltodextrin-Fettgemisch oder einer Wasser-Fett-Emulsion energetisch angereichert werden.

Alternativ steht eine Säuglingsmilchnahrung zur Verfügung, die auf die speziellen Bedürfnisse von mukoviszidosekranken Säuglingen abgestimmt ist (mehr Energie, MCT-Fette, fettlösliche Vitamine und Natrium). Bei Spezialproblemen wie Kurzdarm oder Kuhmilchallergie sind therapeutische Proteinhydrolysatnahrungen einzusetzen. Die Gabe von Säuglingsnahrung mit Zusatz von mittelkettigen Triglyzeriden empfiehlt sich bei Cholestase, bei unkontrollierter Steatorrhoe und beim Kurzdarm-Syndrom. Kochsalzverluste sind auszugleichen. Nach dem 4. – 6. Lebensmonat erfolgt die Einführung von fettreicher Beikost, die in Abhängigkeit vom Gedeihverhalten angereichert werden kann.

Nach dem 1. Lebensjahr wird auf eine altersentsprechende und bei Bedarf fettreiche abwechslungsreiche Kleinkindernahrung umgestellt. Bei Gedeihstörung können Energiesupplemente eingesetzt werden. Darüber hinaus stehen geeignete industrielle Trinknahrungen (mind. 1 – 1,5 kcal / ml) zur Verfügung.

Bei anhaltenden Gedeihstörungen kann eine zusätzliche Ernährung mit hochkalorischen Sondennahrungen kurzfristig nasogastral erfolgen. Die ergänzende Ernährung über perkutane Sonden (PEG) sollte gewählt werden, wenn diese Ernährungsform voraussichtlich länger erforderlich ist. Die totalparenterale Ernährung sollte nur kurzzeitig bei spezifischen Indikationen (z. B. postoperativ) eingesetzt werden.

Zur Überprüfung der Ausgewogenheit der Ernährung dient der CF-Ernährungswürfel. Die Energiezufuhr entspricht 130% der D-A-CH-Referenzwerte. Dieses Portionsmodell ist zur Selbstkontrolle durch den Patienten bis ins Erwachsenenalter geeignet.

CF-Ernährungsbroschüren und Informationsmaterialien für Eltern und Betroffene wurden vom AK Ernährung Mukoviszidose e. V. erarbeitet (siehe unten). Die Ernährungs- und Enzymschulung "Eine Reise durch den Verdauungstrakt" soll ab dem Schulkinderalter erfolgen. Hierdurch wird Wissen vermittelt und die Selbstständigkeit der Betroffenen gefördert. Das Verständnis für die Zusammenhänge hinsichtlich Verdauung, Stoffwechsel und gesunder Ernährung ist Voraussetzung für einen eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung.

Während der Adoleszenz erhöht sich der Energiebedarf durch Wachstumsschübe erheblich. Ein gestörtes Körperbild, v. a. bei weiblichen Jugendlichen, kann sich auf das Essverhalten negativ auswirken. Darüber hinaus muss die veränderte Situation bzgl. des Schulalltags oder der beruflichen Ausbildung im Rahmen der Diätberatung berücksichtigt werden.

Praktisches Vorgehen - Malnutrition im Erwachsenenalter (Althaus & Smaczny, 2010)

Mit zunehmendem Alter nimmt die Komplikationsrate und das Auftreten von Sonderproblemen

bei CF zu. Ebenfalls steigt das Risiko einer Mangelernährung, welches u. a. durch ein Voranschreiten der Lungenerkrankung und eine Zunahme der Pankreasinsuffizienz verursacht werden kann. Um dem Problem einer Mangelernährung entgegen zu steuern, muss zunächst im therapeutischen Handeln des CF-Arztes die Ernährung einen entsprechenden Stellenwert einnehmen. Eine Überwachung der Gewichtsentwicklung, die Prävention der Malnutrition und eine rechtzeitige Intervention beim Untergewicht sind nicht zu unterlassen. Dringend empfohlen wird eine Mitbetreuung durch eine Ernährungsfachkraft.

Auch nach Abschluss des Wachstums sind weiterhin regelmäßige Gewichtskontrollen (alle drei Monate, Messung in Unterwäsche) im Rahmen der Visiten in der CF-Ambulanz zu dokumentieren.

Neben der regelmäßigen Gewichtskontrolle ist im Rahmen der Prävention bei pankreasinsuffizienten CF-Patienten eine regelmäßige (1x/Jahr) Ernährungsberatung mit gegebenenfalls der Erstellung eines quantitativen Ernährungsprotokolls über vier bis sieben Tage mit detaillierten Angaben zur Pankreasenzymsubstitution und gleichzeitiger Messung der 72 h Stuhlfettausscheidung anzustreben. Mit diesen Maßnahmen können die Kalorienzufuhr und die Pankreasenzymsubstitution überwacht und gegebenenfalls frühzeitig korrigiert werden.

Bei pankreassuffizienten CF-Patienten sind jährliche Kontrollen der Elastase im Stuhl zum Ausschluss oder für die Früherkennung einer später beginnenden exokrinen Pankreasinsuffizienz erforderlich. Für Erwachsene reicht das Spektrum der Ernährungstherapie vom Einsatz hochkalorischer fettreicher Kost (Fettanteil in der Nahrung ca. 40 % und hoher Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren) über die zusätzliche Zufuhr kaloriendichter oraler Supplemente bis hin zum Einsatz hochkalorischer Sondennahrungen nasogastrisch und via PEG.

In der Differentialdiagnostik bei Gewichtsverlust besonders bei CF-Frauen sollten auch psychische Aspekte bis hin zu einer Anorexie berücksichtigt werden.

Bleiben hochkalorische Ernährung und Supplementnahrungen erfolglos, so ist die hyperkalorische Ernährung auf nasogastrischem Wege oder via PEG durchzuführen. Die Indikationsstellung für eine intensivierete Ernährungstherapie via PEG muss die respiratorische Lage des Patienten berücksichtigen. Bei respiratorischer Globalinsuffizienz kann eine hyperkalorische kohlenhydratreiche Kost zur verstärkten CO₂-Retention führen, daher ist die Empfehlung in solchen Fällen kritisch zu überdenken. Die totalparenterale Ernährung bleibt auch bei erwachsenen CF-Patienten besonderen Indikationen (z.B. perioperativ) vorbehalten. Begleitmaßnahmen wie umfassender Ernährungssupport und Muskeltrainingsprogramm, Behandlung psychosozialer Probleme und frühzeitige Behandlung bronchopulmonaler Infekte sind im Erwachsenenalter besonders wichtig.

Schwangerschaft (McArdle, 2011)

Schwangere CF- Patientinnen benötigen eine besondere Fürsorge in Hinblick auf die Gewichtsentwicklung, somit auch im Bereich der Ernährung. Der Bedarf an Kalorien steigt bei gesunden Frauen ab dem viertem Schwangerschaftsmonat um etwa 10% an. Dies ist bei Empfehlungen auch bei Schwangeren mit CF entsprechend zu berücksichtigen. Insbesondere ist darauf zu achten, ob es Gewichtsprobleme bereits vor der Schwangerschaft gab und ob sich während der Schwangerschaft überhaupt eine Gewichtszunahme abzeichnet. Während der Schwangerschaft ist eine Gewichtszunahme von 8 bis 12 kg anzustreben. Eine zu schnelle Gewichtszunahme (mehr als 600 g pro Woche) kann wiederum Folge von Ödembildung sein oder auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus hinweisen. Ein oraler Glukosetoleranztest ist speziell bei Schwangeren mit CF durchzuführen.

Wie bei gesunden Frauen steigt in den ersten Schwangerschaftsmonaten der Bedarf an Eisen und Folsäure an. Die in der Nahrung enthaltene Folsäure reicht in der Schwangerschaft nicht aus. Somit werden in der Regel für die Zeit der Schwangerschaft Folsäure zusammen mit Jod, Vitamin C und Vitamin B12 substituiert.

Infolge des veränderten Hormonhaushalts und der daraus resultierenden Einschränkung der Darmfunktion kann bei der Schwangeren eine Obstipation auftreten. Dieser kann durch eine ausreichende Trinkmenge, mindestens zwei bis drei Liter am Tag, eine ballaststoffreiche Kost und Bewegung vorgebeugt werden

Stillzeit

Stillen ist bei CF-Müttern grundsätzlich möglich, da sich die Muttermilch von der Muttermilch gesunder Frauen nicht unterscheidet. Über das Stillen sollte jedoch sehr kritisch nachgedacht und entschieden werden. Während der Stillzeit muss der erhöhte Kalorienbedarf (zusätzlich ca. 300 kcal/Tag) gedeckt werden. Bei einer schlechten Gewichtsentwicklung nach der Entbindung ist das Stillen problematisch.

Osteoporose (Hecker & Aris, 2004)

Annähernd zwei Drittel der erwachsenen CF-Patienten haben eine reduzierte Knochendichte und bis zu 25 % eine Osteoporose. Sowohl zur Vorbeugung als auch zur Behandlung einer Osteoporose ist eine ausreichende Zufuhr an Calcium und Vitamin D dringend notwendig. Die Basistherapie bei Patienten mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz beinhaltet ohnehin fettlösliche Vitamine, darunter Vitamin D. Besonders wichtig erscheint diese Therapie bei Nachweis einer Osteoporose. Eine regelmäßige körperliche Betätigung, viel Bewegung insbesondere im Freien sind zusätzlich unerlässlich.

Antibiotische i.v.-Therapie

Viele CF-Patienten reagieren mit Durchfällen auf intravenös verabreichte Antibiotika. Patienten mit dieser Antibiotikanebenwirkung sollten wegen Flüssigkeits- und Salzverlustes vor allem auf eine ausreichende Trinkmenge und eine vermehrte Salzzufuhr hingewiesen werden. Falls der Durchfall mit Ernährungsempfehlungen nicht gebessert werden kann, sollte medikamentös entgegengewirkt werden. Nach Abschluss einer antibiotischen intravenösen Therapie können probiotische Lebensmittel das mikrobielle Gleichgewicht im Darm positiv beeinflussen.

Therapie: Pankreasenzymsubstitution

Mit der Pankreasenzym-Substitutionstherapie sollte unverzüglich nach adäquater Diagnosestellung einer Pankreasinsuffizienz begonnen werden. Ziel der Pankreasenzymsubstitution ist bei Steatorrhoe die Erreichung eines Fettabsorptionskoeffizienten von 85 - 95 %. Die Pankreasenzymgabe muß auf die Nahrungsfettzufuhr abgestimmt werden. Die Pankreasenzyme werden fraktioniert, über die Nahrungsaufnahme verteilt, gegeben (Borowitz *et al*, 1995, Sinaasappel *et al.*, 2002; Schönfelder, 2011). Enzyme werden kurz nach Beginn einer Mahlzeit oder die Hälfte kurz nach dem Beginn und die zweite Hälfte zur Mitte einer Mahlzeit gegeben (oder eingenommen). Es werden magensaftresistente Mikropellets und Mikrotabletten eingesetzt (Tab. 4). Durch den säureresistenten Überzug soll eine maximale Enzymverfügbarkeit im Duodenum gewährleistet sein. Die genannten Produkte sind Präparate aus Schweinepankreas. Generische Pankreasenzympräparate werden nicht empfohlen.

Tabelle 4 Pankreasenzympräparate (Enzymgehalt pro Kapsel/Dosierlöffel)

Name	Lipase	Protease	Amylase
Cotazym® 10000 20/30/40000	10000 IE*	375 IE	6250 IE
Kreon® 10000 25/40000 für Kinder	10000 IE 5000 IE	600 IE 200 IE	8000 IE 3600 IE
Panzytrat® ** 10000 25/40000 ok	10000 IE 20000 IE	500 IE 1000 IE	9000 IE 18000 IE

* IE - Pharmacopoea Europaea Einheiten

** Eudragitüberzug

*** FIP-E - Fédération Internationale Pharmaceutique - Einheiten

Die erforderliche Dosis kann zwischen 500 und 4000 IE Lipase pro Gramm Nahrungsfett variieren. Bei jeder Mahlzeit und Zwischenmahlzeit müssen Enzyme gegeben werden, die Enzyme dürfen nicht unter das Essen gemischt werden. Kapseln verschiedener Stärke können gemischt werden. Die Dosis muß individuell angepasst und graduell verändert werden. Die derzeit empfohlene Dosis ist 500 bis 2500 IE Lipase/kgKG/Mahlzeit.

Bei Säuglingen werden 2500 IE Lipase bis 3000 pro 120 ml Säuglingsnahrung eingesetzt. Die weitere Dosisanpassung erfolgt unter Kontrolle von Stuhlfettausscheidung und Gewichtsentwicklung. 10000 IE Lipase pro kg und Tag mit einer oberen Dosisgrenze von 250.000 IE Lipase/Tag sollten möglichst nicht kontinuierlich überschritten werden. Für die Ermittlung der Nahrungsfettzufuhr sind spezielle Tabellen hilfreich (Schönfelder, 2011). Wenn mehr als 10000 IE Lipase pro kg und Tag benötigt werden und die Steatorrhoe noch nicht vollständig kontrolliert ist, muß eine ausführliche gastroenterologische Zusatzdiagnostik erfolgen (s. o.). Seltene Nebenwirkungen der Pankreasenzymgabe sind Hyperurikämie und Hyperurikosurie sowie allergische Reaktionen und perianale Irritation. Bei sehr hoher Dosierung über mehrere Monate wurde erstmals 1994 die nun jedoch kaum mehr vorkommende fibrosierende Colonopathie als Nebenwirkung beschrieben (Borowitz *et al*, 1995, Sinaasappel *et al.*, 2002); toxische oder immunologische Reaktionen auf Bestandteile der Enzymkapseln wurden als Ursache diskutiert.

Bei weiterhin mangelhaftem Effekt der Pankreasenzymsubstitution kann der Grund in der reduzierten Bikarbonatsekretion liegen, weshalb der Einsatz von H₂-Rezeptor-Blockern oder Protonenpumpeninhibitoren hilfreich sein kann.

Literatur

- Ballmann M, Smaczny C. CF-Manual. Ed. Solvay Arzneimittel GmbH. Hannover, 2. Auflage 2008.
- Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA., Spear SL, Michel SH, Parad RB, White TB, Farrell PM, Marshall BC, Accurso FJ. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155: S73-93.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 246-259.
- Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR, the Consensus Committee. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. *J Pediatr* 1995; 127: 681-684.
- Hecker TM, Aris RM. Management of osteoporosis in adults with cystic fibrosis. *Drugs* 2004; 64: 133-47.
- Hodson ME, Geddes DM (Hrsg.). Cystic Fibrosis. 3. Auflage, Arnold, London, 2007.
- Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, Robberecht E, Colombo C, Sinaasappel M, Wilschanski M, on behalf of the ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group. Defining DIOS and Constipation in Cystic Fibrosis With a Multicentre Study on the Incidence, Characteristics, and Treatment of DIOS. *JPGN* 49: 54–58, 2009.
- Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD008482. DOI: 10.1002/14651858.CD008482.pub2.
- Jelalian E, Stark LJ, Reynolds L, Seifer R. Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: A meta analysis. *J Pediatr* 1998; 132: 486-492.
- Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2007; 10: 348–354.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 7–26.
- Kromeyer-Hauschild K. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderh* 2001; 149: 807-818.
- Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2008; 14 (6): 574–581.
- McArdle JR. Pregnancy in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2011, Mar; 32: 111-20.
- McKarney C, Everard M, N'Diaye T. Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Oct; 17 (4): CD002201.
- Reinhardt D, Götz M, Krämer R, Schöni MH (Hrsg.). Cystische Fibrose. Springer, Heidelberg 2001.
- Reinken L, van Oost G. Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kiinder von 0-18 Jahren. *Klin Pädiatr* 1992; 204:129-133.
- Sens B, Stern M (Hrsg.). Qualitätssicherung Mukoviszidose - Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2009. Hippocampus Verlag, Bad Honnef, 2010.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijermann HGM, Robberecht E, Döring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cystic Fibrosis* 2002; 1: 51-75.

- Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: Results of a systematic review. *Journal of the American Dietetic Association* 2008, 108 (5): 832-839.
- Stern M, Pöttker N. Ernährung bei Mukoviszidose in: Reinehr T *et al* (Hrsg), Pädiatrische Ernährungsmedizin, Schattauer, Stuttgart 2011, in Druck
- The Cochrane Library 2003. www.cochrane.org/index0.htm.
- Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, Adler SN, Goldin E, Zimmermann J, Malka N, Cohen L, Armoni S, Yatzkan-Israelit Y, Bergwerk A, Aviram M, Bentur L, Mussaffi H, Bjarnasson I, Wilschanski M. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010, Sep; 51 (3): 304-208.
- Wiedemann B, Paul KD, Stern M, Wagner TO, Hirche TO. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2007: 1-10.
- Wu G. Breastfeeding is associated with fewer *Pseudomonas aeruginosa* infections in infants diagnosed through the routine newborn screening program in Wisconsin. NACFC 2010, Abstract 411.

Broschüren für die Ernährungsberatung

- Althaus E, Smaczny C. Besonderheiten der Ernährung bei Mukoviszidose. Ratgeber für Erwachsene. Axcant Pharma 2010.
- Funk-Wentzel P. Bei Mukoviszidose gut ernährt von Anfang an. Axcant Pharma 2009.
- Funk-Wentzel P. Bei Mukoviszidose gut essen und sich richtig ernähren. Zum Lesen und Nachschlagen für Jugendliche und junge Erwachsene mit Mukoviszidose. Axcant Pharma 2009.
- Palm B. Eine Reise durch den Verdauungstrakt. Essen und Trinken macht Spaß. Abbott, Hannover, 2010.
- Schlüter K. Richtig essen bei Mukoviszidose. Mukoviszidose e.V., Bonn, 2010.
- Schönfelder A: Fett for Life. Ed. Solvay Arzneimittel. Hannover 2011.

Autoren:

M. Stern (Tübingen), H. Ellemunter (Innsbruck), B. Palm (Homburg/Saar), H.-G. Posselt (Frankfurt/Main), C. Smaczny (Frankfurt/Main)

Verfahren zur Konsensbildung:

Urversion verabschiedet vom Vorstand der GPGE am 19.10.2005, jetzt Update 2011 zur Vorlage, angemeldet bei der AWMF, von den Autoren im Konsensusverfahren erarbeitet und auf der Vorstandssitzung im Oktober 2011 verabschiedet.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. M. Stern
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen
Tel. 07071-2983781; Telefax 07071-295477
e-mail: martin.stern@med.uni-tuebingen.de

Erstellungsdatum: 10/2005

Überarbeitung von: 05/2011

Nächste Überprüfung geplant: 05/2016

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**