

Möglichkeiten und Ergebnisse einer oralen Vitamin D-Supplementation für Patienten mit Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse

- ein neues Konzept setzt sich durch -

S. Klapdor, M. Bahlo, R. Klapdor: Innere Medizin mit Schwerpunkt Pankreas, ZeTDT GmbH, Compound&Care, Hamburg

EINFÜHRUNG

Zu unserer Überraschung zeigten die Ergebnisse einer eigenen Pilotstudie in den Jahren 2009/10 an einer kleinen Zahl von Patienten (Pat.) mit Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, dass regelmäßige **ADEK i.m. - Gaben** die erniedrigten 25(OH)D Serumspiegel (bei >90% unserer Pat.) **nicht** in den Normbereich anheben (Abb. 1). Im Gegensatz zu der bis dahin vorherrschenden Meinung gelang dies aber durch eine an den 25(OH)D- Serum-Konzentrationen orientierte **orale Vit. D Gabe** zuverlässig, wenn die Pat. gleichzeitig mit Pankreasenzympräparaten gut eingestellt waren und sich einer kompetenten Ernährungsberatung unterzogen hatten (Wiesbaden, Informationsstreifen des AdP e.V., 2010). Nachfolgende systematische Untersuchungen bestätigten diese Möglichkeiten, sowohl bei Pat. mit chron. Pankreatitis, als auch bei Pat. mit Pankreaskarzinomen, unter und ohne Chemotherapie, als auch nach Pankreasresektionen bis hin zur totalen Duodenopancreatektomie (Abb. 2) (Vitamin Update 2012, Ernährungsumschau 2012, Anticancer Res. 2012). Darauf folgte 2012 auch der AdP e.V. unserer Empfehlung, ADEK i.m. durch eine an den Serumspiegeln orientierte orale Vit. D-Gabe zu ersetzen. Unsere Ende 2012 publizierten Langzeitverläufe über 18 – über 30 Monate bestätigten dieses Konzept (Tumor Biology 2012, Suppl. 1) und eine sehr gute Verträglichkeit der oralen Vit. D – Gabe. Allerdings waren bei einigen Pat. Tagesdosen von bis zu 20 000 IE Vit.D erforderlich. (Abb. 3). Im Folgenden berichten wir jetzt über unsere Untersuchungen zum Einfluss derartiger Vit.D –Langzeitdosierungen auf verschiedene Parameter des Elektrolyt- und Knochenstoffwechsels dieser Pat.

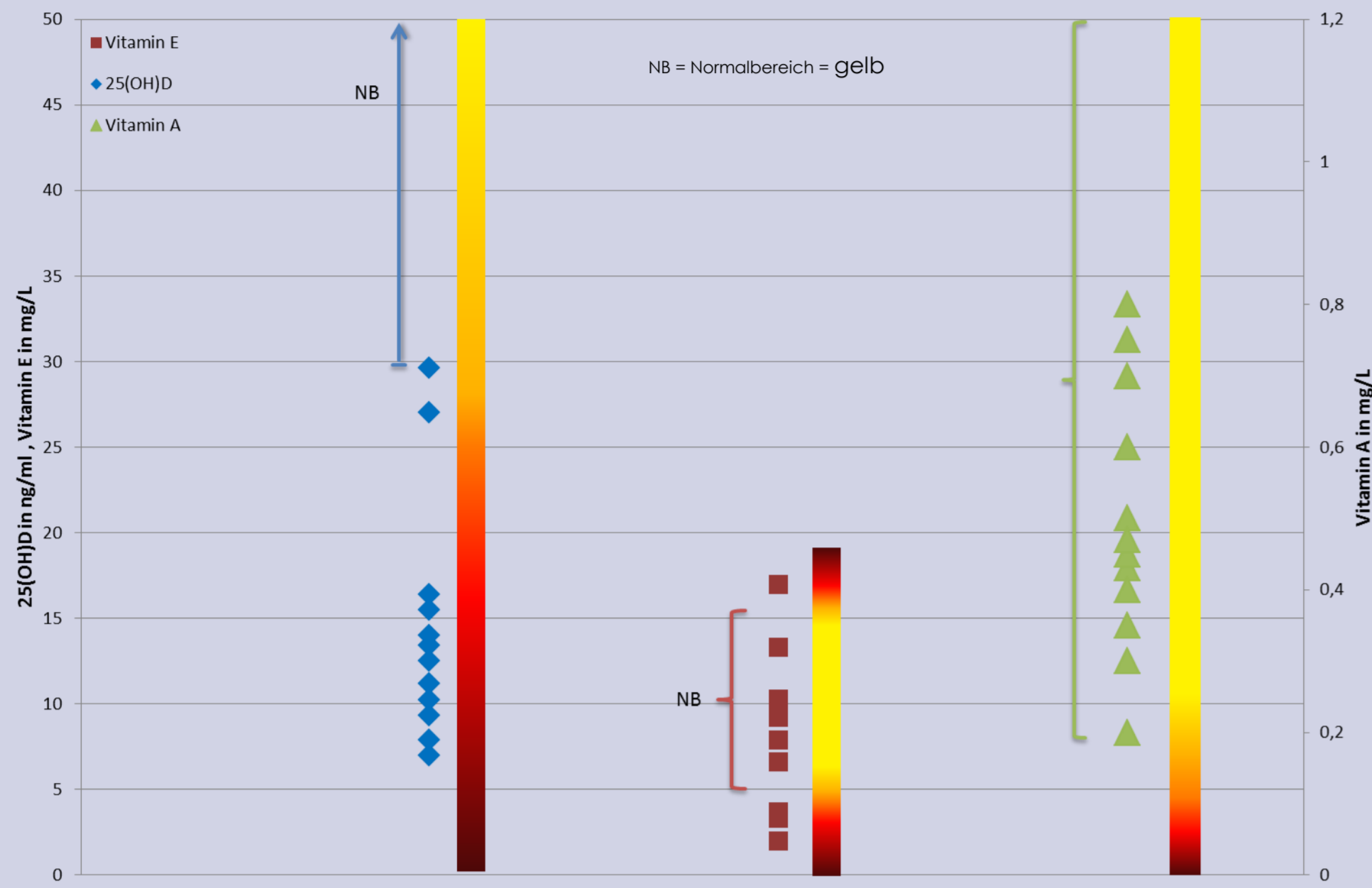


Abb. 1: 25(OH)Vit.D, Vit A und Vit E im Serum bei 12 Pat. mit Pankreaserkrankungen unter im Mittel 4-wöchiger Behandlung mit ADEK i.m. (10.000 IE Vit.D)

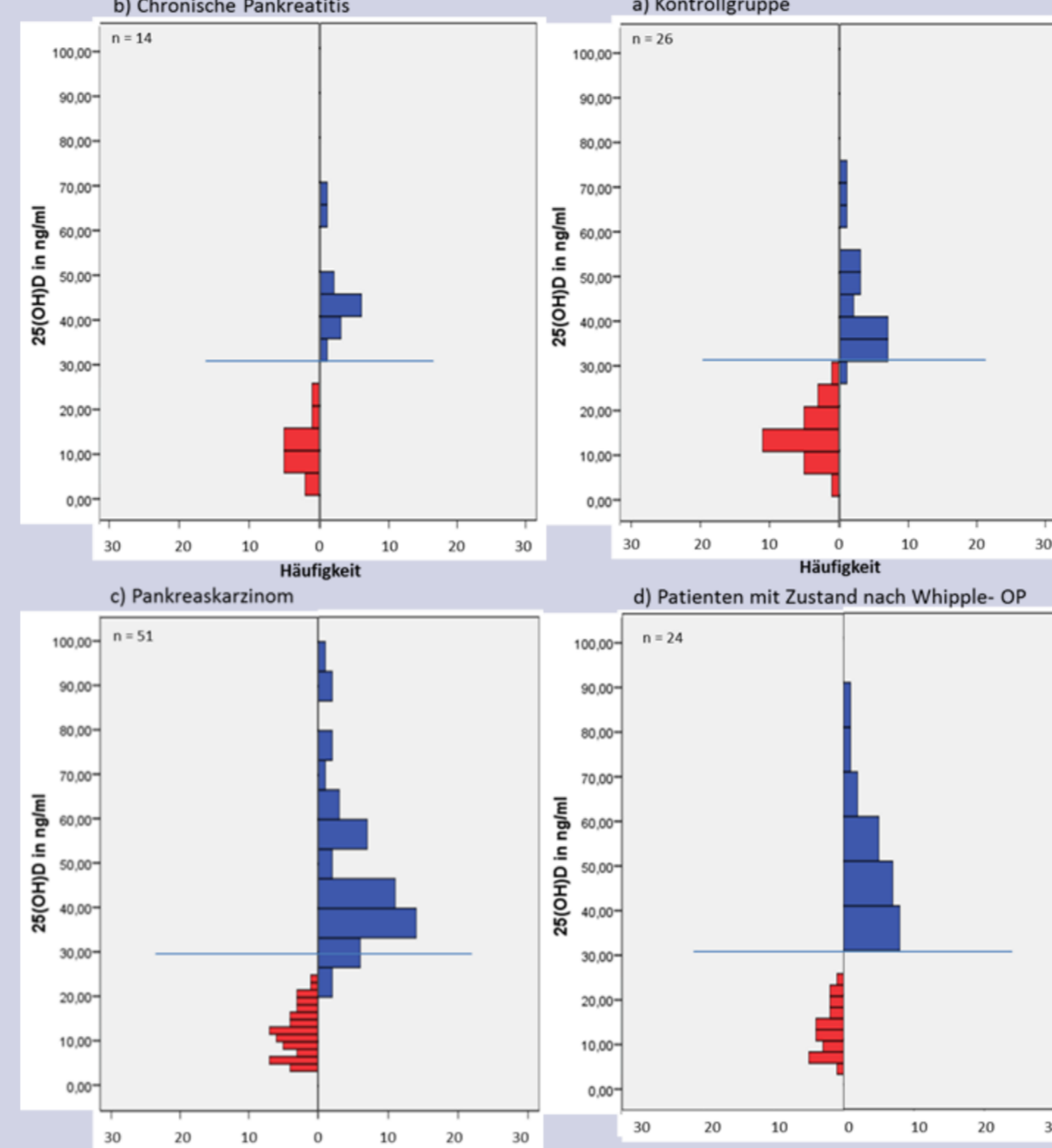


Abb. 2: Normalisierung der erniedrigten 25(OH)Vit.D-Serumwerte durch orale Vit.D Gabe bei Pat. mit Erkrankungen des Pankreas

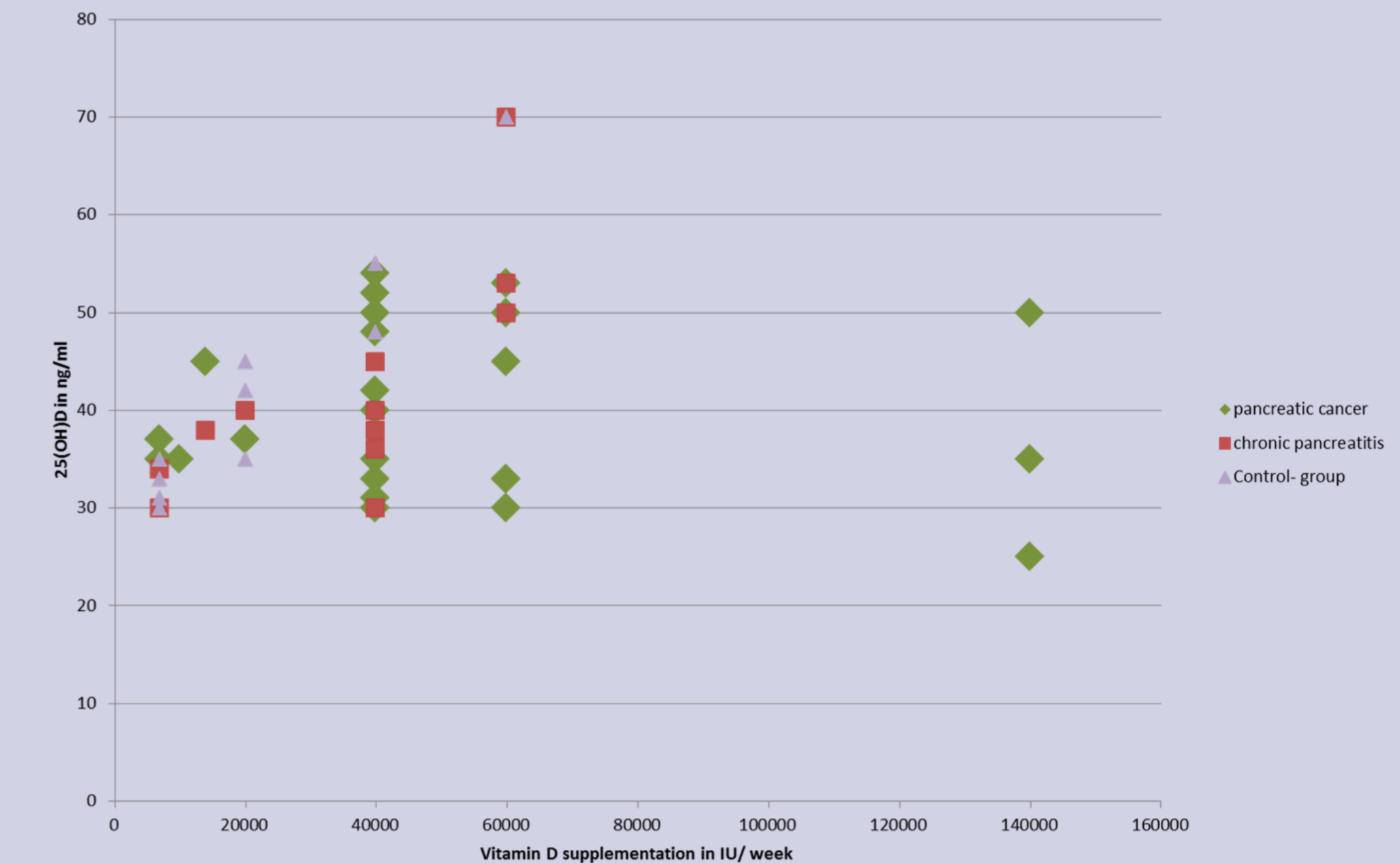


Abb. 3: Orale Supplementation mit Vit.D bei Pat. mit Pankreaserkrankungen: Bei einzelnen Pat. waren bisher Dosen bis 20 000 IE tgl erforderlich.

METHODIK

Die Untersuchungen wurden an 3 Personen ohne nachgewiesene Erkrankung der Bauchspeicheldrüse (Ko) und 24 Pat. mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz (EP) durchgeführt (n=14 Männer, n= 13 Frauen, Alter 44-76 J (MW 69 J); n=4 tumorfrei seit Jahren nach totaler DP; n= 8 nach Teilresektion (Whipple/PEPP), seit Jahren tumorfrei; n=6 chronische Pankreatitis (1/6 nach Teilresektion); n=5 metast. Pankreas-Karzinome (5/5 nach früherer Teilresektion). Laborparameter: 25(OH) Vit.D im Serum sowie Calcium (Ca), anorg. Phosphat (PO4), alk. Phosphatase (AP) und Kreatinin (Crea) im Serum, Parathormon intakt (PTH) im EDTA-Plasma sowie DPD Crosslinks (DPD) im Urin und die Calcium-Ausscheidung im 24H Urin (Ca24h) Tab. 1). Die Untersuchungen wurden im Routine-Labor durchgeführt (Ca,PO4,Crea auf ADVIA 2400, Siemens; PTH und 25(OH)Vit.D auf Liaison, Diasorin; DPD mittels HPLC ; Ca24h über Flammenphotometer). Die tgl. Vit.D-Gabe variierte zwischen 1000 IE und bis zu 20 000 IE tgl., morgens während des Frühstückes eingenommen (Tab. 2). Zielgröße war eine 25(OH)Vit.D-Serumkonzentration zwischen 30-60ng/ml. Bisherige Dauer der Vit.D-Supplementation 15->30 Monate.

Normwerte	Männer	Frauen	Einheit
Serum-Ca	2,15 - 2,58		mmol/L
Org.Phosphat	0,87 - 1,45		mmol/L
Ca/24hUrin	< 7,5		mmol/L
PTH intakt	10-65		ng/ml
DPD crosslinks	- 26	- 37	nmol/mmol Crea
Creatinin	0,7 - 1,3	0,5 - 1,1	mg%
25(OH)D	30 – 60		ng/ml

Tab. 1: Normwerte für die einzelnen Laborparameter

IE/ Woche	7000	20000	40000	60000	100000	120000	140000
Patienten n=	3	7	8	3	2	2	2

Tab. 2: Orale Vit.- D Dosierung/Woche bei den Pat.

ERGEBNISSE

Nach Abb. A gelang es mit der an den Serumspiegeln orientierten oralen Vit.D-Supplementation zwischen 1 000 bis 20 000 IE Vit. D tgl. bei 22/24 Pat. und in den 3 Kontrollen, das **Serum-25(OH)D** in den Normbereich stabil anzuheben. Bei 1 Pat. mit fortgeschrittenem Lokalrezidiv, Ascites, Peritonealcarcinose und Pfortaderthrombose stieg das 25(OH)D unter 20 000 IE Vit. tgl. von 7,5 nur auf Werte zwischen 20-30 ng/ml an, aber mit Abfall des PTH von 201 auf 42,1 ng/ml. Das **Serum-Ca** zeigt die Tendenz eines leichten Anstiegs unter der Langzeit-Vit.D-Suppl. mit Normalisierung des Serum-25(OH)Vit.D. Dies gilt insbesondere für initiale Werte im unteren Normalbereich. Bei 1 Pat. stieg das Serum-Ca zwischenzeitlich auf 2,71mmol/L an, um dann wieder in den oberen Grenzbereich abzufallen. Die **Ca/24h Ausscheidung** mit dem Urin blieb bei 23/24 Pat. im Normbereich. Bei 1 Pat. stieg die Ca24/h Ausscheidung bisher auf 8,7 mmol/mmolCreatinin bisher an, der weitere Verlauf bleibt abzuwarten. Das **Serum-Creatinin** zeigte im intraindividuellen Vergleich, und damit auch für die Kollektive keine Änderungen beim Vergleich der Werte vor und unter bzw. am Ende der bisherigen Behandlungszeit von mehr als 15 – >30 Monaten.

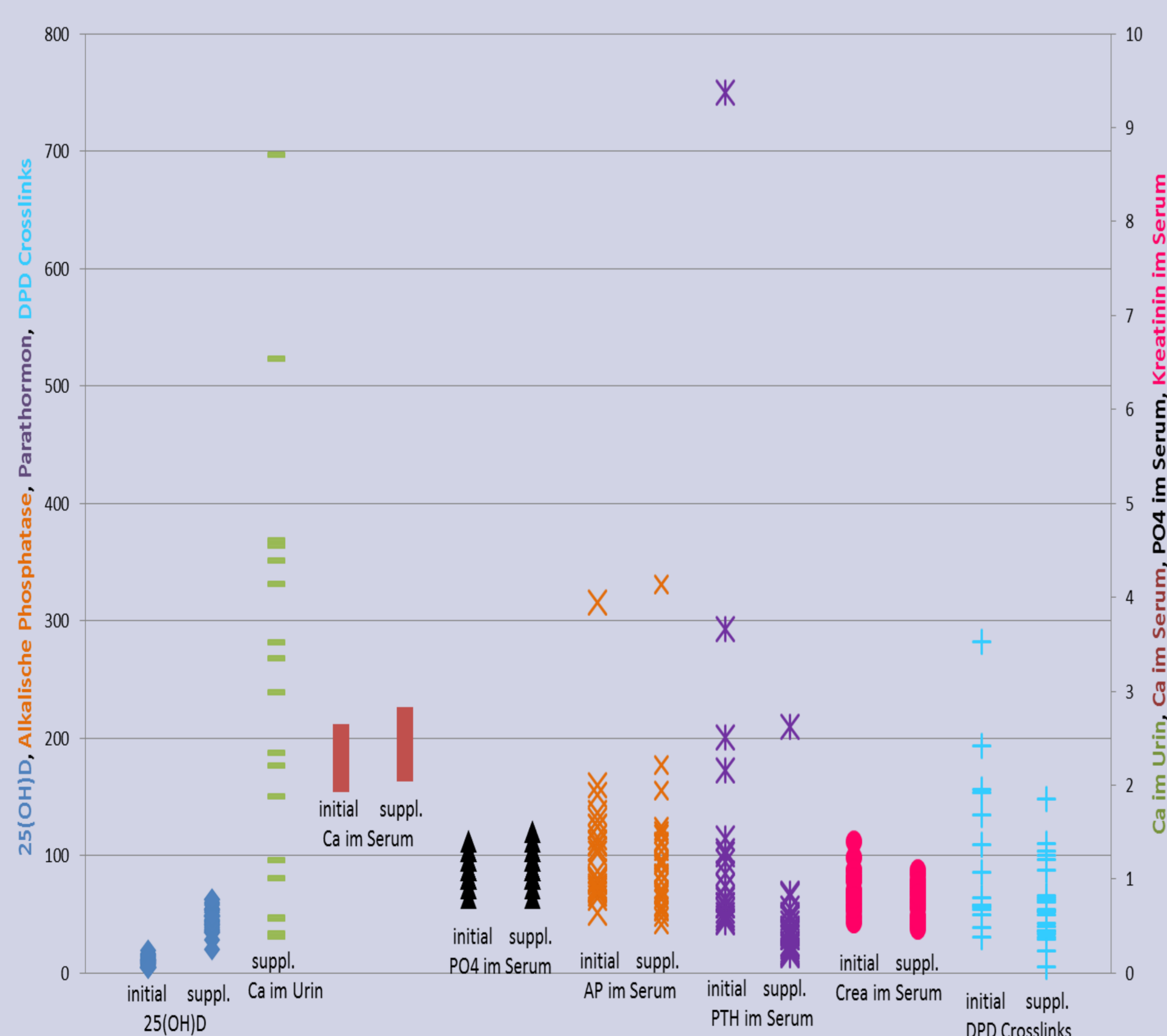


Abb. A: Konzentrationen von Ca, PO4, AP im Serum, PTH im Plasma, DPD Crosslinks und Ca24h im Urin vor und unter Normalisierung des 25(OH)D im Serum durch orales Vit.D (1 000 IE bis zu 20 000 IE)

	Serum-25(OH)D ng/ml		Ca/24h im Urin mmol/ 24h		Serum- Ca mmol/L		Serum- PO4 mmol/L		Serum- Crea mg/dl		Serum- PTH pg/ml		DPD- Crosslinks im Urin µg/g Crea		Serum- AP U/L	
	vor Suppl.	nach Suppl.	vor Suppl.	nach Suppl.	vor Suppl.	nach Suppl.	vor Suppl.	nach Suppl.	vor Suppl.	nach Suppl.	vor Suppl.	nach Suppl.	vor Suppl.	nach Suppl.	vor Suppl.	nach Suppl.
Mittelwert ± SD	8,9 ± 4,2	45 ± 10,4	3,0 ± 2,3	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	123,8 ± 156,1	42,9 ± 38,1	94,9 ± 65,7	58,6 ± 32,9	106,2 ± 51,3	99,9 ± 56,2	
Median	9,3	44,7	2,66	2,3	2,4	1,1	1,1	0,8	0,8	74	34,5	61,5	52	94,5	92	

Tab. 3: Mittelwert ± SD und Median für 25(OH)D, Ca, PO4, AP und PTH im Serum und DPD Crosslinks und Ca im Urin

Gleiches gilt für das **PO4** im Serum. Das **PTH** im Plasma und die **DPD Werte** im Urin zeigen unter der langzeitigen Vit.D-Suppl. mit Normalisierung des 25(OH)D eine Normalisierung oder zumindest Normalisierungstendenz.(Abb. B). Die **AP** im Serum zeigt kein einheitliches Verhalten. Bei Pat. ohne zwischenzeitliche Komplikationen/Verschlechterung im Bereich von Pankreas, Gallenwegen/Leber findet sich in der Regel ebenfalls eine abfallende Tendenz, teils bis in den Normbereich (vergl. auch Abb. B). Bei einigen Pat. findet sich aber auch ein Anstieg infolge von Progress/ Komplikationen seitens des Tumorleidens. Im Mittel lagen die Werte vor und unter der Vit. Gabe bisher in gleicher Größenordnung (Tab. 3).

2 Beispiele für den Verlauf von PTH im Plasma, DPD crosslinks im Urin und der AP unter Langzeit-Suppl. mit oralem Vit. D zeigt Abb. B. Beide Pat. zeigten im Beobachtungszeitraum keine relevante Entgleisung der Pankreas-/Leber-/Galleparameter.

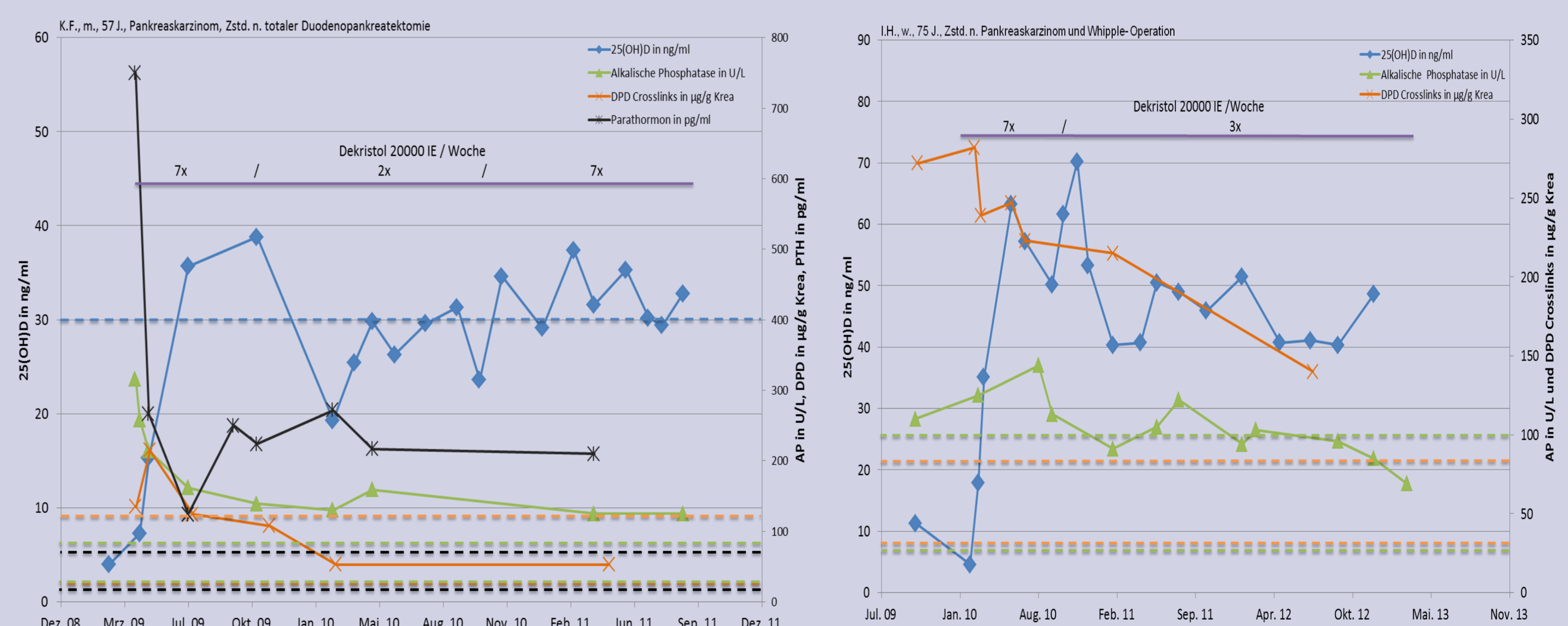


Abb. B: 2 Beispiele für den Verlauf von PTH und AP im Serum und die DPD Crosslinks im Urin unter Langzeit- Supplementation mit Vitamin D mit Normalisierung des Serum-(OH)Vit.D

FAZIT

Die Ergebnisse bestätigen unser erstmals 2010 vorgestelltes Konzept, erniedrigte Vitamin D-Serumspiegel bei Pat. mit Pankreaserkrankungen primär durch perorale Supplementation mit Vit.D-Präparaten zu behandeln. Eine an den 25(OH)Vit.D-Serumkonzentrationen orientierte Gabe bis zu 20 000 IE tgl. war gut verträglich und komplikationslos möglich. Bei nahezu allen Pat. stiegen die Vit.D-Serumkonzentrationen in den Zielbereich zwischen 30-60 ng/ml an, mit nachweisbaren positiven Auswirkungen (Normalisierung/-stendenz) insbes. für das PTH und die DPD crosslinks und bisher ohne relevante negative Auswirkungen auf Ca und PO4 im Serum bzw. das Ca im Urin.