



NVOnderwerp

Refeedingsyndroom

Achtergrond

Ondervoeding bij ziekte is een frequent probleem in de (Nederlandse) gezondheidszorg. Ernstig ondervoede patiënten hebben bij het snel (her)starten van (par)enterale voeding een verhoogd risico op het ontwikkelen van het refeedingsyndroom. Het refeedingsyndroom kan worden omschreven als de ernstige en potentieel fatale verschuivingen in vocht en elektrolyten tussen de verschillende lichaamscompartimenten die ontstaan bij het starten van (par)enterale voeding bij patiënten die langdurig niet gevoed zijn of om een andere reden ondervoed zijn.

Doel

Dat het refeedingsyndroom fatale gevolgen kan hebben staat vast. Vele andere aspecten omtrent het syndroom zoals oorzaak, incidentie, verschijnselen, preventie en behandeling zijn grotendeels onbekend door een gebrek aan onderzoeksgegevens uit grote(re) series. Hoewel het refeedingsyndroom meestal wordt omschreven als een éénduidig geheel, presenteren patiënten zich in de praktijk met verschillende symptomen. In sommige patiënten treden multipale elektrolytafwijkingen op, bij anderen is er alleen een daling in het serumfosfaat; sommigen hebben milde en anderen hebben ernstige klinische symptomen. Tevens is er geen eenduidigheid en bewijs over welke strategie het beste is in de preventie en behandeling van refeedingproblematiek. Om deze redenen willen we het syndroom niet vastleggen in een (landelijk) protocol, maar beogen we handvatten voor de praktijk te geven.

Het doel van dit NVOnderwerp is het in kaart brengen van de huidige best beschikbare literatuur over het refeedingsyndroom en het beschrijven van een mogelijke strategie om het te kunnen voorkomen. Het onderwerp kan gebruikt worden als basis om de zorg rond het refeedingsyndroom goed en uniform te organiseren in uw eigen ziekenhuis. Een ander, daaraan gekoppeld, doel is om aan te geven waar wetenschappelijk onderzoek noodzakelijk is.

Oorzaak

Bij inadequate inname of verlies van voedingsstoffen, vocht en elektrolyten gedurende langere tijd ontstaan er tekorten aan vitamines, sporenelementen en (intracellulaire) elektrolyten. Bovendien bevindt het lichaam zich in een katabole toestand met hierbij frequent een lage insulineconcentratie. Door het toedienen van voeding (oraal, enteraal, parenteraal, maar ook bv intraveneus glucose) wordt het metabolisme gestimuleerd tot verwerking en opslag van de toegediende nutriënten. Hierbij stijgt de insulineconcentratie in het bloed, die de glucose-opname, -verbranding en glycogeenopslag in cellen stimuleert. Bij en door dit proces worden

elektrolyten (kalium, magnesium, fosfaat) uit de bloedbaan opgenomen in de cellen, hetgeen leidt tot daling van de concentratie elektrolyten in de bloedbaan. Dit kan klinische gevolgen hebben, zoals hartritmestoornissen, neurologische stoornissen, respiratoire insufficiëntie etc. Daarnaast wordt het wateroplosbare en daardoor nauwelijks opgeslagen thiamine (vitamine B1) gebruikt in het bovengenoemde glucosemetabolisme. Zo kan een latente thiaminedeficiëntie door toediening van koolhydraten manifest worden, met symptomen als hartfalen of neurologische verschijnselen. Verder induceert insuline water- en zoutretentie in de nier. Dit kan bijdragen aan het hartfalen bij patiënten met een ernstig tekort aan thiamine of bij patiënten met een pre-existente hartziekte.

Het refeedingsyndroom beschrijft de metabole veranderingen die optreden na het starten van voeding in een ondervoede patiënt met een tekort aan nutriënten en elektrolyten. Het moge duidelijk zijn dat niet bij iedere patiënt het syndroom in volledigheid klinisch manifest wordt. De kliniek is sterk afhankelijk van de bestaande tekorten en eventueel andere onderliggende ziekten en medicatiegebruik. Het monitoren van het refeedingsyndroom is essentieel om klinische complicaties te voorkomen. Er kan een onderscheid gemaakt worden tussen: 'biochemisch refeedingsyndroom' en 'symptomatisch refeedingsyndroom'. Er lijkt een preventieve rol weggelegd voor monitoring van biochemische veranderingen bij patiënten die gaan starten met voeding, en overmatige variatie tijdig te signaleren en te behandelen om ernstige complicaties (symptomen) te voorkomen (tabel 1).

Tabel 1. Biochemische en Symptomatische refeeding syndroom kenmerken

'Biochemische refeeding'	'Symptomatische refeeding'
Stijging insuline	Insuline stimuleert de glucosetofwisseling en induceert water- en zoutretentie met als mogelijk gevolg oedeem en hartfalen
Hypofosfatemie	Verminderd respiratoir, cardiovasculair en neuromusculair functioneren. Mogelijke symptomen zijn spierzwakte, respiratoire insufficiëntie, hartfalen, insulden en hartritmestoornissen
Hypokaliëmie	Spierzwakte, respiratoire insufficiëntie, hartritmestoornissen, ileus, concentratiestoornissen in de nier
Hypomagnesiëmie	Spierkrampen, hypocalciemie, hartritmestoornissen, insulden
Thiamine deficiëntie	De voorraad thiamine in het lichaam volstaat voor maximaal 7 dagen. Het is een co-factor 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

Risico patiënten

Identificatie van hoog-risicopatiënten is belangrijk, aangezien vroegtijdige herkenning en preventie het refeedingsyndroom zou kunnen voorkomen, respectievelijk de klinische verschijnselen kunnen afzwakken. In de beschikbare literatuur worden hoog-risicopatiënten omschreven als patiënten die langdurig niet adequaat



gevoed zijn of om een andere reden ondervoed of een ernstig tekort aan vitamines of elektrolyten zouden kunnen hebben (**tabel 2**).

Uiteraard zal niet bij iedere patiënt die voldoet aan de genoemde kenmerken het refeedingsyndroom klinisch manifest worden en is de ernst van de kliniek (naast preventie en behandeling) tevens afhankelijk van andere factoren zoals onderliggende ziekten of medicatiegebruik. Vanwege de mogelijke fatale gevolgen is het belangrijk de hoog-risicopatiënt vóór het (her)starten van (par)enterale voeding te screenen op het risico op het refeedingsyndroom.

Tabel 2. Signaleren van hoog-risicopatienten op het refeedingsyndroom

Hoog risico op het refeedingsyndroom
<p>De patiënt heeft één óf meer van de volgende kenmerken:</p> <ul style="list-style-type: none">• BMI < 16• > 15% ongewenst gewichtsverlies in de laatste 3-6 maanden• > 10 dagen geen / te verwaarlozen (geschat < 100kcal per 24 uur) intake• Lage plasmawaarden elektrolyten voor start voeding (kalium, fosfaat, magnesium)
<p>De patiënt heeft twee óf meer van de volgende kenmerken:</p> <ul style="list-style-type: none">• BMI < 18,5• > 10% ongewenst gewichtsverlies in de laatste 3-6 maanden• > 5 dagen geen / te verwaarlozen (geschat < 100kcal per 24 uur) intake• Chronisch (overmatig) alcoholmisbruik

Patiëntengroepen waar hoog-risicopatiënten in kunnen voorkomen zijn bijvoorbeeld:

Patiënten met een lage intake van nutriënten en/of ongewenst gewichtsverlies

- langdurig vasten of een laag calorisch dieet
- chronische slikproblemen en andere neurologische aandoeningen
- anorexia nervosa
- chronisch alcoholmisbruik
- ouderen met depressie
- oncologiepatiënten
- chronische infectieziekten (AIDS, tuberculose)
- postoperatieve patiënten

Patiënten met verlies van nutriënten en/of een verminderde nutriënten absorptie

- chronisch-inflammatoire darmziekten (IBD)



- disfunctie van het maagdarmkanaal (bijvoorbeeld cystic fibrosis)
- chronische pancreatitis
- shortbowelsyndroom
- gebruik van hoge doses diuretica (verlies van elektrolyten)
- chronisch gebruik van antacida (magnesium- en aluminiumzouten binden fosfaat)
- na bariatrische chirurgie

Preventie & Behandeling

Het ontstaan en de mate van optreden van het refeeding syndroom is afhankelijk van een aantal factoren en daarom moeilijk nauwkeurig te voorspellen. Deze factoren zijn: de ernst van de onderliggende ondervoeding, te snelle of te grote hoeveelheden voeding in de beginfase van hervoeden zonder adequate suppletie van elektrolyten of thiamine, en samenhangende condities die elektrolyten- en vitaminedeficiënties verergeren, zoals alcoholisme of gastrointestinale ziekten. De behandeling is gebaseerd op preventie en monitoring met daarbij, zeer belangrijk, anticipatie op de mate van het ontstaan van het refeeding syndroom (biochemische en/of symptomatische veranderingen).

Onderstaande behandelplan is een mogelijke strategie en kan behulpzaam zijn bij het identificeren van (vroeg) tekenen van het refeedingsyndroom. De verschillende elementen dienen aangepast aan de eigen (ziekenhuis)organisatie. Kennis van en literatuur over het onderwerp bundelen, een werkgroep oprichten, verantwoordelijkheden bij de behandeling vastleggen, klinische lessen geven etc. kunnen een bijdrage leveren aan het optimaliseren van de preventie en behandeling van het refeedingsyndroom in uw eigen (ziekenhuis)organisatie. Het behandelplan is opgedeeld in de volgende onderdelen: 1 laboratoriumcontrole, 2 suppletie, 3 voeding, 4 vocht en 5 monitoring.

1. Laboratorium controle

Laat laboratoriumonderzoek bepalen vóór start en tijdens voeding en interpreteer de uitslagen (**tabel 3**). Herhaal indien nodig de frequentie van de bepalingen per 24uur, bijvoorbeeld bij snelle veranderingen en/of lage (uitgang)waarden. Bij stabilisatie binnen 4 dagen kunnen de bepalingen gestopt worden.

Tabel 3. Labcontrole bij hoog risico op het refeeding syndroom

<i>Bepaling?</i>	<i>Wanneer?</i>	
	Vóór start voeden (dag 0)	Tijdens voeden (dag 1 t/m 4-10) ¹
Natrium	X	



Nederlands Voedingsteam Overleg

Kalium	X	X
Fosfaat	X	X
Magnesium	X	X
Calcium	X	Op indicatie ²
Kreatinine	X	
Glucose	X	
Albumine	X	Op indicatie ³

¹ minimaal 4 dagen, continueer bij afwijkende of klinische relevante variërende labuitslagen;

² bij ernstige hypocalciëmie en/of andere elektrolytstoornissen

³ ter evaluatie calcium spiegel ($\text{Ca gecorrigeerd} = [\text{Ca in mmol/l (gemeten)} - 0,025 \times \text{albumine (g/l)}] + 1,0$)

2. Suppletie

Suppletie is afhankelijk van de ernst van de ondervoeding en verwachte (multiple) deficiënties. Vitaminen en sporenelementen kunnen oraal, enteraal of intraveneus toegediend worden. Geef bij gereede twijfel over de enterale resorptie de suppletie intraveneus.

Vitaminen:

Suppleer minimaal 30 minuten vóór (her)start voeding:

- 100-300 mg thiamine (oraal, enteraal, intramusculair of intraveneus)

Suppleer dag 1 t/m 3 vanaf (her)start voeding:

- 1x per dag 100-300 mg thiamine
- 1x per dag multivitaminen en sporenelementen complex (vitaminen bij voorkeur 200% ADH, sporenelementen 100% ADH)

Bij aanwijzingen voor ernstige ondervoeding of verwachte multipiele deficiëntie wordt aanbevolen de suppletie te continueren vanaf dag 4 met:

- 1x per dag 100 mg thiamine tot dag 10
- 1x per dag multivitaminen en sporenelementen complex (vitaminen bij voorkeur 200% ADH, sporenelementen 100% ADH) tot dag 10

Elektrolyten:

Suppleer elektrolyten bij klinisch relevante lage en laag-normale plasma concentraties (tabel 4).

Tabel 4. Elektrolyt suppletie bij deficiëntie

Elektrolyt	Concentratie	Suppletie ¹	Controle
Fosfaat	Mild tot matig (0.3 - 0.8 mmol/l)	15 - 30 mmol/dag iv of oraal	Dagelijks
	Ernstig (< 0.3 mmol/l)	0.25 - 1.0 mmol/kg over 8 - 12 uur iv <i>Bij een snelle daling (> 0.3 mmol/l/d) of bij levensbedreigende hypofosfatemie</i> 4.5 mmol/uur gedurende 3 uur iv gevolgd door 2 - 3.5 mmol/uur iv met een maximum van 90 mmol per dag + frequente controles	Iedere 6 uur
Kalium	Mild tot matig (3.0 - 3.4 mmol/l)	30 - 80 mmol/dag iv of oraal	Dagelijks
	Ernstig (< 3.0 mmol/l)	2 - 4 mmol/kg/dag iv <i>of</i> 120 - 240 mmol/dag iv of oraal	Iedere 6 uur
Magnesium	Mild tot matig (0.5-0.7 mmol/l)	13 - 34 mmol/dag oraal <i>of</i> 10 - 15 mmol/dag iv	Dagelijks
	Ernstig (<0.5 mmol/l)	1.5 - 3 mmol/uur iv of bij zeer ernstige hypomagnesiemie 4 mmol/uur iv	Iedere 6 uur

¹ Bij nierinsufficiëntie dosis aanpassen!

3. Voeding

Oraal, enteraal, parenteraal:

- start met 10 kcal/kg/dag (bijvoorkeur 50-60% koolhydraten, 30-40% vet, 15-20% eiwit)
- per dag met 5-10 kcal/kg/dag in 4-10 dagen opbouwen tot volledig behoefte
- vermijd extra glucose (oraal, enteraal intraveneus) tijdens de opbouwfase (of compenseer met de voeding)

Anticipeer op het risico op het ontstaan van het refeedingsyndroom. Bij afwezigheid en uitblijven van biochemische en/of symptomatische veranderingen kan de voeding sneller worden opgehoogd.



Indien klinische manifestatie van het refeedingsyndroom:

- per dag met 5kcal/kg/dag opbouwen
- indien elektrolytsuppletie nodig: voeding continueren (niet noodzakelijkerwijs stoppen), afhankelijk van de ernst van de elektrolytdaling(en) eventueel tijdelijk voeding niet verder ophogen tot stabilisatie van elektrolyt(en)

4. Vocht

- Behoud een evenwichtige vochtbalans, maximaal +500 ml positieve vochtbalans (afhankelijk van de klinische situatie van de patiënt (bijvoorbeeld dialyse) aanpassen aan behoefte)
- Gemiddelde behoefte 20-30 ml/kg/24 uur totaal vocht, aanpassen aan behoefte tot adequate hydratatie.

5. Monitoring

- Evalueer het voedingsadvies en stel zo nodig bij
- Monitor dagelijks de elektrolyten, vochtbalans en het gewicht(beloop) tijdens opbouw van de voeding
- Aanvullende controles (nierfunctie, hartritme etc.) afhankelijk van de klinische situatie van de patiënt

Poliklinische setting

In de eerstelijnszorg en thuiszorg is de logistiek van de monitoring van de patiënten met (risico op) refeedingsyndroom moeilijker. In de LESA ondervoeding wordt geadviseerd om de risicopatiënten te verwijzen naar de tweede lijn. Als opname niet wenselijk is, wordt geadviseerd om zoveel mogelijk bovenstaande behandeling te volgen.

Literatuur

1. Boateng A.A. et al. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010; 26: 156-67
2. Khan L.U.R. et al. Refeeding Syndrome: A literature Review. *Gastroenterology Research and Practice* 2011; ID 410971
3. Kraft et al. Review of the Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:625-633
4. Mehanna H.M. et al. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*, 2008; 336; 1495-8.
5. Mensink P.A.J.S. et al. Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Ondervoeding. Huisarts &



Nederlands Voedingsteam Overleg

Wetenschap 2010; 53: S7-S10

6. Mehanna et al. Refeeding syndrome - awareness prevention and management. *Head and Neck Oncology* 2009;1:4
7. National Institute for Health en Clinical Excellence. Nutrition support in adults. Clinical guidelines 2006.
8. Skipper. Refeeding Syndrome or Refeeding Hypophosphatemia: A systematic review of Cases. *Nutr Clin Pract* 2012; 27:34-40
9. Sriram et al. Thiamin in Nutrition Therapy. *Nutr Clin Pract* 2012; 27:41-50
10. Stanga and Sobotka. Refeeding syndrome. In: *Basisc in clinical nutrition*. Fourth edition. Editor-in-Chief L. Sobotka. Publishing House Galen 2011; 427-432
11. Stanga Z. et al. Nutrition in clinical practice - the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr* 2008 62: 687-94

Auteur en datum

Ontwikkeld door leden van het Nederlands Voedingsteam Overleg (NVO); een landelijk overleg van diëtisten, voedingsverpleegkundigen en artsen werkzaam in een voedingsteam.

Auteurs: S. ten Dam RD MsC¹, C. Jonkers RD², S. Visser RD MsC³, H. Noordhoff RD⁴, M. Hoekstra RN⁴, K. Vedder RD⁵, S. de Groot RD MsC¹, A. van Bodegraven MD PhD¹, A. Thijs MD PhD¹, M. Serlie MD PhD².

¹ Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

² Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar

⁴ Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

⁵ Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

Correspondentie : info@nederlandsvoedingsteamoverleg.nl

Vastgesteld door NVO bestuur: december 2012.

Revisie datum: 2016.