

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik III
Funktionsbereich Nephrologie
Leiter: Prof. Dr. Helmut Geiger

MRT-gestützte Pilotstudie zur klinischen
Wertigkeit peroraler, hochkalorischer
Zusatzernährung im Endstadium chronischer
Niereninsuffizienz mit/ohne HIV-Komorbidity

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Michael Zilles
aus Oldenburg (Oldb)

Frankfurt am Main, 2014

Der Lernende nämlich ist ein entstehender Gelehrter, ...

ARISTOTELES, Metaphysik II. Buch (α)

Dekan: Prof. Dr. Josef Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. Helmut Geiger

Korreferent: Prof. Dr. Thomas J. Vogl

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Endstadium chronischer Niereninsuffizienz	2
1.1.1	Epidemiologie	2
1.1.2	Ätiologie	2
1.1.3	Pathophysiologie	3
1.1.4	Klinische Symptomatik und Stadieneinteilung	4
1.1.5	Diagnostik	4
1.1.6	Therapie	5
1.1.7	Transplantation	7
1.2	HIV und AIDS	8
1.2.1	Epidemiologie	8
1.2.2	Ätiologie	9
1.2.3	Pathophysiologie	9
1.2.4	Klinische Symptomatik und Stadieneinteilung	10
1.2.5	Diagnostik	11
1.2.6	Therapie	11
1.2.7	HIV und Fehl-/ Mangelernährung	12
1.2.8	HIV und Dialyse	13
1.3	Fehl- und Mangelernährung bei Dialysepatienten	14
1.3.1	Epidemiologie	14
1.3.2	Ätiologie	15
1.3.3	Pathophysiologie	15
1.3.4	Klinische Symptomatik und Stadieneinteilung	19
1.3.5	Diagnostik	19
1.3.6	Therapie	20

Inhaltsverzeichnis

2	Fragestellung	23
3	Methodik und Material	24
3.1	Probanden	24
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.2	Meßmethoden	26
3.2.1	Anthropometrie	26
3.2.2	Subjective Global Assessment	27
3.2.3	Bioimpedanzmessung	28
3.2.4	Magnetresonanztomographie	30
3.2.5	Labordiagnostik	32
3.3	Intervention: Perorale Zusatzernährung	32
3.4	Statistik	33
4	Ergebnisse	34
4.1	Anthropometrie	35
4.1.1	Body Mass Index	35
4.1.2	Querschnitt Musculus biceps brachii	36
4.1.3	Querschnitt Musculus iliopsoas	37
4.1.4	Umfang des Oberarmes	38
4.1.5	Subcutane Fettschicht in Oberarmmitte	39
4.2	Subjective Global Assessment	40
4.3	Bioimpedanzmessung	41
4.3.1	Körperzellmasse	41
4.3.2	Phasenwinkel α	42
4.4	Labordiagnostik	43
4.4.1	C-Reaktives Protein	43
4.4.2	Tumornekrosefaktor α	44
4.4.3	Interleukin 1β	45
4.4.4	Interleukin 6	46
4.4.5	Kreatinin im Serum	47
4.4.6	eGFR nach MDRD	48
4.4.7	Albumin im Serum	49

Inhaltsverzeichnis

5	Diskussion	50
6	Zusammenfassung	58
6.1	Zusammenfassung deutsch	58
6.2	Zusammenfassung englisch	59
7	Anhang	60
7.1	Zutatenliste Renilon 7.5, Frimmer Nutricia GmbH	60
7.2	Typenanalyse Renilon 7.5	61
8	Literaturverzeichnis	63
9	Abkürzungen	82
10	Danksagung	84
11	Ethik	85
12	curriculum vitae	86
13	Ehrenwörtliche Erklärung	88

1 Einleitung

Im Endstadium chronischer Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) ist Kachexie ein regelmäßig anzutreffender Befund. Sowohl Stoffwechselveränderungen wie auch Fehl- oder Mangelernährung oder beides in Kombination scheinen die zugrundeliegenden Ursachen zu sein. Schwerwiegende Begleiterkrankungen wie eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) können die Kachexie im ESRD deutlich vorantreiben. Bisläng ist unklar, inwieweit perorale, hochkalorische Zusatzernährung bei ESRD-Patienten mit/ohne HIV-Infektion eine katabole Stoffwechsellage verhindert bzw. korrigiert. Ziel der Studie ist es, den Effekt einer peroralen Zusatzernährung als Pilotstudie anhand des Ernährungsstatus zu quantifizieren. Die Daten können dann zur Planung einer prospektiven Multizentrums-Folgestudie zur Optimierung der bestehenden Diagnose- und Behandlungsrichtlinien bei Malnutrition bzw. Kachexie im ESRD insbesondere vor dem Hintergrund einer begleitenden HIV-Infektion herangezogen werden.

Die aktuelle Studienlage beschreibt bei über einem Drittel der Patienten, die sich einer dauerhaften Hämodialyse (chronic hemodialysis, CHD) unterziehen, Anzeichen einer Malnutrition [1, 2]. Dieser Zustand geht mit einer erheblich gesteigerten Morbidität und Mortalität wie beispielsweise fatalen kardiovaskulären Ereignissen einher, insbesondere vor dem Hintergrund von Begleiterkrankungen oder akuten Infektionen [3]. Nach heutigem Forschungsstand kann eine orale Zusatzernährung einen Beitrag zur Therapie einer Mangel- oder Fehlernährung leisten; Ziel dieser Studie ist es, einen Effekt auf den Ernährungszustand zu eruieren und zudem eine Aussage über die Wirksamkeit einer oralen Zusatzkost bei Patienten mit einer zusätzlichen HIV-Infektion zu treffen. Die hier vorgestellten Ergebnisse sollen einen Beitrag leisten zur einfachen, sicheren und effizienten Verbesserung der Behandlungssituation chronischer Hämodialysepatienten, speziell jenes Kollektives mit einer zusätzlichen Infektion mit dem HI-Virus.

1.1 Endstadium chronischer Niereninsuffizienz

1.1.1 Epidemiologie

Das Endstadium der chronischen Niereninsuffizienz ist durch die Notwendigkeit einer chronischen, intermittierenden Hämodialyse zur Aufrechterhaltung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes des Patienten gekennzeichnet. Ab einer glomerulären Filtrationsrate von unter $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ist dieses Stadium erreicht [4, 5]. 1114 von 1 Mio. Einwohnern in Deutschland unterziehen sich zum Studienzeitpunkt regelmäßig einer chronischen Nierenersatztherapie, die Gesamtzahl der Dialysepatienten beträgt 66508 (Abb. 1.1), Tendenz steigend (Abb. 1.2). Die steigende Tendenz ist nahezu ausschließlich der erhöhten Anzahl älterer Dialysepatienten (über 65 Jahre) geschuldet.

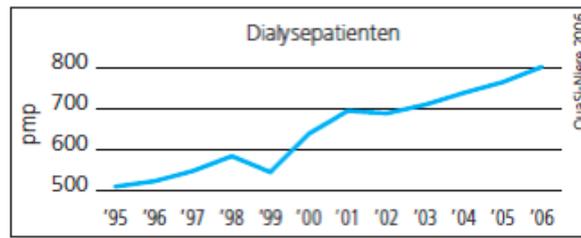


Abbildung 1.1: Dialysepatienten in Deutschland pro 1 Mio Einwohner [6]

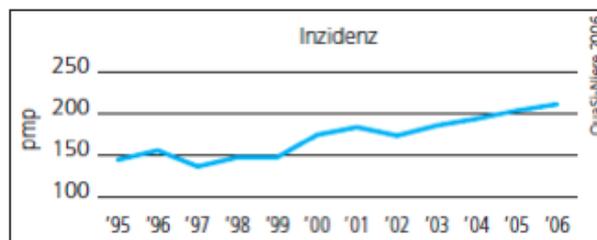


Abbildung 1.2: Inzidenz Dialysepatienten in Deutschland [6]

1.1.2 Ätiologie

Neben erworbenen, metabolischen oder infektabedingten Ausfällen der globalen Nierenfunktion spielen autoimmunologische Erkrankungen und seltener angeborene Er-

1 Einleitung

krankungen, morphologisch wie metabolisch, eine ursächliche Rolle (Abb. 1.3). Zivilisationsbedingte Erkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ 2 und Hypertonie nehmen auch global weiter zu, mit ihnen das dadurch erhöhte Risiko, an einer terminalen Niereninsuffizienz zu erkranken. Zeitgleich sinkt der Anteil an infektbedingten terminalen Nierenausfällen [6, 7].

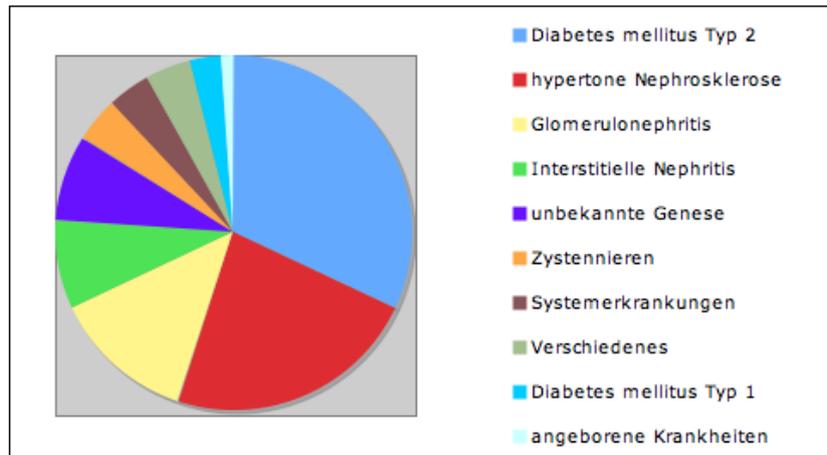


Abbildung 1.3: Diagnosenverteilung zu Beginn einer chronischen Hämodialysetherapie 2005 [7]

1.1.3 Pathophysiologie

Der altersassoziierte Verlust der Nierenfunktion führt nicht zwangsläufig in eine Notwendigkeit der Aufnahme einer Hämodialysebehandlung, es gibt zudem eine interindividuelle Varianz [8]. Ein pathologisch beschleunigter Verlust hängt vor allem von der Grunderkrankung und den Therapiemöglichkeiten ab, sowie von Begleiterkrankungen, Alter und Geschlecht der Patienten [4, 7]. Den unterschiedlichen Grunderkrankungen, wie beispielsweise die diabetische Glomerulosklerose, vasculäre und tubulointerstitielle Erkrankungen liegen verschiedene Pathomechanismen zugrunde. Der schließlich resultierende, kontinuierliche Verlust einzelner Nephrone führt zu einer schädigenden Hypertrophie der verbleibenden Nephrone mit einem zunehmendem sklerotischen Umbau. In der prädialytischen Phase ist es das Ziel, diese Progression möglichst lange hinauszuzögern [9].

1.1.4 Klinische Symptomatik und Stadieneinteilung

Die chronische Hämodialyse beginnt mit Erreichen des Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz, welches dann als terminale Niereninsuffizienz oder End-Stage Renal Disease (ESRD) bezeichnet wird. Das Terminalstadium ist gekennzeichnet durch eine Restnierenfunktion von $\leq 15\%$ der Norm, entsprechend einer glomerulären Filtrationsrate von unter $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Abb. 1.4) [7]. Frühe Stadien können lange klinisch inapparent bleiben, auch eine fortgeschrittene chronische Niereninsuffizienz führt nur in seltenen Fällen zu klinisch eindeutigen Symptomen. Die Integrität körperlicher und geistiger Funktionen wird oft erst in Spätstadien beeinträchtigt.

Stage	Description	GFR (mL/min/1.73 m²)
1	Kidney damage with normal or \uparrow GFR	≥ 90
2	Kidney damage with mild \downarrow GFR	60–89
3	Moderate \downarrow GFR	30–59
4	Severe \downarrow GFR	15–29
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)

Abbildung 1.4: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz [7]

1.1.5 Diagnostik

Zu den Parametern, die das Ausmaß des Verlusts der Nierenfunktion anzeigen, gehören die Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR), die im Urin auftretende Menge an Protein bzw. Albumin, Urinsedimentbestimmungen und weitere, weniger standardmäßig angewandte Methoden zur differenzierteren Betrachtung, beispielsweise der mit dem Urin ausgeschiedenen Proteinklassen. Morphologische Ergebnisse aus bildgebenden Verfahren können Hinweise auf das Ausmaß und die Ursache der Niereninsuffizienz bieten. Die Nierenfunktionsszintigraphie ist ein probates Verfahren zur seitengetrenten Bestimmung von Perfusion und Funktion [7].

Nach Leitlinien bietet die Bestimmung der GFR mittels der Cockcroft-Gault-Formel die praktikabelste Quantifizierung der adulten Nierenfunktion [10]:

1 Einleitung

$$GFR = \frac{(140 - \text{Alter}[a]) * \text{Körpergewicht}[kg] * 0,85(\text{weibl. Pat.})}{72 * \text{Serumkreatinin}[mg/dl]}$$

Neuere, serumkreatininbasierte Formeln (MDRD-Formel, CKD-EPI-Formel) zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate sind jedoch genauer als die Cockcroft-Gault-Formel und stellen insofern eine Alternative dar [11]. Der Goldstandard der Bestimmung der adulten Nierenfunktion bietet die Inulin-clearance mittels kontinuierlicher intravenöser Infusion und zeitgerechten Probenentnahmen, welche jedoch einen recht hohen Aufwand erfordert. Die Konzentrationsbestimmung des Kreatinins im Serum als endogener Marker bietet einen einfachen Weg zur angenäherten Bestimmung der Nierenfunktion. Die Höhe des Kreatininspiegels im Serum wird jedoch durch verschiedene Einflüsse (Ernährungsgewohnheiten, Nutritionsstatus, Medikamente u.a.) mitbestimmt. Einflußfaktoren wie Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit sind gut untersucht und finden zum Teil Eingang in die Berechnung und haben zu einer Vielzahl an Annäherungsformeln geführt [4].

Der 24-Stunden-Sammelurin zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate hat in der Routinediagnostik meist nur in speziellen Fragestellungen einen Stellenwert, etwa zum Zeitpunkt der Initiierung einer Dialysetherapie. Zusätzlich werden eine differenzierte Proteinuriediagnostik sowie Aussagen um Elektrolytmetabolismus ermöglicht.

Das Ausmaß des Nierenschadens läßt sich durch den Grad und die molekulare Zusammensetzung des Proteinverlustes über den Urin grob eruieren. Histologische und immunhistologische Untersuchungen sowie die Urinsedimentuntersuchung können die zugrundeliegende Ursache oftmals näher eingrenzen [4, 7, 12].

Vor Aufnahme einer chronischen Hämodialysetherapie wird das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung nicht allein aus einem einzigen Quantifizierungsverfahren abgeleitet, die Zusammenschau und Zusammenführung einzelner Diagnostikmethoden bestimmt das therapeutische Vorgehen.

1.1.6 Therapie

Im Endstadium der chronischen Niereninsuffizienz wird der Großteil der Patienten einem individuell und ständig anzupassenden Hämodialyseschema unterworfen, welches die biologische Nierenfunktion jedoch nur partiell zu ersetzen vermag. Die Hämodialyse ist auf der einen Seite in der Klärung harnpflichtiger Substanzen aus

1 Einleitung

dem Blut unzureichend, filtert jedoch auf der anderen Seite retentionsrelevante Stoffe aus dem Organismus heraus, trotzdem wird ein überlebensfähiges Gleichgewicht in der Produktion und Elimination von Urämietoxinen geschaffen. Dem Ausfall der endokrinen renalen Funktion wird mittels der Zufuhr von Erythropoietin begegnet, um einer renalen Anämie entgegen zu wirken. Der Einsatz mechanischer Pumpen und körperfremder Oberflächen bringt zusätzliche Probleme wie die Zerstörung zellulärer Blutbestandteile, Aktivierung von Gerinnungskaskaden und immunologische Abwehrreaktionen bzw. die Initiierung eines Entzündungsstatus mit sich. Der fortwährende Verlust der residuellen Nierenfunktion unter der Dialysetherapie hat negativen Einfluß auf das Langzeitüberleben [13].

Die einzelnen Verfahren zur Nierenersatztherapie wie Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration kommen in der klinischen Praxis nicht quantitativ äquivalent zum Einsatz. Die eingeschlossenen Patienten der vorliegenden Studie wurden ausschließlich mittels Hämodialyse behandelt. Der quantitative Anteil der Patienten mit extracorporalen Dialyseverfahren liegt in Deutschland mit 63307 deutlich vor den 3201 Patienten, die sich einer Peritonealdialyse unterziehen und nicht Gegenstand dieser Untersuchung sind [6].

Der notwendige Zugang zum vaskulären System des Dialysepatienten wird meist durch eine chirurgische Kurzschlußverbindung (Shunt) einer peripheren Arterie zu einer Vene geschaffen, die nach einer gewissen Reifungszeit ein großlumiges, oberflächliches Gefäß zur wiederholten Punktion zur Verfügung stellt [14]. Einige Patienten müssen sich mehreren Shuntoperationen an unterschiedlichen Stellen unterziehen, da Shuntkomplikationen zu den häufigeren Problemen unter der chronischen Hämodialysetherapie zählen [15]. Um einen möglichst dauerhaften Zugang ohne Fremdmaterial zu erhalten, wird einem autologen Shunt der Vorzug vor großlumigen, zentralen Kathetern gegeben, welche die Gefahr einer erhöhten Infektionsrate mit sich bringen. Katheter kommen als Akutlösung und Brückenlösung oder bei multimorbiden Patienten zum Einsatz. Die Rate an Shuntkomplikationen bei Kunststoffinterponaten oder nach Stenteinlage ist höher als an einer nativen Gefäßverbindung [16, 17]. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Nephrologen mit interventionellen Radiologen und Gefäßchirurgen ist für eine optimale Reduktion der Shuntkomplikationsrate unumgänglich. Bioaktive Oberflächen zeigen eine höhere Offenheitsrate arteriovenöser Fisteln für den Dialysezugang, erreichen aber nicht

1 Einleitung

die Werte einer nativen Fistel [18].

Das Kernstück des Dialysegerätes ist der Dialysator. Über eine semipermeable Membran findet der Austausch (Diffusion und Ultrafiltration) harnpflichtiger Substanzen aus dem Blut in das Dialysat statt. Physikalische und chemische Druckgradienten, die Flußgeschwindigkeiten beider Flüssigkeiten an der Membran sowie die Oberflächenausdehnung haben entscheidende Einflüsse auf das Dialyseergebnis. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt einen möglichen Vorteil von high-flux-Dialysemembranen in Bezug auf eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität [19]. Der Einsatz von high-flux-Dialysemembranen hat bei Kindern einen positiven Einfluß auf die Parathormonkonzentration im Serum [20]. Ein Vergleich verschiedener Membransysteme und Flußgeschwindigkeiten zeigte jedoch in einer anderen Studie keinen Einfluß auf das Gesamtüberleben bei Dialysepatienten, welche sich aufgrund einer diabetischen Nephropathie im Endstadium der Niereninsuffizienz befanden [21]. Die MINOXIS-Studie zeigte beim Einsatz der high-flux-Membran weder eine Verbesserung des Hämoglobinlevels, noch der Inflamationsparameter oder gar des Ernährungszustandes und kommt zu dem Schluß, daß eine verbesserte Toxinklämung aus dem Blut nicht zwangsläufig mit erfolgreicheren Resultaten für den Gesamtorganismus einhergeht [22].

1.1.7 Transplantation

Ein Teil der Patienten, die sich der Hämodialyse unterziehen, ist gelistet oder wiedergelistet zum späteren Empfang eines Transplantates und befindet sich im Stadium “brigde to transplant”. Die unzureichende Zahl an Spenderorganen wird in Verbindung mit der Entwicklung der Bevölkerungsstruktur hin zu einer wachsenden Anzahl multimorbider und älter werdenden Patienten die Anforderungen an eine effiziente Hämodialyse nicht sinken lassen. Eine nicht zuletzt durch die aktuelle Aufdeckung von Mißständen in einigen deutschen Transplantationszentren vorangetriebene Gesetzesnovelle sieht statt der bisherigen “erweiterten Zustimmungslösung” eine “Entscheidungslösung” zur möglichen Organspende vor. Ab dem 1. November 2012 erhalten Bundesbürger über 16 Jahren die Möglichkeit, über ihre jeweilige Krankenkasse Angaben zu ihrem Spendewunsch zu machen, einige Krankenkassen bieten finanzielle Anreize für ihre Organspendeausweis tragenden Mitglieder [23]. Eine Be-

1 Einleitung

darfsdeckung ist dadurch jedoch nicht zu erwarten. Die Diskrepanz zwischen Bedarf und Angebot zeigt die Statistik der aktiven Warteliste der vergangenen 10 Jahre in Bezug zu den durchgeführten Transplantationen [24]. Der Anteil von Nierenlebendspenden ist zuletzt gestiegen und liegt im Jahre 2011 bei 27,9% (Abb. 1.5).

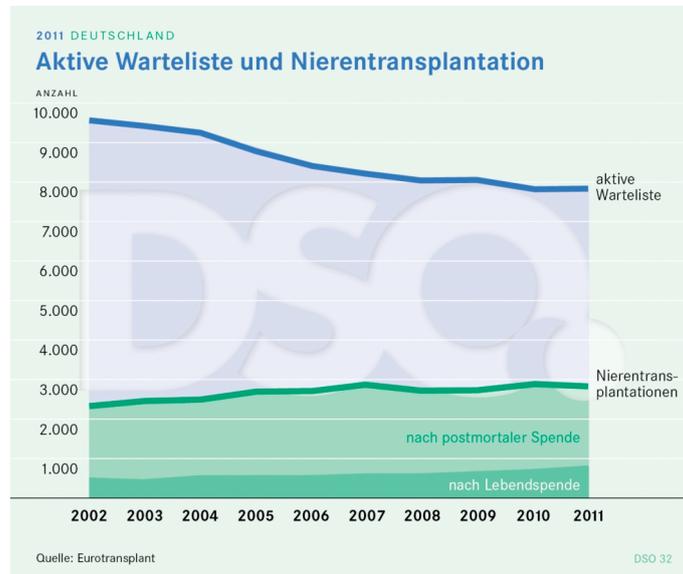


Abbildung 1.5: Nierentransplantation: Warteliste in Bezug zu Organspenden in Deutschland [24]

1.2 HIV und AIDS

1.2.1 Epidemiologie

Nach den Daten des Robert Koch-Institutes steigen in Deutschland die Meldungen über positive HIV-Antikörpertests stetig an. Die Anzahl der Neuinfektionen liegt Ende 2012 bei 3400/Jahr. Die Gesamtzahl der HIV-Infizierten beläuft sich 2012 auf geschätzte 78000. Die Anzahl der berichteten AIDS-Fälle liegt in Deutschland 2010 bei 28027. Etwa 27000 Menschen sind seit Beginn der Epidemie in Deutschland an der Infektion verstorben [25]. Die demographische Entwicklung lässt einen weiteren Anstieg der Prävalenz hochwahrscheinlich erscheinen, während therapeutisch bedingt die Inzidenz von AIDS und die Todesfälle rückläufig sind [26] (Abb. 1.6).

1 Einleitung

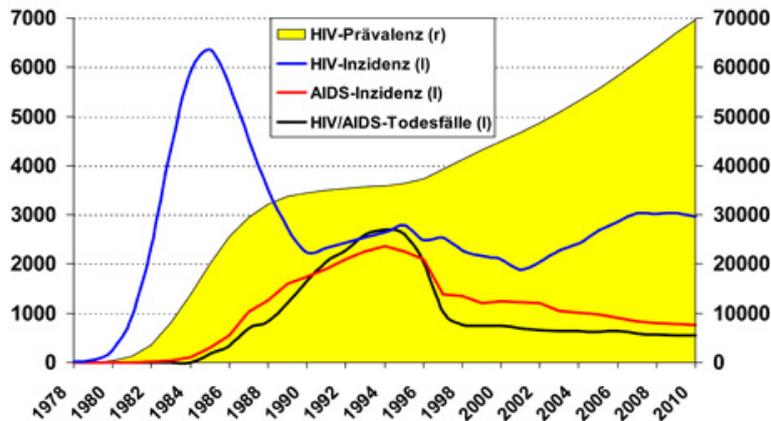


Abbildung 1.6: geschätzte HIV/AIDS Inzidenz, Prävalenz und Todesfälle in Deutschland [26]

1.2.2 Ätiologie

Ursache einer HIV-Infektion sind verschiedene Varianten des Humanen Immundefizienz-Virus. Die aktuelle Forschung geht von einer bzw. mehreren artenüberspringenden Zoonosen mit ihrem Ursprung in West- und Zentralafrika aus. Neben dem sich aus einem für Menschenaffen nicht oder schwach pathogenen entwickelten HI-Virus (HIV-1) ist mit HIV-2 eine weitere Art gefunden worden, die jedoch nur einen kleinen Teil der menschlichen HIV-Infektionen bedingt und regional in Westafrika seine weiteste Verbreitung hat. Eine Koinfektion mit verschiedenen Arten, Untergruppen und Subtypen des HI-Virus in einem Patienten kann rekombinante Formen entstehen lassen [27, 28]. Generell sind solche Mehrfachinfektionen einer Therapie schwieriger zugänglich und fördern zugleich die Resistenzentwicklung [29].

1.2.3 Pathophysiologie

Eine Infektion mit dem HI-Virus ist möglich über die direkte percutane Aufnahme von Viruspartikeln, den Kontakt mit kontaminiertem Material mit der Schleimhaut

1 Einleitung

oder nicht intakte, entzündlich veränderte Haut. Die Viruslast ist in verschiedenen Körperflüssigkeiten und –sekreten nicht gleichmäßig verteilt, zudem ist die Wahrscheinlichkeit einer Ansteckung abhängig von der Viruslast des primär infizierten Materials und von einem möglichen Transfer viruspartikelenthaltender, vitaler Zellen [30]. Während Blut, Sperma, Vaginalsekret und die Darmmukosa regelhaft eine hohe Viruslast aufweisen, lassen sich Viruspartikel in Speichel oder Tränenflüssigkeit zwar nachweisen, eine Infektion über diesen Weg ist jedoch nicht bewiesen. Die statistische Infektionsrate bei einzeitiger Exposition liegt zwischen 0,1-1% [31, 32, 33, 34]. Die vertikale Infektionsrate Schwangerer auf ihr Kind bzw. stillender Mütter auf den Säugling liegt südlich der Sahara bei 20-25%, in Europa bei 14% und in Deutschland um 2% [30, 35].

Das Krankheitsbild AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) ist gekennzeichnet durch eine Kombination spezifischer Symptome aufgrund der Immunschwäche, bestehend aus opportunistischen Infektionen und Tumoren, welche als AIDS-definierende Erkrankungen gelten [36]. Die Ausbildung des Vollbildes korreliert mit der Viruslast und ist etwa umgekehrt proportional zur Anzahl immunkompetenter CD4+ -Zellen im Blut (Abb.1.7).

1.2.4 Klinische Symptomatik und Stadieneinteilung

Die Infektion mit dem HI-Virus ist oftmals inapparent und tritt meist erst in einem späten Stadium dem Patienten bewußt in Erscheinung. Die Lebenserwartung von HIV-infizierten Patienten ist unter dem Einsatz antiretroviraler Medikation deutlich besser [37]. Die Infektion verläuft in Stadien: Der Infektion und Akutphase folgt eine in der zeitlichen Ausdehnung variable Latenzphase, das terminale Stadium beinhaltet letztlich zum Tod führende opportunistische Infektionen und Tumoren (AIDS-related Complex ARC) [36, 38] (Abb. 1.7). Die in der vorliegenden Studie sich als Probanden zur Verfügung stellenden Patienten befinden sich in der Latenzphase und erhalten eine antiretrovirale Therapie.

1 Einleitung

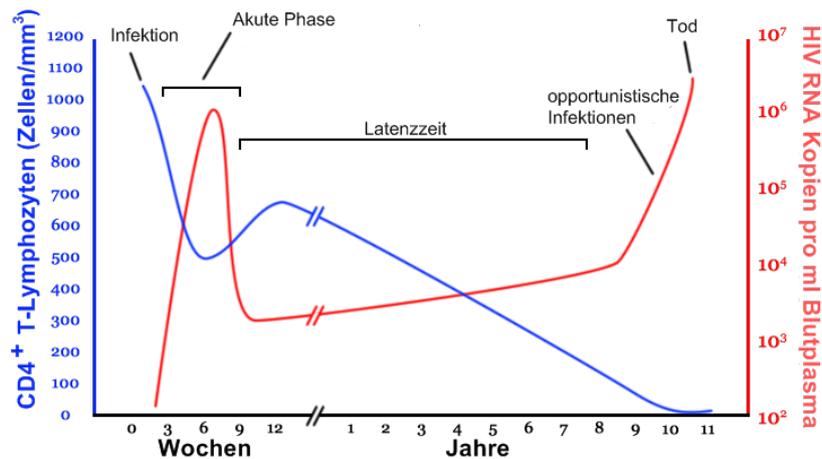


Abbildung 1.7: Phasen der HIV-Infektion [38]

1.2.5 Diagnostik

Zur Erstdiagnostik zählen Suchtests mittels ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay), welche bei positivem Ergebnis auf Antikörper oder Virusbestandteile durch Bestätigungstests (Immunoblot) verifiziert werden. Ein Verfahren zum Aufspüren von Virus-RNA bietet die PCR (Polymerase-Kettenreaktion). Letztere und das Auszählen spezieller T-Zellen (CD4⁺, CD8⁺ u.a.) sowie das Verhältnis dieser zueinander werden standardmäßig zur Kontrolle der antiretroviralen Therapie eingesetzt. Schnelltests mit einer höheren Rate an falsch positiven Ergebnissen spielen eine Rolle bei der Postexpositionsprophylaxe etwa nach Nadelstichverletzungen und in Ländern mit unzureichender medizinischer Infrastruktur [29, 31, 32, 36, 39, 40, 41, 42]. Anonym durchzuführende Schnelltests erfahren einer aktuellen Metaanalyse nach eine steigende Akzeptanz in der Bevölkerung, eine sich anschließende therapeutische Anbindung ist jedoch ungesichert [43].

1.2.6 Therapie

Die Behandlungsstrategie bei einer HIV-Infektion ist die Verhinderung bzw. hinauszögerung des Ausbruches von AIDS, die Bekämpfung bereits aufgetretener Symptome sowie die Senkung einer Transmissionswahrscheinlichkeit. Erreicht wird dies über die Senkung replikationsfähiger Viruskopien in den Körperflüssigkeiten des In-

1 Einleitung

fizierten, vornehmlich im Blut und die Wiederherstellung eines kompetenten Immunsystems.

Die gängige Behandlungserfolgskontrolle orientiert sich ebenfalls an der Zahl immunkompetenter Zellen im Blut, hauptsächlich an der Auszählung von CD4+ - Zellen. Der direkte Nachweis von Viruskopien gelingt unter Therapie oft nicht, die momentan labordiagnostisch praktikable Nachweisgrenze liegt bei etwa 40 Viruskopien/ml [39, 40, 41].

Die vornehmlichen Ansätze beinhalten die Hemmung der Transkription von Virus-RNA, Viruseintritts- und Fusionsinhibitoren und die Ausschaltung spezifischer Enzyme der Virusreplikation jeweils in Kombinationen.

Die Verhinderung der Vermehrung der Viruspartikel über die HAART (highly aggressive anti-retroviral therapy) beinhaltet je nach Schema eine mehr oder minder ausgeprägte Nephrotoxizität [44]. Ein Umstand, der die Wahrscheinlichkeit einer Dialysebehandlung nach Langzeittherapie ansteigen läßt. In den Industrienationen wird der Infektion mit dem HI-Virus mit der sogenannten cART (combined Anti-Retroviral Therapy), vormals HAART begegnet, einer Kombinationstherapie aus zumeist drei antiretroviralen Wirkstoffen [42, 45]. Durch die Entstehung oder Entdeckung neuer Virusstämme sowie zunehmende Resistenzentwicklungen ist eine individuelle Therapie anzustreben, neue Medikamentenklassen mit anderen Wirkungsansätzen sind ständig Teil der Forschung und Entwicklung.

Die andauernden Forschungsvorhaben zur Entwicklung eines Impfstoffes beim Menschen haben bisher nicht zum gewünschten Erfolg geführt oder hatten sogar eine Erhöhung der Durchseuchungsrate bzw. erhöhte Anfälligkeit erbracht. Das HI-Virus entzieht sich nicht zuletzt durch seine hohe Varianz einer gezielten Bekämpfung durch eine einfache Schutzimpfung. Zahlreiche Ansätze werden länderübergreifend verfolgt und der Anteil an Forschungsausgaben für die Impfforschung steigt [46, 47, 48].

1.2.7 HIV und Fehl-/ Mangelernährung

Zur Überwachung des Ernährungszustandes hospitalisierter, HIV-positiver Patienten kommen die auch bei den übrigen Patienten gängigen Methoden wie Body-Mass-Index, Muskelumfang, Hautfaltenmessung und die geläufigen Laborparameter, allen

1 Einleitung

voran Serumalbumin, zum Einsatz. Eine hochsignifikante Korrelation dieser Werte mit der Bestimmung des Phasenwinkels in einer Bioimpedanzanalyse zeigt die hohe Wertigkeit einer solchen Meßmethode in Bezug auf dieses Patientenkollektiv [49].

Die Folgen der Infektion an sich sowie teilweise der Medikation und oftmals psychosoziale Begleitumstände beeinträchtigen in vielen Fällen die Ernährungsgewohnheiten und den Ernährungszustand der Patienten. Gastrointestinale Beschwerden gehören zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie und haben direkte Auswirkungen auf den Ernährungszustand der Patienten, auch wenn diese Beschwerden vor allem zu Beginn der Therapie auftreten [50]. Eine mögliche Malnutrition aggraviert mit dem Ausbruch von AIDS.

Es gibt eine hohe Coinzidenz zwischen einer HIV-Infektion und einer Fehl-/ Mangelernährung und letztere hat zusätzlich negative Einflüsse auf den Immunstatus des Patienten. Eine klare Unterscheidung zwischen einer Malnutrition und Formen einer Lipodystrophie ist nicht immer zu treffen und es gibt Überschneidungen in beiden Krankheitsbildern [51]. Der Beginn einer antiretroviralen Therapie zeigt oft keinen positiven Einfluß auf den Ernährungszustand der behandelten Patienten [52]. Ein Zustand der Malnutrition ist nach Ausbruch von AIDS noch häufiger anzutreffen und erhöht deutlich die Mortalität [53]. Die Bereitstellung von Zusatzkost für fehl-/ mangelernährte, HIV-positive Patienten ist in der Lage, sowohl den Zustand der Malnutrition wie auch das Gesamtüberleben zu verbessern [54].

1.2.8 HIV und Dialyse

Die Infektion mit dem HI-Virus ist nach der erfolgreichen Implementierung einer antiretroviralen Medikation in den westlichen Ländern zu einer Erkrankung geworden, welche mindestens bis zum Ausbruch von AIDS als chronische, behandelbare, wenn auch nicht heilbare Erkrankung gilt [55, 56, 57]. Zusammen mit der Tatsache, daß Transplantationen für dieses Patientenkollektiv mit vielen Schwierigkeiten verbunden ist, sorgt dieser Umstand für die Notwendigkeit einer anhaltenden Langzeitdialyse bei Eintreten einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Die Nierentransplantation für Patienten mit einer HIV-Infektion ist noch die Ausnahme, es gibt keinen fachgesellschaftsübergreifenden Konsens über die Aufnahmekriterien von Patienten mit HIV in eine Organwarteliste [58]. Frankfurt bietet als Großstadt die

1 Einleitung

Möglichkeit, diese Patientengruppe eingehender zu untersuchen. Eine individuelle Betreuung der Patienten ist wichtig, da nicht selten weitere Infektionskrankheiten (meist Hepatitiden, seltener Tuberkulose) vorzufinden sind und zudem der Anteil von Abhängigkeit auch von intravenöser Drogen höher ist.

Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen vieler Einzelkomponenten der antiretroviralen Therapie allein oder ihrer Kombination zählt die Nephrotoxizität, die eine chronische Niereninsuffizienz induzieren kann [31, 45, 59]. Verschiedene Studien belegen zudem bei HIV-Infizierten einen Zustand einer unterschweligen, persistierenden Immunaktivierung auch unter optimaler antiretroviraler Therapie [60]. Dieser chronische Inflammationszustand ist eines der Grundprobleme bei der Dialysetherapie von Patienten auch ohne zusätzliche Virusinfektion. Synergetische Effekte der Infektion an sich, der antiretroviralen Medikation und einer chronischen Hämodialysetherapie können so zu einer Aggravation von Faktoren führen, die einen Zustand der Fehl-/ Mangelernährung begünstigen.

Proliferative glomeruläre sowie tubulointerstitielle Nephritiden werden zudem als direkte Folge einer Infektion mit dem HI-Virus beobachtet [4, 59].

1.3 Fehl- und Mangelernährung bei Dialysepatienten

1.3.1 Epidemiologie

Die Ergebnisse einer französischen Studie mit 7123 Patienten zeigte eine lebensbedrohliche Malnutrition bei 36% der CHD-Patienten [2]. Als Ursachen wird neben einer unzureichenden Dialysequalität die herabgesetzte Energieaufnahme der Untersuchten herangezogen. Diese Einschätzung teilen verschiedene Studien, so daß von mindestens einem Drittel der CHD-Patienten angenommen werden kann, daß sie an einer Form der Malnutrition leiden [61]. Dieser Zustand wird bei einem großen Kollektiv nicht erst mit Erfüllung der Kriterien des Endstadiums der Niereninsuffizienz erreicht, sondern besteht offenbar oft schon vormals und wird nur noch forciert [1, 3], wobei in der ersten Zeit der Dialyseaufnahme die Ernährungsparameter kurz ansteigen können. Der Anteil der Patienten, der sich bereits vor Aufnahme der re-

1 Einleitung

regelmäßigen Hämodialyse im Zustand einer Mangel-/ Fehlernährung befindet, liegt zwischen 20 und 80% [62, 63, 64, 65]. Nach Aufnahme der regelmäßigen Hämodialyse liegt der Anteil je nach Studie bei vergleichbaren 23-73% [62, 63, 64, 65, 66]. Bei Patienten nach Transplantatversagen steigt infolge der Wiederaufnahme der Dialyse das Ausmaß der Malnutrition, Inflammation und des Appetitverlusts noch über das Niveau der übrigen Patienten an der chronischen Hämodialyse [67]. Das Problem ist auch bei der Peritonealdialyse bekannt, hier beträgt der Anteil der inadäquaten Nahrungsmittelaufnahme etwa die Hälfte [68].

1.3.2 Ätiologie

Das Mißverhältnis zwischen Energiebedarf und der Möglichkeit des Organismus zur Protein- und Fettbiosynthese aus dem aus der Nahrungsaufnahme bereitstehenden Energiequellen resultiert in einer Vielzahl oft chronischer Erkrankungen in einer Fehl- bzw. Mangelernährung und einem Verlust an Proteinmasse aus der querstreiften Skelettmuskulatur [69]. Die Bereitstellung von Energieträgern für den gesteigerten Patientenumsatz im Zustand der Hämodialyse wird erschwert durch multiple Faktoren, welche im Folgenden aufgezeigt werden.

1.3.3 Pathophysiologie

Zwischen Fehl-/ Mangelernährung, Dialyse und erhöhter, vor allem cardiovasculärer Morbidität besteht ein enger Zusammenhang [70]. Unterschiedliche Pathomechanismen waren bereits Gegenstand von Untersuchungen und umfassen sowohl predialytische wie auch dialyseassoziierte Faktoren. Viele Patienten befinden sich bereits vor Erreichen des Stadiums der Hämodialyse in einem Zustand der Fehl- oder Mangelernährung. Nierenrestriktive Diät, hyperurikämische Übelkeit, herabgesetzte intestinale Motilität und Gastroenteritiden wie auch erhöhte Infektanfälligkeit und verschiedene Medikationen können dafür ursächlich sein. Hinzu kommen psychosoziale Zustände, die aggravierend wirken können wie Depressionen, Zugehörigkeit zu unteren sozialen Schichten oder der Mißbrauch psychoaktiver Substanzen. Dialyseassoziierte Faktoren können sein eine technisch-medizinisch inadäquate Dialyseleistung, der Zustand einer klinisch meist unterschwellig Inflammation, Fatigue-Syndrom oder die Veränderungen des Metabolismus und hormonelle Fehlregulation

1 Einleitung

während einer Nierenersatzbehandlung [71, 72, 73]. Dem Zusammenhang zwischen einem Inflammationszustand im Endstadium einer Niereninsuffizienz und einem damit verbundenen Energieverlust wird in der aktuellen Forschung zunehmend Raum gegeben. Der Begriff des MICS (malnutrition-inflammation complex syndrome) bezeichnet den Zustand dieser Kombination [70, 71, 74] (Abb. 1.8).

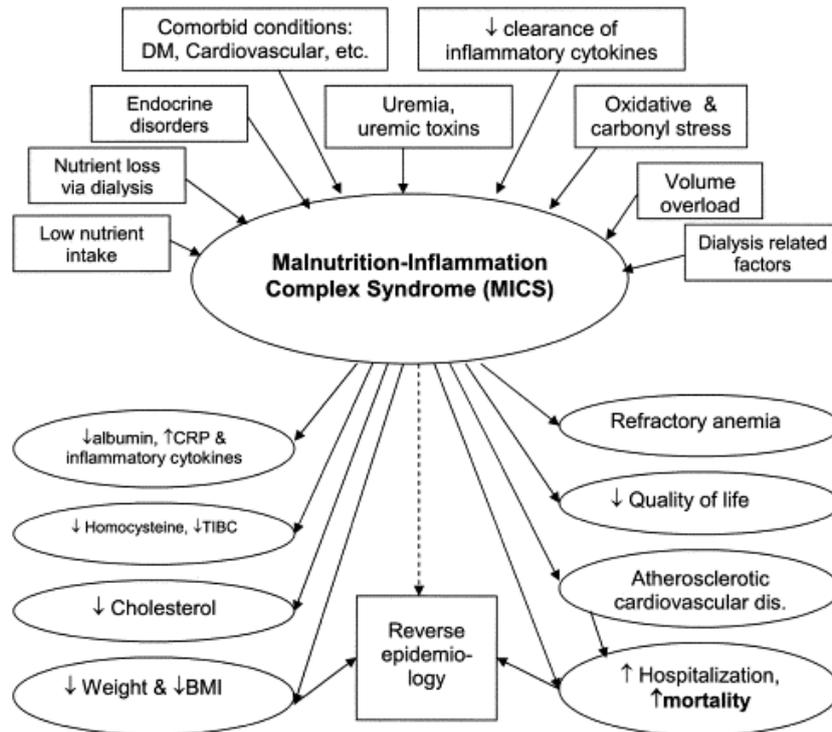


Abbildung 1.8: Malnutrition-inflammation complex syndrome MICS [74]

Drei wichtige Mediatoren für Entzündungsprozesse sind in dieser Studie als Kontrollparameter aufgenommen worden: Tumornekrosefaktor α (TNF α) und die Interleukine (IL) 1 β und 6.

TNF α wurde in der Vergangenheit auch als Kachektin bezeichnet und zeigt eine zentrale Bedeutung in der Entstehung und Unterhaltung eines inflammationsbedingten Malnutritionsstatus bzw. eines katabolen Proteinverlustes. Hauptsächlich aus der Zellmembran von Macrophagen durch eine Protease freigesetzt, hat es neben seinen Einflüssen auf das Immunsystem auch modulatorische Wirkungen auf die periphere Insulinwirkung und den Stoffwechsel in Adipozyten. Es wirkt zudem

1 Einleitung

appetithemmend.

Interleukin 1β wird vorwiegend in Monozyten sezerniert als Antwort auf im körperlichen Umlauf befindliche, auch endogene Noxen. Es aktiviert eine weitere Inflammationskaskade aus intrazellulären, membrangebundenen und im Serum gelösten, proteinvermittelten Bausteinen, inklusive einer Initiierung der Interleukin-6- und TNF α -Freisetzung [75].

Interleukin-6 (vormals auch: Interferon- $\beta 2$) ist in den Hepatozyten einer der stärksten Induktoren für die Produktion von CRP. Die extrahepatische Wirkung beinhaltet die Aktivitätsmodulation von Entzündungszellen beider Lymphozytenreihen auch in Verbindung mit einer Bildung von postinfektiösen Immunitäten sowie die Anregung der Sekretion kataboler Stresshormone [76, 77].

Der Anstieg von Cytokinen spielt eine noch nicht in allen Facetten verstandene Rolle bei den während einer Urämie bzw. chronischen Hämodialysebehandlung auftretenden Entzündungsreaktionen [78]. Auch neu entdeckte Inflammationsmarker wie Pentraxin-3 oder TNF-like weak inducer of apoptosis sowie immunmodulatorisch wirksame Rezeptoren wie CD14 spielen in der Malnutritionsforschung bei Patienten im Endstadium der Niereninsuffizienz eine Rolle. Die enge Verknüpfung der Malnutrition mit der subklinischen Inflammation schlägt in der Fachliteratur der letzten Jahre zunehmend nieder [79, 80, 81, 82].

Der Zustand der Inflammation beeinflusst zusätzlich negativ über die Mangelernährung auch eine Vielzahl an möglichen Nebenerkrankungen und hat neben der erhöhten Morbidität auch einen Anstieg der vornehmlich kardiovaskulären Mortalität zur Folge [71, 74, 83].

Neben einer direkten Beeinflussung des Ernährungszustandes über die Energiebereitstellung aus Proteinen und Aminosäuren hauptsächlich aus dem Abbau von Proteinen der quergestreiften Muskulatur gibt es eine indirekte Einflußnahme über neuroendokrine und -peptidale Signalkaskaden, appetitvermittelnde Hormone, Wachstumsfaktoren, immunmodulatorische Rezeptoren und eine Umverteilung des Fettgewebes [71, 73, 79, 81, 82].

Auch die Gesamtbehandlungsdauer der Hämodialysebehandlung hat einen Einfluß auf die tägliche Nahrungsaufnahme. Je länger Patienten bereits hämodialysieren, desto gravierender ist eine unzureichende Nahrungsmittelaufnahme und umso häufiger lassen sich Malnutritionszustände feststellen [84].

1 Einleitung

Neben der unzureichenden Klärung dialysepflichtiger Substanzen aus dem Blut läßt sich zudem ein Verlust retentionsrelevanter Stoffe eruieren, allen voran Aminosäuren und Albumin. Der Verlust von Aminosäuren aus dem Blut in das Dialysat beträgt 6-12g pro Dialysesitzung, abhängig von technischen Faktoren wie dem Einsatz geeigneter Dialysemembranen oder den Flußgeschwindigkeiten im Dialysator [85]. Zusätzlich beeinflusst die aktuelle Stoffwechsellage (nüchtern oder postprandial) des Patienten während der Dialyse die Höhe des Aminosäure- und auch Peptidverlusts [86]. Der einmalige und nicht mehrfache Einsatz biokompatibler Dialysemembranen verringert den Verlust nutritionsrelevanter Moleküle in das Dialysat signifikant [87]. Während insbesondere in den USA 80% der Dialysatoren im Jahre 1995 Wiederverwendung fanden, ist diese Praxis in Deutschland nicht gängig. Der zunehmende Einsatz biokompatibler Membranen läßt zudem das Problem einer initialen Unverträglichkeitsreaktion (first use-Syndrome) und der Vermeidung dieser Reaktion durch den wiederholten Gebrauch eines gereinigten Dialysators in den Hintergrund treten [88]. Aktuelle Studien befassen sich mit dem verringerten oxidativen Streß beim Verzicht auf den (Wieder-)Einsatz technisch aktueller Dialysemembranen, welches auf den Inflammationszustand und das Gesamtüberleben positiven Einfluß hat. Eine Änderung der Nutritionsparameter in Abhängigkeit der unterschiedlichen Dialysemembranen konnte jedoch nicht bewiesen werden [89, 90].

Neben dem Freiwerden verschiedener Entzündungsmediatoren läßt sich im Zustand der Urämie und der chronischen Hämodialyse das Auftauchen proteolytischer Enzyme in Blut nachweisen, welche direkten Einfluß auf die Ernährungssituation der Patienten haben [78, 91, 92].

Die bei einer chronischen Hämodialysebehandlung neben den biochemischen Effekten an Fremdoberflächen auftretende mechanische Beeinflussung der zellulären Blutbestandteile durch hydrodynamische Druckbelastung an Engstellen im Schlauchsystem, an Dialysenadeln oder durch den Einsatz mechanischer Pumpensysteme ist von untergeordneter akuter Bedeutung, Langzeitbeobachtungen stehen aus [93]. Der körpereigene Ersatz zerstörter Blutzellen ist energieaufwändig und ein zusätzlicher negativer Einfluß auf den Energieumsatz des Patienten. Der Zusammenhang zwischen subklinischer Inflammation, Malnutrition und damit verbundener Überlebenswahrscheinlichkeit ist auch aus der Peritonealdialyse hinlänglich bekannt [68].

1.3.4 Klinische Symptomatik und Stadieneinteilung

Der vornehmlich zu erwartende singuläre Verlust von Körpergewicht ist kein verlässliches Zeichen zur Kontrolle des Ernährungszustandes, insbesondere nicht bei Hämodialysepatienten durch ihren dialytisch beeinflussten Wasserhaushalt. Die vorangenannten spezifischen Probleme des Malnutritions-Inflammationskomplexes sind nur durch dezidierte Verfahren zu detektieren. Es gibt weder einen Konsens zur Bestimmung des Schweregrades dieses Syndromes noch zur Behandlungsstrategie [52, 71, 74, 83]. Zur letzteren in der Subgruppe der HIV-infizierten Hämodialysepatienten soll die vorliegende Studie einen Beitrag leisten.

1.3.5 Diagnostik

Verschiedene Studien haben sich mit der reproduzierbaren, einfachen und validen Messung des Ernährungszustandes beschäftigt. Nonapparative, standardisierte Fragebögen zu den Ernährungsgewohnheiten (Abb. 3.2 auf Seite 27) kommen ebenso zum Einsatz wie aus Körpergewicht und -größe ermittelte Kenngrößen, von denen der Body-Mass Index (BMI) eine weite klinische Verbreitung erfahren hat [4, 10, 94]. Daneben werden weitere anthropometrische Größen ermittelt wie die Messung der Dicke von Hautfalten an verschiedenen Körperteilen oder Umfangsmessungen abdominal und an den Extremitäten. Den genannten Methoden ist jedoch entweder eine schlechte Reproduzierbarkeit oder ein unzureichender Zusammenhang von Schwankungen der Meßwerte mit den Schwankungen des Ernährungszustandes gemein [95]. In der klinischen Praxis werden meist mehrere Messungen erhoben und dann ein Mittelwert bestimmt. Die Vergleichbarkeit anthropometrischer Messungen ist recht untersucherabhängig, zudem stimmen diese Messungen nicht immer mit Änderungen anderer Nutritionsparameter überein [96]. Die DEXA-Methode (dual X-ray absorptiometry) ist ein Verfahren, welches mit ionisierender Strahlung den Ernährungszustand des Patienten eruieren kann, hat aber keine flächendeckende nephrologische Verbreitung erfahren [97]. Zur objektiven Erfassung des Ernährungsstatus werden zudem verschiedene Laborparameter bestimmt. Die Konzentration von Albumin im Serum ist ein gängiger Parameter zur Erfassung von Mangelernährung, der ohne großen technischen Aufwand in klinischen Routinelabors bestimmt wird [10, 12, 98, 99]. Die Kombination unterschiedlicher diagnostischer Werte schließlich

1 Einleitung

erlaubt präzisere Aussagen über den Ernährungszustand der Patienten. Im Zustand der chronischen Hämodialyse ist der Muskelmassenindex des Gesamtkörpergewichtes ein einfach aus biochemischen Markern und anthropometrischen Messungen er-rechenbarer prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben, der jedoch nicht für beiderlei Geschlecht gleichsam signifikant erscheint [100]. Verfahren wie die nicht in-vasive Bioimpedanzanalyse werden in der Ernährungsmedizin eingesetzt, mit denen es möglich ist, Veränderungen im Körpergewicht spezifisch einem Gewebekomparti-ment wie Fett und Muskelmasse oder Gewebeflüssigkeit zuzuordnen. Die hohe Pati-ententoleranz, relativ einfache und schnell erlernbare Durchführung sowie die hohe Reproduzierbarkeit sind bei dieser Methode hervorzuheben. Ihr Einsatz in der Dia-lyse ist wegen des ständigen Wechsels des Hydratationsstatus besonders geeignet, Fett- und Muskelmasse zuverlässig zu bestimmen [101, 102].

1.3.6 Therapie

Primäre therapeutische Zielsetzung ist die Wiederherstellung eines adäquaten Er-nährungszustandes, der oftmals nur schwierig zu erreichen ist. Die klinische Praxis zeigt zudem, daß ein bereits eingetretener Zustand der Malnutrition nur schwer zu therapieren ist, so daß auch ein größerer Fokus auf eine Prävention gelegt werden sollte. Da Malnutrition oft nicht erst im ESRD auftritt, sondern dann schon vorliegen kann [1], ist ein Screening zu Beginn der Aufnahme einer langfristigen Hämodialy-se sinnvoll, eine aktuelle Richtlinie empfiehlt zudem die regelmäßige Kontrolle des Ernährungszustandes alle 3 Monate [94]. Zumindest perorale Zusatzernährung hat kaum einen kurzfristigen Effekt auf den Ernährungsstatus des Patienten, ein nicht sicher eintretender Therapieeffekt zeigt sich erst nach einigen Wochen [99, 103, 104], ein erreichter positiver Effekt kann auch 6 Monate über den Interventionszeitraum hinaus anhalten [105]. Ein generelles Therapieansprechen gelingt nicht. Die paren-terale Verabreichung von Zusatzernährung hat einen schnelleren Effekt im Hinblick auf eine Normalisierung der katabolen Stoffwechsellage, der jedoch oft schon kurz nach Beendigung der Infusionstherapie sistiert [96, 106]. Es erscheint daher sinnvoll, eine wirksame perorale Therapie langfristig anzulegen und die Patienten während der gesamten Zeit der Hämodialyse ernährungsmedizinisch zu begleiten, um einen signifikanten Effekt zu erzielen.

1 Einleitung

Es gibt verschiedene Behandlungsansätze zur Fehl- / Mangelernährung bei chronisch zu dialysierenden Patienten, jedoch hat keines der Verfahren eine umfassende klinische Verbreitung erfahren. Neben einer Ernährungsberatung sind Anabolika und Wachstumshormone [83, 107], appetitanregende Substanzen und antiinflammatorische Medikamente sowie perorale und parenterale Zusatzkost Teil klinischer Studien mit unterschiedlichen, zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen [61, 70, 99, 103, 108]. Zudem wurde mit der oralen und parenteralen Zufuhr einzelner Nahrungsbestandteile experimentiert wie Fett- oder Aminosäuren [72, 96, 109].

Medizinphysikalische und auch organisatorische Einflüsse auf die malnutritionsrelevanten Ergebnisse einer chronischen Dialysebehandlung sind von verschiedenen Gruppen untersucht worden. Einfluß haben beispielsweise der Einsatz geeigneter Dialysemembranen, Durchflußraten von Blut und Dialysierflüssigkeit, Temperaturen und Fremdoberflächen sowie die zeitliche Verteilung und die einzelne Dauer der Dialysebehandlung (Dialysedosis) [83].

Einer alleinigen Diätberatung fehl- / mangelernährter Patienten ist die Kombination dieser mit der Bereitstellung von Zusatzkost überlegen [110, 111, 112]. Es gibt von der Pharmaindustrie speziell für die Bedürfnisse von Patienten an der Hämodialyse entwickelte orale Zusatzkost, die neben der Bereitstellung einer zusätzlichen Menge an Kalorien, Vitaminen und Mineralstoffen einen reduzierten Gehalt an Kalium und Phosphat enthalten, was sich positiv auf die Serumspiegel dieser Elektrolyte auswirkt [113] und einer unspezifischen Zusatzkost vorzuziehen ist. Der Gehalt an Proteinen ist ebenfalls angepaßt. Unter anderen sieht die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie eine Proteinzufuhr von 0,8–1,0 g/kg Körpergewicht/Tag vor. Diese Zusatzkost wird als trinkfertige Päckchen, als Pulver oder auch in fester Form angeboten. Einige Studien zeigen einen positiven Effekt bei mangel- / fehlernährten Patienten, wobei das Vorliegen einer Fehl- / Mangelernährung unterschiedlich definiert wurde über alleinige Laborparameter, Assessmentwerte, anthropometrische Werte und weitere technische Verfahren oder unterschiedlichen Kombinationen [114].

Die zeitgleiche Aufnahme sportlicher Aktivität hat zumindest kurzfristig deutlich positive Effekte auf den Ernährungsstatus und die Stoffwechsellage von CHD-Patienten [115]. Ein Umstand, der bei einer Vielzahl weiterer chronischer Krankheitsbilder von Diabetes Mellitus [116] über Herzinsuffizienz [117] bis hin zu psychiatrischen Erkrankungen [118] und chronischen Schmerzsymptomen [119] bekannt

1 Einleitung

ist und zu den etablierten Therapieoptionen zählt. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch häufig keine langfristige Umsetzung dieser Verhaltensmaßnahme; ein Umstand, der nicht zuletzt verschiedenste körperliche Aktivitätsprogramme und damit verbundene finanzielle Anreize von Krankenversicherungsträgern zur Folge hat.

Während verschiedene Studien zeigen konnten, daß perorale oder parenterale Zusatzkost unterschiedlicher Zusammensetzungen Laborwerte wie Serumalbumin und / oder andere Ernährungsparameter positiv beeinflussen kann, ist bislang eine Verbesserung der klinischen Prognose nicht hinreichend belegt [106]. Die aktuelle Leitlinie (in Überprüfung) der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin sieht bei Hämodialysepatienten eine tägliche Energieaufnahme von 30-35 kcal/kgKG vor und macht zudem Angaben zur optimalen Versorgung mit Proteinen und einigen Elektrolyten [10]. Die National Kidney Foundation hat dazu ebenfalls eine weitgehend konforme Leitlinie erarbeitet [12].

2 Fragestellung

Die aktuelle Forschung beschäftigt sich mit einer Vielzahl an Studien mit dem Problem der Kombination von Malnutrition und Inflammation bei Hämodialysepatienten. Es gibt weder ein allgemein anerkanntes Verfahren zur Quantifizierung dieses Syndromes noch ist eine standardisierte Therapie etabliert. Aus der klinischen Behandlung der HIV-Infektion sind ähnliche und zum Teil überschneidende Probleme bekannt. Eine Verschärfung der Symptome bzw. des Syndromes durch den Zusammenfall beider Krankheitsbilder wird hier postuliert. Aus der vorstehend aufgeführten Problematik Malnutrition und Inflammation sowohl bei Hämodialysepatienten wie auch bei HIV-Patienten im ESRD werden folgende Thesen zur Überprüfung aufgestellt:

- Der Zustand der Fehl- / Mangelernährung ist bei Patienten mit zusätzlicher HIV-Infektion häufiger anzutreffen als beim übrigen Kollektiv der Hämodialysepatienten.
- Perorale Zusatzkost ist zur Verbesserung der Ernährungs- und Inflamationsparameter bei chronischen Hämodialysepatienten geeignet einschließlich der Patienten mit einer HIV-Infektion.

3 Methodik und Material

3.1 Probanden

Die Studienteilnehmer rekrutierten sich zum einen aus der Dialysestation B4 des Funktionsbereichs Nephrologie der Medizinischen Klinik III aus dem Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main und zum anderen aus dem KfH-Nierenzentrum Frankfurt-Niederrad (Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.). Der Probandeneinschluß erfolgte vom 01.04.2007 bis zum 27.04.2009.

Die Studie wurde dreiarstig aufgestellt: Die Gruppe 1 beinhaltet Hämodialysepatienten mit einer zusätzlichen Infektion mit dem HI-Virus. Alle Patienten der Gruppe 1 erhalten tägliche Zusatzernährung. In der Gruppe 2 finden sich die Studienteilnehmer ohne HIV-Infektion. Die Patienten der Gruppe 2 wurden randomisiert in die Gruppe 2a mit täglicher, peroraler Zusatzkost und die Gruppe 2b ohne Zusatzkost als Vergleichskollektiv (Abb. 3.1).

Die bekannte Rate der Patienten, die nicht oder nur unzureichend in der Lage sind, perorale Zusatzkost zu sich zu nehmen, liegt in vergangenen Studien bei bis zu 31,7% [61]. Der 6 Monate umfassenden Interventionsperiode der vorliegenden Studie gingen deshalb mehrfache ärztliche Einzelgespräche voraus, welche die Compliance der Patienten sichern sollte. Den Probanden standen zu jedem Hämodialysetag ärztliches und pflegerisches Fachpersonal bei Fragen zur Verfügung.

3 Methodik und Material

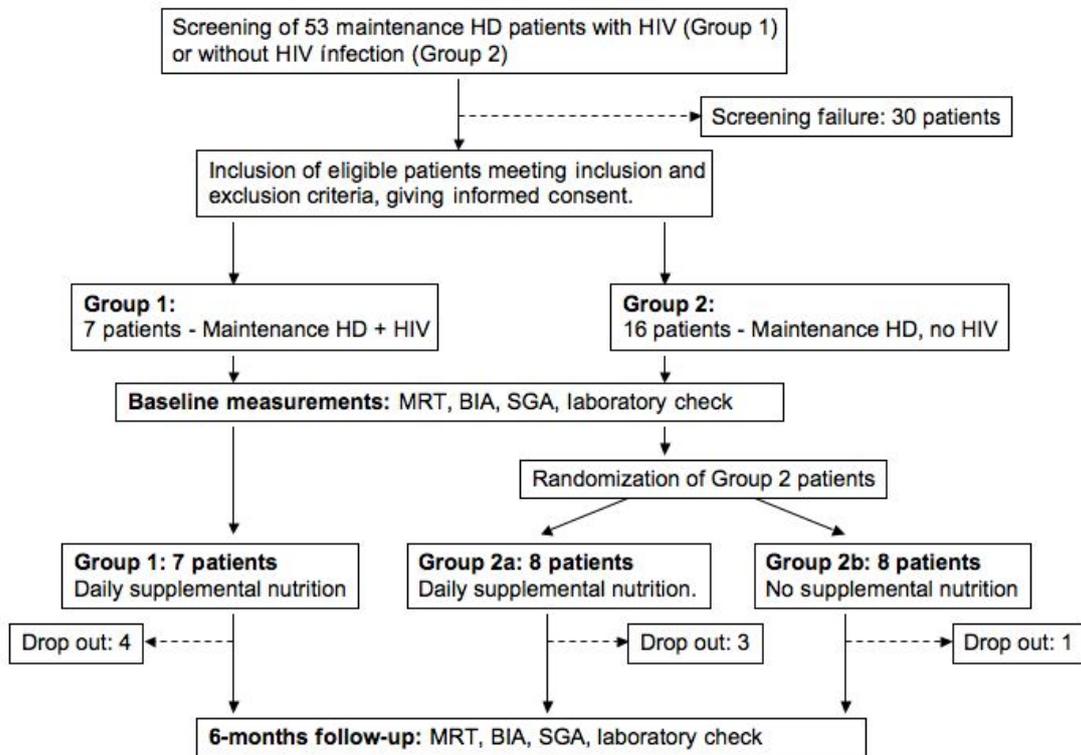


Abbildung 3.1: schematischer Studienaufbau [120]

3.1.1 Ein- und Ausschlußkriterien

Das generelle Einschlusskriterium ist die seit mindestens einem Jahr durchgeführte Hämodialysebehandlung an drei Tagen der Woche zu je 4,5-5 Stunden Dauer. Voraussetzung zur Teilnahme in Gruppe 1 ist eine HIV-Infektion, welche im Umkehrschluß eine Teilnahme in Gruppe 2a und 2b ausschließt.

Folgende Ausschlußkriterien wurden zudem definiert:

- Alter unter 18 oder über 85 Jahre
- Gewichtsunterschiede von >6 kg nach langem hämodialysefreiem Intervall während der letzten 10 Dialysebehandlungen
- zur Zeit durchgeführte oder geplante hochkalorische Zusatzernährung

3 Methodik und Material

- Vorliegen einer Schwangerschaft oder Stillzeit
- kein Gebrauch von oralen Kontrazeptiva oder gleichwertigen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen (Pearlindex <4) bei Frauen im gebärfähigen Alter
- bekannte maligne Neoplasie inklusive malignem Melanom, außer anderen Hauttumoren
- psychiatrische Erkrankung mit Einschränkung der Geschäftsfähigkeit
- entgleister Diabetes Mellitus Typ 1 und 2 (Blutzucker <50 mg/dl bzw. >300 mg/dl; HbA1c >8,4%)
- höhergradige chronische Herzinsuffizienz gemäß NYHA III/IV

3.2 Meßmethoden

Sämtliche Messungen wurden zum Zeitpunkt des Studieneintritts des Patienten sowie nach 6 Monaten Intervention (Gruppen 1 und 2A) bzw. 6 Monaten Beobachtung (Gruppe 2B) erhoben.

3.2.1 Anthropometrie

Die Ermittlung von körperbezogenen Meßgrößen zeigt regelmäßig eine relativ große Bandbreite an Meßungenauigkeiten. Bei der gängigen Calipermessung, bei der die Dicke der subcutanen Fettschicht mittels einer Art Zange erfaßt wird, korreliert der Meßwert jedoch nicht mit denen aus direkten bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie [115, 121]. Eine manuelle Messung der Hautfaltendicke bzw. Umfangsmessungen mit Bandmaß erfolgten in dieser Studie nicht. Um eine höhere Genauigkeit in der Erhebung anthropometrischer Daten zu erhalten, wurden die Dicke der subcutanen Fettschicht und des Oberarmumfangs anhand der Bilder ermittelt, die eine native Magnetresonanztomographie lieferten. Die Berechnung des BMI erfolgte aus dem Quotient der gemessenen Körpermasse und der Körpergröße [122].

$$BMI = \frac{Körpermasse[kg]}{Körpergröße[m]}$$

3.2.2 Subjective Global Assessment

Ein standardisierter Fragebogen zu Gewichtsverlauf, den Nahrungsgewohnheiten, gastrointestinalen Symptomen sowie Kraft und Ausdauer der Patienten dient der groben klinischen Einteilung in drei Gruppen: A (normaler Ernährungsstatus), B (Vorliegen einer Fehl- / Mangelernährung) und C (Vorliegen einer schweren Fehl- / Mangelernährung). Sämtliche Werte wurden vom Verfasser erhoben, um eine untersucherabhängige Streuung der Werte zu vermeiden. Verwendung fand ein für die spezielle Beurteilung des Ernährungszustandes von Dialysepatienten entwickelter Erhebungsbogen von Ortho Biotech, Neuss [123] (Abb. 3.2).

Bewertungsbogen für Subjective Global Assessment

Pat.-Name _____ Nr. _____ Datum _____

Anamnese
Größe _____ cm BMI _____ kg/m² (BMI = Körpergewicht [kg]/Körpergröße [m]²
Normalwert: 20–25 kg/m²)

1. Gewichtsverlauf in den letzten 6 Monaten

I. Ausgangsgewicht _____ kg Maximalgewicht _____ kg
Aktuelles Gewicht _____ kg Minimalgewicht _____ kg

II. Gewichtsveränderung in den letzten 6 Monaten _____ kg
Prozentuale Gewichtsveränderung
 Zunahme/leichter Gewichtsverlust (< 5%)
 5–10% Gewichtsverlust
 > 10% Gewichtsverlust

III. Gewichtsverlauf in den letzten 4 Wochen
_____ kg Zunahme Keine Veränderungen _____ kg Abnahme

2. Essverhalten

I. Mahlzeitenfrequenz (Quantität)
Anzahl der Hauptmahlzeiten _____ Anzahl der Zwischenmahlzeiten _____

II. Qualität der Nahrungszufuhr
Konsistenz Normal feste Kost Klein geschnitten Passiert, Flüssigkost
Portion 1/3 1/2 1/4
Qualität Gut Vermindert Unzureichend
Veränderung seit ca. _____ Wochen

3. Gastrointestinale Symptome

	Nie	Gelegentlich	Häufigkeit 1–2x/Wo.	> 2x/Wo.	Täglich	Dauer < 2 Wo.	> 2 Wo.
Appetitlosigkeit	<input type="checkbox"/>						
Übelkeit	<input type="checkbox"/>						
Erbrechen	<input type="checkbox"/>						
Diarrhöe	<input type="checkbox"/>						

4. Körperliche Kraft und Ausdauer (ernährungsbedingt)
 Normal, altersentsprechend
 Leicht bis mäßig vermindert, seit ca. _____ Wochen
 Deutlich vermindert, seit ca. _____ Wochen

Körperliche Untersuchung

	A = Nicht reduziert	B = Leicht/mäßig reduziert	C = Stark reduziert
Subkutanes Fettgewebe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muskelmasse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SGA-Einschätzung
 Normal ernährt = A Mangelernährt = B Stark mangelernährt = C

Begleiterkrankungen

 Bemerkungen

SGA-Kategorie

Beurteilung des Ernährungszustandes von Dialysepatienten durch Subjective Global Assessment

Abbildung 3.2: Bewertungsbogen für SGA, Ortho Biotech, Neuss [123]

3.2.3 Bioimpedanzmessung

Die Bioimpedanzmessung (BIA) bedient sich der unterschiedlichen elektrischen Leitfähigkeit bzw. des Widerstands verschiedenener Körpergewebe bei unterschiedlichen Wechselstromfrequenzen. In Kenntnis von Körpergröße, -gewicht und Geschlecht sowie Alter können aus den Ergebnissen der Messung rechnergestützte, reproduzierbare und objektive Aussagen zur Zusammensetzung des Organismus getroffen werden. Auf diese Weise können Einblicke in die Qualität einer Gewichtsänderung der Probanden, hauptsächlich in der Unterscheidung einer Differenz in der Fett- oder Muskelmasse gewonnen werden [124]. In der phasensensitiven Multifrequenz-BIA wird die fettfreie Magermasse des Körpers unterteilt in die Körperzellmasse (body cell mass BCM) und die Extrazellulärmasse (extra cellular mass ECM), zusätzlich ermöglicht die Nutzung mehrerer Frequenzen eine Differenzierung zwischen intracellulärem und interstitiellem Wasser. Diese Differenzierung bietet Vorteile in der Bewertung des Flüssigkeitskompartimentes von Patienten mit gestörtem Wasserhaushalt, wie bei den vorliegenden Patienten an der Hämodialyse. Das Verhältnis von ECM/BCM ist ein Maß für den Ernährungszustand eines Patienten, da die Zellmasse BCM physiologischerweise in bestimmtem Maße die extrazelluläre Masse ECM übersteigt.

Neben der Unterscheidung in Muskel- und Fettgewebe sowie Wassergehalt der Probanden gibt die Messung professioneller Geräte zudem einen Parameter an, welche die Kondensatoreigenschaften der Körperzellen beim angelegten Wechselstrom aufzeigt, die den reinen elektrischen Widerstand verzerren, da doppelmembranartige Zellmembranen wie Kondensatoren wirken. Die aus diesem Kondensatorverhalten bedingte zeitliche Verschiebung des jeweils sinusförmigen, wechselstrombedingten Strom- und Spannungsmaximums wird vom Gerät als Phasenwinkel ausgegeben. Der Phasenwinkel ist ein direktes Maß zur Ermittlung der Gesamtfläche aller stoffwechselaktiver, intakter Zellmembranen im Körper und damit proportional zur (fettzellfreien) Körperzellmasse. Ein Abfall des Phasenwinkels läßt sich bei kataboler Stoffwechsellage und Malnutrition feststellen.

Vorraussetzung für valide Messungen ist der nüchterne Zustand der Probanden und die horizontale Lagerung in temperierten Räumen; Bedingungen, die bei den untersuchten Probanden sowohl in der Klinik wie auch in der ambulanten Dialyse

3 Methodik und Material

leicht zu bewerkstelligen sind. Regelmäßige Wartungskontrollen und Kallibrierungen garantieren eine einwandfreie Funktionsweise. Bioimpedanzmessungen haben in der ernährungsmedizinischen Tumorpatientenbetreuung bereits einen etablierten Stellenwert. Die aus der BIA gewonnenen Werte korrelieren mit Assessment- und Laborparametern wie BMI und Serumalbuminwerten sowie Inflammationsmarkern inklusive der erwähnten Zytokine und lassen prognostische Aussagen in Bezug auf das Langzeitüberleben zu [125]. Die Bioimpedanzanalyse ist ein etabliertes Verfahren der Ernährungsmedizin und hat in stark vereinfachter technischer Ausführung Einzug in viele Privathaushalte gefunden, in denen spezielle Personenwaagen eine gewisse Aussage zum Körperfettgehalt zulassen. Die Bioimpedanzanalyse bei Hämodialysepatienten ist noch kein klinischer Alltag, hat aber als Option Einzug in den deutschen Dialysestandard gefunden [126]. Der meßtechnische Ablauf der vorliegenden Studie beinhaltet die standardisierte Platzierung je zweier Klebeelektroden (Bianostik AT, Data Input GmbH, Darmstadt) auf Hand- und Fußrücken und die Verbindung dieser mit dem Meßgerät (BIA 2000-S, Data Input GmbH, Darmstadt) (Abb. 3.3). Die Messung an sich nimmt etwa 5 Minuten Zeit in Anspruch.



Abbildung 3.3: Meßaufbau Bioimpedanzanalyse. Data Input GmbH, Darmstadt

3 Methodik und Material

Die graphische Auswertung der Meßwerte als Vektor in einem Koordinatensystem mit Referenzperzentilen (nach Geschlecht, Alter und BMI) erlaubt eine schnelle Einschätzung des Ernährungsstatus des Probanden [127] (Abb. 3.4).

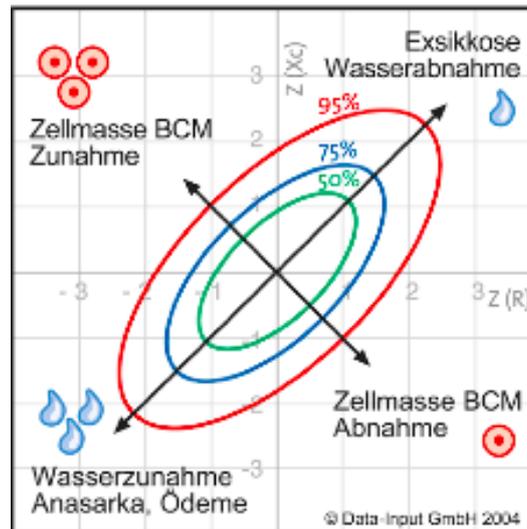


Abbildung 3.4: Vektorgraphik. Data Input GmbH, Darmstadt

3.2.4 Magnetresonanztomographie

Während die Bestimmung anthropometrischer Werte in der Klinik verbreitet ist, sind diese Messungen nicht immer objektiv genug und dienen eher der groben Orientierung [121]. Die native Magnetresonanztomographie eignet sich als Verfahren ohne ionisierende Strahlung, um nicht nur den Umfang bestimmter Körperteile zu erfassen, sondern auch die Querschnittsfläche von Muskeln direkt in axialen Körperschnitten zu messen. Als wichtigste Kontraindikationen sind das Vorhandensein elektromagnetisch beeinflussbarer Implantate oder intracorporaler Metallsplitter zu nennen. Patienten mit Platzangst als relative Kontraindikation können anxiolytisch medikamentös vorbereitet werden, im Rahmen dieser Studie wurde diese Option ausgeschlossen. In dieser Studie wurden der Umfang des nicht den aktuellen Dialyseseshunt tragenden Oberarmes in Höhe der Mitte des Humerus, die Querschnittsfläche des Musculus biceps brachii in dieser Schicht sowie der Querschnitt des Musculus iliopsoas links ermittelt.

Zudem wurde die subcutane Fettschicht des Armes in dieser Höhe ventral des

3 Methodik und Material

Musculus biceps brachii gemessen. Zum Einsatz kam ein Tomograph mit einer Leistung von 1,5 Tesla (Siemens, Magnetom Espree). Serien verschiedener Wichtungen wurden erstellt, zur Auswertung erwiesen sich T2-haste-Serien ohne Fettsuppremie am effektivsten (Abb. 3.5 und 3.6). Die Analyse der Daten erfolgte mittels der OsiriX Software V.3.7.1 (Pixmeo, Genf, Schweiz).



Abbildung 3.5: Querschnittsfläche Musculus iliopsoas MRT

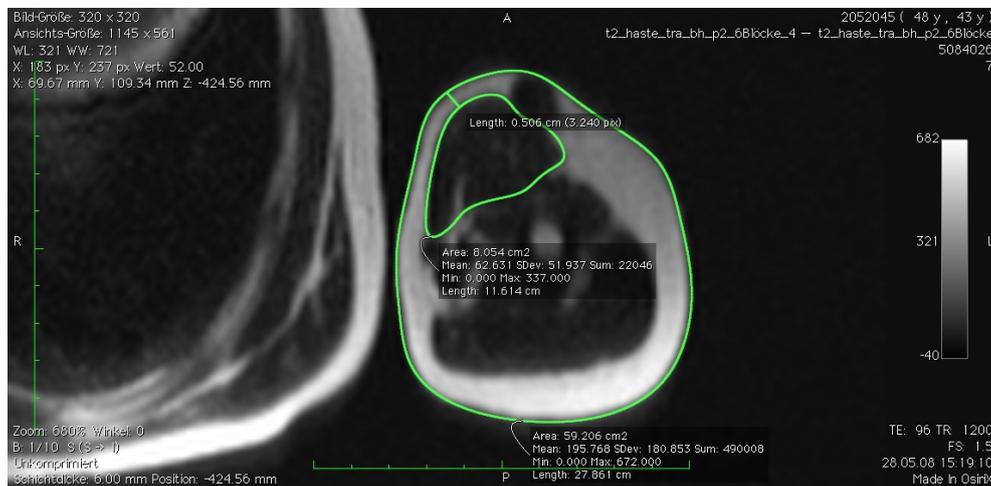


Abbildung 3.6: Querschnittsfläche Musculus biceps brachii, Oberarmumfang und subcutane Fettschicht MRT

3.2.5 Labordiagnostik

In vielen Studien zur Ernährungsmedizin wie auch in der Nephrologie hat sich der Albuminspiegel im Serum als einfach zu messender Parameter zur Abschätzung eines Ernährungsstatus bewährt [98, 128, 129]. Als einfach und preiswert zu bestimmender Parameter fand der Serumalbuminspiegel Eingang in die Labormessungen dieser Studie. Die Kreatininwerte im Serum wurden in dieser Studie gemessen und ausgewertet. Ferner wurden zur Bestimmung des Inflammationsstatus C-reaktives Protein, TNF α sowie die Interleukine 1 β (IL-1 β) und 6 (IL-6) bestimmt. TNF α , IL-1 β und IL-6 führen jeweils in der Leber zur Produktion bzw. Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen, zu denen auch CRP zählt.

Im Rahmen der Studie wurden folgende Kits verwandt: Quantikine HS ELISA Kit HSLBOOC (IL-1 β), Quantikine HS ELISA HSTAOOD (TNF α) und IL-6 Quantikine HS ELISA kit HS6OOB (IL-6), jeweils R&D Systems, Minneapolis, USA. CRP, Kreatinin im Serum und Serumalbumin wurden sofort am Entnahmetag aufbereitet und gemessen, die Proben zur Bestimmung des TNF α sowie für die Interleukine wurden direkt nach Abnahme aufbereitet und bei -18°C bis zur Messung tiefgefroren.

3.3 Intervention: Perorale Zusatzernährung

Als praktikable Lösung der Verabreichung von Zusatzkost erscheint der Einsatz schon vorgefertigter Einheiten in verabreichungsfertiger, peroraler Form. Die Dosierung und Zubereitung von Pulvern zum Anrühren ist gerade für multimorbide Patienten nicht immer trivial, die Bereitstellung von Aminosäuren oder einzelnen Fettsäuren ist mit hohem logistischen Aufwand versehen. Zudem zeigte die Studie von Cano et al. keine Überlegenheit intradialytischer, parenteraler Ernährung zu peroraler Zusatzkost sowohl bezüglich der Nutritionsparameter wie auch der Hospitalisierungsrate oder Mortalität [108]. Den Probanden der Interventionsgruppen (Gruppe 1 und 2a) wurde zu jeder Hämodialyse ein Päckchen Zusatzkost "Renilon 7.5" der Firma Pfrimmer Nutricia GmbH (Erlangen) (Abb. 3.7) gereicht, so daß zumindest an diesen Tagen eine gewisse Compliancekontrolle stattfinden konnte. Für die dialysefreien Tage wurden den Patienten monatlich die entsprechende Anzahl an Päckchen mitgegeben. Zwei zur Auswahl stehende Geschmacksrichtungen (Apriko-

3 Methodik und Material

se und Karamel) wurden den Probanden gekühlt sowie bei Zimmertemperatur zur Kostprobe gereicht und konnten während der Interventionsphase nach gusto gewählt werden. Der Energiegehalt und die Zusammensetzung entspricht den Vorgaben der aktuellen Leitlinie bei Nierenversagen der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. [130].

Die einzelnen verbrauchsfertigen Trinkpäckchen enthalten 125 ml Inhalt mit einem Brennwert von 250 kcal. Eine Inhaltsangabe und eine Typenanalyse befindet sich im Anhang (Tab. (7.2)).



Abbildung 3.7: Renilon 7.5 Pfrimmer Nutricia GmbH

3.4 Statistik

Zur statistischen Auswertung der vollständigen Datensätze (Start- und Enddaten, baseline und follow up) wurden der Student's t-test und one-way ANOVA Test herangezogen. Signifikanz wurde p-Werten unter 0,05 zugesprochen ($p < 0,05$). Die statistischen Berechnungen und die graphische Darstellung der Ergebnisse wurden erstellt mit Prism 5 for Mac OS X, Version 5.0d, GraphPad Prism Software, Inc.

4 Ergebnisse

Von 54 gescreenten chronischen Hämodialysepatienten in zwei Zentren wurden 23 Patienten (15 männliche, 8 weibliche) in die Studie aufgenommen. 7 HIV-positive Patienten wurden in die Gruppe 1 eingeteilt. 16 HIV-negative Patienten wurden randomisiert in die Gruppe 2A (mit Zusatzernährung, n=8) und Gruppe 2B (ohne Zusatzernährung, n=8) eingeteilt. Das Alter der Patienten in Gruppe 1 betrug $50,6 \pm 9,6$ Jahre, in Gruppe 2A $50,6 \pm 13,1$ Jahre und in Gruppe 2B $57,0 \pm 13,5$ Jahre (p ns).

In Gruppe 1 verstarben 2 Patienten (28,6%) vor Ende der Studie, in Gruppe 2A verstarb ein Patient (12,5%). Ein Patient aus Gruppe 1 brach die Studie ab wegen erneutem i.v.-Drogenabusus. Ein Patient aus Gruppe 1 wurde zum Studienende nicht erneut mittels MRT untersucht bei Claustrophobie (4,3% aller Studienteilnehmer, in anderen Studien bis zu 35% [131, 132, 133, 134]), ein Patient aus Gruppe 2B lehnte die BIA-Messung zum Studienende ab, zwei Patienten aus Gruppe 1 wechselten ihren Wohnort im Laufe der Studie und standen der BIA und MRT-Messung zum Studienabschluß nicht zur Verfügung.

4.1 Anthropometrie

4.1.1 Body Mass Index

Der Body Mass Index unterschied sich weder anfangs ($p=0,26$) noch zum Ende ($p=0,49$) unter den Gruppen.

Gruppe 1 hatte anfangs $21,3 \pm 1,5 \text{ kg/m}^2$, zum Ende $22 \pm 1,9 \text{ kg/m}^2$; $p=0,21$. Der BMI betrug in Gruppe 2A anfangs $20,1 \pm 1,9 \text{ kg/m}^2$, zum Ende $21,3 \pm 1,6 \text{ kg/m}^2$; $p=0,14$. In Gruppe 2B anfangs $23,8 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$, zum Ende $23,7 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$; $p=0,88$ (Abb. 4.1).

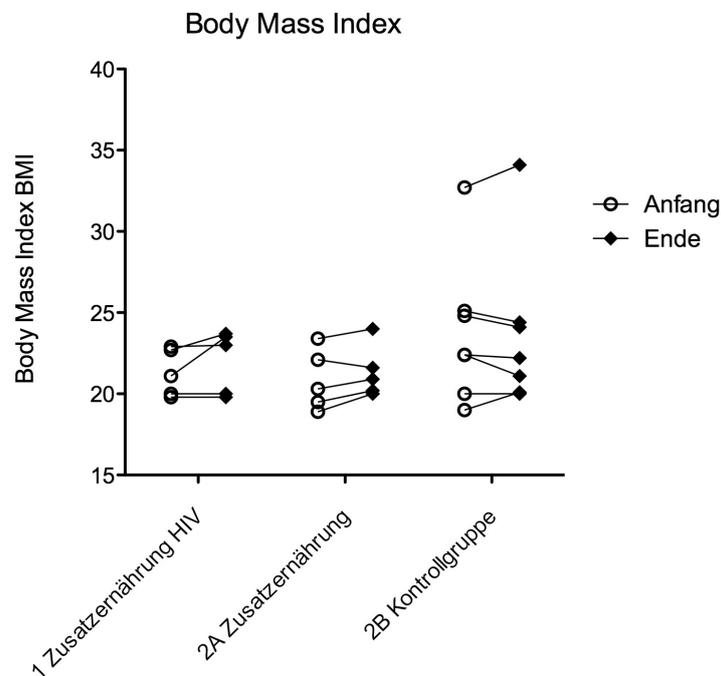


Abbildung 4.1: Graphik Body Mass Index

4.1.2 Querschnitt Musculus biceps brachii

Zu Beginn und zum Ende der Studie bestehen signifikante Unterschiede im Muskelquerschnitt zwischen der Gruppe 2A und 2B, die Muskelquerschnittsfläche der Kontrollgruppe 2B ist höher als die der Interventionsgruppe 2A (anfangs und zum Ende jeweils $p < 0,05$).

Der Querschnitt des Musculus biceps brachii betrug beim Patienten aus Gruppe 1 anfangs $12,1 \text{ cm}^2$, zum Ende $12,2 \text{ cm}^2$; $p \text{ n.a.}$ In Gruppe 2A anfangs $5,1 \pm 1 \text{ cm}^2$; zum Ende $5,3 \pm 1,6 \text{ cm}^2$; $p = 0,55$. In Gruppe 2B anfangs $8,6 \pm 2,1 \text{ cm}^2$; zum Ende $8,7 \pm 2,6 \text{ cm}^2$; $p = 0,63$ (Abb. 4.2).

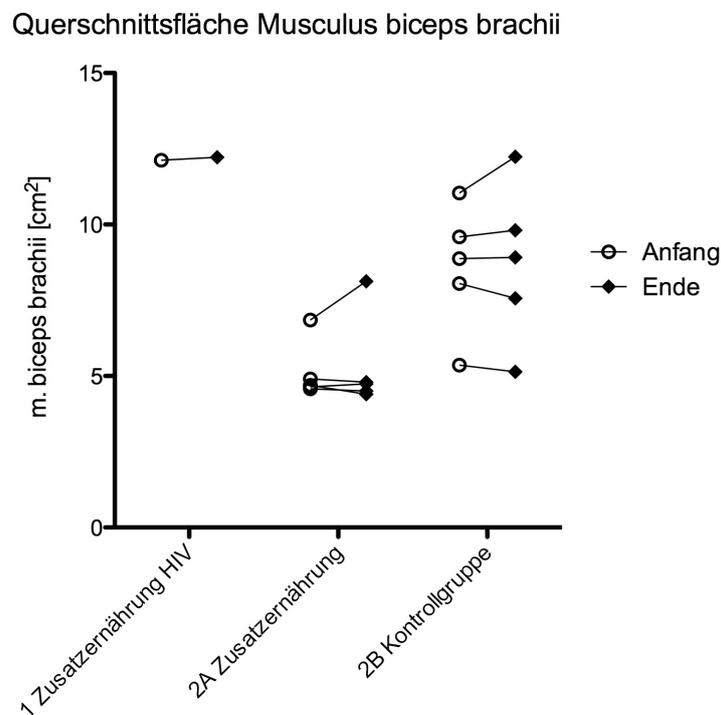


Abbildung 4.2: Querschnittsfläche Musculus biceps brachii

4.1.3 Querschnitt Musculus iliopsoas

Zwischen den Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede anfangs ($p=0,15$) und zum Ende ($p=0,2$).

Der Querschnitt des Musculus iliopsoas betrug beim Patienten aus Gruppe 1 anfangs $14,1 \text{ cm}^2$, zum Ende $14,8 \text{ cm}^2$; p n.a. In Gruppe 2A betrug der Querschnitt anfangs $8,5 \pm 3,5 \text{ cm}^2$; zum Ende $8,9 \pm 3,8 \text{ cm}^2$; $p=0,33$. In Gruppe 2B anfangs $12,1 \pm 3,6 \text{ cm}^2$; zum Ende $12 \pm 3,4 \text{ cm}^2$; $p=0,89$ (Abb. 3.5).

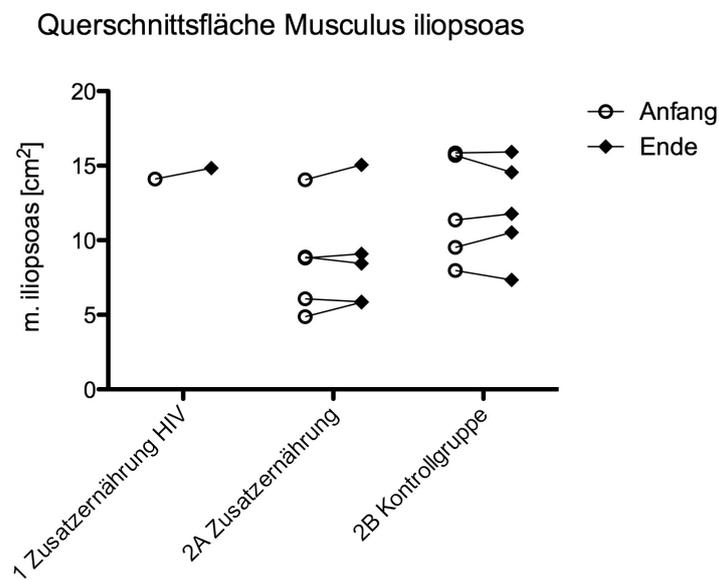


Abbildung 4.3: Querschnittsfläche Musculus iliopsoas

4.1.4 Umfang des Oberarmes

Der Oberarmumfang unterschied sich anfangs ($p=0,11$) und zum Ende ($p=0,23$) voneinander nicht signifikant, anfangs hatte die Gruppe 2B jedoch einen tendenziell höheren Umfang.

Der Umfang des Oberarmes betrug beim Patienten in Gruppe 1 anfangs 27,6 cm, zum Ende 29,2 cm. In Gruppe 2A anfangs $27,8 \pm 1,2$ cm; zum Ende $27,9 \pm 2,6$ cm; $p=0,91$. In Gruppe 2B anfangs $30,7 \pm 3,3$ cm; zum Ende $30,9 \pm 4,4$ cm; $p=0,71$ (Abb. 4.4).

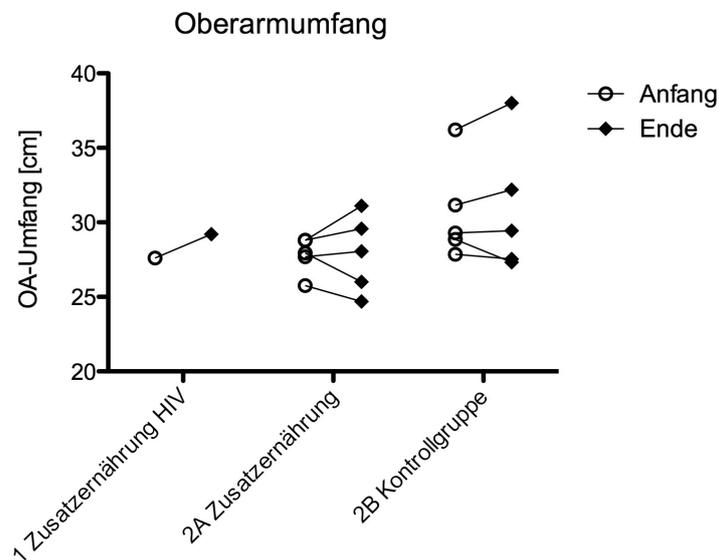


Abbildung 4.4: Oberarmumfang

4.1.5 Subcutane Fettschicht in Oberarmmitte

Die subcutane Fettschicht unterschied sich zwischen den Gruppen anfangs ($p=0,96$) und zum Ende ($p=0,76$) voneinander nicht signifikant.

Die subcutane Fettschicht in Oberarmmitte betrug beim Patienten in Gruppe 1 anfangs 0,85 cm, zum Ende 0,75 cm. In Gruppe 2A anfangs $0,74 \pm 0,32$ cm; zum Ende $0,71 \pm 0,27$ cm; $p=0,52$. In Gruppe 2B anfangs $0,72 \pm 0,27$ cm; zum Ende $0,65 \pm 0,3$ cm; $p=0,16$ (Abb. 4.5).

subcutane Fettschicht in Höhe Oberarmmitte

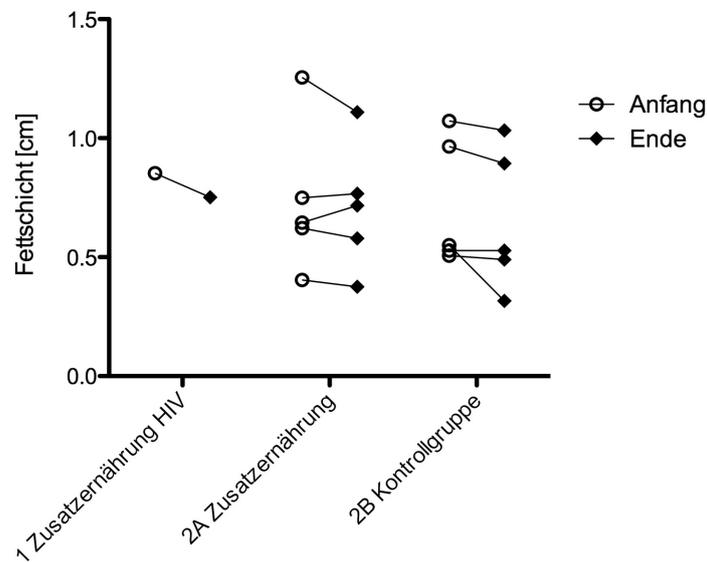


Abbildung 4.5: subcutane Fettschicht in Oberarmmitte

4.2 Subjective Global Assessment

Die Beobachtung des SGA ergab zu Studienbeginn in der Gruppe 1 vier Patienten in Ernährungszustand B (mangelernährt) und drei in Ernährungszustand C (schwer mangelernährt). Zu Studienende wurde ein Patient der Gruppe 1 in die Kategorie A (normal ernährt) eingestuft, drei Patienten verblieben in Kategorie B, zwei Patienten aus Kategorie C verstarben, ein Patient stand der follow up-Untersuchung nach Wohnortwechsel nicht zur Verfügung.

In Gruppe 2A wurden anfangs drei Patienten der Kategorie A zugeordnet, vier der Kategorie B und ein Patient der Kategorie C. Der Patient in Kategorie C schied aus, die übrigen verblieben in ihrer Zuordnung des Ernährungszustandes.

In Gruppe 2B wurden zu Studienbeginn fünf Patienten in Kategorie A eingeteilt, drei Patienten in Kategorie B. Zum Studienende blieben die absoluten Zahlen gleich, es gab jedoch einen Wechsel von Ernährungsstatus B zu A und einen weiteren von A zu B. Kein Patient der Gruppe 2B wurde im SGA als schwer mangelernährt eingestuft (Abb. 4.6).

Alle verstorbenen Patienten (Gruppe 1: zwei Pat. (28,6%); Gruppe 2A: ein Pat. (12,5%)) wurden zu Beginn der Studien in die Gruppe C (schwer mangelernährt) eingeteilt.

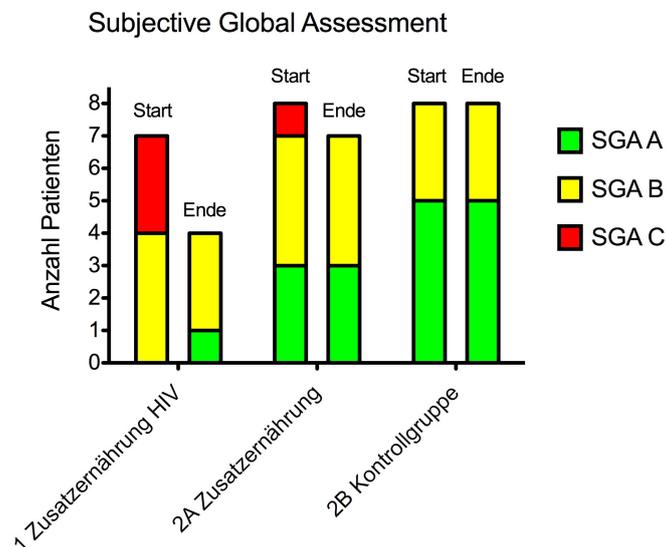


Abbildung 4.6: Subjective Global Assessment

4.3 Bioimpedanzmessung

4.3.1 Körperzellmasse

Die gemittelte Körperzellmasse der einzelnen Gruppen unterschied sich anfangs ($p=0,73$) und zum Ende ($p=0,92$) untereinander nicht signifikant.

Die Körperzellmasse in Gruppe 1 betrug anfangs $25,2 \pm 4,5$ kg; zum Ende $31 \pm 4,4$ kg; $p=0,13$. In Gruppe 2A anfangs $26,8 \pm 5$ kg; zum Ende $30,1 \pm 10,3$ kg; $p=0,59$. In Gruppe 2B anfangs $28,3 \pm 5,9$; zum Ende $32,2 \pm 7,1$ kg; $p=0,1$ (Abb. 4.7).

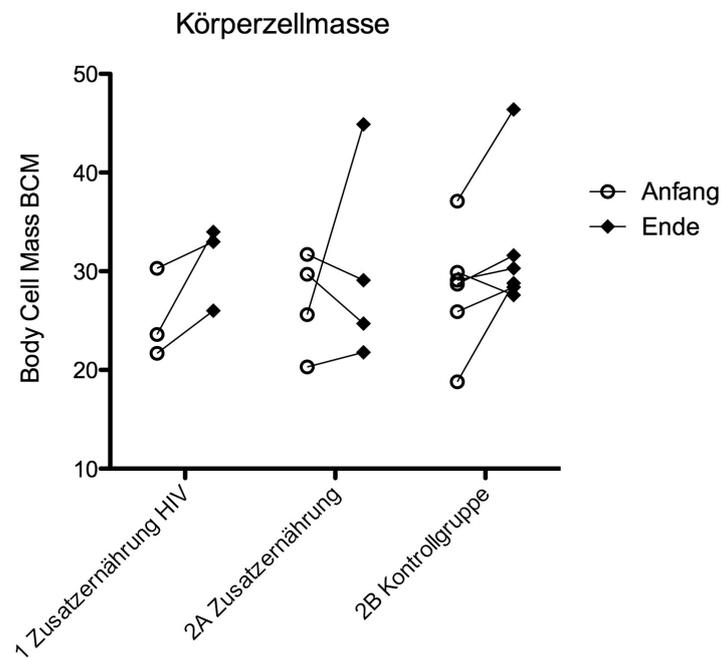


Abbildung 4.7: Körperzellmasse

4.3.2 Phasenwinkel α

Der Phasenwinkel α unterschied sich anfangs ($p=0,62$) und zum Ende ($p=0,92$) in den Gruppen untereinander nicht signifikant.

In Gruppe 1 betrug der Phasenwinkel anfangs $6,17 \pm 0,57$; zum Ende $9,33 \pm 4,3$; $p=0,36$. In Gruppe 2A betrug der Phasenwinkel anfangs $7,06 \pm 2,05$; zum Ende $8 \pm 5,57$; $p=0,77$. In Gruppe 2B anfangs $6,22 \pm 1,35$; zum Ende $8,63 \pm 3,7$, $p=0,16$ (Abb. 4.8).

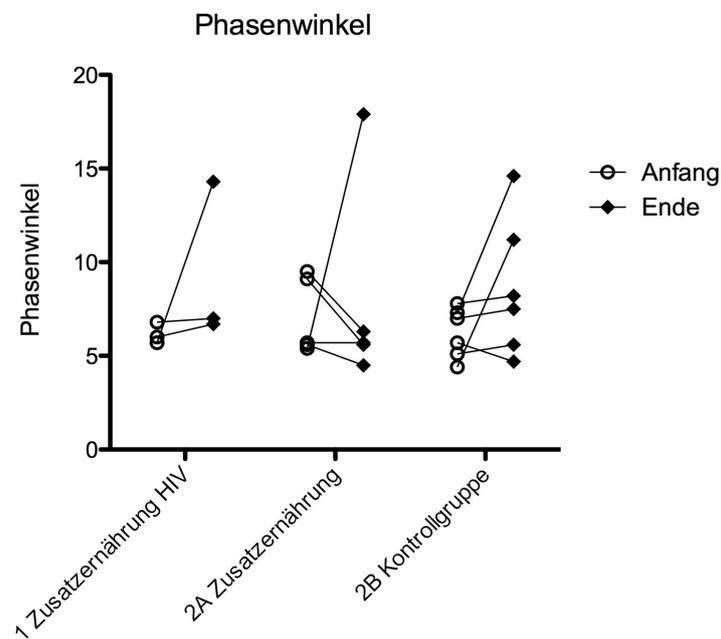


Abbildung 4.8: Phasenwinkel

4.4 Labordiagnostik

4.4.1 C-Reaktives Protein

Das C-Reaktive Protein unterschied sich anfangs ($p=0,57$) und zum Ende ($p=0,42$) in den Gruppen untereinander nicht signifikant.

In Gruppe 1 betrug das CRP [mg/dl] anfangs $0,56 \pm 0,18$; zum Ende $0,78 \pm 0,38$; $p=0,22$. In Gruppe 2A betrug das CRP anfangs $0,34 \pm 0,36$; zum Ende $0,26 \pm 0,21$; $p=0,4$. In Gruppe 2B anfangs $1,29 \pm 2,12$; zum Ende $1,33 \pm 1,75$; $p=0,97$ (Abb. 4.9).

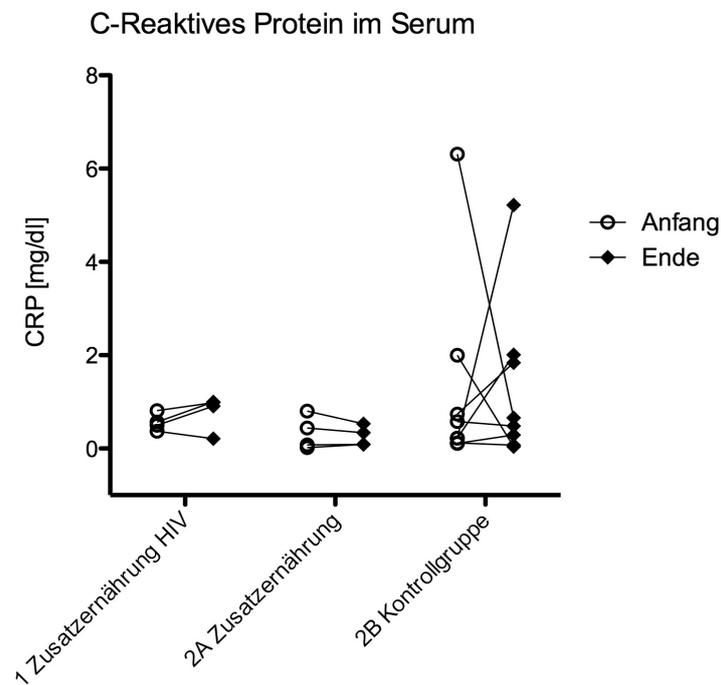


Abbildung 4.9: C-Reaktives Protein

4.4.2 Tumornekrosefaktor α

Der Tumornekrosefaktor α unterschied sich anfangs ($p=0,44$) und zum Ende ($p=0,44$) in den Gruppen untereinander nicht signifikant.

In Gruppe 1 betrug $\text{TNF}\alpha$ [pg/ml] anfangs $5,1\pm 1,13$; zum Ende $5,7\pm 0,62$; $p=0,44$. In Gruppe 2A anfangs $4,26\pm 2,58$; zum Ende $3,74\pm 3,33$; $p=0,63$. In Gruppe 2B anfangs $8,58\pm 8,04$; zum Ende $7,12\pm 5,46$; $p=0,28$ (Abb. 4.10).

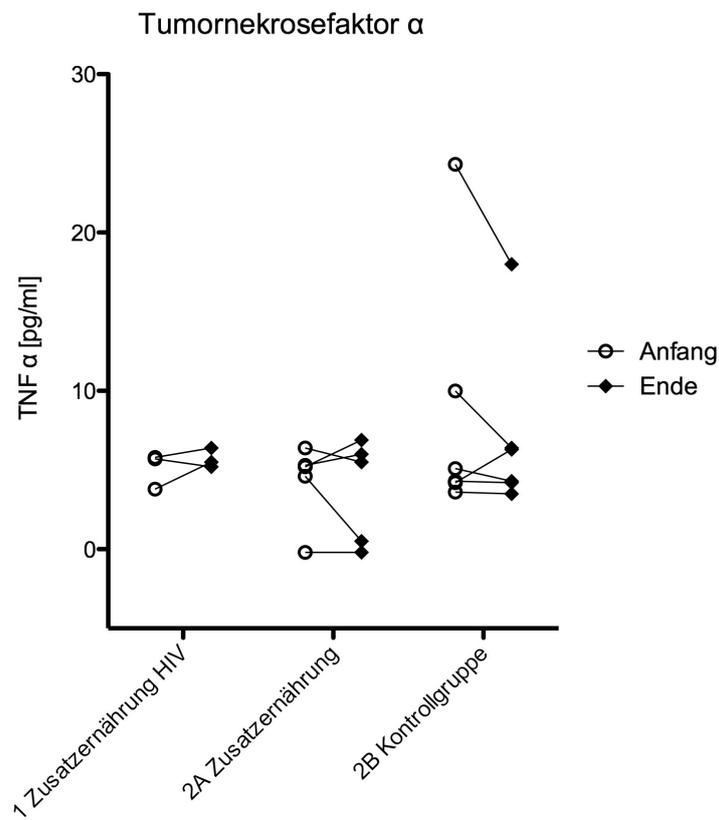


Abbildung 4.10: Tumornekrosefaktor α

4.4.3 Interleukin 1 β

Das Interleukin 1 β unterschied sich anfangs ($p=0,4$) und zum Ende ($p=0,76$) in den Gruppen untereinander nicht signifikant.

In Gruppe 1 betrug IL 1 β [pg/ml] anfangs $0,16\pm 0,02$; zum Ende $0,32\pm 0,4$; $p=0,56$. In Gruppe 2A betrug es anfangs $0,07\pm 0,15$; zum Ende $0,43\pm 1,17$; $p=0,48$. In Gruppe 2B anfangs $0,19\pm 0,17$; zum Ende $0,11\pm 0,07$; $p=0,4$ (Abb. 4.11).

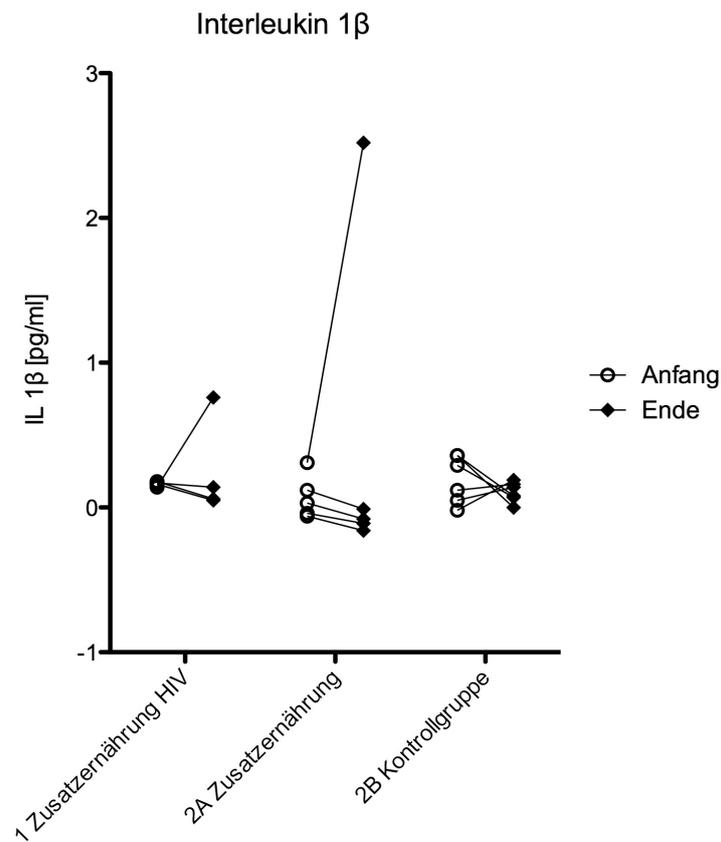


Abbildung 4.11: Interleukin 1 β

4.4.4 Interleukin 6

Das Interleukin 6 unterschied sich anfangs ($p=0,2$) und zum Ende ($p=0,09$) in den Gruppen untereinander nicht signifikant, es gibt jedoch zum Ende eine Tendenz zu geringeren Werten in der Interventionsgruppe 2A.

In Gruppe 1 betrug IL 6 [pg/ml] anfangs $5,63 \pm 1,39$; zum Ende $10,22 \pm 9,45$; $p=0,54$. In Gruppe 2A betrug es anfangs $3,02 \pm 1,14$; zum Ende $2,75 \pm 1,02$; $p=0,63$. In Gruppe 2B anfangs $7,42 \pm 5,4$; zum Ende $4,67 \pm 1,5$; $p=0,23$ (Abb. 4.12).

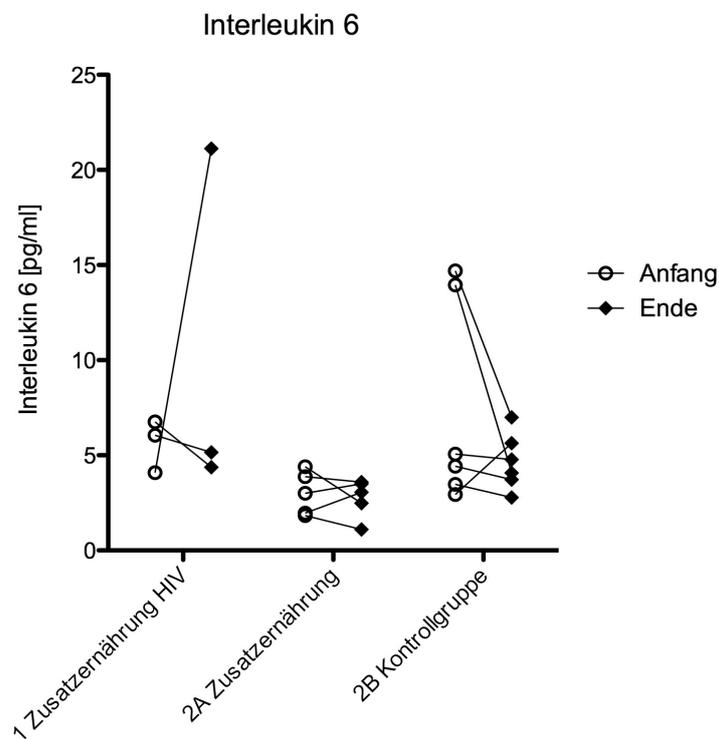


Abbildung 4.12: Interleukin 6

4.4.5 Kreatinin im Serum

Das Kreatinin im Serum war zu Studienbeginn in Gruppe 1 geringer als in Gruppe 2A und 2B ($p < 0,05$), zum Ende war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,18$). In den Gruppen 2A und 2B gab es keine signifikanten Unterschiede.

In Gruppe 1 betrug Kreatinin i.S. [mg/dl] anfangs $5,5 \pm 1,16$; zum Ende $6,6 \pm 2,89$; $p = 0,62$. In Gruppe 2A betrug es anfangs $9,93 \pm 2,9$; zum Ende $9,43 \pm 2,39$; $p = 0,41$. In Gruppe 2B anfangs $11,51 \pm 2,23$; zum Ende $10,38 \pm 3,49$; $p = 0,28$ (Abb. 4.13).

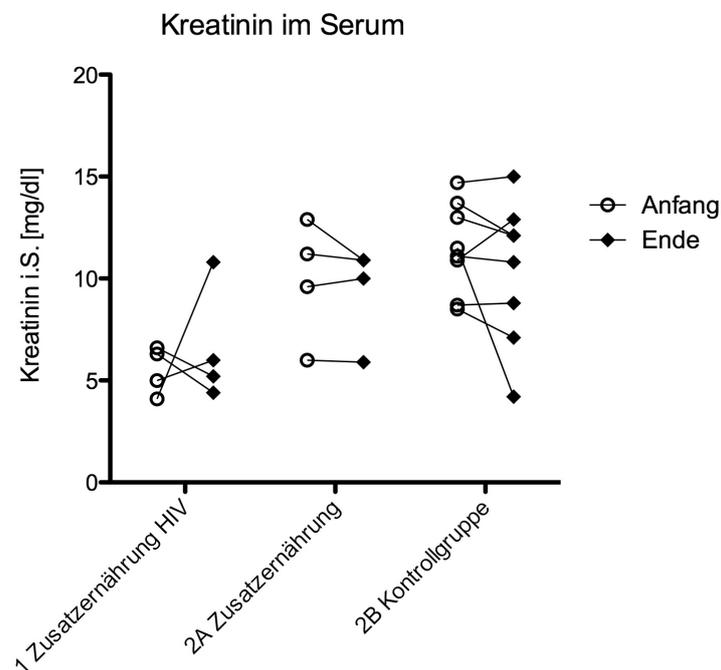


Abbildung 4.13: Kreatinin im Serum

4.4.6 eGFR nach MDRD

Die eGFR nach MDRD war anfangs in der Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 2A und 2B ($p < 0,0001$), zum Ende war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,17$). In den Gruppen 2A und 2B gab es keine signifikanten Unterschiede.

In Gruppe 1 betrug die eGFR [ml/min] anfangs $11,25 \pm 1,29$; zum Ende $10,7 \pm 4,97$; $p = 0,87$. In Gruppe 2A betrug sie anfangs $5,55 \pm 2,25$; zum Ende $5,68 \pm 2,11$; $p = 0,6$. In Gruppe 2B anfangs $4,91 \pm 0,96$; zum Ende $6,45 \pm 3,96$; $p = 0,29$ (Abb. 4.13).

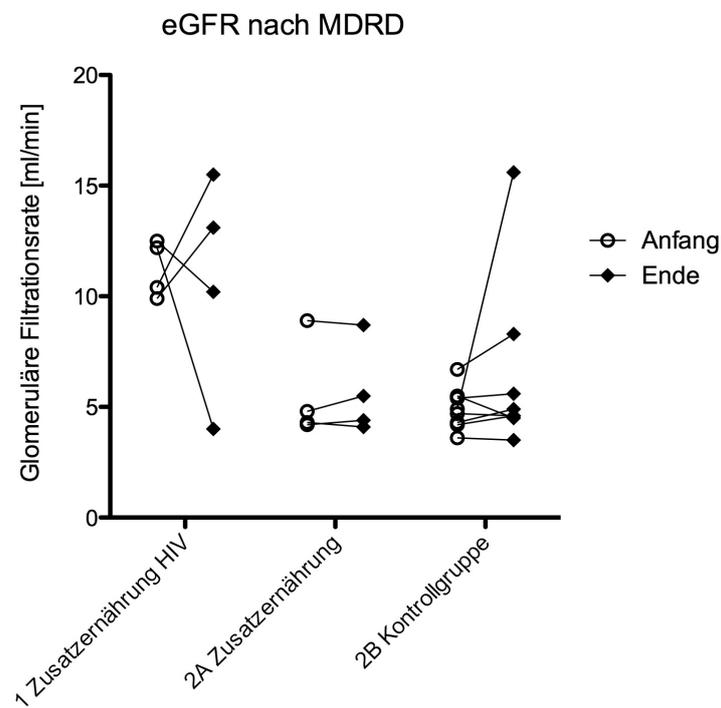


Abbildung 4.14: eGFR nach MDRD

4.4.7 Albumin im Serum

Das Albumin unterschied sich anfangs ($p=0,44$) und zum Ende ($p=0,44$) in den Gruppen untereinander nicht.

In Gruppe 1 betrug das Albumin im Serum [g/dl] anfangs $4,1 \pm 0,22$; zum Ende $4,25 \pm 0,3$; $p=0,1$. In Gruppe 2A betrug sie anfangs $4,2 \pm 0,22$; zum Ende $4,2 \pm 0,08$; $p=1$. In Gruppe 2B anfangs $4,1 \pm 0,19$; zum Ende $4,19 \pm 0,36$; $p=0,28$ (Abb. 4.15).

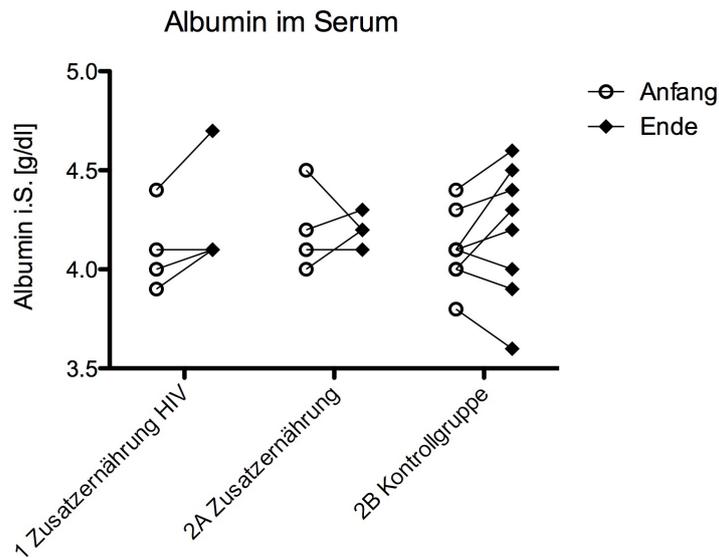


Abbildung 4.15: Albumin im Serum

5 Diskussion

Positive Effekte peroraler, täglicher Zusatzkost sind in dieser Pilotstudie über 6 Monate nicht zu belegen. Signifikante Unterschiede gab es zum einen im Querschnitt des Muskulus biceps brachii; die Kontrollgruppe hatte einen höheren Querschnitt zum Anfang und zum Ende der Studie, tendenziell war auch der Oberarmumfang höher. Zum anderen waren zu Studienbeginn die Kreatininwerte im Serum der Interventionsgruppe mit HIV geringer, die eGFR besser, zum Studienende gab es keine signifikanten Unterschiede.

Das Hauptergebnis liefert die Betrachtung des SGA-Wertes unter Berücksichtigung der Mortalität der Gruppen. Die Notwendigkeit einer Verbesserung des Nutritionzustandes bei HIV-positiven Hämodialysepatienten kommt in der erhöht prävalenten Kachexie und der erhöhten Mortalität in diesem Patientengut zum Ausdruck. Dieser Befund deckt sich mit anderen Studien, in denen HIV-infizierte Patienten geringere Nutritionparameter aufweisen und öfter Anzeichen von Kachexie aufweisen [135, 136, 137]. Die von den Patienten erreichten Werte im Subjective Global Assessment können nur einer groben Einteilung dienen. Nur zwei Teilnehmer wechselten ihren SGA-Wert im Laufe des halben Jahres. Die alleinige Erhebung des SGA-Wertes ist kein adäquates Mittel der Überwachung des Ernährungszustandes von Patienten. Bemerkenswert ist jedoch, daß sämtliche Patienten, die in der SGA-Bewertung als schwer mangel- / fehlernährt galten, im Rahmen dieser Studie verstorben sind (zwei Patienten aus Gruppe 1 (28,6%), ein Patient aus Gruppe 2A (12,5%)). Keiner der Studienteilnehmer in der Gruppe 1 (mit HIV-Infektion) erkrankte während der Studie manifest an AIDS. Dies zeigt, daß eine dezidierte Aufdeckung von Malnutrition bei Hämodialysepatienten wichtig ist, da eine perorale Zusatzernährung allein nicht in der Lage ist, die Mortalität zu senken, wie andere Studien ebenfalls belegen [83, 138]. Der genaue Mechanismus der Entstehung des Malnutritions-Inflammationsstatus im Endstadium der Niereninsuffizienz ist nicht

5 Diskussion

geklärt, auch die Therapie wird sich nicht auf eine einfache Behandlungsmodalität stützen können. Zukünftige Behandlungsstrategien können nicht allein auf der Bereitstellung von Zusatzkost aufbauen, als Teil einer Behandlungsstrategie ist sie jedoch mit verhältnismäßig geringem Aufwand zu bewerkstelligen. Der Nutzen als Alleinmaßnahme bei chronischen Hämodialysepatienten ist jedoch in dieser Studie nicht bewiesen worden, manche Studien liefern abweichende Ergebnisse und stellen ebenfalls die Notwendigkeit weiterer Forschung heraus [139]. So konnten mithilfe oraler Zusatzkost beispielweise infektiöse Komplikationen verhindert werden [140].

Der vordergründige ärztliche Mehraufwand in der ernährungsmedizinischen Betreuung von Hämodialysepatienten besteht in einer ernährungsmedizinisch erweiterten Eingangsanamnese und -untersuchung, deren Ergebnisse in zeitlichen Abständen von 3-6 Monaten kontrolliert werden. Die Bioimpedanzanalyse liefert hierzu verlässliche, objektive und vom Hydratationsstatus unabhängige Daten. Die Erhebung der Meßdaten ist mit der Prozedur des Anfertigen eines Standard-EKGs (Elektrokardiogramm) vereinbar und ist mühelos direkt am Patientenbett durchführbar. Die rechnergestützte Ausgabe der Daten, insbesondere im zeitlichen Verlauf, liefert problemlos zu beurteilende Grafiken für den Kliniker, um Malnutrition früh und sicher zu erkennen und therapeutisch tätig zu werden.

Die Magnetresonanztomographie sollte mit dazu dienen, einen Wechsel des Ernährungszustandes anhand von objektiven Meßwerten zu verfolgen, da die gängigen anthropometrischen Verfahren keine geeignete Option zur Überwachung des Nutritionstatus darstellen [121]. Einige Studien zeigten einen positiven Einfluß von Zusatzernährung auf die Muskelmasse der oberen Extremitäten oder des ganzen Körpers beziehungsweise einen Anstieg von Muskelkraft der Hände [96, 141] oder einen Anstieg der Muskelproteinbiosynthese [141]. Die MRT kann den Anstieg der Muskelmasse an 2 unterschiedlichen Skelettmuskeln eruieren. Die klinische Wertigkeit dieses Verfahrens ist hinsichtlich des technischen, organisatorischen und materiellen Aufwandes als eher gering zu bewerten, die Akzeptanz der Patienten, sich diesem diagnostischen Verfahren zu unterziehen ist im Vergleich zu allen anderen hier angewandten Methoden deutlich geringer. Die erhobenen Werte korrelieren mit denen aus der Bioimpedanzanalyse, so daß dieses Verfahren bei der Einfachheit der Durchführung und einer nicht unerheblichen Schonung wirtschaftlicher Ressourcen vorzuziehen ist.

5 Diskussion

Die gemessenen Unterschiede in der Querschnittsfläche im Bizepsmuskel zwischen den Gruppen bleiben im Studienverlauf unverändert. Grund für eine Diskrepanz könnte eine nicht hinreichende Fallzahl bei der Randomisierung sein.

Die Messung von CRP als Entzündungsparameter ist in der klinischen Routinediagnostik allgegenwärtig. Die Bestimmung ist kosteneffizient, jedoch recht unspezifisch, zudem zeigt sich eine zeitliche Diskrepanz von 12-24 Stunden zwischen klinischer Symptomatik und laborchemischem Befund. Die fortlaufende Kontrolle der CRP-Werte ist Teil der Überwachung von Hämodialysepatienten. Sie dient der Erkennung von Infektionen, beispielsweise des Dialysezuganges, Abstoßungsreaktionen von Transplantaten und auch der indirekten Tumordiagnostik [126]. Es besteht eine Korrelation zwischen der Mortalität der Patienten an der Hämodialyse und der Höhe des CRP-Spiegels. Die Rolle auch niedrigschwelliger CRP-Anstiege bei kardiovaskulären Erkrankungen wurde im letzten Jahrzehnt neu bewertet und wird in den direkten Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen bei Dialysepatienten gebracht [72, 142, 143].

Eine Serumkonzentrationsänderung von IL-1 β und IL-6 ermöglicht die Detektion einer Änderung des Entzündungsstatus in höherer zeitlicher Auflösung und scheint für die Vorhersage zumindest kardiovaskulärer Ereignisse besser geeignet als der CRP-Level [80]. Während die Bestimmung des CRP ebenfalls zur mechanisierten Routinediagnostik des Universitätslabors gehört, nimmt die Bestimmung des TNF α sowie der Interleukine besondere personelle und materielle Ressourcen in Anspruch.

Die Erhebung der meisten Laborparameter der vorliegenden Studie geschieht in der klinischen Praxis routinemäßig und stellt keine zusätzliche Belastung dar. Die Auswertung der Zytokine zeigte teils große Sprünge und keine signifikanten Unterschiede, so daß eine standardisierte Überwachung wenig nützlich erscheint. Die Auswertung bindet zudem personelle, zeitliche und wirtschaftliche Ressourcen. Eine Beeinflussung des Inflammationszustandes (über IL 6) der Probanden durch die Zusatzernährung korreliert nur in der Gruppe 2A tendenziell und nicht statistisch signifikant mit bereits vorliegenden Ergebnissen anderer Studien, die einen Zusammenhang zwischen einem Abfall von Entzündungsmarkern und der Bereitstellung von Zusatzkost herstellen [71, 72, 78, 79, 80, 81, 82, 107, 128]. Die Überwachung der Inflammation mittels Interleukinen erscheint zumindest in der vorliegenden Pilotstudie nicht sinnvoll. Andere, größere Studien zeigen jedoch signifikante Korrelationen und

5 Diskussion

die zunehmende Entdeckung von Zusammenhängen der Inflammation, Malnutrition und damit verbundener Mortalität bei Hämodialysepatienten läßt neue Behandlungsstrategien entstehen. Der Begriff des Malnutritions-Inflammations-Komplexes wird wahrscheinlich zukünftig eine größere Rolle in der Hämodialyse spielen.

Verschiedene Umstände können dazu geführt haben, daß diese Pilotstudie wenig statistisch relevante Ergebnisse geliefert hat. Der wichtigste Umstand ist wahrscheinlich die niedrige Probandenzahl, die einer Pilotstudie oft zugrunde liegt. Einige andere Studien verzichteten dafür auf eine Kontrollgruppe oder nahmen die Interventionspatienten zeitlich versetzt als Kontrollgruppe, was die Aussagekraft jedoch auch vermindern kann. Für weitere Studien erscheint zudem ein längerer Beobachtungszeitraum sinnvoll, auch dies ist in einer klinischen Pilotstudie oft schwer praktikabel. Einigen Studien liegen recht kurze Interventionszeiträume von 2-3 Monaten zugrunde, in denen objektive Meßparameter keine statistisch signifikanten Unterschiede aufweisen [103, 112].

Die Erhebung anthropometrischer Daten mittels MRT erlaubt eine ionisationsfreie Messung tief sitzender Muskeln wie des Musculus ileopsoas, der klassischen anthropometrischen Methoden nicht zugänglich ist und kaum Differenzen zur Gegenseite aufweist, wie sie bei Querschnittsflächenmessungen der Muskelgruppen der oberen Extremitäten bei Rechts- und Linkshändern oftmals und physiologisch verschieden anzutreffen sind [144].

Ein vornehmlich bei HIV-Medikamenten früher Generationen häufiger anzutreffendes Problem ist eine Umverteilung von Fettpolstern der Patienten unter Langzeittherapie. Diese Fettumverteilung kann als Atrophie, Hypertrophie oder als Mischform auftreten [145, 146, 147, 148, 149]. Die Ergebnisse der in der vorliegenden Studie erhobenen Dicke der subcutanen Fettschicht an den Oberarmen können dadurch verzerrt werden, so daß eine Reihe weitere Verfahren zur Quantifizierung des Nutritionstatus zum Einsatz kommen.

Ein Teil der Patienten in der Interventionsgruppe mit HIV kann klinisch inapparent an einer Form der Lipodystrophie leiden, welche Untersuchungsergebnisse verfälschen kann. Lipodystrophie bezeichnet eine sowohl äußerlich sichtbare (Lipoatrophie und -hypertrophie) wie auch metabolische (Dyslipidämie und Insulinresistenz) Störung des Fettstoffwechsels [149]. Vor allem in den Anfangsstadien der antiretroviralen Therapie zeigte sich an einigen Patienten ein Lipodystrophie-Syndrom mit

5 Diskussion

einer die subcutanen Fettpolster betreffenden Fettverteilungsstörung, hauptsächlich assoziiert mit der Gabe von Proteaseinhibitoren [148, 149, 150, 151, 152, 153]. Diese Verteilungsstörung beinhaltet hauptsächlich einen Verlust von facialem, subcutanen Fett, aber auch an den Extremitäten oder gluteal und/oder die Ausbildung von Fettpolstern an anderen Stellen, meist abdominell, seltener nuchal. Es gibt zudem geschlechtsspezifische und weitere epidemiologische Unterschiede [154, 155]. Neuere Medikamentengenerationen der vergangenen 8 Jahre ließen dieses Problem stark in den Hintergrund treten, so daß klinisch apparente Fettverteilungsstörungen selten geworden sind [148]. Eine Fettverteilungsstörung bei den Studienteilnehmern der Gruppe 1 (mit HIV) schränkt möglicherweise die Aussagekraft verschiedener, in dieser Studie zum Einsatz kommender Kontrollparameter ein. Ein Unterscheidungskriterium zwischen einer Lipoathrophie und einer Fehl- / Malnutrition aufgrund unzureichender Energieaufnahme ist der bei Fehl- / Mangelernährung auftretende Verlust an Skelettmuskelmasse, der bei einer Lipodystrophie nicht in Erscheinung tritt. Die Bioimpedanzanalyse kann dieses verschobene Verhältnis von Fett- zu Muskelmasse auflösen. Die Meßmethoden zur Diagnose einer Lipodystrophie beinhaltet neben anthropometrischen Messungen wie Hautfaltenmessungen und der Ermittlung von Circumferenzen an Extremitäten und am Körperstamm auch radiologische Schnittbildverfahren inklusive der Magnetresonanztomographie, die auch in dieser Studie zum Einsatz kommen [146, 148]. Eine Beeinflussung von Ergebnissen durch das Vorliegen einer klinisch unauffälligen Lipodystrophie ist nicht auszuschließen, die bis zu einem Verlust von 1/3 der subcutanen Fettmasse inapparent bleiben kann [147].

Die Abschätzung der GFR auf der Basis des Serumkreatinins ist zudem sowohl bei erhöhter wie auch erniedrigter Muskelmasse nicht zuverlässig und wird nicht empfohlen [8, 156]. Eine Kontrolle der ausreichenden Dialysequalität durch eine über Kreatinin im Serum abgeschätzte GFR kann bei Kachexiepatienten unzureichend sein. Aufgrund verringerter Muskelmasse und möglicher Kachexie in Gruppe 1 ist das Serum-Kreatinin signifikant niedriger als in Gruppe 2, weiter ist deshalb möglicherweise die eGFR (MDRD) überschätzt. Aufgrund der einfachen Verfügbarkeit und routinemäßigen Bestimmung sollte bei Dialysepatienten mit niedrigem Serum-Kreatinin bzw. erhöhter eGFR (MDRD) bis zum Beweis des Gegenteils eine Kachexie vermutet werden. Dies sollte in Folgestudien überprüft werden.

5 Diskussion

In der Behandlung der Fehl- / Mangelernährung von CHD-Patienten gibt es zwei unterschiedliche Ansätze bezüglich der Bereitstellung zusätzlicher Kalorien und Nährstoffe. Entweder wird peroral oder parenteral zusatzernährt. Die Studie von Cano et al. zeigte weder einen signifikanten Benefit bezüglich der Überlebensrate von CHD-Patienten, die zusätzlich zur peroralen Zusatzkost noch parenteral unterstützt wurden, noch eine Änderung der klinischen und laborchemischen Parameter [108]. Aus Gründen der Patientensicherheit, Praktikabilität und der Wirtschaftlichkeit ist eine perorale Zusatzernährung vorzuziehen, parenterale Methoden bleiben als Ausweichmöglichkeiten bestehen, wenn perorale Zusatzkost nicht verabreicht werden oder die nötige Compliance nicht sicher gestellt werden kann. Aktuelle Leitlinien geben auch bei CHD-Patienten der peroralen Ernährung den Vorzug vor der parenteralen [130, 157].

Die in dieser Studie zum Einsatz gekommene Zusatzernährung stellt für die Patienten nur ein geringes Maß an Aufwand dar. Die Tetrapaks sind bei Zimmertemperatur lagerfähig und müssen nicht angerührt oder aufbereitet werden. Die zusätzlichen wöchentlichen Therapiekosten belaufen sich auf 20€, vor dem Gesichtspunkt der finanziellen Aufwendungen, die ohnehin wöchentlich durch die chronische Hämodialyse anfallen (398-486€) [158], ein geringer, jedoch vor dem Hintergrund der Wirtschaftlichkeit nicht unerheblicher Betrag. Im Hinblick auf eine Prävention späterer ressourcenbindender Fehl- / Mangelernährungsfolgen hält dieser Betrag einer Aufwandsanalyse leicht stand.

34,8% der Studienteilnehmer schieden aus der Studie aus. In der Interventionsgruppe 1 (mit HIV) sind für eine statistisch auswertbare Aussage zu viele Studienabbrüche. Vorliegende Studien zeigen ebenfalls eine bisweilen sehr hohe Drop-out-Quote allein bei CHD-Patienten auch ohne das Vorliegen einer HIV-Infektion bis zu 65% [72]. Die Gründe hierfür sind vielfältig, es liegt aber nicht zuletzt an der schlechten Prognose, die generell mit dem Endstadium der Niereninsuffizienz ohnehin verbunden ist. Die alleinige Betrachtung der Gruppen 2A und 2B (ohne HIV) zeigt einen hohen Anteil an Studienteilnehmern über die gesamte Studiendauer. Die hohe Mortalität von HIV-Patienten an der chronischen Hämodialyse und die relativ geringe Verfügbarkeit dieser Probanden an einem Studienort erschweren die Untersuchungen. Multicenterstudien zu diesem Patientenkollektiv sind sinnvoll.

Die in der aktuellen Studienlage anzutreffenden, zum Teil widersprüchlichen Er-

5 Diskussion

gebnisse zum Effekt von peroraler Zusatzkost bei Hämodialysepatienten sind wahrscheinlich zu einem nicht unerheblichen Teil auf mangelnde Compliance zurück zu führen. In der vorliegenden Studie wurde zumindest die Hälfte an Zusatzkost unter klinischer Kontrolle während der Hämodialysebehandlung eingenommen. An den dialysefreien Tagen ist diese Kontrolle jedoch nicht gegeben, so daß Verzerrungseffekte in Richtung eines nicht signifikanten Ergebnisses möglich und in Anbetracht der Vorstudien auch zu vermuten sind.

Eine Analyse vorliegender Studien zur Ernährung von CHD-Patienten zeigt ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse, sowohl was den generellen Effekt angeht, wie auch die Ergebnisse unterschiedlicher Meßmethoden innerhalb einer Studie betreffend. Dies kann an unterschiedlichen Gründen liegen. Der Einschluß geeigneter Studienteilnehmer führt oft zu für eine statistische Auswertung zu geringen Probandenzahlen, der quantitative Einsatz der Zusatzernährung kann zu gering sein, einige Studien hatten keine randomisierte Kontrollgruppe und viele Studien analysieren nicht die langfristige Mortalität [71, 96, 107, 109, 128, 129, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165]. Auch die vorliegende Studie erreicht keine hohe Fallzahl an Patienten, insbesondere die Gruppe der mit dem HI-Virus infizierten CHD-Patienten ist ein limitierender Faktor. Die hohe Rate an Ausfällen in dieser Gruppe verschärft das Problem. Zukünftige Studien zur Spezifizierung des Einflusses von Zusatzkost für dieses Patientenkollektiv sind als multizentrische Studie in Ballungsgebieten sinnvoll; neben dem untersuchten Großraum Frankfurt beispielsweise Berlin, München und Hamburg. Die hohe Rate fehl- / mangelernährter HIV-Patienten läßt eine sorgfältige Überprüfung des Ernährungsstatus dieser Gruppe sinnvoll erscheinen.

Die Normalisierung klinischer und laborchemischer Parameter korreliert nicht immer mit einem verbesserten Allgemeinbefinden oder gar einer längeren Überlebenszeit der Patienten [128]. Einige Studien zur intradialytischen, parenteralen Zusatzernährung haben Mortalität und Hospitalisierungsrate beobachtet und konnten jedoch hier eine signifikante Verbesserung eruieren [166, 167, 168]. Sinnvoll sind weitere Langzeitbeobachtungen für eine Verifizierung des Nutzens einer Verbesserung des Ernährungszustandes.

Die rein technischen Verbesserungen in der Dialysequalität sind, vom vordergründigen wirtschaftlichen Aspekt losgelöst, relativ einfach und ohne größere auf den individuellen Patienten abzustimmende Fragestellungen umzusetzen. Dem Stand der

5 Diskussion

Technik angepasste Geräte, moderne Dialysemembranen und der Verzicht auf deren mehrfache Benutzung sowie nicht durch organisatorische Zwänge eingeschränkte Dialysedauer sind in deutschen Kliniken und ambulanten Dialysezentren nicht das Hauptproblem. Zeit- und personalaufwändig sind individuelle Anpassungen bei sich ändernden Patienten wie z.B. der Überwachung des Ernährungsstatus und ggf. Monitoring von therapeutischen Interventionen.

Obwohl der Zusammenhang von Fehl- / Mangelernährung bei CHD-Patienten mit einer schlechten klinischen Prognose hinreichend bekannt ist, ist eine routinemäßige Überwachung der Ernährungsparameter nicht umfassend etabliert [3]. Komplikationen mit Hospitalisierung, auch vor dem Hintergrund steigender Lebenserwartung von Dialysepatienten generell wie auch den Fortschritten in der Behandlung HIV-positiver Dialysepatienten, lassen eine präventive Überwachung der Nutritionsparameter wichtiger werden. Bei einer Vielzahl von Faktoren, die zu einer erfolgreichen Dialysebehandlung chronisch niereninsuffizienter Patienten führt, könnte die routinemäßige Einbeziehung einer frühzeitigen Zusatzkost in der Lage sein, gerade bei Kachexie-Risikopatienten an der Hämodialyse einen wichtigen Beitrag zu liefern.

6 Zusammenfassung

6.1 Zusammenfassung deutsch

Die randomisierte, dreiarmlig kontrollierte Studie zu täglicher, peroraler Zusatzkost (ONS) bei Hämodialysepatienten (CHD) im Endstadium der Niereninsuffizienz (ESRD) über 6 Monate zeigte keine signifikanten Verbesserungen hinsichtlich folgender Nutritions-/Retentions- und Inflammationsparameter: Subjective Global Assessment (SGA); Body Mass Index (BMI); Querschnitt des Muskulus Iliopsoas, Oberarmumfang und Dicke des Unterhautfettgewebes (MRT); Körperzellmasse und Phasenwinkel (Bioimpedanzanalyse BIA); Tumornekrosefaktor α (TNF α); Interleukin 1 β und 6 (IL-1 β und IL-6); C-Reaktives Protein (CRP). Der Querschnitt des Muskulus biceps brachii blieb in der Kontrollgruppe anfangs und zum Ende höher wie in den Interventionsgruppen. Der Serumkreatininwert der Interventionsgruppe mit HIV war anfangs geringer als in den übrigen Gruppen, die glomeruläre Filtrationsrate entsprechend besser, zum Ende waren diese Unterschiede nivelliert. Der Hauptbefund liegt in der hohen Mortalitätsrate der HIV-positiven Hämodialysepatienten (2 von 7 Pat., 28,6%), von denen beide im SGA als schwer mangel-/fehlernährt eingestuft wurden. Die Therapie eines Malnutritions-Infalmmations-Komplexes ist nicht allein durch orale Zusatzkost möglich. Weitere Studien müssen multimodale Konzepte zur Diagnose und zur Therapie erforschen. Hierzu kann perorale Zusatzkost ein einfach durchzuführendes Mittel als Teil der Behandlungsstrategie sein, zur erweiterten Diagnose kann die Bioimpedanzanalyse eine Möglichkeit sein, um den Teilaspekt der Nutritionskontrolle zu erfüllen.

6.2 Zusammenfassung englisch

The randomized, three armed controlled study concerning daily oral nutritional supplements (ONS) of patients in end-stage renal disease (ESRD) treated with chronic hemodialysis (CHD) over 6 months shows no significant improvements of the following nutritional/renal retentional and inflammatory parameters: subjective global assessment (SGA); body mass index (BMI); cross-section area of m. iliopsoas, mid-arm circumference and amount of subcutaneous fat (MRI); body cell mass and phase angle (bioimpedance analysis BIA); tumor necrosis factor α (TNF α); interleukin 1 β and 6 (IL-1 β and IL-6); c-reactive protein (CRP). The cross-sectional area of m. biceps brachii was higher in the control group than in interventional groups in the beginning and at end. At baseline, serum creatinine was lower in the intervention Group 1 (HIV-positive hemodialysis patients) than in the control group (non-HIV hemodialysis patients). Likewise, respective estimated glomerular filtration rate was higher there. At study end, this difference was not significant anymore. Higher mortality in HIV-positive CHD-patients (2 out of 7, 28,6%) is the main finding, both of them had been assessed severely malnourished in SGA. Therapy of malnutrition-inflammation-syndrome can not be achieved via oral nutritional supplements alone. Further studies are necessary to show effects of multi modal concepts for diagnosis and treatment. Oral nutritional supplements can be a simple conductable part of treatment, for extended diagnosis bioimpedance analysis can be an appropriate part for the control of nutrition.

7 Anhang

7.1 Zutatenliste Renilon 7.5, Frimmer Nutricia GmbH

Demineralisiertes Wasser, Maltodextrin, pflanzliche Öle (Sonnenblumenöl, Rapsöl), Milcheiweiß, Fruktose, Tricholincitrat, Aroma (Aprikose oder Karamel), Karotinoide (enthält Sojalecithin; β -Karotin, Lutein, Lycopin), Farbstoff (Echtes Karmin), Farbstoff (Kurkumin), Farbstoff (E 150d = Ammonsulfit-Zuckerkulör, nur Geschmacksrichtung Karamel), Trikaliumcitrat, Eisenlaktat, Taurin, L-Carnitin, Kaliumhydroxid, Natrium-L-ascorbat, Zinksulfat, Natriumhydroxid, DL- α -Tocopherylacetat, Nikotinamid, Natriumselenit, Kupferglukonat, Mangansulfat, Calcium-D-pantothenat, Pteroylmonoglutaminsäure, Chrom-(III)-chlorid, Pyridoxinhydrochlorid, D-Biotin, Thiaminhydrochlorid, Riboflavin, Natriumfluorid, Natriummolybdat, Cyanocobalamin, Kaliumjodid, Phytomenadion.

7.2 Typenanalyse Renilon 7.5

	pro 100 ml	pro 125 ml
phys. Brennwert	835 kJ (200 kcal)	1043,75 kJ (250 kcal)
Broteinheiten	1,7 BE	2,125 BE
Eiweiß	7,5 g	9,375 g
Kohlenhydrate	20 g	25 g
davon:		
Zucker	4,8 g	6 g
Glucose	0,2 g	0,25 g
Fructose	3,8 g	4,75 g
Lactose	0,06 g	0,075 g
Maltose	0,8 g	1 g
Polysaccharide	15,1 g	18,875 g
Fett	10 g	12,5 g
davon:		
gesättigte FS	0,9 g	1,125 g
einfach unges. FS	7,2 g	9 g
mehrfach unges. FS	1,9 g	2,375 g
Omega-3-FS	23 g	28,75 g
Omega-6-FS	1,5 g	1,875 g
Ballaststoffe	-	-
Wasser	71 g	88,75 g
Mineralstoffe		
Natrium	59 mg	73,75 mg
Kalium	22 mg	27,5 mg
Chlorid	11 mg	13,75 mg
Calcium	9 mg	11,25 mg
Phosphor	3 mg	3,75 mg
Magnesium	1 mg	1,25 mg

7 Anhang

Spurenelemente		
Eisen	2 mg	2,5 mg
Zink	2 mg	2,5 mg
Kupfer	405 µg	506,25 µg
Mangan	0,75 mg	0,9375 mg
Flour	0,2 mg	02,5 mg
Molybdän	15 µg	18,75 µg
Selen	16 µg	20 µg
Chrom	12 µg	15 µg
Jod	28 µg	35 µg
Vitamine		
Vitamin E (alpha-TE)	5 mg	6,25 mg
Vitamin K	11 µg	13,75 µg
Thiamin (B1)	0,3 mg	0,375 mg
Riboflavin (B2)	0,38 mg	0,475 mg
Niacin (NE)	3,6 mg	4,5 mg
Pantothensäure	1,1 mg	1,375 mg
Vitamin B6	1 mg	1,25 mg
Folsäure	100 µg	125 µg
Vitamin B12	0,47 µg	0,5875 µg
Biotin	8 µg	10 µg
Vitamin C	6 mg	7,5 mg
Andere		
Cholin	40 mg	50 mg
Carnitin	15 mg	18,75 mg
Taurin	15 mg	18,75 mg
Carotinoide	0,45 mg	0,5625 mg
Nährstoffrelation		
Eiweiß	15 Energie %	15 Energie %
Fett	45 Energie %	45 Energie %
Kohlenhydrate	40 Energie %	40 Energie %
Osmolarität	410 mosmol/l	410 mosmol/l
Osmolalität	580 mosmol/kg	580 mosmol/kg

Tabelle 7.2: Typenanalyse Renilon 7.5; Pfrimmer Nutricia GmbH, Erlangen

8 Literaturverzeichnis

- [1] IKIZLER, TA ; GREENE, JH ; WINGARD, RL ; ET AL.: Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. In: *J Am Soc Nephrol* 6:1386-1391, 1995
- [2] APARICIO, M ; CANO, N ; CHAUVEAU, P ; ET AL.: Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. French Study Group for Nutrition in Dialysis. In: *Nephrol Dial Transplant* 14:1679-1686, 1999
- [3] FIACCADORI, E ; LOMBARDI, M ; LEONARDI, S ; ET AL.: Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. In: *J Am Soc Nephrol* 10:581-593, 1999
- [4] NATIONAL KIDNEY FOUNDATION INC. KIDNEY DISEASE OUTCOME QUALITY INITIATIVE: Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. In: *Kidney Int Suppl* 113:S1-130, 2009
- [5] KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD-MBD WORK GROUP: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD). In: *Kidney International* 76 (Suppl 113):S1-S130, 2009
- [6] FREI, U ; SCHOBER-HALSTENBERG, HJ: Nierenersatztherapie in Deutschland, Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007, QuaSi-Niere gGmbH.
- [7] KDOQI NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. In: *Am J Kidney Dis* 39 (2, Sup), 2002

8 Literaturverzeichnis

- [8] PERRONE, RD ; MADIAS, NE ; LEVEY, AS: Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. In: *Clin Chem* 38:1933-1953, 1992
- [9] ECHOUFFO-TCHEUGUI, JB ; KENGNE, AP: Risk models to predict chronic kidney disease and its progression: a systematic review. In: *PLoS Med* 9(11):e1001344, 2012
- [10] CANO, N ; FIACCADORI, E ; TESINSK, P ; ET AL.: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin, ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. In: *AWMF online: 04/2006*
- [11] MATSUSHITA, K ; MAHMOODI, BK ; WOODWARD, M ; ET AL.: Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. In: *JAMA* 307:1941-51, 2012
- [12] TOIGO, G ; APARICIO, M ; ATTMAN, PO ; ET AL.: Expert Working Group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (part 1 of 2). In: *Clin Nutr* 19:197-207, 2000
- [13] RAIMANN, JG ; KITZLER, TM ; LEVIN, NW: Factors affecting loss of residual renal function(s) in dialysis. In: *Contrib Nephrol* 178:150-6, 2012
- [14] LAMBIDIS, C ; GALANOPOULOS, G: Primary brachial vein transposition for hemodialysis access: Report of a case and review of the literature. In: *Hemodial Int*, 2012 Nov 8. [Epub ahead of print]
- [15] STOLIC, R: Most Important Chronic Complications of Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis. In: *Med Princ Pract*, 2012 [Epub ahead of print]
- [16] OTT, U ; SPERSCHNEIDER, H: Demands on dialysis access from the nephrologists point of view. In: *Chirurg* 83(9):775-8, 2012
- [17] ROSAS, SE ; FELDMAN, HI: Synthetic vascular hemodialysis access versus native arteriovenous fistula: a cost-utility analysis. In: *Ann Surg* 255(1):181-6, 2012

8 Literaturverzeichnis

- [18] GESSAROLI, M ; BOMBARDI, C ; GIUNTI, M ; ET AL.: Prevention of neointimal hyperplasia associated with modified stretch expanded polytetrafluoroethylene hemodialysis grafts (Gore) in an experimental preclinical study in swine. In: *J Vasc Surg* 55(1):192-202, 2012
- [19] PALMER, SC ; RABINDRANATH, KS ; CRAIG, JC ; ET AL.: High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. In: *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD005016, 2012
- [20] MAKAR, SH ; SAWIRES, HK ; FARID, TM: Effect of high-flux versus low-flux dialysis membranes on parathyroid hormone. In: *Iran J Kidney Dis* 4(4):327-32, 2010
- [21] GÖTZ, AK ; BÖGER, CA ; POPAL, M ; ET AL.: Effect of membrane flux and dialyzer biocompatibility on survival in end-stage diabetic nephropathy. In: *Nephron Clin Pract* 109(3):c154-60, 2008
- [22] SCHNEIDER, A ; DRECHSLER, C ; KRANE, V ; ET AL.: The effect of high-flux hemodialysis on hemoglobin concentrations in patients with CKD: results of the MINOXIS study. In: *Clin J Am Soc Nephrol* 7(1):52-9, 2012
- [23] BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ: Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz-TPG), Stand 19.10.2012.
- [24] DEUTSCHE STIFTUNG ORGANTRANSPLANTATION: Aktive Warteliste und Nierentransplantation. In: <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html>, abgerufen 16.11.2012
- [25] ROBERT KOCH INSTITUT: HIV/AIDS in Deutschland-Eckdaten der Schätzung Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts Stand: Ende 2012. In: www.rki.de, abgerufen Nov 2012
- [26] ROBERT KOCH INSTITUT: Epidemiologisches Bulletin 46/2010. In: www.rki.de, abgerufen Nov 2012

8 Literaturverzeichnis

- [27] GÜRTLER, L: SIV as a source of HIV. On the origin of human immunodeficiency viruses from non-human primates. In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 47(7):680-4, 2004
- [28] MARX, PA ; APETREI, C ; DRUCKER, E: AIDS as a zoonosis? Confusion over the origin of the virus and the origin of the epidemics. In: *J Med Primatol* 33(5-6):220-6, 2004
- [29] ANDREATTA, K ; MILLER, MD ; WHITE, KL: HIV-2 Antiviral Potency and Selection of Drug Resistance Mutations by the Integrase Strand Transfer Inhibitor Elvitegravir and NRTIs Emtricitabine and Tenofovir In Vitro. In: *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012 [Epub ahead of print]
- [30] RENAUD, B ; MILLY, M ; FRANCOIS, D ; ET AL.: Children Who Acquire HIV Infection Perinatally Are at Higher Risk of Early Death than Those Acquiring Infection through Breastmilk. A Meta-Analysis. In: *PLoS One* 7(2):e28510, 2012
- [31] LAFON, SW ; MOONEY, BD ; MCMULLEN, JD ; ET AL.: A double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of retrovir (zidovudine, ZDV) as a chemoprophylactic agent in health care workers exposed to HIV. In: *30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta 1990, Abstr.* 489.
- [32] GERBERDING, JL: Prophylaxis for occupational exposure to HIV. In: *Ann Int Med* 125:497-501, 1996
- [33] IPPOLITO, G ; PURO, V ; DE CARLI, G ; ITALIAN STUDY GROUP ON OCCUPATIONAL RISK OF HIV INFECTION: The risk of occupational human immunodeficiency virus in health care workers. In: *Arch Int Med* 153:1451-8, 1993
- [34] LIUZZI, G ; CHIRIANNI, A ; CLEMENTI, M ; ET AL.: Analysis of HIV-1 load in blood, semen and saliva: evidence for different viral compartments in a crosssectional and longitudinal study. In: *AIDS* 10:F51-6, 1996

8 Literaturverzeichnis

- [35] NEUBERT, J ; GEHRKE, J ; FRIEBE-HOFFMANN, U ; ET AL.: Vertikale HIV-Transmission und Transmissionsprophylaxe: Retrospektive Studie am Universitätsklinikum Düsseldorf von 1998-2004. In: *Dtsch Arztebl* 104(25):A-1827 / B-1610 / C-1550, 2007
- [36] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. In: *MMWR Recomm Rep* 41(RR-17):1-19, 1992
- [37] EGGER, M ; MAY, M ; CHENE, G ; ET AL.: Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. In: *Lancet* 360:119-29, 2002
- [38] PANTALEO, G ; GRAZIOSI, C ; FAUCI, AS: New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. In: *N Engl J Med* 328(5):327-35 (1993)
- [39] LIU, Z ; CUMBERLAND, WG ; HULTIN, LE ; ET AL.: Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. In: *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 16(2):83-92, 1997
- [40] MOCROFT, A ; BOFILL, M ; LIPMAN, M ; ET AL.: CD8+, CD38+ lymphocyte percent: a useful immunological marker for monitoring HIV-1-infected patients. In: *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 14(2):158-62, 1997
- [41] MELLORS, JW ; MUNOZ, A ; GIORGI, JV ; ET AL.: Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. In: *Ann Int Med* 126:946-54, 1997
- [42] GEMEINSAME EMPFEHLUNG DER DAIG UND DER ÖAG SOWIE DER DA-GNÄ, DER DDG, DER DGI, DGIM, DER DGKH, DER DGP, DER

8 Literaturverzeichnis

- DSTDG, DER DGTI, DER DTG, DER KOMMISSION FÜR ANTIVIRALE CHEMOTHERAPIE DER GfV, DER PEG, DER DAH, DER BZGA, DES NRC, DES RKI UND DES KOMPNET: Postexpositionelle Prophylaxe der HIV-Infektion. In: *Dtsch Med Wochenschr* 134:S16-S33, 2009
- [43] PANT PAI, N ; SHARMA, J ; SHIVKUMAR, S ; ET AL.: Supervised and Unsupervised Self-Testing for HIV in High- and Low-Risk Populations: A Systematic Review. In: *PLoS Med* 10(4):e1001414, 2013
- [44] UGLIETTI, A ; ZANABONI, D ; GNARINI, M ; ET AL.: Emtricitabine/tenofovir in the treatment of HIV infection: current PK/PD evaluation. In: *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 8(10):1305-14, 2012
- [45] BROCKMEYER, NH ; ET AL.: S2k- Leitlinie Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. In: *Dtsch Med Wochenschr* 134; S4-S15, 2009
- [46] WAGNER, C ; AKTIONSBÜNDNIS GEGEN AIDS: Die aktuelle Situation der HIV-Impfstoff-Forschung. In: *Pharma-Brief Spezial, Hrsg. Aktionsbündnis gegen AIDS*, 2005
- [47] RUFFIN, N ; BORGGREN, M ; EULER, Z ; ET AL.: Rational design of HIV vaccines and microbicides: report of the EUROPRISE annual conference 2011. In: *J Transl Med* 11; 10:144, 2012
- [48] SWAMINATHAN, S ; MURRAY, D ; KELLEHER, AD: The role of miRNAs in HIV-1 pathogenesis and therapy. In: *AIDS*, 2012 [Epub ahead of print]
- [49] ARAUJO ANTUNES, A ; ALVES PEREIRA RODRIGUES, AP ; GERAIX, J ; ET AL.: Nutritional assessment of hospitalized HIV-infected patients by the phase angle z-score measurement. In: *Nutr Hosp* 27(3):771-4, 2012
- [50] GRIJSEN, M ; KOSTER, G ; VAN VONDEREN, M ; ET AL.: Temporary anti-retroviral treatment during primary HIV-1 infection has a positive impact on health-related quality of life: data from the Primo-SHM cohort study. In: *HIV Med* 13(10):630-5, 2012
- [51] SALOMON, J ; DE, TP ; MELCHIOR, JC: Nutrition and HIV infection. In: *Br J Nutr* 87 Suppl 1:S111-9, 2002

8 Literaturverzeichnis

- [52] TAFESE, Z ; BERHAN, Y ; ABEBE, H: Changes in nutritional, functional and immunological status of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. In: *Ethiop Med J* 50(1):75-87, 2012
- [53] ANDRADE, CS ; JESUS, RP ; ANDRADE, TB: Prevalence and Characteristics Associated with Malnutrition at Hospitalization among Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome in Brazil. In: *PLoS One* 7(11):e48717, 2012
- [54] BOTROS, D ; SOMARRIBA, G ; NERI, D ; ET AL.: Interventions to Address Chronic Disease and HIV: Strategies to Promote Exercise and Nutrition Among HIV-Infected Individuals. In: *Curr HIV/AIDS Rep* 9(4):351-63, 2012
- [55] BUKO PHARMA-KAMPAGNE ; GESUNDHEIT UND DRITTE WELT E.V.: AIDS. Normalisierung im Norden, Tragödie im Süden. In: *Pharma-Brief spezial* Nr. 2, ISSN 1618-4580, 2009.
- [56] GILLARD, A ; WITT, PA ; WATTS, CE: Outcomes and processes at a camp for youth with HIV/AIDS. In: *Qual Health Res* 21(11):1508-26, 2011
- [57] PALELLA JR, FLJ ; BAKER, RK ; MOORMAN, AC ; ET AL.: Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. In: *J Acquir Immune Defic Syndr* 43(1):27-34, 2006
- [58] BATABYAL, P ; CHAPMAN, JR ; WONG, G: Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: consistent and equitable? In: *Transplantation* 15; 94(7):703-13, 2012
- [59] DEL PALACIO, M ; ROMERO, S ; CASADO, JL: Proximal tubular renal dysfunction or damage in HIV-infected patients. In: *AIDS Rev* 14(3):179-87, 2012
- [60] DEEKS, SG: HIV infection, inflammation, immunosenescence and aging. In: *Annu Rev Med* 62:141-155, 2011
- [61] CAGLAR, K ; FEDJE, L ; DIMMITT, R ; ET AL.: Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. In: *Kidney Int.* 62(3):1054-9, 2002

8 Literaturverzeichnis

- [62] LOCATELLI, F ; FOUQUE, D ; HEIMBURGER, O ; ET AL.: Nutritional status in dialysis patients: a European consensus. In: *Nephrol Dial Transplant* 17:563-572, 2002
- [63] DUKKIPATI, R ; KOPPLE, JD: Causes and prevention of protein-energy wasting in chronic kidney failure. In: *Semin Nephrol* 29:39-49, 2009
- [64] PUPIM, LB ; KENT, P ; CAGLAR, K ; ET AL.: Mechanisms and treatment of anorexia in end-stage renal disease patients on hemodialysis. In: *Am J Kidney Dis* 40:143-151, 2002
- [65] MEHROTRA, R ; BERMAN, N ; ALISTWANI, A ; ET AL.: Improvement of nutritional status after initiation of maintenance hemodialysis. In: *Am J Kidney Dis* 40:133-142, 2002
- [66] PUPIM, LB ; KENT, P ; CAGLAR, K ; ET AL.: Improvement in nutritional parameters after initiation of chronic hemodialysis. In: *Am J Kidney Dis* 40:143-151, 2002
- [67] CALISKAN, Y ; YELKEN, B ; GORGULU, N ; ET AL.: Comparison of markers of appetite and inflammation between hemodialysis patients with and without failed renal transplants. In: *J Ren Nutr* 22(2):258-67, 2012
- [68] MARTIN-DEL-CAMPO, F ; BATIS-RUVALCABA, C ; GONZALEZ-ESPINOZA, L ; ET AL.: Dietary micronutrient intake in peritoneal dialysis patients: relationship with nutrition and inflammation status. In: *Perit Dial Int* 32(2):183-91, 2012
- [69] FANZANI, A ; CONRAADS, VM ; PENNA, F ; ET AL.: Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. In: *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 3(3):163-79, 2012
- [70] BOSSOLA, M ; MUSCARITOLI, M ; TAZZA, L ; ET AL.: Malnutrition in hemodialysis patients: what therapy? In: *Am J Kidney Dis* 46:371-386, 2005
- [71] JOANNINDIS, M ; RAUCHENZAUNER, M ; LEINER, B ; ET AL.: Effect of intradialytic parenteral nutrition in patients with malnutrition-inflammation

8 Literaturverzeichnis

- complex syndrome on body weight, inflammation, serum lipids and adipocytokines: results of a pilot study. In: *Eur J Clin Nutr* 62:789-795, 2008
- [72] EWERS, B ; RISERUS, U ; MARCKMANN, P: Effects of unsaturated fat dietary supplements on blood lipids and on markers of malnutrition and inflammation in hemodialysis patients. In: *J Ren Nutr* 19:401-411, 2009
- [73] SUNEJA, M ; MURRY, DJ ; STOKES, JB ; ET AL.: Hormonal regulation of energy-protein homeostasis in hemodialysis patients: an anorexigenic profile that may predispose to adverse cardiovascular outcomes. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab* 300(1):E55-E64, 2011
- [74] KALANTAR-ZADEH, K ; IKIZLER, TA ; BLOCK, G ; ET AL.: Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. In: *Am J Kidney Dis* 42(5):864-81, 2003
- [75] RIVEST, S ; LACROIX, S ; VALLIERES, L ; ET AL.: How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli. In: *Proc Soc Exp Biol Med* 223(1):22-38, 2000
- [76] JONES, SA: Directing Transition from Innate to Acquired Immunity: Defining a Role for IL-6. In: *J Immunol* 15;175(6):3463-8, 2005
- [77] HEINRICH, PC ; BEHRMANN, I ; HAAN, S ; ET AL.: Principles of Interleukin (IL)-6-type signalling and its regulation. In: *Biochem J* 15;374(Pt 1):1-20, 2003
- [78] MEMOLI, B ; LIBETTA, C ; RAMPINO, T ; ET AL.: Hemodialysis related induction of interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells. In: *Kidney Int* 42(2):320-6, 1992
- [79] MEUWESE, CL ; CARRERO, JJ ; STENVINKEL, P: Recent insights in inflammation-associated wasting in patients with chronic kidney disease. In: *Contrib Nephrol* 171:120-6, 2011

8 Literaturverzeichnis

- [80] FILIOPOULOS, V ; VLASSOPOULOS, D: Inflammatory syndrome in chronic kidney disease: pathogenesis and influence on outcomes. In: *Inflamm Allergy Drug Targets* 8(5):369-82, 2009
- [81] RAJ, DS ; CARRERO, JJ ; SHAH, VO ; ET AL.: Soluble CD14 levels, interleukin 6, and mortality among prevalent hemodialysis patients. In: *Am J Kidney Dis* 54(6):1072-80, 2009
- [82] SULIMAN, ME ; QURESHI, AR ; CARRERO, JJ ; ET AL.: The long pentraxin PTX-3 in prevalent hemodialysis patients: associations with comorbidities and mortality. In: *QJM* 101(5):397-405, 2008
- [83] IKIZLER, TA ; WINGARD, RL ; HAKIM, RM: Interventions to treat malnutrition in dialysis patients: the role of the dose of dialysis, intradialytic parenteral nutrition, and growth hormone. In: *Am J Kidney Dis* 26(1):256-65, 1995
- [84] MEKKI, K ; REMAOUN, M ; BELLEVILLE, J ; ET AL.: Hemodialysis duration impairs food intake and nutritional parameters in chronic kidney disease patients. In: *Int Urol Nephrol* 44(1):237-44, 2012
- [85] PARKER 3RD, TF ; WINGARD, RL ; HUSNI, L ; ET AL.: Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. In: *Kidney Int* 49(2):551-6, 1996
- [86] WOLFSON, M ; JONES, MR ; KOPPLE, JD: Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucose. In: *Kidney Int* 21(3):500-6, 1982
- [87] IKIZLER, TA ; FLAKOLL, PJ ; PARKER, RA ; ET AL.: Amino acid and albumin losses during hemodialysis. In: *Kidney Int* 46(3):830-7, 1994
- [88] NOWACK, R ; BIRCK, R ; WEINREICH, T: Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal. 3. Auflage. In: *Springer Medizin Verlag Heidelberg*, 2009
- [89] RAMAKRISHNA, P ; REDDY, EP ; SUCHITRA, MM ; ET AL.: Effect of reuse of polysulfone membrane on oxidative stress during hemodialysis. In: *Indian J Nephrol* 22(3):200-5, 2012

8 Literaturverzeichnis

- [90] LACSON JR, E ; WANG, W ; MOONEY, A ; ET AL.: Abandoning peracetic acid-based dialyzer reuse is associated with improved survival. In: *Clin J Am Soc Nephrol* 6(2):297-302, 2011
- [91] HEIDLAND, A ; HÖRL, WH ; HELLER, N ; ET AL.: Proteolytic enzymes and catabolism: enhanced release of granulocyte proteinases in uremic intoxication and during hemodialysis. In: *Kidney Int Suppl* 16:S27-36, 1983
- [92] HEIDLAND, A ; HÖRL, WH ; HELLER, N ; ET AL.: Granulocyte lysosomal factors and plasma elastase in uremia: a potential factor of catabolism. In: *Klin Wochenschr* 1; 62(5):218-24, 1984
- [93] POLASCHEGG, HD: Red blood cell damage from extracorporeal circulation in hemodialysis. In: *Semin Dial* 22(5):524-31, 2009
- [94] FOUQUE, D ; VENNEGOOR, M ; TER WEE, P ; ET AL.: EBPG Guideline on Nutrition. In: *Nephrol Dial Transplant* 22 (suppl 2), 2007
- [95] OE, B ; DE FIJTER, CW ; OE, PL ; ET AL.: Four-site skinfold anthropometry (FSA) versus body impedance analysis (BIA) in assessing nutritional status of patients on maintenance hemodialysis: which method is to be preferred in routine patient care? In: *Clin Nephrol*. 49(3):180-5, 1998
- [96] EUSTACE, JA ; CORESH, J ; KUTCHEY, C ; ET AL.: Randomized double-blind trial of oral essential amino acids for dialysis-associated hypoalbuminemia. In: *Kidney Int* 57:2527-2538, 2000
- [97] ABRAHAMSEN, B ; HANSEN, TB ; HOGSBERG, IM ; ET AL.: Impact of hemodialysis on dual X-ray absorptiometry, bioelectrical impedance measurements and anthropometry. In: *Am J Clin Nutr* 63:80-86, 1996
- [98] KUHLMANN, MK ; SCHMIDT, F ; KOHLER, H ; ET AL.: Oral nutritional support in malnourished patients on HD: preliminary results of a randomised controlled study. In: *J Am Soc Nephrol* 8:199A, 1997
- [99] SCOTT, MK ; SHAH, NA ; VILAY, AM ; ET AL.: Effects of peridialytic oral supplements on nutritional status and quality of life in chronic hemodialysis patients. In: *J Ren Nutr* 19:145-152, 2009

8 Literaturverzeichnis

- [100] DESMEULES, S ; LEVESQUE, R ; JAUSSENT, I ; ET AL.: Creatinine index and lean body mass are excellent predictors of long-term survival in haemodiafiltration patients. In: *Nephrol Dial Transplant* 19:1182-1189, 2004
- [101] CHUA, HR ; XIANG, L ; CHOW, PY ; ET AL.: Quantifying acute changes in volume and nutritional status during haemodialysis using bioimpedance analysis. In: *Nephrology (Carlton)* 17(8):695-702, 2012
- [102] PUPIM, LB ; KENT, P ; IKIZLER, TA: Bioelectrical impedance analysis in dialysis patients. In: *Miner Electrolyte Metab* 25(4-6):400-6, 1999
- [103] PATEL, MG ; KITCHEN, S ; MILLIGAN, PJ ; ET AL.: Effect of dietary supplements on the nPCR in stable hemodialysis patients. In: *J Ren Nutr* 10:69-75, 2000
- [104] FOUQUE, D ; MCKENZIE, J ; DE MUTSERT, R ; ET AL. ; RENILON MULTICENTRE TRIAL STUDY GROUP: Use of a renal-specific oral supplement by haemodialysis patients with low protein intake does not increase the need for phosphate binders and may prevent a decline in nutritional status and quality of life. In: *Nephrol Dial Transplant* 23:2902-2910, 2008
- [105] HIROSHIGE, K ; SONTA, T ; SUDA, T ; ET AL.: Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic hemodialysis. In: *Nephrol Dial Transplant* 16:1856-1862, 2001
- [106] PUPIM, L ; FLAKOLL, PJ ; IKIZLER, TA ; ET AL.: Nutritional supplementation acutely increases albumin fractional synthetic rate in chronic hemodialysis patients. In: *J Am Soc Nephrol* 15:1920-1926, 2004
- [107] SCHULMAN, G ; WINGARD, RL ; HUTCHINSON, RL ; ET AL.: The effects of recombinant human growth hormone and intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients. In: *Am J Kidney Dis* 21:527-534, 1993
- [108] CANO, NJM ; FOUQUE, D ; ROTH, H ; ET AL. ; THE FRENCH STUDY GROUP FOR NUTRITION IN DIALYSIS: Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomised study. In: *J Am Soc Nephrol* 18:2583-2591, 2007

8 Literaturverzeichnis

- [109] CZEKALSKI, S ; HOZEJOWSKI, R: Intradialytic aminoacids supplementation in hemodialysis patients with malnutrition: results of a multicenter cohort study. In: *J Ren Nutr* 14:82-88, 2004
- [110] WILSON, B ; FERNANDEZ-MADRID, A ; HAYES, A ; ET AL.: Comparison of the effects of two early intervention strategies on the health outcomes of malnourished hemodialysis patients. In: *J Ren Nutr* 11:166-171, 2001
- [111] BEUTLER, KT ; PARK, GK ; WILKOWSKY, MJ: Effect of oral supplementation on nutrition indicators in hemodialysis patients. In: *J Ren Nutr* 7:77-82, 1997
- [112] SHAH, NA ; MUELLER, BA ; THOMAS, J ; ET AL.: Effects of supplemental enteral nutrition on nutritional status and quality of life in ESRD patients receiving hemodialysis. In: *J Am Soc Nephrol* 10:303A, 1999
- [113] COCKHRAM, DB ; HENSLEY, MK ; RODRIGUEZ, M ; ET AL.: Safety and tolerance of medical nutritional products as sole sources of nutrition in people on hemodialysis. In: *J Ren Nutr* 8:25-33, 1998
- [114] STEIBER, AL ; HANDU, DJ ; CATALINE, DR ; ET AL.: The impact of nutrition intervention on a reliable morbidity and mortality indicator: the hemodialysis-prognostic nutrition index. In: *J Ren Nutr* 13:186-190, 2003
- [115] PUPIM, L ; FLAKOLL, PJ ; LEVENHAGEN, DK ; ET AL.: Exercise augments the acute anabolic effects of intradialytic parenteral nutrition in chronic hemodialysis patients. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286:E589-E597, 2004
- [116] HALLE, M ; KEMMER, FW ; STUMVOLL, M ; ET AL.: Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. 10/2008.
- [117] MUTH, C ; GENSICHEN, J ; BUTZLAFF, M: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin-Leitlinie Nr. 9 Herzinsuffizienz. 2006 (in Überarbeitung).
- [118] KU, PW ; FOX, KR ; CHEN, LJ ; ET AL.: Physical activity and depressive symptoms in older adults: 11-year follow-up. In: *Am J Prev Med* 42(4):355-62, 2012

8 Literaturverzeichnis

- [119] PARASCHIV-IONESCU, A ; PERRUCHOU, C ; BUCHSER, E ; ET AL.: Barcoding human physical activity to assess chronic pain conditions. In: *PLoS One* 7(2):e32239. Epub 2012 Feb 23.
- [120] ZILLES, M ; BETZ, C ; GEIGER, H ; PLIQUETT, RU: Role for Peroral Supplemental Nutrition in HIV and non-HIV infected hemodialysis patients: a pilote study. In: *3. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Klinische Nephrologie II, P 203, 2011*
- [121] WALIA, BN ; BHALLA, AK ; SURI, S: Reliability of skinfold calipers as a tool for measuring body fat in human beings. In: *Indian J Med Res* 96:255-7, 1992
- [122] WHO: Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Reprint of an WHO Expert Committee. In: *WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organisation, 2000*
- [123] KUHLMANN, MK ; FUCHS, G ; ERNST, EM ; ET AL.: Beurteilung des Ernährungszustandes von Dialysepatienten durch Subjective Global Assessment. Ortho Biotech, Division of Janssen-Cilag GmbH, Neuss, 2003.
- [124] CUPPARI, L ; MEDEIROS, FA ; PAPINI, HF ; ET AL.: Effectiveness of oral energy-protein supplementation in severely malnourished hemodialysis patients. In: *J Renal Nutr* 4:127-135, 1994
- [125] SANCHEZ-LARA, K ; TURCOTT, JG ; JUAREZ, E ; ET AL.: Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study. In: *Nutr Cancer* 64(4):526-34, 2012
- [126] DEUTSCHE ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KLINISCHE NEPHROLOGIE E.V. ; VERBAND DEUTSCHER NIERENZENTREN DER DDNÄ E.V. ; ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE NEPHROLOGIE (APN): Dialysestandard 2006. In: *Mitt Klin Nephrologie XXXV/2006*

8 Literaturverzeichnis

- [127] BOSY-WESTPHAL, A ; DANIELZIK, S ; DÖRHÖFER, RP ; ET AL.: Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body-composition analysis. In: *Am J Clin Nutr* 82:60-8, 2005
- [128] ORELLANA, P ; JUAREZ-CONGELOSI, M ; GOLDSTEIN, SL: Intradialytic parenteral nutrition treatment and biochemical marker assessment for malnutrition in adolescent maintenance hemodialysis patients. In: *J Ren Nutr* 15:312-317, 2005
- [129] DEZFULI, A ; SCHOLL, D ; LINDENFELD, SM ; ET AL.: Severity of hypoalbuminemia predicts response to intradialytic parenteral nutrition in hemodialysis patients. In: *J Ren Nutr* 19:291-297, 2009
- [130] LOCHS, HL ; WEINMANN, A: DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung. In: *Aktuell Ernähr Med* 28:S1-S120, 2003
- [131] MELENDEZ, JC ; MCCRANK, E: Anxiety-related reactions associated with magnetic resonance imaging examinations. In: *Jama* 270:745-747, 1993
- [132] QUIRK, ME ; LETENDRE, AJ ; CIOTTONE, RA ; ET AL.: Anxiety in patients undergoing MR imaging. In: *Radiology* 170:463-466, 1989
- [133] BRENNAN, SC ; REDD, WH ; JACOBSEN, PB ; ET AL.: Anxiety and panic during magnetic resonance scans. In: *Lancet* 2:512, 1988
- [134] ENDERS, J ; ZIMMERMANN, E ; RIEF, M ; ET AL.: Reduction of Claustrophobia with Short-Bore versus Open Magnetic Resonance Imaging: A Randomized Controlled Trial. In: *PLoS One* 6(8): e23494, 2011
- [135] BOLASCO, P ; CARIA, S ; CUPISTI, A ; ET AL.: A Novel Amino Acids Oral Supplementation in Hemodialysis Patients: a Pilot Study. In: *Ren Fail* 33: 1-5, 2011
- [136] VON ROENN, JH ; ROTH, EL ; CRAIG, R: HIV-related cachexia: potential mechanisms and treatment. *Oncology* 1992; 49 Suppl 2: 50-54. In: *Oncology* 49 Suppl 2: 50-54, 1992

8 Literaturverzeichnis

- [137] TENTORI, F ; HUNT, WC ; ROHRSCHEIB, M ; ET AL.: Which Targets in Clinical Practice Guidelines are Associated with Improved Survival in a Large Dialysis Organization? In: *J Am Soc NephJ Am*18: 2377-2384, 2007
- [138] HAEHLING, S ; ANKER, S: Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. In: *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 1:1-5, 2010
- [139] KALANTAR-ZADEH, K ; CANO, NJ ; BUDDE, K ; ET AL.: Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. In: *Nat Rev Nephrol* 7: 369-384, 2011
- [140] MINAKUCHI, H ; WAKINO, S ; HAYASHI, K ; ET AL.: Serum Creatinine and Albumin Decline Predict the Contraction of Nosocomial Aspiration Pneumonia in Patients Undergoing Hemodialysis. Ther Apher Dial 2013;. In: *Ther Apher Dial* 18(4): 326-33, 2014
- [141] PUPIM, L ; FLAKOLL, PJ ; BROILLETTE, JR ; ET AL.: Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. In: *J Clin Invest* 110:483-492, 2002
- [142] ZIMMERMANN, J ; HERRLINGER, S ; PRUY, A ; ET AL.: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. In: *Kidney Int* 55:648-58, 1999
- [143] DEN ELZEN, WP ; VAN MANEN, JG ; BOESCHOTEN, EW ; ET AL.: The effect of single and repeat edly high concentrations of C-reactive Protein on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients starting with dialysis. In: *Nephrol Dial Transplant* 21(6):1588-95, 2006
- [144] SERGI, G ; PERISSINOTTO, E ; ZUCCHETTO, M ; ET AL.: Upper limb bone mineral density and body composition measured by peripheral quantitative computed tomography in right-handed adults: the role of the dominance effect. In: *J Endocrinol Invest* 32(4):298-302, 2009

8 Literaturverzeichnis

- [145] TSUDA, LC ; DA SILVA, MM ; MACHADO, AA ; ET AL.: Body changes: antiretroviral therapy and lipodystrophy syndrome in people living with HIV/aids. In: *Rev Lat Am Enfermagem* 20(5):847-53, 2012
- [146] CARR, A ; EMERY, S ; LAW, M ; ET AL.: An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. In: *Lancet* 361:726-735, 2003
- [147] PODZAMCZER, D ; FERRER, E ; MARTINEZ, E: How much fat loss is needed for lipoatrophy to become clinically evident? In: *AIDS Res Hum Retroviruses* 25(6):563-7, 2009
- [148] SINGHANIA, R ; KOTLER, DP: Lipodystrophy in HIV patients: its challenges and management approaches. In: *HIV AIDS (auckl)* 3:135-143, 2011
- [149] GARG, A: Acquired and inherited lipodystrophies. In: *N Engl J Med* 18;350(12):1220-34, 2004
- [150] SAFRIN, S ; GRUNFELD, C: Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. In: *AIDS* 13(18):2493-505, 1999
- [151] MURATA, H ; HRUZ, PW ; MUECKLER, M: The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. In: *J Biol Chem* 275:20251-20254, 2000
- [152] R MCKENZIE, MW F. ; SALLIE, R ; ET AL.: Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. In: *N Engl J Med* 333:1099-1105, 1995
- [153] LIANG, JS ; DISTLER, O ; COOPER, DA ; ET AL.: HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. In: *Nat Med* 7:1327-1331, 2001
- [154] BACCHETTI, P ; GRIPSHOVER, B ; GRUNFELD, C ; ET AL.: Fat distribution in men with HIV infection. In: *J Acquir Immune Defic Syndr* 40:121-131, 2005

8 Literaturverzeichnis

- [155] TIEN, PC ; BENSON, C ; ZOLOPA, AR ; ET AL.: Study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM). In: *Am J Epidemiol* 163(9):860-9, 2006
- [156] HEYMSFIELD, SB ; ARTEAGA, C ; MCMANUS, C ; ET. AL.: Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. In: *Am J Clin Nutr.* 37(3):478-94, 1983
- [157] DRUML, W ; KIERDORF, HP: Parenterale Ernährung bei Nierenversagen. In: *Aktuel Ernaehr Med* 32, Supplement 1:S106-S113, 2007
- [158] KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG: Beschluß der Arbeitsgemeinschaft Ärzte/Ersatzkassen anstelle der 264. Sitzung (schriftliche Beschlußfassung) vom 19. März 2013 zur Bewertung der leistungsbezogenen Kostenpauschalen für Sach- und Dienstleistungen bei Behandlung mit renalen Ersatzverfahren und extrakorporalen Blutreinigungsverfahren gemäß Abschnitt 40.14 EBM mit Wirkung ab dem 1. Juli 2013 Teil A und dem 31. August 2014 Teil B.
- [159] MORTELMANS, AK ; DUYM, P ; VANDENBROUCKE, J ; ET AL.: Intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients: a prospective long-term study. In: *JPEN* 23:90-95, 1999
- [160] BOSSOLA, M ; TAZZA, L ; GIUNGI, S ; ET AL.: Artificial Nutritional Support in Chronic Hemodialysis Patients: A Narrative Review. In: *J Ren Nutr Vol* 20, No. 4:pp 213-223, 2010
- [161] SNYDER, S ; BERGEN, C ; SIGLER, MH ; ET AL.: Intradialytic parenteral nutrition in chronic hemodialysis patients. In: *ASAIO Trans* 37:M373-M375, 1991
- [162] HIROSHIGE, K ; IWAMOTO, M ; KABASHIMA, N ; ET AL.: Prolonged use of intradialysis parenteral nutrition in elderly malnourished chronic hemodialysis patients. In: *Nephrol Dial Transplant* 13:2081-2087, 1998

8 Literaturverzeichnis

- [163] BERNEIS, K ; ISELI-SCHAUB, J ; GARBANI, E ; ET AL.: Effects of intradialytic parenteral nutrition in chronic hemodialysis patients with malnutrition: a pilot study. In: *Wien Klin Wochenschr* 12:876-881, 1999
- [164] KRAUSE, I ; SHAMIR, R ; DAVIDOVITS, M ; ET AL.: Intradialytic parenteral nutrition in malnourished children treated with hemodialysis. In: *J Ren Nutr* 12:55-59, 2002
- [165] CHERRY, N ; SHALANSKY, K: Efficacy of intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients. In: *Am J Health Syst Pharm* 15:1736-1741, 2002
- [166] FOULKS, CJ: The effect of intradialytic parenteral nutrition on hospitalization rate and mortality in malnourished hemodialysis patients. In: *J Ren Nutr* 4:5-10, 1994
- [167] CAPELLI, JP ; KUSHNER, H ; CAMISCIOLI, TC ; ET AL.: Effect of intradialytic parenteral nutrition on mortality rates in end-stage renal disease care. In: *Am J Kidney Dis* 23:808-816, 1994
- [168] CHERTOW, GM ; LING, J ; LEW, NL ; ET AL.: The association of intradialytic parenteral nutrition administration with survival in hemodialysis patients. In: *Am J Kidney Dis* 24:912-920, 1994

9 Abkürzungen

- BCM: Body Cell Mass
- BIA: Bioimpedanzanalyse
- cART: combined Anti-Retroviral Therapy
- CD: Cluster of Differentiation
- CHD: Chronische Hämodialyse
- CRP: C-reaktives Protein
- DEXA: Dual X-Ray Absorptiometry
- DM: Diabetes Mellitus
- ECM: Extra Cellular Mass
- EKG: Elektrokardiogramm
- ESRD: Endstage Renal Disease
- GFR: Glomeruläre Filtrationsrate
- HAART: Highly Aggressive Anti-Retroviral Therapy
- HD: Hämodialyse
- HIV: Humanes Immundefizienzvirus
- IL-1 β , IL-6: Interleukin 1 β , Interleukin 6
- MICS: Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome

9 Abkürzungen

- MRT: Magnetresonanztomographie
- NYHA: New York Heart Association
- ONS: Oral Nutritional Supplements
- pmp: per million population
- SGA: Subjective Global Assessment
- TNF α : Tumornekrosefaktor α

10 Danksagung

Meiner Frau und meinen Kindern, die mich ungezählte Stunden an die Wissenschaft ausgeliehen haben.

Prof. Dr. H. Geiger und Prof. Dr. T. J. Vogl für die Zustimmung zu unserem Studienkonzept und personelle wie ideelle Unterstützung.

Dr. Rainer U. Pliquet für die langjährige Betreuung.

Dem Personal des Funktionsbereich Nephrologie der Medizinischen Klinik III des Zentrums für Innere Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Dem Personal des Kuratoriums für Heimdialyse und Nierentransplantation Frankfurt am Main.

Dem Personal des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Der Firma Pfrimmer Nutricia für die freundliche Überlassung ihres Produktes zum Studienzweck, insbesondere Frau C. Gilbert.

11 Ethik

Die vorliegende Studie besitzt das positive Votum der Ethik-Kommission der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main vom 6. März 2008 mit der Geschäfts-Nr.: 328/07.

Es besteht eine Registrierung unter ClinicalTrials.gov (NCT00687050; Goethe-Uni-FFM-328-07)

Diese Studie wurde unter Beachtung der Deklaration von Helsinki und ihren Folgeabkommen (Stand: 2008) verfaßt.

Die Verwendung des generischen Maskulinums ist der flüssigen Lesbarkeit des Textes geschuldet und stellt keinerlei Wertung dar. Wann immer verwendet, ist die weibliche Form gleichsam zutreffend anzusehen.

12 curriculum vitae

Michael Zilles

Praxis für Radiologie

Gemeinschaftspraxis im Kreiskrankenhaus Rotenburg

Kratzberg 1

36199 Rotenburg

Telephon:

E-mail:

Geburtsdatum:

ärztliche Tätigkeit:

- 2010-2012 Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie am Klinikum Bad Hersfeld
- seit 2013 Praxis für Radiologie, Gemeinschaftspraxis im Kreiskrankenhaus Rotenburg

Studium:

- 2003-2009 Humanmedizin, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
- 2005 Bestehen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (Physikum) mit Auszeichnung

12 curriculum vitae

- 2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 2008-2009 Praktisches Jahr an den Hochtaunus-Kliniken Bad Homburg v.d.H. und an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
- Approbation als Arzt Dezember 2009

Berufsausbildung:

2000-2003 Schule für technische Assistenten in der Medizin Oldenburg sowie Clinique Sainte Thérèse, Luxembourg; staatlich examinierter Medizinisch-Technischer Radiologie-Assistent 2003

Zivildienst:

1998-1999 Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, Städtische Kliniken Oldenburg

Schule:

1991-1998 Abitur an der Liebfrauenschule Oldenburg, staatlich anerkanntes katholisches Gymnasium

Michael Zilles, Niederaula, 23.10.2014

13 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

MRT-gestützte Pilotstudie zur klinischen Wertigkeit peroraler, hochkalorischer Zusatzernährung im Endstadium chronischer Niereninsuffizienz mit/ohne HIV-Komorbidität

in dem Funktionsbereich Nephrologie der Medizinischen Klinik III des Zentrums für Innere Medizin unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Helmut Geiger mit Unterstützung durch Dr. Rainer U. Pliquett ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht. Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in der Kategorie Klinische Nephrologie auf der 3. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie am 10.-13.09.2011 in Berlin veröffentlicht:

Zilles M, Betz C, Gauer S, Geiger H, Pliquett RU: Role for Peroral Supplemental Nutrition in HIV and non-HIV infected hemodialysis patients: a pilote study. Klinische Nephrologie II, P 203.

Michael Zilles, Niederaula, 23.10.2014