



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Neue Behandlungsmöglichkeiten der Malnutrition bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz

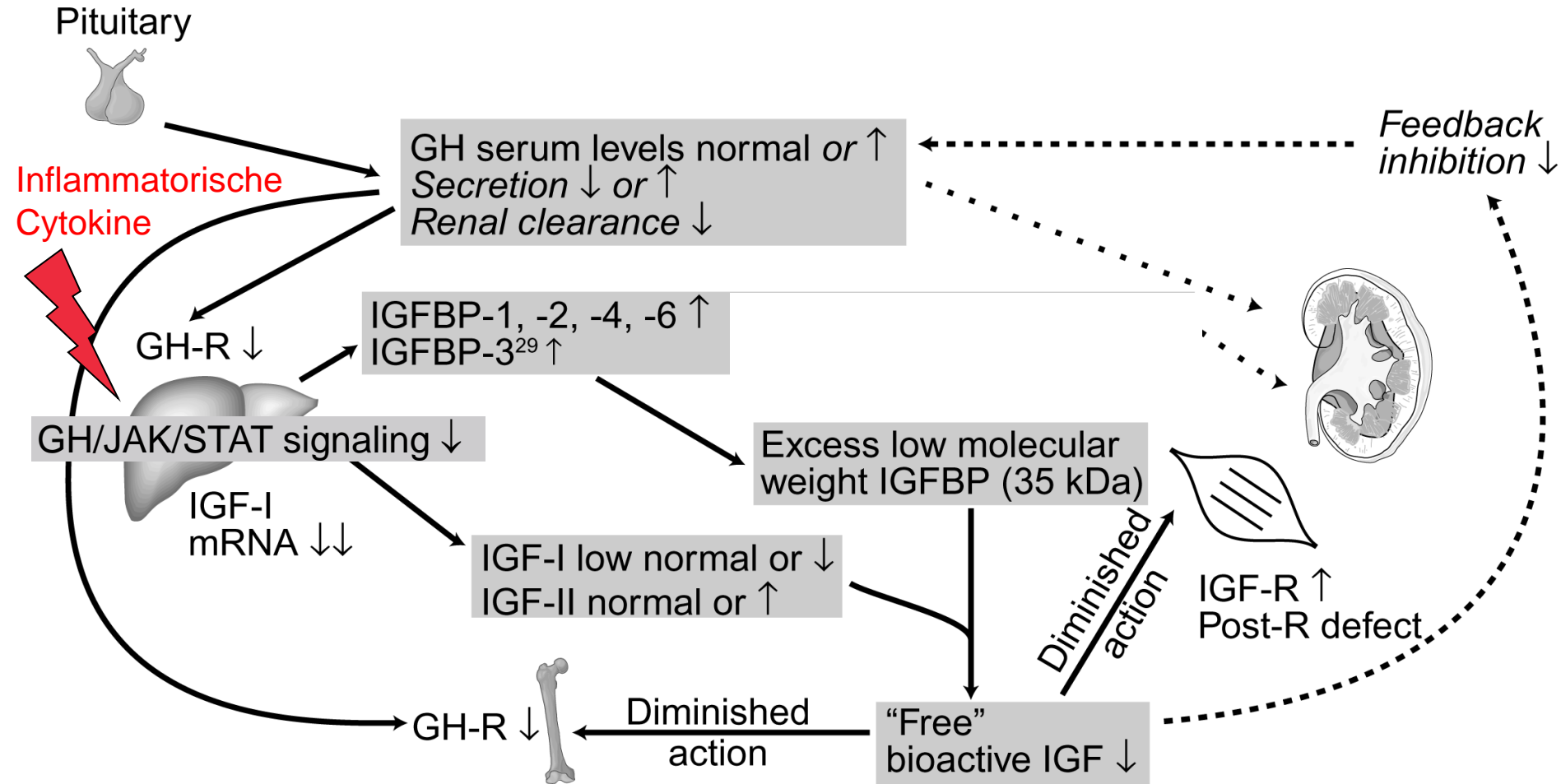
Franz Schaefer

Sektion Pädiatrische Nephrologie
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Heidelberg

Hintergrund

CNI häufig mit Protein-Energie-Wasting (Malnutrition),
Inflammation and akzelerierter Atherosklerose assoziiert

Inhibition der somatotropen Achse bei CNI

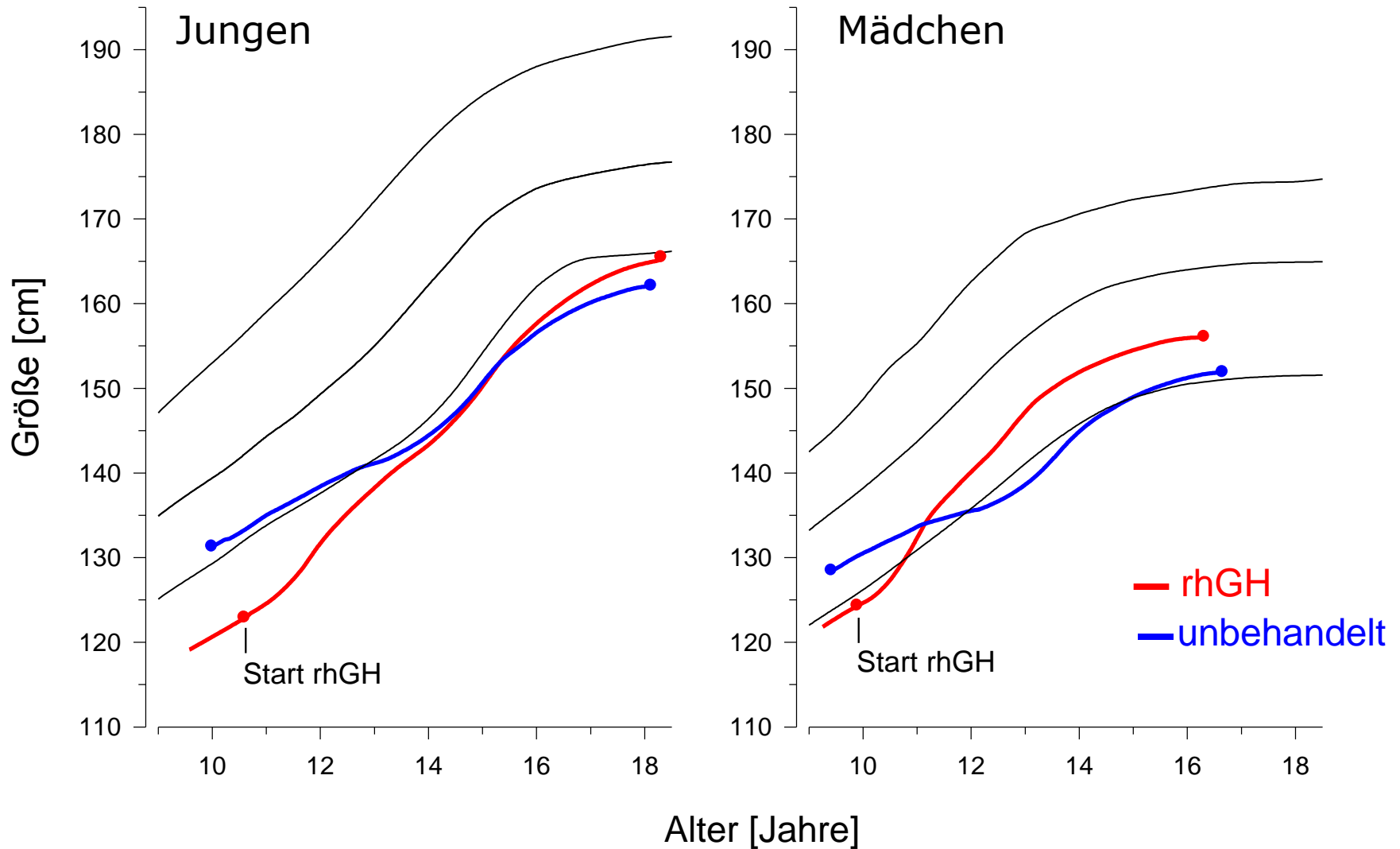


Hintergrund

CNI häufig mit Protein-Energie-Wasting (Malnutrition),
Inflammation and akzelerierter Atherosklerose assoziiert

Hochdosis-GH überwindet endogene somatotrope Resistenz;
stimuliert Wachstum bei Kindern mit CNI,
behebt "wasting" bei anderen Erkrankungen (HIV)

GH-Effekt auf Wachstum bei Kindern mit CNI



rGH-Effekt auf Muskelmasse bei Dialysepatienten

139 erwachsene HD-Patienten

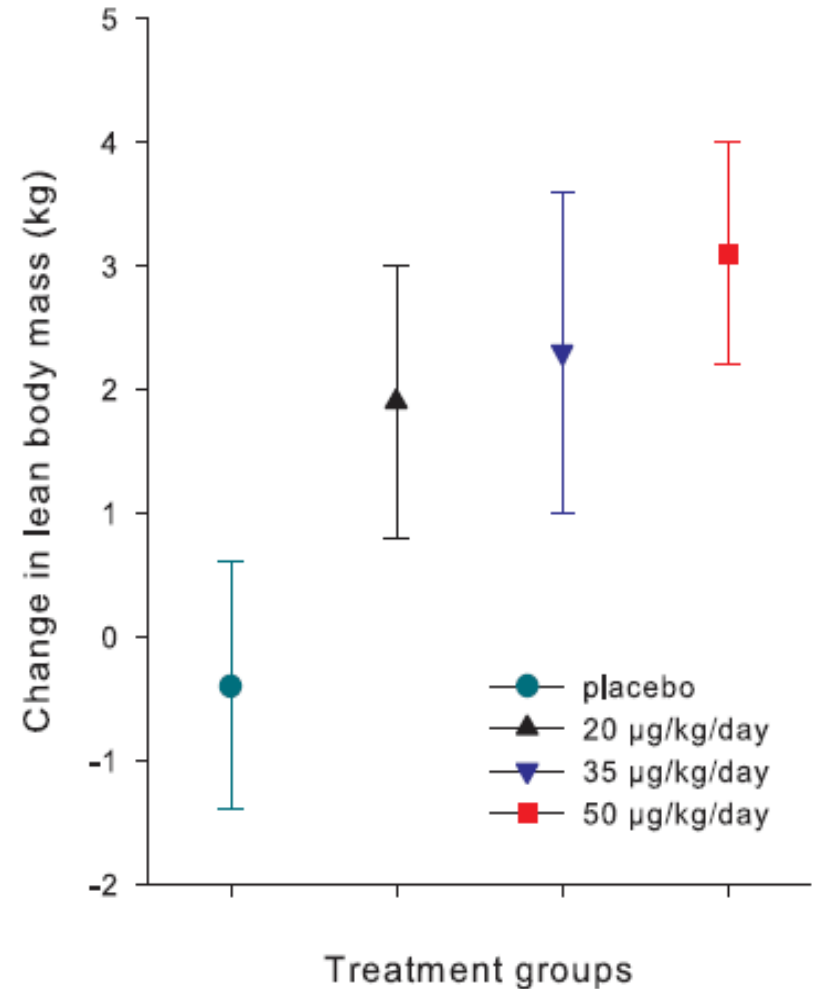
Serum-Albumin <40 g/l

6 Monate tgl. s.c. rGH
(3 Dosen) oder Plazebo

Signifikante Anstiege von
Transferrin, HDL

Borderline-Anstieg von
Serum-Albumin (p=0.076)

SF-36 Lebensqualität:
„Physisches Wohlbefinden“
signifikant verbessert



Hintergrund

CNI häufig mit Protein-Energie-Wasting (Malnutrition),
Inflammation and akzelerierter Atherosklerose assoziiert

Hochdosis-GH überwindet endogene somatotrope Resistenz;
stimuliert Wachstum bei Kindern mit CNI,
behebt "wasting" bei anderen Erkrankungen (HIV)

GHRH stimuliert endogene pulsatile GH-Sekretion,
evt. physiologischer und sichere Alternative
zu pharmakologischen GH-Dosen

AKL-0707: Neues GHRH-Super-Analogon
mit höherer Affinität und längerer Rezeptorbindung,
induziert langanhaltende GH-Sekretion

AKL-0707 Phase IIb - Studie

Randomisiert

Placebo-kontrolliert

Doppel-blind

Fragestellung

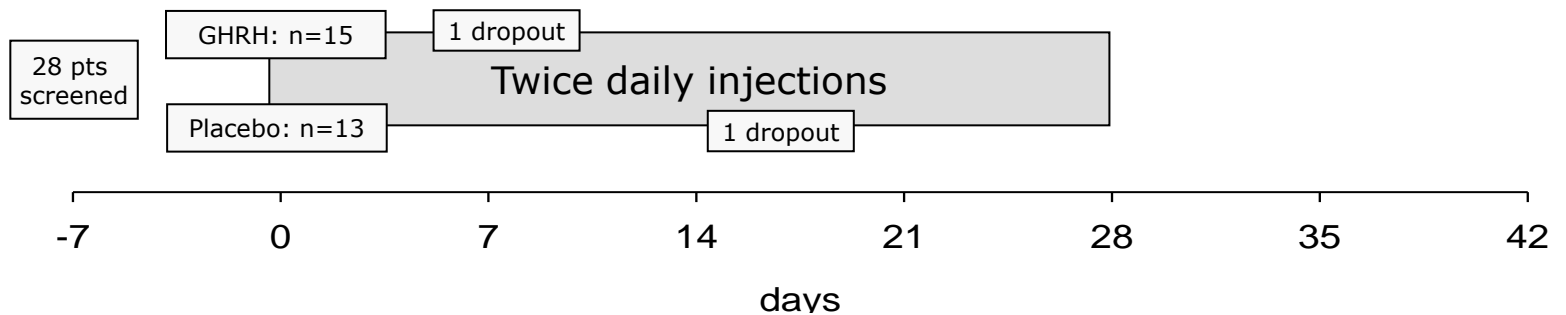
- Stimuliert AKL-0707 bei mangelernährten Patienten mit fortgeschrittener, prädiytischer CNI GH-Sekretion und IGF-1-Synthese?
- Wirkt AKL-0707 anabolisierend bei mangelernährten Patienten mit fortgeschrittener, prädiytischer CNI?

Einschlußkriterien

- Klinisch stabile Patienten
- Alter: ≥ 40 Jahre
- GFR: 10–30 mL/min
- Malnutrition beliebigen Schweregrads, definiert durch
 - Serumalbumin <40 g/L
 - BMI <23
 - $> 5\%$ unfreiwilliger Gewichtsverlust in letzten 6 Monaten

Studiendesign

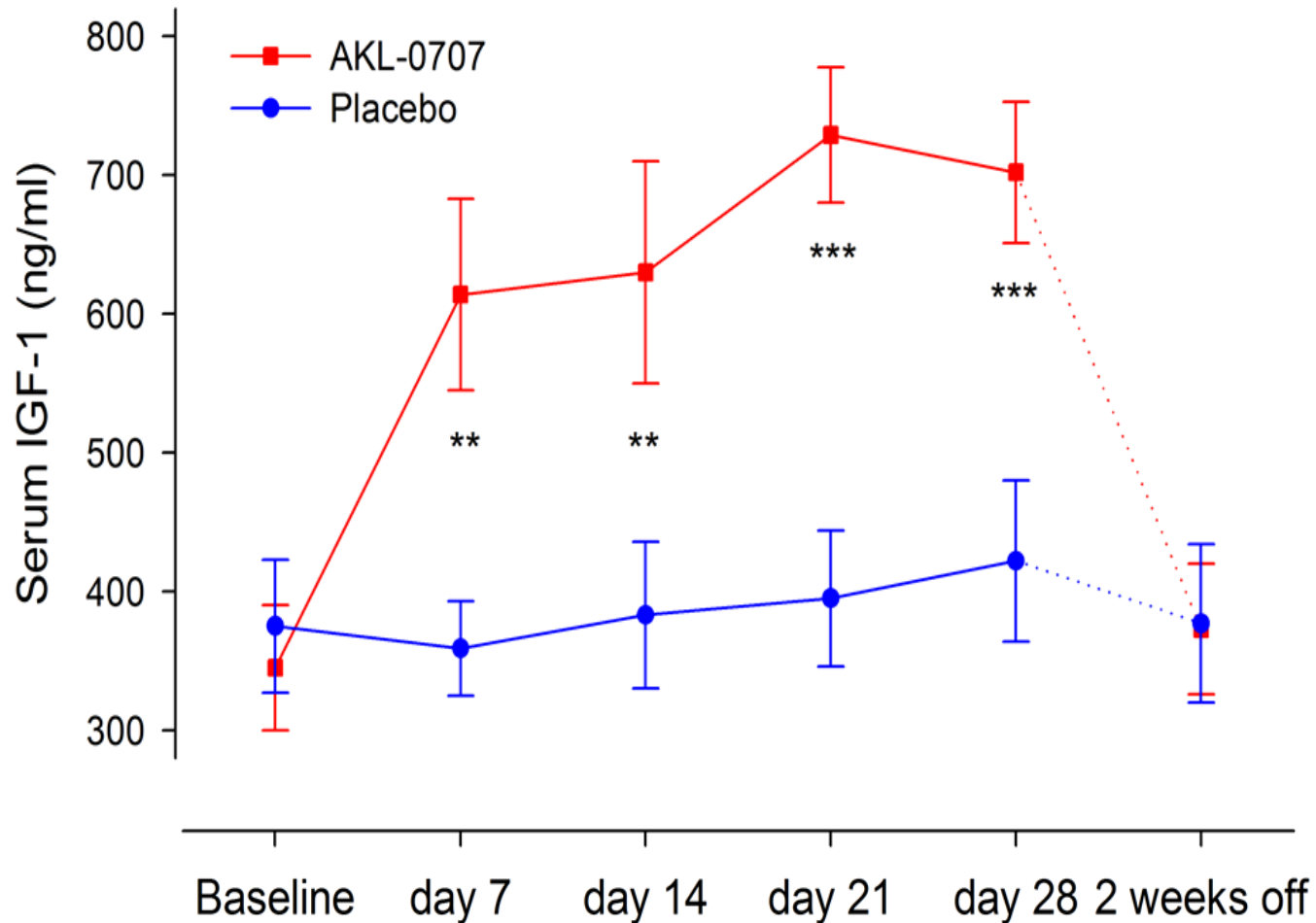
Leucine kinetics	X					X	
24h plasma GH profile	X					X	
Endocrine profile	X	X	X	X	X	X	X
Serum/urine biochemistry	X	X	X	X	X	X	X
Subjective Global Assessment	X					X	X
DXA Body Comp Analysis	X					X	
Body weight, Bioimpedance	X	X	X	X	X	X	X



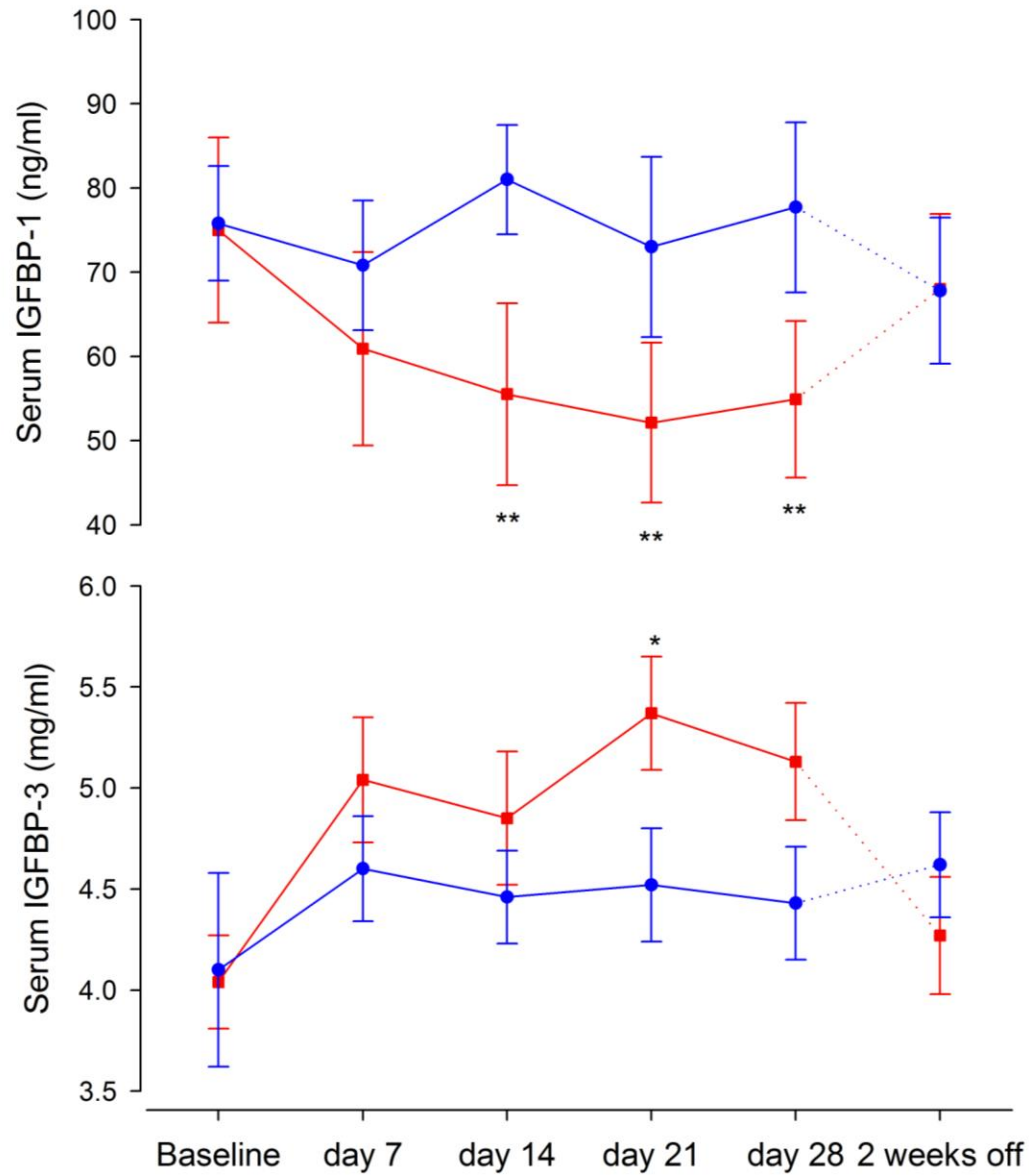
GH-Sekretion

	Placebo		AKL-0707		
	Day 0	Day 28	Day 0	Day 28	P=
GH pulse frequency	10.5 ±3.7	8.8 ±3.2	8.1 ±2.8	9.1 ±3.5	ns
Mass per pulse (mU/L)	8.9 ±9.4	11 ±15	11.3 ±7	44 ±36	0.009
Total GH secretion (mU/L/d)	90 ±50	133 ±114	125 ±64	574 ±594	0.016
% pulsatile release	75 ±22	70 ±15	79 ±9	71 ±16	ns
Inter-pulse regularity	2.9 ±2.3	2.0 ±0.7	2.4 ±0.6	2.0 ±0.3	ns

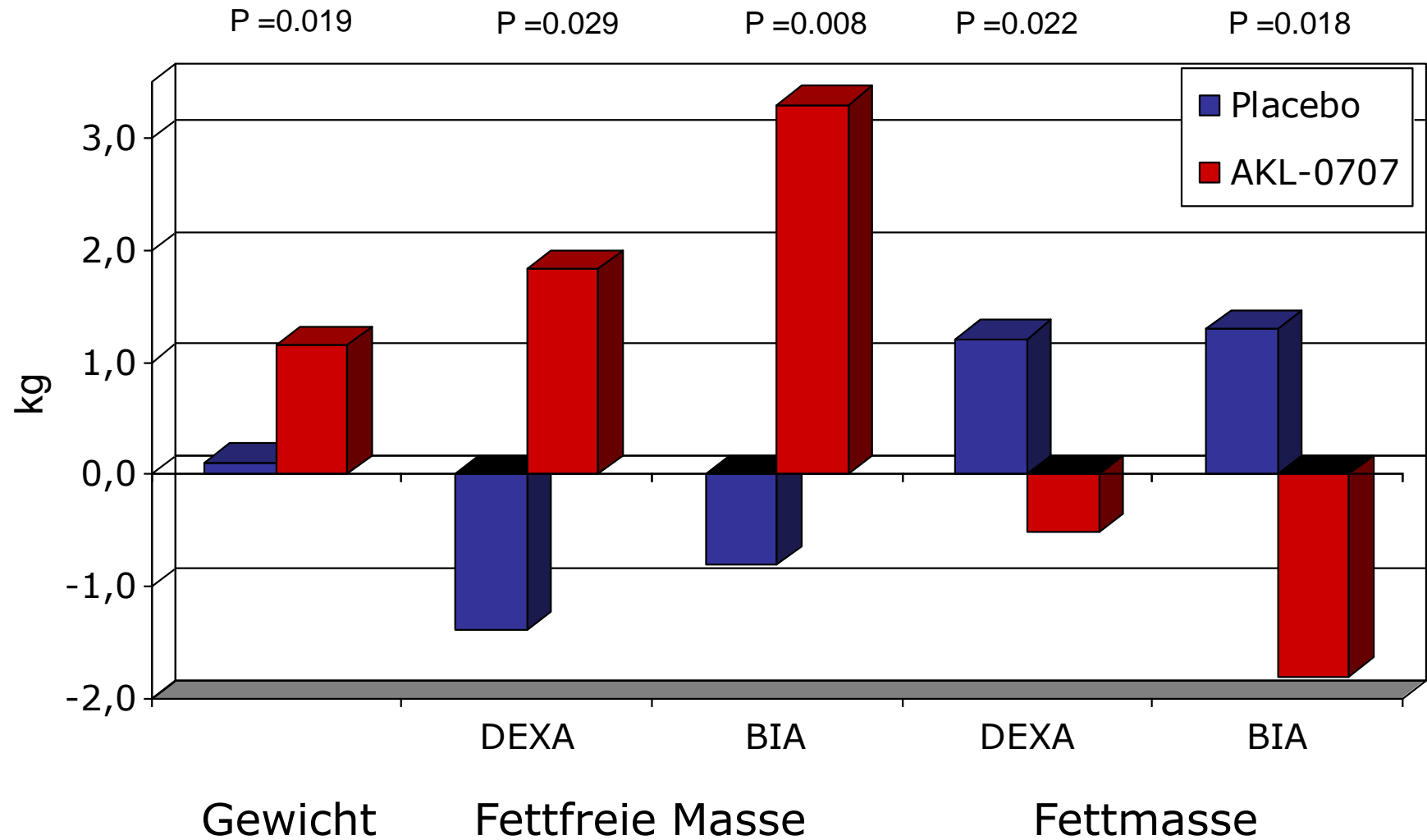
Serum Insulin-like Growth Factor-1



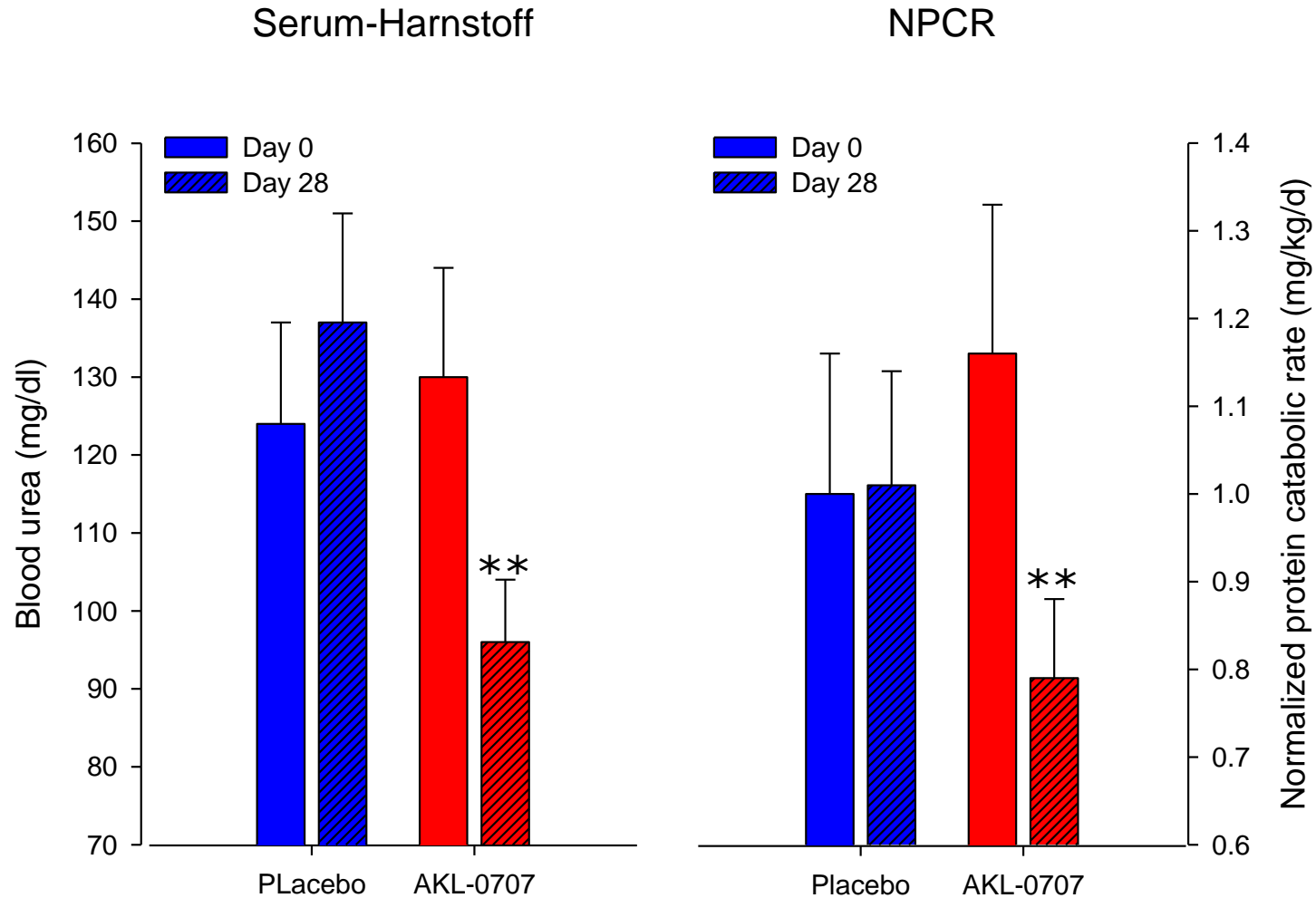
IGF-Bindungsproteine



Körperzusammensetzung

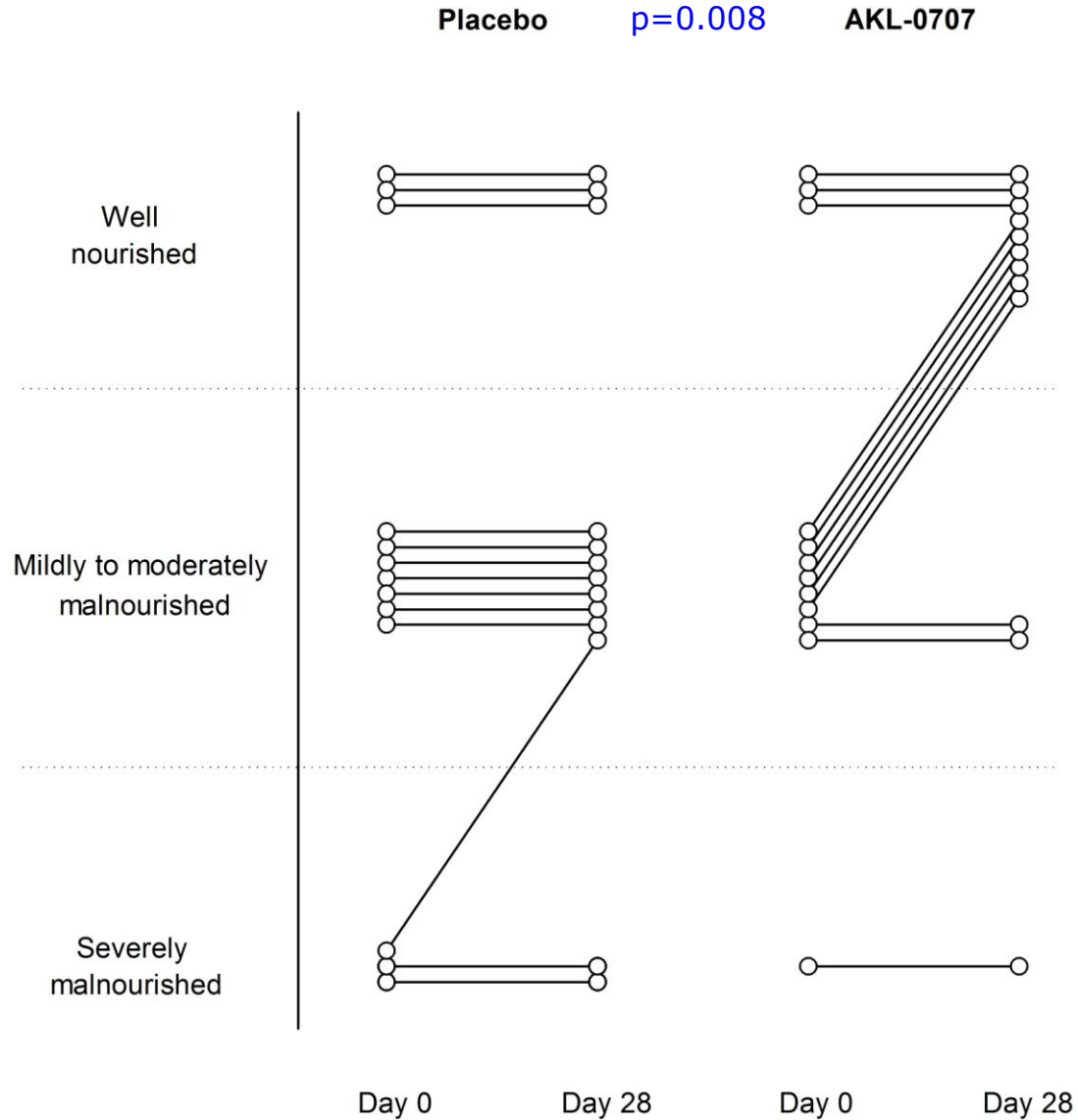


Stickstoff-Kinetik



Alimentäre Eiweißaufnahme blieb unverändert.

Subjective Global Assessment



Zusammenfassung

Bei mangelernährten CNI-Patienten bewirkt
4-wöchige Behandlung mit GHRH-Analogen

- Verfünffachung der endogenen GH-Sekretion bei Erhalt des physiologischen pulsatilen Profils
- Verdoppelung von Serum-IGF-1
25% Reduktion von IGF-BP1
-> starke Erhöhung des bioverfügbaren IGF-1
- Zunahme an fettfreier Masse um ca. 2 kg
- Parallele Reduktion der Fettmasse um ca. 0.5 kg
- Verschwinden der klinischen Malnutritionszeichen bei 6/9 Patienten
- Leichter Anstieg der Nüchtern-BZ- und Insulinspiegel

OPPORTUNITY™: A Randomized Clinical Trial of Growth Hormone on Outcome in Hemodialysis Patients

Joel D. Kopple,* Alfred K. Cheung,[†] Jens Sandahl Christiansen,[‡] Christian Born Djurhuus,[§] Meguid El Nahas,^{||} Bo Feldt-Rasmussen,[¶] Martin Lange,[§] William E. Mitch,** Christoph Wanner,^{††} Jonas Wiedemann,[§] and T. Alp Ikizler^{‡‡}

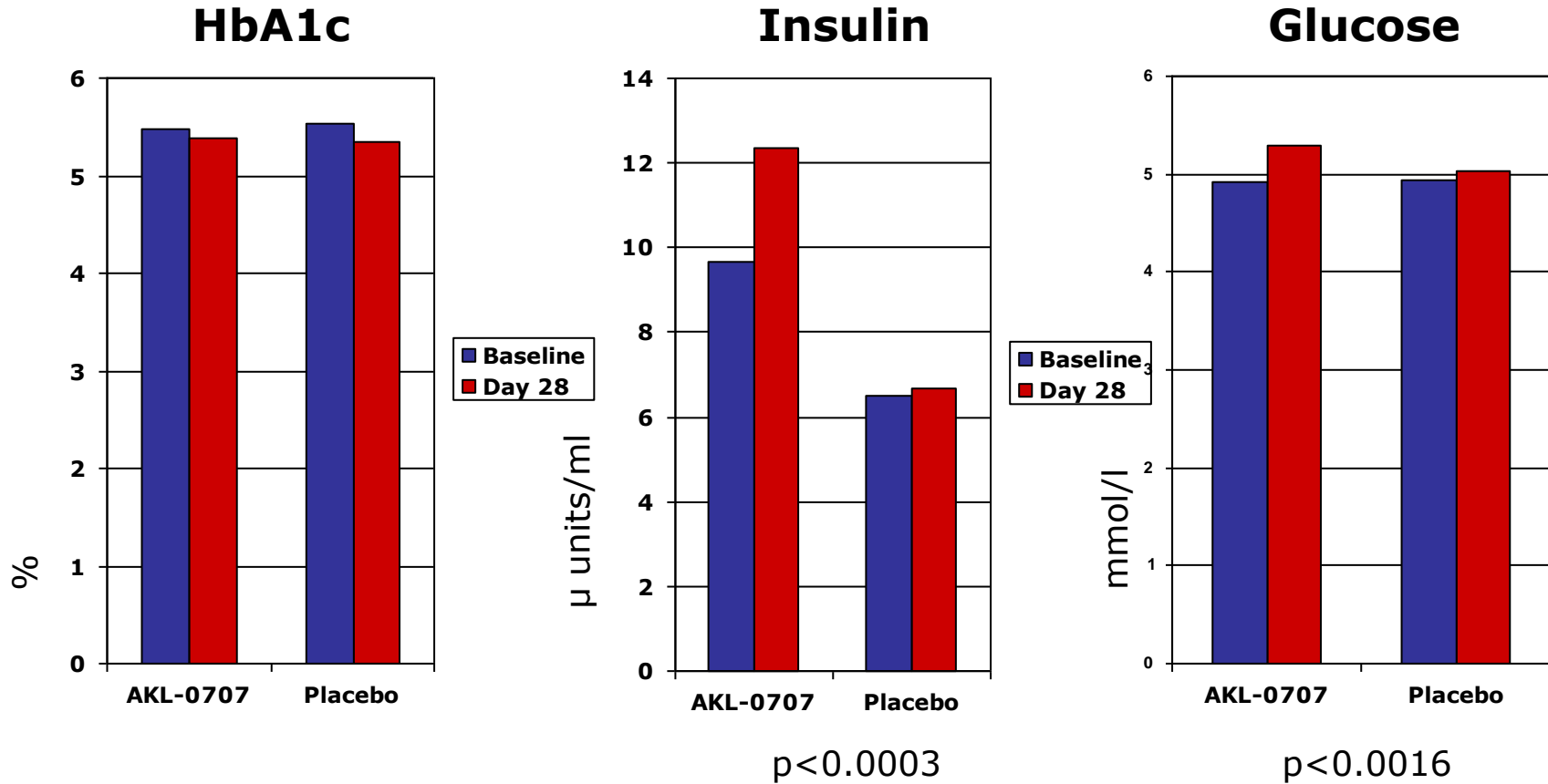
Studienpopulation:

2500 klinisch stabile erwachsene HD-Patienten
mit Serumalbumin <40 g/l

1:1-Randomisierung 20 ug/kg rGH vs. Placebo

**Studie wegen schwacher Rekrutierung
vorzeitig beendet !**

Kohlenhydrat-Stoffwechsel



AKL-0707 Phase IIb - Studie

- **Primärer Endpunkt:**

Protein-Turnover (Leucin-Oxidation)

- **Sekundäre Endpunkte:**

GH-Sekretion, Serum-IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3

Serum-Harnstoff, NPCR, Nahrungsaufnahme

Körperzusammensetzung nach DXA und BIA

Protein-Turnover

		Leucine Oxidation <i>umol/kg hr</i>	Leucine Flux <i>umol/kg hr</i>	Protein Synthesis <i>umol/kg hr</i>	Protein Breakdown <i>umol/kg hr</i>
AKL-0707	Day 0	7.7 ± 4.5	101 ± 21.5	93.7 ± 20.4	97.5 ± 21.5
	Day 28	10.2 ± 5.0	103 ± 31.3	92.9 ± 29.7	99.0 ± 31.3
Placebo	Day 0	9.8 ± 6.9	94.0 ± 24.7	84.2 ± 26.2	90.0 ± 24.7
	Day 28	9.4 ± 11.2	92.4 ± 21.1	83.0 ± 22.3	88.4 ± 21.1
P value		0.750	0.431	0.431	0.430