

Zorgstandaard Eetstoornissen

EBRO Module

Hervoeden

Deze EBRO-module is opgesteld ter onderbouwing van de Zorgstandaard Eetstoornissen en vormt een aanvulling op de Multidisciplinaire Richtlijn Eetstoornissen (2008). De Zorgstandaard Eetstoornissen is geautoriseerd op 29 november 2017 en gepubliceerd op GGZ Standaarden, deze EBRO-module is nog niet geautoriseerd.

29-11-2017

Inhoud

1. Inleiding	3
2 Wetenschappelijke onderbouwing	4
2.1 Zoekstrategie en selectie van referenties	4
2.2 Resultaten	4
3. Conclusies wetenschappelijke literatuur	8
4. Overige overwegingen	9
5. Aanbevelingen	13
Literatuur	14
Bijlage I: Aanvullende zoekstrategie	15
Bijlage II: Evidence tabel Garber et al. 2016	16

1. Inleiding

Voor de ontwikkeling van de EBRO modules onderliggend aan de Zorgstandaard Eetstoornissen is de richtlijn van het *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* (RANZCP) (Hay et al., 2014) als uitgangsdokument gebruikt. Echter bleek deze op het gebied van hervoeden (*refeeding*) enigszins verouderd en te beperkt; sinds het verschijnen van de richtlijn is er een groot aantal reviews verschenen op dit gebied. Daarom is besloten een aanvullende zoekstrategie uit te voeren naar recente systematische reviews op het gebied hervoeden. Deze EBRO-module zal dan ook een beschrijving geven van de aanbevelingen zoals opgesteld in de Australische richtlijn, aangevuld met de bevindingen uit de aanvullende literatuur en tenslotte praktijkoverwegingen vanuit de werkgroep. Hierbij zijn de onderzoeken waarin de bevindingen onderliggend aan de aanbevelingen uit de RANZCP-richtlijn zijn gedaan niet opnieuw systematisch gereviewed, maar voor kennisgeving zijn aangenomen.

Uitgangsvraag

Wat dient in kaart gebracht worden met betrekking tot hervoeden? Wanneer en hoe dient hervoeden plaats te vinden? Zijn er specifieke aandachtspunten voor jeugdigen met betrekking tot hervoeden?

2 Wetenschappelijke onderbouwing

2.1 Zoekstrategie en selectie van referenties

Zoekstrategie

Om antwoord te geven op de uitgangsvraag is een aanvullende zoekstrategie uitgevoerd naar systematische reviews gepubliceerd tussen 2013 en 2017 op het gebied van hervoeden. Een overzicht van de gebruikte zoektermen en het aantal gevonden referenties is te vinden in Bijlage I.

Selectie van studies

Doel is om epidemiologische gegevens uit alle reviews te inventariseren met betrekking tot *refeeding* syndroom, aangevuld met eventuele aandachtspunten en behandelsuggesties. De gevonden referenties werden voorgelegd aan de leden van de werkgroep om de klinische relevantie te beoordelen. Vervolgens heeft de reviewer een inschatting gemaakt van de meest relevante evidentie op basis van de volgende criteria:

1. Meest recente review over hervoedingsmethoden heeft voorrang.
2. Meest uitgebreide review over hervoeden heeft voorrang.
3. Review op grond van case-studies wordt niet meegenomen.

2.2 Resultaten

De RANZ-CP richtlijn beschrijft dat *refeeding* syndroom een serieuze potentieel dodelijke medische complicatie bij hervoeden is bij een patiënt die gedurende langere tijd ondervoed is geweest. De gedachte is dat het *refeeding* syndroom veroorzaakt wordt door de *switch* van glucogenese tijdens vasten naar koolhydraat-geïnduceerde insuline afgifte. Dit veroorzaakt een snelle intracellulaire opname van kalium, fosfaat en magnesium en glucose (Kohn et al., 2011). Dit, bovenop een toch al lage voorraad van deze electrolyten in het lichaam als gevolg van uithongering, kan leiden tot hypofosfatemie, hypomagnesiemie en hypokaliëmie. Daarbij kan een insuline gerelateerde *rebound* hypoglycemie optreden, verergerd door de uitgeputte glycogeen voorraden. Risicofactoren voor *refeeding* syndroom zijn de mate van ondervoeding en adaptatie hieraan, de uitgangswaarden van mineralen en elektrolyten zoals fosfaat en kalium en de snelheid waarmee het lichaam van koolhydraten wordt voorzien in vergelijking tot andere voedingsstoffen (Gentile et al., 2010; Kohn et al., 2011; Mehler et al., 2010; O'Connor and Goldin, 2011; Orstein et al., 2003).

De meningen over de ideale startdosering van voedingsstoffen bij volwassenen lopen uiteen, er is beperkt bewijs ter ondersteuning (Gaudiani et al., 2012; Katzman, 2012; Kohn et al., 2011). Traditioneel wordt gedacht dat *refeeding* syndroom voorkomen kan worden door het voeden langzaam te starten en op te bouwen, door fostaat-, kalium- en magnesiumgehalten in het serum te monitoren tijdens eerste 1-2 weken van hervoeden, en deze onmiddellijk aan te vullen als blijkt dat er tekorten ontstaan (Beumont et al., 2003; NICE, 2004; Yager et al., 2006).

Momenteel gaan er geluiden op dat deze aanpak te conservatief zou zijn; de ondervoede patiënt zou zo een onnodig risico lopen op 'underfeeding syndroom' en verdere medische achteruitgang. Resultaten afkomstig van case series studies variëren van onderzoeken waarbij grote aantallen adolescenten middels een continue neus-maagsondevoeding gevoed werden met relatief hoge startwaarden (tot 2000 kcal met fosfaatsuppletie) zonder daarbij *refeeding* syndroom te ontwikkelen (Kohn et al., 2011; Whitelaw et al., 2012), tot studies waarbij 45% van de ernstig ondervoede volwassen patiënten significante hypofosfatemie ontwikkelden als gevolg van het *refeeden* bij veel lagere gemiddelde startwaarden van 950 kcal/dag (Gaudiani et al., 2012). Oftewel, *refeeding* syndroom komt ook voor bij zeer lage initiële doses, en het lijkt erop dat de startdosering geen voorspeller is van aan hervoeden gerelateerde hypofosfatemie of *refeeding* syndroom (Gaudiani et al.,

2012; O'Connor en Goldin, 2011). Het is onduidelijk of de recente literatuur die het veilig gebruik van hoge startdoseringen bij adolescenten ondersteunt ook van toepassing is op volwassenen die wellicht ernstiger en langduriger ondervoed zijn en daarmee een groter risico hebben op *refeeding* syndroom.

In het licht van de tegenstrijdige en inadequate literatuur wordt in de RANZCP richtlijnen aanbevolen een middenweg te bewandelen met volwassenen en te starten met 1500 kcal/dag. Dit moet elke 2-3 dagen verhoogd worden met 10-20 kcal/kg/dag tot een adequate inname voor noodzakelijke gewichtstoename bereikt is. Hierbij moeten fosfaat (minstens 500mg twee keer per dag) en thiamine (minstens 100mg per dag) ingenomen worden in de eerste week en daarna indien klinisch geïndiceerd voor patiënten met een verhoogd risico op *refeeding* syndroom (e.g. BMI<13). Voor deze laatste patiënten lijkt het verstandig te starten met een continue neus-maagsondevoeding met een laag gehalte koolhydraten (i.e. 40-50% van de energie uit koolhydraten) om uitlokken van postprandiale hypoglykemie. De belangrijkste aspecten ter voorkomen van *refeeding* syndroom zijn verhoogd besef van het bestaan van het syndroom bij klinici, regelmatige medische controle middels lichamelijk- en laboratoriumonderzoek, in het bijzonder naar de fosfaathuishouding.

Dit alles met de kanttekening dat protocollen geïndividualiseerd moeten kunnen worden indien nodig om het risico op *refeeding* syndroom en complicaties als gevolg van ondervoeding te minimaliseren, en dat een gespecialiseerd diëtist betrokken moet zijn. Met behulp van supervisie bij de maaltijden of energie/eiwitdranken via neus/maagsonde kan hervoed worden. In uitzonderlijke gevallen, wanneer bovenstaande methoden niet bruikbaar blijken, kan parenterale voeding geïndiceerd zijn. Er moet gekozen worden voor de minst opdringerige en meest normale methode die nog betrouwbaar gebruikt kan worden.

De aanvullende zoekstrategie naar systematische reviews leverde 32 resultaten op waarvan de titels en samenvattingen werden voorgelegd aan de leden van de werkgroep met het verzoek de relevantie en bruikbaarheid van deze publicaties te beoordelen, dit leverde 14 bruikbare publicaties op. Van de 14 geselecteerde artikelen werden de volledige publicaties bekeken. Bij nadere inspectie bleek dat slechts vijf artikelen Engelstalige of Nederlandstalige systematische reviews op het gebied van hervoeden waren (Garber et al. (2016); O'Connor et al. (2013); Rocks et al. (2014); Hart et al. (2013); Suarez-Penilla et al. (2013)). De overige negen artikelen werden om de volgende redenen alsnog niet meegenomen: geen systematische search/selectie, primair onderzoek, casuïstiek, niet Nederlands- of Engelstalig.

De vijf geselecteerde systematische reviews toonden een aanzienlijke overlap in geïnccludeerde publicaties. Om te voorkomen dat de beschikbare wetenschappelijke evidentie gebaseerd is op gedeeltelijk overlappende reviews, en dus op dezelfde resultaten van de in de reviews meegenomen primaire onderzoeken, is gekozen om enkel de meest uitgebreide en best passende systematische review te gebruiken. Hierbij heeft de reviewer een inschatting gemaakt van de meest relevante evidentie op basis van hierboven gegeven criteria.

De meest recente review is de meeste omvangrijke review van Garber et al. (2016) (Bijlage II), met 27 geïnccludeerde onderzoeken. In een eerdere review van Hart et al. (2013) werd ook een groot aantal onderzoeken meegenomen (K=26), waarvan tien onderzoeken eveneens meegenomen werden door Garber. De 16 unieke onderzoeken die wel door Hart, maar niet door Garber werden meegenomen bleken op één na (Stordy et al. 1977) geen informatie te presenteren over de precieze methode van hervoeden (i.e. de hoeveelheid toegediende kilocalorieën werden nergens vermeld). Gezien het belang van deze informatie is besloten de review van Hart niet mee te nemen als wetenschappelijk evidentie in dit hoofdstuk.

O'Connor et al. (2013) includeerden vier publicaties die ook door Garber werden meegenomen. De aanvullende 13 primaire onderzoeken in deze review rapporteerden ofwel geen informatie over toename in gewicht of (K=3), of betroffen beschrijvingen van casussen (K=10) en voldoen om die

redenen niet aan de inclusie criteria van Garber. De review van Rocks et al. (2015) omvatte vier publicaties die ook terug te vinden zijn bij de review van Garber, de drie overige geïnccludeerde onderzoeken rapporteerden geen informatie over toename in gewicht, waardoor deze niet zijn terug te vinden in de review van Garber. In het onderzoek van Suarez-Penilla et al. (2013) werden 15 onderzoeken geïnccludeerd naar de effectiviteit van interventies bij Anorexia Nervosa, waarvan er slechts drie gericht waren op hervoedingsinterventies. Van deze drie primaire onderzoeken was er één die ook door Garber werd geïnccludeerd, van twee studies is niet duidelijk waarom deze niet zijn geïnccludeerd door Garber (Birmingham et al. 1994; Kells et al. 2012).

In aanvulling op de 27 door Garber et al. geïnccludeerde onderzoeken werden in totaal drie primaire studies gevonden waarvan in eerste instantie niet duidelijk is waarom deze niet zijn meegenomen in de review van Garber, deze worden buiten beschouwing gelaten. Hieronder volgt een beschrijving van de systematische review van Garber met daarin de belangrijkste conclusies.

De systematische review van Garber et al. (2016) onderzoekt methoden van hervoeden bij adolescenten en volwassenen in verschillende behandelsettings. Belangrijke voorwaarde voor inclusie was de aanwezigheid van een duidelijk hervoedingsprotocol zodat het mogelijk is de methode elders toe te passen (e.g. details over de hoeveelheid calorieën/voedingswaarden, de manier van toediening (sonde, drank, maaltijd etc.). Daarnaast moesten de volgende uitkomstmaten gerapporteerd worden: gewichtstoename, mate van hypofosfatemie of cognitieve-/gedragsverbeteringen (inclusief neurocognitief functioneren en/of lange termijn eetstoornis gerelateerde cognities en gedrag). Er werden 27 onderzoeken geïnccludeerd, 26 observationele, retrospectieve of prospectieve onderzoeken en slechts 1 RCT. Om die reden is er met name kans op vertekening door selectie (*selection bias*): doordat patiënten met medische complicaties, ernstige ondervoeding of chroniciteit vaker een lagere calorische hervoedingsmethode kregen, kunnen mogelijk slechtere uitkomsten voor deze groep onterecht worden toegeschreven aan de lagere calorie inname.

Vier onderzoeken uit de review van Garber worden meegenomen in de Australische CPG (Gaudiani et al, 2012; Gentile et al., 2010; Ornstein et al., 2003; Whitelaw et al., 2010). Omdat de resultaten van de geïnccludeerde onderzoeken in Garber gezamenlijk worden besproken, waarbij niet altijd de bron van de evidentie wordt genoemd, is het niet altijd mogelijk de resultaten van deze vier onderzoeken te onderscheiden van de andere beschreven studies. De review van Garber vindt ondersteuning voor onderstaande conclusies.

In milde (%mBMI 80-90%) en matige (%mBMI 70-79%) ondervoede patiënten is een laagcalorische hervoedingsmethode te conservatief. Dit betreft het merendeel van de patiënten in gespecialiseerde ziekenhuizen in de US, Canada, Australië en de UK. De onderzoeken laten zien dat laag calorisch hervoeden samenhangt met slechtere uitkomsten bij deze groep patiënten, waaronder slechtere gewichtstoename en langere hospitalisatie. Onderzoeken waarbij vergelijkbare patiënten meer calorieën binnen kregen, ofwel via maaltijden, ofwel via sondevoeding in combinatie met maaltijden, rapporteerden een vergelijkbare goede toename in gewicht, en tegelijkertijd een grote verscheidenheid in de mate van optreden van aan hervoeden gerelateerde hypofosfatemie (te lage fosfaatspiegel in het lichaam).

Hervoeden via maaltijden en methoden waarbij maaltijden en sondevoeding gecombineerd worden, kunnen gebruikt worden om grote hoeveelheden calorieën toe te dienen bij patiënten in een ziekenhuissetting. Er is vooralsnog onvoldoende bewijs om te stellen dat maaltijden superieur zijn aan sondevoeding. Dit heeft te maken met de beperkingen van de gebruikte onderzoeksopzetten. Wel laten de studies zien dat voeding via een neus-maagsonde bruikbaar is voor het verhogen van de calorie inname. Vergelijkbaar goede resultaten werden gevonden voor methoden waarbij enkel maaltijden zonder sondevoeding werden gegeven. Ook de tolerantie ten aanzien van het plaatsen van de neus-maagsonde speelt een belangrijke rol, daar is niet voldoende onderzoek naar gedaan. De

vergelijking tussen enkel maaltijden en de combinatie van maaltijden én sondevoeding moet nader onderzocht worden in prospectieve studies.

Hoog calorische hervoedingsmethoden worden niet geassocieerd met een verhoogd risico op refeeding syndroom in het geval van nauwlettende medische monitoring en correctie van de elektrolytenhuishouding. De onderzoeken waarin hoog calorische hervoedingsmethoden werden gebruikt rapporteerden geen gevallen van refeeding syndroom, en toonden een verschillende mate van optreden van aan hervoeding gerelateerde hypofosfatemie. Deze resultaten werden echter niet vergeleken met controlegroepen en het bewijs is te beperkt om uitspraken te kunnen doen over de veiligheid van de toegepaste hervoedingsmethoden (e.g. kleine steekproeven, weinig ernstig ondervoede patiënten geïnccludeerd, doordat er in de studies al correctie van de elektrolytenhuishouding werd gedaan zijn er geen goede incidentiecijfers van hypofosfatemie, en er worden binnen de verschillende centra verschillende criteria gebruikt voor fosfaatsuppletie waardoor vergelijken lastig is). Vandaar dat het nauwlettende medisch monitoren van patiënten tijdens hervoeden noodzakelijk is. Meer prospectief onderzoek waarin verschillende protocollen worden vergeleken is nodig om uitspraken over veiligheid te kunnen doen.

Voor ernstig ondervoede patiënten met een BMI < 15 bij volwassenen, of mBMI < 70% in adolescenten is er onvoldoende bewijs om de huidige standaarden van zorg rondom hervoeden aan te passen. Een aantal recente studies laat verbetering zien in het functioneren van verschillende organen bij een lage calorische aanpak met langzame verhoging. Nauwlettend medisch monitoren is van groot belang, en het is niet duidelijk in hoeverre deze kwetsbare groep hogere calorische innames kan aankan. Er zijn studies die bij een hogere inname vergelijkbare resultaten laten zien. Meer onderzoek is noodzakelijk om biochemische, gedragsmatige en antropometrische factoren te identificeren die een rol spelen bij de keuze voor de juiste methode van hervoeden.

Volledige parenterale voeding is niet aanbevolen tenzij geen enkele andere vorm van hervoeden mogelijk is. Gezien de grote toenames in gewicht die haalbaar zijn bij andere methoden, weegt het kleine toegevoegde voordeel van parenterale voeding niet op tegen de potentiële risico's. Parenterale voeding hangt samen met verhoogd risico op ernstige complicaties en vraagt om intensief medisch monitoren. Gezien de risico's wordt nader onderzoek naar deze methode niet aanbevolen en wordt gebruik alleen aanbevolen als al het andere niet mogelijk is gebleken.

Maaltijden en drinkvoeding in aanbevolen hoeveelheden zijn geschikt voor hervoeden. De gebruikte diëten in de geïnccludeerde onderzoeken bevatten voedingsstoffen die overeenkomen met de standaarden voor de algemene populatie (25-35% calorieën uit vet, 15-20% eiwitten, en 50-60% koolhydraten). In theorie zou het verlagen van het glucosegehalte het risico op refeeding syndroom verminderen. Dit zou bereikt kunnen worden door aanpassingen in de samenstelling van het dieet. Een continue toediening van voeding via sondevoeding of parenteraal zou dan voordelen hebben omdat zo een disbalans van glucose en insuline voorkomen kan worden. Eén van de onderzoeken toonde dat een natriumarm dieet vocht verplaatsing zou beperken bij ernstig ondervoede patiënten. Meer onderzoek is nodig om de optimale voedingsprofielen voor hervoeden te identificeren.

Onderzoek is nodig om hervoedingsmethoden buiten het ziekenhuis te onderzoeken. Onderzoek suggereert dat zorg buiten het ziekenhuis effectief kan zijn voor de voedingsrehabilitatie op de lange termijn. Op korte termijn hervoeden om medische stabilisatie te bereiken is noodzakelijk voor veel patiënten. Er is onvoldoende bewijs om effectiviteit van behandeling te koppelen aan behandelsetting. Nader onderzoek naar hervoeden in verschillende behandelsettings waarin gegevens worden verzameld over zowel voedselinname als fysieke activiteit van de patiënten is noodzakelijk.

De impact van hervoedingsmethoden op de lange termijn uitkomsten is onbekend. Er is een grote vraag naar onderzoek naar lange termijn uitkomsten, zowel fysiek als cognitief en gedragsmatig (e.g. risico op terugval), van hervoedingsmethoden.

3. Conclusies wetenschappelijke literatuur

Bij de selectie van de reviews is getracht om enkel reviews mee te nemen waarbij de zoekstrategie transparant is beschreven. Aangezien de meegenomen studies in de beschreven review met name observationele onderzoeken presenteerden en slechts 1 RCT is er een aanzienlijke kans op vertekening door selectie (*selection bias*): doordat patiënten met medische complicaties, ernstige ondervoeding of chroniciteit vaker werden toegewezen aan condities met een lagere calorische hervoedingsmethode, kunnen mogelijk slechtere uitkomsten voor deze groep onterecht worden toegeschreven aan die lagere calorie inname. Daarnaast worden de resultaten op een narratieve manier beschreven en is het niet mogelijk om op grond van de gevonden evidentie epidemiologische gegevens te rapporteren of om schattingen van de effectiviteit van eventuele behandelingen te maken. Gezien deze beperkingen aan de kwaliteit van het gevonden bewijs is besloten geen conclusies met betrekking tot de gevonden resultaten te formuleren.

4. Overige overwegingen

Een goede inschatting van de energiebehoefte is van belang voor het adviseren over volwaardige voeding en een normaal eetpatroon. Bij iedere patiënt die zich niet in de acute fase bevindt, wordt de energiebehoefte bepaald door gebruik te maken van de formules van Harris-Benedict en/of de WHO-formule. Deze formules dienen slechts als uitgangspunt voor het vaststellen van de energiebehoefte en blijken vaak weinig betrouwbaar wanneer het gaat om de uiteindelijke calorische behoefte waarbij gewichtsherstel verwacht kan worden. Daarnaast dient men rekening te houden met lichamelijke activiteit, ziektefactor, angst en onrust en het gewichtsverloop.

Het is vanuit somatisch oogpunt gezien gewenst bij vrouwen het streefgewicht te baseren op dát gewicht waarbij de menstruatie terugkeert. Dit gewicht is 90% van het ideale lichaamsgewicht. Voor kinderen kan het volgende worden aangehouden: een gezond gewicht is een gewichtsmarge waarbij het normale niveau van somatische en psychische ontwikkeling terugkeren. Daarbij behoren ook groei en puberteitsontwikkeling.

Gezond gewicht

Gewichtsmarge waarbij het normale niveau van somatische en psychische ontwikkeling (inclusief groei/puberteitsontwikkeling) terugkeren.

- Met behulp van reconstructie groeicurve het gewicht extrapoleren passend bij huidige lengte.
- Bij ontbreken curve: streven naar 0 SDS G/L.
- Gezonde gewichtsmarge: geëxtrapoleerde gezonde gewicht – 1 kg tot gezonde gewicht + 4 kg.
- Gewicht waarbij menstruatie optrad = 90 % van ideale lichaamsgewicht. Bij > 3 x normale menstruatie mag ervan uitgegaan worden dat de menstruatie hersteld is.
Op basis hiervan wordt het gezond gewicht vastgesteld op 2 kg boven het gewicht bij menstruatie
- Bij lengtegroei- afbuigen: correctie voor afgebogen lengte.
- Let op: aanpassing bij leeftijd > 16 jaar (andere groeicurve) niet doorvoeren, pas bij volledige puberteitsontwikkeling overstappen op andere curve.

Gewichtstoename is afhankelijk van de setting waarin de patiënt behandeld wordt. In een poliklinische setting is het streven naar een gewichtstoename van 0,25 tot 0,5 kg per week. In een klinische setting wordt een gewichtstoename van 0,5 tot 1,5 kg per week aangehouden. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de fase van hervoeding waarin de patiënt zich bevindt en de benodigde extra calorische intake om deze gewichtstoename te kunnen bewerkstelligen. In de fase van hervoeden dient bij voorkeur gebruik te worden gemaakt van normale voeding.

De calorische intake dient dusdanig te stijgen om het *refeeding* syndroom te voorkomen. Geadviseerd wordt te starten met 40-60 kcal/ kg/24h en dit geleidelijk op te hogen op geleide van de gewichtstoename. Hierna wordt een individueel voedingsadvies opgesteld, gebaseerd op een berekening van de energiebehoefte en het gewichtsverloop.

De werkgroep beveelt aan om uit te gaan van een agressieve hervoeding die gericht is op sneller gewichtsherstel. Klinisch hervoeden is van belang bij patiënten met een gewicht < 70% van het uitgangsgewicht. Er wordt gestreefd naar een gewichtsherstel van 0,5-1 kg per week. En voor patiënten in een ambulante setting wordt een gewichtsstijging van 0,25 tot 0,5 kg per week aanbevolen. Daarbij is gemiddeld 800-1100 kcal per dag extra nodig voor 1 kg gewichtstoename per week. Een laagcalorische voeding blijkt samen te hangen met een slechter gewichtsherstel en langere hospitalisatie. Recente studies laten zien dat het veilig is om agressiever te hervoeden, en dat dit de ligduur in het ziekenhuis verkort en de ondervoede staat sneller wordt afgewend. De doorstroom in de keten naar psychiatrische behandeling kan sneller plaats vinden waarbij reeds tijdens de somatische opname gewerkt kan worden aan motivatie en begeleiding. Voor de zeer ernstige groep patiënten

(met een lichaamsgewicht onder de 70% van het uitgangsgewicht) lijkt snel hervoeden eveneens veilig te kunnen gebeuren, de evidentie hiervoor is echter nog marginaal en wordt vooralsnog door de werkgroep ontraden.

De voeding bestaat uit minimaal zes eetmomenten per dag. Gestart wordt met een calorische inname van 40-60 kcal/kg per dag. De voeding wordt bij voorkeur oraal aangeboden. De samenstelling bestaat uit 25-35% vet, 15-20% eiwit, 50-60% koolhydraten. De energie-inname wordt per dag met 10-20 kcal/kg opgehoogd, tot een calorische intake waarbij gewichtsherstel mogelijk is. De vochtinname dient laag tot normaal te zijn. Medische monitoring van patiënten gedurende het hervoeden, is noodzakelijk. Deze monitoring bestaat uit:

- dagelijks lichamelijk onderzoek
- twee maal per week ECG of op indicatie frequenter
- minimaal drie keer per week laboratoriumonderzoek (creatinine, ureum, fosfaat, kalium, magnesium, glucose, capillaire bloedgaswaarde)
- vocht met vochtlijst (eerste twee dagen)
- minimaal één keer per week een volledig bloedbeeld en transaminasespiegels.

Suppletie wordt tijdelijk gegeven, vooral bij een laag of snel dalend fosfaat als gevolg van hervoeden. Overwogen kan worden om thiamine (vitamine B1) te suppleren. Er is geen consensus over de optimale dosering, toedieningswijze en toedieningsduur. Bij patiënten die een grote kans op het *refeedings*syndroom lopen, kan het 30 minuten voor het hervoeden gesuppleerd worden. Vertoont de patiënt tekenen van het *refeedings*syndroom, dan worden de energie- en vochtinname eventueel aangepast. Het advies is deficiënties tijdig te suppleren, daarnaast kan een zout-arm dieet overwogen worden. Overige symptomen dienen op maat behandeld te worden.

Voorkomen van het *refeeding* syndroom

Recente inzichten laten zien dat het *refeedings*syndroom ook voorkomt bij zeer lage initiële calorische belasting, en het lijkt erop dat de startdosering geen voorspeller is van *refeedings*syndroom. Indien sondevoeding is geïndiceerd, kan de sondevoeding in porties gegeven worden. Bij lage glucose's heeft continue sondevoeding de voorkeur. Parenterale voeding hangt samen met een verhoogd risico op ernstige complicaties, heeft het hoogste risico op het optreden van het *refeeding* syndroom, vraagt om intensief medisch monitoren en is daarom vrijwel nooit geïndiceerd. Een verlaagd pre-albumine blijkt een voorspellende waarde voor het optreden van een verlaagd fosfaat en hypoglycemie in de vroege fase van hervoeding bij patiënten met ernstige eetstoornissen.

Advies: overweeg pre-albumine te controleren voorafgaand aan de hervoedingsfase bij patiënten met ernstige anorexia. Een laag pre-albumine is een voorspellende waarde voor het optreden van biochemisch hervoedingssyndroom.

Geadviseerd wordt alert te zijn op tekenen van het *refeeding* syndroom en vroegtijdig elektrolyten te suppleren.

Gevaar voor het ontstaan van het *refeeding* syndroom

Het risico voor het optreden van het *refeedings*syndroom is het grootst in de eerste twee weken na de start van het hervoeden met een piek in de eerste 72 uur. *Refeeding* syndroom is een potentieel dodelijke medische complicatie bij *refeeding* bij een patiënt die gedurende langere tijd ondervoed is geweest. De gedachte is dat *refeedings*syndroom veroorzaakt wordt door de *switch* van glucogenese tijdens het vasten naar koolhydraat-geïnduceerde insuline afgifte wat een snelle opname van kalium, fosfaat en magnesium in de cellen uitlokt om de koolhydraten te verwerken (Kohn et al., 2011). Dit, bovenop een toch al lage voorraad van deze elektrolyten in het lichaam als gevolg van uithongering, kan leiden tot een ernstig verlaagd fosfaat, magnesium en kalium. Risicofactoren voor *refeeding*-syndroom zijn de mate van ondervoeding en adaptatie hieraan, de uitgangswaarden van de mineralen en elektrolyten voorafgaand aan het hervoeden en de snelheid waarmee het lichaam van koolhydraten wordt voorzien in vergelijking tot andere voedingsstoffen.

Biochemische bevindingen bij het refeeding-syndroom	Symptomen bij het refeedingsyndroom
Stijging insuline	Insuline stimuleert de glucosetofwisseling (cave hypo- of hyperglycemie) en induceert water- en zoutretentie met als mogelijk gevolg oedeem en hartfalen
Te laag fosfaatgehalte (hypofosfatemie)	Verminderd respiratoir, cardiovasculair en neuromusculair functioneren. Mogelijke symptomen zijn spierzwakte, respiratoire insufficiëntie, hartfalen (openbaart zich vooral door vochtretentie/ophoping, insulten en hartritmestoornissen)
Te laag kaliumgehalte (hypokaliëmie)	Spierzwakte, respiratoire insufficiëntie, hartritmestoornissen, ileus, concentratiestoornissen in de nier
Te laag magnesiumgehalte (hypomagnesiëmie)	Spierkrampen, hartritmestoornissen, insulten, te laag calcium
Tekort aan vitamine B1 (thiaminedeficiëntie)	De voorraad thiamine in het lichaam volstaat voor maximaal 7 dagen. Het is een cofactor in de aërobe glucoseverbranding. Een tekort leidt tot een anaeroob glucosemetabolisme met als gevolg een toename van lactaat (lactatacidose, hartfalen). Daarnaast kan het Wernicke Korsakoff syndroom optreden

Cave snelle gewichtstoename (>0.5kg/per dag) of relatief snelle pols voor de mate van ondervoeding; dit kan wijzen op hartfalen.

Risicofactoren voor het optreden van het *refeeding* syndroom zijn:

- Ernstig ondergewicht (BMI < 15 of < 80% van het uitgangsgewicht);
- Snel gewichtsverlies (> 1,5 kg/week gedurende meer dan drie weken);
- Lage uitgangswaarden van kalium, magnesium en fosfaat;
- Voedselweigering > 5 dagen bij een langer bestaande eetstoornis;
- Onderliggende, chronische ziekte.

Somatische indicaties voor sondevoeding

Het verdient aanbeveling sondevoeding voor te schrijven bij patiënten die dreigen uitgeput te raken bijvoorbeeld bij extreme cachexie (gewicht < 60 % van uitgangsgewicht) of bradyfrenie/spierzwakte of wanneer er sprake is ernstige elektrolytstoornis (bijvoorbeeld hypokaliëmie <2,5 of <3,5 met ECG-afwijkingen) of recidiverende hypoglykemie. In deze gevallen wordt continue sondevoeding geadviseerd. In overleg met de patiënt kan, bij onvermogen zelf te eten/drinken, eveneens worden overwogen sondevoeding te starten.

Psychologische indicaties en contra-indicaties voor sondevoeding

Het verdient aanbeveling dat de hulpverlener die de patiënt behandelt en begeleidt bij het toedienen van de sondevoeding op de hoogte is van de dynamiek van eetstoornissen en de huidige principes om daarmee om te gaan, zoals respect voor de patiënten en hun angsten. Het toedienen van sondevoeding is geïndiceerd wanneer de weigering om voedsel tot zich te nemen leidt tot lichamelijk risico of wanneer dit helpend is voor de patiënt. Aanbevolen wordt dat dit gebeurt binnen de context van een met de patiënt en/of de wettelijke vertegenwoordigers van tevoren opgesteld behandelplan waarvoor de lichamelijke veiligheid van de patiënt de leidraad is. In een dergelijk plan wordt aangegeven wanneer welke stappen genomen worden om de veiligheid van de patiënt te garanderen.

Het verdient aanbeveling dat bij het opstellen van een behandelplan de patiënt en/of de wettelijke vertegenwoordigers zoveel mogelijk keuzes kunnen maken volgens het principe van *informed consent*. Het opstellen van een dergelijk plan is onderdeel van het creëren van een behandelrelatie en het ingaan van een motiveringstraject. Het streven is de sondevoeding niet langer dan nodig is te handhaven. Patiënten die niet (meer) in levensgevaar verkeren, maar voor voeding afhankelijk zijn van de sonde, omdat ze nog niet willen of durven eten, worden opgenomen op een daarvoor toegeruste gespecialiseerde afdeling voor de behandeling van eetstoornissen in de psychiatrie. Het is gewenst dat er voor die patiënten die langdurig gedwongen voeding nodig hebben plaatsen komen in Nederland waar zowel psychiatrische als somatische zorg kan worden geboden met voldoende kennis van eetstoornissen.

5. Aanbevelingen

De aanbevelingen wat betreft hervoeden zijn opgenomen in de Zorgstandaard Eetstoornissen.

Literatuur

- Beumont, P., Hay, P. and Beumont, R. (2003). Summary Australian and New Zealand clinical practice guideline for the management of anorexia nervosa (2003). *Australasian Psychiatry*, 11: 129–133.
- Birmingham, C.L., Goldner, E.M., & Bakan, R. (1994). Controlled trial of zinc supplementation in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, 15:251–255.
- Garber, A.K., Sawyer, S.M., Golden, N.H., Guarda, A.S., Katzman, D.K., Kohn, M.R., Le Grange, D., Madden, S., Whitelaw, M., & Redgrave, G.W. (2016). A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, 2016 Mar;49(3):293-310. doi: 10.1002/eat.22482. Epub 2015 Dec 12.
- Gaudiani, J.L., Sabel, A.L., Mascolo, M., et al. (2012) Severe anorexia nervosa: Outcomes from a medical stabilization unit. *International Journal of Eating Disorders*, 45: 85–92.
- Gentile, M.G., Pastorelli, P., Ciceri, R., et al. (2010). Specialized refeeding treatment for anorexia nervosa patients suffering from extreme undernutrition. *Clinical Nutrition*, 29: 627–632.
- Hart, S., Franklin, R.C., Russell, J. and Abraham, S. (2013). A review of feeding methods used in the treatment of anorexia nervosa. *J Eat Disord*, 2013; 1: 36.
- Hay, P., Chinn, D., Forbes, D., Madden, S., Newton, R., Sugenor, L., Touyz, S., & Ward, W. (2014). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 48(11), 977-1008.
- Katzman, D.K. (2012). Refeeding hospitalized adolescents with anorexia nervosa: Is “start low, advance slow” urban legend or evidence based? *Journal of Adolescent Health*, 50: 1–2.
- Kells, M., Davidson, K., Hitchko, L., et al. (2012). Examining supervised meals in patients with restrictive eating disorders. *Appl Nurs Res*, 26:76–79.
- Kohn, M.R., Madden, S. and Clarke, S.D. (2011). Refeeding in anorexia nervosa: Increased safety and efficiency through understanding the pathophysiology of protein calorie malnutrition. *Current Opinion in Pediatrics*, 23: 390–394.
- Mehler, P.S., Winkelman, A.B., Andersen, D.M., et al. (2010). Nutritional rehabilitation: Practical guidelines for refeeding the anorectic patient. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 1: 1–7.
- NICE (National Institute for Clinical Excellence) (2004). Eating disorders: Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. In: NICE (ed). National Clinical Practice Guideline CG9. London: British Psychological Society and Gaskell. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/nice/cg9>.
- O'Connor, G. and Goldin, J. (2011). The refeeding syndrome and glucose load. *International Journal of Eating Disorders*, 44: 182–185.
- O'Connor, G., & Nicholls, D. (2013). Refeeding hypophosphatemia in adolescents with anorexia nervosa: a systematic review. *Nutr Clin Pract*, 28(3):358-64.
- Ornstein, R.M., Golden, N.H., Jacobson, M.S., et al. (2003). Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: Implications for refeeding and monitoring. *Journal of Adolescent Health*, 32: 83–88.
- Rocks, T., Pelly, F., Wilkinson, P. (2014). 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*, 114(6):897-907. doi: 10.1016/j.jand.2013.11.022. Epub 2014 Feb 7.
- Stordy, B.J., Marks, V., Kalucy, R.S., & Crisp, A.H. (1977). Weight gain, thermic effect of glucose and resting metabolic rate during recovery from anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr*, 30(2):138–146.
- Yager, J., Devlin, M., Halmi, K., et al. (2006). American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with eating disorders. *American Journal of Psychiatry*, 163(7 Suppl): 4–54.

Bijlage I: Aanvullende zoekstrategie

Geschiedenis zoekstrategie aanvullende literatuur over hervoeden

Voor hervoeden zijn aanvullende systematische reviews en meta-analyses gezocht op de volgende thesaurustermen: anorexia nervosa, refeeding syndrome, review literature as topic, meta-analysis as topic. Ter aanvulling is gezocht in titel en abstract op: anorexia, nervosa, anorexia nervosa, refeeding, syndrome, refeeding syndrome, nutritional habilitation, review, systematic review, meta-analysis. Er is gezocht vanaf 2013. Hiermee zijn 32 publicaties gevonden.

Bijlage II: Evidence tabel Garber et al. 2016

Reference: Garber AK, Sawyer SM, Golden NH, Guarda AS, Katzman DK, Kohn MR et al. A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa. Int J Eat Disord 2016; 49(3):293-310.	
Objective	Given the importance of weight restoration for recovery in adolescents and adults with AN, with particular attention to the approach to refeeding (including caloric level, methods of delivery, and nutrient content) and characteristics of the study population (including age and degree of malnutrition) Study design: systematic review and meta-analyses of RCTs Analysis: Employing a random-effects model standardized mean differences based on Hedges's g and Mantel-Haenszel risk ratios were calculated Setting: no restrictions
Inclusion criteria	Studies of approaches to refeeding adolescents and adults with AN, where: 1) Refeeding protocol was defined such that it could be reproduced in other settings, by either calorie/nutrient level or mode of delivery including rate and or concentration of formula; 2) outcomes included weight gain, rate of hypophosphatemia or cognitive/behavioral improvements (including neurocognitive functioning and/or long-term eating disorder cognitions and behaviors).
Exclusion criteria	1) Studies comparing malnourished to refeed patients (where the feeding protocol was undefined and varied); 2) Studies reporting other medical/nutritional outcomes (such as change in body composition but not weight recovery) and those reporting neurological outcomes (such as brain structure or volume) but not neurocognitive functioning, cognitions or behaviors; 3) Studies of refeeding where the protocol was not described
Analysis	Narrative synthesis
Studies	Number of studies = 27 Number of patients = 2635
Patients	Age: mean age 24.1 ± 6.3 years Gender: 98.5% female Baseline characteristics: mean (±SD) BMI was 16.3 ± 0.5 kg/m² . (baseline)
Outcome	Weight gain, rate of hypophosphatemia or cognitive/behavioral improvements (including neurocognitive functioning and/or long-term eating disorder cognitions and behaviors)
Results	[See conclusions for overviews of most relevant findings]

Conclusion	<i>In Mild (%mBMI 80–90%) and Moderately Malnourished (% mBMI 70–79%) Patients, Lower Calorie Refeeding is Too Conservative</i> Studies have linked lower calorie refeeding to poor outcomes in the mild to moderately malnourished population, including poor weight gain and prolonged hospital stay. Subsequent studies of higher calorie refeeding in similar study populations, using either meals-only or NG feeding in combination with meals report similarly good weight gain with wide variability in RH. <i>Meal-Based Approaches and Combined Approaches Using NG Feeding with Meals Can Be Used to Administer Higher Calories to Hospitalized Patients with AN</i> There is insufficient evidence at this time to determine the superiority of meal-based to nasogastric plus meal-based refeeding approaches. This is largely due to limitations in study design: studies comparing supplemental enteral feeding to meals only approaches were not designed to determine whether there was an independent effect of the method of delivery. Instead, these studies collectively demonstrate that supplemental NG feeding is useful for increasing the total caloric load. However, equally good weight gain has been reported using meals-only approaches. Tolerance and/or acceptability could tip the balance in favor of one approach over the other, however this has not been sufficiently examined. <i>Higher Calorie Refeeding Has Not Been Associated with Increased Risk for the Refeeding Syndrome under Close Medical Monitoring with Electrolyte Correction</i> No cases of refeeding syndrome were reported within the studies of higher calorie refeeding. Variable rates of RH, a sensitive marker of risk for the refeeding syndrome were reported without incident. However, these aspects have not been compared within a controlled trial, and there are several limitations to the available evidence that preclude a comparison of safety across approaches to refeeding. <i>In Severely Malnourished Inpatients with an (BMI < 15 kg m22 in Adults or mBMI < 70% in Adolescents), There is Insufficient Evidence to Support Changing the Current Standard of Care for Refeeding</i> A few recent studies have focused on this population and uniformly demonstrated improvements in the function of multiple organ systems using a lower calorie approach with slow advancement. These approaches involved rigorous medical monitoring. It is not known whether such critically ill patients could tolerate higher caloric loads and what level of medical management this might require. Future studies are needed to identify biochemical, behavioral, and anthropometric factors (such as rapidity/magnitude of weight loss) that must be considered when determining best approaches to refeeding. <i>Total Parenteral Nutrition (TPN) is Not Recommended Unless No Other Form of Refeeding is Possible</i> Given the extent of weight gain that can be achieved by other methods, the small incremental increase in weight gain reportedly attributable to supplemental TPN does not outweigh the potential risks. Given the serious medical risks, further research is not indicated for TPN refeeding. The only indication for administering TPN in AN is when there are no alternatives for achieving weight restoration. This may be considered in cases where
--------------------------	--

	gastrointestinal complications preclude enteral refeeding (e.g., following gastroenterological surgery, or in the setting of severe recurrent vomiting when naso-jejunal feeding has also proven unsuccessful) or in the context of acute hepatitis or pancreatitis. <i>Meals and Liquid Formulas with Nutrient Compositions within Recommended Ranges Are Appropriate for Refeeding</i> Further study is needed to build on the lines of evidence found in this review and determine if there is an optimal nutrient profile for refeeding in AN. <i>Research is Needed on Approaches to Refeeding Outside of the Hospital</i> There is insufficient evidence to attribute the relative success of various treatment settings to a particular refeeding approach at this time. <i>The Impact of Approaches to Refeeding on Long-Term Outcomes is Unknown</i> Studies associating better weight gain during refeeding with improved recovery support the hope that higher calorie refeeding could lead to better outcomes. Unfortunately, there is currently no evidence to support this. The only study comparing long-term outcomes of defined refeeding protocols was an RCT that compared a higher calorie combined enteral and meal feeding group to a lower calorie meals-only group and found no difference in 1-year weight recovery. However, this study did report earlier relapse in the meals-only group receiving lower calories. Limitations of this study include an open follow-up design and 'wait-list' randomization scheme, whereby one group of patients may have become sicker during the 3-month period while awaiting treatment. Nevertheless, the possibility that higher calorie refeeding may reduce relapse warrants further investigation since high relapse rates contribute to the recognition of AN as one of the most "common and costly" primary mental health diagnoses in pediatrics. There is even less evidence to indicate how refeeding approach may impact long-term cognitive and behavioral recovery.
Quality Assessment (AMSTAR)	+, -, ?, NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable) 1. Was an 'a priori' design provided? - 2. Was there duplicate study selection and data extraction? - 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported? - 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? - 6. Were the characteristics of the included studies provided? + 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? - 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? + 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? + 10. Was the likelihood of publication bias assessed? - 11. Was the conflict of interest stated? + GRADE: downgraded for the primary outcome weight: small sample sizes, high risk of bias, imprecision of results