

Het refeedingsyndroom: van theorie naar praktijk

Het is bekend dat het refeedingsyndroom een ernstige complicatie kan zijn na het (her)starten van voeding bij een ondervoede patiënt. Het herkennen en behandelen van dit syndroom is echter niet geprotocolleerd. Daarnaast kan het klinisch beeld tussen patiënten variëren. **Dit artikel geeft inzicht in het ontstaan van het refeedingsyndroom, maar ook handvatten voor behandeling.**

Bij ernstig ondervoede patiënten kunnen, na het snel starten van voeding, verschuivingen in vocht- en elektrolytenbalans optreden: het refeedingsyndroom (RFS). Dit kan ernstige klinische gevolgen hebben, zoals hartritmestoornissen, neurologische stoornissen en respiratoire insufficiëntie.¹⁻⁷ Over de te volgen strategie in de preventie en behandeling van het RFS bestaat nog veel onduidelijkheid. Wanneer is een patiënt een hoogrisicopatiënt? En welke preventieve behandeling is wenselijk? Dat er weinig eenduidigheid is, ligt niet alleen aan de complexiteit van het syndroom, maar tevens aan het gebrek aan onderzoeksgegevens uit grote(re) series van onderzoeksresultaten, waardoor er weinig bewijskracht is.^{1-3,6,7} Om deze redenen is een evidence based protocol ter voorkoming of behandeling van het refeedingsyndroom niet voorhanden.

Best practice strategie

Het VUmc-voedingsteam heeft samen met het Nederlands Voedingsteam Overleg (NVO) het initiatief genomen voor het ontwikkelen van een 'best practice strategie' voor de preventie en behandeling van het RFS. Het doel van dit artikel is het vergroten van kennis van de pathofysiologie van vasten en ondervoeding en de gevolgen hiervan bij het

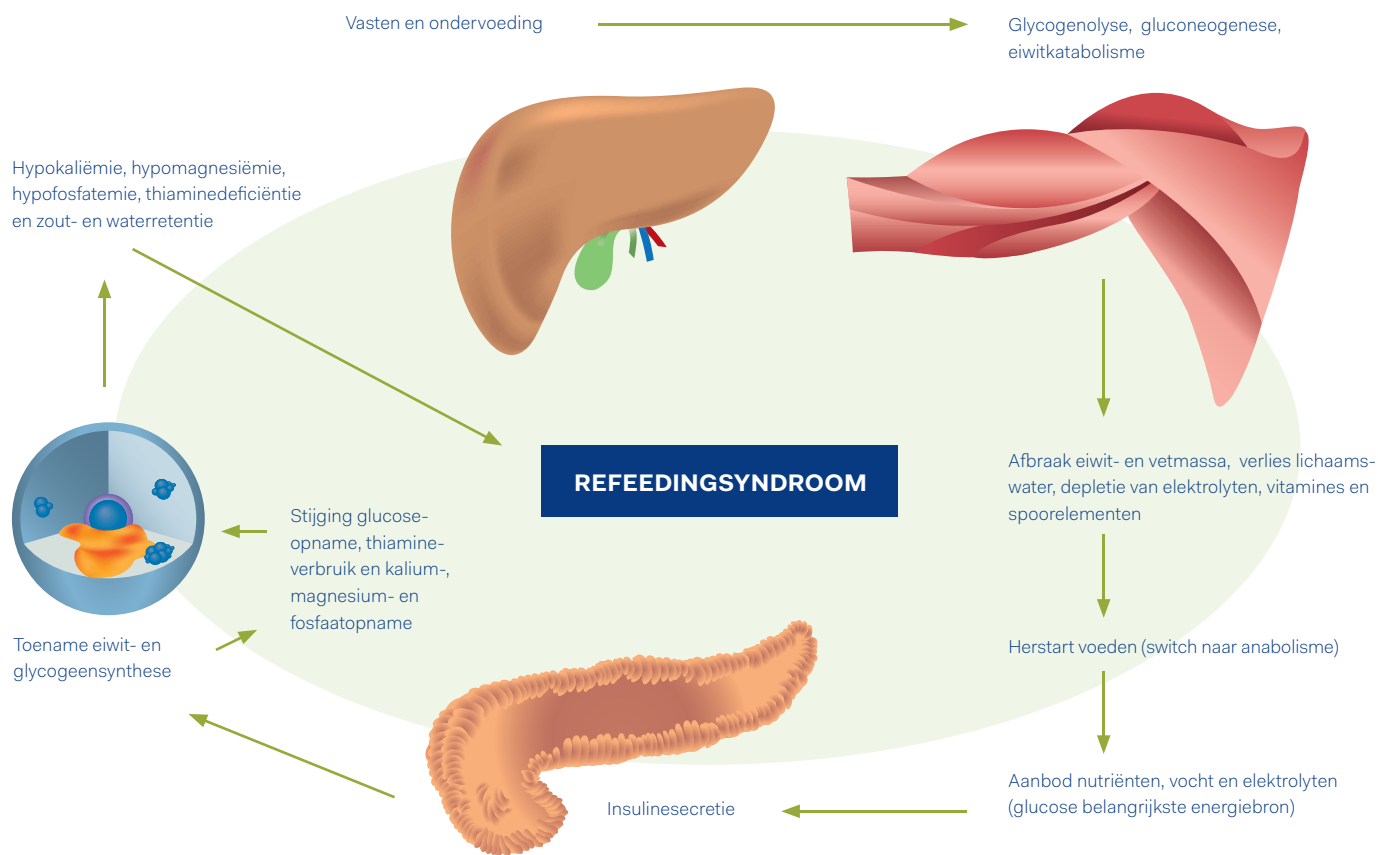
herstarten van voeding. Deze kennis kan worden vertaald naar de dagelijkse praktijk in uw eigen instelling, om het risico van de individuele patiënt in te schatten. Of breder: voor het ontwikkelen van lokale strategieën en het geven van (klinische) lessen of voorlichting. De NVO 'best practice strategie' geeft daarvoor praktische handvatten.

Pathofysiologie ondervoeding

Het RFS wordt veroorzaakt door ondervoeding en de daarbij behorende metabole veranderingen in de verschillende fasen van vasten.

Kortdurend vasten

In de beginfase van vasten (<24 uur) daalt het bloedglucose. Daardoor is er een verminderde afgifte van insuline en een toegenomen afgifte van glucagon vanuit de alveesklier. Glucagon stimuleert de glycogenolyse (afbraak van glycogeen tot glucose) en zo worden in eerste instantie de glycogeenvoorraden uit de lever aangesproken als energiebron om het bloedglucose op peil te houden. Na 24 uur of langer vasten raakt de glycogeenvoorraad uitgeput en moet het lichaam overschakelen op andere energiebronnen, zoals eiwit en vet. Onder invloed van glucagon komen dan ook



Figuur 1. Pathogenese en kenmerken van het refeedingsyndroom (Stanga et al. Eur J Clin Nutr, 2008;62:687-94).

de lipolyse (afbraak van vet tot glycerol en vetzuren) en proteolyse (afbraak van eiwit tot aminozuren) op gang.

Langdurig vasten

Bij langdurig vasten worden glycerol en aminozuren, vrijgekomen uit vet- en (spier)eiwitafbraak, gebruikt voor de gluconeogenese. Om te voorkomen dat het lichaam grote hoeveelheden (spier)eiwit afbreekt voor de vorming van glucose, treedt daarnaast ketogenese (afbraak van vetzuren tot ketonen) op. Het grootste gedeelte van het lichaam is in staat vetzuren te gebruiken als alternatieve bron van energie. De hersenen kunnen echter alleen ketonen (en glucose) gebruiken als energiebron. Bij langdurig vasten worden ketonen, als energiebron voor de hersenen, en vrije vetzuren, voor de organen zoals hart, nier en lever, de belangrijkste energiebronnen. Daarnaast past het basaalmetabolisme zich aan; dit daalt met 20-25%.³

Ondervoeding

Langdurig vasten (>10 dagen) leidt tot ondervoeding door verlies van zowel vetmassa als spiermassa. De spiereiwitafbraak kan 200 gram per dag bedragen! Afbraak van vetmassa en spiermassa gaat gepaard met afbraak van

celmassa en verlies van water. Omdat fosfaat, magnesium en kalium in hoge concentraties intracellulair aanwezig zijn, gaat het verlies aan celmassa bij de ondervoede persoon gepaard met verlies van de intracellulair aanwezige elektrolyten. Extracellulair (in de bloedbaan) is dit echter meestal niet zichtbaar, omdat onder invloed van reabsorptie en homeostase de concentraties in de bloedbaan min of meer gelijk blijven. Het bloedbeeld geeft dus geen goede reflectie van het werkelijke tekort.

Daarnaast treden er bij ondervoeding – in verschillende mate – tekorten op aan vitamines en sporelementen. Deficiënties kunnen al binnen een week ontstaan (thiamine) of pas na een aantal maanden (vitamine A, na 7-8 maanden). Ondervoeding gaat dus gepaard met afbraak van vetmassa en spiermassa (en dus celmassa) en verlies van lichaamswater. Dat leidt vervolgens tot (latente) deficiënties in vitamines, sporelementen en (intracellulaire) elektrolyten.

Wanneer er bij ondervoeding tevens sprake is van een 'stress component', zoals bij acute ziekte, koorts of trauma, verandert de fysiologische respons op vasten. De normale respons op vasten is gericht op behoud van lichaamseiwit,

>>

maar als gevolg van circulerende cytokines, stresshormonen en ontstekingsmediatoren, die ontstaan bij stress, verandert deze respons. Het basaal metabolisme neemt niet af, maar juist toe en het lichaam maakt minder gebruik van ketonen als energiebron.

De eiwitafbraak wordt versneld voor de gluconeogenese, maar ook voor de productie van acute fase-eiwitten en immuuncellen en weefselherstel. Hoewel de eiwitsynthese ook toeneemt, blijft deze (ver) achter bij de toegenomen eiwitafbraak. De stikstofbalans is daardoor negatiever en de spiereiwitafbraak is hoger dan de eerder genoemde 200 gram per dag. Het eerder beschreven proces van afbraak van celmassa wordt hierdoor versneld.

Herstart voeden: refeeding

Tijdens vasten bevindt het lichaam zich in een katabole toestand, die frequent gepaard gaat met een lage insulineconcentratie. Door het toedienen van voeding (oraal, enteraal, parenteraal, maar ook door bijvoorbeeld intraveneuze glucosetoediening) stijgt de insulineconcentratie in het bloed. Hierdoor wordt de glucoseopname in de cellen gestimuleerd. Gekoppeld aan de opname van glucose in de cel vindt een verschuiving van elektrolyten (kalium, magnesium, fosfaat) plaats van extracellulair naar intracellulair. Dit leidt tot een daling van de concentraties elektrolyten in de bloedbaan. Daarnaast zijn er extra elektrolyten nodig – met name fosfaat – voor de verschillende processen die weer in gang worden gezet door te starten met voeden. In de laatste fase van het glucosemetabolisme, de citroenzuurcyclus, worden de afgebroken eiwitten, vetten en koolhydraten gebruikt voor het leveren van energie: adenosinetriphosfaat (ATP). Voor de synthese van ATP uit ADP is fosfaat nodig. Tevens breekt er na langdurig vasten met katabolie weer een anabole periode aan en vormt het lichaam in korte tijd veel nieuwe cellen voor de opbouw van

weefsel (zoals spierweefsel). Hiervoor zijn grote hoeveelheden fosfaat, magnesium en kalium nodig, waardoor een nog snellere daling van de elektrolyten in de bloedbaan plaatsvindt.

De beschreven interne herverdeling is de belangrijkste oorzaak van de elektrolytdalingen in de bloedbaan bij het RFS. Hoewel de term 'syndroom' doet vermoeden dat we het hebben over een duidelijk afgebakende verzameling van steeds samen voorkomende klinische verschijnselen, is de praktijk weerbarstiger. Bij sommige patiënten treden multipale elektrolytafwijkingen op; bij anderen is er alleen een daling in de plasmafosfaatconcentratie. Soms zijn er geen bijbehorende klinische symptomen, soms zijn deze mild (oedeem of spierzwakte), een enkele keer zijn deze symptomen ernstiger (hartfalen, metabole acidose of respiratoire insufficiëntie). In de literatuur worden hypofosfatemie ($P < 0.5$ mmol/l) of een daling van fosfaat ($> 30\%$) in de eerste dagen na het starten van voeding vaak geduid als kenmerk voor het herkennen van het RFS (zie figuur).^{5,6}

Thiamine

Zoals eerder genoemd, wordt het wateroplosbare, nauwelijks opgeslagen thiamine (vitamine B1) na ongeveer 1 week vasten deficiënt. Thiamine speelt ook een belangrijke rol bij het herstarten van de voeding: het is een cofactor in het glucosemetabolisme. Thiamine draagt bij aan de omzetting van pyruvaat (pyrodruivenzuur) voor verdere opname in de citroenzuurcyclus. Indien pyruvaat onvoldoende kan worden omgezet, wordt het in het lichaam afgebroken tot lactaat (melkzuur). Bij een ernstig tekort aan thiamine kan er door een verhoogde lactaatproductie een lactaatacidose ontstaan. 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

PRAKTIJK

70-jarige man, 55 kg, 175 cm, BMI 18, in 1 maand 5 kg gewichtsverlies (8%). Opgenomen met misselijkheid, braken en verminderde intake sinds 2-3 weken. Ziektebeeld: obstructie-ileus door tumor waarvoor laparotomie, postoperatief paralytische ileus en gestart met TPV. Risicopatiënt op RFS.

Het advies luidt:

1. Bepaal laboratoriumonderzoek en interpreteer uitslagen. Voor start voeden: natrium, kalium, fosfaat, magnesium, calcium, kreatinine, albumine, glucose. Tijdens voeden (minimaal 4 dagen): natrium, kalium, fosfaat.
2. Start suppletie thiamine voor start voeden. Suppleer multivitaminen (thiamine en multivitaminen) en spoorelementen gedurende 3 (-10) dagen.
3. Suppleer elektrolyten bij klinisch relevante lage en laag-normale plasmaconcentraties.
4. Behoud evenwichtige vochtbalans.
5. Bouw voeding voorzichtig op: (5-)10 kcal/d in enkele dagen.
6. Monitor tijdens opbouwfase dagelijks elektrolyten, vochtbalans en gewicht. Stel voedingsadvies zo nodig bij.

SAMENVATTING

- Bij ondervoeding treedt verlies op van vet-, spier- en celmassa, elektrolyten, vitaminen en spoorelementen.
- Bij het hervoeden van ondervoede patiënten is interne herverdeling de belangrijkste oorzaak van elektrolytdalingen in de bloedbaan.
- Bewustzijn van het vóórkomen van RFS en identificatie van hoogrisicopatiënten zijn cruciaal, aangezien vroegtijdige herkenning en preventie het RFS zou kunnen voorkomen en de klinische verschijnselen zou kunnen afzwakken.
- Inzicht in de pathofysiologie van ondervoeding en refeeding en het kunnen uitdragen hiervan, kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan het optimaliseren van de preventie en behandeling van het RFS in uw eigen organisatie.

bijdragen aan het hartfalen bij patiënten met een ernstig tekort aan thiamine of bij patiënten met een pre-existente hartziekte.

Behandeling in de praktijk

De behandeling van het RFS is gebaseerd op preventie en monitoring met daarbij – zeer belangrijk – anticipatie op het ontstaan van het RFS. Er lijkt een preventieve rol weggelegd voor monitoring van biochemische veranderingen (elektrolytafwijkingen) bij hoogrisicopatiënten die gaan starten met voeding. Daarbij is het van belang om overmatige variatie tijdig te signaleren en te behandelen om ernstige klinische symptomen te voorkomen.^{1-4,6-8} Identificatie van de hoogrisicopatiënten is hierbij cruciaal. In de beschikbare literatuur worden hoogrisicopatiënten omschreven als patiënten die langdurig niet adequaat gevoed zijn of om een andere reden ondervoed of een ernstig tekort aan vitaminen of elektrolyten zouden kunnen hebben.^{1-4,6-8} Het ontstaan en de mate van optreden van het RFS is echter afhankelijk van een groot aantal factoren en daarom moeilijk te voorspellen. De belangrijkste 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 vitamine-deficiënties verergeren, zoals alcoholisme of gastro-intestinale ziekten. Het moge duidelijk zijn dat niet bij iedere patiënt het

RFS in volledigheid klinisch manifest wordt; de kliniek is sterk afhankelijk van bovenstaande factoren.

Een uitvoerige preventie en behandeling strategie van het RFS gericht op de praktijk staat omschreven in de 'best practice strategie' van het NVO (www.nederlandsvoedingsteamoverleg.nl). De verschillende elementen dienen echter aangepast te worden aan de eigen (ziekenhuis)organisatie. Door onder meer kennis te bundelen, op de hoogte te zijn van de literatuur, deel te nemen aan een multidisciplinaire werkgroep, verantwoordelijkheden bij de behandeling vast te leggen en klinische lessen te geven, is het mogelijk een bijdrage te leveren aan het optimaliseren van de preventie en behandeling van het RFS in uw eigen instelling.

Dankwoord

De auteurs danken Marian de van der Schueren en Abel Thijs voor hun bijdragen aan dit artikel en de NVO-leden voor hun input bij de ontwikkeling van de 'best practice strategie'.

AUTEUR

SUZANNE TEN DAM EN SABINE DE GROOT
DIËTISTEN VOEDINGSTEAM VUMC

CORRESPONDENTIE

S.TENDAM@VUMC.NL

1. Mehanna H, et al. Refeeding syndrome-awareness, prevention and management. *Head Neck Oncol* 2009;1:4.
2. Mehanna HM, et al. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008 Jun 28;336(7659):1495-8.
3. Ahmed S, et al. Re-feeding syndrome in head and neck-prevention and management. *Oral Oncol* 2011 Sep;47(9):792-6.
4. Stanga Z, et al. Nutrition in clinical practice - The refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr* 2008 Jun;62(6):687-94.
5. Lubart E, et al. Mortality after nasogastric tube feeding initiation in long-term care elderly with oropharyngeal dysphagia--the contribution of refeeding syndrome. *Gerontology* 2009;55(4):393-7.
6. Khan LU, et al. Refeeding syndrome: a literature review. *Gastroenterol Res Pract* 2011;2011.
7. Boateng AA, et al. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010 Feb;26(2):156-67.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition support in adults. Clinical Guideline CG32, 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg032.