

Refeedingsyndroom bij alcoholdetoxificatie

J.J.S. RUTTEN, H. POST, G.H. DE WEERT-VAN OENE, V.J.A. BUWALDA

SAMENVATTING Refeedingsyndroom (RS) is een combinatie van verlaagde elektrolytenplasmaconcentraties en vochtretentie als gevolg van het starten van voeding bij ondervoede patiënten. De symptomen variëren van geringe en aspecifieke klachten tot ernstige neurologische en cardiologische verschijnselen, en zelfs de dood. Hoewel alcoholafhankelijkheid een risicofactor is voor het ontstaan van RS, lijkt er weinig aandacht te zijn voor dit ziektebeeld in de verslavingszorg. Wij zagen een patiënt bij wie RS optrad tijdens detoxificatie van alcohol en we beschrijven de resultaten van een pilotstudie naar de incidentie van RS tijdens detoxificatie van alcohol bij 12 patiënten.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)8, 494-498

TREFWOORDEN alcohol, hypofosfatemie, refeedingsyndroom



Refeedingsyndroom (RS) is een combinatie van verlaagde elektrolytenplasmaconcentraties, met name hypofosfatemie, en vochtretentie als gevolg van het starten van voeding bij ondervoede patiënten (Kraaijenbrink e.a. 2016). De symptomen bij RS variëren van geringe en aspecifieke klachten tot ernstige neurologische en cardiologische verschijnselen met zelfs de dood tot gevolg. Patiënten met chronische alcoholafhankelijkheid vormen, net als patiënten met anorexia nervosa en ouderen met depressie, een risicogroep (Stanga e.a. 2008; NVO 2012). Toch is er weinig aandacht voor dit ziektebeeld in de verslavingszorg. Preventie en behandeling van RS zijn dan ook niet opgenomen in de richtlijn Detoxificatie (De Jong e.a. 2004).

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 34-jarige vrouw, werd opgenomen in een verslavingskliniek voor alcoholdetoxificatie. Patiënte dronk sinds 2 jaar gemiddeld 25 eenheden wijn per dag. In het jaar voor opname was patiënte 70 kg afgefallen na het ondergaan van een *gastric bypass*. Zij had voor opname 10 dagen niets gegeten. Bij opname woog patiënte 73 kg bij een lengte van 1,72 m (BMI 24,7 kg/m²). Conform protocol werd gestart met thiamine-injecties 250 mg per dag voor 3 dagen, die daarna werden omgezet in orale toediening (300 mg/dag). Daarnaast kreeg patiënte dagelijks 500 mg ascorbinezuur en vitamine B complex forte. Bij opname afgenomen bloed leverde geen elektrolytafwijkingen op. Patiënte begon in de kliniek minimale porties te eten. In

verband met verhoogd risico op RS werden de elektrolyten op dag 3 opnieuw bepaald. Er bleek sprake van een lichte hypokaliëmie van 3,2 mmol/l (normaalwaarde: 3,5-5) en een lichte hypofosfatemie van 0,51 mmol/l (normaalwaarde: 0,7-1,4). Er was toename van oedeem in de enkels en patiënte kreeg last van spierkrampen. De fosfaatwaarde daalde de volgende dag verder (0,43 mmol/l), waarna werd gestart met toediening van kaliumchloridetabletten en fosfaatdrink. Hoewel de concentratie fosfaat herstelde en die van kalium niet verder daalde, bleven het oedeem in de benen en de spierkrampen toenemen.

Na 11 dagen ervoer patiënte benauwdheid bij platliggen. Zij bleek in totaal 6 kg te zijn aangekomen. Hierop werd zij opgenomen in het ziekenhuis. Aldaar werden ernstige aandoeningen zoals levercirrose, decompensatio cordis en nefrotisch syndroom uitgesloten. Er was nog sprake van een lichte hypokaliëmie, maar de serumfosfaatwaarde bleek hersteld.

Patiënte werd na 3 dagen teruggestuurd naar de kliniek, werd gezwachteld en kreeg later steunkousen aangemeten. Behalve licht oedeem in de benen waren haar klachten verdwenen.

DISCUSSIE

Bij ondervoeding bevindt het lichaam zich in een katabole toestand. De pancreas geeft minder insuline af en meer glucagon. Het lichaam gaat hierdoor over van koolhydraat naar vet- en eiwitverbranding, waardoor verlies van vet- en

spiermassa optreedt. Bij dit verval gaan fosfaat, kalium en magnesium verloren (Ten Dam e.a. 2014). Deze combinatie van spiermassaverlies en verlies aan elektrolyten kan leiden tot afname van de hartcontractiliteit (Kraaijenbrink e.a. 2016). Ondervoeding gaat daarnaast gepaard met tekorten aan vitamines en spoorelementen. Thiaminedeficiëntie kan al na een week ontstaan (Ten Dam e.a. 2014). Bij het herintroduceren van koolhydraten ontstaat een anabole toestand. De insulineconcentratie stijgt, wat leidt tot glucoseopname, glycolyse (verbranding van glucose) en glycogenese (synthese van glycogeen uit glucose). Bij deze processen worden fosfaat, magnesium en thiamine verbruikt (Mehanna e.a. 2008; Stanga e.a. 2008; NVO 2012). Bovendien leidt de verhoogde insulinespiegel tot vochtretentie (Haalboom & Struyvenberg 1988, Mehanna e.a. 2008). Dit alles kan, bij een patiënt met een latent tekort aan kalium, magnesium en fosfaat (Ten Dam e.a. 2014), snel leiden tot ernstige hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypofosfatemie.

Definitie en voorkomen

Er bestaat in de literatuur geen eenduidigheid over de definitie van RS. Biochemische veranderingen en met name fosfaatdaling worden vaak het kenmerk van RS genoemd. In andere studies spreekt men pas van RS als er naast biochemische veranderingen ook klinische symptomen zijn, zoals perifeer oedeem. De incidentie van RS is daarom moeilijk vast te stellen. Wel zijn criteria opgesteld voor het vaststellen van een verhoogd risico op RS (NICE, 2014) (TABEL 1).

Kraaijenbrink e.a. (2016) vonden bij 14% van de hoogrisicopatiënten op een afdeling interne geneeskunde het RS, gedefinieerd als hypofosfatemie (< 0,60 mmol/l) na het starten van voeding. Rio e.a. (2013) stelden bij 1% van de

AUTEURS

JEANINE RUTTEN, arts i.o. tot specialist ouderengeneeskunde, Gerion; ten tijde van het onderzoek: basisarts, Jellinek-Utrecht verslavingszorg (voorheen Victas), onderdeel van Arkin Amsterdam.

HANS POST, verslavingsarts KNMG, Jellinek-Utrecht verslavingszorg.

GERDIEN DE WEERT-VAN OENE, senior onderzoeker, Arkin, Amsterdam, locatie Jellinek-Utrecht.

VICTOR BUWALDA, geneesheer-directeur, Novadic-Kentron, ten tijde van het onderzoek: plaatsvervangend geneesheer-directeur, Arkin Amsterdam, locatie Jellinek-Utrecht verslavingszorg.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. G.H. de Weert-van Oene, Jellinek-Utrecht,
ABC-straat 5, 3512 PX Utrecht.
E-mail: gerdien.de.weert@arkin.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-2-2017.

patiënten die kunstmatig gevoed werden tijdens een ziekenhuisopname RS vast, gedefinieerd als ernstige elektrolytafwijkingen gepaard gaande met orgaanfalen. Zeki e.a. (2011) vonden bij 25% van de hoogrisicopatiënten op een reguliere afdeling in het ziekenhuis een hypofosfatemie (< 0,60 mmol/l) na het starten van voeding. Patiëntengroepen waarin hoogrisicopatiënten kunnen voorkomen, zijn onder anderen patiënten met anorexia nervosa en met chronisch overmatig alcoholgebruik (NVO 2012).

TABEL 1 Verhoogd risico op refeedingsyndroom (RS) volgens de NICE-criteria

Er is sprake van een verhoogd risico op RS bij:

– 1 of meer van de volgende kenmerken:

BMI < 16 kg/m²

> 15% onbedoeld gewichtsverlies in de laatste 3-6 maanden

> 10 dagen geen/te verwaarlozen voedselinname

Lage plasmawaarden kalium, fosfaat of magnesium voor start voeding

– of 2 of meer van de volgende kenmerken:

BMI < 18,5 kg/m²

> 10% onbedoeld gewichtsverlies in de laatste 3-6 maanden

> 5 dagen geen of te verwaarlozen voedselinname (geschat < 100 kcal per 24 uur)

Chronisch alcoholmisbruik of medicatie zoals insuline, chemotherapie, antacida of diuretica

Behandeling

Uit de beschikbare literatuur komt naar voren dat de essentie van de behandeling van RS vooral bestaat uit het voorkómen daarvan. Maatregelen die genomen kunnen worden bij hoogrisicopatiënten zijn monitoren van gewicht, dagelijkse bepalingen van kalium, magnesium en fosfaat, strenge dieetadviezen (bijv. starten met 10 kcal/kg/dag, dagelijks opbouwen met 5-10 kcal/kg/dag), streven naar een evenwichtige vochtbalans (maximaal + 500 ml) en suppletie van vitamines (thiamine en multivitaminen) en sporelementen. Behandeling van RS bestaat uit correctie van het elektrolytentekort middels suppletie (NVO 2012).

Alcoholafhankelijkheid en RS

Het verband tussen alcoholafhankelijkheid en RS is voornamelijk gebaseerd op gevalsoverbeschrijvingen (Manning e.a. 2014). Mogelijk wordt het syndroom vaak niet vastgesteld, doordat er weinig aandacht is voor RS.

Patiënten met alcoholafhankelijkheid hebben een verhoogd risico op RS door de verminderde voedselinname. Daarnaast gaat alcoholafhankelijkheid vaak gepaard met chronische diarree, resulterend in verlies van elektrolyten (Elisaf e.a. 1995, Vandenmergel & Simon 2015). Hypofosfatemie kan ontstaan door een verhoogde excretie van fosfaat via de urine, het chronisch gebruik van antacida en vitamine D-deficiëntie (Vandenmergel & Simon 2015). Bij ontwenning van alcohol is sprake van stimulatie van de bètareceptoren, leidend tot verplaatsing van kalium van extra- naar intracellulair (Knochel 1981). Ook is er bij ontwenning regelmatig een respiratoire alkalose, die kan leiden tot hypofosfatemie (Knochel 1981; Vandenmergel & Simon 2015). In studies onder patiënten met alcoholafhankelijkheid die in het ziekenhuis waren opgenomen, werd bij 24-30% een hypofosfatemie vastgesteld, bij 13% een hypokaliëmie en bij 3-30% een hypomagnesiëmie (De Marchi e.a. 1985; Elisaf e.a. 1995; Vandenmergel & Simon 2015).

Manning e.a. (2014) onderzochten 36 patiënten met alcoholafhankelijkheid (niet slechts hoogrisicopatiënten) op een detoxificatieafdeling van een ziekenhuis. Concentraties fosfaat, kalium en magnesium werden op dag 1 en dag 3 bepaald in het bloed. Bij 3 patiënten (8%) was er een lichte hypokaliëmie, bij 5 patiënten (14%) hypofosfatemie en bij 16 patiënten (44%) hypomagnesiëmie. Er trad geen significante daling op van de elektrolytenwaarden.

Pilotonderzoek

Wij verrichtten binnen een detoxificatiekliniek van februari tot juli 2016 een prospectief pilotcohortonderzoek om een indicatie te krijgen van de incidentie en presentatie van RS bij alcoholafhankelijkheid. We onderzochten daar-

toe opgenomen patiënten met alcoholafhankelijkheid die volgens de NICE-richtlijn een hoog risico hadden op RS.

Bij 12 van de 96 in genoemde periode opgenomen patiënten met alcoholafhankelijkheid (13%) werd een verhoogd risico op RS vastgesteld. Deze 12 patiënten hadden een gemiddelde BMI van 21 kg/m² en zij dronken gemiddeld 18 IE/dag. Bij 3 patiënten was de BMI < 18,5 kg/m². Bij 3 patiënten was er meer dan 10% gewichtsverlies in het laatste halfjaar en 1 patiënt had de laatste 5 dagen geen voedselinname gehad. Bij 5 patiënten waren 2 of 3 van de genoemde risicofactoren aanwezig. Bij 4 patiënten ontbraken de elektrolytwaarden bij opname; bij 1 patiënt werd de fosfaatwaarde niet bepaald bij opname. De resultaten van de verrichte elektrolytbepalingen bij 8 hoogrisicopatiënten staan vermeld in **TABEL 2**.

Bij opname had 1 patiënt een lichte hypomagnesiëmie (0,67 mmol/l). Bij 3 patiënten, die bij opname geen elektrolytstoornissen hadden, ontstonden deze na start van voeding. Van hen kreeg 1 patiënt een lichte hypofosfatemie (0,58 mmol/l) die gepaard ging met gewichtstoename, maar zonder klachten of tekenen van oedeem. De hypofosfatemie herstelde spontaan. De tweede patiënt van deze 3 kreeg een lichte hypokaliëmie (3,2 mmol/l) zonder klachten. De bevindingen bij de derde patiënt hebben we weergegeven in de gevalsoverbeschrijving.

Van de 4 patiënten van wie bij opname geen bloed werd afgenomen, bleek 1 patiënt na enkele dagen een lichte hypokaliëmie (3,3 mmol/l) te hebben.

Relevantie

Ons pilotonderzoek laat zien dat een aanzienlijk deel van de patiënten die opgenomen worden voor alcoholdetoxificatie volgens de NICE-criteria een verhoogd risico heeft op RS. Ook laat het zien dat er regelmatig elektrolytdeviaties optreden gedurende de detoxificatie. Echter, slechts bij één patiënt werden elektrolytsuppletie en verwijzing naar een ziekenhuis nodig geacht. Bovendien betrof dit een patiënte die in het verleden bariatrische chirurgie had ondergaan, waarvan bekend is dat dit ook een verhoogd risico geeft op RS (NVO 2012).

TABEL 2 Elektrolytstoornissen bij 8 hoogrisicopatiënten voor en na start voeding

	Hypo-kaliëmie	Hypo-fosfatemie	Hypo-magnesiëmie
Voor start voeding	(0/8)	(0/7)	(1/8)
Na start voeding	(2/8)	(2/7)	(0/8)

BESLUIT

Er bestaat binnen de verslavingszorg weinig aandacht voor het rs. Het syndroom is niet opgenomen in de richtlijn over detoxificatie (De Jong e.a. 2004) en vele klinieken hebben geen protocol. Het verband tussen alcoholafhankelijkheid

en rs is voornamelijk gebaseerd op gevalsbeschrijvingen. De vraag is of er meer aandacht moet komen voor rs. Meer onderzoek is daarom nodig naar het risico op, en met name ook naar het beloop van rs bij patiënten met alcoholafhankelijkheid die opgenomen worden voor detoxificatie.

LITERATUUR

- Dam S ten, de Groot S. Het refeedingsyndroom: van theorie naar praktijk. *Ned Tijdschr Voeding & Diëtik* 2014; 69: 14-7.
- Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC. Pathogenetic mechanisms of hypomagnesemia in alcoholic patients. *J Trace Elem Med Biol* 1995; 9: 210-4.
- Haalboom JR, Struyvenberg A. The regulation of potassium metabolism. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 1475-9.
- Jong CAJ de, Gottmer PBLM, Hoek van AFM, Vrasdronk JG. Richtlijn detox. Verantwoord ontgiften door ambulante of intramurale detoxificatie. Amersfoort: GGZ Nederland; 2004.
- Khan LU, Ahmed J, Khan S, Macfie J. Refeeding syndrome: a literature review. *Gastroenterol Res Pract* 2011.
- Knochel JP. Hypophosphatemia. *West J Med* 1981; 134: 15-26.
- Kraaijenbrink BV, Lambers WM, Mathus-Vliegen EM, Siegert CE. Incidence of refeeding syndrome in internal medicine patients. *Neth J Med* 2016; 74: 116-21.
- Manning S, Gilmour M, Weatherall M, Robinson GM. Refeeding syndrome is uncommon in alcoholics admitted to a hospital detoxification unit. *Intern Med J* 2014; 44: 512-4.
- Marchi S De, Cecchin E, Grimaldi F, Basile A, Dell'Anna L, Tesio F. Reversible tubular dysfunction in alcohol abuse. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 1985; 21: 866-74.
- Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008; 336: 1495-8.
- Nederlands Voedingsteam Overleg (NVO). Refeedingsyndroom. <http://nederlandsvoedingsteamoverleg.nl/content/media/NVOnderwerp%20Refeedingsyndroom%20-%20Eindversie%20jan%202013.pdf>
- Rio A, Whelan K, Go L, Reidlinger DP, Smeeton N. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e002173.
- Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP, e.a. Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 687-94.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nutrition support in adults: Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32?unlid=870440047201671474457>.
- Vandemergel X, Simon F. Evolution of metabolic abnormalities in alcoholic patients during withdrawal. *J Addict* 2015; 54:1536.
- Zeki S, Culkin A, Gabe SM, Nightingale JM. Refeeding hypophosphatemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. *Clin Nutr* 2011; 30: 365-8.

SUMMARY

Refeeding syndrome during alcohol detoxification

J.J.S. RUTTEN, H. POST, G.H. DE WEERT-VAN OENE, V.J.A. BUWALDA

Refeeding syndrome (RS) can occur when malnourished patients are reintroduced to carbohydrates. The symptoms are caused by a combination of electrolyte shifts and fluid retention. Symptoms are wide-ranging; some patients may suffer from harmless muscle cramps, others from more severe neurological and cardiological symptoms that can even lead to death. Although alcohol dependence is a risk factor for the development of RS, little attention is being given to this problem in addiction treatment. In this article we report a case of RS that occurred during alcohol detoxification. We also present the results of a pilot study on the incidence of RS during the alcohol detoxification of 12 patients.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)8, 000-000

KEY WORDS alcohol, hypophosphatemia, refeeding syndrome