

# Reernæringsyndrom ved anorexia nervosa

Iman Badr Ibrahim<sup>1</sup>, Alia Arif Hussain<sup>1</sup> & Jan Magnus Sjögren<sup>1,2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Center  
Ballerup  
2) Det Sundheds-  
videnskabelige Fakultet,  
Københavns Universitet

Ugeskr Læger  
2018;180:V06170463

Reernæringsyndromet (RFS) er en tilstand, der opstår som følge af genoptagelse af fødeindtag efter langvarig sult eller faste. Det er karakteriseret ved en række biokemiske forstyrrelser og kliniske symptomer, hvoraf lave fosfat-, kalium- og magnesiumniveauer i serum samt kardiale arytmier er blandt de mest kritiske [1]. RFS er en potentielt livstruende tilstand, der ofte bliver overset, og den er associeret med betydelig morbiditet og mortalitet [2].

RFS blev først beskrevet i slutningen af 2. verdenskrig, da krigsfanger fik kardiale og neurologiske forstyrrelser i forbindelse med fødeindtag efter langvarige perioder med sult [3]. En af de patientgrupper, der er i risiko for at få RFS, er patienter med anorexia nervosa (AN).

Langvarig sult forårsager vægttab og en lav total celledensitet. Dette er associeret med ekstrem udtømming af de intracellulære lagre af elektrolytterne fosfat, kalium og magnesium. Koncentrationen af disse elektrolytter kan forblive normale i serum pga. homøostatiske mekanismer, der holder serumniveauet konstant på bekostning af de intracellulære lagre.

Herudover medfører sult en række vitaminmangeltilstande. Tiamin er det væsentligste vitamin i forbindelse med reernæring. Thiamin er påkrævet som koenzym for enzymer, der er vigtige for den oxidative

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Reernæringsyndromet (RFS) ved anorexia nervosa er en alvorlig og potentielt dødelig tilstand, der medfører massive væske- og elektrolytforstyrrelser.
- ▶ Ifølge The National Institute for Health and Care Excellence-guidelines er alle med et BMI under 16 kg/m<sup>2</sup> i høj risiko for at udvikle RFS.
- ▶ Standardbehandling til forebyggelse af RFS har hidtil været lavkaloriekost og tilskud af tiamin og mineraler, hvilket er blevet udfordret i et systematisk review, hvori det blev anbefalet at starte med et højere kaloriemængde, som dermed kunne give en hurtigere vægtøgning. Antallet af kulhydrater via niveauet af insulin er muligvis afgørende for at udvikle RFS.

decarboxylering, hvilket er afgørende for især neuroner (Tabel 1) [4].

## ANOREXIA NERVOSA OG REERNÆRINGSSYNDROMET

AN er karakteriseret ved restriktivt fødeindtag, overdreven motion og en samtidig frygt for vægtøgning, undgåelse af fedtrige fødevarer og et forvrænget kropsbillede, hvilket samlet resulterer i lav kropsvægt og et lavt *body mass index* (BMI) [5]. Ca. 5.000 individer i Danmark lider af AN [6], og sygdommen er forbundet med høje omkostninger pga. lange behandlingsperioder samt langsom og oftest ufuldstændig remission.

Livstruende medicinske komplikationer, herunder risiko for RFS kan forekomme under sygdomsforløbet. Den samtidige øgede selvmordsrisiko betyder, at patienter med AN har den højeste dødsrate (mortalitetsrisiko 5,2) af alle patienter med psykiatriske lidelser [7, 8].

I et studie med voksne patienter, der havde AN og var indlagt på en intensivafdeling, blev RFS rapporteret hos 10% [9], mens et andet studie med voksne patienter viste, at der hos 45% udvikledes RFS efter indlæggelse [10].

## DEFINITION AF REERNÆRINGSSYNDROMET

Der mangler en universelt accepteret definition af RFS, men ifølge Dansk Endokrinologisk Selskabs Nationale Behandlingsvejledninger (DESNBV) [12] kan RFS defineres som »Det kliniske billede som undertiden kan ses i overgangsfasen fra faste/svær underernæring til øget ernæringsindtag, dvs. hvor kroppen omstilles fra en katabol til en anabol tilstand«. Da hovedtegnet er et kraftigt fald i P-koncentrationen af primært fosfat efter ernæringsstart [13], er dette også en alternativ

TABEL 1

Risikogrupper af patienter ifølge National Institute for Health and Care Excellence-guidelines.

Risiko	Beskrivelse
Moderat	Lidt/ingen ernæring i > 5 dage
Høj	≥ 1 af flg.: BMI < 16 kg/m <sup>2</sup> Utilsigtet vægttab > 15% i de sidste 3-6 mdr. Lidt/ingen ernæring i > 10 dage Lave niveauer af kalium, fosfat eller magnesium forud for reernæring Eller ≥ 2 af flg.: BMI < 18,5 kg/m <sup>2</sup> Utilsigtet vægttab > 10% i de sidste 3-6 mdr. Lidt/ingen ernæring i > 5 dage Tidligere alkoholmisbrug eller medicinforbrug inkl. insulin, kemoterapi, syreneutraliserende midler og diuretika
Meget høj	BMI < 14 kg/m <sup>2</sup> Eller Minimal ernæring i > 15 dage

definition, og RFS kaldes internationalt også for »*re-feeding hypophosphatemia*«. Hypofosfatæmi ved RFS ses hyppigst under den første uge af reernæring [14].

### Hvem er i risiko for at udvikle RFS?

I de fleste retningslinjer angives sværhedsgraden af underernæring og BMI som vigtige faktorer ved risikovurdering for RFS. Risikovurdering er koblet til, hvor mange kalorier/dag man vurderer, at patienten kan indtage under reernæring for at undgå RFS, og jo højere risiko, desto lavere kalorieantal/dag. Risikovurderingen specificeres mere eller mindre i de forskellige retningslinjer. Ifølge DESNBV ses RFS især hos de sværest underernærede patienter, og hos dem, der intet eller næsten intet har spist i længere tid (flere uger), men de henviser også til risikovurderingen fra The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [12]. Ifølge retningslinjerne fra Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM) er underernærede patienter og patienter med et BMI < 17 kg/m<sup>2</sup> i risiko for at udvikle RFS [13]. Ifølge DASAIM mangler der et scoringsystem til vurdering af graden af underernæring, men DASAIM understreger betydningen af langvarig underernæring og vægttab, lavt BMI og komorbiditet for udviklingen af RFS.

Ifølge NICE kan patienter med øget risiko for RFS inddeles i tre grupper (Tabel 1).

### Risikovurdering ifølge management of really sick people with anorexia nervosa -retningslinjerne

I Management of Really Sick People with Anorexia Nervosa (MARSIPAN)-kriterierne anføres det, at et meget lavt BMI, præeksisterende elektrolyt- eller nyreforstyrrelser, infektion og andre medicinske komplikationer er særlige risikofaktorer for, at patienterne udvikler RFS (Tabel 2). Ved høj risiko skal der gives meget få kalorier (5-10 kcal/kg/dag), og patienten skal monitoreres tæt.

### RETNINGSLINJER FOR REERNÆRING VED HØJ RISIKO FOR REERNÆRINGSSYNDROMET

#### Danske retningslinjer

Principperne for reernæring ved risiko for RFS varierer mellem de forskellige retningslinjer, men der er generelt enighed om vigtigheden af en initial risikovurdering, en langsom og kontrolleret reernæring, samt at alle skal gives tiamin, almindelige vitaminer og mineraler som supplement. Enteral ernæring foretrækkes, og parenteral ernæring bør reserveres til patienter med dysfunktioner i gastrointestinalkanal og/eller patienter med multiple opkastninger, dvs. meget få patienter. Almindeligt set er et lavt BMI også associeret med alvorlige reernæringsproblemer [16-18]. Der mangler større viden om det optimale reernæringsregime for denne gruppe, og dermed skal de nævnte retningslinjer ses som en vejledning.

TABEL 2

Elektrolytforstyrrelser, -mangler og kliniske manifestationer/komplikationer ved reernæringsyndrom.

Elektrolytforstyrrelse/-mangel	Klinisk manifestation/komplikation
Hypofosfatæmi	Hjertearytmier, hypotension, nedsat kontraktilitet af myokardiet, muskeltræthed af diafragma, oftalmoplegi, dysfagi, ileus, konfusion, delirium, krampetilstande, tetani, koma, rabdomyolyse, dysfunktion af røde- og hvide blodlegemer
Hypokaliæmi	Hjertearytmier, hjertestop, hypoventilation, respirationssvigt, muskeltræthed, diarré, kvalme, opkastning, metabolisk alkalose
Hypomagnesæmi	Kvalme, opkastning, diarré, almen træthed, psykiske symptomer, muskelspænding, tremor, hjertearytmier, tetani, krampetilstande og -anfald, koma
Hypernatræmi	Lungeødem, nyresvigt, væskeretention og ødem
Thiaminmangel	Wernicke-Korsakoffs syndrom: okulære abnormiteter, ataksi, konfusion, hypotermi eller koma
Hypoalbuminæmi	Ødem

I DESNBV-retningslinjerne anbefales tidlig risikovurdering og reernæring i henhold til MARSIPAN-retningslinjerne dvs. 20 kcal/kg/dag, med initialt 720-960 kcal/dag. Ved høj risiko startes reernæring forsigtigt for at undgå RFS [12].

Ifølge de danske retningslinjer udarbejdet af DASAIM [13] bør underernærede patienter påbegynde reernæring med 10 kcal/kg/dag stigende til et normalt kalorieindtag på 25 kcal/kg/dag inden for syv dage. Tilskud af tiamin bør påbegyndes straks, og elektrolytter og sporstoffer bør monitoreres og ligeledes korrigeres straks.

I de danske nationale retningslinjer for behandling af AN [19] angives det, at alvorligt underernærede patienter med spiseforstyrrelser bør påbegynde reernæring med 20-40 kcal/dag (dag 1-2). Mængden øges med 20 kcal/dag hver anden dag, indtil de optimale ernæringsmæssige krav er nået med en tilsigtet vægtøgning på 0,5-1 kg/uge. Supplering med en tablet multivitamin og tiamin 300 mg to gange dagligt gives i to uger. Multivitamin tilskud og tiamin tilskud på 300 mg/dag fortsættes i de efterfølgende uger.

#### The National Institute for Health and Care Excellence-retningslinjer

NICE-retningslinjerne er målrettet AN og opdeler håndteringen af RFS i fem trin: 1) vurdering af risiko for RFS, 2) indtag af tiamin 100 mg to gange dagligt, 3) gradvis introduktion af mad og drikke, 4) forsigtig korrektion af volumen i blodbanen og 5) monitorering af elektrolytniveauet. Efter at vurderingen af risikoen for RFS har fundet sted, tilpasses reernæringen til risikoniveauet.

#### Patienter i moderat risiko

Der skal iværksættes reernæring med maks. 50% af behovet i de første to dage. Kaloriemængden øges i takt

TABEL 3

Sammenligning af retningslinjer.

	DASAIM	BUP	DESNBV	MARSIPAN	APA	NICE	WHO
Indikation	Underernæring	AN, underernæring	AN	AN, underernæring	AN	Underernæring	Underernæring
Start	10 kcal/kg/dag	20-40 kcal/dag: dag 1-2 Ved hypofosfatæmi, hypokaliæmi og EKG-forandringer bør kosten evt. reduceres og der tages kontakt til medicinsk afdeling	20 kcal/kg/dag: kulhydratindhold maks. 50%	5-20 kcal/dag: 5 kcal hvis BMI < 12 kg/m <sup>2</sup> og høj risiko	Ved akut AN henvises til hospitalprogram for reernæring	Høj risiko: 10 kcal/kg/dag, meget høj risiko: 5 kcal/kg/dag, BMI < 14 kg/m <sup>2</sup> eller ubetydeligt indtag af kost (< 15 dage)	40 kcal/kg/dag: individuel vurdering, kan variere med 30%
I den 1. uge: 7 dage	25 kcal/kg/dag	Øges med 20 kcal/kg/dag hver 2. dag indtil optimale ernæringsmæssige krav er nået: 60-100 kcal/kg/dag	Øges med 405-430 kcal/dag hver 2. dag til 2.142-2.380 kcal/dag	Høj risiko: kalorier øges i 2 skridt til 20 kcal/kg/dag inden for 2 dage hvis ingen medicinske komplikationer Lav risiko: øge kalorier 10-20% hver 2-3 dage til normal metabolisme er opnået	30 kcal/kg/dag	Øges successivt under 1 uge til fuld kost	-
Thiamin	300 mg til alle risikopatienter	300 mg 2 × dgl. i 2 uger, derefter 300 mg 1 × dgl. i yderligere nogle uger	Døgndosis varierer fra 300 mg peroralt til 200-400 mg intravenøst/intramuskulært	-	-	200-300 mg til alle	-
Andet	-	1 multivitamintablet dgl.	Mineraler og vitaminer	-	-	-	-
Monitorering	Tæt monitorering af elektrolytter og sporstoffer	Den somatiske tilstand følges tæt undervejs	Klinisk tilstand og biokemi	Tæt monitorering af elektrolytter, sporstoffer og klinisk tilstand	Tæt monitorering af elektrolytter dgl. i 5 dage, derefter hver 2. dag EKG	Monitorering af elektrolytter	-
Kommentar	-	Der skal udvises forsigtighed med sukkerholdige drikke samt megen sødemad	Anbefaler risikovurdering, nævner forsigtighed med kulhydratindhold i reernæringen	Anbefaler risikovurdering, når reernæring startes med 15 kcal/kg/dag øges energiindtag med 10-20% hver 2-3 dage frem til basale næringsbehov er opnået	Ikke fokus på højrisikopatienter	Tager udgangspunkt i risikovurdering, magnesium, kalium og fosfat tilføjes	Ikke fokus på højrisikopatienter

AN = anorexia nervosa; APA = American Psychiatric Association; BUP = Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab; DASAIM = Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin; DESNBV = Dansk Endokrinologisk Selskabs Nationale Behandlingsvejledninger; MARSIPAN = Management of Really Sick Patients with Anorexia Nervosa; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; WHO = World Health Organization.

med, at den kliniske tilstand bedres med løbende monitorering af elektrolytniveauet.

#### Patienter i høj risiko

Reernæring startes på maks. på 10 kcal/kg legemsvægt/dag, og i visse situationer ned til 5 kcal/kg/dag hos patienter, der er i ekstremt høj risiko.

Reernæringen må ikke afbrydes alene på baggrund af faldende elektrolytværdier, da elektrolytniveauet ikke kan korrigeres og stabiliseres uden denne ernæring. Ved lave kalium-, magnesium- eller fosfatniveauer i serum skal der gives tilskud, før reernæringsregimet fortsættes. Kaloriemængden øges langsomt over 4-7 dage, i takt med at den kliniske og biokemiske tilstand forbedres. Væskebalance og elektrolytniveauer monitoreres og korrigeres efter behov. Serumværdier af kalium,

magnesium og fosfat bør måles dagligt og korrigeres straks ved behov.

En sammenligning af retningslinjerne findes i **Tabel 3**.

#### NYERE STUDIER UDFORDRER GUIDELINES

##### Reernæring og kostens sammensætning

Den fremherskende tilgang til reernæring har været at starte med et lavt antal kalorier, men dette udgangspunkt er i de seneste par år blevet udfordret, og et nyligt publiceret systematisk review [11] viser også, at det ikke primært er kalorieantallet, som er relateret til RFS, især ikke hos dem med moderat underernæring. I stedet finder *Garber et al.*, at det samlede antal kalorier har mindre betydning for udviklingen af RFS og ikke bidrager til sikkerheden i reernæringsprocessen. Hvis det ville være muligt at starte med et højere kalorieantal,

kunne et eventuelt initialt væggtab undgås, hvilket kan være af stor betydning for meget lavvægtige patienter ved forsigtig reernæring. På dette punkt understreger Garber *et al*, at viden om reernæring ved meget svær undervægt ved AN er begrænset.

Mekanismerne bag RFS er stadig ikke helt afdækket, men i et andet review [20] peges der på, at det muligvis er sammensætningen af makronæringsstoffer i kosten, der er af betydning: undgåelse af store mængder kulhydrater er vigtigere end den samlede mængde af kalorier. Kohn *et al* foreslår, at en kontinuerlig reernæringsstrategi, hvor under 40% af kalorierne stammer fra kulhydrater, kunne forhindre RFS [20]. To af de danske retningslinjer nævner restriktion af kulhydrater, men specificerer det ikke nærmere i forhold til RFS.

### Mulige alternative administrationsveje ved reernæring

I [11] finder man støtte for, at både peroral og nasogastrisk sonde kan bruges ved reernæring med et højere kalorietal til patienter med AN, uden at risikoen for RFS stiger. Traditionelt er oral ernæring den anbefalede administrationsvej, delvis pga. den ønskede psykologiske virkning af at få patienter med AN til at spise regelmæssige måltider, men ved risiko for RFS kan man alternativt bruge nasogastrisk sonde [11]. Parenteral ernæring anbefales ikke [11]. Kriterierne for anvendelse af de alternative administrationsveje er bl.a. vedvarende manglende vægtøgning ved standardmetoden, livstruende væggtab eller forværring i den psykiske tilstand på trods af behandling [21].

### MANGLENDE VIDEN

Der er stadig mange ubesvarede spørgsmål mht. RFS, især ved AN. Risikovurdering er af højeste betydning og stadig ikke helt tydelig. Mange af de inkluderede patienter i [11] er ikke med sikkerhed højrisikopatienter, og dermed kan den højkalorietilgang, som foreslås, udfordres. Fraset vigtigheden af insulin er styrken i de indgående risikofaktorer for udviklingen af RFS også uklar. En bedre viden om mekanismen kunne forbedre risikovurderingen.

### KONKLUSION

RFS er en alvorlig komplikation ved reernæring af patienter med spiseforstyrrelser. RFS er forbundet med en høj mortalitet og karakteriseres klinisk af en række symptomer og biokemisk især af hypofosfatæmi. Forekomsten af RFS blandt patienter med AN på intensivafdelinger er 10-14%. I retningslinjerne for reernæring anbefales forsigtig reernæring, der starter med en lav kaloriemængde og tilskud af tiamin samt tæt monitoring og korrigerende af kalium-, fosfat- og magnesiumniveauerne. Ved en systematisk gennemgang af studier og kasuistikker har man fundet evidens for, at en højere kaloriemængde fra start er en mulig strategi hos mange

underernærede patienter med AN. Spørgsmålet er, hvor mange af patienterne i disse studier der var højrisikopatienter. I et andet review foreslås, at det er mængden af kulhydrater, der øger risikoen for RFS. Disse fund taler for, at der kan blive tale om en revurdering af retningslinjerne, men det er endnu for tidligt at afgøre.

### SUMMARY

Iman Badr Ibrahim, Alia Arif Hussain & Jan Magnus Sjögren:  
The refeeding syndrome in anorexia nervosa  
Ugeskr Læger 2018;180:V06170463

The refeeding syndrome (RFS) is a potentially fatal condition involving fluid and electrolyte imbalances after refeeding in patients with anorexia nervosa. Low-calorie diet added thiamine and minerals is the standard approach to prevent RFS. In a recent systematic review starting with a higher calorie amount than earlier has been recommended, and in another review, it is proposed that a restriction in the amount of carbohydrates may allow for a higher calorie intake early on to enable a safe and faster weight gain. There are still many unanswered questions, but these studies may point to a future change in the guidelines.

**KORRESPONDANCE:** Magnus Sjögren.

E-mail: jan.magnus.sjogren@regionh.dk

**ANTAGET:** 12. december 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 30. april 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001;17:632-7.
2. van Zanten AR. Nutritional support and refeeding syndrome in critical illness. *Lancet Respir Med* 2015;3:904-5.
3. Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med* 1951;35:69-96.
4. Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J *et al*. Refeeding syndrome - awareness, prevention and management. *Head Neck Oncol* 2009;1:4.
5. Yilmaz Z, Hardaway JA, Bulik CM. Genetics and epigenetics of eating disorders. *Adv Genomics Genet* 2014;4:1-20.
6. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG Jr. *et al*. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007;61:348-58.
7. Keshaviah A, Edkins K, Hastings ER *et al*. Re-examining premature mortality in anorexia nervosa: a meta-analysis redux. *Compr Psychiatry* 2014;55:1773-84.
8. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J *et al*. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:724-31.
9. Vignaud M, Constantin JM, Ruivard M *et al*. Refeeding syndrome influences outcome of anorexia nervosa patients in intensive care unit: an observational study. *Crit Care* 2010;14:R172.
10. Gaudiani JL, Sabel AL, Mascolo M *et al*. Severe anorexia nervosa: outcomes from a medical stabilization unit. *Int J Eat Disord* 2012;45:85-92.
11. Garber AK, Sawyer SM, Golden NH *et al*. A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2016;49:293-310.
12. Dansk Endokrinologisk Selskab. National behandlingsvejledning: anorexi og andre spiseforstyrrelser, 2016. [www.endocrinology.dk/index.php/6-andre-endokrinologiske-sygdomme/3-anorexia-nervosa-og-andre-spiseforstyrrelser](http://www.endocrinology.dk/index.php/6-andre-endokrinologiske-sygdomme/3-anorexia-nervosa-og-andre-spiseforstyrrelser) (31. okt 2017).
13. Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin. National guideline - ernæring til kritisk syge patienter på intensivafdeling, 2013. [www.dasaim.dk](http://www.dasaim.dk) (31. okt 2017).
14. Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS *et al*. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health* 2003;32:83-8.
15. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube

- feeding and parenteral nutrition. The National Institute for Health and Care Excellence, 2017.
16. Brown CA, Sabel AL, Gaudiani JL et al. Predictors of hypophosphatemia during refeeding of patients with severe anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2015;48:898-904.
  17. Rigaud D, Tallonneau I, Brindisi MC et al. Prognosis in 41 severely malnourished anorexia nervosa patients. *Clin Nutr* 2012;31:693-8.
  18. Gaudiani JL, Sabel AL, Mascolo M et al. Severe anorexia nervosa: outcomes from a medical stabilization unit. *Int J Eat Disord* 2012;45:85-92.
  19. Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab. Landsdækkende klinisk retningslinje vedrørende udredning og behandling af anorexia nervosa hos børn og unge, 2012. [www.bupnet.dk/media/Retningslinje\\_anorexia\\_nervosa\\_-\\_010812.pdf](http://www.bupnet.dk/media/Retningslinje_anorexia_nervosa_-_010812.pdf) (31. okt 2017).
  20. Kohn MR, Madden S, Clarke SD. Refeeding in anorexia nervosa: increased safety and efficiency through understanding the pathophysiology of protein calorie malnutrition. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:390-4.
  21. Mehler PS, Winkelman AB, Andersen DM et al. Nutritional rehabilitation: practical guidelines for refeeding the anorectic patient. *J Nutr Metab* 2010;2010:625782.