

EFFORT-II-Studie – erster Einblick

Was bringt die ambulante Ernährungstherapie nach Spitalentlassung?



Carla Wunderle

Carla Wunderle, Nina Kägi-Braun, Pascal Tribolet, Emilie Reber, Zeno Stanga und Philipp Schütz

Während es starke Evidenz für eine Ernährungstherapie während der Hospitalisation gibt, existieren nur wenige Daten zum Nutzen einer Ernährungstherapie nach Spitalentlassung und allgemein im ambulanten Bereich. Die multizentrische EFFORT-II-Studie* an 10 Schweizer Spitalern wird die bisher grösste ambulante Ernährungsstudie weltweit und somit eine evidenzbasierte Grundlage für das ambulante Ernährungsmanagement liefern und womöglich helfen, die Gesundheitsversorgung der Patienten weiter zu optimieren.

Die krankheitsassoziierte Mangelernährung (KAM) ist ein komplexes Syndrom, welches häufig beim hospitalisierten Patienten auftritt und mit erhöhter Morbidität, Mortalität, eingeschränkter Funktionalität und verzögerter Genesung einhergeht (1, 2). Die Erkenntnisse aus jüngsten grossen randomisierten, kontrollierten Studien haben wesentlich zum verbesserten Verständnis der KAM hinsichtlich ihrer Pathophysiologie, Identifizierung, Diagnostik und Therapie beigetragen (3–5). Aus ihren Resultaten konnten internationale, evidenzbasierte Leitlinien zum Management der Mangelernährung entwickelt und adaptiert werden, was die Behandlungs- und Lebensqualität verbessern kann (6, 7). Auch die Diagnostik der KAM hat mit der Entwicklung der GLIM-Kriterien in den letzten Jahren Fortschritte gemacht (8).

Während es mittlerweile starke Evidenz für den Einsatz einer Ernährungstherapie im Spital gibt, besteht weiterhin eine Forschungslücke für die Weiterführung der Ernährungstherapie nach Spitalentlassung und generell im ambulanten Sektor. Diese Tatsache widerspiegelt sich in den aktuellen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften wie beispielsweise der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (7) oder der American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) (9), die noch keine dringende Empfehlung für die Weiterführung der Ernährungstherapie nach Spitalaustritt festlegen, obwohl die pathophysiologische Grundlage gegeben ist. Dabei zeigen die systematische Review und die Metaanalyse von 2019, dass die KAM im ambulanten Sektor in Europa durchaus relevant ist und je nach Screening Tool und Setting eine Prävalenz zwischen 3% und 30% hat (10).

Stationäre Ernährungstherapie beeinflusst den klinischen Outcome

Dass die KAM ein durchaus beeinflussbarer Risikofaktor ist, hat die multizentrische, bislang grösste schweizweite Ernährungsstudie EFFORT von Schütz et al. (Effect of early nutritional support on Frailty, Functional Outcomes, and Recovery of malnourished medical inpatients Trial) eindrucksvoll gezeigt. Hier konnte durch frühzeitige, individuelle Ernährungstherapie bei Patienten mit einem erhöhten Ernährungsrisiko oder mit einer bereits manifesten KAM das kurzzeitige Mortalitätsrisiko innerhalb von 30 Tagen signifikant um 35% gesenkt werden. Um einen Todesfall zu vermeiden, mussten 37 Patienten therapiert werden (number need to treat [NNT]: 37). Auch das Risiko für schwere Komplikationen konnte deutlich gesenkt werden (NNT: 25) (3). Ähnlich überzeugende Resultate in Bezug auf die Mortalität lieferte die US-amerikanische Studie von Deutz et al., welche mit Ernährungstherapie das Risiko zu sterben signifikant verringerte und zwar mit einer NNT von 20 (4).

Neben der Mortalität konnten weitere Parameter mit einer Ernährungstherapie positiv beeinflusst werden. Die 2 grössten bereits genannten Studien wurden in einer Metaanalyse von Gomes et al. von 2019 mit weiteren kleineren Studien ausgewertet. Hier zeigte sich, dass neben der Mortalität die Zahl der nicht elektiven Rehospitalisierungen signifikant verringert werden konnte. Zudem wurden bei den Interventionsgruppen höhere Energie- und Proteinaufnahmen und eine höhere Gewichtszunahme detektiert. Keinen Unterschied gab es bei den Infektionsraten, dem Barthel-Index oder der Spitalaufenthaltsdauer (11). Eine weitere systematische Review und eine Metaanalyse von

*EFFORT-II-Studie:

Effect of Continued Nutritional support at Hospital Discharge on Mortality, Frailty, Functional Outcomes and Recovery Trial

Kaegi-Braun et al. von 2021, welche der gleichen Fragestellung nachgingen, zeigte, dass insbesondere Ernährungstherapien mit einer langen Dauer (>60 Tage) und mit einer hohen Proteinzufuhr das klinische Outcome positiv beeinflussen konnten (12).

Ernährungsmanagement nach Spitalentlassung

Eine stationär begonnene Ernährungstherapie wird nicht routinemässig nach Spitalentlassung weitergeführt. Dass eine Weiterführung der Therapie aber bei adäquater Indikation notwendig sein kann, zeigt der Langzeitverlauf der zuvor genannten EFFORT-Population. Während kurzfristig ein Überlebensvorteil durch die Ernährungstherapie besteht, verschwindet dieser Effekt innerhalb von 180 Tagen und die Mortalitätsraten gleichen sich an (Interventionsgruppe: 231 von 994 [23,2%]; Kontrollgruppe: 246 von 999 [24,6%]), siehe *Abbildung 1* (13).

Um einen nachhaltigen Effekt zu erzielen, liegt somit die Hypothese nahe, dass ein adäquates Ernährungsmanagement nach Spitalentlassung stattfinden muss. Darauf deuten ebenso die kürzlich durchgeführte Metaanalyse und die systematische Literaturrecherche von Kaegi-Braun et al. von 2022 hin, in welchen der Einfluss einer ambulanten Ernährungstherapie auf verschiedene klinische Outcomes untersucht wurde. In die Analyse konnten 14 Studien eingeschlossen werden, wovon 13 den Endpunkt der Langzeitmortalität untersuchten. Es zeigte sich, dass 108 von 1060 (10,2%) Patienten aus der Interventionsgruppe verstorben sind. Im Vergleich dazu waren es signifikant mehr in der Kontrollgruppe mit 170 von 1164 Patienten (14,6%) (OR: 0,63; 95%-KI: 0,48–0,84; $p = 0,001$), siehe *Abbildung 2* (14).

Weiter konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit Ernährungstherapie signifikant mehr an Gewicht zunahmten und eine höhere Energie- und Proteinaufnahme aufwiesen. Kein Effekt war bei der Rehospitalisierungsrate und bei der Veränderung der Faustschlusskraft festzustellen (14).

Obwohl diese Ergebnisse eindrucksvoll sind, beruhen sie weitestgehend auf heterogenen Studien mit einer relativ kleinen Anzahl an Patienten. Um diese Resultate zu bestätigen und damit eine evidenzbasierte Grundlage für die ambulante Ernährungsversorgung zu schaffen, werden weitere grössere und qualitativ robustere Studien benötigt. Ausserdem wäre die Analyse von Subgruppen im ambulanten Sektor wichtig, um die Patienten gemäss ihrem Ansprechen auf die Ernährungstherapie besser klassifizieren und damit mehr personalisierte Interventionen durchführen zu können (personalized medicine) (1, 14). Weiter ist die Schaffung von Leitlinien für den ambulanten Sektor ein zukünftiges Ziel der ernährungsmedizinischen Forschung.

Ausblick EFFORT-II-Studie und personalisierte Ernährung

Um die erwähnte Forschungslücke zu schliessen, die therapeutischen Effekte beim mangelernährten Patien-

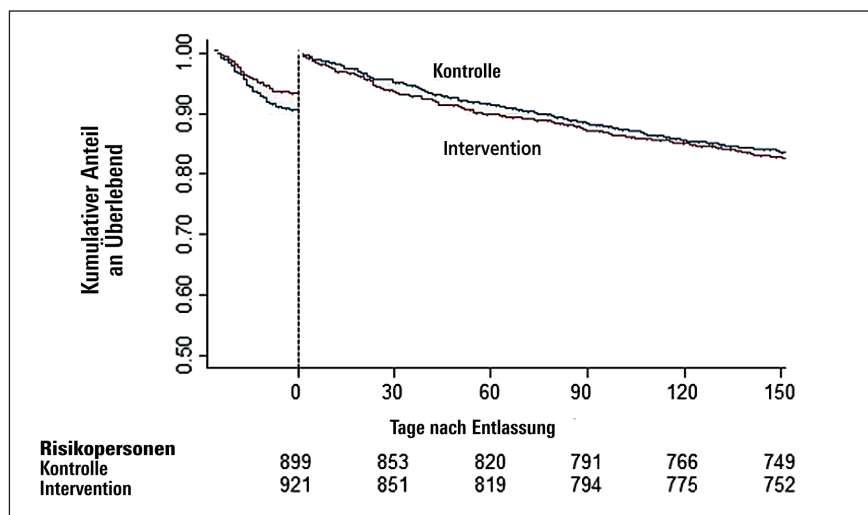


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Schätzer der kumulativen Inzidenz für Mortalität. Die vertikale Linie auf der Null der x-Achse repräsentiert den Tag 30 (Kurzzeitüberleben), wohingegen die Tage danach das Langzeitüberleben anzeigen (13).

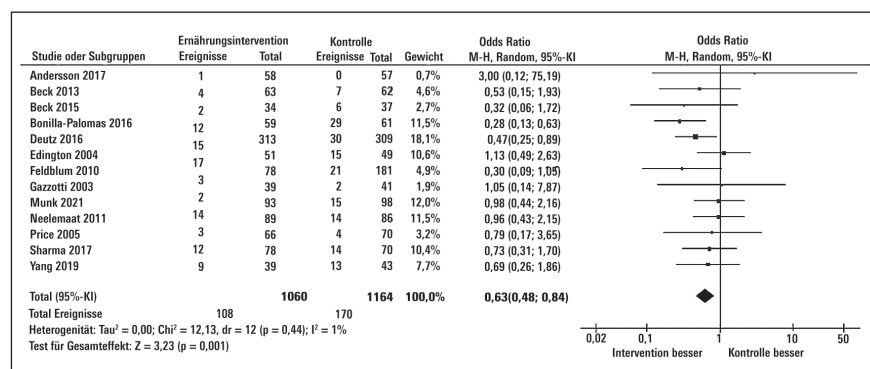


Abbildung 2: Forest-Plot zum Vergleich der Gesamtmortalität bei Ernährungstherapie/Intervention und Kontrolle. Ein Mantel-Haenszels-Modell mit zufälligen Effekten wurde gewählt. Die Quadrate bilden den Mittelwert ab (gewichtet nach ihrer Grösse), die Linien sind die 95-Konfidenzintervalle. Der Diamant zeigt das zusammengeführte Ergebnis (14).

ten besser zu verstehen und die Versorgung der Patienten zu verbessern, wird aktuell die EFFORT-II-Studie an 10 Schweizer Spitalern durchgeführt. Diese untersucht den Einfluss einer ambulant fortgesetzten individualisierten Ernährungstherapie im Vergleich mit der gewöhnlichen Behandlung (usual care) ohne Ernährungstherapie auf das Überleben, den funktionellen Status, die Komplikationsrate, die Rehospitalisierungsrate und weitere Endpunkte. Diese Untersuchung wird die bisher grösste ambulante Ernährungsstudie weltweit, und zwar mit einer geplanten Patientenzahl von etwa 1000.

Die Patienten werden während einer akuten Hospitalisation in einer medizinischen Klinik/Abteilung rekrutiert und müssen die Einschlusskriterien (Nutritional Risk Screening 2002 [NRS 2002] ≥ 3 Punkte, ≥ 18 Jahre alt und mindestens eine chronische Erkrankung) erfüllen. Zudem müssen sie schriftlich ihre Einwilligung geben. Ausgeschlossen werden Patienten auf der Intensivpflegestation, chirurgische Patienten, Personen, welche die Nahrung nicht oral aufnehmen können oder bereits eine langfristige Ernährungstherapie erhalten, sowie jene, die in ein Alters- oder Pflegeheim übertreten, und solche, die aufgrund einer akuten Pankreatitis oder Leberversagens hospita-

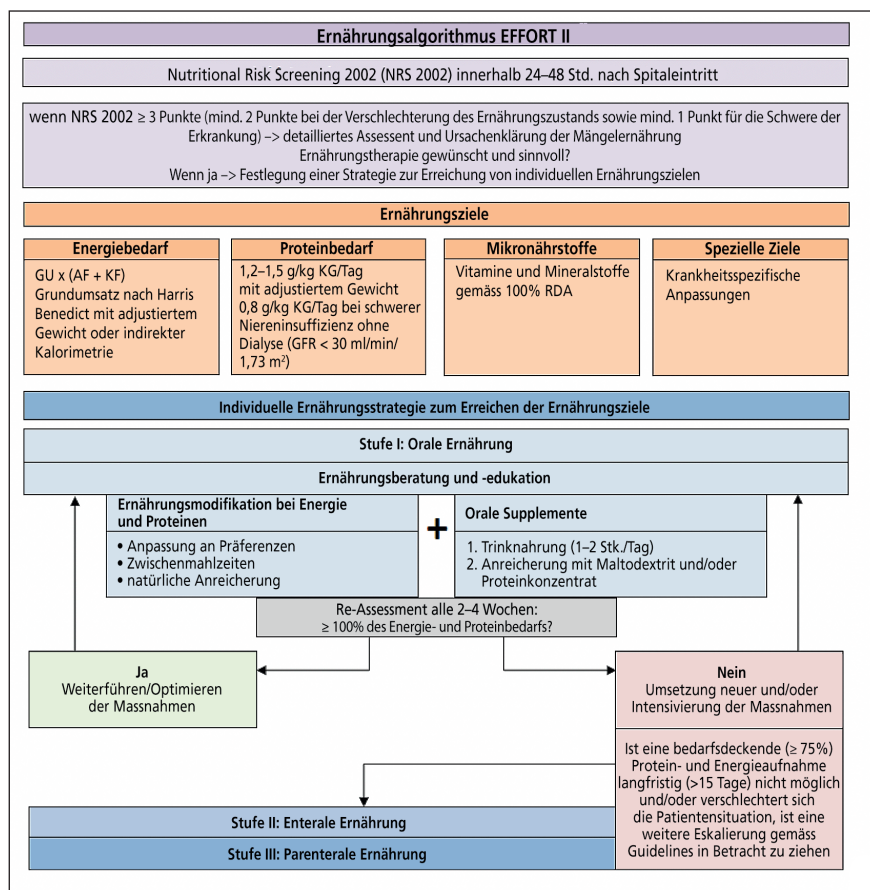


Abbildung 3: Ernährungsalgorithmus von EFFORT II.

liert sind oder terminal behandelt werden (best supportive care).

Die ernährungstherapeutische Intervention besteht aus einem initialen Gespräch mit einem erfahrenen und speziell geschulten Ernährungstherapeuten im Spital, welcher zu energie- und eiweissreicher Ernährung berät, den Patienten schult und mit ihm zusammen seine individuellen Ziele festlegt. Anschliessend wird eine entsprechende adäquate Therapie eingeleitet. Der Energiebedarf wird mit der Harris-Benedikt-Formel (siehe *Abbildung 3*, oranger Kasten Energiebedarf) unter Berücksichtigung des Aktivitäts- und des Krankheitsfaktors errechnet. Die Proteinziele werden mit 1,2 bis 1,5 g Protein pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG) festgesetzt, wobei das Erreichen von 1,2 g Protein/kg Körpergewicht als 100%ige Bedarfsdeckung angesehen wird.

Zur Erreichung der Ziele wird stufenweise vorgegangen: Zunächst werden die Präferenzen des Patienten berücksichtigt, Zwischenmahlzeiten eingeführt und die Mahlzeiten auf natürliche Weise angereichert. Erreicht ein Patient seine Energie- und Proteinziele weiterhin nicht (weniger als 75% seines errechneten Bedarfs), wird gemäss Algorithmus (*Abbildung 3*) auf die nächste Therapiestufe eskaliert. First-Line-Strategie ist dabei der Einsatz von oralen Nahrungssupplementen (ONS). Sobald abzusehen ist, dass ein Patient mit der Zuhilfenahme von ONS seine Ziele über mehr als 10 Tage nicht erreicht, wird eine enterale oder letztlich parenterale Ernährung mit ihm und dem Behandlungsteam diskutiert und umgesetzt. Ambulant werden die Patienten über Besuche bei ihnen zu Hause

und Telefonanrufe (1–2 \times monatlich) sowie klinische Assessments nach 3, 6 und 12 Monaten konstant betreut und monitorisiert (inkl. Essprotokoll, Handkraftmessung, Messung des Wadenumfangs, bioelektrische Impedanzanalysen [BIA] usw.). Durch dieses Vorgehen werden Veränderungen im Ernährungszustand schnell erkannt und eine entsprechende Therapieumstellung kann rechtzeitig erfolgen. Alle 6 Monate werden zudem strukturierte und verblindete Telefoninterviews durch einen geschulten Studienassistenten durchgeführt, um die objektiven und subjektiven Endpunkte der Studie zu erheben.

Die Kontrollgruppe wird initial ebenfalls zu energie- und eiweissreicher Ernährung beraten, jedoch ohne individuelle Ziele festzulegen oder Ernährungsinterventionen einzuleiten. Anschliessend wird das Ernährungsassessment mit Essprotokoll, anthropometrischen Messungen wie Handkraftmessung und BIA nach 3, 6 und 12 Monaten durchgeführt und dokumentiert – weiterhin ohne mit dem Patienten Ernährungsziele festzulegen und eine Ernährungstherapie umzusetzen. Ebenfalls gleich wie in der Interventionsgruppe wird in der Kontrollgruppe alle 6 Monate ein Telefoninterview durch einen geschulten Studienassistenten geführt.

Der primäre Endpunkt ist der Effekt der Ernährungstherapie auf das Gesamtüberleben bzw. die Zeit bis zum Tod (time to death from any cause). Weitere Endpunkte sind die Rehospitalisationsrate, schwere Komplikationen wie ein akutes Nierenversagen oder ein kardiovaskuläres Ereignis, Veränderungen im funktionellen Status sowie die Veränderung der Lebensqualität. Auch die ernährungsbezogenen Parameter wie Gewichtsverlauf, Wadenumfang, Handkraft und BIA werden untersucht (15).

Ziele der Studie und Blick auf die personalisierten Ernährungstherapie

Die Daten dieser schweizweiten randomisierten, kontrollierten Studie werden dazu beitragen, die pathophysiologischen Aspekte der Mangelernährung besser zu verstehen. Sie können dabei helfen, eine bessere, evidenzbasierte Grundlage für das ambulante Ernährungsmanagement zu schaffen, woraus sich gegebenenfalls erste Therapieleitlinien für die KAM ausserhalb des Spitals ableiten lassen. Das übergeordnete Ziel ist natürlich die Optimierung der Gesundheitsversorgung und der Therapie des mangelernährten Patienten. Weiter lassen sich über spezifische Stratifizierungen und Subanalysen womöglich verschiedene Phänotypen der KAM ableiten, die wiederum eine adäquate individualisierte Therapie benötigen (Ziel: personalisierte Medizin). Diese Idee beruht auf der Tatsache, dass nicht alle Patienten gleich auf eine Ernährungstherapie reagieren. In der EFFORT-Studie zeigte sich beispielsweise eindrücklich, dass stationäre Patienten mit hohen Entzündungswerten (C-reaktives Protein [CRP] $>$ 100 mg/dl) nicht adäquat auf eine Ernährungstherapie ansprechen und sich die Mortalität der Kontrollgruppe angleicht; hingegen profitieren Patienten mit CRP-Spiegeln unter 100 mg/dl deutlich (16).

Andere Biomarker, die klassischerweise zur Beurteilung des Ernährungszustands verwendet wurden, wie das Serum-Albumin, zeigten diesbezüglich eher enttäuschende Ergebnisse. Während die Albuminwerte im Serum zwar prognostisch den Krankheitsverlauf (z. B. Mortalität oder schwere Komplikationen) vorhersagen konnten, spielen sie keine Rolle bei der Beurteilung des Ansprechens oder bei der Verlaufskontrolle der Ernährungstherapie (17). Diese Erkenntnisse wurden derzeit umfassend in einer Metaanalyse und einem Konsensusartikel der ASPEN veröffentlicht, woraus geschlossen werden kann, dass Albumin zur Beurteilung der Krankheitsschwere, aber nicht des Ernährungszustands verwendet werden soll (18, 19).

Aus der Intensivmedizin gibt es Bemühungen, Biomarker zu finden, welche den richtigen Zeitpunkt für den Start einer Ernährungstherapie anzeigen. Eine spannende Sekundäranalyse der EPaNIC-Studie (20) (Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults, 2011) untersuchte den Growth-Differentiation-Factor 15 (GDF-15) – einen Marker für zellulären Stress, welcher unter kritischer Erkrankung ansteigt und physiologisch die orale Aufnahme über Aversionen gegenüber Nahrung steuert. Van Dyck et al. zeigten, dass erhöhte Serumwerte von GDF-15 mit einem signifikant verschlechterten klinischen Outcome assoziiert waren und erniedrigte Spiegel leicht mit einer verbesserten gastrointestinalen Toleranz einhergingen. Als Indikator für den Zeitpunkt des Beginns einer Ernährungstherapie war GDF-15 in dieser Patientenpopulation allerdings ungeeignet (21). Offen bleibt, ob dieser bei weniger kritisch kranken Patienten einen prognostischen Wert hat.

Eine adäquate Phänotypisierung der KAM und eine Stratifizierung innerhalb dieser Population sind in nächster Zukunft auch ambulant anzustreben, um letztlich die verschiedenen Phänotypen der Mangelernährung besser zu verstehen, damit in Zukunft personalisierte Ansätze entwickelt werden können. Für diesen Vorsatz benötigt es eine ausreichend grosse Datengrundlage, wozu unser Forschungsprojekt EFFORT II hoffentlich etwas beiträgt.

Schlussfolgerungen

Wir sind überzeugt, dass die EFFORT-II-Studie wichtige Erkenntnisse für das Management der ambulanten KAM liefern wird. Neben der Evolution der Wissenschaft der personalisierten Ernährung müssen wir uns auf die Verbesserung der Aus- und Weiterbildung sowie auf die Sensibilisierungsarbeit von Studenten und Angehörigen der Gesundheitsberufe in allen Aspekten der Ernährungsversorgung konzentrieren. Patienten und ihre Betreuer sollten vor Beginn der Ernährungstherapie in den Prozess der gemeinsamen Entscheidungsfindung einbezogen werden. Gut informierte Patienten, welche im Prozess des Ernährungsmanagements integriert werden, sind am besten vorbereitet, um Verantwortung zu übernehmen und Partner in ihrer eigenen multimodalen Behandlung zu sein.

Autoren:

Carla Wunderle MSC^{1,2}, Nina Kägi-Braun MD¹, Pascal Tribollet MSC^{1,3,4}, Emilie Reber PhD⁵, Zeno Stanga Prof. Dr.med.⁵, Philipp Schütz Prof. Dr. med.^{1,6}

¹Medizinische Universitätsklinik, Allgemeine Innere und Notfallmedizin, Kantonsspital Aarau

²Institut für Ernährungswissenschaften, Justus-Liebig-Universität Giessen

³Department Gesundheit, Fachhochschule Bern

⁴Department Ernährungswissenschaften, Research Platform Active Ageing, Universität Wien

⁵Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus, Inselspital Bern

⁶Medizinische Fakultät, Universität Basel

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Philipp Schütz, MD, MPH

Medizinische Universitätsklinik

Kantonsspital Aarau

Tellstrasse 25, 5001 Aarau

E-Mail: philipp.schuetz@ksa.ch

Referenzen in der Online-Version des Beitrags unter www.sze.ch

Referenzen:

1. Schuetz P et al.: Management of disease-related malnutrition for patients being treated in hospital. *Lancet*. Nov 20 2021;398(10314):1927-1938.
2. Gressies C et al.: Nutrition issues in the general medical ward patient: from general screening to specific diagnosis and individualized treatment. *J Parenter Enteral Nutr*. 2022;doi:10.1002/jpen.2423
3. Schuetz P et al.: Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *The Lancet*. 2019; 393(10188): 2312-2321.
4. Deutz NE et al.: Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 1 Feb 2016; 35(1):18-26.
5. Bonilla-Palomas JL et al.: Nutritional Intervention in Malnourished Hospitalized Patients with Heart Failure. *Archives of medical research*. Oct 2016;47(7):535-540.
6. Kaegi-Braun N et al.: Evidence-based medical nutrition – a difficult journey, but worth the effort!. *Clin Nutr*. Oct 2020;39(10):3014-3018.
7. Gomes F et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr*. Feb 2018;37(1):336-353.
8. Cederholm T et al.: GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Feb 2019;10(1):207-217.
9. Mueller C et al.: A.S.P.E.N. clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults. Practice Guideline. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. Jan 2011;35(1):16-24.
10. Leij-Halfwerk S et al.: Prevalence of protein-energy malnutrition risk in European older adults in community, residential and hospital settings, according to 22 malnutrition screening tools validated for use in adults ≥ 65 years: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. Aug 2019;126:80-89.
11. Gomes F et al.: Association of Nutritional Support With Clinical Outcomes Among Medical Inpatients Who Are Malnourished or at Nutritional Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. Nov 1 2019;2(11):e1915138.
12. Kaegi-Braun N et al.: Nutritional trials using high protein strategies and long duration of support show strongest clinical effects on mortality.: Results of an updated systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. Oct 2021;45:45-54.
13. Kaegi-Braun N et al.: Six-month outcomes after individualized nutritional support during the hospital stay in medical patients at nutritional risk: Secondary analysis of a prospective randomized trial. *Clin Nutr*. Mar 2021;40(3):812-819.
14. Kaegi-Braun N et al.: Nutritional support after hospital discharge improves long-term mortality in malnourished adult medical patients: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 2022/11/01/2022;41(11):2431-2441.
15. Schuetz P. Effect of Continued Nutritional Support at Hospital Discharge on Mortality, Frailty, Functional Outcomes and Recovery (EFFORT II) – Study Registration. Accessed 23.11.2022, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04926597>
16. Merker M et al.: Association of Baseline Inflammation With Effectiveness of Nutritional Support Among Patients With Disease-Related Malnutrition: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. Mar 2 2020;3(3):e200663.
17. Bretschera C et al.: Admission serum albumin concentrations and response to nutritional therapy in hospitalised patients at malnutrition risk: Secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eclinical-Medicine*. Mar 2022;45:101301.
18. Zhang Z et al.: Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. Aug 3 2017;9(8)doi:10.3390/nu9080829
19. Evans DC et al.: The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Nutr Clin Pract*. Feb 2021;36(1):22-28.
20. Casaer MP et al.: Impact of early parenteral nutrition completing enteral nutrition in adult critically ill patients (EPaNIC trial): a study protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial. *Trials*. Jan 24 2011;12:21.
21. Van Dyck L et al.: The clinical potential of GDF15 as a «ready-to-feed indicator» for critically ill adults. *Crit Care*. Sep 14 2020;24(1):557.