

## Zur Qualitätssicherung der Gewichtsrestitution bei Magersucht – Pathophysiologie, evidenzbasierte Praxis und Vermeidung des Refeeding-Syndroms

Michael Mayr · Hartmut Imgart · Katrin Skala · Andreas Karwautz

Eingegangen: 7. Juli 2015 / Angenommen: 16. Oktober 2015 / Online publiziert: 23. November 2015  
© Springer-Verlag Wien 2015

**Zusammenfassung** Beim Refeeding-Syndrom – einer gefürchteten Komplikation bei der Reetablierung von Nahrungsaufnahme von PatientInnen mit Magersucht – kommt es bei mangelernährten PatientInnen zu einer Verschiebung von Elektrolyten und freier Flüssigkeit und damit zu – potenziell tödlichen – kardiovaskulären, respiratorischen und neurologischen Symptomen. Ursache dieser Veränderungen sind metabolische und hormonelle Prozesse während der Wiederaufnahme kohlenhydratreicher Ernährung. Als Ausdruck dieser Prozesse kommt es am häufigsten primär zu einer Hypophosphatämie, welche jedoch von anderen laborchemischen Abnormalitäten begleitet werden kann.

Aktuell existieren noch keine einheitlichen Guidelines zur Vorbeugung und Management des Refeeding-Syndroms. Unterschiedliche nieder- als auch hochkalorische Ernährungsprotokolle führten in Fall- und Kohortenstudien zu vergleichbaren Ergebnissen bei ähnlichen Komplikationsraten. Ein Fokus sollte auf die Prävention durch ein engmaschiges und frühzeitiges Monitoring gelegt werden. Die Pathophysiologie, die wichtigsten Konstituenten bei der Entstehung des Refeeding-Syndroms, Empfehlungen zur Risikoeinschätzung

und Behandlung, sowie die derzeitige Evidenz sollen hier besprochen werden.

**Schlüsselwörter** Refeeding-Syndrom · Anorexia nervosa · Adoleszenz · Guidelines · Pathophysiologie · Evidenzbasierte Praxis

**Quality management in weight restitution in Anorexia nervosa - pathophysiology, evidence-based practice and prevention of the refeeding syndrome**

**Summary** During refeeding syndrome—a well-known and dreaded complication of weight-restoration in anorexia nervosa—a shift of electrolytes and fluid can occur in malnourished patients and might therefore lead to—potentially fatal—cardiovascular, respiratory and neurological symptoms. Causes of this are metabolic and hormonal changes during re-establishment of a carbohydrate-rich diet. This syndrome is most commonly associated with hypophosphatemia, which can however be accompanied by other chemical laboratory abnormalities.

Standardized guidelines for the prevention and management of the refeeding syndrome have not yet been established. In case and cohort studies different low- and high-calorie diet protocols led to comparable results with similar complication rates. A focus should be placed on prevention of serious complications by careful monitoring. The pathophysiology, the main constituents in the development of the refeeding syndrome, recommendations for risk assessment and treatment, and current evidence are discussed.

**Keywords** Refeeding syndrome · Anorexia nervosa · Adolescence · Guidelines · Pathophysiology · Evidence based practice

M. Mayr (✉) · Prof. Dr. A. Karwautz (✉) · K. Skala  
Eating Disorders Unit, Universitätsklinik für Kinder- und  
Jugendpsychiatrie, Medizinische Universität Wien,  
Währinger Gürtel 18-20,  
1090 Wien, Österreich  
E-Mail: n0702737@students.meduniwien.ac.at

Prof. Dr. A. Karwautz  
E-Mail: andreas.karwautz@meduniwien.ac.at

Dr. med. H. Imgart  
Kompetenzzentrum für Essstörungen und Adipositas,  
Parklandklinik,  
Bad Wildungen, Deutschland  
E-Mail: hartmut.imgart@parkland-klinik.de

## Einleitung

Erste Berichte über das Refeeding-Syndrom (RFS) stammen aus den 1950er Jahren von Beobachtungen an stark unterernährten Kriegsgefangenen nach Wiederaufnahme der gewohnten Ernährung und aus Daten von Freiwilligen eines Hungerexperiments [1, 2]. Das Refeeding-Syndrom stellt ein potentiell lebensbedrohliches Zustandsbild dar, das bei einer Vielzahl an Patientengruppen auftreten kann: bei mangelernährten geriatrischen Patienten, Patienten unter Chemotherapie, nach bariatrischen oder anderen großen Eingriffen, bei chronischem Alkoholabusus, Kwashiorkor und bei Patienten mit Anorexia nervosa [3]. Beim Refeeding-Syndrom kommt es in der Wiederernährungsphase bei mangelernährten Patienten zu einer Verschiebung von Elektrolyten und freier Flüssigkeit und damit zu – potenziell tödlichen – kardiovaskulären, respiratorischen oder neurologischen Symptomen. Ursache dieser Veränderungen sind metabolische und hormonelle Prozesse nach Kohlenhydratzufuhr beim Aufbau einer adäquaten Ernährung [4]. So kann ein Refeeding-Syndrom auch bei mangelernährten Patienten durch die unkontrollierte Gabe von stark zuckerhaltiger Nahrung oder Glucoseinfusionen ausgelöst werden.

Das Auftreten des Refeeding-Syndroms entzieht sich aufgrund uneinheitlicher Definitionen weitgehend der epidemiologischen Forschung. Der Grund dafür ist, dass das Refeeding-Syndrom ein weites Spektrum an Symptomen abdeckt: von leichten Symptomen bis zu fatalen Störungen verschiedener Organsysteme [5]. Häufig werden als Leitsymptome eine Hypophosphatämie, eine Hypomagnesiämie, eine Hypokaliämie sowie eine Wasserretention mit Ödembildung genannt. In Kohortenstudien fanden sich Prävalenzen von 11,5% bei erwachsenen Anorexia nervosa-PatientInnen bis zu 34% bei intensivpflichtigen PatientInnen [6, 7].

Ein besseres Verständnis des Refeeding-Syndroms von Seiten des Fachpersonals, sowohl im stationären als auch im niedergelassenen Bereich, könnte zur Früherkennung beitragen und damit potenziell tödlichen Komplikationen vorbeugen. Ziel dieses Artikels ist es, die derzeitige Evidenz zum Refeeding-Syndrom zu diskutieren. In Folge wird auf die Pathophysiologie, einzelne Faktoren bei der Entstehung des Refeeding-Syndroms im Detail sowie aktuelle Guidelines zum Management dieses Zustandsbildes eingegangen.

## Pathophysiologie

Unter normalen Umständen ist Glucose die primäre Energiequelle des menschlichen Körpers [8]. Ohne orale Zufuhr kann die Versorgung des Körpers durch den körpereigenen Glykogenvorrat ungefähr für 24 h aufrechterhalten werden. Wenn die Glykogenspeicher erschöpft sind, kommt es zur Mobilisierung körpereigenen Proteins aus der Muskulatur und Triglyceriden aus Adipozyten. Die freiwerdenden glucogenen Aminosäuren werden

zu Pyruvat oder zu Intermediaten des Citratzyklus (z. B. Oxalacetat) abgebaut und schließlich über weitere enzymatische Schritte in Glycerinaldehyd-3-phosphat umgewandelt. Die freiwerdenden Triglyceride werden in freie Fettsäuren und Glycerin gespalten, wobei letzteres in der Leber durch Mitwirkung des Enzyms Glycerokinase über das Zwischenprodukt Alpha-Glycerophosphat in Dihydroxyacetonphosphat überführt. Die entstehenden Produkte werden dann zur Gluconeogenese herangezogen [9]. Bei längerem Fasten stellt peripheres Gewebe seine Versorgung weitestgehend auf die Verwendung freier Fettsäuren um, während das normalerweise obligat Glucose-verwertende Gehirn seine Versorgung bis zu 2/3 auf Ketonkörper (hauptsächlich  $\beta$ -Hydroxybuttersäure) umstellt [10]. Dies vermindert den Glucosebedarf und damit den weiteren Proteinkatabolismus. Die verminderte Nährstoffaufnahme führt im weiteren Verlauf zu einem herabgesetzten Vitamin- und Mineralstoffstatus einschließlich der Elektrolyte Phosphat, Magnesium und Kalium [8].

Die Wiederaufnahme der Ernährung hat weitreichende Konsequenzen für den Körper mangelernährter Personen. Während des Refeedings kommt es zu Veränderungen in drei Bereichen: im Elektrolytstoffwechsel, im Flüssigkeitshaushalt und im Mikronährstoffbereich [9]. Durch Zufuhr von Makronährstoffen, speziell Kohlenhydraten kommt es zu einem Anstieg der Insulinausschüttung. Durch dieses Hormon wird die freie Glucose im Blutkreislauf vermehrt in die Zellen geschleust. Zusätzlich kommt es zur Aktivierung stark energieabhängiger Prozesse, welche während der Nahrungskarenz nur auf sehr niedrigem Niveau stattfanden.

Durch die Signalwirkung des Insulinsrezeptors (eine Tyrosin-Kinase) kommt es kurz und mittelfristig intrazellulär über Aktivierung zahlreicher Phosphorylierungskaskaden zur gesteigerten Verstoffwechslung von Lipiden, einer erhöhten Glykogensynthese, einer gesteigerten Proteinbiosynthese und bei wiederholter Exposition zu einer den veränderten Umständen angepassten Genexpression als Zeichen der Anpassung. Es sind diese Signalkaskaden, welche für die gesteigerte Proteinbiosynthese, Glykogensynthese und Mobilisierung von GLUT4-Vesikeln zum Plasmalemm in Skelettmuskelzellen verantwortlich sind [9].

Zeitgleich zum Influx von Makronährstoffen kommt es zu einer Veränderung der Elektrolytbalance. So aktiviert Insulin die  $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ -ATPase, welche zu einem vermehrten Influx von Kalium und Efflux von Natrium über die Zellmembran führt und damit den extrazellulären Kaliumpool reduziert. Die zahlreichen Kinase-Kaskaden führen zu einem Anstieg des Phosphatbedarfs und damit zu einer absoluten Hypophosphatämie. Diese Elektrolytveränderungen aufgrund des veränderten Stoffwechsels führen zu weitreichenden Folgen verschiedener Organsysteme (Tab. 1).

Bei den Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt spielen verschiedene pathophysiologische Mechanismen eine Rolle, so dass die Klinik und Behandlung von Komplikationen im Flüssigkeitshaushalt nicht immer einfach

**Tab. 1** Symptome von Elektrolytstörungen bei Anorexia nervosa [48]

Hypophosphatämie	Kardiovaskulär: Hypotension, Arrhythmie, Herzversagen, Schock, Tod
	Renal: metabolische Azidose, akute tubuläre Nekrose
	Muskuloskeletales System: Schwäche, Myalgie, Rhabdomyolyse
	Nervensystem: Delir, Tetanie, Koma, Krampfanfälle
	Endokrines System: Insulinresistenz, Osteomalazie
Hypokaliämie	Kardiovaskulär: Hypotension, Arrhythmie, Herzstillstand, Brady- oder Tachykardie, Repolarisationsstörung
	Respiratorisch: Hypoventilation, Atemstillstand
	Muskuloskeletales System: Schwäche, Muskelzuckungen
	Gastrointestinales System: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, paralytischer Ileus, Verstopfung
	Endokrines System: Metabolische Alkalose
Hypomagnesiämie	Kardiovaskulär: paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien, Repolarisationsstörungen, maligne Tachykardien (z. B. Torsade de Pointes-Tachykardie)
	Respiratorisch: Hypoventilation, Atemstillstand
	Neuromuskulär: Schwäche, Muskelkrämpfe, Ataxie, Vertigo, Parästhesien, Halluzinationen, Depressionen
	Gastrointestinales System: Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung
	Endokrines System: Hypokalziämie, Anämie
Hyponatriämie	Kardiovaskulär: Herzversagen, Arrhythmie
	Respiratorisch: Lungenödem, Atemkreislaufversagen
	Renal: Nierenversagen
	Neurologisch: Krampfanfälle
	Muskuloskeletal: Ödeme, Schwäche, Muskelkrämpfe

sind. Bei der Anorexia nervosa ist sowohl eine exzessive Flüssigkeitszufuhr (viel Trinken, um den Hunger nicht zu spüren), als auch die Weigerung, adäquate Mengen Flüssigkeit zu sich zu nehmen, möglich. Der Hungerzustand selbst führt unter anderem über die osmotisch wirksame Ketonkörperausscheidung häufig zu einer Hypovolämie, an welche die Patienten üblicherweise adaptiert sind [11]. Eine vermehrte Flüssigkeitseinnahme in der Wiederernährungsphase oder Infundierung der Patienten kann in dieser Situation zu einer relativen Volumenüberlastung führen.

Eine in dieser Phase vermehrte Natrium- und Wasserretention in den Nieren erhöht das intravasale Volumen während des Refeedings zusätzlich. Durch den Hungerzustand besteht zudem häufig ein Proteinmangel. Beides führt zu einer Flüssigkeitsverschiebung in den Extrazellulärraum, mit teilweise auffälliger Ödembildung (siehe auch Kap. Natrium und Wasserhaushalt).

## Phosphat

Das trivalente Anion Phosphat ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) ist nicht nur mit Kalzium ein Baustein von Knochen und Zähnen, ebenso spielt es eine tragende Rolle in vielen metabolischen Prozessen. Von der Rolle als Rückgrat der DNS-Helix, über eine Rolle als Puffer im Säure-Basen-Haushalt des Bluts, bis zur Energiebereitstellung ist Phosphat unersetzlich [9]. So ist es ein Teil der energietragenden Verbindung Adenosin-Triphosphat (ATP), welche als universeller Energieträger aller menschlichen Zellen fungiert. Phosphat wird außerdem zur Aufrechterhaltung der  $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ -ATPase und damit des zellulären Membranpotentials, des elektrochemischen Gradienten, und damit Grundlage jeglicher Signalleitung und Informationsverarbeitung, benötigt.

Des Weiteren wird Phosphat z. B. für die Verbindung 2,3-Diphosphoglycerat benötigt, welche an die Tense-Form des Hämoglobins (Desoxyhämoglobin) bindet und damit verhindert, dass dieses in die sauerstoffaffine R-Form übergeht. Dadurch wird – auch bei hohen Partialdruck – die Sauerstoffabgaben das Körpergewebe gewährleistet [12].

Während der Hungerphase kommt es zu einem Aufbrauchen der intrazellulären Elektrolytspeicher, speziell des Phosphats. Neben der unterbrochenen enteralen Aufnahme von Phosphat kommt es während der Hungerphase zu einer Hypercortisolämie und damit zu einer erhöhten Phosphatausscheidung der Nieren [13, 14]. Zusätzlich reduziert die in der Hungerphase vorgefundene metabolische Azidose die tubuläre Rückresorption von Phosphat und trägt somit ebenso zu reduzierten Gewebephosphatspeichern bei [15].

Wenn es im Zuge der Nahrungsrestriktion oder -karenz zu einer Abnahme der Proteinbiosynthese kommt, nimmt der ATP-Verbrauch gleichfalls ab. Werden während der Gewichtsrekstitution vermehrt Kohlenhydrate und Aminosäuren zugeführt, kommt es zu einem starken Anstieg der Proteinbiosynthese und durch die Insulin ausgelösten Kinase-Kaskaden zum Verbrauch von Phosphat in Form von ATP. Zusätzlich gefährdet die Phosphatdepletion während des Refeedings eine regelrechte Oxygenierung durch Erythrozyten und führt so zum Zelluntergang des Gewebes. Diese zentrale Bedeutung in jedem Gewebe des menschlichen Körpers ist verantwortlich für die breite Symptomatik der Hypophosphatämie (Tab. 1).

## Kalium

Das monovalente Kation Kalium ( $\text{K}^+$ ) spielt als häufigstes intrazelluläres Kation und Akteur bei der Aufrechterhaltung des zelleigenen Ruhepotentials eine zentrale Rolle im menschlichen Körper. Die Regulation des Plasmakaliums erfolgt kurzfristig über die Verschiebung zwischen extra- und intrazellulärem Raum, langfristig durch die Wirkung von Aldosteron, welches in den Hauptzellen des distalen Tubulus und des Sammelrohrs der Nieren

Mineralokortikoidrezeptoren (MR) aktiviert, und damit luminal vermehrt Natriumkanäle (ENaC) und interstitiell vermehrt Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase einbaut. Dies führt zur verstärkten Resorption von Natrium und Wasser und zur Ausscheidung von Kalium [9].

Kalium ist in erster Linie ein intrazelluläres Ion, daher ist die Plasmakonzentration – insbesondere in Gegenwart einer Säure-Basen-Störung – ein schlechter Indikator für den Gesamtkörperspeicher [16]. Es ist anzunehmen, dass es bei der Anorexia nervosa durch unzureichende Zufuhr regelhaft zu einem Mangel an intrazellulärem Kalium kommt, bei dem der Serumkaliumspiegel jedoch noch lange in Normbereich bleiben kann. Regelmäßiges Erbrechen, Abführmittelmissbrauch und der Gebrauch von Diuretika führen häufig zu einer manifesten Hypokaliämie. Bei Patienten, die erbrechen, führt die metabolische Alkalose sekundär zu einem Verlust an Wasserstoff Ionen. Dies erhöht den Zufluss von Bikarbonat zur Niere und damit zusätzlich die Ausscheidung von Kalium [16]. Physiologisch erfolgt eine erhöhte H<sup>+</sup>-Ausscheidung in den Schaltzellen im Sammelrohr der Niere im Austausch gegen Kalium. Abführmittel- und Diuretikaabusus können das Renin-Angiotensin-System aktivieren und zu einem Hyperaldosteronismus mit daraus folgender Hypokaliämie, einem sogenannten Pseudo-Bartter Syndrom führen [17].

Klinisch bedeutend vermittelt Kalium seine Wirkung vor allem am menschlichen Herzen, an dem es für die Repolarisation nach der Herzaktion verantwortlich ist (Tab. 1). Bei einer Hypokaliämie wird die Aktivität der Kaliumkanäle des Herzens deutlich geringer. Dadurch ist das negative Ruhemembranpotential der Myokardzellen geringer, und es kann zum Auftreten von ventrikulären Extrasystolen kommen [18]. Bei schwerer Hypokaliämie kann es zu supra-ventrikulären und ventrikulären Tachyarrhythmien bis zum Kammerflimmern kommen.

### Magnesium

Magnesium (Mg<sup>2+</sup>) ist das zweithäufigste intrazelluläre Kation und dient als Ko-Faktor in über 300 Enzymreaktionen des menschlichen Körpers vom Energiestoffwechsel bis zur Nukleinsäuresynthese [19]. Magnesium ist ebenso beteiligt an Hormonrezeptorbindungen, als kompetitiver Antagonist von Kalzium an Troponin bei der Muskelkontraktion, Nervenleitung sowie an der Erregbarkeit des Herzens [19]. Es wird hauptsächlich über das Ileum und das Colon absorbiert. In der Niere wird Magnesium hauptsächlich im aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife parazellulär resorbiert [19].

Eine Hypomagnesiämie kann sowohl vor, als auch während des Refeedings auftreten. Speziell eine natriumbasierte Rehydrierung kann eine vermehrte Ausscheidung von Magnesium über den Harn bedingen. Magnesium wird sowohl über den Faeces, als auch den Urin ausgeschieden. Eine Hypomagnesiämie findet sich damit besonders häufig nach Missbrauch von Laxantien und Diuretika [20]. Zusätzlich scheinen Patienten mit

einer schweren Alkoholanamnese besonders gefährdet zu sein [16]. Klinisch muss speziell bei Vorliegen einer therapierefraktären Hypokaliämie an eine Hypomagnesiämie gedacht werden, da es durch diese ebenfalls zu einem Hyperaldosteronismus mit vermehrter Kaliumausscheidung kommt [16, 21].

### Natrium und Wasserhaushalt

Natrium (Na<sup>+</sup>) spielt ebenso wie Kalium die Hauptrolle bei der Bioelektrizität zellulärer Membranen. Natrium ist das bestimmende Elektrolyt des Extrazellulärraumes und somit an der Aufrechterhaltung des Gefäßvolumens – und damit des Blutdrucks – und der interstitiellen Flüssigkeit – und damit der Flüssigkeitsverteilung der verschiedenen Kompartimente des Körpers – verantwortlich [22]. Weitere beispielhafte Funktionen finden sich an der muskulären Endplatte, dem Erregungsleitungssystem des Herzens und bei der Weiterleitung von Nervenimpulsen, aber es ist auch zum Beispiel im Darm bei der Aufnahme von Glucose über den SGLT1 (Natrium/Glucose-Cotransporter 1) beteiligt [22].

Die Hauptursache einer Hyponatriämie bei Anorexia ist die exzessive Zufuhr von Wasser (Polydipsie) [16]. Diese wird oft vor dem Wiegen verwendet („water loading“), oder als Mittel gegen den Hunger eingesetzt. Eine seltenere Ursache ist die Verwendung von Diuretika oder Langzeitnatriumrestriktion durch Patienten [16]. Die Wiederaufnahme der kohlenhydratreichen Ernährung führt zu einem starken Absinken der Ausscheidung von Natrium und Wasser [23]. Dadurch besteht besonders in der frühen Refeeding-Phase die Gefahr der Hypervolämie mit dem Risiko der Bildung eines Lungenödems oder einer kardialen Dekompensation. Die häufig zusätzlich vorhandene Hypoproteinämie lässt Ödeme und Perikardergüsse als häufige Symptome eines Refeeding-Syndroms erscheinen [4, 16].

Differentialdiagnostisch sollte unter anderem ein SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom oder Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) ausgeschlossen werden, das unter anderem durch die Einnahme von Psychopharmaka ausgelöst werden kann [24].

### Thiamin

Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>) ist ein wasserlösliches Vitamin aus dem B-Komplex mit seinem aktiven Derivat Thiaminpyrophosphat (TPP). Die wichtigste Rolle des Thiamin-Pyrophosphats im menschlichen Körper ist als Ko-Faktor bei den sogenannten oxidativen Decarboxylierungen [9]. Drei für den Energiestoffwechsel wichtige Prozesse benötigen TPP. Zum einen die Pyruvat-Dehydrogenase, über die Pyruvat in Acetyl-CoA überführt wird, und damit die Glykolyse mit dem Citratzyklus verbindet. Zweitens die  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase, welche  $\alpha$ -Ketoglutarat in Succinyl-CoA überführt, sowie schlussendlich die Transketolase [9]. Durch den Ausfall des Eintritts von

Pyruvat in den Citratzyklus sammelt sich dieses und wird ultimativ in Lactat zur Energiegewinnung umgewandelt [8]. Schäden des Gehirns treten damit durch den ATP-Mangel, aber auch durch Akkumulation von toxischen Intermediärprodukten wie Lactat auf [25].

Ein Mangel an Thiamin kann zu den Krankheitsbildern des Beriberi und zur Wernicke-Enzephalopathie mit Ataxie, Verwirrtheit, Koma, Verwirrtheit, Augenstörungen und Krampfanfällen führen [4]. Aufgrund der raschen Entleerung der Körperspeicher ist Thiaminmangel ein häufiges Symptom bei Mangelernährung [3]. In einer Studie zeigten 19% von Patienten mit einer Anorexia nervosa einen Thiaminmangel [26]. Wernicke-Enzephalopathie als direkte Folge des Hungerns wird immer wieder beschrieben [27, 28]. Ebenso ist eine Wernicke-Enzephalopathie als Folge von einer länger andauernden parenteralen Ernährung oder Glucosegaben ohne Zugabe von Thiamin eine gut beschriebene und vermeidbare Komplikation [29]. Da in der Refeeding Phase Mangelernährter der Kohlenhydratstoffwechsel massiv ansteigt, besteht ein erhöhter Bedarf von Thiamin [3].

### Evidence-based practice

Die Leitlinie im deutschsprachigen Raum, die das Thema Gewichtsrestitution bei Magersucht behandelt, ist die S3-Guideline „Diagnostik und Therapie der Essstörungen“ unter anderem herausgegeben von den Deutschen Gesellschaften für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie [30]. Im anglo-amerikanischen Raum stehen fünf wichtige Leitlinien zur Verfügung. Davon international bekannt sind die britischen NICE (National Institute for Health and Care Excellence)-Guidelines „Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders“, sowie die nicht essstörungsspezifische Guideline „Nutrition support in adults“ [31, 32]. Ebenso die Leitlinien von der Royal College of Psychiatrists Guidelines für schwer kranke Patienten: „Management of Really Sick Patients with Anorexia Nervosa (MARSIPAN)“, sowie die einzigen Guidelines speziell für Kinder- und Jugendliche (Junior MARSIPAN) [33, 34].

Von der American Psychiatric Association (APA) liegen die „Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders, Third Edition“, vor [35]. Die Empfehlungen der aufgeführten Guidelines haben meist einen niedrigen Evidenzlevel (Expertenmeinungen).

Auch fehlen systematische Studien, zur Überprüfung der Evidenz für das empfohlene Vorgehen. So sind z. B. die Empfehlungen der APA-Richtlinie zwischen I und III eingeteilt, wobei (I) einen Empfehlenswert mit erheblichen klinischen Vertrauen, (II) Empfehlungen mit moderatem klinischen Vertrauen und bei (III) empfohlen wird auf der Grundlage der individuellen Umstände zu entscheiden [35].

Die S3-Leitlinie folgt der Methodik der nationalen Versorgungsleitlinien und teilt die Empfehlungsgrade A (starke Empfehlung), B (Empfehlung) und 0 (offen). (A) entspricht hier eine „Soll“-Empfehlung: „Zumindest eine randomisierte, kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde“ und übersetzt sich in die NICE-Evidenzgrade Ia und Ib [35].

(B) entspricht einer „Sollte“-Empfehlung: „Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung“ übersetzt sich in NICE-Evidenzgrade II oder III [35].

(O) hat den Rang einer „Kann“-Empfehlung: „Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten“. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren und übersetzt sich in den NICE-Evidenzgrad IV [35].

### Risikoeinschätzung für das Auftreten eines Refeeding-Syndroms

In einer großen Zahl von Studien werden die NICE-Kriterien (Nutrition Support in adults) zur Risikoeinschätzung herangezogen (Tab. 2) [32]. Die Risikofaktoren der NICE-Guideline reflektieren jeweils die Schwere des Hungerzustandes und die Geschwindigkeit der Gewichtsabnahme, sowie den Grad der Elektrolytdepletion und das Risikoverhalten für Elektrolytverluste.

Die S3-Guideline sieht für Patienten mit hochgradiger Anorexie das Risiko für ein Refeeding-Syndrom gegeben an [30]. Die MARSIPAN-Guideline bezeichnet Patienten mit einem BMI kleiner als 12 kg/m<sup>2</sup> als Hochrisikogruppe für ein Refeeding-Syndrom [33]. Gleichlautend ist die essstörungsspezifische NICE-Guideline. Danach haben Patienten ein erhöhtes Risiko für ein Refeeding-Syndrom mit einem BMI kleiner 12 kg/m<sup>2</sup>. Ebenso Patienten, die erbrechen, oder aber einen Abführmittelabusus betrei-

**Tab. 2** NICE-Kriterien zur Bestimmung von Patienten mit einem hohen Risiko zur Entwicklung eines Refeeding-Syndroms [32]

Eines der folgenden Kriterien	Oder zwei der folgenden Kriterien
BMI < 16,5 kg/m <sup>2</sup>	BMI < 18,5 kg/m <sup>2</sup>
Ungewollter Gewichtsverlust > 15% in den letzten 3–6 Monaten	Ungewollter Gewichtsverlust > 10% in den letzten 3–6 Monaten
Sehr geringe oder keine Nahrungsaufnahme > 10 Tagen	Sehr geringe oder keine Nahrungsaufnahme > 5 Tagen
Tiefe Serumwerte von K, PO <sub>4</sub> oder Mg vor der ersten Nahrungsaufnahme	Positive Anamnese für Alkohol- oder Drogenabusus, inklusive Chemotherapie, Antacida und Diuretika

ben und Essanfälle haben, oder an zusätzlichen einschränkende Erkrankungen leiden [31].

Die Junior MARSIPAN-Guideline sieht das höchste Risiko für ein Refeeding-Syndrom für Patienten mit „sehr niedrigem BMI“, bei keiner oder sehr geringer Nahrungsaufnahme in den letzten drei bis vier Tagen, 15 % Gewichtsverlust innerhalb der letzten drei Monate oder Elektrolyt-imbalance vor der Wiederernährung [31]. An anderer Stelle wird ein BMI unter der 0,4 Perzentile als Hochrisiko für allgemeine medizinische Komplikationen angesehen, und ein BMI zwischen 0,4 und 2,0 Perzentile als hohes Risiko [31].

### Energiebedarf

Der Energiebedarf, der für eine ausreichende Gewichtszunahme während der Therapie erforderlich ist, errechnet sich aus dem Grundumsatz, dem Arbeitsumsatz und der für den Aufbau von Körpersubstanz notwendigen Energie. Für die Schätzung des Grundumsatzes sind die üblichen Berechnungsformeln wenig verlässlich und für die Patienten mit einer AN nicht geeignet (B). Problem ist, dass selbst bei einer initialen Messung des Grundumsatzes eine verlässliche Schätzung des notwendigen Nahrungsbedarfs für eine Gewichtszunahme nicht möglich ist [30]. Im Verlauf der Gewichtszunahme wird der Metabolismus erheblich gesteigert, der Grundumsatz steigt überproportional. Ein Teil der Energie wird in Wärme verwandelt und erzeugt eine höhere Körperkern-temperatur, besonders nachts [36]. Auch der Arbeitsumsatz ist interindividuell sehr schwankend und hängt vom Bewegungsdrang der Patienten ab. Laut Marzola und Kaye (2013) liegt der Bedarf an Kilokalorien um ein 1 kg Körpersubstanz zuzunehmen bei Patienten mit exzessiven Bewegungsdrang dreimal so hoch wie Patienten mit sehr wenig Bewegung und im Schnitt bei 7500 kcal [36]. Laut S3-Leitlinie müssen, um eine Gewichtszunahme von 100 g/Tag zu erreichen, über die Erfordernisse des Arbeitsumsatzes hinaus zusätzlich etwa 800–1200 kcal täglich aufgenommen werden (B) [30].

### Kalorienzufuhr

Bezüglich der Ernährung findet sich in der S3-Leitlinie eine Empfehlung für die initiale Nahrungszufuhr (über enterale Ernährung) mit ca. 30–40 kcal/kg (Körpergewicht) (Tab. 3).

In europäischen Guidelines finden sich in der Regel zurückhaltendere Ernährungsprotokolle im Ausmaß von 5–20 kcal/kg ([31–33, 37], Tab. 4), während im amerikanischen Raum mit 30–40 kcal/kg aggressiver therapiert wird [35, 38]. Garber et al. sowie Golden et al. haben gezeigt, dass es mit einer höherkalorischen Diät mit gleichzeitiger Phosphatsupplementierung bei Anorexie-kranken Jugendlichen zu einer schnelleren Gewichtsrekonstitution sowie einem kürzeren Spitalsaufenthalt kam [39, 40]. Eine sehr langsame Kalorienzufuhr in der

ersten Woche mit der damit verbundenen Gewichtsabnahme führte hingegen zu einer signifikanten Zunahme der Hospitalisierungsdauer und zu vermehrten Schwierigkeiten bei der Etablierung der Ernährung [41]. Garber et al. haben gezeigt, dass eine initiale Kalorienzufuhr von 1400–2400 kcal/Tag (abhängig von der Ernährungs- menge und dem Grad der Anorexie vor der Aufnahme) den bisherigen Protokollen mit 800–1200 kcal/Tag überlegen waren [39]. Golden et al. (2013) hat eine Gruppe mit niedriger Kalorienzufuhr ( $1,163 \pm 107$  kcal/d) und eine Gruppe mit hoher Kalorienzufuhr ( $1,557 \pm 265$  kcal/d) miteinander verglichen und hat gezeigt, dass eine erhöhte Kalorienzufuhr zu keiner Erhöhung der Inzidenzrate an Refeeding-Syndromen, aber zu einer Verkürzung der Hospitalisierungsdauer geführt hat [35]. Bei schwer kranken Anorexie-PatientInnen wurden in einer weiteren Studie die fehlenden Kalorien sogar über eine PEG-Sonde zugeführt [42].

Eine weitere Studie führte sogar täglich kontinuierlich 1500–1800 kcal mit 44 % Kohlenhydratanteil über eine Dauersonde zu [43]. Der physiologische Hintergrund ist die Vermeidung der Ausschüttung von größeren Mengen Insulin, welche durch Mahlzeiten oder Bolusgaben an Nahrung entstehen. Eine kontinuierliche Nahrungszufuhr soll bei anorektischen Patienten die negativen Effekte von Insulin aufgrund der verzögerten Insulinwirkung verhindern und möglichen Hypoglykämien in den Essenspausen vorbeugen [44].

Eine ähnliche Idee steht hinter der Limitierung des Kohlenhydratanteils an der Nahrung. Die üblichen 60 % der Kohlenhydrate werden auf unter 45 % abgesenkt, meist zugunsten eines höheren Fettanteils der Nahrung. Diese Refeeding-Kost wird lediglich als Option in den S3 Leitlinien erwähnt, hat aber bereits Eingang in vielen Refeeding-Protokollen gefunden [3, 17, 43, 45–47].

Generell findet im amerikanischen Raum zunehmend ein Paradigmenwechsel in Richtung immer höherkalorischer Zufuhr in Kombination mit einer niedrigeren Kohlenhydratzufuhr in Kombination mit einer Supplementierung von wichtigen Elektrolyten und Vitaminen statt, um das Refeeding-Risiko zu minimieren. Ein Review der Studien der Jahre 1980 bis 2012 von O'Connor und Nichols deckte auf, dass das Risiko eines Refeeding-Syndroms mehr vom Ausmaß der Anorexie als von der zugeführten Kalorienmenge abhängt [48].

Die APA-Guidelines reflektieren den möglichen Hypermetabolismus während der Wiederernährung und empfehlen: Während der Phase der Gewichtszunahme kann die Zufuhr schrittweise auf bis zu 70–100 kcal/kg pro Tag erhöht werden, wobei viele männliche Patienten eine hohe Kalorienzufuhr benötigen, um Gewicht zuzunehmen.

### Gewichtszunahme

Die NICE-Guidelines empfehlen eine wöchentliche Gewichtszunahme beim Refeeding von 0,5–1 kg, die APA-Guideline beschreiben, dass 2–3 lb (1–1,5 kg)/Woche für

**Tab. 3** Empfehlungen gemäß der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Essstörungen [30]

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Bei stationärer Behandlung ist eine weitgehende Gewichtsrestitution anzustreben (bei Erwachsenen: BMI zwischen 18 und 20 kg/m <sup>2</sup> bzw. 10. Altersperzentile, bei Kindern und Jugendlichen: die 25. BMI-Altersperzentile, mindestens aber die 10. BMI- Altersperzentile)	B
Eine Substitution von Zink bei der AN spielt in der klinischen Routine bis heute keine Rolle. Eine Bestimmung von Zink (und ggfs. eine Substitution) kann bei typischen Hautveränderungen als Hinweis auf Zinkmangel sinnvoll sein	O
Zur Orientierung in den ersten Behandlungstagen kann bei hochgradig untergewichtigen Patientinnen die initiale Nahrungszufuhr (für eine enterale Ernährung) mit ca. 30–40 kcal/kg (Körpergewicht) beziffert werden	O
Der Grundumsatz ist initial niedrig und steigt mit beginnender Gewichtszunahme deutlich an. Die bei normal- und übergewichtigen Menschen gewonnenen Formeln zur Berechnung des Grundumsatzes sind für die Anwendung bei der AN nicht geeignet	B
Um eine Gewichtszunahme von 100 g/Tag zu erreichen, müssen über die Erfordernisse des Arbeitsumsatzes hinaus zusätzlich etwa 800 bis 1200 kcal täglich aufgenommen werden	B
Um im Rahmen der Behandlung der AN angemessene Nahrung zuzuführen, ist für den therapeutischen Alltag die Orientierung am Körpergewicht am besten geeignet. Hierbei muss die überproportionale Wassereinlagerung am Anfang der Therapie in Rechnung gestellt werden	O
Bei der Behandlung der AN müssen die Serumkaliumwerte regelhaft kontrolliert werden. Bei erniedrigten Werten sollten im EKG die Hypokaliämiezeichen geprüft und Rhythmusstörungen ausgeschlossen werden. Die Hypokaliämie sollte durch exogene, möglichst orale Zufuhr von Kaliumchlorid bis zur Normokaliämie ausgeglichen werden	B
Hyponatriämie ist zumeist Zeichen einer Hyperhydratation bei Polydipsie. Der Ausgleich erfolgt über die Normalisierung der Wasseraufnahme bei normaler Natriumzufuhr über die Ernährung. Eine forcierte (enterale) Natriumzufuhr sollte dagegen unterbleiben	B
Eisensubstitution ist nur in wenigen Ausnahmefällen bei nachgewiesener Eisenmangelanämie (niedriges Ferritin) sinnvoll	O
Aus den Befunden lässt sich keine generelle Empfehlung zur Vitaminsubstitution ableiten. Eine unzureichende Vitaminzufuhr kann durch eine ausgewogene und ausreichende Kost in der Regel ausgeglichen werden. Bei klinischen Zeichen von Vitaminmangelzuständen (insbesondere von Thiamin [B1], Riboflavin [B2], Niacin [B3], und Folsäure [B9]) kann eine Vitaminsubstitution sinnvoll sein	O
Hypercholesterinämie ist eine häufige Begleiterscheinung der AN. Die Cholesterinwerte normalisieren sich nach Gewichtszunahme. Es ist keine spezifische diätetische oder medikamentöse Therapie indiziert	O
Um eine ausreichende Nahrungszufuhr zu gewähren, kann insbesondere zu Beginn der Therapie zur Ergänzung (oder notfalls auch zum Ersatz) einer noch nicht ausreichenden normalen Ernährung Flüssigkost zum Einsatz kommen. Dabei sollten Produkte eingesetzt werden, die zur vollständigen Ernährung geeignet sind, das heißt, die alle Bestandteile einer normalen Ernährung in ausgewogener Menge enthalten	O

**Tab. 4** Management des Refeedings gemäß der Junior MARSIPAN-Leitlinie [34]

Die Startmenge der Nahrungsaufnahme sollte nicht geringer sein, als die Menge, welche vor der Aufnahme verzehrt wurde. Für die meisten Jugendlichen scheinen 20 kcal/kg/d oder höher, in etwa 1000 kcal pro Tag oder geviertelte/halbe Portionen als sicher. Nichtsdestoweniger müssen der klinische Zustand als auch die Elektrolytwerte sorgsam monitiert werden und eine Verlegung auf eine pädiatrische Intensivstation mag zum Beispiel von Nöten sein, wenn der Serum-Phosphatwert auf <0,4 mmol/l absinkt
Bei Patienten mit dem höchsten Risiko, welche sich meist eher in einem pädiatrischen als in einem psychiatrischen Setting finden, kann es notwendig sein mit geringen Startmengen zu beginnen (z. B. 5–10 kcal/kg/d). Speziell trifft dies zu bei Vorliegen von Indikatoren für ein Refeeding-Syndrom wie EKG-Abweichungen, bei Vorliegen eines Herzversagens, Elektrolytabweichungen, bei Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus, Infektionen) oder einem sehr niedrigen Körpergewicht. Bei der Verwendung eines Regimes mit niedriger Kalorienanzahl (5–10 kcal/kg/d) sollten zu Beginn zweimal täglich eine klinische Untersuchung sowie der Blutwerte vorgenommen werden mit einer zeitgleichen schrittweisen Anpassung der Kalorienmenge bis zum Einsetzen der Gewichtszunahme – es sei denn es treten Kontraindikationen auf. Diese Form des Refeedings sollte mit einem Experten für Ernährung und einem Ernährungsteam besprochen werden. Gering oder moderat erhöhte Leberfunktionsparameter sollte den Fortschritt des Refeedings nicht verzögern. Refeeding tritt in der Regel in den ersten paar Tagen des Refeedings auf, kann jedoch bis zu 2 Wochen später auftreten. Das Monitoring der Blutwerte sollte noch zwei Wochen fortgesetzt werden oder bis die Elektrolytwerte stabil bleiben

stationäre Patienten und 0,5–1 lb (0,2–0,5 kg)/Woche für Personen in ambulanten Programmen realistische Ziele darstellen. Die S3-Leitlinie bezieht sich direkt auf beide genannten Guidelines, empfiehlt aber eine wöchentliche Gewichtszunahme von 0,5–1 kg im stationären Rahmen.

Das Monitoring einer angemessenen Ernährung in der Behandlung der Anorexie ist schwierig. Die S3-Guideline empfiehlt für den therapeutischen Alltag die Orientierung am Körpergewicht. Hierbei muss die überproportionale Wassereinlagerung am Anfang der Therapie in Rechnung gestellt werden (O). Zusätzlich wird auf die Möglichkeit der Körperimpedanzmessung (BIA) hingewiesen.

In einem Review zeigte Saladino, dass BIA eine effektive Methode darstellt, während der Wiederernährungsphase die Zusammensetzung der Körperkomponenten zu überprüfen [49]. Allerdings hat auch die BIA, wie auch alle anderen Verfahren der Messung der Körperzusammensetzung, Unschärfen in der Nutzung bei Messungen an Patienten mit einem sehr niedrigen BMI. Die Auswertung des Phasenwinkels soll die Aussagekraft erhöhen. Angestrebt wird eine Ratio der Fett- und Magermasse von 20/80–25/75 % [49]. Dabei fällt es stark untergewichtigen Patienten (< BMI 14 kg/m<sup>2</sup>) viel leichter Magermasse aufzubauen als Fettmasse [49].

## Elektrolyte und Wasserhaushalt

Die S3-Guideline gibt hinsichtlich schwerer Elektrolytverschiebungen bei einem Refeeding-Syndrom kaum konkrete Behandlungsanweisungen [4].

Für die Hypophosphatämie bei hochgradiger Anorexia nervosa empfehlen sie in der Phase der ersten nutritiven Erholung regelmäßige Kontrollen des Phosphat-Serumspiegels. Gegebenenfalls solle eine orale Substitution erfolgen. Bei symptomatischer Hypophosphatämie und beginnender Rhabdomyolyse ist eine enterale oder parenterale Substitution unter Abwägung aller bestehenden Risiken zu erwägen (Empfehlungsgrad B). In der Literatur findet sich mehrfach die Empfehlung einer primär parenteralen Substitution [33, 50]. Sollte es in der Refeeding-Phase zu einem klinisch bedeutsamen Phosphatabfall kommen, findet dieser meist zwischen dem zweiten und vierten Tag der Nahrungsrestitution statt. Allerdings gibt es auch prolongierte oder verspätete Verläufe [4, 6, 16, 51] (Tab. 4).

Die prophylaktische orale Gabe von Phosphat wird in neueren Refeeding-Protokollen verwendet [45, 47]. Die prophylaktische orale Gabe von Phosphat ist atoxisch, könnte jedoch möglicherweise den Calcium-Stoffwechsel beeinträchtigen sowie zu Diarrhoe führen [16].

Zur Prävention einer Hypokaliämie empfiehlt die S3-Guideline, dass Serumkaliumwerte regelhaft kontrolliert werden und im EKG Hypokaliämiezeichen und Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen werden sollten. Eine vorhandene Hypokaliämie sollte durch exogene, möglichst orale Zufuhr von Kaliumchlorid bis zur Normokaliämie ausgeglichen werden (Empfehlungsgrad B). Die Junior-MARSIPAN-Guideline sieht eine parenterale Korrektur ab einem Wert von  $\leq 3$  mmol/l vor [34]. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass aufgrund der Adaption an niedrige Kaliumwerte, eine zu schnelle Korrektur des Kaliumspiegels kardiotoxisch wirken kann [52].

Hinsichtlich der Hypomagnesiämie fehlen Hinweise in der Guideline. Zum Ausgleich der Hypomagnesiämie finden sich in der Literatur Empfehlungen zur oralen und parenteralen Substitution [6, 39]. Laut der S3-Richtlinie ist eine vorgefundene Hyponatriämie zumeist Zeichen einer Hyperhydratation bei Polydipsie. Die Normalisierung der Wasseraufnahme bei normaler Natriumzufuhr über die Ernährung ist Methode der Wahl. Eine forcierte (enterale) Natriumzufuhr solle dagegen unterbleiben (Empfehlungsgrad B). Es besteht die Gefahr einer Zentralen Pontinen Myelinolyse.

## Vitamine

Bei Vitaminen gibt die S3-Leitlinie für keine generelle Empfehlung zur Substitution. Eine unzureichende Vitaminszufuhr könne man durch eine ausgewogene und ausreichende Kost ausgleichen. Bei klinischen Zeichen von Vitaminmangelzuständen kann eine Vitaminsubstitution sinnvoll sein (Empfehlungsgrad O). Viele Experten sprechen sich für eine Vitaminsubstitution in den ersten

zehn Tagen der Ernährungstherapie aus, auch wenn die NICE-Guideline eine Substitution vor Ernährungsaufbau als unnötig erachtet [4, 32, 53]. Die Gabe von Thiamin vor Beginn des Refeeding erscheint jedoch unnötig, Wiederernährung und Gabe von Thiamin können gleichzeitig erfolgen [25]. Vorgeschlagen werden unter anderem 200–300 mg Thiamin oral tgl., sowie hochpotente B-Vitaminpräparate und ein Multivitaminpräparat, wobei die optimale Dosierung noch unklar ist [8, 25, 37].

## Diskussion

Allein schon bei der Definition eines Refeeding-Syndroms gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Meinungen. Der Begriff des Refeeding-Syndroms wird für eine singuläre Hypophosphatämie bis zu einem Synonym für alle Komplikationen während der Refeeding-Phase verwendet.

Für beide Positionen gibt es gute Gründe. Hypophosphatämie spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Wiederernährung und eine prophylaktische Gabe von Phosphat mindert die Komplikationsrate [45]. Andererseits sind viele Prozesse und Komplikationen der Wiederernährung während des Refeedings noch unklar [16, 54–56]. Ein erweiterter Begriff des Refeeding-Syndroms könnte helfen, verschiedene Ernährungsprotokolle zu vergleichen, indem alle Komplikationen erfasst und nach Schweregrad eingeteilt werden.

Ein Vollbild des Refeeding-Syndroms betrifft eine Vielzahl von Organsystemen und hat einen potentiell tödlichen Verlauf. Daher sollte ein besonderer Fokus auf die Risikoeinschätzung und Prävention eines Refeeding-Syndroms gelegt werden. Die S3-Guideline gibt kaum eine Hilfestellung hinsichtlich einer Risikoeinschätzung. Die NICE-Guideline „Nutrition Support for Adults“ bietet eine differenzierte Empfehlung hinsichtlich einer Risikoerfassung eines Refeeding-Syndroms. Hauptkritikpunkt ist jedoch die mangelnde klinische Anwendbarkeit dieser Empfehlung, da sie die meisten Patienten mit Anorexie im stationären Setting (unter BMI  $16,5$  kg/m<sup>2</sup>) als Hochrisikogruppe einschließt. Es besteht die Gefahr, dass Patienten mit einem etwas geringeren Risiko unnötigerweise zu vorsichtig behandelt werden oder die Patienten mit einem höheren Risiko zu wenig Aufmerksamkeit des medizinischen Personals bekommen. Wiederum besteht bei den essstörungsspezifischen NICE-Guidelines und der MARSIPAN-Guideline eine andere Gefahr. Mit einem Wert von  $< \text{BMI } 12$  kg/m<sup>2</sup> ist ein sehr niedriger Wert gewählt worden, um Patienten mit einem Risiko für ein Refeeding-Syndrom zu identifizieren. Hier besteht die Gefahr Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Refeeding-Syndrom zu übersehen, wie Patienten mit einem rapiden Gewichtsverlust und einem noch höheren BMI als  $12$  kg/m<sup>2</sup>.

Die Geschwindigkeit des Gewichtsverlusts lässt sich in der Anamnese von Patienten mit einer Anorexie nicht immer sicher erfragen. Daher ist die Anamnese der aktuellen Ernährungssituation besonders wichtig. Dabei ist

die rückblickende Erfassung vom Zeitraum einer Woche praktikabel. Da die Perzentilenberechnung im unteren Prozentbereich schwierig ist und mit Unschärfe behaftet ist, empfehlen wir eine Risikoabschätzung für Patienten nach Body-Mass-Index. Bei ausgeprägtem Purging-Verhalten besteht häufig eine Entleerung der Körperspeicher von Mineralstoffen, auch wenn die Blutwerte noch im Normbereich liegen.

Wir empfehlen in Anlehnung an die bestehenden Guidelines für den klinischen Alltag die in Tab. 5 aufgeführten Kriterien für eine Einstufung für ein hohes Risiko, ein Refeeding-Syndrom zu erleiden (Tab. 5).

Die Identifizierung einer Hochrisikogruppe für ein Refeeding-Syndrom ist nur sinnvoll, wenn für diese Gruppe ein eigenes Vorgehen in der Behandlung vorgesehen ist. Wir empfehlen, diese Patienten sorgsam zu monitorieren und ein gesondertes Ernährungsmanagement durchzuführen (Tab. 4).

Eine eindeutige Empfehlung hinsichtlich des Managements der Wiederernährung bleibt die aktuelle Forschungslandschaft schuldig [57]. Verschiedene Ernährungsprotokolle sowie Fallstudien mit teils hochteils niedrigkalorischen Ansätzen führten teils zu gleichen, teils zu widersprüchlichen Ergebnissen. Das Risiko eines Refeeding-Syndroms scheint in erster Linie vom Schweregrad der Anorexia nervosa, und nicht von der zugeführten Kalorienanzahl abzuhängen [57]. Prinzipiell sind also niedrigkalorische und höherkalorische Ansätze in der Wiederernährung verwendbar. Der Vorteil der höherkalorischen Ansätze ist die Vermeidung von initialen Gewichtsabnahmen und Komplikationen durch „Underfeeding“ sowie einer schnelleren Gewichtszunahme [32, 35, 37, 40]. Eine höhere Inzidenz von Refeeding-Syndrom konnte nicht beobachtet werden [58].

Die höherkalorischen Refeeding-Protokolle haben überwiegend Vorkehrungen getroffen, um hohe Insulinspiegel zu vermeiden. Die regelmäßige Nahrungszufuhr und/oder die Gabe einer speziellen Refeeding-Kost werden dabei angewendet. Wir empfehlen eine kohlenhydrat-reduzierte Refeeding-Kost (45 % Anteil Kohlenhydrate) und einen erhöhten Fettanteil der Nahrung während der ersten Refeedingphase. Die Kalorienanzahl wird zwischen 35 und 40 kcal/kg/Tag gewählt, bei Sondierung 30 kcal/kg/Tag. Die Reduktion von Kohlenhydraten auf 45 % gelingt meist nur mit Formular-Diäten (In welcher feste Mahlzeiten ganz oder teilweise durch Fer-

tigdrinks oder angerührte Nährstoffpulver ersetzt werden). Mit normaler Nahrung im klinischen Setting sind häufig nur 50 % realisierbar, was aber in der Regel auch akzeptabel ist.

Eine Hyperlipidämie ist eine bekannte Nebenwirkung des Stoffwechsels im Hungerzustand [16]. Diese Hyperlipidämie bildet sich in der Regel in der Refeeding-Phase zurück.

In der Refeeding-Phase wird insulinvermittelt die Lipogenese stimuliert, gleichzeitig kann bei schwer kranken Patienten eine Verminderung der Kapazität der Fettelimination bestehen [4, 29]. In der frühen Refeeding Phase besteht daher die Gefahr einer sich verstärkenden Hyperlipidämie. Eine parenterale Gabe von Fetten kann zu einen starken Anstieg der Serumfette führe, besonders der Triglyceride, und in seltenen Fällen zu einem Fat Overload-Syndrom [29]. Letzteres ist eine schwere Komplikation mit Fieber, Anämie, Blutungen und Fetthromben. Regelmäßige Kontrollen des Triglyceridspiegels und eine möglichst orale Gabe der Fette sind empfehlenswert. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass bei einer unkontrollierten oralen Nahrungseinnahme in der Refeeding-Phase auch ein Fat Overload-Syndrom auftreten kann [29].

Ebenso kann eine Hyperammonämie bei unkontrollierter oraler Nahrungsaufnahme oder zu hoher Gabe von Proteinen entstehen [59]. Hintergrund sind die verminderten Enzymaktivitäten des Aminosäurestoffwechsels durch die Hungerphase [3].

Eine obligate Sondierung von Patientinnen mit einer Anorexie in einem spezialisierten Setting empfehlen die Guidelines nicht. Eine orale Nahrung sollte immer vorgezogen werden, Sondierung die Ausnahme sein und nicht längerfristig erfolgen [30, 34]. Einrichtungen, die selten Patienten mit einer Anorexia nervosa behandeln, sollten eine obligate Sondierung jedoch erwägen, da die Krankenpflegepersonen besser mit dieser Form der Nahrungsgabe umgehen können und eine individuelle Kalorienanpassung und Nahrungszusammensetzung möglich ist. Es ist darauf hinzuweisen, dass eine nasogastrale Ernährung auch nur bei Patienten möglich ist, die nicht regelmäßig erbrechen.

Wenn sondiert wird, ist die Bolusgabe, die kontinuierliche Gabe und die intermittierende Gabe von Flüssignahrung möglich. Bei der intermittierenden Gabe hat sich eine nasogastrale Nahrungsgabe über 14 Stunden mit Pausierung in der Nacht bewährt. Bei der Pausierung über Nacht werden die Patienten weniger im Schlaf gestört und eine weniger intensive pflegerische Überwachung (sonst stündlich) ist möglich [34].

Eine 24stündige kontinuierliche nasogastrale Nahrungsgabe soll Vorteile hinsichtlich der Entwicklung von Hypoglykämien bieten [47]. Bei Patienten mit einer Anorexie ist eine verzögerte Insulinwirkung bekannt [44], die verzögerte Insulinantwort kann bei Unterbrechung der Nahrungszufuhr zu Hypoglykämien führen, besonders bei höheren Kaloriengaben. Vor- und Nachteile der verschiedenen Sondierungsformen müssen jeweils Fallbezogen gegen einander abgewogen werden.

**Tab. 5** Parameter für ein hohes Risiko für ein Refeeding-Syndrom

BMI < 14 kg/m <sup>2</sup> oder
Verlust von 15 % Körpergewicht innerhalb 3 Monate oder
Sehr geringe oder keine Nahrungsaufnahme > 7 Tage vor Beginn der Wiederernährung oder
Niedrige Serumwerte von K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> oder PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> vor Beginn der Wiederernährung
Ausgeprägtes Erbrechen oder ausgeprägter Gebrauch von Diuretika oder Laxantien bei einem BMI < 16 kg/m <sup>2</sup>

Die empfohlene Gewichtszunahme von APA und NICE/S3-Guideline differieren stark untereinander (maximal 1,5 kg/Woche vs. 1,0 kg) [30, 32, 35]. Als Begründung wird in der S3 Guideline auf eine mögliche reaktive Gewichtsabnahme nach zu hoher wöchentlicher Gewichtszunahme (750 g/Woche) hingewiesen [30].

Die Gewichtszunahme von 1,5 kg Körpergewebe ist in der Refeeding-Phase physiologisch möglich [36]. Da die Patienten in der Refeeding Phase eher Wasser einlagern, reflektiert eine Gewichtszunahme von 1,4 kg/wöchentlich nur teilweise den Aufbau von Körpergewebe. Redgrave hat kürzlich eine sichere Gewichtszunahme von 2 kg/wöchentlich während der Wiederernährung von Patienten mit einer Anorexie vorgestellt [58].

Aus unserer Sicht erzeugt die Limitierung der maximal empfohlenen Gewichtszunahme von 1 kg wöchentlich eher Unsicherheit und Ängste auf Seiten der Patienten, mit der Folge, nicht „zu viel“ zunehmen zu wollen. Da sowieso ein Gewichtsbereich von 500 g bis 1 kg wöchentlicher Gewichtszunahme in der S3-Guideline angegeben wird, können auch nach Erhöhung des maximal empfohlenen Wertes etablierte niedrigkalorische Wiederernährungsprogrammen durchgeführt werden. Wir empfehlen daher eine Gewichtszunahme von 500 g bis 1,5 kg wöchentlich. Diese weite Spannweite der erwarteten Gewichtszunahme berücksichtigt auch die sich ändernde Stoffwechselsituation während des Refeedings.

Die orale Substitution von Kalium und anderen Elektrolyten und Vitaminen der parenteralen Gabe vorzuziehen, da die Komplikationsquote geringer ist [60] und weniger Anspruch an das Überwachungssetting (z. B. Monitorüberwachung) stellt. Die prophylaktische orale Gabe von Phosphat ist aufgrund der geringen Nebenwirkung und dem potentiellen Nutzen empfehlenswert.

Auf die Bedürfnisse von Hochrisikopatienten sollte in Form von regelmäßigen körperlichen Untersuchungen, einer niedrigeren Anfangszufuhr (Tab. 4) sowie wiederholten Laboruntersuchungen vor allem der Elektrolyte eingegangen werden. Auf sämtliche in Betracht kommenden Symptome ist zu achten (Tab. 1). Ultraschalluntersuchungen des Abdomens und des Herzens zur Abschätzung von Flüssigkeitsansammlungen, sowie der Pumpfunktion des Herzens sind empfehlenswert. Bioimpedanzanalysen sind hilfreich, um den Grad von möglichen Wassereinlagerungen zu monitieren. Eine Verlegung auf eine spezialisierte Station für Essstörungen sollte bei schweren Verläufen erwogen werden. Dort sind die parenterale Gabe über zentralen Zugang und kardiales Monitoring möglich und ein Intensivsetting im Hintergrund. Bei prolongierten oder verspäteten Verläufen der Refeeding-Hypophosphatämie ist immer auch an eine „Manipulation“ durch den Patienten oder die Patientin zu denken, da der Phosphatabfall, so gefährlich er sein kann, immer ein Zeichen für die Umstellung des Stoffwechsels vom Katabolismus auf Anabolismus, mit anderen Worten einer Aktivierung des Kohlenhydratstoffwechsels und eine Drosselung der Lipo- und Proteolyse, darstellt [4].

## Zusammenfassung

Das Refeeding-Syndrom, eine potentiell tödliche Komplikation der Anorexia nervosa, kann prinzipiell bei allen mangelernährten PatientInnen in der Wiederernährungsphase auftreten. Bei Beachtung grundlegender Regeln wie den Verzicht auf unkontrollierte Gabe von Flüssigkeit und Glucose sowie die Wahl einer primär oralen Ernährung ist die Wiederernährung von Patienten mit einer Anorexia nervosa sicher und sollte nicht zu ängstlich erfolgen.

Eine Risikoabschätzung für ein Refeeding-Syndrom ist hilfreich. Hochrisikopatienten sollten mit einem speziellen Refeeding Protokoll und kontinuierlichen Monitoring behandelt werden. Je nach Möglichkeiten des eigenen Behandlungssettings kann es sinnvoll sein, schwer kranke Patienten auf spezialisierte Stationen zu verlegen.

Eine konsistente Definition des Refeeding-Syndroms, die Risikoabschätzung und die Auswahl des besten Ernährungsprotokolls bedürfen noch weiterer Evaluation, um die Evidenzlage in der Behandlung und Prophylaxe des Refeeding-Syndroms zu verbessern.

## Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

## Literatur

1. Burger GCE, Drummond JC, Sandstead HR, Herausgeber. Malnutrition and starvation in Western Netherlands, September 1944–July 1945, parts 1 and 2. The Hague: General State Printing OYce; 1948.
2. Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med.* 1951;35:69–96.
3. Zauner C, Kneidinger N, Lindner G, Schneeweiss B, Zauner A. Das Refeeding-Syndrom. *J Gastroenterol Hepatol Erkr.* 2005;3(4):7–11.
4. Crook MA, Hally V, Pantelli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition.* 2001;17:632–7.
5. Walmsley RS. Refeeding syndrome: screening, incidence, and treatment during parenteral nutrition. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(Suppl 4):113–7.
6. Hofer M, Pozzi A, Joray M, Ott R, Hähni F, Leuenberger M, von Känel R, Stanga Z. Safe refeeding management of anorexia nervosa inpatients: an evidence-based protocol. *Nutrition.* 2014;30(5):524–30.
7. Marik PE, Bedigan MK. Refeeding hypophosphataemia in an intensive care unit: a prospective study. *Arch Surg.* 1996;131:1043–7.
8. McCray S, Walker S, Parrish CR. Much ado about refeeding. *Pract Gastroenterol.* 2005;29:26–44.
9. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen. 17. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. (Gebundene Ausgabe).
10. Bouteldja N, Andersen LT, Möller N, Gormsen LC. Using positron emission tomography to study human ketone body metabolism: a review. *Metabolism.* 2014;63(11):1375–84.

11. Friederich HC. Medizinische Komplikationen bei Anorexia nervosa und Bulimia nervosa. In: Herpertz S, De Zwaan M, Zipfel S, Herausgeber. Handbuch Essstörungen und Adipositas. 1. Aufl. Heidelberg: Springer; 2008. S. 152–7.
12. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R. Duale Reihe Physiologie. Stuttgart: Thieme; 2012.
13. Alexandridis G, Liamis G, Elisaf M. Reversible tubular dysfunction that mimicked Fanconi's syndrome in a patient with anorexia nervosa. *Int J Eating Disord.* 2001;30:227–30.
14. Nogal P, Pniewska-Siark B, Lewinski A. Evaluation of selected clinical and diagnostic parameters in girls with anorexia nervosa (I). *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29:421–7.
15. Haglin L. Hypophosphataemia in anorexia nervosa. *Postgrad Med J.* 2001;77:305–11.
16. Winston AP. The clinical biochemistry of anorexia nervosa. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 2):132–43.
17. O'Connor G, Goldin J. The refeeding syndrome and glucose load. *Int J Eat Disord.* 2011;44:182–5.
18. Klinke R, Silbernagl S. Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart: Thieme; 2005.
19. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth.* 1999;83(2):302–20.
20. Hall RC, Hoffman RS, Beresford TP, Wooley B, Tice L, Hall AK. Hypomagnesemia in patients with eating disorders. *Psychosomatics.* 1988;29:264–72.
21. Huang C-L, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2649–52.
22. Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. Lehrbuch der Physiologie. 6., korr. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009.
23. Veverbrants E, Arky RA. Effects of fasting and refeeding: i. studies on sodium, potassium and water excretion on a constant electrolyte and fluid intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969;29:55–62.
24. De Picker L, Van den E, Dumont G F, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics.* 2014;55:536–47.
25. Schabelman E, Kuo D. Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: a literature review. *J Emerg Med.* 2012;42(4):488–94.
26. Winston AP, Jamieson CP, Madira W, Gatward NM, Palmer RL. Prevalence of thiamin deficiency in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2000;28(4):451–4.
27. Renthal W, Marin-Valencia I, Evans PA. Thiamine deficiency secondary to anorexia nervosa: an uncommon cause of peripheral neuropathy and Wernicke encephalopathy in adolescence. *Pediatr Neurol.* 2014;51(1):100–3.
28. Hutcheon DA. Malnutrition-induced Wernicke's encephalopathy following a water-only fasting diet. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(1):92–9.
29. Macher AD, Palazuelos D, Maviglia SM. Fatty emaciation: a case report of suspected fat overload syndrome in oral refeeding. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:481–84.
30. Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, Fichter M, Tuschen-Caffier B, Zeeck A, Herausgeber. S 3-Leitlinie Diagnostik und Behandlung der Essstörungen. Berlin: Springer; 2011.
31. British Psychological Society (UK). Eating disorders: core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. NICE Clinical Guidelines, No. 9. The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists; 2004.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition support in adults. Clinical guideline CG 32 2006.
33. Royal College of Psychiatrists. MARSIPAN: management of really sick patients with anorexia nervosa (CR162); 2010.
34. Royal College of Psychiatrists. Junior MARSIPAN: management of really sick patients under 18 with anorexia nervosa (CR168). <http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/CR168.pdf> (2012).
35. American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders. 3. Aufl. *Am J Psychiatry.* 2006;163(7 Suppl):4–54.
36. Marzola E, Nasser JA, Hashim SA, Shih PA, Kaye WH. Nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: review of the literature and implications for treatment. *BMC Psychiatry.* 2013;13:290.
37. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, et al. Nutrition in clinical practice—the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(6):687–94.
38. American Dietetic Association position statement. Nutritional intervention in the treatment of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(12):2073–82.
39. Garber AK, Mauldin K, Michihata N, Buckelew SM, Shafer MA, Moscicki AB. Higher calorie diets increase rate of weight gain and shorten hospital stay in hospitalized adolescents with anorexia nervosa. *J Adolesc Health.* 2013;53(5):579–84.
40. Golden NH, Keane-Miller C, Sainani KL, Kappahn CJ. Higher caloric intake in hospitalized adolescents with anorexia nervosa is associated with reduced length of stay and no increased rate of refeeding syndrome. *J Adolesc Health.* 2013;53(5):573–8.
41. Garber AK, Michihata N, Hetnal K, et al. A prospective examination of weight gain in hospitalized adolescents with anorexia nervosa on a recommended refeeding protocol. *J Adolesc Health.* 2012;50:24–9.
42. Born C, de la Fontaine L, Winter B, Müller N, Schaub A, Früstück C, Schüle C, Voderholzer U, Cuntz U, Falkai P, Meisenzahl E. First results of a refeeding program in a psychiatric intensive care unit for patients with extreme anorexia nervosa. *BMC Psychiatry.* 2015;15:57.
43. Agostino H, Erdstein J, Di Meglio G. Shifting paradigms: continuous nasogastric feeding with high caloric intakes in anorexia nervosa. *J Adolesc Health.* 2013;53(5):590–4.
44. Kinzig KP, Coughlin JW, Redgrave GW, Moran TH, Guarda AS. Insulin, glucose, and pancreatic polypeptide responses to a test meal in restricting type anorexia nervosa before and after weight restoration. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(5):E1441–6.
45. Kohn MR, Madden S, Clarke SD. Refeeding in anorexia nervosa: increased safety and efficiency through understanding the pathophysiology of protein calorie malnutrition. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:390–394.
46. Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor HL. The biology of human starvation, Vol I-II. University of Minnesota Press; 1950.
47. Madden S, Miskovic-Wheatley J, Clarke S, Touyz S, Hay P, Kohn MR. Outcomes of a rapid refeeding protocol in Adolescent Anorexia Nervosa. *J Eat Disord.* 2015;25:3–8.
48. O'Connor G, Nicholls D. Refeeding hypophosphatemia in adolescents with anorexia nervosa: a systematic review. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:358–64.
49. Saladino CF. The efficacy of Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) in monitoring body composition changes during treatment of restrictive eating disorder patients. *J Eat Disord.* 2014;2:34.
50. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *Br Med J.* 2008;336(7659):1495–8.

51. Imgart H, Starke C, Refeeding Syndrome Revisited – den Phosphatmangel managen. Poster auf dem 2. Wissenschaftlichen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Essstörungen 2010 in Aachen.
52. Vemula P, Abela OG, Narisetty K, Rhine D, Abela GS. Potassium toxicity at low potassium levels with refeeding syndrome. *Am J Cardiol.* 2015;115:147–9.
53. Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *J Parenter Enteral Nutr.* 1990;14:90–7.
54. Mehler PS, Winkelman AB, Andersen DM, Gaudiani JL. Nutritional rehabilitation: practical guidelines for refeeding the anorectic patient. *J Nutr Metab.* 2010;625782.
55. Vootla VR, Daniel M. Abnormal liver function testing in an anorexia nervosa patient and an atypical manifestation of refeeding syndrome. *Case Rep Gastroenterol.* 2015;9(2):261–65.
56. Sakurai-Chin C, Ito N, Taguchi M, Miyakawa M, Takeshita A, Takeuchi Y. Hypoglycemic coma in a patient with anorexia nervosa coincident with acute exacerbation of liver injury induced by oral intake of nutrients. *Intern Med.* 2010;49(15):1553–6.
57. Rocks T, Pelly F, Wilkinson P. Nutrition therapy during initiation of refeeding in underweight children and adolescent inpatients with anorexia nervosa: a systematic review of the evidence. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(6):897–907.
58. Redgrave GW, Coughlin JW, Schreyer CC, Martin LM, Leonpacher AK, Seide M, Verdi AM, Pletch A, Guarda AS. Refeeding and weight restoration outcomes in anorexia nervosa: challenging current guidelines. *Int J Eat Disord.* 2015;48(7):866–873.
59. Becker S, Dam G, Hvas CL. Refeeding encephalopathy in a patient with severe hypophosphataemia and hyperammonaemia. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69:279–81.
60. Vignaud M, Constantin J-M, Ruivard M, Villemeyre-Plane M, Futier E, Bazin J-E, Annane D. Refeeding syndrome influences outcome of anorexia nervosa patients in intensive care unit: an observational study. *Crit Care.* 2010;14:R172.