

# Heropname en overlijden van ondervoede, oudere patiënten die tijdens en na ontslag uit het ziekenhuis zijn behandeld met een gespecialiseerd oraal voedingssupplement

## Een gerandomiseerde, klinische studie

Originele publicatie gepubliceerd in *CLINICAL NUTRITION*: Deutz et al., *Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial*; *Clinical nutrition* 2016 Feb; 35(1): 18-26.

Nicolaas E. Deutz<sup>a, \*</sup>, Eric M. Matheso<sup>b</sup>, Laura E. Matarese<sup>c</sup>, Menghua Luo<sup>d</sup>, Geraldine E. Baggs<sup>d</sup>, Jeffrey L. Nelson<sup>d</sup>, Refaat A. Hegazi<sup>d</sup>, Kelly A. Tappenden<sup>e</sup>, Thomas R. Ziegler<sup>f</sup>, namens de 'NOURISH' Studie Groep.

*a* Center for Translational Research in Aging & Longevity, Department of Health & Kinesiology, Texas A&M University, College Station, TX, USA

*b* Department of Family Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

*c* Brody School of Medicine, East Carolina University, Greenville, NC, USA

*d* Abbott Nutrition, Research and Development, Columbus, OH, USA

*e* Department of Food Science and Human Nutrition, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL, USA

*f* Division of Endocrinology, Metabolism and Lipids, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

### Samenvatting

**Achtergrond:** In het ziekenhuis opgenomen, ondervoede ouderen hebben een verhoogd risico op heropname en overlijden na ontslag uit het ziekenhuis.

**Doelstelling:** Evaluatie van het effect van een gespecialiseerd oraal voedingssupplement (HP-HMB) met een hoog eiwitgehalte (HP = high protein) en beta-hydroxybeta-methylbutyraat (HMB) op de incidentie van overlijden en ongeplande heropnames na ontslag uit het ziekenhuis van ondervoede ouderen.

**Design:** Multicenter, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie.

**Setting:** In het ziekenhuis en na ontslag.

**Patiënten:** 65 jaar en ouder, ondervoed (volgens SGA, Subjective Global Assessment, klasse B of C) en opgenomen vanwege hartfalen, hartinfarct, longontsteking of chronische obstructieve longziekte (COPD).

**Interventies:** Oraal voedingssupplement met hoog eiwitgehalte en HMB (HP-HMB) (n = 328) of een placebo (n = 324), 2 verstrekkingen/dag.

**Eindpunten:** Het primaire eindpunt was een combinatie van de incidentie van overlijden en ongeplande heropnames op het moment van de laatste evaluatie, 90 dagen na ontslag. Andere eindpunten waren de incidentie van overlijden of ongeplande heropname op het moment van de eerste (30 dagen) of tweede (60 dagen) eva-

luatie na ontslag, de duur van de opname in het ziekenhuis (LOS, Length Of Stay), de SGA-klasse, het lichaamsgewicht en de dagelijkse activiteiten (ADL, Activities of Daily Life).

**Resultaten:** Het primaire gecombineerde eindpunt was gelijk voor de HP-HMB- (26,8%) en placebo (31,1%)-groepen. De incidentie van heropname verschilde weliswaar niet tussen de groepen, maar na 90 dagen waren wel significant minder ouderen overleden in de HP-HMB-groep dan in de placebogroep (4,8% vs. 9,7%; relatief risico 0,49, 95% betrouwbaarheidsinterval [CI, Confidence Interval]: 0,27-0,90;  $p=0,018$ ). Het aantal ouderen dat behandeld moest worden met HP-HMB om te voorkomen dat 1 persoon overleed was 20,3 (95% CI: 10,9-121,4). In vergelijking met placebo, resulteerde behandeling met HP-HMB ook in een grotere kans (OR, Odds Ratio) op een betere voedingstoestand (SGA klasse, OR: 2,04, 95% CI: 1,28-3,25,  $p=0,009$ ) op dag 90, en een toename van het lichaamsgewicht op dag 30 ( $p=0,035$ ). LOS en ADL waren vergelijkbaar voor de HP-HMB- en de placebogroep.

**Beperkingen van het onderzoek:** het onderzoek is beperkt generaliseerbaar; de onderzoekspopulatie bestond uit een geselecteerde groep ziekenhuispatiënten.

**Conclusies:** Hoewel er geen effect werd waargenomen betreffende het primaire gecombineerde eindpunt, nam in de HP-HMB groep de sterfte af en verbeterde de voedingstoestand vergeleken met de placebogroep tijdens de 90 dagen durende observatieperiode.

## 1. Introductie

Oudere volwassenen ( $\geq 65$  jaar) zijn bij ziekenhuisopname vaak ondervoed (Somanchi, 2011). Dit heeft negatieve klinische en economische consequenties, zoals een hoger sterftcijfer en meer heropnames (Sullivan, 1999). Ondervoeding bij opname in het ziekenhuis blijkt een onafhankelijke voorspeller van heropname (Allard, 2015) en is geassocieerd met een grotere kans op overlijden na ontslag uit het ziekenhuis (Lim, 2012).

Zelfs korte ziekenhuisopnames kunnen nadelige gevolgen hebben voor oudere volwassenen, zoals het verlies van vetvrije massa (LBM, Lean Body Mass) en mobiliteit (Greysen, 2015). Dit verlies van LBM heeft een negatief effect op verschillende cellulaire en fysiologische processen (Lang, 2010), wat waarschijnlijk nog versterkt wordt door de slechte voedingstoestand (Hanna, 2015). Patiënten blijven vaak gewicht en LBM verliezen na ontslag uit het ziekenhuis, wat het verdere beloop negatief beïnvloedt (Girón, 2009).

Studies hebben aangetoond dat het gebruik van orale voedingssupplementen (ONS, Oral Nutritional Supplements) de kans op complicaties, sterfte en heropnames in het ziekenhuis bij ondervoede patiënten kan verminderen (Milne, 2009; Philipson, 2013; Elia, 2015). Terwijl bekend is dat de prevalentie van ondervoeding hoog is (Somanchi, 2011), blijkt in een retrospectieve analyse van gegevens verzameld over 11 jaar, dat slechts bij 1,6% van de 44 miljoen opnames ONS zijn gegeven (Philipson, 2013).

Bij oudere patiënten zijn de effecten van ONS uitgebreid bestudeerd en daarbij is consequent gebleken dat het lichaamsgewicht toenam en de voedingstoestand verbeterde (Milne, 2009). Echter, de effecten van ONS op heropnames en sterfte van ouderen in het bijzonder, zijn alleen geëvalueerd in kleine tot middelgrote studies met heterogene populaties (Milne, 2009; Beck, 2013; Stratton, 2013). Terwijl een aantal systematische reviews suggereren dat eiwitrijke ONS ( $\geq 20\%$  van de totale calorieën uit eiwit) het aantal heropnames (Cawood, 2012) en sterfte (Milne, 2009) aanzienlijk vermindert in vergelijking met een controlevoeding, laten andere systematische reviews en meta-analyses geen consistente resultaten zien (Beck, 2013; Stratton, 2013). Het effect van ONS op heropname en sterfte bij ouderen blijft daarmee onzeker.

Bij toepassing van ONS met als doel de voedingstoestand van ouderen te handhaven of te beschermen wordt gebruik gemaakt van verschillende voedingscomponenten, zoals vitamine D, meer energie, aminozuren, eiwitten en beta-hydroxy-betamethylbutyrate (HMB) (Cawood, 2012; Molino, 2013; Bjelakovic, 2014). Er lijkt met name een belangrijke rol weggelegd voor aanvullend eiwit, aangezien een verhoogde eiwitname geassocieerd is met verbetering van LBM (Houston, 2008). HMB, dat van nature in zeer kleine hoeveelheden in de voeding voorkomt, is een actief metabooliet van leucine, waarvan is aangetoond dat het de aanmaak van spiereiwit reguleert, dat het veilig is en dat gebruik ervan leidt tot behoud van LBM tijdens bedrust (Deutz, 2013) en bij patiënten met chronische ziekten (Molino, 2013).

De huidige studie evalueerde het effect van een gespecialiseerd ONS (HP-HMB), met een hoge voedingswaarde, dat zowel een hoog eiwitgehalte als HMB bevat. Bij ondervoede ouderen die waren opgenomen in het ziekenhuis vanwege hartfalen, een acuut myocard-

infarct, pneumonie of chronische obstructieve longziekte - ziektebeelden waarvan eerder is aangetoond dat ze geassocieerd zijn met een verhoogd risico op heropname binnen 30 dagen (Jencks, 2009; Hines, 2014) - werd het beloop na ontslag geëvalueerd; gekeken werd met name naar ongeplande heropname en overlijden.

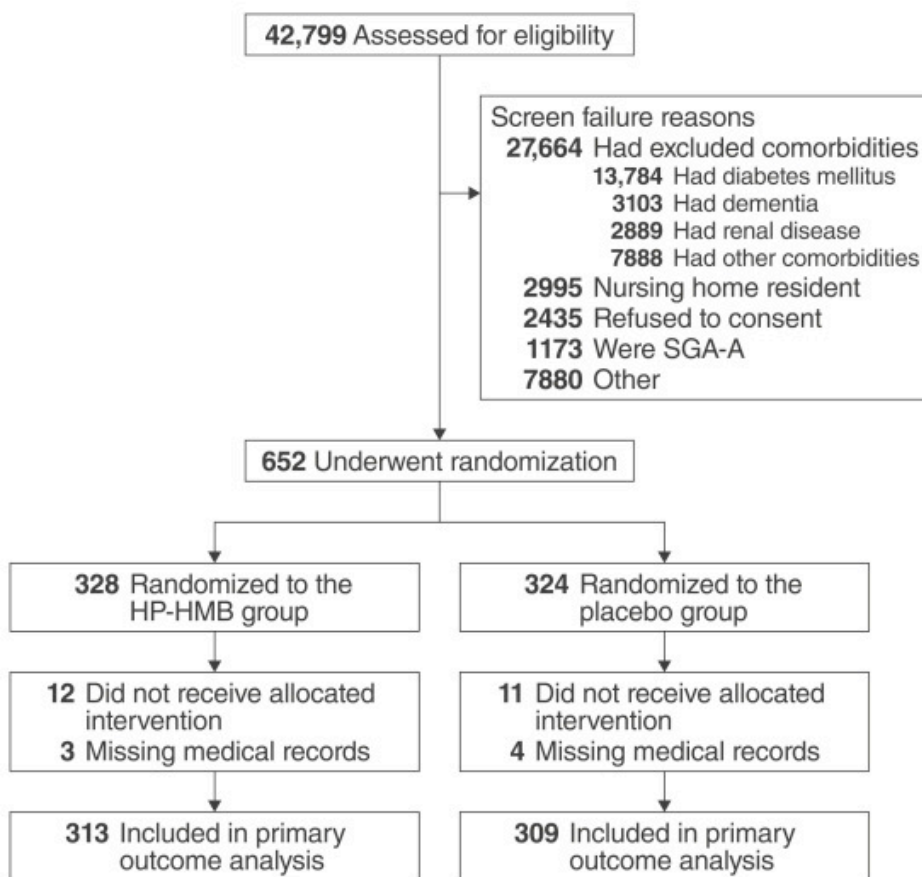
## 2. Methoden

### 2.1 Study Design

De Nourish (Nutrition effect On Unplanned Readmissions And Survival in Hospitalized patients) studie was een multicenter, prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebocontroleerde studie, die werd uitgevoerd in de Verenigde Staten tussen mei 2012 en oktober 2014 (Fig. 1A). De studie evalueerde het effect van HP-HMB op de incidentie van ongeplande heropnames, de voedingstoestand en morbiditeit bij oudere patiënten na ontslag uit het ziekenhuis. Volgens het initiële protocol was de incidentie van ongeplande heropnames binnen 90 dagen na ontslag het primaire eindpunt. Echter, omdat overlijden – dat in het initiële protocol een veiligheidsparameter was – interfereert met het primaire eindpunt, werd het primaire eindpunt herdefinieerd als de combinatie van ongeplande heropname en overlijden binnen 90 dagen na ontslag uit het ziekenhuis. Deze herdefiniëring werd opgenomen in het definitieve statistische analyseplan na de tussentijdse analyse en vóór het opheffen van de blindering. Deze aanpak van de definitieve analyse was in overeenstemming met de FDA (Food and Drug Administration) en de ICH (International Conference on Harmonisation) richtlijnen.

Tijdens hun ziekenhuisopname kregen patiënten de gebruikelijke voedingszorg naar het inzicht van hun behandelend arts. Daarnaast kregen patiënten de instructie om 2 eenheden van de hun toegewezen studievoeding (HP-HMB of placebo) per dag te gebruiken. Gedurende 90 dagen na ontslag werden patiënten geïnstrueerd hun normale voedingsinname dagelijks te blijven aanvullen met de hun toegewezen studievoeding, welke kosteloos werd verstrekt. Met het oog op het dubbelblinde karakter van de studie, waren HP-HMB en placebo verpakt in identieke Tetra Paks<sup>®</sup>, welke gelabeld waren met neutrale productcodes, waardoor ook de onderzoekers, betrokken behandelaars en verzorgers waren geblindeerd. Ook werden ten behoeve van de blindering ondoorzichtige rietjes verstrekt en gebruikt voor consumptie van de studievoeding. Twee smaken waren beschikbaar per studiearm; patiënten kregen alleen de smaken van de toegewezen studie-arm.

Evaluaties werden uitgevoerd op 30, 60 en 90 dagen na ontslag en/of bij het afbreken van studiedeelname. Geëvalueerd werden de inname van het toegewezen studieproduct, nieuwe morbiditeit, heropnames, fysiek functioneren, voedingstoestand, gebruik van medicijnen/voedingssupplementen, kwaliteit van leven, medische zorgconsumptie en complicaties (adverse events). Bij aanvang van de studie en bij de eerste (30 dagen) en tweede (60 dagen) evaluatie werd bloed afgenomen. Er was verder wekelijks contact met de patiënt via bezoek aan huis of de telefoon om de patiënt te motiveren de studievoeding in te nemen en om informatie te verzamelen over nieuwe morbiditeit, medische zorgconsumptie en inname van de studievoeding. Dit laatste werd bijgehouden door de patiënt in een bij ontslag verstrekt registra-



Figuur 1: Stroomdiagram van de aantallen patiënten die deelnamen en werden opgenomen in de analyse. Dit stroomdiagram laat het aantal patiënten zien dat is beoordeeld op geschiktheid voor deelname aan de studie, de aantallen patiënten die willekeurig zijn toegewezen aan de HP-HMB of de placebo groep, en de aantallen patiënten die zijn meegenomen in de analyse. Voor patiënten die uit het oog werden verloren (respectievelijk 18 en 19 patiënten in de HP-HMB en de placebo groep), werd de tijd tot het laatste studiecontact meegenomen in de primaire analyse. Afkortingen: HP-HMB, High Protein - beta-hydroxybeta-methylbutyraat; MMSE, Mini Mental State Examination; QoL, Quality of Life; SGA, Subjective Global Assessment.

tiemap. Bij elk bezoek van de patiënt (30, 60 en 90 dagen na ontslag) werd de tot dan toe bijgehouden inname van de studievoeding aan de coördinator van het betrokken studiecentrum gegeven om de compliance met de inname van de studievoeding te beoordelen. Het studieprotocol was goedgekeurd door de betrokken medisch ethische commissies van alle deelnemende studiecentra en alle geïncludeerde patiënten gaven vooraf schriftelijk toestemming voor deelname aan het onderzoek.

## 2.2 Patiënten

Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname aan het onderzoek waren 65 jaar of ouder, recent opgenomen in het ziekenhuis (niet langer dan 72 uur geleden) en hadden als primaire diagnose hartfalen, een acuut myocardinfarct, pneumonie of chronische obstructieve longziekte. Ook waren deze patiënten 'matig ondervoed/verdacht voor ondervoeding' (klasse B) of 'ernstig ondervoed' (klasse C) volgens de Subjective Global Assessment (SGA). De SGA is een gevalideerd instrument en wordt beschouwd als de gouden standaard voor de beoordeling van de voedingstoestand van ziekenhuispatiënten. Al het betrokken onderzoekspersoneel werd getraind op het beoordelen van de voedingstoestand volgens de SGA. Ook werd een instructievideo verstrekt. Exclusiecriteria waren: diabetes mellitus (type 1 en 2) omdat de samenstelling van de studievoeding niet geschikt is voor patiënten met diabetes mellitus, actuele of behandelde kanker en een verminderde nier- of leverfunctie.<sup>1</sup> Deelnemende studiecentra pre-screenden alle nieuw opgenomen patiënten. De aanpak hiervan verschilde per ziekenhuis en liep uit-

een van het screenen van alle ziekenhuisopnames per dag tot het screenen van computergegenereerde lijsten. Als ten minste 1 criterium voor deelname niet werd gehaald, was dit een reden om de patiënt uit te sluiten van deelname.

## 2.3 Studie-armen

Patiënten werden (1:1) met behulp van een centraal toewijzingssysteem (ClinPhone, Perceptive Informatics, Deerfield, IL), gerandomiseerd naar een groep die tweemaal daags HP-HMB kreeg of een groep die tweemaal daags de placebovoeding kreeg gedurende de ziekenhuisopname en 90 dagen na ontslag. Voor details betreffende de randomisatieprocedure wordt verwezen naar het originele artikel. HP-HMB was een gespecialiseerde 'ready-to-drink' drinkvoeding (Abbott Nutrition, Columbus, Ohio, USA) met per eenheid 20 g eiwit, 350 kcal, 1,5 g calcium-HMB, 160 IU vitamine D en andere essentiële micronutriënten. De placebodrinkingvoeding (Abbott Nutrition, Columbus, Ohio, USA) bevatte 48 kcal, 12 g koolhydraten en 10 mg vitamine C.<sup>2</sup> Beide studievoedingen (HP-HMB en placebo) hadden een volume van 237 ml. Patiënten kregen de instructie om in het ziekenhuis en 90 dagen na ontslag, 2 drinkvoedingen per dag te consumeren. De samenstelling van de studievoedingen was stabiel gedurende de houdbaarheidstermijn van de supplementen.

## 2.4 Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat was de gecombineerde incidentie van overlijden en ongeplande heropname binnen 90 dagen na ontslag. Andere uitkomstmaten waren de 30- en 60-daagse incidentie van

1 Zie voor alle in- en exclusie criteria de 'Supplementary Table 1' van het originele artikel.

2 De voedingssamenstellingen per eenheid HP-HMB en placebo worden weergegeven in 'Supplementary Table 2' van het originele artikel.

overlijden en ongeplande heropname, de duur van het verblijf (LOS) en eventuele afhankelijkheid van anderen bij uitvoering van dagelijkse activiteiten, welke werd bepaald met behulp van de Katz-Index (Katz, 1970). Uitkomstmaten die zowel 30, 60 als 90 dagen na ontslag werden geëvalueerd, waren de voedingstoestand (gemeten met de SGA) en veranderingen in lichaamsgewicht. De serumconcentratie 25-hydroxyvitamine D werd 30 en 60 dagen na ontslag bepaald in een centraal laboratorium (ICON, Farmingdale, NY).<sup>3</sup>

## 2.5 Statistische Analyse

De 'efficacy'-analyses werden uitgevoerd met de intention-to-treat (ITT) populatie, welke vooraf was gedefinieerd als alle geïnccludeerde patiënten die enige hoeveelheid van een studieproduct hadden gekregen. Voor patiënten die voortijdig hun deelname aan de studie beëindigden, werd een 'postexit follow-up' gepland, om incidentie van overlijden en ongeplande heropname vast te stellen, zodat deze konden worden meegenomen in de ITT-analyse.

De steekproefgrootte was berekend op basis van het verwachte verschil tussen studiegroepen in de incidentie van ongeplande heropname binnen 90 dagen na ontslag. Zie voor de uitleg van deze berekening het originele artikel.

Voorafgaand aan het opheffen van blinding werd de primaire uitkomst gedefinieerd als de gecombineerde uitkomst van de concurrerende uitkomstmaten: overlijden of ongeplande heropname binnen 90 dagen na ontslag.

Voor de analyse van de resultaten betreffende de primaire uitkomstmaat en de twee componenten van deze primaire uitkomstmaat, sterfte en ongeplande heropname, werden 'survival analyse tests' gebruikt. Daarbij werd ook gecorrigeerd voor het verschil tussen de groepen wat betreft de classificatie van de New York Heart Association. Het verschil in LOS werd getoetst met behulp van een regressie-analyse, verandering in lichaamsgewicht met behulp van een covariantie analyse en demografische en klinische kenmerken en complicaties met behulp van de Cochrane-Mantel-Haenszel-test voor categorische variabelen en variantieanalyse voor continue variabelen. Voor een meer gedetailleerde uitleg van de toegepaste statistische tests wordt verwezen naar het originele artikel.<sup>4</sup>

## 3. Resultaten

### 3.1 Patiënten

In totaal werden 652 patiënten geïnccludeerd in 78 onderzoekscentra (328 in de HP-HMB-groep en 324 in de placebogroep), van wie respectievelijk 313 en 309 de hun toegewezen studievoeding kregen en deel uit maakten van de ITT-populatie (Fig. 1). Van de 121 patiënten in HP-HMB-groep (38,7%) en 126 in placebogroep (40,8%) bij wie het onderzoek voor de 90-dagen-evaluatie werd beëindigd, gebeurde dit voornamelijk op verzoek van de patiënt (66 in HP-HMB en 61 in de placebogroep). Een 'post-exit'-evaluatie bij degenen die niet waren heropgenomen voorafgaand aan de exit, werd uitgevoerd bij 83 personen in de HP-HMB-groep en bij 79 in de placebogroep, om te bepalen of de patiënt binnen de 90 dagen na ontslag was overleden. Een groep van 37 patiënten werd volledig uit het oog verloren. Van

**Table 1**

Baseline demographic and clinical characteristics of the treatment groups.

Variable	Placebo (n = 309)	HP-HMB <sup>b</sup> (n = 313)
Mean age (SD), y	78.1 (8.6)	77.7 (8.2)
Male, n (%)	149 (48.2)	149 (47.6)
Race, n (%)		
Black/African-American	32 (10.4)	35 (11.2)
White	273 (88.3)	267 (85.3)
Other	4 (1.3)	11 (3.5)
Mean body weight (SD), kg	66.2 (16.0)	67.5 (17.4)
Mean BMI (SD), kg/m <sup>2</sup>	23.9 (5.0)	24.3 (5.2)
SGA category, n (%)		
B, Mildly-moderately malnourished	268 (86.7)	275 (87.9)
C, Severely malnourished	41 (13.3)	38 (12.1)
Primary admission diagnosis, n (%)		
Heart failure	78 (25.3)	79 (25.2)
Acute myocardial infarction	25 (8.1)	30 (9.6)
Pneumonia	100 (32.5)	95 (30.4)
Chronic obstructive pulmonary disease	105 (34.1)	109 (34.8)
Mean Charlson Comorbidity Score (SD)	2.05 (1.46)	2.12 (1.48)
Government sponsored insurance, n (%)	276 (89)	278 (89)
Income < \$25,000/y, n (%)	130 (42)	154 (49)
Katz ADL total score	6 (5, 6) <sup>a</sup>	6 (5, 6)

ADL, activities of daily living; BMI, body mass index; HP-HMB, high-protein beta-hydroxy-beta-methylbutyrate; SD, standard deviation; SGA, Subjective Global Assessment.

<sup>a</sup> Median (Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>). Q<sub>1</sub> is the first quartile, Q<sub>3</sub> is the third quartile.

<sup>b</sup> No significant differences were observed between treatment groups for any of the variables.

Tabel 1: Patiëntenkarakteristieken bij start van de studie (baseline). Variabelen (van boven naar beneden: gemiddelde leeftijd (SD), standaard deviatie); man, n (%); ras, n (%); zwart/afro-Amerikaans; wit; anders; gemiddeld lichaamsgewicht (SD), kg; gemiddelde BMI (SD), kg/m<sup>2</sup>; SGA categorie, n (%); B, mild-matig ondervoed; C, ernstig ondervoed; primaire diagnose bij opname, n (%); hartfalen; Acuut myocardinfarct; pneumonie; chronisch obstructieve longziekte; gemiddelde Charlson Comorbidity Score (SD); Overheidsgesponsorde verzekering (%); inkomen < \$25.000/jaar, n (%), Katz-ADL-score (mediaan en range tussen eerste en derde kwartiel).

respectievelijk 18 en 19 patiënten in de HP-HMB en placebo groep waren geen klinische resultaten beschikbaar.

Demografische kenmerken waren vergelijkbaar voor beide onderzoeksgroepen (tabel 1 en 2), met uitzondering van de NYHA classificatie.

### 3.2 Therapietrouw

Er werd geen verschil waargenomen tussen de groepen betreffende de inname van de studievoeding.<sup>5</sup> Gedurende de 90-daagse studierperiode, rapporteerde ongeveer een derde van de patiënten in beide groepen dat ze > 75% van de studievoeding innamen en ongeveer 45% dat ze < 25% van de studievoeding innamen. Echter, de mediane productinname op 10 en 30 dagen na ontslag was relatief hoog: respectievelijk 95 en 90%, in beide groepen. De gemiddelde inname van de studievoeding in het ziekenhuis was ook gelijk voor beide groepen, evenals de productinname op dag 10 en dag 30 na ontslag.<sup>6</sup>

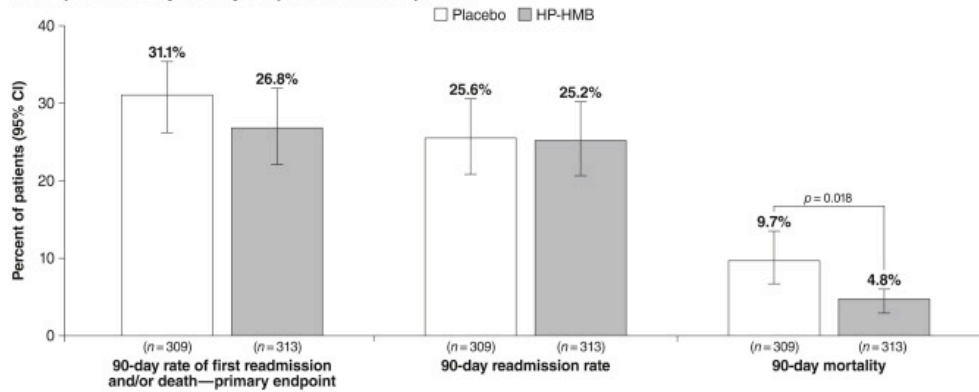
3 Een compleet overzicht van alle uitkomstmaten is te vinden in de 'Supplementary Table 3' van het originele artikel.

4 Zie ook 'Supplementary Table 4' van het originele artikel.

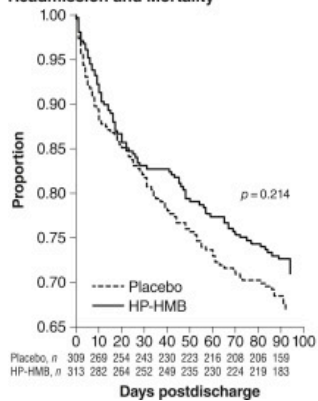
5 Zie 'Supplementary Figure 1' van het originele artikel.

6 Zie ook 'Supplementary Table 5' van het originele artikel.

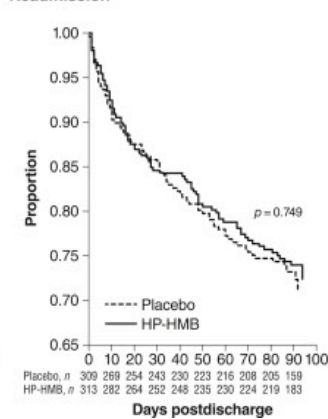
## A. Composite Primary Efficacy Endpoint and Its Components



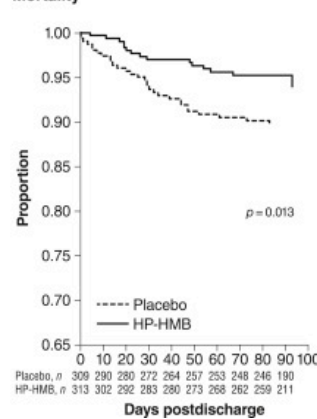
## B. Kaplan-Meier Survival Curve: Composite Endpoint of 90-Day Readmission and Mortality



## C. Kaplan-Meier Survival Curve: Readmission



## D. Kaplan-Meier Survival Curve: Mortality



Figuur 2: Resultaten in de 'intention-to-treat' populatie betreffende de primaire gecombineerde uitkomstmaat en de componenten waaruit deze bestond: incidentie van ongeplande heropname ('readmission') en incidentie van overlijden (mortality). Fig. 2A laat zien dat er geen significant verschil was tussen de behandelingsgroepen voor wat betreft de primaire uitkomstmaat en de incidentie van heropnames, maar dat er wel sprake was van een verschil in de incidentie van overlijden. De groep die HP-HMB had gekregen liet met 90 dagen een aanzienlijk lager sterftecijfer zien dan de placebogroep ( $p=0,018$ ). Fig. 1B laat de overlevingscurves (Kaplan-Meier survival curves) per groep zien voor wat betreft de tijdsduur (dagen na ontslag) tot overlijden of de eerste heropname, Fig. 1C de overlevingscurves betreffende tijdsduur tot heropname en Fig. 1C de overlevingscurves betreffende de tijdsduur tot overlijden, welke aanzienlijk langer was in de HP-HMB groep ( $p=0,013$ ). Afkorting: HP-HMB, High Protein- beta-hydroxy-betamethylbutyrate.

### 3.3 Primaire 'efficacy' eindpunt en componenten van het primaire eindpunt: 'heropname' en 'overlijden'

Er was geen significant verschil tussen de groepen voor wat betreft het primaire gecombineerde eindpunt (Fig. 2A). Gecombineerde ongeplande heropname en sterfte deed zich voor in 84 HP-HMB patiënten (26,8%) en 96 placebopatiënten (31,1%). In beide groepen werden 79 patiënten heropgenomen. In de HP-HMB-groep overleden 15 (4,8%) en in de placebogroep 30 (9,7%) patiënten. In de HP-HMB-groep werden 10 en in de placebogroep 13 patiënten heropgenomen vóór het overlijden. De incidentie van ongeplande heropnames binnen 90 dagen na ontslag was niet significant verschillend voor beide groepen. Echter, het sterftecijfer was bij de 90-daagse evaluatie significant lager in de HP-HMB- ten opzichte van de placebogroep (4,8% vs. 9,7%,  $p = 0,018$ ) (Fig. 2A), resulterend in een relatief risico van 0,49 (95% CI: 0,27-0,90) om te overlijden wanneer de patiënt was behandeld met HP-HMB ten opzichte van placebo. Survivalanalyse liet geen statistisch verschil zien in de tijd tot de combinatie heropname/overlijden tussen de studiegroepen (Fig. 2B). De tijd tot heropname was vergelijkbaar tussen de groepen (Fig. 2C). De Kaplan-Meier curve voor mortaliteit (Fig. 2D) toonde echter een significant grotere overlevingskans voor patiënten die HP-HMB hadden gekregen ten opzichte van placebo ( $p = 0,013$ ). In een post hoc analyse, gecorrigeerd voor de NYHA-classificatie, bleek dat de odds ratio's voor het behandelingseffect homogeen waren verdeeld over de klassen (gegevens niet getoond). Bovendien, maakte achteraf (post-hoc) schatting van het aantal te behandelen (NNT, Number Needed to Treat) patiënten duidelijk dat ter voorkoming van het overlijden van 1 persoon 20,3 (95% CI:

10,9-121,4) patiënten moesten worden behandeld met HP-HMB.<sup>7</sup> Evaluatie op 30 en 60 dagen na ontslag liet geen significante verschillen zien tussen de studiegroepen voor wat betreft het gecombineerde eindpunt of de component 'ongeplande heropname', maar liet ook zien dat de component 'sterfte' significant lager was in de HP-HMB-groep ten opzichte van de placebogroep op 30 dagen (2,9% vs. 6,2%;  $p = 0,049$ ) en op 60 dagen na ontslag (4,2% vs. 8,7%;  $p = 0,020$ ).<sup>8</sup> Hoewel de sterfte het gevolg was van een reeks van oorzaken, waaronder kanker bij 3 patiënten die pas na inclusie werden gediagnosticeerd met kanker, overleden de meeste patiënten als gevolg van cardiorespiratoire problemen.<sup>9</sup>

### 3.4 Andere 'efficacy' eindpunten

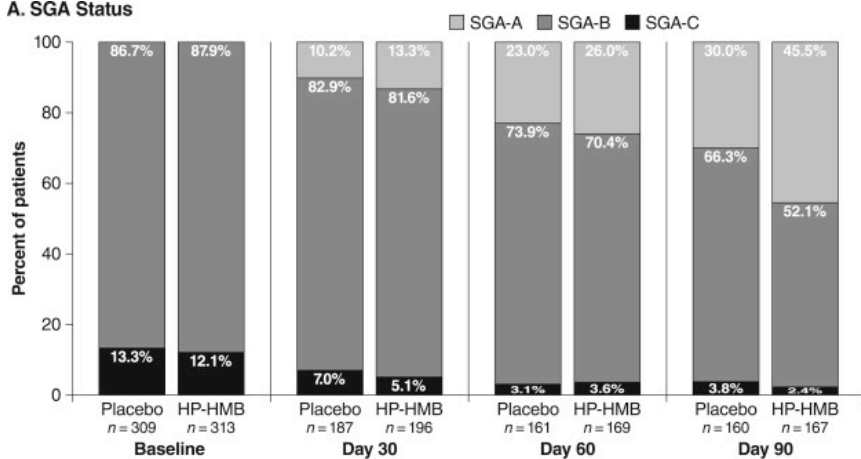
Er werd geen significant effect van HP-HMB op de gemiddelde ( $\pm$  SD) opnameduur waargenomen (HP-HMB:  $5,0 \pm 3,2$  vs. Placebo:  $5,1 \pm 3,6$  dagen). ADL was ook vergelijkbaar voor beide behandelingen op alle evaluatiemomenten (mediaan  $\pm$  range 1e – 3e kwartiel: 6 [6-6] voor beide groepen). In beide groepen verbeterde de voedingstoestand van de patiënten (het aandeel van de patiënten gecategoriseerd als SGA-A (goed gevoed) steeg) gedurende de studie, maar het meest in de HP-HMB-groep met een piek op de 90-dagen-evaluatie (Fig. 3A). Op dat moment werd 45,5% van deze patiënten geclassificeerd als SGA-A vergeleken met 30,0% in de placebogroep. De verschillen in SGA niveaus tussen beide groepen resulteerde op dag 90 in een significant hogere kans om een betere voedingstoestand te hebben

7 Methode in aanvullende 'Supplementary Table 4' van het originele artikel.

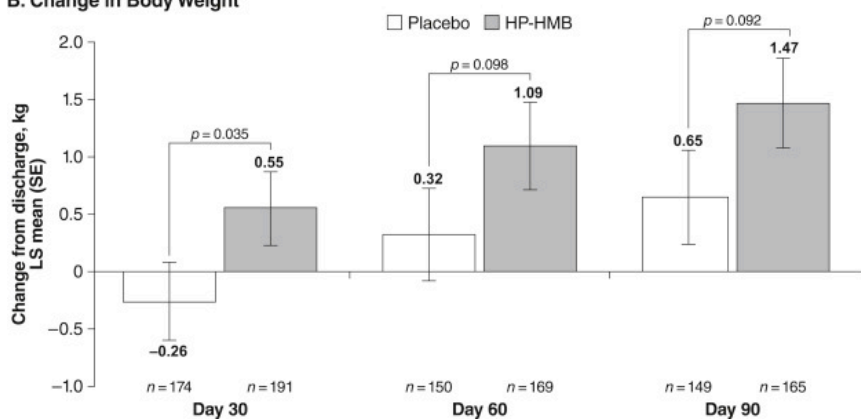
8 Zie 'Supplementary Figure 2' van het originele artikel.

9 Zie 'Supplementary Table 6' van het originele artikel.

### A. SGA Status



### B. Change in Body Weight



met HP-HMB dan met placebo (Odds ratio = 2,04, 95% CI: 1,28-3,25;  $p = 0,009$ ). Op dag 30 verbeterde het lichaamsgewicht in de HP-HMB-groep ten opzichte van een daling van in de placebogroep (Fig. 3B). Hoewel niet statistisch verschillend op dag 60 en 90, waren veranderingen in het lichaamsgewicht wel consequent positiever in de HP-HMB-groep (fig. 3B). Het serumniveau van 25-hydroxyvitamine D was op dag 30 (28,2 (placebo) vs. 31,1 (HP-HMB) ng/ml,  $p = 0,035$ ) en 60 (28,1 (placebo) vs. 32,5 (HP-HMB) ng/ml,  $p = 0,008$ ) significant hoger in de HP-HMB- ten opzichte van de placebogroep.

### 3.5 Veiligheid

Bij ongeveer evenveel patiënten in de HP-HMB (47%) als de placebo groep (44%), werd melding gemaakt van ongewenste voorvallen of bijwerkingen (ernstig en minder ernstig) gedurende de behandeling (Tabel 3). Bovendien werden ongewenste voorvallen of bijwerkingen even vaak als reden aangevoerd om de studie te staken in de HP-HMB-groep (11%) als in de placebogroep (12%). De meest voorkomende ongewenste voorvallen of bijwerkingen (optredend bij  $\geq 5\%$  van de patiënten) waren exacerbaties van COPD, constipatie, en diarree.

### 4. Discussie

De prevalentie van ziektegerelateerde ondervoeding blijft hoog, ondanks inspanningen om ondervoeding te voorkomen en te behandelen (Somanchi, 2011). De NOURISH-studie is tot op heden het grootste gerandomiseerde, gecontroleerde studie die is uitgevoerd om de effecten van het uitbreiden van de standaardzorg met een gespecialiseerd ONS met een hoge voedingswaarde op de incidentie van

Figuur 3: Voedingstoestand (SGA-classificering) en verandering in gewicht. Fig. 3A laat een consistente verbetering van de voedingstoestand zien, bepaald met behulp van de SGA-scores. In de HP-HMB-groep was de kans dat patiënten een betere voedingstoestand hadden op dag 90 echter significant groter dan in de placebogroep (odds ratio=2,04, 95% CI=1,28-3,25,  $p=0,009$ ). Fig. 3B: Het verschil tussen de studie-armen wat betreft de verandering in het lichaamsgewicht na ontslag uit het ziekenhuis was in het voordeel van de HP-HMB groep op dag 30. Afkortingen: CI, Confidence Interval; HP-HMB, High Protein - beta-hydroxy-beta-methylbutyraat; LS, least Squares; SE, Standard Error; SGA, Subjective Global Assessment.

ongepande heropnames en overlijden na ontslag te onderzoeken in oudere patiënten die waren opgenomen in het ziekenhuis vanwege hartfalen, een acuut myocardinfarct, pneumonie of chronische obstructieve longziekte. Naast toepassing van een strenge 'intention-to-treat' onderzoeksopzet, in tegenstelling tot veel van de eerdere studies, welke zijn samengevat in meta-analyses (Milne, 2009; Beck, 2013; Stratton, 2013), werden alleen patiënten van wie bewezen was dat ze symptomen van ondervoeding hadden (SGA klassen B of C) geïncludeerd in de studie.

Het primaire gecombineerde eindpunt werd niet gehaald en er werd geen verschil waargenomen in het aantal ongeplande heropnames tussen beide studiegroepen. Het ontbreken van een verschil in het aantal heropnames contrasteert met andere studies die wel een vermindering in het aantal heropnames laten zien bij patiënten die zijn behandeld met een ONS (Cawood, 2012; Stratton, 2013) en kan het gevolg zijn van verschillende factoren, zoals de heterogeniteit van de studiepopulatie, de lengte van de follow-up, het soort voedingsinterventie en eventueel concurrerende gebeurtenissen, zoals overlijden. In deze studie kan de hogere sterfte in de placebogroep hebben bijgedragen aan de vergelijkbare heropname-incidentie in beide groepen, omdat sommige patiënten overleden zonder heropname. De heterogeniteit van de patiënten met betrekking tot de diagnoses en uitsluiting van patiënten met hoog-risico-aandoeningen, zoals kanker, diabetes en chronische nierinsufficiëntie kan ook hebben bijgedragen aan het gebrek aan significante verschillen tussen de groepen betreffende het gecombineerde eindpunt en het aantal heropnames.

Start met HP-HMB tijdens ziekenhuisopname en voortzetting na ontslag leidde tot een significant lagere sterfte. Op elk van de evaluatiemomenten (30, 60 en 90 dagen na ontslag) was er sprake van een consistent lagere sterfte in de HP-HMB-groep. Dit is in overeenstemming met aanwijzingen uit andere studies dat interventie met ONS geassocieerd is met een lagere sterfte. Een overzicht van 32 studies rapporteerde een relatief risico van 0,74 (95% BI 0,59-0,92) voor sterfte in ONS versus controle (Milne, 2009). Daarnaast is het aantal patiënten dat behandeld moet worden met HP-HMB om te voorkomen dat 1 patiënt overlijdt laag (NNT = 20,3), wat erop wijst dat verstrekking van HP-HMB aan oudere ondervoede volwassenen een effectieve strategie ter verbetering van de huidige standaard voedingszorg kan zijn.

Therapietrouw was niet verschillend voor de studiegroepen en vergelijkbaar met dat van een andere gerandomiseerde gecontroleerde studie waarbij orale voedingssupplementen bij ziekte werden gegeven (Gariballa, 2006). Therapietrouw betreffende de inname van ONS kent een brede range (38% - 100%) in verschillende studies (Hubbard, 2012); in de klinische setting kan dit deels afhankelijk zijn van eetlust, andere klinische variabelen of het vergoedingsbeleid. Therapietrouw is een uitdaging met ONS, zelfs gedurende een kortdurende interventie. In een andere 28-daagse studie, gebruikte 40% van de patiënten minder dan een kwart van de voorgeschreven hoeveelheid, 9% gebruikte 25% - 50%, 16% gebruikte 50% - 75% en 35% gebruikte meer dan drie kwart. Toch resulteerde de voedingsinterventie in aanzienlijke voordelen ten opzichte van de controle gedurende de 6 maanden follow-up, met inbegrip van minder heropnames (Starke, 2011). De toename van lichaamsgewicht en serum 25-hydroxyvitamine D-concentratie bij HP-HMB-patiënten ten opzichte van placebo in deze studie, kan een aanwijzing zijn voor terapietrouw, maar ook voor voedingsgerelateerde voordelen van HP-HMB ten opzichte van controle.

Het orale voedingssupplement HP-HMB is uniek, omdat het naast de bekende essentiële macro- en micronutriënten veel eiwit en HMB bevat. Van zowel eiwit- als HMB-suppletie is aangetoond dat het de eiwitaanmaak verbetert en LBM-verlies vermindert (Deutz, 2013; Kim, 2015). Dat laatste is een onafhankelijk voorspeller voor sterfte bij oudere volwassenen (Toss, 2012). HMB kan bovendien helpen spierafbraak te voorkomen tijdens katabole ziekte (Rahman, 2014). Toename van LBM en lichaamsgewicht met ONS, met gelijktijdige verbetering van klinisch relevante functionele parameters, zijn met name waargenomen bij patiënten met COPD (Creutzberg, 2003). Bovendien is bij patiënten met COPD het lichaamsgewicht een onafhankelijke voorspeller van sterfte, en bij een aantal patiënten kan het negatieve effect van een laag lichaamsgewicht worden gekeerd met voedingstherapie (Schols, 1998).

De generaliseerbaarheid van dit onderzoek is mogelijk beperkt, omdat het een selectie van in het ziekenhuis opgenomen patiënten betrof, ofschoon het wel ging om veelvoorkomende medische aandoeningen, die worden beschouwd als de belangrijkste wanneer het gaat om een verhoogd risico op heropname bij oudere volwassenen na ontslag (Jencks, 2009; Hines, 2014). Verder was de huidige studie niet ontworpen om het effect van de afzonderlijke nutriënten te bepalen, waardoor niet kan worden vastgesteld welke specifieke componenten in HP-HMB verantwoordelijk zijn voor de waargenomen effecten. Hoe-

wel het ontbreken van informatie over de voedingsinname naast HP-HMB een tekortkoming van de studie is, wijst het significante verschil in sterfte tussen beide studiegroepen erop dat de inname van HP-HMB klinische voordelen heeft ongeacht het potentiële effect van de inname van andere voedingsstoffen. Er is veel bewijs dat de inname van ONS andere voedingsinname niet vermindert (Silver, 2009). De moeilijkheid om een voedingsstudie te blinderen kan ook een tekortkoming van deze studie zijn geweest, maar verschillende strategieën zijn gebruikt om het dubbelblinde karakter van de studie te handhaven en er zijn geen aanwijzingen dat de blinding gedurende de studie is verbroken.

## 5. Conclusie

Deze dubbelblinde, ITT, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie toonde aan dat inname van een gespecialiseerd, eiwitrijk en HMB-bevattend oraal voedingssupplement geen effect heeft op het primaire gecombineerde eindpunt van heropname in het ziekenhuis en sterfte bij deze specifieke populatie van ondervoede, oudere volwassenen in het ziekenhuis met als diagnose hartfalen, een acuut myocardinfarct, pneumonie of chronische obstructieve longziekte. Het onderzoek liet daarnaast zien dat inname van HP-HMB in aanvulling op de standaardzorg, gestart binnen 72 uur na opname en gecontinueerd tot 90 dagen na ontslag, wel in verband kon worden gebracht met een lagere sterfte na ontslag en een verbeterde voedingstoestand. Verdere analyses zijn nodig om de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de waargenomen effecten te begrijpen.

### *Bijdrage van de verschillende auteurs*

Zie hiervoor het originele artikel.

### *Disclosure*

De betrokken auteurs onderhouden banden met Abbott Nutrition. In een aantal gevallen gaat het om een arbeidsrelatie. Zie voor de details het originele artikel.

### *Rol van de Sponsor*

Dit onderzoek werd gesponsord door Abbott Nutrition. Het protocol is ontwikkeld door de sponsor (Abbott Nutrition) in overleg met onafhankelijke deskundigen. De gegevens werden verzameld door de onderzoekers en geanalyseerd door de sponsor en vervolgens beoordeeld door een onafhankelijke statisticus. Alle onderzoekers hadden vertrouwelijkheidsafspraken met de sponsor. Alle auteurs zijn verantwoordelijk voor de juistheid en volledigheid van de gegevens, statistische analyses, en uitvoering van de studie conform het protocol.

## Referenties

- Allard, J. P., H. Keller, K. N. Jeebhoy, M. Laporte, D. R. Duerksen, L. Gramlich, H. Payette, P. Bernier, E. Vesnaver and B. Davidson (2015). Malnutrition at Hospital Admission—Contributors and Effect on Length of Stay A Prospective Cohort Study From the Canadian Malnutrition Task Force. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*: 0148607114567902.
- Beck, A. M., M. Holst and H. H. Rasmussen (2013). Oral nutritional support of older (65 years+) medical and surgical patients after discharge from hospital: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical rehabilitation* 27(1): 19-27.

- Bjelakovic, G., L. L. Gluud, D. Nikolova, K. Whitfield, J. Wetterslev, R. G. Simonetti, M. Bjelakovic and C. Gluud (2014). Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1: Cdo07470.
- Cawood, A., M. Elia and R. Stratton (2012). Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing research reviews* 11(2): 278-296.
- Creutzberg, E. C., E. F. Wouters, R. Mostert, C. A. Weling-Scheepers and A. M. Schols (2003). Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 19(2): 120-127.
- Deutz, N. E., S. L. Pereira, N. P. Hays, J. S. Oliver, N. K. Edens, C. M. Evans and R. R. Wolfe (2013). Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clin Nutr* 32(5): 704-712.
- Elia, M., C. Normand, A. Laviano and K. Norman (2015). A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in community and care home settings. *Clinical Nutrition*.
- Gariballa, S., S. Forster, S. Walters and H. Powers (2006). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nutritional supplementation during acute illness. *The American journal of medicine* 119(8): 693-699.
- Girón, R., C. Matesanz, F. Garcia-Rio, E. De Santiago, A. Mancha, F. Rodríguez-Salvanés and J. Ancochea (2009). Nutritional state during COPD exacerbation: clinical and prognostic implications. *Annals of Nutrition and Metabolism* 54(1): 52-58.
- Greysen, S. R., I. S. Cenzer, A. D. Auerbach and K. E. Covinsky (2015). Functional impairment and hospital readmission in Medicare seniors. *JAMA internal medicine* 175(4): 559-565.
- Hanna, J. S. (2015). Sarcopenia and Critical Illness A Deadly Combination in the Elderly. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 39(3): 273-281.
- Hines, A. L., M. L. Barrett, H. J. Jiang and C. A. Steiner (2014). Conditions with the largest number of adult hospital readmissions by payer, 2011.
- Houston, D. K., B. J. Nicklas, J. Ding, T. B. Harris, F. A. Tylavsky, A. B. Newman, J. S. Lee, N. R. Sahyoun, M. Visser and S. B. Kritchevsky (2008). Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 87(1): 150-155.
- Hubbard, G. P., M. Elia, A. Holdoway and R. J. Stratton (2012). A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clinical nutrition* 31(3): 293-312.
- Jencks, S. F., M. V. Williams and E. A. Coleman (2009). Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *New England Journal of Medicine* 360(14): 1418-1428.
- Katz, S., T. D. Downs, H. R. Cash and R. C. Grotz (1970). Progress in development of the index of ADL. *The gerontologist* 10(1 Part 1): 20-30.
- Kim, I.-Y., S. Schutzler, A. Schrader, H. Spencer, P. Kortebein, N. E. Deutz, R. R. Wolfe and A. A. Ferrando (2015). Quantity of dietary protein intake, but not pattern of intake, affects net protein balance primarily through differences in protein synthesis in older adults. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 308(1): E21-E28.
- Lang, T., T. Streeper, P. Cawthon, K. Baldwin, D. R. Taaffe and T. Harris (2010). Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporosis international* 21(4): 543-559.
- Lim, S. L., K. C. Ong, Y. H. Chan, W. C. Loke, M. Ferguson and L. Daniels (2012). Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin Nutr* 31(3): 345-350.
- Milne, A. C., J. Potter, A. Vivanti and A. Avenell (2009). Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2(2).
- Molfino, A., G. Gioia, F. R. Fanelli and M. Muscaritoli (2013). Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in health and disease: a systematic review of randomized trials. *Amino Acids* 45(6): 1273-1292.
- Philpott, T. J., J. T. Snider, D. N. Lakdawalla, B. Stryckman and D. P. Goldman (2013). Impact of oral nutritional supplementation on hospital outcomes. *The American journal of managed care* 19(2): 121-128.
- Rahman, A., K. Wilund, P. J. Fitschen, K. Jeejeebhoy, R. Agarwala, J. W. Drover and M. Mourtzakis (2014). Elderly persons with ICU-acquired weakness: the potential role for beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 38(5): 567-575.
- Schols, A. M., J. Slangen, L. Volovics and E. F. Wouters (1998). Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 157(6): 1791-1797.
- Silver, H. J. (2009). Oral strategies to supplement older adults' dietary intakes: comparing the evidence. *Nutrition reviews* 67(1): 21-31.
- Somanchi, M., X. Tao and G. E. Mullin (2011). The facilitated early enteral and dietary management effectiveness trial in hospitalized patients with malnutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 35(2): 209-216.
- Starke, J., H. Schneider, B. Alteheld, P. Stehle and R. Meier (2011). Short-term individual nutritional care as part of routine clinical setting improves outcome and quality of life in malnourished medical patients. *Clinical nutrition* 30(2): 194-201.
- Stratton, R. J., X. Hebuterne and M. Elia (2013). A systematic review and meta-analysis of the impact of oral nutritional supplements on hospital readmissions. *Ageing research reviews* 12(4): 884-897.
- Sullivan, D. H., S. Sun and R. C. Walls (1999). Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *Jama* 281(21): 2013-2019.
- Toss, F., P. Wiklund, P. Nordstrom and A. Nordstrom (2012). Body composition and mortality risk in later life. *Age Ageing* 41(5): 677-681.