

NATIONAL INSTRUKS FOR BEHANDLING AF MODERAT TIL SVÆR DIABETISK KETOACIDOSE I BARNEALDEREN.

En DSBD instruks, udarbejdet af en arbejdsgruppe, nedsat af DSBD, bestående af: Jesper Johannesen, Thomas Hertel, Niels Birkebæk og Birthe Olsen.

September 2011

Definition:

Diabetisk ketoacidose er en livstruende tilstand forårsaget af absolut eller relativ mangel på insulin, førende til en accelereret katabolisk tilstand med (i) øget glukoseproduktion i specielt leveren samt nedsat perifer glukose forbrug medførende hyperglykæmi, samt (ii) øget lipolyse og ketogenese medførende ketoacidose. Ketoacidose forekommer i ca. 18-20 % af alle tilfælde af nydiagnosticeret diabetes i barnealderen i Danmark og medfører en ikke negligeabel risiko for død. Mistanke om diabetisk ketoacidose skal derfor medføre akut indlæggelse og undersøgelse.

Denne instruks er alene tilsigtet behandling af moderat til svær ketoacidose.

Ketoacidose er biokemisk karakteriseret ved følgende:

- Hyperglykæmi (BS > 11 mmol/l) og forhøjet HbA1c
- Ketonuri og glukosuri.
- Metabolisk acidose (pH < 7,30) og ketonæmi med reduceret standard bikarbonat (HCO_3^-).

Ketoacidose kan inddeles i 3 sværhedsgrader:

- Let (HCO_3^- <15 mmol/l eller pH < 7.30)
- Moderat (HCO_3^- <10 mmol/l eller pH < 7.20)
- Svær (HCO_3^- <5 mmol/l eller pH < 7.10)

Udløsende årsager:

- Nydiagnosticeret diabetes mellitus
- Manglende insulinadministration (evt. pga. fejlagtig insulindosering eller insulinpumpesvigt).
- Akut sygdom – f.eks. infektionssygdomme (specielt med feber og opkastning).

Symptomer:

- Dehydrering, tørst, polyuri, (vægttab)
- Opkastninger, kvalme, mavesmerter og appetitløshed,
- Øget respirationsfrekvens med Kussmaul respiration kan ses samt foetor acetonii ex ore.
- Bevidsthedssvækkelse som følge af acidosen. Konfusion eller bevidsthedssvækkelse stigende til coma – kan være symptom på cerebralt ødem

Klinisk vurdering

- Verificer diagnosen – mål blodsukker.
- Mål ketonstoffer i blod eller evt. stix af urin for ketonstoffer.
- Mål syre-base status som hasteprobe.
- Øvrige hastebloodprøver: S-Na, S-K, S-kreatinin, hæmatologisk status inkl. hæmatokrit og leukocytter, CRP. Ved febrilia og/eller forhøjet CRP bør der tillige tages blodtrykninger. (Vær opmærksom på, at der ofte ved ketoacidose kan være leukocytose, uden samtidig infektion).
- Vurdering af dehydreringsgrad, inkl. kapillærrespons, bevidsthedsniveau (Glasgow coma skala), BT, puls, temperatur og respirationsfrekvens. Eventuel foetor acetone ex ore.
 - Let til moderat dehydrering ~ 5 % – tørre slimhinder og nedsat hudturgor.

- Moderat til svær dehydrering ~ 10 % – nedsat kapillær-respons, indsunkne øjne.
- Svær dehydrering (chok) ~ +10 % – chokeret pt. med svage perifere pulse.
- Aktuel vægt og højde. Ligeledes skal oplysninger om den præmorbid vægt sikres. Væskedeficit kan også vurderes ud fra habituelle vægt minus aktuelle vægt
- Vurdering af vandladningen og evt. ventrikelretention. Abnorme tab skal noteres. Anlæg eventuelt ventrikelsonde og kateter a demeure.
- Ved svær ketoacidose og akut påvirkning bør barnet overflyttes til intensiv afsnit.

Formål med terapi

At erstatte væske og elektrolyttab, normalisere syre-base status og blodsukkerniveau. Derudover også at behandle eventuelt udløsende faktorer.

BEHANDLING

- Almindelig sikring af vitale parametre (ABCD retningslinjer) følges
- Velfungerende i.v. drop anlægges.
- Væske skema (beregnet for ketoacidose behandling) skal føres for alle patienter!

1. Væske og elektrolytbehandling

Ad væske:

Den maximale væskeindgift over det første og kommende døgn må ikke overskride 4000 ml per m² per døgn. Patienten rehydreres over mindst 36-48 timer for at forebygge cerebralt (intracellulært) ødem.

Ved påvirkning af kredsløbet gives 10 ml/kg isoton NaCl som vanlig stødbolus. Ved meget chokerede patienter kan infusionen gentages. Væskebolus medregnes ikke i det samlede væskeregnskab. Ellers gives generel væskebehandling:

- I første time: isoton NaCl 10 ml/kg (evt. tilsat 40 mmol KCl pr. liter ved kendt S-K < 3.0)
- I anden time: isoton NaCl 5-10 ml/kg/time (tilsat 40 mmol KCl pr. liter).
- I tredje time og fremover: isoton NaCl 5ml/kg/time, eventuelt mindre afhængig af behovet (den beregnede totale infusionsmængde i første døgn = ½ deficit + alm. vedligeholdelse + abnorme tab). Kalium tilsætning efter skema (se nedenfor).
- Der gives parenteral væske indtil patienten er rehydreret og kan drikke (se nedenfor)

Ad NaCl

Isoton NaCl (154 mmol/l) infusionsvæske benyttes som minimum de første 4-6 timer.

Herefter vil en infusionsvæske indeholdende ca. 80-100 mmol/l NaCl oftest være ideel.

Ved DKA kan S-Na være normal, høj eller lav, men den målte S-Na værdi giver ikke et sikkert billede af det korrekte natriumniveau. Årsagen er den høje glukosekoncentration, som ved osmose trækker væske ind i extracellulærfasen og dermed medfører fortyndingshyponatriæmi. Derfor er det vigtigt at benytte den korrigerede natrium og monitorere ud fra denne værdi.

Behovet for natrium vurderes ud fra 'korrigeret Na bestemmelse' (se nedenfor), der søges holdt konstant eller langsomt faldende ved hypertont dehydrering.

- $\text{Korrigeret Na} = \text{S-Na} + 0.36 \times (\text{blodsukker} - 5.5)$

Den målte S-Na værdi bør være stigende under den initiale insulinbehandling (for at forebygge cerebralt ødem), da blodsukkeret i denne fase vil være faldende.

- **Som tommelfingerregel skal S-Na øges ca. 0.3 mmol/l når blod glukose falder med 1 mmol/l.**

Ved manglende stigning eller fald i S-Na bør rehydreringsregimet genovervejes. Eventuelt kan natriumindholdet i væsken øges.

Ved svært dehydrerede patienter kan beregning af den effektive osmolalitet være vejledende for væskeplanen: Jo højere effektiv osmolalitet jo længere tid kræves for rehydrering samt brug af isoton NaCl

- Effektive osmolalitet = $2x(\text{Na}+\text{K}) + \text{blodsukker}$

Ved S-Na over 150 mmol/l eller under 130 mmol/l bør rehydreringen eventuelt strække sig over mere end 48 timer.

Ad Kalium

Ved diabetisk ketoacidose er der altid kalium underskud, men S-kalium kan være normalt – (falsk forhøjet) – og vil falde som følge af insulinbehandlingen.

Som udgangspunkt tilsættes kalium til den intravenøse væske når insulinindgift påbegyndes, start med 40 mmol KCl pr liter i.v. væske, da det vil være den mest benyttede tilskudsmængde. Når svar foreligger afstemmes kaliummængden i henhold til nedenstående tabel.

Kalium-tilskud (når kredsløbet er genoprettet)

Se-Kalium:	> 6 mmol/l	5-6 mmol/l	4-4,9 mmol/l	3-3,9 mmol/l	< 3 mmol/l
Kalium indgift: mmol/kg/time	0	0,2	0,3	0,4	0,5

Eksempel: Ved en vægt på 30 kg skal der efter de første to timer gives væske svt 150 ml/time. Hvis kalium er 4,0 mmol/l skal der gives 9 mmol kalium/time (30 kg x 0,3mmol/l/kg). 9 mmol i 150 ml giver en koncentration på 60 mmol/l.

Hvis S-K falder på trods af tilskud skal insulin-indgiften reduceres (f.eks. til 0,05 IU/kg/time).

Når acidosen er ophævet (bikarbonat > 15) og patienten selv kan spise, gives kalium-tilskud per oralt i 2-3 døgn som:

- < 12 år: 750 mg x 2
- > 12 år: 1500 mg x 2

Ad blodsukker:

Når BS falder til under 14-17 mmol/l ændres infusionsblandingen til:

- Lige dele isoton NaCl (154 mmol/l) og 10 % glukose tilsat mindst 40 mmol/l KCl (dog afhængig af S-K), således at den effektive infunderede væske indeholder ca 80 mmol/l NaCl, 5% glukose og 40 mmol/l KCl

Kan BS ikke holdes på 9-11 mmol /L kan gives:

- 10 % glukose tilsat 80-100 mmol NaCl per liter og KCl afhængig af S-K ved behov for øget sukkerindgift.

2. Insulinbehandling

Ved svær ketoacidose ($\text{HCO}_3^- < 10$) er tidlig administration af insulin relateret til en øget risiko for cerebral ødem over de næste 24 timer. Derfor påbegyndes insulinbehandlingen først 1-2 timer efter påbegyndt væskebehandling

- Insulindrop med 50 IU Actrapid i 50 ml isotonisk NaCl blandes i en sprøjtepumpe. Slangerne skylles gennem med blandingen. Gives som primærdrop. Rehydreringsvæske tilsættes som sidedrop.
- Der gives initialt 0,1 IU per kg legemsvægt per time sv.t. 0,1 ml/kg/time af insulinblandingen.
- Ved meget unge patienter (≤ 15 kg) bør insulindosis nedsættes til 0,05 IU/kg/time, svt 0,05 ml/kg/time.

I forbindelse med initial volumenekspansion falder blodsukkeret ofte stejlt. Herefter tilstræbes et fald i blodsukker på maksimalt ca. 5 mmol/l/time indtil blodsukker niveauet ligger på 14-17 mmol/l. Hos bevidsthedspåvirkede og ved elektrolytforstyrrelser, bør det foregå langsommere. Herefter anvendes en væske med 5 % glukose som anført under 'Ad blodsukker'

Som udgangspunkt holdes insulininfusionen konstant, da insulinets hæmning af glukoneogenesen og lipolysen samt forbrændingen af ketonstofferne er essentielt i DKA behandlingen. Derfor må insulin-droppet ikke seponeres eller pauseres.

Ved vedvarende høje blodsukre på > 15 mmol/l (uden stigning i bikarbonat) efter opstart af insulinbehandling kan insulindosis øges med 25-50 %, indtil blodsukkeret er < 15 mmol/l (se nedenfor). Ved for hurtigt fald i blodsukker koncentrationen øges glukoseindgiften (skift til 10 % glukose) før evt. reduktion i insulininfusionen.

Ved problemer med faldende kalium-koncentration reduceres insulinindgiften til 0.05 IU/kg/time.

LØBENDE KONTROL

Husk at DKA behandlingen har 2 faser

- Den akutte livstruende tilstand som oftest kan kuperes på 8-12 (-24) timer
- Den anden fase med øget insulin resistens af ca. 1-2 døgns varighed. Her er der behov for intensiveret og hyppige blodsukker- og ketonstof målinger.

Monitorering

- Hver time: BS, blod el. evt.urin undersøgelse for ketonstoffer
- Hver 2.-4. time: elektrolytter, kreatinin, S/B-status, samt BT, puls og temperatur.
- Korrigeret natrium og osmolalitet, samt Glasgow coma scale monitoreres løbende.
- Ofte ses fald i pH i de første behandlingstimer pga. forbedring af cirkulationen

Ad Natrium & Osmolalitet

Se ovenfor: 'Ad Natrium'

Ad Bikarbonat

Anvendelse af bikarbonat har i nogle undersøgelser vist sig ineffektivt eller koblet til øget frekvens af cerebralt ødem.

Bikarbonat tilskud kan forværre den cerebrale acidose og hypokalæmien og bør sædvanligvis ikke anvendes i behandlingen af DKA. *Kan dog overvejes* ved vedvarende pH under 6,9 og med samtidig hypotension og eller nedsat kardial kontraktilitet.

Giv 1-2 mmol/kg NaHCO_3 (1 mmol/ml) intravenøst over 30-60 min.

Ad Coma diabeticum

- Overflyt til intensiv afdeling
- Ved insufficient vejtrækning og SAT < 90 % gives ilt tilskud (5 l/min med fugter)
- Kateter a demeure ved manglende spontan vandladning de første 4 timer
- Ventrikelsonde må ikke nedlægges på komatøse patienter uden forudgående trakeal intubation ved narkoselæge. Hvis respiratorbehandling tilstræbes pCO₂ 3,5-4,5.
- Undgå afkøling
- I øvrigt følges behandlingsprincipperne for DKA

Ad febrilia eller kliniske tegn på infektion

- Søg efter bakteriel fokus og foretag relevante undersøgelser, f.eks.
- Bloddyrkning ved mistanke om sepsis
- Halspodning
- Rtg af thorax ved mistanke om pneumoni
- Urin til stix og evt. dyrkning

- Antibiotisk behandling afhængig af fund og i henhold til afdelingens antibiotika instruks
 - Tærskel for i.v. antibiotikabehandling bør være lav
 - Anvend eksempelvis som udgangspunkt følgende standardbehandling
 - Ampicillin 100 mg/kg/døgn på 3 doser
 - Ved PC allergi: Cefuroxim (Zinacef) 100 mg/kg/døgn på 3 doser

Ad Cerebralt Ødem

Livstruende tilstand – behandling før konfirmation af tilstanden!

Start straks behandling, da tilstanden i løbet af få minutter kan blive dødbringende.

Symptomer:

- Forværring af patientens cerebrale tilstand – hovedpine, somnolens, konfusion
- Stigning i BT samt bradykardi
- Neurologiske udfald f.eks. pupildifferens
- Faldende ilt saturation

Risiko-faktorer for udvikling af cerebralt ødem er:

- nydiagnosticeret diabetes, ung alder (≤ 5 år)
- lang symptomvarighed
- cerebralt påvirkede patienter
- for hurtig rehydrering, overhydrering
- natrium-underskud (hyponatriæmi) samt for hurtigt fald i Se-osmolalitet
- anvendelse af bikarbonat.
- indgift af insulin før rehydrering

Behandling:

- Mannitol 0,5-1 g/kg givet over 20-30 minutter intravenøst. Kan gentages. (Mannitol fås som 100 eller 200 g/l).
- Hypertonisk NaCl (3%): 5-10 ml/kg over 30 minutter. Kan være et alternativ til mannitol eller kan forsøges i andet behandlingsforsøg, hvis mannitol er uden den forventede effekt.
- Løft hovedgæret

- Reducer væskeindgift til 70% af givne behandling
- Efter behandling for cerebralt ødem overvejes billeddiagnostik for at udelukke specifikke årsager til cerebrale symptomer.
- Overvej intubation

INTRODUKTION AF PERORAL VÆSKE OG OVERGANG TIL SUBKUTANE INJEKTIONER

Ad peroral væske:

Kun ved bikarbonat over 15 mmol/L og velbefindende barn, der ikke kaster op:

- Tæller med i det samlede væske regnskab
- Væsken bør ikke være hypoton
- Tilbyd Revolvyt blandet med saft, evt. popcorn eller chips
- Ved stabilt s-Na > 135 mmol/l (og bikarbonat > 15) øges forsigtigt mængden af tynde væsker (mælk, saft, vand).

Ad overgang til subkutane injektioner

- Efter mindst et døgn, når syrebasestatus er normaliseret (Bikarbonat > 15 mmol/l) og barnet kan spise og drikke påbegyndes subkutane injektioner med insulin, eventuelt efter anlæggelse af Insuflon
- Dette kan f.eks. foregå med hurtigvirkende insulin (Actrapid/NovoRapid) hver 4. time, og langsomtvirkende insulin morgen og/eller aften, tilpasset barnets skønnede behov
- Insulindosis afpasses den mængde insulin, der er givet i det foregående døgn. Barnet er ofte insulinresistent og dette betyder at præpubertale børn ofte skal have op til 1-1½ enhed/kg/døgn, mens pubertale skal have op til 2 enheder/kg/døgn.

NB

Vær opmærksom på, at der kan være efterslæb af ketonstoffer i urinen, selv efter normaliseret syre/base status.

Litteratur:

ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Pediatric Diabetes, Sept 2009, Vol 10 suppl 12, 118-133.