

Resumé

Refeeding syndrom (RFS) er en potentielt livstruende komplikation, der kan opstå ved opstart af ernæringsterapi hos patienter, som er underernærede eller som gennem længere tid har haft et utilstrækkeligt ernæringsindtag. I denne kliniske retningslinje gennemgås patofysiologien ved RFS, og på baggrund af litteratursøgning (bilag 1) har arbejdsgruppen (bilag 2) opstillet rekommandationer for vurdering og identifikation af risikopatienter, ernæringsbehandling til risikopatienter samt monitorering.

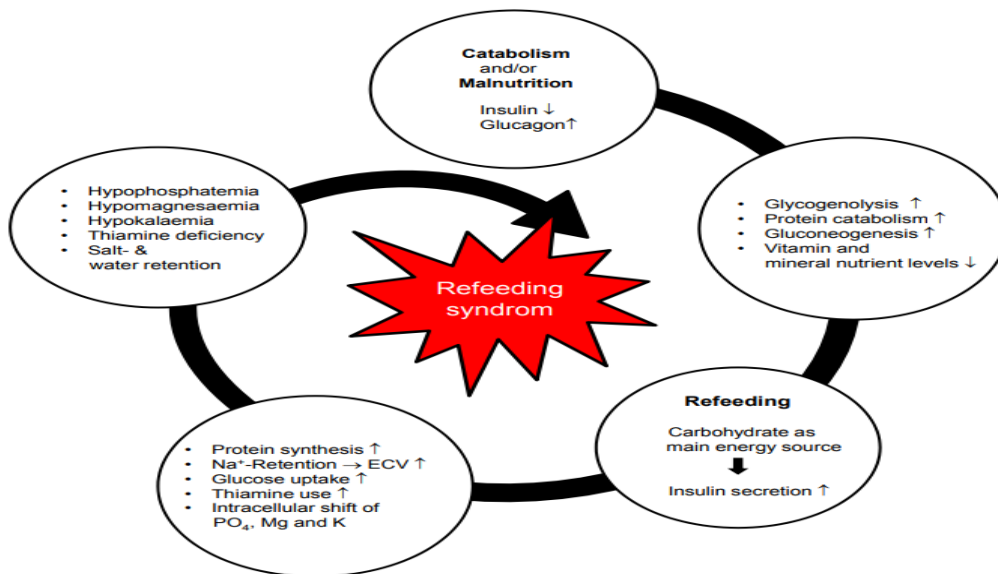
Indledning

Når kroppen efter en periode med malnutrition tilføres ernæring, igangsættes en række metaboliske processer, der kan føre til potentielt farlige elektrolytændringer. Under anden verdenskrig blev man opmærksom på, at velment ernæringstilførsel til sultende fra koncentrationslejre og krigsfanger kunne føre til uventet svær almen påvirkning og død (1). I det såkaldte ”Minnesota Starvation Experiment” fulgte man hos frivillige militærnægtere, hvad der sker under langvarig faste og under genetablering af ernæring (2). Fra disse originale studier og fra senere mindre studier og talrige casebeskrivelser ved vi, at der skal udvises agtpågivenhed ved genetablering af øget ernæring ved spiseforstyrrelse som anorexia nervosa, voksne med svær malnutrition grundet sygdom for eksempel patienter med hoved-halskræft og geriatriske patienter med langvarigt nedsat ernæringsindtag.

Patofysiologi

I forbindelse med faste eller nedsat ernæringsindtag omstilles kroppens metaboliske processer med henblik på at bruge energireserverne mest hensigtsmæssigt og bevare dem bedst muligt. Når energireserverne svinder, opstår der også mangel på vitaminer og intracellulære elektrolytter. Depletionen af elektrolytter kan forværres, hvis der for eksempel er opkastninger eller diare. Når ernæring herefter tilføres i øget mængde, uanset om det er peroralt, enteralt eller intravenøst, igangsættes en kaskade af processer med skift fra katabole processer og overvejende fedtforbrænding til anabole processer med overvejende glukoseforbrænding. Ved ernæringstilførslen stiger blodglukose, og denne stigning vil medføre øgede insulin-niveauer, hvilket ofte anses som et væsentligt element i udviklingen af RFS. Insulineffekten på de depleterede elektrolytter, kalium, fosfat og magnesium, er forskydning intracellulært, og plasmakoncentrationerne falder. Mekanismen ved forskydningen er dels den direkte effekt af insulin på natrium-kalium pumpen, der pumper kalium ind i cellerne og natrium ud, dels igangsætningen af glykolyse, hvortil fosfat kræves. Forskydningen af magnesium er i mindre grad forstået. Det er disse ændringer i elektrolytterne fosfat, kalium og magnesium og de potentielt farlige kliniske manifestationer, der indgår på forskellig måde i definitionen af RFS (figur 1).

Figur 1¹. Patofysiologien ved refeeding syndrom



Fosfat indgår i den vitale energirige forbindelse adenosin triphosphat (ATP), som kræves for en lang række energikrævende processer (3). Svær fosfatmangel med hypofosfatæmi kan føre til dysfunktion af respirationsmusklerne, nedsat kontraktilitet af hjertemusklens, og da fosfat har betydning for overførsel af elektriske impulser, også hjertearytmier. Nedsat fosfatniveau kan i de røde blodlegemer bevirke nedsat 2,3-diphosphoglycerat, og dermed øges hæmoglobins iltaffinitet og iltens overførsel til vævene hæmmes, hvilket også hæmmer energiproduktion. Nedsat plasmakalium (hypokaliæmi) har også betydning for transmission af nerveimpulser og muskelkontraktion, og hypokaliæmi kan også føre til potentielt letale hjertearytmier, nedsat kontraktilitet af hjertet men også forskellige niveauer af almen træthed og nedsat muskelkraft. Nedsat plasmamagnesium (hypomagnesiæmi) bevirker også svækkelse af muskler, muskelkramper, og via hæmning af renal reabsorption forstærker det til tilbøjeligheden til hypokaliæmi (4). Af de vitaminmangler der opstår ved malnutrition, er det i forbindelse med refeeding og udvikling af RFS tiamin (B1), der har størst betydning (5). Ved glykolyse nedbrydes glukose til pyruvat, der skal viderenedbrydes af det tiamin afhængige enzymkompleks pyruvatdehydrogenase og herefter indgå i Krebs Cyklus. Ved tiamin mangel omdannes pyruvat i stedet til laktat, hvilket giver en laktatacidose, og den hæmmede ATP-produktion i Krebs cyklus kan påvirke hjertemuskulaturen med hjertesvigt og dilaterede perifere kar, såkaldt våd beri beri. Ved tiamin mangel kan også ses neurologiske symptomer som øjenmuskelparese og forskellig grader af konfusion samt de alvorligere tilstande Wernicke's syndrom, Korsakoff psykose og coma.

¹ http://www.udem.insel.ch/fileadmin/UDEM/pdf/Wichtige_Abbildungen/RFS_Pathophysiologie_EN_171017.pdf
Gengivet med tilladelse fra Zeno Stanga.

Definition af RFS

RFS defineres ud fra ændringer i plasmaniveauerne af fosfat, kalium, magnesium og tilstedeværelse af kliniske symptomer, men der er ikke på nuværende tidspunkt global konsensus om definitionen. I et ASPEN konsensusarbejde fra 2020 har forfatterne foreslået følgende definition: En reduktion i blot en af elektrolytterne fosfor, kalium og/eller magnesium med 10-20 % (let), 20-30 % (moderat), eller >30 % (svær) og/eller organ dysfunktion som en følge af nedsettelse af en af disse elektrolytter og/eller på grund af tiaminmangel (svær) og opstået indenfor 5 dage af reintroduktion af kalorier (6). I et europæisk konsensusarbejde fra 2018 skelner Friedli et al. mellem manifest og imminent RFS (latent RFS) (7). Manifest RFS defineres som ethvert skift i elektrolytkoncentrationer i forbindelse med typiske kliniske symptomer. Imminent RFS defineres som et fald i p-fosfat til <0,6 mmol/l eller et fald på >30% fra baseline eller fald i to andre elektrolytter til under normalt niveau, og forekommer inden for 3 dage efter opstart på ernæringsterapi.

Der er behov for en ensartet definition for forståelsen og håndteringen af RFS samt for mulig sammenligning af studier om RFS. Arbejdsgruppen bag denne kliniske retningslinje anbefaler, at der i Danmark anvendes definitionen fra Friedli et al. 2018 (Tabel 1).

Tabel 1: Anbefalet definition af refeeding syndrom (RFS)

Imminent (latent) RFS	Hvis følgende elektrolytforstyrrelser optræder indenfor 3 dage fra opstart af ernæringsterapi: <ul style="list-style-type: none"> Fald i p-fosfat på 30% fra baseline eller til p-fosfat<0.6 mmol/l eller Fald til under normalniveau for to vilkårlige elektrolytter
Manifest RFS	Ethvert skift i elektrolytniveauer kombineret med typiske kliniske RFS-symptomer indenfor 3 dage fra opstart af ernæringsterapi

Studier om RFS

Den kliniske erkendelse af at der opstår et RFS hos den enkelte patient afhænger dels af kendskabet til RFS dels definitionen af RFS.

Kendskabet til RFS viste sig ikke at være stort i et tysk studie (8). Kun 14 % af de læger og studenter der blev stillet over for en refeeding problematik, kunne identificere denne. Der er få randomiserede studier om behandling og forebyggelse af RFS, en del retrospektive studier for at identificere risikofaktorer, mens der er talrige guidelines og oversigtsartikler herom. De væsentlige studier er opsummeret i reviews og metaanalyser (6, 7, 9-12).

I et enkeltblindet studie blev svært syge intensivpatienter, som udviklede RFS (defineret som et fald i serumfosfat på > 0,16 mmol/L og til serumfosfatniveau < 0,65 mmol/L indenfor 3 dage efter opstart af ernæring), randomiseret til standard of care eller reduceret kalorie-tilbud. Patienterne i den kaloriereducerede gruppe levede længere (53,9 mod 48,9 måneder). Den korte restlevetid fortæller, at de patienter, der indgik i studiet, var meget syge intensivpatienter (13). I et nyere dobbeltblindet randomiseret kontrolleret studie var der ikke forskel på restlevetid eller indlæggelsestid for patienter i risiko for RFS, der blev randomiseret til lav

(15 kcal/kg/dag; 0,125 gN/kg/dag) eller høj (30 kcal/kg/dag; 0.25 gN/kg/dag) tilførsel af intravenøs ernæring de første 48 timer (14). Imidlertid blev patienter med absolut højest risiko for RFS udeladt fra studiet. I et helt nyt dansk systematisk review og metaanalyse er vurderingen, at det er svært på patienter på intensiv afdeling at dokumentere effekten af substitution med magnesium og fosfat (15).

I de retrospektive studier, hvor man ønsker at undersøge incidensen af RFS og finde risikofaktorer, veksler definitionerne. I et ældre studie fandt man ved RFS defineret som fald i S-fosfat til $<0,65$ mmol/l på 34 % af kritisk syge patienter på intensiv afdeling (16). Den samme definition blev brugt i et studie, hvor risikopatienter blev identificeret ved og incidensen var 8 %. I et studie hvor definitionen for RFS var yderligere strammet med tilstedeværelse af hypofosfatæmi, hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, væskeoverload og organpåvirkning ud fra NICE kriterier havde kun 2 % RFS (17). I sekundære analyser fra det store randomiserede EFFORT studie, sås RFS (defineret som to af følgende uden anden klinisk årsag: fosfat $<0,81$ mmol/l, magnesium $<0,74$ mmol/l, kalium $<3,6$ mmol/l, perifere ødemer eller én af følgende uden anden klinisk årsag: fosfat $<0,32$ mmol/l, magnesium $<0,5$ mmol/l, kalium $<2,5$ mmol/l) hos 14,6% af de inkluderede 967 medicinske patienter. Identificerede risikofaktorer for udvikling af RFS var nedsat appetit og reduceret kostindtag, brug af orale ernæringstilskud og historik med cancer. Patienter med RFS havde signifikant højere 180-dages mortalitet, øget risiko for indlæggelse på intensivafdeling samt længere indlæggelsestid (18).

Som anført findes der mange nationale og internationale guidelines og instrukser vedr. RFS men kun et begrænset antal kliniske interventionsstudier. Vi har i denne kliniske retningslinje valgt at læne os op ad det set-up, der er foreslået Friedli's litteraturgennemgange og guidelines fra 2017, 2018 og 2022 (7, 9, 10), da vores litteratursøgning (bilag 1) ikke har bidraget med væsentlig ny evidens, som ikke var inkluderet heri.

Rekommandationer

Rekommandation 1: Vurdering af risiko

Det anbefales, at alle voksne indlagte patienter der skal opstarte ernæringsterapi, vurderes for risiko for RFS samt graden af risiko inden opstart (evidensniveau 3, rekommandationsniveau B). Se tabel 2.

Tabel 2: Vurdering af risiko for refeeding syndrom (RFS)

		Mindre risikofaktorer	Moderate risikofaktorer	Store risikofaktorer	
Risikofaktorer	Vægttab	>10% seneste 3-6 måneder	>15 % seneste 3-6 måneder	>20 %	
	Lille eller intet kostindtag	> 5 dage	> 10 dage	> 15 dage	
	BMI	<18,5 kg/m ²	<16 kg/m ²	< 14 kg/m ²	
	Andet	Historik med alkohol og/eller stof/medicinmisbrug	Plasma fosfat-, kalium eller magnesium under referenceværdi, inden opstart af ernæringsterapi		
Risiko for RFS		Ingen risiko*	Let øget risiko for RFS	Moderat øget risiko for RFS	Svært øget risiko for RFS
		Ingen risikofaktorer	Mindst én mindre risikofaktor	Mindst én moderat eller mindst to mindre risikofaktorer	Mindst én stor risikofaktor

*For patienter der ikke er i risiko, er der ingen restriktion – patienten kan ernæres fuldt ud fra dag 1.

For patienter der findes i risiko for RFS planlægges opstart af ernæringen jf. tabel 3.

Rekommandation 2: Ernæringsbehandling til risikopatienter

Det anbefales, at patienter der er vurderet til at være i risiko for RFS opnæres langsomt efter en algoritme baseret på graden af risiko (evidensniveau 3, rekommandationsniveau B). Se tabel 3.

Tabel 3: Opstart af ernæring hos risikopatienter

		Opstartsplan – pr. os, via sonde og/eller parenteralt		
		Let øget risiko	Moderat øget risiko	Svært øget risiko
Tiamin (B ₁)		Tablet (300 mg) dag 1-5. Gives altid inden opstart af ernæring.	iv. bolus 400 mg, herefter 200 mg iv x 2 dagligt i 5 dage. Gives altid inden opstart af ernæring.	
B-Combin		1-3 stk. dagligt	1-3 stk. dagligt	
Multivitamin		1 stk. dagligt	1 stk. dagligt	
Elektrolytter		Korriger evt. elektrolytforstyrrelser (fosfat, kalium, magnesium) og overvej natriumrestriktion ved forhøjet natrium og/eller ødemer		
Energi (kcal/kg/d)	Trin 1	20 kcal (84 kJ) dag 1	15 kcal (63 kJ) dag 1	10 kcal (42 kJ) dag 1-2
	Trin 2	27 kcal (113 kJ) dag 2	20 kcal (84 kJ) dag 2	15 kcal (63 kJ) dag 3
	Trin 3		27 kcal (113 kJ) dag 3	20 kcal (84 kJ) dag 4
	Trin 4			27 kcal (113 kJ) dag 5
Væske		Ca. 30-40 ml/kg/d	Ca. 30-40 ml/kg/d	25-30 ml/kg/d dag 1-3 30-40 ml/kg/d dag 4+
Natrium/salt		Ingen restriktion	Overvej natriumrestriktion < 1 mmol/kg/dag på dag 1-7	Overvej natriumrestriktion < 1 mmol/kg/dag på dag 1-10
Jern		Jerninfusion bør så vidt muligt undgås i starten af behandling af RFS, idet ferri carboxymaltose og jern isomaltosid giver hypofosfatæmi hos henholdsvis 75 og 8 % (19)		

Optrapning gælder både ved indtag pr. os, enteral og parenteral ernæring. Det er det samlede antal kalorier, der tæller. Optrapning skal foregå under daglig monitorering af elektrolytter og ødemer. Progression til næste trin i optrappingsplanen forudsætter acceptable elektrolytter. Hvis elektrolytter og ødemer ikke er muligt at monitorere på daglig basis, anbefales langsommere optrapning end angivet i tabel 3. Normale eller høje plasmaværdier af elektrolytter kan observeres ifm. substituering, men skal fortsat monitoreres, da værdierne kan falde igen. Som udgangspunkt benyttes aktuel vægt ved beregning af mål for energitilførsel, men korrektion af vægten (fx ved overvægt) kan overvejes.

Det kan være behov for at udarbejde supplerende specialespecifikke retningslinjer til særlige patientgrupper f.eks. anorexia nervosa.

Rekommandation 3: Monitorering

Det anbefales at monitorere elektrolytter (fosfat, kalium, magnesium og natrium) samt vægt inden opstart af ernæringsterapi og herefter de kommende 3 dage efter opstart eller indtil stabilt i niveau. Det anbefales desuden at substituere ved behov (evidensniveau 3, rekommandationsniveau B).

Det anbefales at følge lokale retningslinjer i forhold til substitution af elektrolytter, alternativt kan nedenstående tabel anvendes.

Tabel 4: Substitution af elektrolytter

Elektrolyt-korrektion	Ordination <i>Daglige blodprøver og substitution iht. værdier</i>
P-Fosfat < 0,5 mmol/l	Engangsord.: Glycophos konc.t.inf. væske 1 x 40 ml i 500 ml iso NaCl/ 500 ml iso glucose. 40 ml Glycophos indeholder 40 mmol fosfat, 80 mmol natrium. Maksimal infusionshastighed af fosfat hos voksne: 10 mmol/time (20). Parenteral ernæring: Kan tilsættes 3-kammerposer – se produktvejledning ift. dosis
P-Magnesium < 0,5 mmol/l	Mablet (360 mg) x 3 indtil normalværdi <u>eller</u> Engangsord.: iv Magnesiumsulfat 20 mmol (10 ml) i 500 ml iso glukose/NaCl over 8 timer Må <u>ikke</u> tilsættes eller gives samtidig med TPN.
P-Kalium < 3,2 mmol/l	Kalium-mixtur (1 mmol K ⁺ /ml): 40 ml p.o. <u>eller</u> Kaleorid tbl. (10 mmol K ⁺ /tbl.) 4 stk p.o. <u>eller</u> iv væske

Referencer

1. Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med.* 1951;35(1):69-96.
2. Keys A. Human starvation and its consequences. *J Am Diet Assoc.* 1946;22:582-7.
3. Araujo Castro M, Vazquez Martinez C. The refeeding syndrome. Importance of phosphorus. *Med Clin (Barc).* 2018;150(12):472-8.
4. Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte-A Review on Hypomagnesemia. *Med Sci (Basel).* 2019;7(4).
5. Marrs C, Lonsdale D. Hiding in Plain Sight: Modern Thiamine Deficiency. *Cells.* 2021;10(10).
6. Kovacevich DS, Corrigan M, Ross VM, McKeever L, Hall AM, Braunschweig C. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Guidelines for the Selection and Care of Central Venous Access Devices for Adult Home Parenteral Nutrition Administration. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(1):15-31.
7. Friedli N, Stanga Z, Culkin A, Crook M, Laviano A, Sobotka L, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition.* 2018;47:13-20.
8. Janssen G, Pourhassan M, Lenzen-Großimlinghaus R, Jäger M, Schäfer R, Spamer C, et al. The Refeeding Syndrome revisited: you can only diagnose what you know. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(11):1458-63.
9. Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, et al. Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review. *Nutrition.* 2017;35:151-60.
10. Krutkyte G, Wenk L, Odermatt J, Schuetz P, Stanga Z, Friedli N. Refeeding Syndrome: A Critical Reality in Patients with Chronic Disease. *Nutrients.* 2022;14(14).
11. Ponzo V, Pellegrini M, Cioffi I, Scaglione L, Bo S. The Refeeding Syndrome: a neglected but potentially serious condition for inpatients. A narrative review. *Intern Emerg Med.* 2021;16(1):49-60.
12. Cioffi I, Ponzo V, Pellegrini M, Evangelista A, Bioletto F, Ciccone G, et al. The incidence of the refeeding syndrome. A systematic review and meta-analyses of literature. *Clin Nutr.* 2021;40(6):3688-701.
13. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(12):943-52.
14. Ambrose T, De Silva A, Naghibi M, Saunders J, Smith TR, Coleman RL, et al. Refeeding risks in patients requiring intravenous nutrition support: Results of a two-centre, prospective, double-blind, randomised controlled trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;41:143-52.
15. Vesterlund GK, Jensen TS, Ellekjaer KL, Møller MH, Thomsen T, Perner A. Effects of magnesium, phosphate, or zinc supplementation in intensive care unit patients-A systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2023;67(3):264-76.
16. Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg.* 1996;131(10):1043-7.
17. Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open.* 2013;3(1).
18. Friedli N, Baumann J, Hummel R, Kloter M, Odermatt J, Fehr R, et al. Refeeding syndrome is associated with increased mortality in malnourished medical inpatients: Secondary analysis of a randomized trial. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(1):e18506.
19. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone.* 2022;154:116202.
20. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care.* 2010;14(4):R147.

Bilag 1: Metode – Klinisk retningslinje: Refeeding syndrom

Dansk Selskab for Klinisk Ernæring (DSKE), version 1, 12.5.23

Anvendt metode

Den kliniske retningslinje udarbejdet på baggrund af litteratursøgning, hvorefter rekommandationer er opstillet på baggrund af den fundne relevante litteratur. Litteratursøgning er foretaget med udgangspunkt i fokuserede spørgsmål som beskrevet nedenfor. Evidensen og rekommandationerne er graderet ud fra de kriterier, der er opsat af Oxford Centre for Evidence-Based Medicine². Her graderes evidens i grad 1-5 ud fra undersøgelsesdesign, og anbefalinger graderes A-B ud fra, hvilket niveau af evidens de er baseret på.

Litteratursøgning

Anvendte databaser: Pubmed, Cochrane Library

Alle søgninger er foretaget på titel/abstract, og følgende filtre er anvendt:

Sprog: Engelsk, Dansk

Publikationstype: Fuldtekstartikler

Fokuseret spørgsmål 1. Hvordan bør patienter i risiko for refeeding syndrom identificeres inden opstart af ernæringsterapi?

Anvendte søgeord:

Screening OR risk factors OR risk assessment

AND

Refeeding hypophosphatemia OR refeeding syndrome

Fokuseret spørgsmål 2. Hvordan bør ernæringsterapi opstartes hos indlagte voksne patienter, der er vurderet at være i risiko for refeeding syndrom?

Anvendte søgeord:

Nutritional therapy OR nutritional support OR prevention

AND

Refeeding hypophosphatemia OR refeeding syndrome

Fokuseret spørgsmål 3. Hvordan bør ernæringsterapi monitoreres hos indlagte voksne patienter i risiko for refeeding syndrom?

Anvendte søgeord:

Monitor OR monitoring OR evaluate OR evaluation

AND

Nutritional therapy OR nutritional support

AND

Refeeding hypophosphatemia OR refeeding syndrome

² OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford Levels of Evidence 2".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>

* OCEBM Levels of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

Bilag 2: Arbejdsgruppens medlemmer

Navn	Titel
Lars Vinter-Jensen	Specialeansvarlig overlæge dr.med., ph.d., Center for ernæring og tarmsvigt, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
Ines Raben	Leder af Enhed for Klinisk Ernæring, Cand. Scient., klinisk diætist, Sjællands Universitetshospital
Anette Martinsen	Ernæringschef, Cand. Scient. klinisk ernæring, klinisk diætist, Hvidovre Hospital
Marianne Boll Kristensen	Forsknings- og uddannelsesansvarlig klinisk diætist, cand.scient., ph.d., Afdeling for Ernæring, Regionshospitalet Gødstrup
Randi Tobberup	Ledende klinisk diætist, ph.d. Center for ernæring og tarmsvigt, Aalborg Universitetshospital
Trine Banke Hansen	Cand. Scient. klinisk ernæring og Klinisk diætist, Afdelingen for Medicinske Mavearmsygdomme, Odense Universitetshospital.