

Een zuigeling met apneu en tetanie

## Fosfaatsuppletie niet altijd veilig

Y. Rijk<sup>a</sup>, M. Klaassens<sup>ab</sup>, C.W.M. Verlaat<sup>c</sup>, E.J. Vollaard<sup>d</sup> en B.A. Semmekrot<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Kindergeneeskunde, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.

<sup>b</sup> Thans werkzaam in het academisch ziekenhuis Maastricht.

<sup>c</sup> Afdeling Intensive Care voor Kinderen, UMC St Radboud, Nijmegen.

<sup>d</sup> Afdeling Klinische Farmacie, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.

\* Correspondentie: b.semmekrot@cwz.nl.

### Kernpunten

- Prematuren ontwikkelen vaak hypofosfatemie.
- Fosfaatsuppletie wordt normaal driemaal daags gedoseerd.
- Wij beschrijven een prematuur die met een eenmaaldaags gedoseerde suppletie levensbedreigende apneus ontwikkelde, op basis van hypocalciëmie bij hyperfosfatemie.
- Van doseringsadviezen moet niet lichtvaardig afgeweken worden.

Een veel voorkomend verschijnsel bij (ex)prematuren die borstvoeding krijgen, is fosfaatdepletie ten gevolge van een relatief tekort aan fosfaat in preterme moedermelk bij een snelle postnatale groei. Daarom dient, zeker bij *ultra-lights* van moeders met een slechte placentafunctie, fosfaatsuppletie plaats te vinden [1-5]. De hoeveelheid fosfaat wordt verdeeld in drie porties per dag. Dat een dergelijke verdeling van de dagdosis niet voor niets zo wordt voorgeschreven, leert ons de volgende casus van een ex-premature zuigeling die acuut werd binnengebracht op de afdeling Spoedeisende Hulp.

### Casus

Baby A, een jongetje, is geboren na een zwangerschapsduur van 26 weken en een dag en heeft een geboortegewicht van 926 gram (50ste-75ste percentiel). Het jongetje wordt opgenomen op de neonatale intensiverecare-unit van het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen voor behandeling van een aantal prematuriteit-geassocieerde problemen. In de post-intensiverecarefase wordt hij overgeplaatst naar de couveuseafdeling van het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis. De voeding bestaat uit moedermelk met suppleties. Tijdens de opnameperiode wordt volgens geldende richtlijnen [1] fosfaatsuppletie voor prematuren gegeven. In het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis is dit natriumglycerofosfaat. Deze drank voor oraal gebruik wordt bereid in de ziekenhuisapotheek en bevat natriumglycerofosfaat (Ned. Ph. Ed VI) 1 ml = 2 mmol fosfaat.

Een lage serumfosfaatconcentratie van 1,15 mmol/l (normaal bij preterme neonaten: 1,6-2,6 mmol/l) en een verhoogd serumgehalte alkalische fosfatase van 714 E/l (normaal bij preterme neonaten:

### Abstract

*Suppletion not always safe. An infant with apnoea and tetany*  
In this case-report we describe an ex-premature infant, with life-threatening apnoeas and tetanic contractions. The infant described had received phosphate supplements because of phosphate depletion due to prematurity and insufficient phosphate intake by breast-milk. Since for practical reasons this supplement was given once daily, toxic blood levels of phosphate could develop. As a result, life-threatening hypocalcaemia developed. This case shows the importance of supplement dosing schemes. Care should be taken if advised dosing schemes are changed for whatever reason.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(5):118-120

150-350 E/l) bij hypofosfatemie en hypercalciëmie worden vastgesteld. Omdat deze combinatie van verschijnselen wijst op fosfaatdepletie [1-3] wordt de fosfaatsuppletie opgehoogd naar van 3 naar 6 mmol per dag. De moeder geeft borstvoeding en is de gehele dag aanwezig. Bij haar afwezigheid 's avonds wordt eenmalig afgekolfd moedermelk via de fles gegeven. Om praktische redenen wordt de fosfaatsuppletie met deze fles toegediend (dus in één dosis per dag). Op geleide van serum- en urine-uitslagen van calcium en fosfaat en van een toenemend serumgehalte alkalische fosfatase wordt de fosfaatsuppletie tijdens de opname nog eens verhoogd (tot 12 mmol per dag). De baby groeit goed en omdat er zich verder geen bijzonderheden voordoen, mag hij veertien weken na zijn geboorte naar huis. Bij poliklinische controle, anderhalve week na ontslag, worden persisterend lage serum- en urinefosfaatgehalten gevonden, hetgeen niet goed begrepen wordt. Op basis van deze uitslagen wordt de fosfaatsuppletie nogmaals verhoogd (naar 16 mmol/dag). Twee dagen later wordt de baby 's nachts gezien op de afdeling Spoedeisende Hulp van het Universitair Medisch Centrum, waar hij is binnengebracht in verband met apneu. Hij heeft 's nachts om half vijf een incident doorgemaakt waarbij hij stopte met ademen. De ademhaling herstelde na stimulatie door de moeder. De uren daarvoor is moeder opgevallen dat haar baby toenemend suf wordt en slecht drinkt. Om 23.00 uur heeft hij de laatste fosfaatgift gekregen. Op de Spoedeisende Hulp maakt hij opnieuw een apneu door, die herstelt na beademing met masker en ballon. Hij vertoont tevens spierkrampen van armen, benen en kaak. Opname op de pediatrie intensiverecare-unit volgt. In verband met herhaalde apneus wordt de baby geïntubeerd en beademd. Laboratoriumonderzoek bij opname toont een metabole acidose, een verhoogd lactaatgehalte, hypocalciëmie en hyperfosfatemie (tabel 1). Het electrocardiogram laat piekende T-toppen, afgeplatte P-toppen en

**Tabel 1**

Laboratoriumwaarden van de baby bij opname en na 24 uur

Bepaling	Normaalwaarde	Opname IC	24 u na opname IC
pH	7,35-7,45	7,19	7,42
pCO <sub>2</sub> (kPa)	4,7-6,4	5,3	4,9
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	22-29	15,0	23,5
BE (mmol/l)	-3-+3	-12,6	-0,7
Geïoniseerd Ca (mmol/l)	1,24-1,34	0,54	1,18
Fosfaat (mmol/l)	1,6-2,6	5,34	1,54
Lactaat (mmol/l)	0,5-1,4	>12	2,7
Alkalische fosfatase (E/l)	150-350	318	

IC: pediatrie intensive care-unit

BE: base excess

**Tabel 2**

Beloop van de calcium- en fosfaatwaarden (mmol/l) gedurende de intensivereperiode

t (uur)	0 (opname IC)	2	5	8	15	24	29	35	41	53	63	71
Ca <sub>tot</sub>	1,08 <sup>□</sup>					1,88				1,88		
Ca <sup>2+</sup>	0,54		0,67	0,74	1,34	1,18						1,28
Fosfaat	5,34			3,08	2,13	1,54	1,49	1,35	2,27	1,48	1,82	1,32

<sup>□</sup> Referentiewaarde Ca<sub>tot</sub>: 2,10-2,75 mmol/l.

verlenging van het QRS-complex zien, passend bij hypocalciëmie. Uitgebreide diagnostiek gericht op een metabole oorzaak levert geen afwijkingen op. De baby wordt gedurende enkele dagen beademd, waarna hij volledig herstelt.

Zorgvuldige analyse van de anamnese en van de in de loop van de tijd verkregen laboratoriumuitslagen, bracht ons op de waarschijnlijkheidsdiagnose van fosfaatoverdosering die kon ontstaan door eenmaaldaagse toediening van fosfaatdrank. De fosfaatsuppletie werd tijdelijk gestopt, maar na een korte periode, in verband met een opnieuw verlaagd serumfosfaatgehalte, opnieuw gestart in drie doseringen per dag. Het beloop van de serumwaarden van calcium en fosfaat tijdens het verblijf op de pediatrie intensive care-unit staat weergegeven in tabel 2.

De baby herstelde volledig. Over de weken was het mogelijk de fosfaatsuppletie af te bouwen tot stop door het rijpen van de baby. Bij verschillende poliklinische vervolgonderzoeken liet hij geen afwijkingen zien. Thans, op de leeftijd van 5 jaar, maakt hij een volstrekt normale ontwikkeling door.

## Beschouwing

Onder optimale omstandigheden is de postnatale groei van een prematuur gelijk aan die binnen de baarmoeder. Doordat voor de geboorte een intra-uteriene groeisput plaatsvindt, vertoont een prematuur geboren kind doorgaans een snellere postnatale groei dan een voldragen kind. De snelle groei van het skelet veroorzaakt een zeer hoge behoefte aan calcium, fosfaat en vitamine D [1-5]. De calciumfosfaathuishouding van de neonaat is afhankelijk van de inname (borst-, kunst- of parenterale voeding), de uitscheiding (feces, urine) en andere factoren (chronische aandoeningen, diureticagebruik, onvoldoende terugresorptie via de nieren enzovoort) [1].

Prematuren die overwegend borstvoeding krijgen, ontwikkelen zonder suppletie een tekort aan fosfaat [1, 2, 4]. Dit wordt vooral veroorzaakt door twee factoren:

- het lage fosfaatgehalte in de moedermelk;
- onvoldoende renale terugresorptie van fosfaat bij preterme pasgeborenen voor 34 weken.

Wanneer de postconceptionele leeftijd rond 34 weken komt, zal ook een preterm geboren kind in toenemende mate fosfaat terugresorberen via de nieren [6]. Een tekort aan fosfaat leidt uiteindelijk tot botontkalking. Om dit te voorkomen, is van belang de calcium-fosfaatbalans van de premature neonat te controleren [1-5]. De trends van de calcium- en fosfaatwaarden in bloed en urine bieden maximale informatie over de calciumfosfaatbalans. Een combinatie van een dalend serumgehalte aan fosfaat en een dalende fosfaatuitscheiding én stijgende calciumuitscheiding in de urine bij een kind dat ouder is dan 34 weken en borstvoeding krijgt, wijst op fosfaatdepletie [1-5]. Door de calciumfosfaatbalans regelmatig te controleren, kan de suppletie bij ieder kind afzonderlijk op de eigen behoefte worden afgesteld [5].

Wanneer een tekort aan fosfaat wordt geconstateerd, is van belang dit te suppleren voordat klinische botontkalking is opgetreden. Dit kan op drie manieren. Ten eerste door het toevoegen van *breast milk fortifier* (BMF). BMF is een voedingssupplement met onder meer een aantal vitaminen (A, B1, B6, B12, D, E, K), mineralen (onder meer calcium en fosfaat) en calorieën. BMF wordt toegevoegd aan de moedermelk zodat deze aangepast wordt aan de bijzondere voedingsbehoeften van een prematuur. Dit is echter alleen mogelijk indien afgekolfde moedermelk wordt toegediend. Oudere prematuren zullen met BMF van sommige supplementen te veel krijgen. De tweede mogelijkheid van fosfaatsuppletie is het geven van speciale prematurenvoeding. Dit is de beste optie in het geval dat de zuigeling met kunstvoeding wordt gevoed. De derde mogelijkheid is het afzonderlijk suppleren van fosfaat.

Over de kinetiek en de dynamiek van de opname van natriumglycerofosfaat is zeer weinig bekend. Wanneer driemaal daags wordt gedoseerd, ontstaat een gelijkmatige concentratie in het bloed. Bij onze patiënt werd besloten de suppletie eenmaal daags te geven. De toediening vond 's avonds plaats. Hierdoor ontstond waarschijnlijk een topspiegel in de loop van de nacht en een dalspiegel overdag. Controle van bloed en urine vond plaats in de middag bij het poliklinische bezoek tijdens de dalspiegel. Mogelijk werden hierdoor lage waarden gevonden, niet representatief voor de fosfaatconcentratie over de hele periode van dag en nacht. Op grond van de lage waarden werd de fosfaatsuppletie verhoogd, met een hogere topconcentratie als gevolg. De topconcentratie bereikte uiteindelijk een toxische waarde, met als gevolg alle verschijnselen van hypocalciëmie bij hyperfosfatemie: apneu, tetanie en afwijkingen op het ECG.

In Nederland is geen standaard orale fosfaatdrink beschikbaar voor fosfaatsuppletie. Apothekers werken met verschillende preparaten, zoals zelfbereide fosfaatpreparaten of preparaten op basis van ampullen Glycophos, ieder met een eigen farmacokinetiek. Vaak wordt voor natriumglycerofosfaat gekozen, omdat dit een betere absorptie zou hebben dan natriumkaliumfosfaat. Natriumglycerofosfaat wordt gehydrolyseerd tot glycerol en anorganisch fosfaat. In tegenstelling tot anorganisch fosfaat kan glycerofosfaat bij een neutrale pH-waarde worden gecombineerd met calcium zonder dat kristalvorming optreedt. Dat dit leidt tot een verbetering van de absorptie is voornamelijk een *expert's opinion*, aangezien hiervoor nog geen wetenschappelijk bewijs bestaat. In het *Farmacotherapeutisch kompas* is geen informatie opgenomen over de mogelijkheden voor suppletie van fosfaat.

Tevens zijn er geen algemene adviezen voor standaard fosfaatdoseringsringen. Door de trend van het serumgehalte aan fosfaat, de alkalische fosfatase en de fosfaat terugresorptie bij de patiënt te volgen, is het wel mogelijk de individuele behoefte aan fosfaat te bepalen en hierop de suppletie aan te passen. De meeste prematuren komen goed uit met een suppletie van 1-2 mmol·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> fosfaat. Deze behoefte is echter individueel. De combinatie van de individuele behoefte en het ontbreken van standaard doseringen, zorgt ervoor dat geautomatiseerde dosiscontrole door de apotheker niet mogelijk is. Mogelijke overdoseringen zullen hierdoor niet automatisch gerapporteerd worden.

Een dergelijke casus is nog niet eerder beschreven. Wel zijn in de Amerikaanse literatuur casussen van hypocalcemische hyperfosfatemie met apneu, tetanie en opname op een neonatale intensiverecareunit beschreven nadat hypertoonische fosfaat laxantia oraal of rectaal toegediend waren. Zelfs na een eenmalige toediening van een rectaal fosfaat klysma kon een hypocalcemische hyperfosfatemie ontstaan. Iatrogene toediening van fosfaat kan dus leiden tot dit beeld [7-8].

De hier gemelde casus laat zien dat met fosfaatsuppletie niet lichtvaardig moet worden omgesprongen. In verband met het gevaar op toxische topspiegels dient men zich aan het doseringsvoorschrift van driemaal daags te houden, om zo bijwerkingen zoals hierboven beschreven te voorkomen.

#### LITERATUUR

- 1 Koo WK, Tsang RC. Calcium, magnesium, phosphorus and vitamin D. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, et al., red. Nutritional needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 135-55.
- 2 Pohlandt F. Prevention of postnatal bone demineralization in very-low-birthweight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus. *Pediatr Res.* 1994;35:125-9.
- 3 Degraeuwe PLJ, Semmekrot BA. Calcium, magnesium en fosfaat. In: Lafeber HN, de Leeuw R, van Beek RHT, et al., red. Werkboek parenterale voeding bij pasgeborene. 2de ed. Sectie Neonatologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Amsterdam: VU Uitgeverij; 2004. p. 25-8.
- 4 Tsang RC, Demarini S. Rickets and calcium and phosphorus requirements in very low birthweight infants. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1995;143[Suppl 2]:S125-9.
- 5 Pohlandt F. Vermeidung der postnatalen Knochendemineralisierung durch eine individuell gesteuerte Kalzium- und Phosphatsubstitution bei Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1995;143[Suppl 2]:S130-6.
- 6 Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, et al. Renal handling of sodium in premature and fullterm neonates: a study using clearance methods during water diuresis. *Pediatr Res.* 1983;17:1013-6.
- 7 Hebbard MD, Fortenberry JD, Parks JS. Severe hypocalcemic tetany and respiratory failure in an infant given oral phosphate soda. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:118-20.
- 8 Walton MW, Thomas DC, Aly HZ, et al. Morbid hypocalcemia associated with phosphate enema in a six-week-old infant. *Pediatrics.* 2000;106:E37.