

# Begrænset evidens for monitorering og behandling af fosfatmangel hos kritisk syge patienter

Christine Federspiel<sup>1</sup>, Theis S. Itenov<sup>1</sup>, Katrin Thormar<sup>2</sup> & Morten H. Bestle<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital  
2) Anæstesiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V07150610

Hypofosfatæmi er en elektrolytforstyrrelse, der ses hyppigt hos kritisk syge patienter på intensivafdelinger. Der findes velbeskrevne årsager til lav koncentration af fosfat i blodet hos denne patientgruppe, bl.a. *refeeding*-syndrom og dialysebehandling. Hos hovedparten er ætiologien dog ukendt. Der er ligeledes kun få undersøgelser af betydningen af hypofosfatæmi for forløbet af kritisk sygdom. Resultaterne af tidligere studier har tydet på en øget forekomst af langvarigt respiratorisk svigt og en øget mortalitet. På trods af dette er der ikke ensartede retningslinjer for monitorering og behandling af hypofosfatæmi.

## FOSFAT GENERELT

Fosfat er et essentielt sporstof, som har betydning for en række processer i kroppen, herunder produktionen af adenosintrifosfat (ATP), enzymregulering, cellesig-

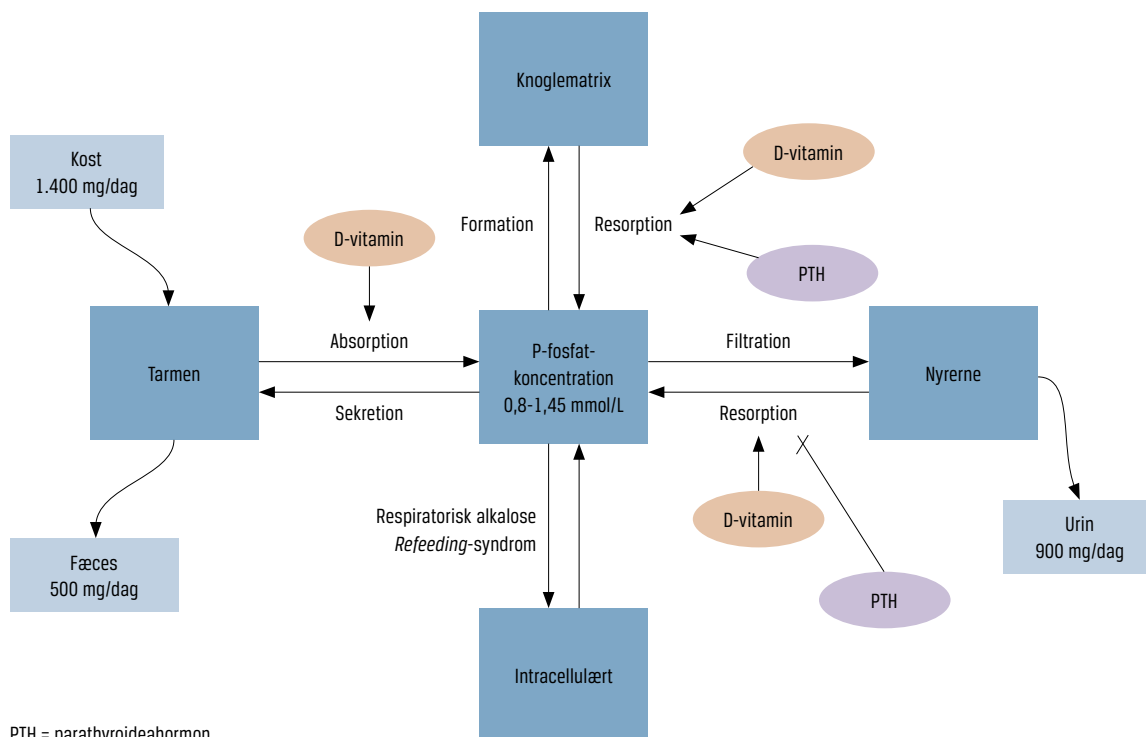
## FAKTABOKS

- ▶ Hypofosfatæmi forekommer hos en femtedel af de kritisk syge patienter, der er indlagt på intensivafdeling.
- ▶ Hypofosfatæmi er blevet associeret med øget morbiditet og mortalitet.
- ▶ To velbeskrevne årsager til hypofosfatæmi er kontinuerlig dialysebehandling og refeeding-syndrom.
- ▶ Der findes ingen randomiserede studier, hvor man har undersøgt effekten af fosfatsubstitution.

nalering og mineralisering af knoglematrix. Fosfathomøostasen er tæt koblet med calciumstofskiftet og reguleres af hormoner, D-vitamin, parathyroideahormon og fibroblastvækstfaktor 23 [1, 2]. Fosfatkoncentrationen i blodet reguleres ved justering af balancen mellem

**FIGUR 1**

Fosfatmetabolismen, med tilladelse fra forfatterne Gaasbeek & Meinders [4].



optagelse af fosfat i tarmen, udskillelse via nyrerne og binding i knoglevæv [2-6] (Figur 1). Omkring 85% af kroppens fosfat er bundet i knoglerne, og ca. 14% findes intracellulært. Det betyder, at mindre end 1% af kroppens fosfat findes som uorganisk fosfat i plasma (P-fosfat) [1, 6]. Normalkoncentrationen af P-fosfat er 0,8-1,45 mmol/l, og hypofosfatæmi er defineret som »moderat« ved en koncentration af P-fosfat < 0,60 mmol/l og »svær« ved en koncentration af P-fosfat < 0,30 mmol/l. Definitionen er dog arbitrær, da der ikke er en direkte kobling til patienternes sygdomsforløb. En lav koncentration af fosfat i plasma afspejler ikke nødvendigvis en mangeltilstand, men kan bl.a. skyldes forskydninger af fosfat til det intracellulære kompartment [6]. Således er P-fosfatkoncentration ikke en sikker parameter til vurdering af kroppens fosfatstatus [4, 5].

### FOREKOMST OG ÅRSAGER TIL HYPOFOSFATÆMI HOS PATIENTER PÅ INTENSIVAFDELINGER

Forekomsten af hypofosfatæmi er højere hos kritisk syge patienter på intensivafdelinger end hos den generelle hospitalspopulation [5, 7]. Der foreligger ikke data fra danske intensivafdelinger, men data fra australske og hollandske intensivafdelinger har vist en incidens på hhv. 20% og 24% [7, 8].

Fosfatmangel kan skyldes: 1) nedsat optagelse, 2) øget udskillelse og 3) redistribuering af kroppens fosfat fra det ekstracellulære til det intracellulære kompartment. Hos patienter på intensivafdelinger er hypofosfatæmi ofte forårsaget af en kombination af flere faktorer, herunder også terapeutiske interventioner [4, 5]. Øget forekomst af hypofosfatæmi er observeret hos multitraumepatienter [9], brandsårpatienter [10], sepsispatienter [11] og postoperativt hos patienter, der har gennemgået større kirurgiske indgreb, f.eks. åben hjertekirurgi [4, 5, 12, 13] (Tabel 1).

Kontinuerlig dialysebehandling og *refeeding*-syndrom er to velbeskrevne årsager til hypofosfatæmi. Kontinuerlig dialysebehandling kan inducere hypofosfatæmi pga. et øget tab af fosfat via dialysefilteret. Dette kan dog minimeres ved profylaktisk at bruge de fosfatholdige dialysevæsker, der for nylig er blevet tilgængelige [14]. *Refeeding*-syndrom er et velkendt fænomen hos underernærende patienter, der begynder at få ernæring. Ved langvarig faste indtræder der flere metaboliske og hormonelle ændringer, der udløser et fald i flere intracellulære ioner, herunder fosfat, magnesium og kalium. Ved ernæringsstart (*refeeding*) efter faste øges insulinsekretionen, hvilket stimulerer cellerne til optagelse af kalium og glukose ved natrium-kalium-ATP'asen samt samtidig optagelse af magnesium og fosfat. *Refeeding*-syndrom er således karakteriseret ved en akut forskydning af fosfat til det intracellulære kompartment med efterfølgende svær hypofosfatæmi i plasma [14, 16].

TABEL 1

Incidens af hypofosfatæmi hos forskellige populationer.

Reference	Patienter		Hypofosfatæmi	
	population	n	definition	incidens, %
Daily et al, 1990 [9]	Traumepatienter	12	< 0,80 mmol/l	75
Zazzo et al, 1995 [12]	Kirurgisk intensivafdeling	208	< 0,80 mmol/l	28,8
Marik & Bedigian, 1996 [14]	Underernærede patienter, der påbegynder ernæring ( <i>refeeding</i> -syndrom)	62	< 0,65 mmol/l	34
Berger et al, 1997 [10]	Brandsårpatienter	16	< 0,80 mmol/l	100
Barak et al, 1998 [11]	Patienter med sepsis	99	< 0,80 mmol/l	80 (prævalens)
Cohen et al, 2004 [13]	Patienter, der undergår åben hjertekirurgi	566	< 0,48 mmol/l	34,3
Bech et al, 2013 [8]	Intensivafdeling	290	< 0,60 mmol/l	24
Suzuki et al, 2013 [7]	Intensivafdeling	2.730	< 0,60 mmol/l	20

TABEL 2

Årsager til hypofosfatæmi.

#### Nedsat optagelse

Underernæring  
D-vitaminmangel  
Opkastning  
Diarré

#### Øget udskillelse

Dialysebehandling (CRRT)  
Hyperparatyroidisme  
Renale tubulære defekter  
Metabolisk acidose  
Diuretika  
Steroidbehandling

#### Redistribuering

Respiratorisk alkalose  
Glukose-/insulinbehandling  
Katekolaminbehandling

CRRT = continuous renal replacement therapy

TABEL 3

Komplikationer i forbindelse med hypofosfatæmi.

#### Respiratorisk

Akut respirationssvigt  
Nedsat perifert oxygentilbud  
Nedsat kontraktilitet af diafragma  
Øget længde af respiratorbehandling

#### Kardiovaskulært

Nedsat kontraktilitet i myokardiet  
Arytmier

#### Neuromuskulært

Nedsat kraft i skeletmuskulatur  
Rabdomyolyse  
Encefalopati  
Kramper  
Polyneuropati

#### Hæmatologisk

Hæmolyse  
Leukocyt dysfunktion

#### Endokrinologisk

Insulinresistens

Redistribuering af P-fosfat ses også ved respiratorisk alkalose. Respiratorisk alkalose medfører en høj intracellulær pH-værdi, hvilket stimulerer til øget fosforfruktokinaseaktivitet og glykolyse. Derigennem øges fosfoptagelsen i cellerne, hvilket medfører et fald i P-fosfatkoncentration [6]. Terapeutiske interventioner, som f.eks. medikamentel behandling med glukoseinsulin, katekolaminer, steroider og diuretika påvirker fosfatbalancen og medfører derfor en øget risiko for hypofosfatæmi hos patienter på intensivafdelinger (Tabel 2) [4, 5].

### KONSEKVENSER AF FOSFATMANGEL

Hypofosfatæmi er associeret med komplikationer, der vedrører flere forskellige organsystemer herunder det respiratoriske, kardiovaskulære, hæmatologiske, endokrinologiske og neuromuskulære system (Tabel 3) [4-6]. De respiratoriske komplikationer er nedsat kontraktilitet af diafragma, forlænget respiratorbehandling og flere mislykkede ekstubationsforsøg [17-20]. Patofysiologien er ukendt, men en mulig hypotese er nedsat ATP-produktion i diafragma og interkostalmuskulaturen som følge af fosfatmangel [16].

Flere studier har vist, at lav fosfatkoncentration i plasma er associeret med en øget mortalitet hos kritisk syge patienter på intensivafdelinger [12, 13, 21]. I et studie fandt man en ottefoldes øget risiko for død (oddsratio: 7,98 (referenceinterval: 2,3-27,6)) hos patienter, der har sepsis med svær hypofosfatæmi (P-fosfat < 0,323 mmol/l), sammenlignet med hos sepsispatienter med normofosfatæmi [21]. I et stort australsk studie af nyere dato har man dog ikke kunnet påvise samme association [7]. Således er sammenhængen mellem hypofosfatæmi og øget risiko for død stadig uafklaret. Det er muligt, at hypofosfatæmi ikke i sig selv er kausalt forbundet med overdødelighed, men blot afspejler sværhedsgraden af den underliggende sygdom. I et randomiseret studie fra 2014 fandt man en positiv effekt af behandling med D-vitamin på mortaliteten hos kritisk syge patienter, der var indlagt på intensivafdelinger og havde svær D-vitaminmangel [22]. Da fosfat- og D-vitaminhomøostasen er tæt koblet, er det af stor interesse at klarlægge den potentielt mulige association mellem lave fosfatniveauer i blodet og mortalitet.

### MONITORERING AF FOSFAT

Der findes ikke opgørelser over monitoreringen af fosfat på danske intensivafdelinger, men de tilgængelige retningslinjer viser, at der er stor spredning i valg af monitorering. Der findes ingen evidens for, hvor hyppigt fosfat skal monitoreres hos kritisk syge patienter på intensivafdelinger. Dette afspejles også i, at man på nogle afdelinger måler P-fosfatkoncentration dagligt, mens man på andre vælger at måle P-fosfatkoncentration ved indlæggelsen og herefter 1-2 gange om ugen. Dette er i overensstemmelse med en hollandsk opgørelse, der viste, at man på 46% af de adspurgte afdelinger målte P-fosfatkoncentration dagligt, på 42% målte man P-fosfatkoncentration 1-3 gange om ugen, og på de resterende 12% målte man kun P-fosfatkoncentration på klinisk indikation [23]. Brug af forskellige monitoreringsalgoritmer er uhensigtsmæssig og kan være medvirkende til, at fosfatmangel bliver hhv. over- eller underdiagnosticeret, hvilket så kan føre til iværksættelse af unødvendige interventioner eller manglende behandling.

### BEHANDLING AF FOSFATMANGEL

Der findes ingen randomiserede studier, hvor man har undersøgt effekten af fosfatsubstitution på morbiditet og mortalitet samt de eventuelle negative konsekvenser af behandlingen hos patienter på intensivafdelinger [5, 7, 23]. Det er generelt vanskeligt at udtale sig sikkert om effekten af en given behandling på baggrund af observationelle studier, og de kohortestudier, hvor man har undersøgt effekten af fosfatsubstitution, er ydermere udfordret af, at P-fosfatkoncentration påvirkes af en lang række terapeutiske interventioner såsom væskebehandling, ernæringsterapi, profylaktisk fosfatsubstitution og flere typer medikamentel behandling [3, 6, 7].

Den manglende viden om behandlingseffekten betyder, at der ikke er udviklet ensartede retningslinjer for behandling af hypofosfatæmi. Derfor er der stor variation, både nationalt og internationalt, i behandlingsindikation og valg af behandling. Generelt er der dog bred enighed om, at hypofosfatæmi er en alvorlig tilstand, der bør behandles [4-7, 12, 13, 23, 24].

Behandling af hypofosfatæmi består i fosfatsubstitution, som kan foretages peroralt eller intravenøst. I de fleste studier anbefales det, at moderat hypofosfatæmi behandles med oral fosfatsubstitution, hvorimod intravenøs fosfatsubstitution anbefales ved symptomatisk hypofosfatæmi og ved P-fosfatkoncentration < 0,30 mmol/l [4, 5]. Intravenøs fosfatindgift skal foregå med forsigtighed, da hurtig indgift kan føre til udfældning af calciumfosfatkrystaller og dermed give komplikationer i form af hypotension og hypokalcæmi [4-6].

Man har i flere studier undersøgt effekten og sikkerheden af intravenøs fosfatsubstitution på baggrund af målinger af P-fosfatkoncentration før og efter fosfatindgift [5, 6]. Af frygt for renale komplikationer har doseringshastigheden varieret fra konservative regimer med indgift af 0,32 mmol/kg over en 12-timersperiode, svarende til 1,87 mmol/time for en patient på 70 kg [25], til mere aggressive regimer med en samlet dosis på 45 mmol indgivet med en hastighed på 15 mmol/time [26]. De nyeste protokoller for fosfatindgift er baseret på individuelle fosfatdoseringer ud fra kropsvægt og P-fosfatkoncentration [24].

Flere studier har vist en signifikant stigning i P-fosfatkoncentration efter intravenøs fosfatindgift [24-26]. Det har dog ikke været muligt at forudsige størrelsen af stigningen ud fra måling af præ-P-fosfatkoncentrationen, hvilket er med til at understrege, at den er en usikker markør for kroppens respons på fosfatindgift og den totale fosfatstatus [5, 27]. For at undersøge sikkerheden af protokollerne for fosfatindgift blev en række parametre undersøgt, herunder ioniseret calcium-, total calcium-, kalium- og kreatinin-clearance. Der blev ikke observeret signifikant forskel i disse, men betydningsfulde parametre som mortalitet og varighed

af hospitalsindlæggelse blev ikke registreret [24-26]. Det er således i dag uvist, om substitution med intravenøst givet fosfat er til skade eller gavn for patienterne. Historien har vist, at teoretiske overvejelser om den potentielt gavnlige effekt af en behandling ikke altid kan eftervises i kliniske afprøvninger. Et eksempel på dette er tiden til påbegyndelse af parenteral ernæring af patienter på intensivafdelinger. I et stort randomiseret studie fra 2011 med 4.640 patienter undersøgte man tidlig versus sen påbegyndelse af parenteral ernæring. Det viste mod forventning, at de patienter, der påbegyndte parenteral ernæring på dag otte, havde større chance for at blive udskrevet fra hospitalet i live og havde færre infektioner end de patienter, der påbegyndte parenteral ernæring efter 48 timer [28]. I nyere studier rejses der dog tvivl om disse resultater [29, 30]. Eksemplet understreger, at det vil være rationelt at gennemføre studier, hvor man undersøger den gavnlige effekt af at erstatte lavt fosfatniveau hos patienter på intensivafdelinger. Man kan diskutere, hvordan et sådan forsøg skulle gennemføres. Vil det være etisk forsvarligt at gennemføre et forsøg med substitution mod placebo? Eller burde man overveje alternativer, som f.eks. fosfat substitution, der påbegyndes ved to forskellige niveauer af lavt fosfatniveau, og derefter tage højde for den manglende blinding og potentiale for bias, som forsøgsdesignet medfører.

## KONKLUSION

Hypofosfatæmi forekommer hyppigt hos kritisk syge patienter, der er indlagt på intensivafdelinger, men den patofysiologiske årsag er ofte uklar. Tilstanden er associeret med en række komplikationer, herunder respiratorisk svigt. Der findes ikke randomiserede studier af effekten og sikkerheden af den nuværende behandlingssalgoritmer hos denne patientpopulation.

## SUMMARY

Christine Federspiel, Theis S. Itenov, Katrin Thormar & Morten H. Bestle:

Limited evidence for monitoring and treatment of hypophosphataemia in critically ill patients  
 Ugeskr Læger 2015;177:V07150610

Hypophosphataemia is a potentially hazardous metabolic disturbance which is common in critically ill patients. The condition is reported to be associated with severe complications and increased mortality. It is unknown, whether hypophosphataemia has a causal effect or reflects the severity of illness. There are no randomized clinical trials to support treatment of hypophosphataemia with intravenous phosphate substitution, which has resulted in large variations in monitoring and treatment of hypophosphataemia in the intensive care unit.

**KORRESPONDANCE:** *Christine Federspiel.*

E-mail: christine.kinggaard.federspiel.02@regionh.dk

**ANTAGET:** 21. oktober 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 7. december 2015

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

## LITTERATUR

1. Penido M, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol* 2012;27:2039-48.
2. Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. *Bonekey Rep* 2014;3:497.
3. Buckley MS, Leblanc JM, Cawley MJ. Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38:S253-S264.
4. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005;1094-101.
5. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care* 2010;14:R147.
6. Amanzadeh J, Reilly RF. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:136-48.
7. Suzuki S, Egi M, Schneider AG et al. Hypophosphatemia in critically ill patients. *J Crit Care* 2013;28:9-19.
8. Bech A, Blans M, Telting D et al. Incidence and aetiology of renal phosphate loss in patients with hypophosphatemia in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2013;39:1785-91.
9. Daily WH, Tonnesen AS, Allen SJ. Hypophosphatemia - incidence, etiology, and prevention in the trauma patient. *Crit Care Med* 1990;18:1210-4.
10. Berger MM, Rothen C, Cavadini C et al. Exudative mineral losses after serious burns: a clue to the alterations of magnesium and phosphate metabolism. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1473-81.
11. Barak V, Schwartz A, Kalickman I et al. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am J Med* 1998;104:40-7.
12. Zazzo JF, Troche G, Ruel P et al. High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. *Intensive Care Med* 1995;21:826-31.
13. Cohen J, Kogan A, Sahar G et al. Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2004;26:306-10.
14. Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg* 1996;131:1043-7.
15. Broman M, Carlsson O, Friberg H et al. Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:39-45.
16. Marinella MA. The refeeding syndrome and hypophosphatemia. *Nutr Rev* 2003;320-3.
17. Aubier M, Murciano D, Lecocquic Y et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985;313:420-4.
18. Clerbaux T, Detry B, Reynaert M et al. Reestimation of the effects of inorganic phosphates on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. *Intensive Care Med* 1992;18:222-5.
19. Demirjian S, Teo BW, Guzman J et al. Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3508-14.
20. Alsumrain MH, Jawad SA, Imran NB et al. Association of hypophosphatemia with failure-to-wean from mechanical ventilation. *Ann Clin Lab Sci* 2010;40:144-8.
21. Shor R, Halabe A, Rishver S et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci* 2006;36:67-72.
22. Amrein K, Schnedl C, Holl A et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1520-30.
23. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA et al. Approach to hypophosphatemia in intensive care units - a nationwide survey. *Neth J Med* 2012;70:425-30.
24. Bech A, Blans M, Raaijmakers M et al. Hypophosphatemia on the intensive care unit: individualized phosphate replacement based on serum levels and distribution volume. *J Crit Care* 2013;28:838-43.
25. Vannatta JB, Andress DL, Whang R et al. High-dose intravenous phosphorus therapy for severe complicated hypophosphatemia. *South Med J* 1983;76:1424-6.
26. Charron T, Bernard F, Skrobik Y et al. Intravenous phosphate in the intensive care unit: more aggressive repletion regimens for moderate and severe hypophosphatemia. *Intensive Care Med* 2003;29:1273-8.
27. Agarwal B, Walecka A, Shaw S et al. Is parenteral phosphate replacement in the intensive care unit safe? *Ther Apher Dial* 2014;18:31-6.
28. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506-17.

29. Brisard L, Le Gouge A, Lascarrou J-B et al. Impact of early enteral versus parenteral nutrition on mortality in patients requiring mechanical ventilation and catecholamines: study protocol for a randomized controlled trial (NUTRIREA-2). *Trials* 2014;15:507.
30. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:2130-8.