

***De behandeling van kinderen met een
Diabetische ketoacidose (DKA)
of
Hyperglycemisch Hyperosmolair
syndroom (HHS)***

Piet Leroy en Monique de Vroede

Woord vooraf

Dit protocol beschrijft de behandeling van de ernstige diabetische ketoacidose (DKA) en van het hyperglycemisch hyperosmolair syndroom (HHS). Het protocol is gebaseerd op recente nieuwe inzichten. De kans bestaat daardoor dat dit protocol op meerdere domeinen afwijkt van wat de behandelaar tot nu toe gewend was te doen bij DKA. Daarom werd er voor gekozen om dit protocol op te splitsen in vier delen:

- | | | |
|---|---|-----------|
| 1. Een samenvattend flowdiagram | → | Pagina 3 |
| 2. Een <u>korte, praktische versie</u> | → | Pagina 4 |
| 3. Een uitgebreide versie (inclusief achtergrondinformatie) | → | Pagina 12 |
| 4. Een aantal appendices met verduidelijkingen en theorie | → | Pagina 26 |

Het verdient aanbeveling om de uitgebreide versie en de appendices zorgvuldig te bestuderen buiten de context van een acute situatie. Op die manier krijgt de behandelaar inzage in alle overwegingen die hebben geleid tot de gemaakte aanbevelingen. Voor aanvullende achtergrondinformatie verwijzen we tevens naar “De behandeling van ernstige diabetische ketoacidose bij kinderen: magie of wetenschap?” Piet Leroy & Monique de Vroede. **Praktische Pediatrie. 2009; 3: 188-195**

Dit protocol werd zo zorgvuldig mogelijk opgesteld. De commentaren en suggesties van een grote groep ervaren kinderartsen en kinderendocrinologen werden er tevens in verwerkt. In het bijzonder waren de commentaren van de kinderarts-endocrinologen Kees Noordam en Jet Stokvis-Brantsma zeer bruikbaar. We nodigen de lezer uit om eigen bedenkingen laagdrempelig aan ons te melden.

Dit protocol is in principe bedoeld voor de opvang van DKA patiënten buiten de setting van een PICU. Criteria voor verwijzing naar een PICU worden in dit protocol duidelijk benoemd. Hoewel dit protocol in de meeste gevallen ook gebruikt zal kunnen worden als leidraad bij de behandeling van kritisch zieke DKA patiënten op een PICU, kan het in individuele gevallen noodzakelijk zijn ervan af te wijken.

Piet Leroy, kinderarts-intensivist (p.leroy@mumc.nl)

Monique de Vroede, Kinderarts-endocrinoloog (M.deVroede@umcutrecht.nl)

Mei 2012

Definitie

	<u>DKA^a</u>	<u>HHS^b</u>
Glucose ^c	> 11 mmol/l	> 33 mmol/l
PH ^d	< 7,3	>7,3
Bicarbonaat ^d	< 15 mmol/l	>15 mmol/l
Ketonemie/urine	>1 mmol/l /+++	≤ 1mmol/l /0 tot +

^a Deze richtlijn beschrijft de intraveneuze behandeling van patiënten die aan deze 4 kenmerken van DKA voldoen én bovendien ≥ 5% gedehydrateerd zijn en/of een gedaald bewustzijn hebben en/of braken. Bij mildere presentaties kan een niet-intraveneuze behandeling worden overwogen (orale rehydratie en subcutane insuline)

^b **Hyperosmolair Hyperglycemisch Syndroom** werd oorspronkelijk beschreven als een ernstige complicatie van type 2 diabetes. Nochtans bestaat er een overlap tussen HHS en DKA. Met bij name kinderen met een nieuwe type 1 diabetes die vóór opname grote hoeveelheden suikerhoudende dranken hebben ingenomen kan het beeld eerder lijken op HHS dan op DKA. De vaak extreme hyperosmolaliteit, in combinatie met een meestal hoge gevoeligheid voor insuline, maakt deze patiënten extra gevoelig voor het ontwikkelen van hersenoedeem. Rhabdomyolyse, hypovolemische shock en multi-orgaan falen zijn de andere potentieel levensbedreigende complicaties van HHS. Bij DKA patiënten met een milde acidose maar uitgesproken dehydratie en hyperosmolaliteit moet in de eerste plaats aan HHS worden gedacht. Volgende acties zijn aan te bevelen:

- Overleg met een ervaren specialist & verwijs laagdrempelig door naar een PICU
- Doseer insuline uiterst voorzichtig
- Monitor zeer nauwkeurig de serum osmolaliteit tijdens de rehydratie
- Let op tekenen van (multi)orgaanfalen, hersenoedeem en rhabdomyolyse

^c **CAVE: Euglycemische KetoAcidose:** Hierbij is de bloedsuikerspiegel "relatief" laag (<11 mmol/l) als gevolg van de afwezigheid van koolhydraten intake (langdurig vasten, braken, ziekte), terwijl ketoacidose ontstaat door de insuline deficiëntie en de daardoor optredende lipolyse en ketogenese. Kliniek en HbA1c helpen om een correcte diagnose te stellen.

^d Klassiek worden de pH en bicarbonaatconcentratie gebruikt om de ernst van DKA te definiëren: **Mild** (veneuze pH<7.3 of [HCO₃⁻]<15 mmol/l), **Matig-ernstig** (veneuze pH<7.2 of [HCO₃⁻]<10 mmol/l), **Ernstig** (veneuze pH<7.1 of [HCO₃⁻]<5 mmol/l). Deze indeling is onvolledig. Zie **Appendix 4 pag 31** voor lijst van risicofactoren voor een ernstig beloop

Belangrijke basisprincipes

De behandeling van DKA richt zich primair op het HERSTEL van de dehydratie, van de ketose en van de hyperosmolaliteit én op de CONTINUE PREVENTIE van hersenoedeem.
HET CORRIGEREN VAN DE HYPERGLYCEMIE IS SLECHTS VAN SECUNDAIR BELANG!

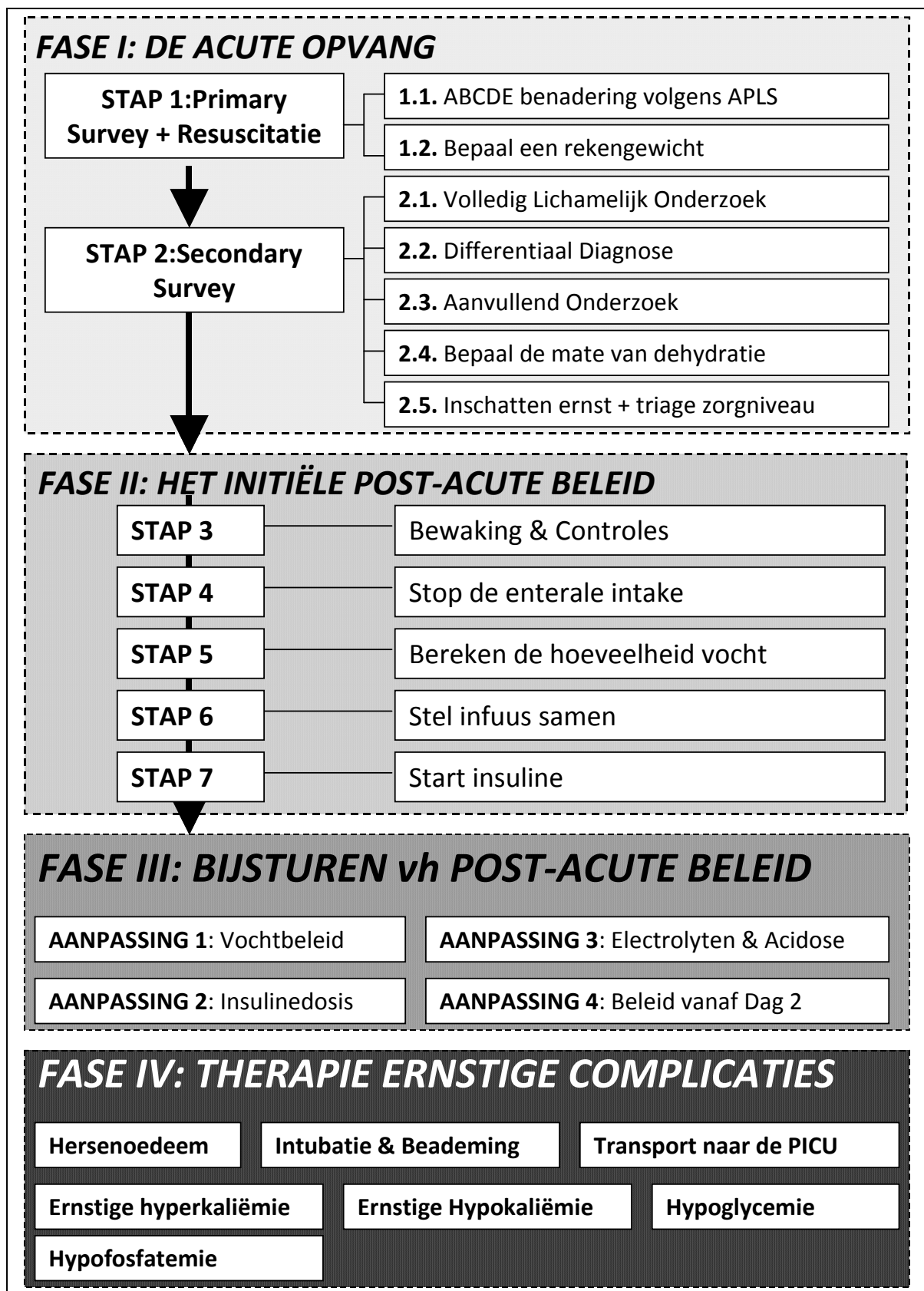
DKA is het gevolg van een (relatief) langzaam ontstane metabole ontregeling. Het is over het algemeen verstandig om langzaam ontstane metabole ontregelingen ook slechts langzaam te corrigeren. **ONDANKS DE SOMS ERNSTIGE KLINISCHE PRESENTATIE MOETEN DE REHYDRATIE EN METABOLE CORRECTIES BIJ VOORKEUR LANGZAAM EN VOORZICHTIG GEBEUREN.**

Hersenoedeem als complicatie van DKA ontstaat meestal tussen de 5 á 15 uur na opname, maar kan reeds bij opname aanwezig zijn.

ONDANKS de vaak uitgesproken dehydratie is ernstige hypovolemie met weefselhypoperfusie uiterst zeldzaam. Als DKA-patiënten overlijden, dan overlijden ze als gevolg van hersenoedeem en niet als gevolg van shock.

Voor meer informatie en referenties: zie **APPENDIX 1 PAG 27**

SAMENVATTEND FLOWDIAGRAM



DKA protocol: De KORTE versie

FASE I: DE ACUTE OPVANG (0-1 H)

STAP 1: PRIMARY SURVEY + RESUSCITATION

1.1 Behandel volgens de APLS principes:

Beoordeel patiënt: Airway, Breathing, Circulation, Bewustzijn (AVPU, EMV scores)

Zorg voor:

- Open Airway; Pulsoximetrie en adequate oxygenatie
- Twee grote perifere infuzen
- ECG-monitor en bloeddrukmeter
- Zorg voor de aanwezigheid van mannitol 20% (Zie COMPLICATIE 1 – pag 22)

Eerste Behandelingen

→ Indien shock: NaCl 0,9% 10 ml/kg, herhalen tot **maximaal 30 ml/kg**.

Indien shock persisteert: Overleg met IC

→ Geen shock: NaCl 0,9% starten 10 ml/kg in 30 min.

Overweeg: O₂ therapie, Maagsonde, Blaaskatheter, IC indicatie (Zie Appendix 4 pag 31)

1.2 Bepaal een rekengewicht

Gebruik een recent gewicht (gemeten voorafgaand aan de klachten)

Of het PRIL®-lint (Gewicht op basis van lengte)

Of APLS formule voor Kinderen tussen 0-10 jaar oud: **G = 8 + (2,5 x leeftijd (jr))**

STAP 2: SECONDARY SURVEY

2.1 Volledig Lichamelijk Onderzoek

Zoek bevestiging van de diagnose; zoek tekenen van complicaties (aspiratiepneumonie, intracranieële hypertensie); Sluit andere diagnoses uit (zie Differentiaal Diagnose).

2.2 Differentiaal Diagnose

HHS? Sepsis (let op CRP)? Abdominaal probleem (appendicitis, peritonitis)? Intoxicatie? Andere oorzaken van verhoogde intracranieële druk?

2.3 Aanvullend Onderzoek

- Bed-side (Point-of-Care): glucose en ketonen (vb Abbott precision®)
- Bloed onderzoek: glucose, bloedgas, Na^{*}, K, Cl, geïoniseerd Calcium, Fosfaat, Ureum, Creatinine, Bloedbeeld/CRP, HbA_{1c}, Osmolaliteit, Lactaat, CK, spijserserum, (op indicatie lipase, amylase)

**Natrium bepaling bij voorkeur uit bloedgassample*

- BELANGRIJKE BEREKENINGEN: ([] zijn concentraties in mmol/L)

Effectieve Osmolaliteit (zie Appendix 3 pag 30)	$OSM^{eff} = [Glucose] + 2 \times ([Na^+])$ De OSM^{eff} mag in de eerste 12 á 18 uur NIET dalen
Anion Gap	$([Na^+] + [K^+]) - ([HCO_3^-] + [Cl^-])$
Gecorrigeerd natrium	Werk uitsluitend met het gemeten Na! (zie appendix 2 pag 29)

2.4 Bepaal de mate van dehydratie als volgt

Ernst	Kenmerken	Maximale inschatting
Mild	Amper tekenen van dehydratie	3% (30 ml/kg)
Matig	Klassieke tekenen van dehydratie duidelijk aanwezig	5% (50 ml/kg)
Ernstig	Idem als vorige + vertraagde centrale capillaire refill (sternum) en/of diepliggende ogen	8% (80 ml/kg)
SHOCK	Zwakke, snelle pols. Duidelijke afname van perifere circulatie (koude, bleek-gauwe acra, sterk verlengde capillaire refill)	8% (80 ml/kg) + vasculaire ondervulling

Overschatting van dehydratie en rehydratie is gevaarlijk (hersenoedeem)
Bij DKA is de klinische inschatting van dehydratie onbetrouwbaar
Bij DKA is gewichtsverlies een onbetrouwbare maat van dehydratie
Gebruik bij de berekeningen nooit meer dan 8% dehydratie

2.5 Triage volgens ernst + IC-indicaties: Zie ook Appendix 4 pag 31

Indicaties voor overleg en/of overplaatsing naar een PICU kunnen de volgende zijn:

A. Klinische factoren

- Leeftijd < 2 jaar
- Gedaald bewustzijn
- Teken van intracranieële drukstijging
- Uitputting
- Extreme dehydratie + tekenen van Shock
- Persisterende Shock (na max. 30 ml/kg vulling)

B. Bloeduitslagen

- pH < 7.0
- Metabole acidose met (laag-)normale pCO₂ (= teken van falen van de respiratoire compensatie)
- Bloedresultaten die gecorreleerd zijn met een verhoogde kans op hersenoedeem:
 - o pCO₂ < 1.5kPa (11,3 mmHg) + Ureum > 10 mmol/L : beide factoren zijn risicofactoren voor het ontstaan van hersenoedeem bij DKA
 - o Persisterende hyponatriëmie en/of het niet oplopen van het serumnatrium tijdens de eerste uren van de behandeling

C. Logistieke factoren

- Complexiteit van de behandeling overstijgt naar verwachting de zorgcapaciteit van de eigen afdeling.
- Onmogelijkheid van intraveneuze toegangsweg

FASE II: HET INITIËLE POST-ACUTE BELEID (1-24 H)

STAP 3: SPREEK BEWAKING EN CONTROLES AF

Frequentie	Acties
Continu	ECG-monitor, SatO ₂
á 1 uur	Bloeddruk, Vochtbalans, bedside glucose (point of care), EMV score
á 2 uur	<u>Bedside</u> : Ketonemie (point of care) <u>Lab</u> : Glucose, Bloedgas (veneus of capillair), Natrium, Kalium, Chloor, fosfaat. <u>Bereken</u> : de Effectieve Osmolaliteit (OSM ^{eff}) = [Glucose] + (2 x [Na ⁺])

STAP 4: STOP DE ENTERALE INTAKE GEDURENDE DE EERSTE 24 UUR

- Niets per os (hoogstens wat ijschilfertjes in de mond bij erg droge slijmvliezen)
- Plaats een maagsonde bij tekenen van gastroparese, persisterend braken en/of gedaald bewustzijn.

STAP 5: BEREKEN DE HOEVEELHEID INTRAVENEUS VOCHT

Hoeveelheid vocht in ml over 48 uur
= [2 x Basisbehoefte per 24 uur^a] plus berekend Deficit^b min reeds gegeven Vulling^c

(Maximaal: 4000 ml/m²/dag)

Infuussnelheid (ml/h) = hoeveelheid vocht over 48 uur / 48

^a **Basisbehoefte (ml)**: Zie standaard regels voor vochtonderhoud:

tot 10 kg	100 ml/kg/24 uur
10-20 kg	1000 + 50 ml/kg boven de 10 kg
> 20 kg	1500 + 20 ml/kg boven de 20 kg

^b **Deficit (ml)** = % dehydratie (Zie STAP 2.4 (fase I-pag 6)) x (ideaal) lichaamsgewicht x 1000

^c **Reeds gegeven vulling (ml) tijdens de acute opvang**

→ PRAKTIJK VOORBEELD: zie APPENDIX 5 PAG 32

STAP 6: STEL EEN INFUUSOPLOSSING SAMEN

- **BASISINFUUS: Gebruik uitsluitend NaCl 0.9%**
- **KALIUM Toevoeging:** indien diurese en geen ECG afwijkingen (zoals spitse T golf)
Voeg 20 mmol kalium (KCl 7.45%, 1mmol=1ml) toe aan 500 ml NaCl 0,9%
- Of:**

K ⁺ <3 mmol/l	=> 4-6 mmol/kg/24hr
K ⁺ >3 en <4 mmol/l	=> 2-4 mmol/kg/24hr
K ⁺ >4 en <6 mmol/l	=> 1-2 mmol/kg/24hr (normaal onderhoud)
K ⁺ >6 mmol	=> geen K toevoegen

STAP 7: START INSULINE

Praktische voorzorgen: zie uitgebreide versie protocol

- Snelwerkende Insuline oplossing (vb Novorapid®, Humalog®, Apidra®)
- Oplossing van 1 IE/ml* (**50 IE snelwerkende insuline aanlengen met NaCl 0.9% tot een totaal volume van 50 ml**) ; toedienen via zijlijntje (perfusorpomp)
** **NOTA:** bij kleine kinderen en bij lage doseringen kan het nodig zijn om een nog meer verdunde oplossing te gebruiken (vb 0,1 IE/ml). Zorg ervoor dat de infuussnelheid van de insulineperfusor nooit minder dan 2 ml/uur moet zijn. Markeer de verdunning duidelijk op de perfusorspuit.*
- **PRAKTISCH:**
 - 1. GEEF NOOIT EEN OPLAAD of BOLUS !!**
 - 2. Indien acidotisch (pH <7.3 en/of Bicarbonaat < 15 mmol/L):**
 - Start insuline pas na de shock-behandeling/initiële rehydratie (i.e. niet binnen eerste uur na start IV vocht)
 - **Startdosis**
 - > 2 jaar: **0.025 IE/kg/uur**
 - < 2 jaar: **0.0125 IE/kg/uur**
 - Bekende diabeten: **0.05 IE/kg/uur**
 - 3. Indien niet acidotisch (pH >7.30)**
⇒ **Denk in de eerste plaats aan een HHS – Zie DEFINITIE pag 2**
 - Pas starten met insuline als glucose gedurende 2 opeenvolgende uren weinig of niet gedaald is (<5 mmol/l/h)
 - **Startdosis**
 - > 2 jaar: **0.025 IE/kg/uur**
 - < 2 jaar: **0.0125 IE/kg/uur**
 - Bekende diabeten: **0.05 IE/kg/uur**

FASE III: AANPASSEN *vh* POST-ACUTE BELEID

AANPASSING 1: Bijsturen van het vochtbeleid (hoeveelheid en samenstelling)

BELANGRIJK: Het vochtbeleid wordt gestuurd op basis van de Effectieve Osmolaliteit en de bloedsuikerspiegel. Aanpassingen moeten bestaan uit kleine voorzichtige stapjes !!!

Aanpassingen op basis van de Effectieve Osmolaliteit:

(Effectieve Osmolaliteit (OSM^{eff}) = [Glucose] + (2 x [Na⁺]) ZIE OOK **APPENDIX 3 PAG 30**)

ALGEMENE REGEL: Gedurende de eerste 12-18 uur van de behandeling moet de Osm^{eff} ongeveer gelijk blijven. Bij een dalend glucose betekent dit dat de serum-natriumconcentratie MOET stijgen.

PRAKTISCH:

1. Indien de Osm^{eff} toeneemt:

Geef meer vocht (infuussnelheid met 10% verhogen)

2. Indien de Osm^{eff} daalt: CAVE ONTSTAAN VAN HERSENOEDEEM:

- Geef minder vocht (infuussnelheid verminderen met 10%)
- Zorg voor een infuusbeleid uitsluitend op basis van NaCl 0.9% (zie **FASE I**);
- Indien reeds glucose wordt gegeven: geef glucose in een zo klein mogelijk volume (zie verder)
- Stop alle orale / enterale intake (indien nog niet gebeurd).
- Indien ook neurologische achteruitgang: zie Hersenoedeem (**COMPLICATIE 1 –pag 22**)
- Bij extreme daling van serum natrium: overweeg het geven van NaCl 2,9%: Zie Hersenoedeem (**COMPLICATIE 1-pag 22**)

Aanpassingen op basis van de bloedsuikerspiegel: TOEVOEGING van GLUCOSE

ALGEMENE REGEL: Een SNELLE DALING VAN DE BLOEDSUIKERSPIEGEL IS ONGEVAARLIJK zolang een hypoglycemie wordt voorkomen én zolang de Osm^{eff} min of meer gelijk blijft.

PRAKTISCH: Vanaf een bloedsuikerspiegel van 15 á 10 mmol/L:

1. Indien beperkte keto-acidose (pH > 7.3 of ketonemie ≤ 1 mmol/L):

Eerste stap: reduceer de insulinedosis (stapjes van telkens -10%)

2. Indien nog duidelijke keto-acidose:

Handhaaf de insuline dosis en voeg GLUCOSE toe in een zo klein mogelijk volume!!!

Dosis:

- start laag, vb 30-60 mg/kg/h (= 0,3-0,6 ml/kg/h Gluc 10% = 0,15-0,3 ml/kg/h Gluc 20%)
- Indien glucose blijft dalen: verhoog intake met kleine stapjes (vb met 30-60 mg/kg/h)

Praktische oplossingen:

- GEBRUIK GEEN Glucose 5% of Glucose 2,5%/NaCl 0,45% (slap zout) of Glucose/Zout 1/3-2/3)
- Gebruik hypertone glucose (bijvoorbeeld zijlijn Glucose 10%); Voeg zelfde hoeveelheid Kalium toe als in NaCl 0,9% infuus
- trek hoeveelheid af van NaCl 0.9% infuus, zodat totale vochtintake niet verandert
- zie ook **APPENDIX 6-pag 33** voor praktische voorbeelden

AANPASSING 2: Bijsturen van de insuline dosis

BELANGRIJK: De insuline dosis wordt vooral gestuurd op basis van de bedside gemeten KETONEMIE. (De bloedsuikerspiegel en de bloedgasanalyse zijn minder goede maten voor de insuline effectiviteit - Zie APPENDIX 7 PAG 34)

PRAKTISCH:

→ **Monitor de EFFECTIVITEIT: Meet á 2 uur de bed-side ketonemie:**

- Indien ketonemie > maximale meetwaarde blijft en pH < 7.3: Verhoog de insulinedosis met 10%.
- Indien de ketonemie gestaag daalt (> 0.5 mmol/L/h): handhaaf de insulinedosis
- Indien de ketonemie met < 0.5 mmol/L/h daalt: Verhoog de insulinedosis met maximaal 10%.
- Indien de ketonemie meerdere keren na elkaar gemeten < 1 mmol/L:
 1. Eind van de ketonenoverproductie als oorzaak van de acidose! Indien pH toch nog < 7.3 → denk aan hyperchloremische acidose: vervang eventueel NaCl 0.9% door Ringerslactaat
 2. Zodra de ketonemie verdwenen is kan overwogen worden om de insulinedosis te verlagen. LET WEL: doe dit alleen indien de glucose toevoer normaal is voor de leeftijd. Het verlagen van de insuline dosis bij een relatief geringe glucose aanvoer kan leiden tot de productie van "hongerketonen" en daardoor tot het herontstaan van een keto-acidose.
- Voor een praktisch voorbeeld zie APPENDIX 7 PAG 34

→ **Monitor de VEILIGHEID, i.e. voorkom hypoglycemie! Daarom: Meet á 1 uur de bloedsuikerpiegel**

De eerste daling van de bloedsuikerspiegel is vooral het gevolg van de IV vochttoediening. Deze snelle daling is meestal GEEN reden om de insulinedosis te reduceren of om glucose bij te starten.

- Van zodra de bloedsuikerspiegel gedaald is tot < 15 mmol/L moet overwogen worden om glucose toe te voegen (zie AANPASSING 1 PAG 18)
- Indien de bloedsuikerspiegel niet daalt of zeer snel blijft dalen:
→Zie uitgebreide versie Protocol

AANPASSING 3: Controle en correctie van elektrolyten en acidose

NATRIUM

- Meestal is er bij aanvang sprake van een hypertone hyponatriëmie; tijdens de eerste uren van behandeling moet het serumnatrium stijgen (zie Appendix 3 pag 30)
- Overweeg NaCl 2,9% bij extreme daling van het serumnatrium

KALIUM

- Aanpassen aan serumkalium

FOSFAAT

- Start fosfaatsuppletie 0.5-1.5 mmol/kg/dag IV als serumfosfaat < 0.3 mmol/L bedraagt en/of bij tekenen van ernstige hypofosfatemie (cardio-respiratoir falen, niet anders verklaarde encefalopathie, hemolytische anemie)

NATRIUMBICARBONAAT

- Bicarbonaat is - ongeacht de maat van acidemie - **NOOIT** geïndiceerd bij de behandeling van DKA, *behalve* bij de behandeling van levensbedreigende hyperkaliëmie ritmestoornissen. (Dosering: 1-2 mmol/kg over 60 minuten)

AANPASSING 4: Beleid vanaf Dag 2

24^e – 48^e uur

- Vocht:
 - zelfde hoeveelheid als dag 1 (rehydratie gespreid over 48 uur)
 - infuus op basis van NaCl 0,9 % met kalium toevoeging (20 mmol/500 ml of op geleide van serum kalium) en hypertone glucose toediening (vb glucose 10% zij-infuus).
 - Streef naar een glucose toevoer die normaal is voor de leeftijd
- Water per os is toegestaan, afhankelijk van mentale status, dorstgevoel en biochemie. Hoeveelheid aftrekken van infuus.
- Kalium: 20 mmol/500 ml infuusvloeistof of anders op geleide van serum kalium.
- Insuline: verder i.v., doseren op geleide van bloedsuikers. Dosiswijzigingen mogen nooit meer dan 10% zijn! Zodra de ketonemie verdwenen is kan overwogen worden om de insulinedosis te verlagen. LET WEL: doe dit alleen indien de glucose toevoer normaal is voor de leeftijd. Het verlagen van de insuline dosis bij een relatief geringe glucose aanvoer kan leiden tot de productie van "hongerketonen" en daardoor tot het herontstaan van een keto-acidose
- Na verdwijnen ketonen (bloedketonen bij herhaling < 1 mmol/L): overgaan op SC insuline en stop IV insuline
- Fosfaatsuppletie: evt. initiëren of continueren, zie boven.

Dag 3 en verder

- Vocht: basisbehoefte als infuus + per os; lichte maaltijden zijn toegestaan. Vaattoegang inlaten totdat goede orale intake verzekerd is.
- Kalium: stoppen indien plasma K stabiel en normaal is.
- Insuline: overgaan op SC insuline indien nog niet gebeurd

FASE IV: BEHANDELING VAN ACUTE COMPLICATIES

1. Hersenoedeem	Pag 22
2. Intubatie en beademing	Pag 23
3. Transport naar de kinder-IC	Pag 23
4. Ernstige hyperkaliëmie en hyperkaliëmie ritmestoornissen	Pag 23
5. Hypoglycemie	Pag 24
6. Hypokaliëmie	Pag 24
7. Hypofosfatemie	Pag 24

DKA protocol: De UITGEBREIDE versie

FASE I: DE ACUTE OPVANG

STAP 1: PRIMARY SURVEY + RESUSCITATION

1 Behandel volgens de APLS principes:

A	<ul style="list-style-type: none">- Garandeer een open luchtweg- Indien gedaald bewustzijn: plaats maagsonde- CAVE intubatie*
B	<ul style="list-style-type: none">- Geef zuurstof; streef naar optimale saturatie- Noteer de mate van tachypneu
C	<ul style="list-style-type: none">- Plaats twee grote perifere infuzen; zonodig botnaald- Vermijd centrale lijnen ivm verhoogde kans op diepe veneuze thrombose (APPENDIX 8 PAG 35)- Overweeg blaaskatheter en arteriële lijn bij zeer ernstige presentatie- <u>Eerste Bloedonderzoek</u>: Bedside glucose + ketonemie- Geef 10 ml/kg vaatvulling (NaCl 0.9%); MAXIMAAL 3 keer 10 ml/kg**- NOTEER ZORGVULDIG DE HOEVEELHEID TOEGEDIENDE VAATVULLING
D	<ul style="list-style-type: none">- Meet en volg het bewustzijn (AVPU en EMV scores) <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"><p>A = Alerte patiënt V = patiënt reageert op een Verbale stimulus P = patiënt reageert alleen op een Pijnprikkel U = patiënt reageert niet (Unresponsive)</p></div> <ul style="list-style-type: none">- Zoek naar tekenen van verhoogde intracraniale druk (Zie FASE IV - pag 22)- Zorg voor de aanwezigheid van mannitol 20% (Zie COMPLICATIE 1 – pag 22)
E	<ul style="list-style-type: none">- Verricht anamnese & lichamelijk onderzoek (zoek bevestiging van diagnose)

*** Intubatie en starten van beademing moeten uitsluitend gebeuren door of na overleg met een professional die vertrouwd is met deze handelingen én met de typische pathofysiologie van DKA bij kinderen. Omdat intubatie en een verkeerde beademstrategie kunnen leiden tot een exacerbatie van hersenoedeem, gelden in deze situatie bijzondere voorzorgen. (Zie FASE IV) DE OVERPLAATSING NAAR EEN PICU MAG GEEN REDEN ZIJN OM EEN PATIENT TE INTUBEREN.**

****DIEPE SHOCK IS UITERST ZELDZAAM! OVERVLOEDIG VULLEN VERHOOGT DE KANS OP HERSENOEDEEM → VUL daarom met niet meer dan 30 ml/kg**

2 Bepaal een rekengewicht

Gewicht	<ul style="list-style-type: none">- Gebruik NIET het opnamegewicht- Gebruik een recent gewicht (gemeten voorafgaand aan de klachten) Of het PRIL®-lint (Gewicht op basis van lengte) Of APLS formule voor Kinderen tussen 0-10 jaar oud: G = 8 + (2,5 x leeftijd (jr))
----------------	--

STAP 2: SECONDARY SURVEY

1 Volledig lichamelijk onderzoek

- Zoek bevestiging van de diagnose
- Zoek tekenen van complicaties (aspiratiepneumonie, intracranieële hypertensie)
- Sluit andere diagnoses uit (zie Differentiaal Diagnose)

2 Differentiaal Diagnose

HHS? Sepsis (let op CRP)? Abdominaal probleem (appendicitis, peritonitis)? Intoxicatie?
Andere oorzaken van verhoogde intracranieële druk?

3 Aanvullend Onderzoek

- Bed-side (Point-of-Care): glucose en ketonen (Abott precision)
- Bloed onderzoek: glucose, bloedgas, Na^{*}, K, Cl, geïoniseerd Calcium, Fosfaat, Ureum, Creatinine, Bloedbeeld/CRP, HbA_{1c}, Osmolaliteit, Lactaat, CK, spijsersum, (op indicatie lipase, amylase)
 - *Natrium bepaling bij voorkeur uit bloedgassample ter voorkomen van een pseudohyponatriëmie
- BELANGRIJKE BEREKENINGEN: ([] zijn concentraties in mmol/L)

Effectieve Osmolaliteit (zie Appendix 3 pag 30)	$OSM^{eff} = [Glucose] + 2 \times ([Na^+])$ De OSM^{eff} mag in de eerste 12 á 18 uur NIET dalen
Anion Gap	$([Na^+] + [K^+]) - ([HCO_3^-] + [Cl^-])$
Gecorrigeerd natrium	Werk uitsluitend met het gemeten Na! (zie Appendix 2 pag 29)

4 Bepaal de mate van dehydratie als volgt:

Ernst	Kenmerken	Maximale inschatting
Mild	Amper tekenen van dehydratie	3% (30 ml/kg)
Matig	Klassieke tekenen van dehydratie duidelijk aanwezig	5% (50 ml/kg)
Ernstig	Idem als vorige + vertraagde centrale capillaire refill (sternum) en/of diepliggende ogen	8% (80 ml/kg)
SHOCK	Zwakke, snelle pols. Duidelijke afname van perifere circulatie (koude, bleek-grauwe acra, sterk verlengde capillaire refill)	8% (80 ml/kg) + vasculaire ondervulling

Overschatting van dehydratie en rehydratie is gevaarlijk (hersenoedeem)
Bij DKA is de klinische inschatting van dehydratie onbetrouwbaar
Bij DKA is gewichtsverlies een onbetrouwbare maat van dehydratie
Gebruik bij de berekeningen nooit meer dan 8% dehydratie

5 Triage volgens ernst + IC-indicaties: Zie Appendix 4 pag 31

FASE II: HET INITIËLE POST-ACUTE BELEID (1-24 UUR)

STAP 3: SPREEK BEWAKING EN CONTROLES AF***

Frequentie	Acties
Continu	ECG-monitor, SatO ₂
á 1 uur	Bloeddruk, Vochtbalans, bedside glucose (point of care), EMV score
á 2 uur	<p><u>Bedside</u>: Ketonemie (point of care) = belangrijkste maat voor de titratie van de insuline dosis !!!</p> <p><u>Lab</u>: Glucose, Bloedgas (veneus of capillair), Natrium, Kalium, Chloor, fosfaat.</p> <p><u>Bereken</u>: de Effectieve Osmolaliteit (OSM^{eff}) = $[Glucose] + (2 \times [Na^+])$</p> <p style="text-align: center;">ZIE OOK <u>APPENDIX 3 PAG 30</u> ↓ <i>Interpretatie(zie verder FASE III)</i></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>Gedurende de eerste 12-18 uur van de behandeling moet de Osm^{eff} ongeveer gelijk blijven. Bij een dalend glucose betekent dit dat de serum-natriumconcentratie MOET stijgen (zie formule): als bloedsuiker daalt met 10 mmol/L dan moet de Na-concentratie stijgen met (ongeveer) 5 mmol/L.</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>Na de initiële vochtresuscitatie wordt vaak al een behoorlijke daling van de bloedsuikerspiegel gezien. Een snelle daling van de bloedsuikerspiegel is ONGEVAARLIJK zolang een hypoglycemie wordt voorkomen én zolang door een stijging van de $[Na^+]$ de Osm^{eff} min of meer gelijk blijft. Mits deze voorwaarden zijn voldaan is een snelle daling van de bloedsuikerspiegel geen reden om met glucose infusie te starten.</p> </div>

*** In individuele gevallen kan er een reden bestaan om van dit advies af te wijken

STAP 4: STOP DE ENTERALE INTAKE GEDURENDE DE EERSTE 24 UUR

OMDAT:

1. Patiënten vaak braken en/of orale intake slecht verdragen
 2. Braken ook een alarmteken van hersenoedeem kan zijn. Hierdoor kan het lastig zijn goed te differentiëren met braken als gevolg van niet verdragen van voeding.
 3. Er vaak een gedaald bewustzijn is en/of een risico bestaat dat het bewustzijn alsnog gaat dalen. In geval van braken bestaat dan een risico op pulmonale aspiratie.
 4. **VOORAL: Water en de meeste dranken natriumarm en hypotoon zijn en daardoor de serum-osmolaliteit snel kunnen doen dalen.**
- Niets per os (hoogstens wat ijsschilfertjes in de mond bij erg droge slijmvliezen)
- Plaats een maagsonde bij tekenen van gastroparese, persisterend braken en gedaald bewustzijn.

CAVE: BRAKEN KAN EEN SYMPTOOM VAN HERSENOEDEEM ZIJN

STAP 5: BEREKEN DE HOEEVEELHEID INTRAVENEUS VOCHT

BELANGRIJK:

1. Rehydratie dient traag te gebeuren (in tenminste 48 uur)
2. Voorkom overhydratie; sommige auteurs raden aan om nooit meer dan 4000 ml/m²/dag te geven.

PRAKTISCH ADVIES:

Hoeveelheid vocht in ml over 48 uur
= [2 x Basisbehoefte per 24 uur^a] plus berekend Deficit^b min reeds gegeven Vulling^c

Infuussnelheid (ml/h) = hoeveelheid vocht over 48 uur / 48

^a **Basisbehoefte (ml):** Zie standaard regels voor vochtonderhoud:

tot 10 kg	100 ml/kg/24 uur
10-20 kg	1000 + 50 ml/kg boven de 10 kg
> 20 kg	1500 + 20 ml/kg boven de 20 kg

^b **Deficit (ml) = % dehydratie (zie stap 2.4 (Fase I)) x (ideaal)lichaamsgewicht x 1000**

^c **Reeds gegeven vulling (ml) tijdens de acute opvang**

PRAKTIJK VOORBEELD: zie APPENDIX 5 PAG 32

STAP 6: STEL EEN INFUUSOPLOSSING SAMEN

→ **BASISINFUUS:** Gebruik uitsluitend NaCl 0.9%

→ **KALIUM Toevoeging:** indien diurese en geen ECG afwijkingen (zoals spitse T golf)
Voeg 20 mmol kalium (KCl 7.45%, 1mmol=1ml) toe aan 500 ml NaCl 0,9%

LABEL DE TOEVOEGINGEN DUIDELIJK OP DE ZAK!

Alternatief: Kalium kan ook apart met een perfusor worden gegeven (vb KCl 7.45% is een 1 mmol/ml oplossing):

K ⁺ <3 mmol/l	=> 4-6 mmol/kg/24hr
K ⁺ >3 en <4 mmol/l	=> 2-4 mmol/kg/24hr
K ⁺ >4 en <6 mmol/l	=> 1-2 mmol/kg/24hr (normaal onderhoud)
K ⁺ >6 mmol	=> geen K toevoegen

CAVE:

- KCl 7.45% is een etsende en vene-irriterende oplossing (2000 mosm/L!). Daarom steeds laten samenlopen met de hoge flow van het basis-infuus. zodat voldoende verdunning kan plaatsvinden alvorens de oplossing de vene bereikt.
- Geef geen bolusmedicatie via een infuus waarlangs een geconcentreerde kaliumoplossing loopt

STAP 7: START INSULINE

Insuline wordt pas gestart nadat de shock succesvol is behandeld én er tenminste al 1 uur behandeld wordt met een rehydratie-infuus (NaCl 0.9%) + kalium. Dit betekent in de praktijk dat insuline vaak pas gestart wordt ongeveer 2 uur na opname en zeker niet binnen het eerste uur na opname.

TOEDIENINGSVORM

- Werk uitsluitend met continue toediening via een perfusorpomp
- PRAKTISCH:
 - Snelwerkende Insuline oplossing (vb Novorapid®, Humalog®, Apidra®)
 - Maak een perfusorspuit (50 ml) met een concentratie van 1 IE/ml* **(50 IE snelwerkende insuline aanlengen met NaCl 0.9% tot een totaal van 50 ml)** en laat die via een driewegkraan meelopen met de rehydratie-infusen. De driewegkraan moet zo dicht mogelijk bij de patiënt worden geplaatst.
NOTA: bij kleine kinderen en bij lage doseringen kan het nodig zijn om een nog meer verdunde oplossing te gebruiken (vb 0,1 IE/ml). Zorg ervoor dat de infuussnelheid van de insulineperfusor nooit minder dan 2 ml/uur moet zijn. Markeer de verdunning duidelijk op de perfusorspuit.
 - Een insulineoplossing is maximaal 24 uur houdbaar.
 - Flush nieuwe leidingen steeds vooraf met de insulineoplossing
 - **Voeg geen insuline toe aan de infuuszakken.** (ivm het risico van ongecontroleerde overdosering)
 - **Zorg ervoor dat via het infuus waarlangs insuline loopt, GEEN bolusdoseringen van andere medicijnen of vocht worden toegediend.**

AANVANGSDOSIS

- **STREEF NAAR DE LAAGST MOGELIJKE EFFECTIEVE DOSIS** en een langzame normalisatie van de ketose en de hyperglycemie
- PRAKTISCH:
 - 1. Indien acidotisch (pH <7.3 en/of Bicarbonaat < 15 mmol/L):**
 - Start insuline pas na de shock-behandeling/initiële rehydratie (i.e. niet binnen eerste uur na start IV vocht)
 - Startdosis
 - > 2 jaar: **0.025 IE/kg/uur**
 - < 2 jaar: **0.0125 IE/kg/uur**
 - Bekende diabeten: **0.05 IE/kg/uur**
 - 2. Indien niet acidotisch (pH >7.30; bijvoorbeeld bij HHS – zie DEFINITIE pag 2)**
 - Pas starten met insuline als glucose gedurende 2 opeenvolgende uren weinig of niet gedaald is (<5 mmol/l/h)
 - Startdosis
 - > 2 jaar: **0.025 IE/kg/uur**
 - < 2 jaar: **0.0125 IE/kg/uur**
 - Bekende diabeten: **0.05 IE/kg/uur**
 - 3. GEEF NOOIT EEN OPLAAD of BOLUS !!**

FASE III: BIJSTUREN vh POST-ACUTE BELEID (\pm EERSTE 24 UUR)

AANPASSING 1: Bijsturen van het vochtbeleid (hoeveelheid en samenstelling)

BELANGRIJK: Het vochtbeleid wordt gestuurd op basis van de Effectieve Osmolaliteit en de bloedsuikerspiegel. Aanpassingen moeten bestaan uit kleine voorzichtige stapjes !!!

Aanpassingen op basis van de Effectieve Osmolaliteit:

(Effectieve Osmolaliteit (OSM^{eff}) = [Glucose] + (2 x [Na⁺]) ZIE OOK **APPENDIX 3 PAG 30**)

ALGEMENE REGEL: Gedurende de eerste 12-18 uur van de behandeling moet de Osm^{eff} ongeveer gelijk blijven. Bij een dalend glucose betekent dit dat de serum-natriumconcentratie MOET stijgen (zie formule). *Voorbeeld: als bloedsuiker daalt met 10 mmol/L dan MOET de Na-concentratie stijgen met (ongeveer) 5 mmol/L.*

PRAKTISCH:

1. Indien de Osm^{eff} toeneemt:

Geef meer vocht (infuussnelheid met 10% verhogen)

2. Indien de Osm^{eff} daalt: CAVE ONTSTAAN VAN HERSENOEDEEM:

- Geef minder vocht (infuussnelheid verminderen met 10%)
- Zorg voor een infuusbeleid uitsluitend op basis van NaCl 0.9% (zie **FASE I**);
- Indien reeds glucose wordt gegeven: geef glucose in een zo klein mogelijk volume (zie verder)
- Stop alle orale / enterale intake (indien nog niet gebeurd).
- Indien ook neurologische achteruitgang: zie Hersenoedeem (**COMPLICATIE 1-pag 22**)
- Bij extreme daling van serum natrium: overweeg het geven van NaCl 2,9%: Zie Hersenoedeem (**COMPLICATIE 1-pag 22**)

Aanpassingen op basis van de bloedsuikerspiegel: TOEVOEGING van GLUCOSE

ALGEMENE REGEL: Een SNELLE DALING VAN DE BLOEDSUIKERSPIEGEL IS ONGEVAARLIJK zolang een hypoglycemie wordt voorkomen én zolang de Osm^{eff} min of meer gelijk blijft.

PRAKTISCH: Vanaf een bloedsuikerspiegel van 15 á 10 mmol/L:

1. Indien beperkte keto-acidose (pH > 7.3 of ketonemie \leq 1 mmol/L):

Eerste stap: reduceer de insulinedosis (stapjes van telkens -10%)

2. Indien nog duidelijke keto-acidose:

Handhaaf de insuline dosis en voeg GLUCOSE toe in een zo klein mogelijk volume!!!

Dosis:

- start laag, vb 30-60 mg/kg/h (= 0,3-0,6 ml/kg/h Gluc 10% = 0,15-0,3 ml/kg/h Gluc 20%)
- Indien glucose blijft dalen: verhoog intake met kleine stapjes (vb met 30-60 mg/kg/h)

Praktische oplossingen:

- GEBRUIK GEEN Glucose 5% of Glucose 2,5%/NaCl 0,45% (slap zout) of Glucose/Zout 1/3-2/3)
- Gebruik hypertone glucose (bijvoorbeeld zijlijn Glucose 10% of 20%); Voeg zelfde hoeveelheid Kalium toe als in NaCl 0,9% infuus
- trek hoeveelheid af van NaCl 0.9% infuus, zodat totale vochtintake niet verandert
- zie ook **APPENDIX 6-pag 33** voor praktische voorbeelden

AANPASSING 2: Bijsturen van de insuline dosis

BELANGRIJK: De insuline dosis wordt vooral gestuurd op basis van de bedside gemeten KETONEMIE. (De bloedsuikerspiegel en de bloedgasanalyse zijn minder goede maten voor de insuline effectiviteit - Zie APPENDIX 7 PAG 34)

PRAKTISCH:

- Start met een voorzichtige, lage dosis insuline (zie **FASE II**)
- Zoek de laagst mogelijke, effectieve dosis
- **Monitor de EFFECTIVITEIT: Meet á 2 uur de bed-side ketonemie:**
 - Indien ketonemie > maximale meetwaarde blijft en pH < 7.3: Verhoog de insulinedosis met 10%.
 - Indien de ketonemie gestaag daalt (> 0.5 mmol/L/h): handhaaf de insulinedosis
 - Indien de ketonemie met < 0.5 mmol/L/h daalt: Verhoog de insulinedosis met maximaal 10%.
 - Indien de ketonemie meerdere keren na elkaar gemeten < 1 mmol/L:
 3. Eind van de ketonenoverproductie als oorzaak van de acidose! Indien pH toch nog < 7.3 → denk aan hyperchloremische acidose: vervang eventueel NaCl 0.9% door Ringerslactaat
 4. Zodra de ketonemie verdwenen is kan overwogen worden om de insulinedosis te verlagen.
LET WEL: doe dit alleen indien de glucose toevoer normaal is voor de leeftijd. Het verlagen van de insuline dosis bij een relatief geringe glucose aanvoer kan leiden tot de productie van "hongerketonen" en daardoor tot het herontstaan van een keto-acidose.
 - Voor een praktisch voorbeeld zie **APPENDIX 7 PAG 34**
- **Monitor de VEILIGHEID, i.e. voorkom hypoglycemie! Daarom: Meet á 1 uur de bloedsuikerpiegel**

De eerste daling van de bloedsuikerspiegel is vooral het gevolg van de IV vochttoediening. Deze snelle daling is meestal GEEN reden om de insulinedosis te reduceren of om glucose bij te starten.

Een SNELLE DALING VAN DE BLOEDSUIKERSPIEGEL IS ONGEVAARLIJK zolang een hypoglycemie wordt voorkomen én zolang door een stijging van de $[Na^+]$ de Osm^{eff} min of meer gelijk blijft.

- Van zodra de bloedsuikerspiegel gedaald is tot onder de 15 mmol/L moet overwogen worden om glucose toe te voegen (zie **AANPASSING 1**)
- Indien de bloedsuikerspiegel niet daalt:
 - Sluit onderdosering uit → Controleer de vaattoegang (gesneuveld? verstopt?), de infuuslijnen (kraantje dicht?), de pomp (correcte snelheid?) en de gebruikte oplossing (correcte oplossing?)
 - Reduceer of stop de glucosetoediening (indien die al was gestart)
 - Indien bloedsuikerspiegel in 2 opeenvolgende uren met minder dan 5mmol/l/uur gedaald is en glucose > 15 mmol/L blijft: verhoog de insulinedosis met 10%
- Indien de bloedsuikerspiegel – na de initiële daling - zeer snel blijft dalen (> 10 mmol/L/uur):
 - Sluit overdosering uit → Controleer de dosis, de concentratie van de oplossing en de infusiesnelheid
 - Indien de ketonemie al laag is → overweeg verminderen van de insuline dosis. Stop de insulinetoeediening NIET.
 - Start glucosetoediening (zie **AANPASSING 1** en **APPENDIX 6 PAG 33** voor praktische adviezen)

AANPASSING 3: Controle en correctie van elektrolyten en acidose

NATRIUM

- Meestal is er bij aanvang sprake van een hypertone hyponatriëmie (i.e. verdunning van het serum-natrium door water dat als gevolg van de hyperosmolaliteit uit het ICF werd aangetrokken).
- Tijdens de eerste 12 uur moet de natriumconcentratie stijgen terwijl de bloedsuikerspiegel daalt. Aldus blijft de effectieve osmolaliteit min of meer bewaard. (zie Appendix 3 pag 30) De NaCl 0.9% infusie volstaat meestal om deze stijging te genereren. Stijgingen tot 150-155 mmol/L zijn niet uitzonderlijk.
- Overweeg NaCl 2,9% bij extreme daling van het serumnatrium (Zie **COMPLICATIE 1 – pag 22**)
- Gebruik geen correctieformules (zie Appendix 2 pag 29)
- CAVE pseudohyponatriëmie bij hyperlipidemie (zie Appendix 2 pag 29) Bepaal daarom bij voorkeur het serum natrium via een bloedgasanalyse (i.e. directe potentiometrie)

KALIUM

Bij DKA bestaat altijd een tekort aan totaal lichaamskalium. Als gevolg van cellulaire buffering en gedaalde glomerulaire filtratie kan in zeldzame gevallen bij opname een hyperkaliëmie bestaan. Deze verdwijnt meestal snel na het starten van de rehydratie en de insuline behandeling. Indien Kalium > 7.0 mmol/L en/of aanwijzingen op ECG voor hyperkaliëmie → zie bij **COMPLICATIE 4 – pag 23**). Kalium wordt niet gegeven indien er geen diurese is. Dit is bij diabetes ongewoon en moet reden zijn voor een blaaskatheter.

Hypokaliëmie kan worden voorkomen door een voorzichtig gedoseerd insulinebeleid (startdosis 0.025-0.05 IE/kg/uur)

Kaliumdosering (starten na de resuscitatiefase)

- Ruwe inschatting: 20 mmol KCl per 500 ml infuusvloeistof (zie ook Fase II, Stap 6).
 - Sommige schema's starten aan de hand van de serum kaliumwaarde:

$K^+ < 3$ mmol/l	=> 4-6 mmol/kg/24hr
$K^+ > 3$ en < 4 mmol/l	=> 2-4 mmol/kg/24hr
$K^+ > 4$ en < 6 mmol/l	=> 1-2 mmol/kg/24hr (normaal onderhoud)
$K^+ > 6$ mmol	=> geen K toevoegen
- Ernstige Hypokaliëmie ($K < 2.5$ mmol/L): zie bij **COMPLICATIE 6 – pag 24**)
Ernstige Hyperkaliëmie ($K > 7.0$ mmol/L): zie bij **COMPLICATIE 4 – pag 23**)

FOSFAAT

Bij een DKA is er nagenoeg altijd een hypofosfatemie. In principe moet deze hypofosfatemie niet worden behandeld. Levensbedreigende extreme hypofosfatemieën (< 0.30 mmol/L) werden anekdotisch beschreven bij DKA. Deze kunnen gepaard gaan met cardio-respiratoir falen, encefalopathie en hemolytische anemie.

Start fosfaatsuppletie 0.5-1.5 mmol/kg/dag IV als serumfosfaat < 0.3 mmol/L bedraagt en/of bij tekenen van ernstige hypofosfatemie (cardio-respiratoir falen, niet anders verklaarde encefalopathie, hemolytische anemie)

CAVE:

- Fosfaattoediening kan leiden tot hypocalcemie!
- Fosfaatoplossingen bevatten meestal substantiële hoeveelheden natrium en/of kalium!

NATRIUMBICARBONAAT

Bij DKA bestaat er geen significante relatie tussen de mate van acidose en de uitkomst. Er bestaan echter wel sterke aanwijzingen dat de behandeling met bicarbonaat een onafhankelijke voorspeller is voor het ontstaan van hersenoedeem.

Bicarbonaat is - ongeacht de maat van acidemie - NOOIT geïndiceerd bij de behandeling van DKA, behalve bij de behandeling van levensbedreigende hyperkaliëmie ritmestoornissen.

AANPASSING 4: Beleid vanaf Dag 2

24^e – 48^e uur

- Vocht:
 - zelfde hoeveelheid als dag 1 (rehydratie gespreid over 48 uur)
 - infuus op basis van NaCl 0,9 % met kalium toevoeging (20 mmol/500 ml of op geleide van serum kalium) en hypertone glucose toediening (vb glucose 10% zij-infuus).
 - Streef naar een glucose toevoer die normaal is voor de leeftijd
- Water per os is toegestaan, afhankelijk van mentale status, dorstgevoel en biochemie. Hoeveelheid aftrekken van infuus.
- Kalium: 20 mmol/500 ml infuusvloeistof of anders op geleide van serum kalium.
- Insuline: verder i.v., doseren op geleide van bloedsuikers. Dosiswijzigingen mogen nooit meer dan 10% zijn!
Zodra de ketonemie verdwenen is kan overwogen worden om de intraveneuze insulinedosis te verlagen. LET WEL: doe dit alleen indien de glucose toevoer normaal is voor de leeftijd. Het verlagen van de insuline dosis bij een relatief geringe glucose aanvoer kan leiden tot de productie van "hongerketonen" en daardoor tot het herontstaan van een keto-acidose.
- Na verdwijnen ketonen (bloedketonen bij herhaling < 1 mmol/L): overgaan op SC insuline en stop IV insuline
- Fosfaatsuppletie: evt. initiëren of continueren, zie boven.

Dag 3 en verder

- Vocht: basisbehoefte als infuus + per os. Lichte maaltijden zijn toegestaan. Vaattoegang inlaten totdat goede orale intake verzekerd is.
- Kalium: stoppen indien plasma K stabiel en normaal is.
- Insuline: overgaan op SC insuline indien nog niet gebeurd

FASE IV: BEHANDELING VAN ACUTE COMPLICATIES

COMPLICATIE 1: HERSENOEDEEM

0,4 -1% van de kinderen met DKA ontwikkelen hersenoedeem.

Hersenoedeem ontstaat meestal tijdens de eerste uren na opname maar kan ook al aanwezig zijn bij opname.

Risicofactoren zijn:

1. Een snelle daling van de serum-osmolaliteit.
2. Zeer laag pCO₂ bij opname
3. Ernstige dehydratie en/of hoog ureum
4. Hypoxische episodes

Symptomen

- Hoofdpijn
- (opnieuw) Braken
- Veranderingen in de neurologische conditie: onrust, geïrriteerdheid, gedaald of wisselend bewustzijn, verward of inadequaar gedrag
- Incontinentie
- Ongewone lighouding (let vooral op neiging tot overstrekken, endoroterende bewegingen van de armen)
- Monitoring:
 1. Afname hartfrequentie vanaf een bepaalde basisfrequentie, dus niet noodzakelijkerwijs bradycardie. Let vooral op een "**relatief lage hartfrequentie ondanks de stressvolle conditie van de patiënt**"
 2. Oplopende tensie
 3. Desaturaties
- LAAT: specifieke tekenen van oplopende hersendruk: pupilverschil, asymmetrische pupilreacties, oftalmoplegie, papiloedeem, irregulaire ademhaling, convulsies. Deze tekenen ontstaan als er sprake is van (dreigend) inkleppen. Ze gaan gepaard met een slechte neurologische prognose.

PAS OP: niet alle symptomen zijn tegelijk aanwezig! Overweeg tijdig de mogelijkheid van hersenoedeem!

Behandeling: de 7-sprong

STAP 1: geef 100% zuurstof, bewaak en optimaliseer A, B en C + overweeg intubatie en beademing (zie verder)

STAP 2: sluit ALTIJD een hypoglycaemie uit (DEFG: Don't Ever Forget Glycemia...)

STAP 3: verhoog zo snel mogelijk de plasma-osmolaliteit. Geef daarom zo snel mogelijk na het ontstaan van de eerste symptomen:

- *Ofwel* Mannitol 0.5-1.0 gram/Kg (= 2.5-5.0 ml/kg mannitol 20%) in 20 minuten tijd laten inlopen. Herhaal indien geen effect binnen 2 uur
- *Ofwel* NaCl 2.9% (hyperton zout) 3 ml/kg in 30 minuten

STAP 4: halveer het vochtonderhoud + vertraag de rehydratiesnelheid (72 uur ipv 48 uur)

STAP 5: anti-Trendelenburg (30 graden elevatie + midline positie van het hoofd)

STAP 6: plaats patiënt over naar de PICU. In afwachting van een PICU transfert is een tijdelijke opname op de volwassen ICU aan te raden.

STAP 7: na stabilisatie CT/MRI overwegen: naast oedeem kunnen bloedingen en infarcten optreden

→ **PAS OP:** alleen beeldvorming verrichten indien

1. Airway, Breathing en Circulatie adequaat én volledig bewaakt zijn
2. Patiënt begeleid wordt door een ervaren APLS®-getraind professional die competent is in de behandeling van hersenoedeem en DKA.
3. de behandelstappen 1 tem 5 al werden gezet.

COMPLICATIE 2: INTUBATIE & BEADEMING

Achtergrond:

Als gevolg van compensatoire hyperventilatie zijn patiënten met DKA hypocapnisch ($p\text{CO}_2 < 4.5 \text{ kPa}$ [33.7 mmHg]). De mate van hypocapnie is een onafhankelijke voorspeller van hersenoedeem. ECHTER: snelle, abrupte stijgingen van de $p\text{CO}_2$ leiden tot een acuut verergeren van de intracerebrale acidose. Er bestaan aanwijzingen dat deze plotse stijgingen de cerebrale blood-flow en de kans op hersenoedeem doen toenemen. (zie ook Tasker et al. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(4):405-11.)

Praktisch gevolg:

Indien een patiënt met DKA geïntubeerd en beademd moet worden, dan moet gestreefd worden naar de oorspronkelijke $p\text{CO}_2$ van het kind. Meestal vereist dit

1. een (forse) hyperventilatie: patiënt moet met abnormaal hoge adem-minuut-volumes worden beademd
2. De arteriële $p\text{CO}_2$ moet nauwkeurig en regelmatig worden opgevolgd. Zowel stijgingen als dalingen ten opzichte van de uitgangswaarde moeten worden voorkomen.

Intubatie en starten van beademing moet uitsluitend gebeuren door of na overleg met een professional die vertrouwd is met deze handelingen én met de typische pathofysiologie van DKA bij kinderen. Omdat een verkeerde beademstrategie kan leiden tot een exacerbatie van hersenoedeem, gelden in deze situatie bijzondere voorzorgen.

COMPLICATIE 3: TRANSPORT NAAR DE KINDER-IC

Patiënten met een ernstige DKA hebben een reëel risico op het ontwikkelen van hersenoedeem tijdens de eerste uren van de behandeling. Deze patiënten worden daarom bij voorkeur ongeïntubeerd overgeplaatst naar een pediatrie intensive care unit, begeleid door een ervaren transportteam. De overplaatsing naar een PICU mag op zich geen reden zijn voor intubatie. Alle voorzieningen die onderweg noodzakelijk zouden kunnen zijn voor de behandeling van hersenoedeem, inclusief een eventuele intubatie, moeten daarbij wel getroffen worden. Ook het vochtbeleid, behandeling met insuline en de belangrijkste bloedcontroles moeten tijdens het transport kunnen doorgaan.

COMPLICATIE 4: ERNSTIGE HYPERKALIËMIE ($K^+ > 7 \text{ MMOL/L}$) en/of HYPER-KALIËMISCHE RITMESTOORNISSEN

- Stop alle kaliuminfusie
- Indien er nog geen insuline wordt gegeven: Start zo snel mogelijk na de aanvang van de rehydratie met insuline.
- Indien wel al insuline loopt: eventueel voorzichtig ophogen van de insulinedosis
CAVE daling effectieve osmolaliteit en ontstaan van hersenoedeem!
CAVE snel ontstaan van hypokaliëmie
- Indien ritmestoornissen (in volgorde ontstaan: spitse T-top→afvlakken P-top→PR verlenging→verbreden QRS→Diepe S-golf→Sine-wave vorm→Fibrillatie)

Behandeling:

- Geef NaHCO_3 1-2,5 mmol/kg in 15 min toe te dienen. Herhaal zo nodig
- Geef calcium (vb Calciumgluconaat 10%: 0.5 ml/kg in 2-3 minuten toe te dienen)
- Defibrilleer (4K/kg) indien pulse-less VT of fibrillatie. Start tevens reanimatie.

COMPLICATIE 5: HYPOGLYCEMIE (bloedsuikerspiegel < 4 mmol/L)

- Geef glucose bolus IV (2 ml/kg Glucose 10%)
- Reduceer de insulinedosis; overweeg eventueel om de insuline tijdelijk te stoppen
- Start glucosetoediening of verhoog de glucose concentratie van de infusie (zie **FASE III**)
- Volg á 30 minuten de bloedsuikerspiegel en effectieve osmolaliteit.

COMPLICATIE 6: HYPO-KALIËMIE (K < 2.5 mmol/L)

- Verdubbel het onderhoud kalium
- Geef NOOIT een bolus kalium IV
- Geef 0.5 mmol/kg Kalium in 30-60 min IV, via een **aparte perfusor** toegediend
- Overweeg verdunnen van de kaliumoplossing (7.45% =1 mmol/ml), ivm etsende oplossing: verdun de dosis 6 keer (1 volume kalium + 5 volumes aqua voor injectie) om een ongeveer isotone oplossing te hebben

Voorbeeld:

Kind 20 Kg, Kalium = 2.3 mmol/L

Dosis: 10 mmol in 60 minuten (= 10 ml KCl 7.45%)

Verdun als volgt: 10 ml KCl 7.45% + 50 ml aqua, samen in 1 spuit van 60 ml. Dien in 1 uur toe.

COMPLICATIE 7: HYPO-FOSFATEMIE

Zie FASE III

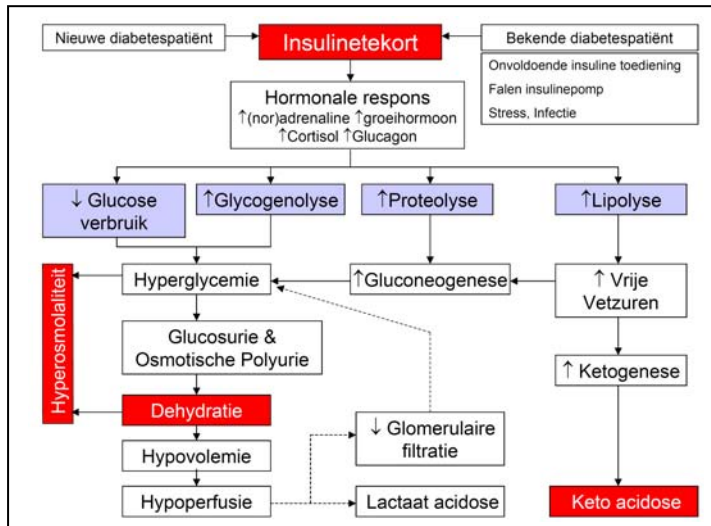
Ruimte voor Opmerkingen:

Appendices met verduidelijkingen

APPENDIX 1: Pathofysiologie & Achtergronden

Pathofysiologie

DKA wordt veroorzaakt door absolute of relatieve deficiëntie van effectief circulerend insuline en een toegenomen productie van contraregulerende hormonen zoals glucagon, catecholamines, cortisol en groeihormoon. Als gevolg hiervan ontstaan uiteindelijk de 3 kardinale kenmerken van DKA: **Hyperosmolaliteit**, **Dehydratie** en **Keto-Acidose** (Figuur 1). Zeer uitzonderlijk kan de metabole acidose verergeren door een bijkomende lactaatproductie (lactatacidose) die ontstaat als gevolg van een verminderde weefselperfusie.



Figuur 1: Pathofysiologie van de Diabetische Keto-Acidose

De behandeling richt zich primair op het HERSTEL van de dehydratie, van de ketose en van de hyperosmolaliteit én op de CONTINUE PREVENTIE van hersenoedeem. Het corrigeren van de hyperglycemie is slechts van secundair belang!!

DKA is het gevolg van een (relatief) langzaam ontstane metabole ontregeling. Het is een algemeen aanvaarde wijsheid om langzaam ontstane metabole ontregelingen ook slechts langzaam te corrigeren.

Potentieel ernstige complicaties

Ernstige DKA kan fataal verlopen! Levensbedreigende complicaties ontstaan meestal in de loop van de eerste 15 uur na opname. Dit behandelprotocol heeft als hoofddoel deze complicaties te helpen voorkomen. De belangrijkste complicaties zijn:

- **Hersenoedeem** is veruit de belangrijkste levensbedreigende complicatie bij DKA op de kindereleeftijd. Symptomatisch hersenoedeem compliceert het beloop van DKA in 0.5-1% der gevallen. DKA gerelateerd hersenoedeem heeft een slechte prognose: 20-25 % van de patiënten overlijdt terwijl 10-25% van de overlevenden blijvende neurologische schade oploopt. Hersenoedeem als complicatie van DKA komt eigenlijk alleen op de kindereleeftijd voor. Hoewel het hersenoedeem soms reeds bij presentatie van de DKA patiënt klinisch duidelijk kan zijn, ontstaat symptomatisch hersenoedeem in het merendeel der gevallen tussen de 5 en 15 uur na opname. De exacte pathofysiologie van hersenoedeem bij DKA blijft onderwerp van discussie. Nochtans bestaan er sterke aanwijzingen voor een verband tussen *de kwaliteit van de behandeling* en *de kans op hersenoedeem*.
- **Extreme hypokaliëmie met arrhythmieën.** Nauwkeurig opvolgen van de serum-kalium-spiegels, vroegtijdig opstarten van kaliuminfusie en een voorzichtig insulinebeleid kunnen deze complicatie helpen voorkomen.
- **Aspiratie Pneumonie** bij gedaald bewustzijn. Het vroegtijdig plaatsen van een maagsonde bij kinderen met DKA én een gedaald bewustzijn en het niet-aanbieden van orale/enterale intake gedurende ± eerste 24 uur van de behandeling, kunnen deze complicatie helpen voorkomen.
- **Minder frequente ernstige complicaties** zijn: rhabdomyolyse, centraal neurologische thrombose, hersenbloeding, ARDS, longoedeem en hypovoleme shock

Ondanks de vaak uitgesproken dehydratie is uitgesproken hypovolemie met weefselhypoperfusie uiterst zeldzaam. Als DKA-patiënten overlijden, dan overlijden ze als gevolg van hersenoedeem en niet als gevolg van shock

Level of Evidence & Literatuur

Er bestaat voor DKA vooralsnog geen prospectief vergelijkend onderzoek van verschillende behandelstrategieën. Deze richtlijn is daarom gebaseerd op schaars (maar in toenemende mate) gepubliceerde retrospectief vergelijkend onderzoek, recent gepubliceerde richtlijnen, pathofysiologische principes uit tekstboeken, recent gepubliceerde humaan en dierkundig onderzoek (met name wat betreft de pathofysiologie van hersenoedeem) en expert opinions.

De belangrijkste referenties, gebruikt voor deze richtlijn zijn:

1. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;113(2):e133-40.
2. Edge J. BSPED Recommended DKA guidelines <http://www.bsped.org.uk/professional/guidelines/docs/DKAGuideline.pdf>. In: 2009.
3. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29(5):1150-9.
4. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WR, et al. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007;8(1):28-43.
5. Cochran JB, Walters S, Losek JD. Pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome: diagnostic difficulties and high mortality rate. *Am J Emerg Med* 2006;24(3):297-301.
6. Kershaw MJ, Newton T, Barrett TG, Berry K, Kirk J. Childhood diabetes presenting with hyperosmolar dehydration but without ketoacidosis: a report of three cases. *Diabet Med* 2005;22(5):645-7.
7. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Marcin JP, Rewers A, Strain J, et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006;7(2):75-80.
8. Hoorn EJ, Carlotti AP, Costa LA, MacMahon B, Bohn G, Zietse R, et al. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2007;150(5):467-73.
9. McGee S, Abernethy WB, 3rd, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *Jama* 1999;281(11):1022-9.
10. Mackenzie A, Barnes G, Shann F. Clinical signs of dehydration in children. *Lancet* 1989;2(8663):605-7.
11. Koves IH, Neutze J, Donath S, Lee W, Werther GA, Barnett P, et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care* 2004;27(10):2485-7.
12. Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 1988;113(1 Pt 1):10-4.
13. Bradley P, Tobias JD. Serum glucose changes during insulin therapy in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Ther* 2007;14(3):265-8.
14. Bello FA, Sotos JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet* 1990;336(8706):64.
15. Durr JA, Hoffman WH, Sklar AH, el Gammal T, Steinhart CM. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes* 1992;41(5):627-32.
16. Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2006;130(4):962-7.
17. Davids MR, Edoute Y, Stock S, Halperin ML. Severe degree of hyperglycaemia: insights from integrative physiology. *Qjm* 2002;95(2):113-24.
18. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006;49(9):2002-9.
19. Noyes KJ, Crofton P, Bath LE, Holmes A, Stark L, Oxley CD, et al. Hydroxybutyrate near-patient testing to evaluate a new end-point for intravenous insulin therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes* 2007;8(3):150-6.
20. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001;344(4):264-9.
21. Green SM, Rothrock SG, Ho JD, Gallant RD, Borger R, Thomas TL, et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998;31(1):41-8.
22. Okuda Y, Adrogue HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(1):314-20.
23. Bureau MA, Begin R, Berthiaume Y, Shapcott D, Khoury K, Gagnon N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr* 1980;96(6):968-73.
24. Rose KL, Pin CL, Wang R, Fraser DD. Combined insulin and bicarbonate therapy elicits cerebral edema in a juvenile mouse model of diabetic ketoacidosis. *Pediatr Res* 2007;61(3):301-6.
25. Cooper DJ, Herberson MJ, Werner HA, Walley KR. Bicarbonate does not increase left ventricular contractility during L-lactic acidemia in pigs. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(2):317-22.
26. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112(7):492-8.
27. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19(11):1352-6.
28. Glaser NS, Marcin JP, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Rewers A, Strain J, et al. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Pediatr* 2008;153(4):541-6.
29. Tasker RC, Lutman D, Peters MJ. Hyperventilation in severe diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(4):405-11.
30. Roberts JS, Vavilala MS, Schenkman KA, Shaw D, Martin LD, Lam AM. Cerebral hyperemia and impaired cerebral autoregulation associated with diabetic ketoacidosis in critically ill children. *Crit Care Med* 2006;34(8):2217-23.
31. Gerver WJM MR, Pinxt J. *Diabetes Mellitus bij Kinderen*: Maastricht University Press; 2006.
32. Alpern RJ SC, Seldin DW. Clinical interpretation of laboratory values. In Kokko JP, Tannen RL, eds. *Fluids and Electrolytes*. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders, : 3-69; 1990.
33. De Vroede M. Protocol DKA, WKZ Utrecht 1999

APPENDIX 2: Serum Natrium en DKA

In deze richtlijn wordt bewust aangeraden om uitsluitend te werken met de gemeten serum-natrium-concentratie. Nochtans vermelden vele protocollen voor de behandeling van DKA dat het serumnatrium onbetrouwbaar is en daarom rekenkundig moet worden gecorrigeerd. Twee begrippen verdienen hierbij verduidelijking:

Hypertone hyponatriëmie: een acute hyperglycemie in afwezigheid van insuline leidt tot een hypertone hyponatriëmie. Als gevolg hiervan correleert de serum natrium concentratie niet goed met de mate van dehydratie. Daarom hebben meerdere auteurs gezocht naar correctieformules. Vele richtlijnen nemen deze formules over, maar laten in het midden wat hun praktische betekenis is. Op basis van een kritische literatuuranalyse kunnen we stellen dat:

1. de meeste formules empirische evidence missen
2. de toepasbaarheid van de formules in de setting van een DKA uiterst twijfelachtig is

Het rekenkundig corrigeren van het serum natrium houdt een belangrijk risico in omdat de behandelaar de indruk kan krijgen dat er een hypernatriëmie dreigt en daarom zou kunnen overwegen om de natriuminfusie te verminderen. Tijdens de eerste 12 uren van de DKA behandeling is het van een essentieel belang om voldoende natrium te infunderen. Meestal is het ontstaan van een hypernatriëmie daarbij wenselijk (**Zie APPENDIX 3 PAG 30**)

Pseudohyponatriëmie: is het gevolg van een laboratoriumtechnisch fenomeen dat zich kan voordoen bij standaard analysetechnieken zoals vlamfotometrie en indirecte potentiometrie. Wanneer in een volume-eenheid plasma de waterarme (en dus natriumarmer) fractie toeneemt, zal - bij gebruik van deze analysetechnieken die het natrium in de volledige volume-eenheid meten - de $[Na^+]$ dalen. Dit is het geval bij hypertriglyceridemie of hyperproteïnemie. Als gevolg van de lipolyse kan bij DKA een hypertriglyceridemie bestaan. Voor een pseudohyponatriëmie bestaan geen correctieformules. Alleen bij directe potentiometrie wordt de $[Na^+]$ uitsluitend in het waterige deel van het plasma gemeten, waardoor een pseudohyponatriëmie onmogelijk is. Natriumbepaling via een bloedgasanalyse gebeurt steeds via directe potentiometrie en laat daardoor een correcte meting van de $[Na^+]$ toe.

APPENDIX 3: De Effectieve Osmolaliteit

De effectieve osmolaliteit is een zeer belangrijke laboratoriummaat om in de eerste 24 uur de behandeling te vervolgen en zonodig bij te sturen.

1. ACHTERGROND

Bij DKA is er een toestand van hyperosmolaliteit. Deze conditie is ontstaan over een langere tijd, waardoor de cellen de tijd hebben gehad intracellulair extra osmoles aan te maken en aldus het vochteevenwicht min of meer te behouden. Wanneer in deze hypertone situatie de osmolaliteit van het Extra Cellulair Vochtcompartiment (ECF) snel normaliseert, ontstaat een osmotische gradiënt waardoor het ICF compartiment water aantrekt en er celoedeem ontstaat. Bij een trage afname van de ECF osmolaliteit krijgt de cel voldoende tijd om de extra osmoles weg te werken en ontstaat er geen osmotische gradiënt. **Om celoedeem (en dus hersenoedeem) te voorkomen moet tijdens de eerste 12-18 uren van de behandeling een daling van de osmolaliteit worden voorkomen.**

2. OPVOLGEN VAN DE OSMOLALITEIT

Het meten van de osmolaliteit neemt veel tijd in beslag. Daarom is het aan te bevelen om te werken met de berekende *effectieve osmolaliteit* ($Osm^{eff} = [Gluc] + (2 \times [Na^+])$). In deze formule wordt gerekend met de belangrijkste effectieve osmoles van het ECF. De negatief geladen osmoles (i.e. chloor en bicarbonaat) worden meegerekend door de concentratie van het belangrijkste positieve (i.e. Natrium) te verdubbelen. Ureum wordt niet beschouwd als een effectief osmol omdat het vrij kan bewegen tussen ECF en ICF.

3. KLASSIEKE OORZAKEN VAN TE SNELLE DALING VAN DE OSMOLALITEIT bij DKA

A. Orale inname van hypotone dranken.

Water en de meeste andere dranken zijn hypotoon. Ook ORS is hypotoon. Inname van grote hoeveelheden kan de osmolaliteit snel doen dalen. Dit mechanisme is in de literatuur goed beschreven bij DKA en wordt in verband gebracht met een hogere kans op hersenoedeem. Daarom is het aan te bevelen om patiënten met een ernstige DKA gedurende de eerste 24 uur nuchter te houden. Orale rehydratie is gecontraïndiceerd.

B. Hypotone intraveneuze infusie (i.e. infusie van glucose houdende infusie)

Glucose-infusie in combinatie met insuline bij een gedehydrerde of ondervulde patiënt (met een non-osmotische ADH activatie) kan een hypotoon (i.e. osmolaliteit verlagend) effect hebben op het ECF, omdat na glucoseopname in de cel alleen water achterblijft. Dit water zal het ECF verdunnen. **Bij gebruik van een weinig geconcentreerde glucose-infusie (bijvoorbeeld onder de vorm van glucose-natrium mengsels zoals "slap zout") zal de effectieve osmolaliteit snel dalen en ontstaat een reële kans op hersenoedeem.** Indien glucose moet worden toegediend dan gebeurt dat bij voorkeur door die zo geconcentreerd mogelijk (i.e. opgelost in zo weinig mogelijk water) toe te dienen. Zie ook **Appendix 6 pag 33**

4. PRAKTISCH

1. **Gedurende de eerste 12-18 uur van de behandeling moet gestreefd worden naar een ongeveer gelijk blijven van de Osm^{eff} .**(*) Bij een dalend glucose betekent dit dat de serum-natriumconcentratie moet stijgen (zie formule).
2. **Een snelle daling van de bloedsuikerspiegel is meestal ongevaarlijk zolang een hypoglycemie wordt voorkomen én zolang door een evenredige stijging van de $[Na^+]$ de Osm^{eff} min of meer gelijk blijft.**
3. **Indien Osm^{eff} tijdens de eerste 12-18 uur toeneemt: geef meer vocht (infuussnelheid met 10% verhogen).**
4. **Indien de Osm^{eff} tijdens de eerste 12 uur daalt: neem de volgende maatregelen**
 - o Geef minder vocht (infuussnelheid verminderen met 10%)
 - o Zorg voor een infuusbeleid uitsluitend op basis van NaCl 0,9% (zie **FASE I**);
 - o Indien reeds glucose wordt gegeven: geef glucose in een zo klein mogelijk volume (zie verder)
 - o Stop alle orale/enterale intake (indien nog niet gebeurd).
 - o Indien ook neurologische achteruitgang: zie Hersenoedeem (**COMPLICATIE 1**)
 - o Bij extreme daling van serum natrium: overweeg het geven van NaCl 2,9%: Zie Hersenoedeem (**COMPLICATIE 1**)

(*) **Onderzoek suggereert dat een gemiddelde daling van 9 ± 2 mOsm/Kg geassocieerd is met het ontstaan van hersenoedeem (Hoorn et al. 2007)**

APPENDIX 4: Triage volgens ernst en criteria voor IC verwijzing

Indicaties voor overleg en/of overplaatsing naar een PICU kunnen de volgende zijn:

A. Klinische factoren

- Leeftijd < 2 jaar
- Gedaald bewustzijn
- Tekenen van intracranieële drukstijging
- Uitputting
- Extreme dehydratie + tekenen van Shock
- Persistierende Shock (na max. 30 ml/kg vulling)

B. Bloeduitslagen

- pH < 7.0
- Metabole acidose met (laag-)normale pCO₂ (= teken van falen van de respiratoire compensatie)
- Bloedresultaten die gecorreleerd zijn met een verhoogde kans op hersenoedeem:
 - o pCO₂ < 1.5kPa (11,3 mmHg) + Ureum > 10 mmol/L : beide factoren zijn risicofactoren voor het ontstaan van hersenoedeem bij DKA
 - o Persistierende hyponatriëmie en/of het niet oplopen van het serumnatrium tijdens de eerste uren van de behandeling

C. Logistieke factoren

- Complexiteit van de behandeling overstijgt naar verwachting de zorgcapaciteit van de eigen afdeling.
- Onmogelijkheid van intraveneuze toegangsweg

Alle kinderen met DKA vereisen een intensieve verzorging, bewaking en behandeling, waarbij vooral gedurende de eerste 12 uur een 1:1 verpleegkundige verzorging noodzakelijk kan zijn. Vaak is het goed mogelijk deze zorg te garanderen op een regionale kinderafdeling. Als om logistieke redenen deze zorg niet kan worden gegarandeerd, dan moet de overplaatsing worden overwogen naar een afdeling met High Care of Intensive Care faciliteiten.

Hersenoedeem, als complicatie van DKA, komt nagenoeg uitsluitend op de kinderleeftijd voor. Professionals uit de volwassen geneeskunde hebben daardoor zelden ervaring met de preventie, het herkennen en behandelen van deze complicatie van DKA.

Zeer ernstig zieke patiënten (pH < 7.0 en/of gedaald bewustzijn en/of dreigende uitputting en/of ernstige dehydratie en/of uitgesproken hypocapnie) hebben een groot risico om in de volgende uren hersenoedeem te ontwikkelen. Daarom moeten zij bij voorkeur door een ervaren PICU team worden getransporteerd naar een PICU. Daarbij moet alles worden gedaan om een intubatie en beademing te voorkómen.

APPENDIX 5: Initieel vochtbeleid: een praktisch voorbeeld

Praktisch voorbeeld:

6 jarige jongen, ideaal gewicht 25 kg, 8% gedehydrateerd; kreeg 30 ml/kg vulling op de SEH

→ Onderhoud/24 uur = $1500 + (5 \times 20) = 1600$ ml per 24 uur

→ Deficit = 8% van 25 Kg = $0.08 \times 25 = 2$ liter = 2000 ml terug te geven in 48 uur

→ Reeds gegeven Vulling = $30 \times 25 = 750$ ml

Berekening:

Totaal vocht in 48 uur = $[2 \times 1600] + 2000$ ml – 750 ml = 4450 ml

Infuussnelheid = $4450/48 = 92,7$ ml/uur

APPENDIX 6: Praktische oplossingen voor het geven van glucose

1. ACHTERGROND

Glucose-infusie in combinatie met insuline bij een gedehydrateerde of ondervulde patiënt (met een non-osmotische ADH activatie) kan een hypotoon (i.e. osmolaliteit verlagend) effect hebben op het ECF, omdat na glucoseopname in de cel alleen water achterblijft. Dit water zal het ECF verdunnen. **Bij gebruik van een weinig geconcentreerde glucose-infusie (bijvoorbeeld onder de vorm van glucose-natrium mengsels zoals “slap zout”) zal de effectieve osmolaliteit snel dalen en ontstaat een reële kans op hersenoedeem.** Indien glucose moet worden toegediend dan gebeurt dat bij voorkeur door die zo geconcentreerd mogelijk (i.e. opgelost in zo weinig mogelijk water) toe te dienen. (Zie Appendix 3)

2. WANNEER STARTEN MET GLUCOSE INFUSIE?

De meeste richtlijnen beschouwen “bloedsuikerspiegel < 15 mmol/L” als hét punt waarop gestart dient te worden met glucose infusie. Dit getal is uitsluitend gebaseerd op 1 onderzoek bij konijnen (Arief et al. J Clin Invest 1973), waarbij vanaf een glycemie van 14 mmol/L de kans op hersenoedeem steeg. Het is bij kinderen met DKA onbekend vanaf welk punt in het beleid het verstandig is om met glucose te starten. **Mogelijk ligt dat punt lager dan 15 mmol/L. Het is wel belangrijk dat een hypoglycemie wordt voorkomen.**

3. DOSIS

Er bestaat geen onderzoek waaruit een optimale dosis kan worden afgeleid. Het is de ervaring van de auteurs van deze richtlijn dat meestal een lage dosis volstaat, met name wanneer ook een lage dosis insuline wordt gegeven. **Het is verstandig om met een lage dosis te beginnen (vb 0,5-1 mg/kg/min).**

4. HOE TOEDIENEN?

Tijdens de eerste 12 á 18 uur van de behandeling moet de glucose infusie zo weinig mogelijk volume innemen zodat het overgrote deel van de totale infusie nog steeds uit NaCl 0,9% blijft bestaan. Alleen op die manier wordt een isotone infusie gegarandeerd en zal de effectieve osmolaliteit min of meer gelijk blijven.

GEBRUIK DAAROM NOOIT:

GLUCOSE 5%; GLUCOSE 2,5%/NaCl 0,45% (“Slap zout”); Glucose-Zout 1/3-2/3

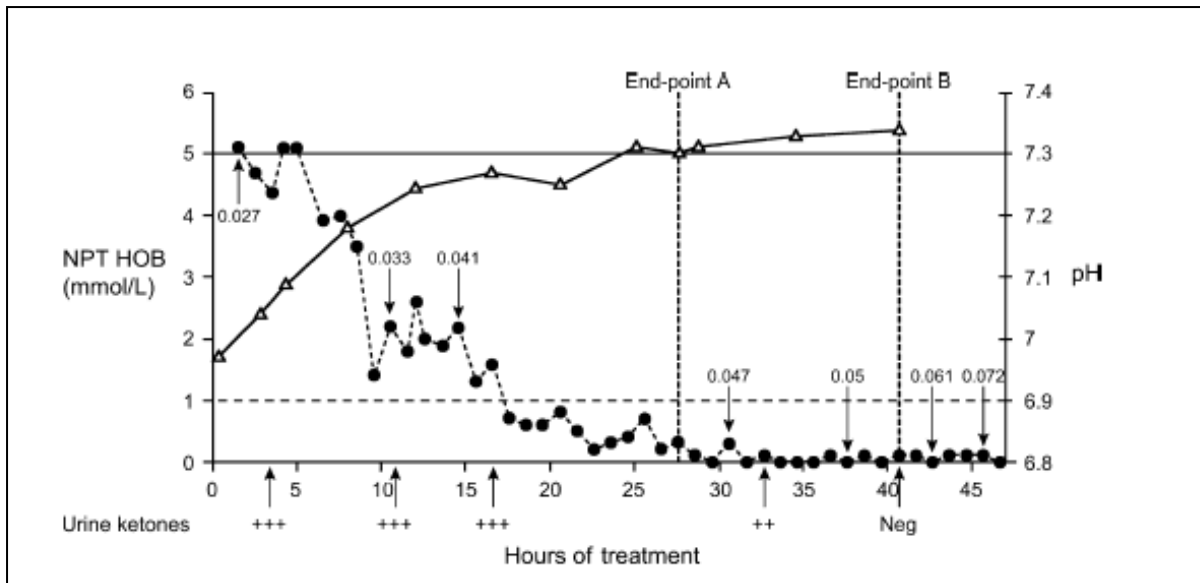
Praktische opties:

→ **OPTIE 1:** Zijlijntje met hypertoon glucose 10% of 20%* (500 ml waaraan tevens 20 mmol KCl toegevoegd wordt): **start laag, vb 30-60 mg/kg/h (= 0,3-0,6 ml/kg/h Gluc 10%) = 0,15-0,3 ml/kg/h Gluc 20%)**

* gezien hypertoniciteit van deze oplossing bij voorkeur alleen gebruiken indien ook centraal veneuze lijn. Voor een centrale lijn bestaat echter een relatieve contra-indicatie (zie pag 13)

→ **OPTIE 2:** Stel een individueel infuus samen. Voorbeeld: Neem een nieuwe zak van 500 ml NaCl 0.9% en voeg 50 ml glucose 50% toe. Voeg vervolgens 20 mmol Kalium toe. ⇒ Dit geeft een zak van 550 ml met als samenstelling: NaCl 0.89%, glucose 4.5% en 20 mmol Kalium. Label de toevoegingen duidelijk op de zak! CAVE rekenfouten

APPENDIX 7: Monitoring van de keto-acidose en insulinetherapie



Een praktisch voorbeeld: Bovenstaand figuur schetst het metabool herstel van een kind met DKA gedurende de eerste 48 uur van de behandeling (Bron: Pediatric Diabetes 2007; 8:150-156). In de x-as staan de tijd (uren) en de ketonurie (aceto-acetaat); in de linker Y-as staat de bedside gemeten ketonemie (Hydroxy-Boterzuur); in de rechter Y-as staat de pH. De volle lijn toont de evolutie van de pH; de stippellijn toont de evolutie van de ketonemie. De getallen bij de pijltjes zijn de wisselende insulinedosissen (IE/kg/uur)

Wat valt op?

1. De zeer lage insulinedosis bij aanvang (0.027 IE/kg/uur) wordt gedurende de eerste uren gehandhaafd en zorgt voor een belangrijke daling van de ketonemie. Wanneer de ketonemie weer stijgt, wordt de dosis heel voorzichtig opgehoogd tot een dosis die weer leidt tot daling van de ketonemie. De hogere insulinebehoefte in de laatste 12 uur heeft te maken met de glucose-intake.
2. Bij een ketonemie < 1 mmol/L is de pH nog niet genormaliseerd. Vanaf de tweede helft van de eerste dag correleert de pH niet goed meer met de mate van keto-acidose. Ander onderzoek heeft aangetoond dat dit het gevolg is van de hyperchloremische acidose die ontstaat door de NaCl 0.9% infusie. De metabole acidose duurt daardoor langer dan de ketose. Deze persistente acidose is geen reden om de insulinedosis op te hogen
3. De ketonemie verdwijnt veel eerder dan de ketonurie. De ketonurie is daarom een slechte maat voor het opvolgen van de behandeling.

APPENDIX 8: Preventie Diepe Veneuze Trombose

Bij DKA bestaat er een verhoogd risico voor het ontwikkelen van een diepe veneuze trombose (DVT) bij een centraal veneuze lijn. (oa. Worly et al. Pediatrics 2004; 113:e57-60)

Om een DVT bij DKA te voorkomen:

- 1. Wordt bij voorkeur geen centrale lijn geplaatst. In principe kan de volledige behandeling met twee grote perifere infusen veilig en effectief gebeuren.**
- 2. Moeten laag molecuulair-gewicht heparines (LMWH, subcutaan toegediend) worden overwogen indien een centraal veneuze lijn noodzakelijk is.**