

Rapport om

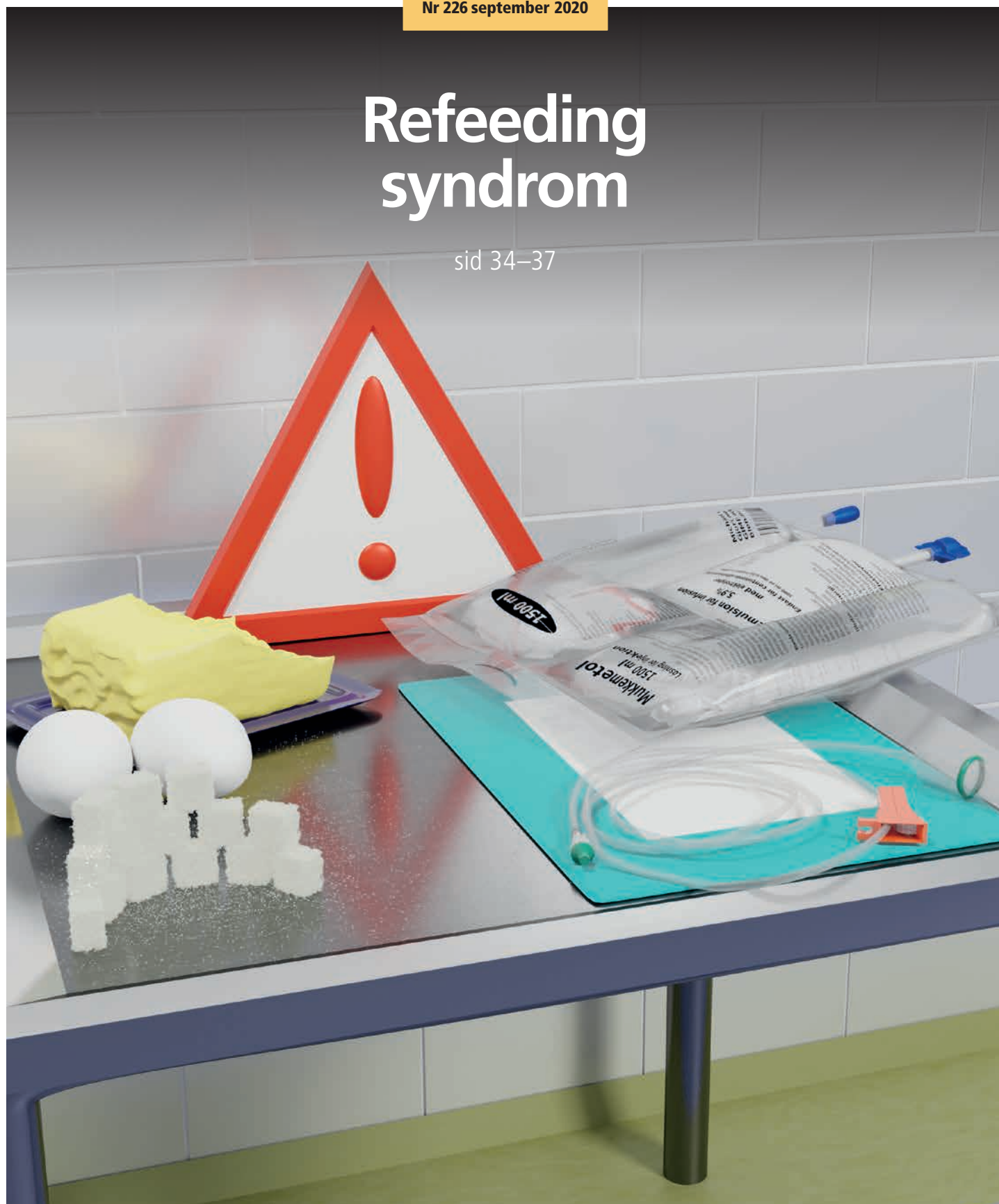
Läkemedel

LÄKEMEDELSKOMMITTÉN | REGION ÖREBRO LÄN

Nr 226 september 2020

Refeeding syndrom

sid 34–37



Refeeding syndrom (RFS) hos vuxna

Tillförsel av näring (enteralt, oralt eller parenteralt) till allvarligt undernärda personer kan ge upphov till akuta livshotande komplikationer.

Text: Michael Holmér, Läkemedelscentrum

Illustration: Michael Andresen, Läkemedelscentrum

Refeeding syndrom (figur 1)

Refeeding syndrom (RFS) är ett komplext tillstånd som kännetecknas av tiaminbrist, elektrolytrubbningar (hypofosfatemi, hypokalemi, hypomagnesemi), störd vätskebalans och retention av natrium. Därutöver sker förändringar i glukos-, protein- och fettmetabolism. RFS uppkommer som ett resultat av att näringstillförsel återintroduceras efter en period av svält.

Den metabola överbelastningen kan medföra multiorgansvikt, men symtombilden varierar kraftigt liksom svårighetsgraden. RFS kan utvecklas redan efter fem dagar med för lite eller inget näringsintag. Det saknas en internationellt vedertagen definition av RFS, men guidelines är framtagna för att hantera tillståndet.

Fallbeskrivning

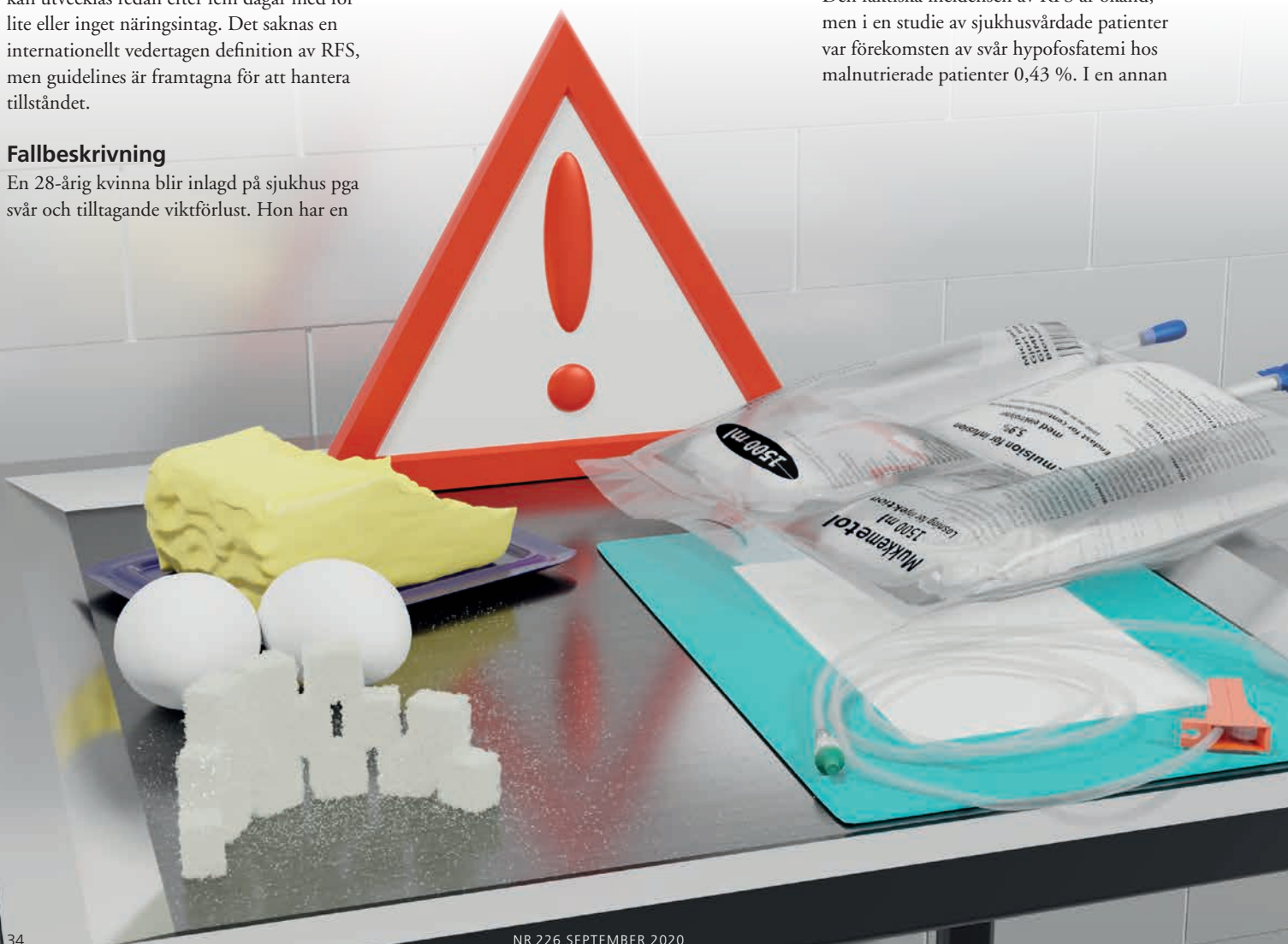
En 28-årig kvinna blir inlagd på sjukhus pga svår och tilltagande viktfrörlust. Hon har en

mångårig anamnes på idiopatisk diarré, buksmärter, illamående och kräkningar. Vid inskrivningen var hennes vikt endast 23 kg (BMI < 10 kg/m²) och initiala labprover visade hypokalemi (2,9 mmol/L), medan fosfat var normalt (0,87 mmol/L). Hon fick parenteral nutrition (PN) med 2000 kcal, 130 mmol kalium, 30 mmol fosfat, 8 mmol magnesium och 135 mg tiamin. 20 timmar efter att PN inleddes klagade patienten över bröstsmärta och fosfatnivån hade då sjunkit till 0,36 mmol/L. Några timmar senare utvecklade hon hypotension, arytmier och en

metabol acidosis. Tillförseln av den parenterala nutritionen minskades stegvis, men hon erhöll ingen tillförsel av fosfat. Serumfosfat sjönk ytterligare till 0,13 mmol/L. Patienten försämrades med respiratorisk insufficiens, varför respiratorvård påbörjades. Trots detta utvecklade hon en kardiovaskulär instabilitet med arytmier samt hypotension och avled. Detta fall är på flera sätt extremt, men belyser uttalad RFS med multiorgansvikt där kaloritillförseln varit för hög.

Incidens

Den faktiska incidensen av RFS är ökad, men i en studie av sjukhusvårdade patienter var förekomsten av svår hypofosfatemi hos malnutrierade patienter 0,43 %. I en annan



prospektiv studie av riskpatienter hade enligt NICE 2 % låga elektrolyter (K, Mg, fosfat), vätskeretention och organpåverkan. Incidenten är starkt beroende av vilka patienter som studeras och vilka kriterier som används.

Guidelines

Det saknas randomiserade kontrollerade studier för behandling av RFS. Det vetenskapliga underlaget bygger i stället på retrospektiva observationsdata. Hypofosfater används ofta som markör i dessa studier, men sannolikt är hypokalemi och hypomagnesemi minst lika betydelsefulla. Guidelines är framtagna kring hantering av RFS.

• **NICE guidelines** (National Institute for Health and Care Excellence, UK) publicerades 2006 och reviderades 2017 är mest kända och internationellt etablerade. De beskriver kriterier för risk och högriskpatienter (figur 2), instruktioner för monitorering samt instruktioner hur man kompenserar för elektrolyt-rubbningar om dessa uppträder.

• **ASPEN guidelines** (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) är nyligen publicerade (mars 2020). I "Consensus Recommendations for Refeeding syndrome" föreslås en ny klinisk definition, kriterier för att stratifiera risk (figur 2) samt strategier för screening och behandling. Rekommendationerna innehåller en vägledning för hur risk-

patienter kan identifieras, hur RFS kan undvikas eller hanteras om det utvecklas.

• Därutöver finns **ESPEN guidelines** (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism).

• **SNAQ** (Short Nutritional Assessment Questionnaire) är validerad för diagnostik av malnutrition och ett test för att screena risk för att utveckla RFS. Det har låg sensitivitet och specifitet vid retrospektiva valideringsanalyser.

• **GLIM guidelines** (Global Leadership Initiative on Malnutrition) kan, i likhet med ASPEN guidelines, prediktera RFS, men är ej studerade för deras prediktiva förmåga.

Diagnostiska kriterier för RFS enligt ASPEN (2020)

(Det finns ingen internationellt vedertagen definition av RFS.)

- Minskade serumnivåer för någon av fosfat, kalium eller magnesium.
- En minskning av serumnivåerna med 10–20 % bedöms som mild och 20–30 % som måttlig.
- Svår form föreligger vid en minskning av serumnivåerna > 30 % och/eller organpåverkan orsakad av minskade elektrolytnivåer och/eller tiaminbrist.

- Förändringarna ska uppträda inom fem dagar efter att kaloritillförsel återintroducerats.

Patofysiologi vid RFS

Den snabba omställningen från katabol till anabol metabolism medför en funktionell extracellulär brist av elektrolyter som dessutom förstärks av förhöjd metabolism. Detta i sin tur leder till funktionell intracellulär brist och metabol dysfunktion.

Vid svält börjar glukosnivåerna sjunka inom 24–72 timmar, vilket resulterar i frisättning av glukagon och minskad insulinsekretion. Glukagonförråden räcker sällan mer än 72 timmar, varför glukosnivåerna i stället börjar upprätthållas via glukoneogenes. Därutöver sker oxidation av fettsyror, vilket genererar ketonsyror som ger energi via Krebs cykel. Ytterligare energiproduktion sker via Cori-cykeln. Den metabola adaptationen vid svält leder till förlust av kroppsfett och protein. Vid den katabola omställningen av metabolismen sjunker intracellulära nivåer av elektrolyter och vitaminer. De extracellulära nivåerna upprätthålls länge.

Vid återintroduktion av glukos hos en person som sultit ökar insulinsekretionen markant, medan glukoneogenesen och anaerob metabolism snabbt avtar. Den ökade insulinsekretionen medför att kalium och fosfat förflyttas från extracellulära rummet till

Figur 1. Refeeding syndrom (RFS).

Tillförsel av näring (enteralt/parenteralt) till allvarligt undernärda individer kan ge upphov till akuta, livshotande komplikationer oftast inom 3–4 dygn. RFS innebär en metabol överbelastning och riskerna för multiorgansvikt är särskilt stora vid parenteral nutrition av starkt malnutrierade patienter.



RFS kännetecknas av ett antal laboratoriemässiga avvikelser.

- Hypofosfater.
- Hypokalemi.
- Hypomagnesemi.
- Tiaminbrist.
- Natriumretention.
- Störd vätskebalans.

Multiorgansvikt – polysymtomatologi.

- Respiratoriska: Hypoventilation/respiratorisk insufficiens eller hyperventilation, lungödem.
- Kardiovaskulära: Hjärtsvikt, arytmier, hyper-/hypotension, bradykardi eller takykardi.
- Renala: Akut tubulär nekros, njursvikt, metabol acidos.
- Hematologiska: Trombocytopeni, leukocytdysfunktion, hemolys, anemi.
- Muskulära: Svaghet, myalgi, rabdomyolys.
- Neurologiska: Parestesier, konfusion, paralyser, epilepsi, akut encefalopati, ataxi, tremor.
- Metabola: Alkalos eller acidos, ketoacidos, hyperglykemi, hypokalcemi (sekundär).
- Gastrointestinala: Förstoppning, paralytisk ileus, buksmärta.
- Tiaminbrist riskerar att medföra Wernicke-Korsakoffs syndrom, hjärtsvikt och laktatacidosis.

Sjukdomar eller kliniska tillstånd som associeras till ökad risk för RFS.

- Immunbristsjukdomar.
- Missbruk av alkohol och/eller droger.
- Dysfagi.
- Anorexia nervosa.
- Födobrist, hemlöshet.
- Failure to thrive.
- Utdragen period med kränkningar, t ex hyperemesis gravidarum.
- Svår sjukdom med/utan kirurgi utan näringstillförsel under en längre tid.
- Malabsorption.
- Malignitet.
- Svår neurologisk sjukdom med svårigheter att kommunicera.
- Postbariatrisk kirurgi (fetmakirurgi).
- Vid postoperativa komplikationer.
- Långvarigt svälttillstånd.
- Flyktningar.
- Långvarigt nedsatt intag av protein.
- Postoperativ parenteral nutrition.

det intracellulära. Bakomliggande mekanismer till att magnesiumnivåerna sjunker är ej helt klarlagda. Elektrolytnivåerna i serum kan falla kraftigt och snabbt vilket kan vara fatalt. Vidare uppstår en osmotisk ojämvtikt vilket leder till retention av natrium och vatten. Insulin stimulerar glykogen-, fett- och prote- insyntes som kräver mineraler och co-faktorer såsom tiamin.

Att tänka på vid behandling

- Försiktighet vid intravenös tillförsel av elektrolyter och ge elektrolyter separat.
- Vid njursvikt kontakta gärna specialist inom njurmedicin.
- Peroral substitution med fosfat kan ge diarré.
- Magnesium absorberas dåligt vid peroral tillförsel och kan ge gastrointestinala biverkningar.
- ASPEN guidelines (2020) föreslår substitution med tiamin 100 mg x 1 iv före start av nutrition och de påföljande 5–7 dagarna. Vid svår RFS eller hos patienter med alkoholism och RFS kan längre tids behandling behövas.

Informationsläkare Michael Holmér har tagit fram algoritmen "Förebygga och behandla Refeeding syndrom" (figur 3) utifrån NICE guidelines 2017, ASPEN guidelines 2020 och lokala förvaltningsövergripande riktlinjer.

Referenslista till artikeln finns på Läkemiddelskommitténs hemsida www.regionorebrolan.se/lakemedel/under/Lakemedelsrekommendationer/Publikationer/dokument.

Figur 2. Kriterier för att bedöma risk att utveckla Refeeding syndrom (RFS).

Riskbedömning enligt NICE guidelines 2017.

Riskenivån bestämmer sedan åtgärderna i algoritmen (se figur 3).

Högriskpatienter		
	≥ 1 kriterie	≥ 2 kriterier
BMI	< 16 kg/m ² , (< 14 kg/ m ² *).	< 18,5 kg/m ² .
Viktförlust	Ofrivillig viktnedgång > 15 %, (> 20 % *) de senaste 3–6 månaderna.	Ofrivillig viktnedgång > 10 % de senaste 3–6 månaderna.
Svält	> 10 dagar, (> 15 dagar *).	> 5 dagar.
Patologiska värden före start av nutrition: K, Mg, fosfat	Låga nivåer av K, Mg, fosfat före parenteral/enteral nutrition. Måttligt/kraftigt sänkta nivåer av K, Mg, fosfat före parenteral/enteral nutrition *.	
	* Mycket hög risk.	Alkohol- eller drogmissbruk, kemoterapi, insulinbehandlad diabetes, diuretikabehandling.

Riskbedömning enligt ASPEN guidelines 2020.

	Måttlig risk: ≥ 2 kriterier	Hög risk: ≥ 1 kriterium
BMI	16–18,5 kg/m ² .	< 16 kg/m ² .
Viktförlust	5 % senaste månaden.	7,5 % de senaste 3 månaderna eller > 10 % de senaste 6 månaderna.
Kaloriintag	Inget eller obetydligt senaste 5–6 dagarna eller < 75 % av uppskattat energibehov > 7 dagar i samband med akut sjukdom eller skada eller < 75 % av uppskattat energibehov > 1 månad.	Inget eller obetydligt intag > 7 dagar eller < 50 % av uppskattat energibehov > 5 dagar i samband med akut sjukdom eller skada eller < 50 % av uppskattat energibehov > 1 månad.
Patologiska värden före start av nutrition: K, Mg, fosfat	Normala eller lätt sänkta nivåer alternativt nyligen låga nivåer som lätt kunnat korrigeras med enstaka dos.	Måttligt till kraftigt sänkta nivåer alternativt nyligen låga nivåer där det behövts flera doser för att kunnat korrigeras.
Förlust av subkutant fett	Måttlig.	Uttalad.
Förlust av muskulatur	Mild till måttlig.	Uttalad.
Komorbiditet, hög risk (Se figur 1 under "Sjukdomar eller kliniska tillstånd som associeras till ökad risk för RFS)	Måttlig sjukdomsaktivitet.	Uttalad sjukdomsaktivitet.

Figur 4. Korrektion av elektrolyter och vitamin B₁ (Tiamin) peroralt eller intravenöst.

Vitamin B₁ (Tiamin).

- Inj Vitamin B₁ (licenspreparat) iv 100–200 mg tills stabil nutrition.
- Tabl Beviplex forte 1 x 1–3 (15 mg vitamin B₁/tabl).

Kalium (2–4 mmol/kg/dygn).

Försiktighet vid eGFR < 30 ml/min. Kompensera kloridförluster.

- Addex Kaliumklorid iv 2 mmol/ml. (Använd infusionspump, max 10 mmol/timme).
- Depottabl Kaleorid 750 mg 2–5 depottabl/dag. (750 mg kaliumklorid/depottabl = 10 mmol kalium/depottabl).

Magnesium (0,2 mmol/kg/dygn).

- Addex-Magnesium 1 mmol/ml iv. (Infusion MgSO₄ ≤ 4 mmol/timme).
- Tabl Emgesan 1–2 tabl x 2. (250 mg magnesium/tabla = 10,3 mmol/tabla).

Fosfat.

- Vid fosfat 0,4–0,8 mmol/L: Ge 0,08–0,24 mmol/kg/dygn. Max 30 mmol/8 timmar.
- Vid fosfat < 0,4 mmol/L: Ge 0,25–0,5 mmol/kg/dygn. Max 80 mmol/24 timmar.
- Glycophos iv (1 mmol glycerofosfat/ml).
- Fosfat APL oral lösning 120 mg/ml = 1,26 mmol/ml (fördelat på 2 doseringstillfällen).

Figur 3. Algoritm "Förebygga och behandla Refeeding syndrom" (enligt Michael Holmér)

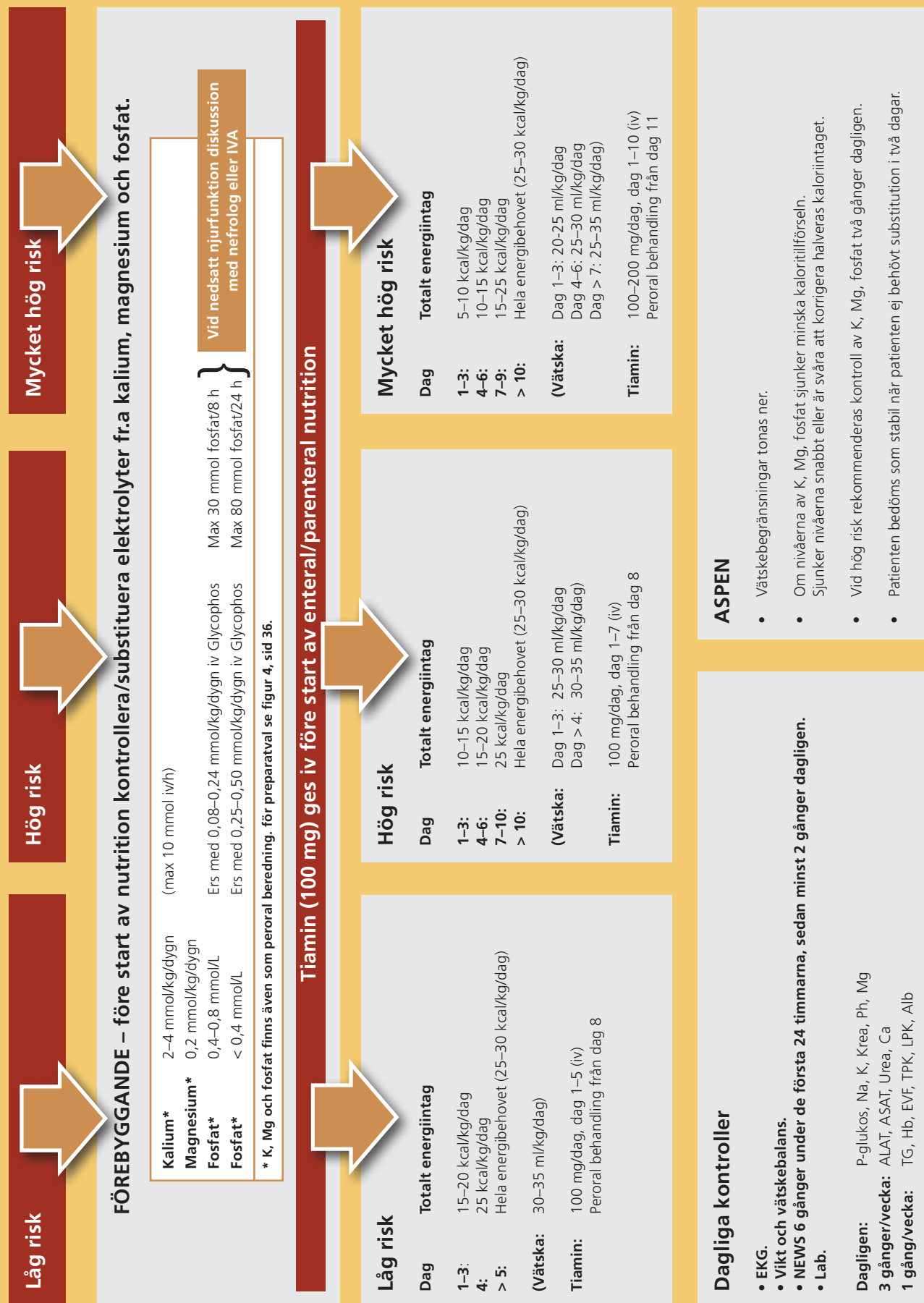




Illustration: Michael Andresen, Läkemedelscentrum

CLINT – centrum för läkemedelsinformation i T-län

Sedan april 2020 finns det en läkemedelsinformationscentral (LIC) på USÖ, dit vårdpersonal kan vända sig med frågor kring läkemedelsbehandlingar som ligger utanför det vardagliga eller som av andra skäl är svårare.

Historien kring en läkemedelsinformationscentral i Örebro sträcker sig tillbaka ända till 70-talet, när en sådan service startades som ett samarbete mellan Apoteket AB och landstinget under namnet "Örjan". Örjan lades sedan ner i samband med omregleringen av apoteksmarknaden. Medarbetare på Läkemedelscentrum har ändå svarat på läkemedelsrelaterade frågor, dock utan en systematisk dokumentation och publikation av inkomna frågor och svar.

Den nystartade LIC under namnet CLINT är ett försök att ansluta sig till denna tradition och är en del av ett nätverk av svenska och nordiska LIC. Utredningar som genomförs på CLINT publiceras i regel (efter en redigeringsprocess) öppet på nätet och kan sökas antingen via <https://relis.no> eller <https://svelic.se>. Där hittar man även svar från alla norska och de flesta svenska LIC.

CLINT bemannas av apotekare och läkare som gör utredningar under kontorstid. Frågor kan dock skickas in dygnet runt per mail till CLINT@regionorebrolan.se.

Frågor som rör läkemedelsbehandling, farmakologiska egenskaper, interaktioner, speciella situationer kring graviditet och amning etc besvaras med hjälp av befintlig dokumentation i form av vetenskaplig litteratur, konsensusdokument och beslutsstöd. Servicen kan därför inte ersätta ett kliniskt beslut, men kan däremot ta fram ett faktaunderlag för beslutet.

En inkommande fråga utreds med stöd av den kliniske farmakologen av den som är jourhavande för dagen och införs i databasen samt besvaras per mail (med ett utdrag ur databasen).

Mer information och länkar finns på <https://www.regionorebrolan.se/CLINT>

Välkomna med frågor!

Michael Andresen, klinisk farmakolog,
Läkemedelscentrum

Fråga

Finns det en dokumentation för rethosta som biverkan av Intuniv (guanfacin)?

Pojke i mellanstadieåldern, behandlad med guanfacin på grund av ADHD sedan ca 1,5 år tillbaka; en rethosta har nu lett till kontakt med vårdcentralen. Frågan gäller samband med guanfacin. Hostan började 16 månader efter insättningen av guanfacin, inget utsättningsförsök har gjorts. Patienten har inga ytterligare mediciner. En korrelation mellan hostans intensitet och guanfacindosen har inte observerats, däremot har torrhostan observerats av frågeställaren som är distriktsläkare.

Sammanfattning av svaret

Torrhosta är inte beskrivet som biverkan i guanfacins SPC. En sökning efter fallbeskrivningar ger inga resultat.

En strukturerad sambandsbedömning ger låga poäng. En mekanistisk övervägning kan ev förklara obstruktiva symtom som biverkan av guanfacin, men inte rethosta.

Den sammanlagda bedömningen är att ett samband mellan hostan och guanfacin är möjligt, men inte särskilt sannolikt.

Om andra möjliga orsaker till rethosta är uteslutna rekommenderas ett utsättningsförsök. Om torrhostan försvinner efter utsättningen bör terapibyte och rapportering av biverkan till Läkemedelsverket övervägas.

Ny receptblankett från 1 juli 2020



Elektronisk receptförskrivning blir huvudregel från 1 oktober 2021

NOAK i stället för Waran – ta ställning till om byte av behandling kan ske

Kortversion av Rekommenderade läkemedel

Den uppdaterade kortversionen Rekommenderade Läkemedel bifogas till alla läkare med detta nummer av Rapport om läkemedel.

Det är en enkel lista över preparat som rekommenderas som första respektive andrahandsval vid olika indikationer. För bakgrund och mer information hänvisas till boken "Rekommenderade läkemedel 2020-2021" som också finns i digital form, se www.regionorebrolan.se/lakemedel

Nytt i denna upplaga är att den även innehåller ett antal lathundar.

Dessa är:

- Säker läkemedelsordination, slutenvård.
- Säker läkemedelsordination, öppenvård.
- Enkel respektive fördjupad läkemedelsgenomgång.
- Äldre och läkemedel.
- Förslag till behandling vid vanliga symtom hos äldre.
- NEWS – National Early Warning Score.
- Konverteringstabell för opioider.
- Åtgärder vid anafylaxi.

Broschyren kan beställas från *Läkemedelscentrum*,
susanne.ramstrom@regionorebrolan.se
tel 019-602 35 12.



Innehåll

SIDA 34

Refeeding syndrom (RFS) hos vuxna

SIDA 38

CLINT – centrum för läkemedelsinformation i T-län

SIDA 39

Ändrad lag om läkemedelsförmåner från 2 juni 2020

Ny receptblankett från 1 juli 2020

Elektronisk receptförskrivning blir huvudregel från 1 oktober 2021

NOAK i stället för Waran – ta ställning till om byte av behandling kan ske

SIDA 40

Kortversion av Rekommenderade läkemedel

Redaktionsråd

Överläkare Maria Palmetun Ekbäck
Klinisk farmakolog Michael Andresen
Informationsläkare Michael Holmér
Informationsläkare Gustaf Joachimsson
Informationsläkare Jens Lindqvist
Apotekare Birgitta Lernhage

Redaktör: Apotekare Birgitta Lernhage,
birgitta.lernhage@regionorebrolan.se

Ansvarig utgivare

Överläkare Maria Palmetun Ekbäck

Adress

Läkemedelskommittén
Läkemedelscentrum
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

Telefon

019-602 23 10

Webb

www.regionorebrolan.se/lakemedel



Region Örebro län