

# Het refeeding-syndroom

E.C.A. COLLUMBIEN

**SAMENVATTING** Het refeeding-syndroom kan ontstaan na het opstarten van voeding bij ernstig ondervoede of uitgehongerde mensen. Centraal in deze ontregeling staat een ernstige daling van het serumfosfaat samen met een aantal andere metabole verstoringen. Het effect hiervan op meerdere orgaansystemen kan leiden tot een levensbedreigende toestand en zelfs tot overlijden. Twee patiënten met anorexia nervosa bij wie dit syndroom optrad tijdens de klinische behandeling worden besproken. De pathogenese, de mogelijke complicaties, de behandeling en de preventie van dit syndroom worden beschreven. Doel van dit artikel is de herkenning en preventie van dit syndroom bij psychiatrische patiënten te bevorderen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)1, 45-49]

**TREFWOORDEN** anorexia nervosa, hypofosfatemie, preventie, refeeding-syndroom

De term 'refeeding-syndroom' wordt gebruikt voor het geheel van lichamelijke complicaties die optreden bij patiënten met ernstige ondervoeding of uithongering, wanneer de voeding (parenteraal of oraal) weer wordt opgestart. Het gaat om een ontregeling in de serumelektrolyten (fosfaat, kalium en magnesium), vitaminedeficiëntie en vocht- en natriumretentie. Deze ontregeling kan, indien onvoldoende herkend en behandeld, levensbedreigend zijn. Het syndroom werd voor het eerst opgemerkt na de Tweede Wereldoorlog bij overlevenden van concentratiekampen. Gesignaleerde symptomen waren oedemen aan de onderste ledematen, symptomen van hartfalen, neurologische verschijnselen als coma, epileptische insulden, spierzwakte en een pseudo-Guillain-Barré-syndroom. De eerste medische beschrijving dateert van 1981 (Weinsier & Krumdieck): twee patiënten met ernstige hypofosfatemie met dodelijke afloop.

De kans op ondervoeding is groot bij patiënten met anorexia nervosa, chronisch alcoholisme en chronische malabsorptiesyndromen. In het zie-

kenhuis kan ondervoeding optreden ten gevolge van langdurige intraveneuze hyperhydratie bij patiënten met ernstige trauma's of infecties, bij oncologische patiënten en postoperatief (Solomon & Kirby 1990). Andere risicogroepen zijn hongerstakers, obese mensen die in korte tijd drastisch vermageren, en ouderen, bij wie chronische ondervoeding gemakkelijk over het hoofd wordt gezien.

In de psychiatrie staan vooral de patiënten met anorexia nervosa op de voorgrond. Over de complicaties van het voeden van deze patiënten zijn in de literatuur tal van gevalsbeschrijvingen terug te vinden (Birmingham e.a. 1996; Cariem e.a. 1994; Van Dissel e.a. 1992; Fisher e.a. 2000; Gustavsson & Eriksson 1989; Huang e.a. 2001; Kohn e.a. 1998).

In dit artikel worden de pathogenese van hypofosfatemie en de effecten ervan op de diverse organen besproken. De behandeling en de preventie worden beschreven aan de hand van twee patiënten met anorexia nervosa en ondervoeding.

## GEVALSBESCHRIJVINGEN

**Patiënte A** Een twintigjarige vrouw wordt opgenomen op de PAAZ met een ernstig ondergewicht ten gevolge van een anorexia-nervosa-syndroom. Op haar negentiende is ze gaan lijnen en in 9 maanden tijd afgevallen van 67 kg (bij een lengte van 1,75 m en een BMI van 21,5) naar 39,9 kg (BMI 13). Er bestaat sinds 7 maanden een amenorroe.

Patiënte is zeer verzwakt en bedlegerig. De bloeddruk is 80/60 mm Hg en er is een bradycardie van 27/minuut. Het electrocardiogram toont reguliere bradycardie, een gestrekt ST-segment en een verlengde QT-tijd. Laboratoriumonderzoek toont hypocalciëmie, een laag totaal eiwit en verhoogde waarden van de leverenzymen ALAT (alanine-aminotransferase), ASAT (aspartaat-aminotransferase) en van  $\gamma$ GT ( $\gamma$ -glutamyltranspeptidase). De waarden van elektrolyten, magnesium en fosfaat zijn normaal.

In overleg met de internist en de diëtist wordt gestart met 500 ml (500 kcal) sondevoeding en 1 liter Na/glucose per 24 uur, waarbij patiënte 500 ml water mag drinken. De sondevoeding wordt de derde dag opgehoogd naar 1000 ml, de vierde dag naar 1500 ml en de vijfde dag naar 2000 ml. Niettemin zakt het gewicht de eerste 10 dagen nog terug naar 36,4 kg. Patiënte is in die periode erg zwak, kan nog niet mobiliseren en klaagt over spierpijn en spierzwakte. Op de zevende dag zijn de magnesium- en fosfaatwaarden gezakt naar respectievelijk 0,58 en 0,28 mmol/l en op dag 10 wordt gestart met suppletie. Door een misverstand (magnesiumfosfaat werd voorgeschreven in plaats van magnesiumoxide en fosfaatdrank) krijgt ze

het fosfaat pas vanaf de elfde dag. De voorgeschreven fosfaatdrank wordt omwille van mogelijk slechte resorptie na overleg met de ziekenhuisapotheker omgezet naar natriumbifosfaat i.v. 15 mmol/l Na 0,9% per 24 uur. Na 4 dagen wordt toediening stopgezet na het normaliseren van de fosfaatserumspiegel. De natrium- en kaliumserumwaarden blijven ongestoord, de leverfuncties, het calcium en de leukocyten normaliseren in een maand tijd, de trombocytopenie binnen 10 dagen. De bradycardie verdwijnt binnen een week, de bloeddruk stijgt slechts langzaam in de eerste 8 weken tot waarden rond 100-120 mm/60-80 mm Hg. Na ongeveer 4 weken wordt de sondevoeding afgebouwd bij een gewicht van 42,5 kg.

**Patiënte B** Een vierentwintigjarige vrouw wordt op de PAAZ opgenomen met een ernstig ondergewicht van 29,4 kg (lengte 1,69 m; BMI 10,5). Deze vrouw is al ruim 2,5 jaar anorectisch en tweemaal eerder opgenomen wegens ernstig ondergewicht. De laatste opname dateert van een jaar eerder en zij onttrok zich aan verdere behandeling een half jaar voor deze opname. Toen woog ze 40,9 kg. Bij opname wordt een aanvraag tot een voorlopige rechterlijke machtiging (RM) gedaan, omdat zij behandeling weigert. De RM wordt na 1 week bekrachtigd door de rechter. Bij opname is het fosfaat verlaagd, wat echter 2 dagen later genormaliseerd is. De elektrolyten, trombocyten en het magnesium zijn normaal. ASAT, ALAT, LDH (lactaatdehydrogenase) en  $\gamma$ GT zijn licht verhoogd en er is een leukopenie en een hypocalciëmie. Bloeddruk en pols zijn normaal.

In afwachting van de RM wordt op verzoek van patiënte gestart met gewone voeding. Na 6 da-

TABEL 1 Gewicht en laboratoriumwaarden van een patiënte met anorexia nervosa tijdens refeeding (patiënte A)

	Dag 1	Dag 7	Dag 10	Dag 14	Dag 19	Dag 36	Referentiewaarden
Gewicht (kg)	39,9	37,4	36,4	39,1	40,8	44,4	-
Fosfaat	1,02	0,28	0,29*	0,65	1,05	1,37	0,70-1,65 mmol/l
Magnesium	0,80	0,58*	0,70	0,65	0,73	0,81	0,73-1,05 mmol/l
Calcium	2,11	2,01	2,10	-	-	-	2,25-2,75 mmol/l
Trombocyten	63	63	123	179	385	218	150-400 $10^9$ /l
Leukocyten	5,30	2,80	2,20	1,80	2,30	4,50	3,50-11,00 $10^9$ /l

\* Suppletie gestart

TABEL 2 Gewicht en laboratoriumwaarden van een patiënte met anorexia nervosa tijdens refeeding (patiënte B)

	Dag 1	Dag 7	Dag 14	Dag 25	Dag 28	Dag 38	Referentiewaarden
Gewicht (kg)	29,4	29,0	30,7	30,0*	30,9	33,6	–
Fosfaat	0,54	0,63	1,13	–	0,44**	1,37	0,70-1,65 mmol/l
Magnesium	0,78	0,71	0,74	–	0,65**	0,81	0,73-1,05 mmol/l
Calcium	2,11	2,01	2,10	–	2,00	2,09	2,25-2,75 mmol/l
Trombocyten	102	197	300	–	122	302	150-400 10 <sup>9</sup> /l
Leukocyten	2,80	3,30	2,70	–	2,80	2,80	3,50-11,00 10 <sup>9</sup> /l

\* Sondevoeding gestart  
\*\* Suppletie gestart

gen is ze slechts 1 ons aangekomen en wordt sondevoeding in het vooruitzicht gesteld. Na 2 weken is het gewicht gestegen met 2 kg, tegen het einde van de derde week daalt het weer met 1,6 kg. Dan wordt met sondevoeding (2500 kcal/24 uur) gestart. Na 4 weken is het fosfaat gezakt naar 0,44 mmol/l en het magnesium naar 0,65 mmol/l. Gedurende 5 dagen worden fosfaatdrank (4 dd 3 ml; 1mmol fosfaat/ml) en magnesiumoxide (3 dd 500 mg) verstrekt. Daarna blijven fosfaat en magnesium binnen normale grenzen. De leverfuncties en leukocyten normaliseren binnen 1 maand, het calcium binnen 3 maanden.

## BESPREKING

In de eerste gevalsbeschrijving is sprake van ernstig gewichtsverlies in korte tijd: bijna 30 kg in 9 maanden. Bij opname is patiënte ernstig verzwakt en ondervoed. Er wordt meteen met sondevoeding gestart in een opbouwschema. Laboratoriumwaarden worden in de eerste periode dagelijks geprikt, fosfaat en magnesium worden dagelijks bepaald gedurende 3 weken; na herstel nog enige tijd wekelijks. De daling van fosfaat en magnesium is hier duidelijk aantoonbaar in de eerste fase van de hervoeding en wijst op een zich ontwikkelend refeeding-syndroom, dat wordt bestreden door middel van suppletie van beide elementen. Thiamine was normaal en werd niet gesuppleerd. De overige lichamelijke verschijnselen die kenmerkend zijn voor anorexia nervosa herstelden door de voeding en de gewichtstoename.

In de tweede gevalsbeschrijving is eveneens sprake van ernstige ondervoeding, maar deze is meer chronisch aanwezig. Daardoor is patiënte bij

opname weliswaar verzwakt, maar nog veel beter op de been en zijn pols en bloeddruk niet zeer afwijkend. Bij haar komt het voeden langzamer op gang doordat ze zelfstandig wil eten. De initiële hypofosfatemie lijkt spontaan te herstellen en treedt pas weer op in een latere fase, na de start van de sondevoeding. Ook hier is sprake van een beginnend refeeding-syndroom dat met een eenvoudige interventie kan worden bestreden.

In geen van beide gevallen zijn ontregelingen van kalium, natrium of de vochtbalans opgetreden.

## PATHOGENESE VAN HYPOFOSFATEMIE EN DE GEVOLGEN ERVAN TIJDENS HET VOEDEN

Ofschoon het fosfaat slechts een van de betrokken componenten is, heeft juist een hypofosfatemie verstrekkende gevolgen voor het functioneren van meerdere orgaansystemen.

Bij hongeren of bij katabole ziektes treedt verlies op van vet- en spierweefsel met depletie van intracellulair fosfaat, terwijl de serumfosfaatconcentratie gehandhaafd blijft (deze bevat slechts 1% van de totale fosfaatreserve in het lichaam). Bij uit-hongering wordt in de energiebehoefte hoofdzakelijk voorzien door oxidatie van vetten. Hierbij is geen fosforyleringsmechanisme noodzakelijk (Solomon & Kirby 1990).

De metabole overgang van katabolisme naar anabolisme of van vet- naar koolhydraatmetabolisme speelt een belangrijke rol in de daling van de serumfosfaatconcentratie. Na het toedienen van koolhydraten is fosfaat nodig voor de fosforylering van glucose voor de glycolysis. De insulinesecretie

wordt gestimuleerd en hyperinsulinisme leidt tot proteïnesynthese die samengaat met een transfer van glucose, kalium, vocht en fosfaat naar de cellen. Het gecombineerde effect van intracellulaire fosfaatdepletie tijdens uithongering en het insulinegemedieerde transport van fosfaat van extracellulair naar intracellulair kan leiden tot een sterke verlaging van de serumfosfaatconcentratie.

Fosfaat is voor veel metabole processen van essentieel belang: de functie van erythrocyten, leukocyten en trombocyten; de vrijlating van zuurstof uit oxyhemoglobine; de ATP-synthese (adenosinetrifosfaat); en het functioneren van het brein (Solomon & Kirby 1990). Hypomagnesiëmie en hypokaliëmie kunnen het effect van de hypofosfatemie versterken. Normale serumspiegels liggen tussen 0,70-1,65 mmol/l. Er is sprake van een ernstige hypofosfatemie bij minder dan 0,32 mmol/l.

De complicaties zijn van cardiale, hematologische, neuromusculaire, respiratoire en hepatische aard. De cardiale effecten treden op door een verandering van de contractiele functie van de hartspier als gevolg van de daling van ATP, de belangrijkste bron van energie voor het cellulair metabolisme. Dit kan leiden tot hartfalen, ritmestoornissen en hartstilstand. Tot de hematologische gevolgen behoren veranderingen in de morfologie van de rode bloedcellen, hemolytische anemie en trombocytopenie. Neuromusculaire gevolgen kunnen zijn: spierzwakte, verminderde peesreflexen, een pseudo-syndroom van Guillain-Barré of rabdomyolyse (vooral bij alcoholisten). Daarnaast kunnen verlamming van hersenzenuwen, convulsies, delier en coma optreden. Ook respiratoire insufficiëntie en leverinsufficiëntie zijn beschreven (Melchior 2000).

Tijdens de hervoeding kunnen ook hypomagnesiëmie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hyperammoniëmie, hyperglykemie en thiaminedeficiëntie een rol spelen in de ontregeling van de reeds genoemde systemen en van de vochtbalans en de nierfunctie.

## BEHANDELING EN PREVENTIE

Tegenover de ingewikkelde en nog onvolledig begrepen metabole verstoringen en de ernst van de mogelijke complicaties van dit syndroom, staan de eenvoudige en goedkope preventieve maatregelen. Uitgangspunten zijn het langzaam opbouwen van de nutritionele energie vooral in de eerste dagen van het voeden, het bewaken van de verhouding tussen koolhydraten, eiwitten en vocht, het volgen van de laboratoriumwaarden en het zo nodig suppleren van fosfaat, kalium, magnesium en thiamine.

Geadviseerd wordt te starten met 20 kcal/kg per dag: maximaal 1,5 tot 2 gram koolhydraten en 1,2 tot 1,5 gram eiwitten per kg lichaamsgewicht per dag (Melchior 2000; Solomon & Kirby 1990). Voor de toediening van vocht wordt de gemiddelde behoefte vastgesteld op 40 ml/kg per dag. Deze moet samen met natrium beperkt worden bij oedeemvorming. Thiaminesuppletie i.v. gedurende de eerste dagen kan van belang zijn.

Vóór het starten met voeding moeten natrium, kalium fosfaat, calcium en magnesium worden bepaald en dit moet de eerste week dagelijks herhaald worden.

Fosfaat wordt bij voorkeur verstrekt via melkproducten of gesuppleerd door middel van fosfaatdrank of i.v. (bij ernstige hypofosfatemie van minder dan 0,32 mmol/l geeft men 0,16 mmol/kg in 6 uur, zo nodig te herhalen) (Melchior 2000).

Concluderend kan gesteld worden dat het bedacht zijn op het refeeding-syndroom bij risicopatiënten van groot belang is om het optreden ervan te kunnen herkennen en de nodige preventieve en therapeutische maatregelen te treffen. Hierdoor kunnen ernstige en levensbedreigende complicaties voorkomen worden.

## LITERATUUR

- Birmingham, C.L., Althman, A.F., & Goldner, E.M. (1996). Anorexia nervosa: refeeding and hypophosphatemia. *International Journal of Eating Disorders*, 20, 211-213.
- Cariem, A.K., Lemmer, E.R., Adams, M.G., e.a. (1994). Severe hypophosphatemia in anorexia nervosa. *Postgraduate Medical Journal*, 70, 825-827.
- Dissel, J.T. van, Gerritsen, H.J., & Meinders, A.E. (1992). Severe hypophosphatemia in a patient with anorexia nervosa during oral feeding. *Mineral and Electrolyte Metabolism*, 18, 365-369.
- Fisher, M., Simpser, E., & Schneider, M. (2000). Hypophosphatemia secondary to oral refeeding in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 28, 181-187.
- Gustavsson, C.G., & Eriksson, L. (1989). Acute respiratory failure in anorexia nervosa with hypophosphatemia. *Journal of Internal Medicine*, 225, 63-64.
- Huang, Y.L., Fang, C.T., Tseng, M.C., e.a. (2001). Life-threatening refeeding syndrome in a severely malnourished anorexia nervosa patient. *Journal of the Formosan Medical Association*, 100, 343-346.
- Kohn, M.R., Golden, N.H., & Shenker, I.R. (1998). Cardiac arrest and delirium: presentations of the refeeding syndrome in severely malnourished adolescents with anorexia nervosa. *Journal of Adolescent Health*, 22, 239-243.
- Melchior, J. (2000). Les complications de la re-nutrition. *Annales de Médecine Interne*, 151, 635-643.
- Solomon, S.M., & Kirby, D.F. (1990). The refeeding syndrome. A review. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 14, 90-97.
- Weinsier, R.L., & Krumdieck, C.L. (1981). Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 34, 393-399.

## AUTEUR

E.C.A. COLLUMBIEN is als psychiater werkzaam in het TweeSteden ziekenhuis in Tilburg.  
 Correspondentieadres: E.C.A. Collumbien, TweeSteden ziekenhuis Tilburg, Postbus 90107, 5000 LA Tilburg. Tel.: (013) 4655520.  
 E-mail: ecollumbien@tsz.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-6-2004.

## SUMMARY

**The refeeding syndrome. A case study – E.C.A. Collumbien –**  
 The refeeding syndrome can develop when seriously undernourished or starving persons resume to a 'normal' eating schedule. The syndrome is caused mainly by severe hypophosphatemia and other metabolic complications. This can interfere with the functioning of a number of organs and can have life-threatening consequences and even cause death. The article reports on two patients with anorexia nervosa who developed the refeeding syndrome while receiving clinical treatment. The pathogenesis, possible complications and treatment for the syndrome are described and attention is given to possible preventive measures. The purpose of the article is to further the recognition and prevention of the refeeding syndrome in psychiatric patients.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)1, 45-49]

**KEY WORDS** anorexia nervosa, hypophosphatemia, prevention, refeeding syndrome