

De behandeling van ernstige diabetische ketoacidose bij kinderen: magie of wetenschap?

**Piet Leroy en
Monique De Vroede**

Drs. P.L.J.M. Leroy, kinderarts-intensivist, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Dr. M. De Vroede, kinderarts-endocrinoloog, UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- weet u dat de belangrijkste ernstige complicatie van diabetische ketoacidose bij kinderen hersenoedeem is en dat de kwaliteit van de acute behandeling een belangrijke rol zou kunnen spelen bij het ontstaan daarvan;
- begrijpt u de pathofysiologische overwegingen die tijdens de acute fase van de behandeling van een kind met diabetische ketoacidose het vocht- en insulinebeleid bepalen;
- hebt u kennigemaakt met het begrip 'effectieve osmolaliteit' en met een aantal aanbevelingen voor de behandeling van diabetische ketoacidose;
- kent u de allernieuwste inzichten in het ontstaan van hersenoedeem bij diabetische ketoacidose.

Trefwoorden

diabetische ketoacidose, behandeling, effectieve osmolaliteit, vochtbeleid, natriumbicarbonaat, insuline

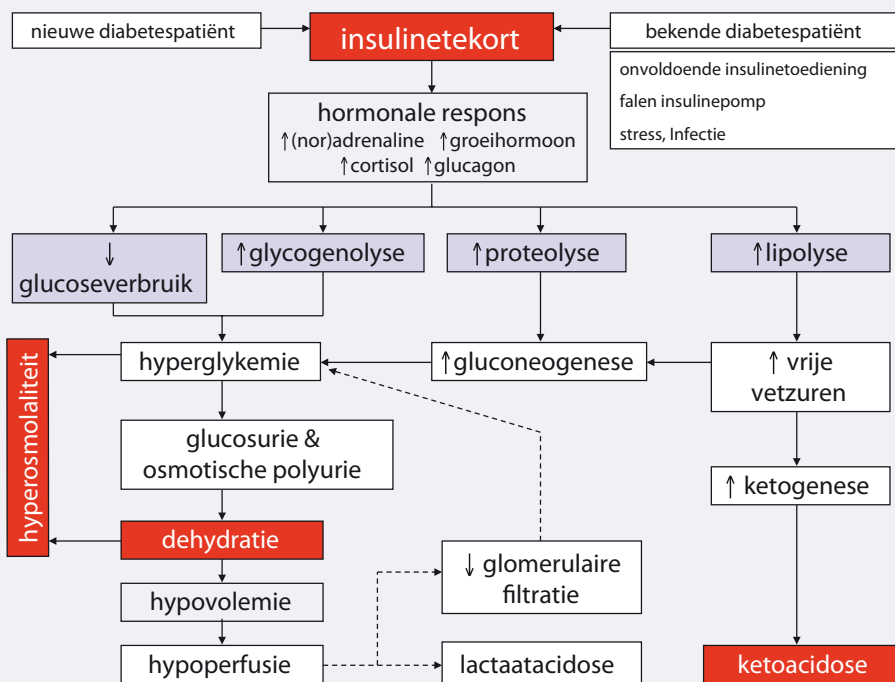
Samenvatting

Diabetische ketoacidose is de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij kinderen met type-I-diabetes. De gevaarlijkste complicatie van diabetische ketoacidose is hersenoedeem. Omdat hersenoedeem meestal ontstaat in de eerste uren na opname, bestaat het sterke vermoeden dat de kwaliteit van de behandeling een belangrijke oorzakelijke rol kan spelen. Er bestaan aanwijzingen dat toediening van te veel vocht, snelle daling van de effectieve osmolaliteit en toediening van natriumbicarbonaat de kans op hersenoedeem significant doen toenemen. Vermoedelijk kan hersenoedeem in veel gevallen worden voorkomen door een voorzichtige, beredeneerde behandeling die gebaseerd is op beperkte vaattvulling, langzame rehydratie, bewaking van de effectieve osmolaliteit en voorzichtige insulinedosering. Natriumbicarbonaat kan beter nooit worden gebruikt, ongeacht de ernst van de acidose. De rekenkundige correctie van de plasmanatriumconcentratie is niet zinvol. Zeer recente inzichten suggereren dat cerebrale hypoperfusie een belangrijke rol speelt in het ontstaan van hersenoedeem.

Inleiding

Diabetische ketoacidose (DKA) is de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij kinderen met diabetes mellitus type I.¹ De behandeling van DKA scoort laag op de ladder van het *evidence-based*-ideaal. Er is geen prospectief vergelijkend onderzoek tussen verschillende behandelprotocollen gepubliceerd. Niettemin werden recent, vooral wat betreft de pathogenese van hersenoedeem, de belangrijkste ernstige complicatie van DKA, nieuwe wetenschappelijke inzichten gepubliceerd met belangrijke gevolgen voor de behandeling. Dit artikel behandelt de belangrijkste elementen van de behandeling en geeft een aantal aanbevelingen. Vooralsnog geven de aanbevelingen – tenzij anders wordt aangegeven – de visie weer van de auteurs, die kan afwijken van die in de richtlijnen. In de toekomst wordt met de landelijke werkgroep Diabetes bij Kinderen een landelijk protocol opgesteld, hopelijk vergezeld van de implementatie van een landelijke database voor DKA bij kinderen.

Het pathofysiologische mechanisme van DKA is goed bekend: als gevolg van insulinetekort ontstaan metabole acidose, ernstige dehydratie en hyperosmolaliteit



Figuur 1 Pathofysiologie van diabetische ketoacidose.

(figuur 1). De belangrijkste klinische kenmerken, de diagnostische criteria en de indeling van de ernst worden samengevat in tabel 1. DKA wordt voorafgegaan door polyurie, polydipsie en gewichtsverlies, maar bij jonge kinderen kunnen aanloop en presentatie atypisch zijn.

DKA moet worden onderscheiden van het hyperglykemische hyperosmolaire syndroom (HHS). Hoewel HHS een aantal kenmerken heeft van DKA, is de metabole acidose daarbij minder uitgesproken. HHS werd oorspronkelijk beschreven als een ernstige complicatie van diabetes type 2. Rhabdomyolyse, hersenoedeem, hypovolemische shock en multiorgaanfalen zijn de belangrijkste, levensbedreigende complicaties.² Er bestaat een overlap tussen HHS en DKA: vooral bij kinderen met 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 meestal hoge gevoeligheid voor insuline maakt deze patiënten extra gevoelig voor het ontstaan van hersenoedeem.³ Bij DKA-patiënten met milde acidose en uitgesproken dehydratie en hyperosmolaliteit moet aan HHS worden gedacht. Vroegtijdig overleg met een ervaren specialist is dan aan te bevelen.

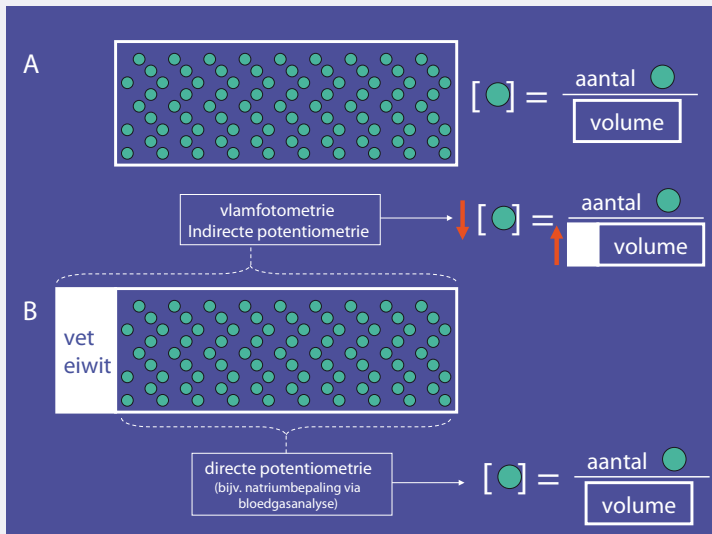
Hersenoedeem is de belangrijkste ernstige complicatie van DKA. Symptomatisch hersenoedeem, gezien bij 0,5-1% van de kinderen met DKA, heeft een slechte prognose: 20-25% overlijdt en 10-25% van de overlevenden heeft blijvende neurologische schade. Bij recent MRI-onderzoek bleek dat 54% van de kinderen met ernstige DKA subklinisch hersenoedeem heeft.⁴ Hersenoedeem als complicatie van DKA komt eigenlijk alleen bij kinderen voor. Onrijpe cerebrale compensatiemechanismen, een 'kwetsbare' vocht- en elektrolythuishouding, een hoger

basaal metabolisme en relatief laattijdige diagnose worden genoemd als verklaringen.⁵ Dientengevolge zijn internisten en intensivisten voor volwassenen doorgaans weinig vertrouwd met deze complicatie.

Hoewel de aanwezigheid van hersenoedeem soms al bij presentatie duidelijk kan zijn, ontstaat symptomatisch hersen-

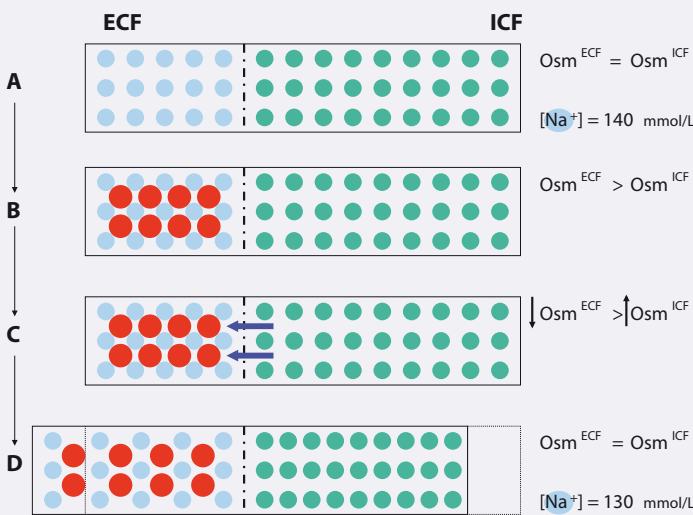
klinische kenmerken DKA	dehydratie
	snelle, diepe ademhaling (kussmaulademhaling)
	misselijkheid, braken en buikpijn (soms lijkend op een 'acute buik')
biochemische diagnostische criteria	sufheid, bewustzijnsdaling
	bloedsuikerspiegel >11 mmol/l
	pH veneus bloed < 7,3 of bicarbonaatconcentratie < 15 mmol/l
indeling van ernst	ketonemie of ketonurie
	mild: veneuze pH < 7,3 of bicarbonaatconcentratie < 15 mmol/l
	matig: veneuze pH < 7,2 of bicarbonaatconcentratie < 10 mmol/l
	ernstig: veneuze pH < 7,1 of bicarbonaatconcentratie < 5 mmol/l

Tabel 1 Klinische kenmerken en biochemische criteria voor de diagnose en indeling van de ernst van een diabetische ketoacidose (DKA).



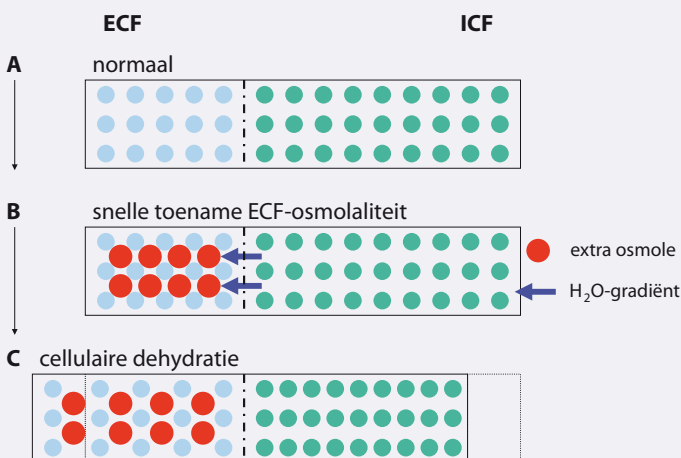
Figuur 2 A De concentratie van natrium ($[Na^+]$) is het aantal natriumionen (●) per volume-eenheid.

B Pseudohyponatriëmie: wanneer in een volume-eenheid plasma de waterarme (en dus natriumarme) fractie toeneemt, zal – bij gebruik van analysetechnieken die het natrium in de volledige volume-eenheid meten – de $[Na^+]$ dalen. Alleen bij directe potentiometrie wordt de $[Na^+]$ uitsluitend in het waterige deel van het plasma gemeten, waardoor een pseudohyponatriëmie onmogelijk is.

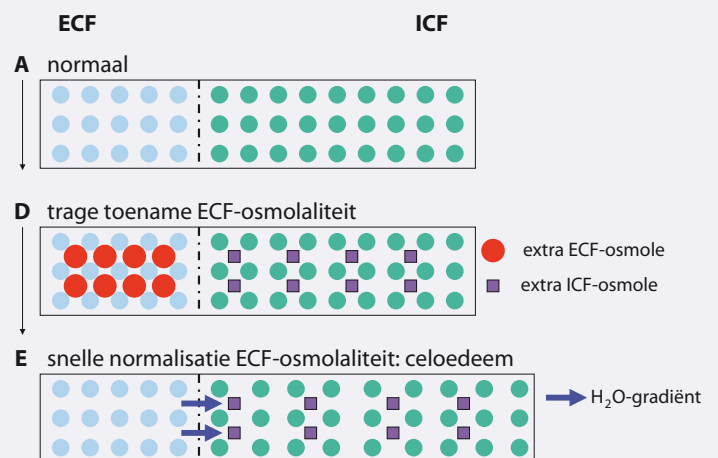


Figuur 3 Mechanisme van de hypertone hyponatriëmie.

A Uitgangssituatie: de osmolaliteit is gelijk in het extracellulaire vochtcompartiment (ECF) en het intracellulaire vochtcompartiment (ICF). B Aan het ECF wordt een extra osmotisch-actieve molecule toegevoegd (bijv. glucose), waardoor de osmolaliteit van het ECF groter wordt dan die van het ICF. C Als gevolg van de osmotische disbalans ontstaat een watertransport van ICF naar ECF. Deze shift van water gaat door tot de osmolaliteit in beide compartimenten weer gelijk is. D De toevoeging van water leidt tot een daling van de natriumconcentratie in het ECF.



Figuur 4a A Uitgangssituatie. B Een snelle toename van de osmolaliteit van het ECF leidt een shift van water van ICF naar ECF. C Hierdoor ontstaat een dehydratie van het ICF.



Figuur 4b A Uitgangssituatie. D Bij een trage toename van de osmolaliteit van het ECF ontstaan in het ICF extra osmolen waardoor het waterevenwicht tussen beide compartimenten bewaard blijft. E Een snelle normalisatie van de ECF-osmolaliteit genereert een watershift naar het ICF, met celoedeem tot gevolg.

Afkortingen

ECF = extracellular fluid compartment

ICF = intracellular fluid compartment

DKA = diabetische ketoacidose

ADA = American Diabetes Association

ISPAD = International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

oedeem meestal tussen 5 en 15 uur na opname. Daarom wordt aangenomen dat de behandeling een belangrijke rol speelt bij het ontstaan ervan. Hoewel de exacte pathofysiologie van hersenoedeem bij DKA onderwerp van discussie blijft, bestaan er toenemend aanwijzingen voor een verband tussen de aard van de behandeling en de kans op hersenoedeem.⁶ Daarom moet de acute behandeling van DKA zich niet alleen richten op het herstel van de metabole ontregeling en de rehydratie, maar ook op de preventie van hersenoedeem. De meest recente internationale behandelrichtlijnen houden daar beter rekening mee.^{1,5,7} Het staat niet op voorhand vast dat de nieuwste inzichten ook zullen leiden tot een betere uitkomst, maar op basis van de huidige *evidence* is dat wel te verwachten.

Vochtbeleid

Patiënten met DKA hebben een aanzienlijk vochttekort en het intraveneuze vochtbeleid beïnvloedt de kans op hersenoedeem. In een retrospectief vergelijkend onderzoek tussen DKA-patiënten met en zonder hersenoedeem bleek hersenoedeem geassocieerd te zijn met significante afname van de plasmaosmolaliteit en met significant hogere vochttoediening tijdens de eerste uren van de behandeling.⁶ De vochttherapie moet daarom voorzichtig, doordacht en gecontroleerd gebeuren. We maken in dit artikel een onderscheid tussen de acute fase (onmiddellijk na opname) en de subacute fase.

De acute fase: vaattvulling

Kinderen met ernstige DKA worden meestal eerst behandeld met vaattvulling. Vaak wordt tijdens de eerste uren royaal (meer dan 30 ml/kg) vocht toegediend, waarmee al een substantieel deel van het vochttekort wordt teruggegeven. De klinische indruk van hypovolemie is vermoedelijk echter meer het gevolg van de metabole acidose dan van daadwerkelijk vochttekort. Hoewel hypovolemie bij DKA kán voorkomen, blijkt ernstige hypovolemie met weefselhypoperfusie een uiterst zeldzame complicatie te zijn.

Er is weinig onderzoek verricht naar de betrouwbaarheid van de klinische inschatting van hypovolemie bij kinderen. Bij volwassenen met dehydratie geven de klassieke klinische parameters van capillaire vullingstijd, bloeddruk en hartfrequentie geen betrouwbare schatting van de mate van hypovolemie.⁸ Omdat deze meestal minder uitgesproken is dan klinisch wordt vermoed en omdat hersenoedeem bij DKA (gedeeltelijk) het gevolg zou kunnen zijn van overmatige vochtinfusie, moet men terughoudend zijn met vaattvulling. De meest recente richtlijnen bevelen aan om hoogstens 30 ml/kg NaCl 0,9% toe te dienen.⁷

De subacute fase: rehydratie

Alle patiënten met DKA zijn gedehydrateerd en moeten dus worden gerehydrateerd. De hoeksteen van alle rehydratieprotocollen is de mate van dehydratie. Meestal wordt op basis van gewichtsverlies of klinische criteria onderscheid gemaakt tussen

milde (< 5%), matige (5-10%) en ernstige (> 10%) dehydratie. Een betrouwbaar uitgangsgewicht is echter zelden beschikbaar. Bovendien zijn de klinische parameters onbetrouwbaar. In een onderzoek bij 102 kinderen met gastro-enteritis bleek de mate van dehydratie met gemiddeld 3,2% te worden overschat.⁹ Het discriminerend vermogen van de meeste klinische parameters is zeer beperkt: verminderde perifere circulatie, diepe acidotische ademhaling, verminderde huidturgor en toegenomen dorst waren aanwezig vanaf respectievelijk 4,0%, 3,6%, 3,4% en 3,4% dehydratie. Andere variabelen, zoals ingevallen ogen, droge mond, ingezakte fontanel en afwezige urineproductie bleken helemaal niet te correleren met de mate van dehydratie.⁹ Bij kinderen met DKA is de schatting van de mate van dehydratie nóg onbetrouwbaarder. Geen enkele klassieke klinische parameter correleert significant met de mate van dehydratie. Bovendien bleek er geen overeenstemming te bestaan tussen de geschatte en objectieve dehydratiegraad. Bij milde dehydratie werd die meestal overschat, bij ernstige dehydratie meestal onderschat.¹⁰

Hoeveel rehydreren en hoe snel?

Aangezien de mate van dehydratie niet betrouwbaar te bepalen valt, kan de benodigde hoeveelheid rehydratievloeistof niet nauwkeurig worden berekend. Kinderen met DKA zijn meestal minder dan 10% gedehydrateerd.¹⁰ De ISPAD-richtlijn gaat bij matig-ernstige DKA uit van 5-7% dehydratie en bij ernstige DKA van maximaal 7-10% dehydratie.⁷ Anderen bevelen zelfs aan om bij de vochtberekening de dehydratie nooit hoger dan 8% in te schatten.¹¹ Anderen hebben geadviseerd om in totaal nooit meer dan 4 liter/m²/dag te geven. Wellicht is het veiliger om de dehydratie te onderschatten dan ze te overschatten. Er is geen onderzoek gedaan naar de optimale rehydratiesnelheid. De laatste richtlijnen leggen echter steeds meer de nadruk op trage rehydratie, waarbij het tekort in 48 uur of meer wordt teruggegeven.

Waarmee rehydreren?

Voor de keuze van de rehydratievloeistof moet men vertrouwd zijn met de begrippen 'gecorrigeerd natrium', 'te snelle glucosedaling' en 'effectieve osmolaliteit'.

Gecorrigeerd natrium. Veel behandelrichtlijnen adviseren om bij DKA de gemeten natriumconcentratie ([Na⁺]) rekenkundig te corrigeren. Deze correctie is op zijn minst omstreden. Bij DKA kan [Na⁺] om twee redenen verlaagd zijn. In de eerste plaats kan er *pseudohyponatriëmie* bestaan, een laboratoriumtechnisch fenomeen dat zich kan voordoen bij standaardanalysetechnieken als vlamfotometrie en indirecte potentiometrie. Wanneer in een volume-eenheid plasma de waterarme (dus natriumarmer) fractie toeneemt, zoals bij hypertriglyceridemie en hyperproteïnemie, daalt [Na⁺] bij gebruik van analysetechnieken die natrium meten in het volledige volume. Door lipolyse kan bij DKA inderdaad hypertriglyceridemie bestaan. Voor pseudohyponatriëmie bestaan geen correctieformules. Alleen bij directe potentiometrie wordt [Na⁺] uitsluitend in het waterige deel van het plasma gemeten, zodat pseudohyponatriëmie is uitgesloten (figuur 2). Natriumbepaling via bloedgasanalyse

formule	gebaseerd op	referentie
$[Na]^{cor} = [Na]^{gem} + 1,5 \times \{([gluc] - 5,0) \div 5,0\}$	onbekend	Gervert 2006 (33)
$[Na]^{cor} = [Na]^{gem} + 2,8 \times \{([gluc] - 5,6) \div 5,6\}$	theoretische aanname	(34)
$[Na]^{cor} = [Na]^{gem} + 1,6 \times \{([gluc] - 5,6) \div 5,6\}$	theoretische aanname	Katz 1973 (35)
$[Na]^{cor} = [Na]^{gem} + 2,4 \times \{([gluc] - 5,6) \div 5,6\}$	humaan onderzoek ($[gluc] < 25$ mmol/l)	Hillier 1999 (12)
$[Na]^{cor} = [Na]^{gem} + 4,0 \times \{([gluc] - 5,6) \div 5,6\}$	humaan onderzoek ($[gluc] > 25$ mmol/l)	Hillier 1999 (12)
$[Na]^{cor} = [Na]^{gem} + 2,0 \times \{([gluc] - 5,6) \div 5,6\}$	onbekend (vermoedelijk rekenkundig gemiddelde van formule 3 en 4)	ADA (5), ISPAD (7)

$[Na]^{cor}$ = gecorrigeerde serumnatriumconcentratie; $[Na]^{gem}$ = gemeten serumnatriumconcentratie; $[gluc]$ = bloedsuikerspiegel

ADA = American Diabetes Association Consensus Statement

ISPAD = International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guideline

Tabel 2 Correctieformules voor serumnatrium bij hyperglykemie.

gebeurt steeds met directe potentiometrie en levert dan ook altijd een correcte $[Na^+]$ op.

De belangrijkste oorzaak van hyponatriëmie is *hypertone hyponatriëmie*. De hyponatriëmie gaat dan niet zoals gebruikelijk gepaard met verlaagde (hypotonie), maar juist met gestegen osmolaliteit. Wanneer serum extra osmotisch actieve partikels bevat (bijvoorbeeld glucose die bij insulinegebrek niet in de cel wordt opgenomen), leidt de toegenomen osmotische gradiënt tot verplaatsing van water van het intracellulaire (ICF) naar het extracellulaire vochtcompartiment (ECF) (figuur 3). Hierdoor wordt het ECF verdund en ontstaat een hypertone hyponatriëmie. Dit fenomeen werd ook bij humaan experimenteel onderzoek aangetoond, evenwel slechts bij in totaal 11 volwassenen en uitsluitend in het kader van een kortdurende hyperglycemie na een glucosebolus.^{12,13} Als gevolg hiervan correleert $[Na^+]$ niet meer met de mate van ECF-contractie en dus ook niet met de mate van dehydratie. De literatuur geeft meerdere correctieformules, die echter tot sterk uiteenlopende natriumcorrecties leiden (tabel 2). Alleen de formules van Hillier steunen op humaan onderzoek na een eenmalige glucosebolus bij volwassen vrijwilligers waarbij de insulineproductie werd onderdrukt.¹² De formules van ADA en ISPAD lijken eerder het rekenkundig gemiddelde te zijn van de factor van Katz en de laagste factor van Hillier. De richtlijn van de European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) vermeldt geen correctieformule. Het is onbekend wat bij DKA het netto-effect op $[Na^+]$ is van (langer bestaande) hyperglykemie en hyperosmolaliteit en van vullings- en rehydratietherapie. Waarschijnlijk bestaat er (ten minste gedeeltelijke) hypertone hyponatriëmie, maar het is onwaarschijnlijk dat de correctieformules toepasbaar zijn. Het is onduidelijk hoe die het beste kan worden behandeld. In onze eigen ervaring stijgt $[Na^+]$ tijdens rehydratie met NaCl 0,9% zonder specifieke correctie met hypertoon zout.

Snelle glucosedaling. Snelle daling van de bloedsuikerspiegel kan te snelle afname van de plasmaosmolaliteit veroorzaken. Omdat daarbij hersenoedeem kan ontstaan, wordt langzame daling van de bloedsuikerspiegel aangeraden. Bij multivariabele analyse werd echter geen relatie gevonden tussen de snelheid van glucosedaling en het risico van hersenoedeem. De glucosepiegel blijkt meestal veel sneller te dalen dan wat de behandelprotocollen als veilig definiëren.¹⁴ Vooral in de acute fase van de behandeling kan vaatvulling tot sterke daling leiden. Uiteraard moet hypoglykemie worden voorkomen en moet een met insuline behandelde DKA-patiënt op zeker moment ook glucose krijgen. Recent is vastgesteld dat niet zozeer snelle

daling van de bloedsuikerspiegel moet worden voorkomen, maar vooral te snelle daling van de effectieve osmolaliteit. Dat houdt in dat een glucosedaling die gepaard gaat met een voldoende stijging van de $[Na^+]$, (waardoor de effectieve osmolaliteit gelijk blijft) ongevaarlijk is zolang er geen sprake is van hypoglycemie. Bovendien is vroege glucose-infusie (bijvoorbeeld in de vorm van glucose-natriummengsels zoals 'slap zout') niet zonder risico: omdat na glucoseopname door de cel alleen water achterblijft, kunnen glucosehoudende oplossingen in combinatie met insuline leiden tot een hypo-osmolair ECF. Bij onvoldoende natriuminfusie kan hierdoor de effectieve osmolaliteit dalen en de kans op hersenoedeem toenemen.⁶

'Effectieve osmolaliteit.' Hyperglycemie en dehydratie leiden tot een hyperosmolaliteit van het ECF. Acute hyperosmolaliteit van het ECF leidt tot verlies van water uit het ICF en dus tot cellulaire dehydratie (figuur 4b en 4c). Langzaam toenemende hyperosmolaliteit, daarentegen, induceert de aanmaak van intracellulaire osmoles waardoor de waterbalans tussen beide compartimenten herstelt (figuur 4d). Wanneer in deze hypertone situatie de osmolaliteit van het ECF snel normaliseert ontstaat een osmotische gradiënt waardoor het ICF compartiment water aantrekt en er celoedeem ontstaat (figuur 4e). 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 uren van de rehydratiefase een daling van de osmolaliteit absoluut worden voorkomen. In plaats van de tijdrovende osmolaliteitsmeting kan men de *effectieve osmolaliteit* (Osm^{eff}) berekenen:

$$Osm^{eff} = [Gluc] + (2 \times \{[Na^+] + [K^+]\})$$

Deze formule bevat de belangrijkste osmolair actieve elementen van het ECF. De negatief geladen elementen, chloor en bicarbonaat, worden verdisconteerd door $[Na^+]$ en $[K^+]$ te verdubbelen. Ureum wordt niet meegerekend omdat het vrij kan bewegen tussen ECF en ICF.

Zowel daling van de (effectieve) osmolaliteit als onvoldoende stijging van $[Na^+]$ tijdens de eerste uren van de behandeling correleert significant met het risico van hersenoedeem.^{6,15,16} Omdat de glucoseconcentratie daalt door de vocht- en insuline-therapie, moet $[Na^+]$ gelijkmatig stijgen om Osm^{eff} stabiel te houden. Dit vereist voldoende natriuminfusie en een stijging van de $[Na^+]$ vaak tot het niveau van een (matige) hypernatriëmie ($[Na^+] > 145$ mmol/L), met name bij die patiënten die

zich presenteren met een zeer hoge bloedsuikerspiegel en een lage of normale $[Na^+]$.

Wat is een verstandig rehydratiebeleid?

De verschillende rehydratiestrategieën bij DKA zijn niet prospectief met elkaar vergeleken. Op basis van de nieuwste pathofysiologische inzichten kunnen wel voorzichtige aanbevelingen worden geformuleerd.

Bij voorkeur wordt tijdens de eerste 8 uur van de rehydratiefase uitsluitend NaCl 0,9% of ringerlactaat toegediend. Sommigen adviseren zelfs om langer (tot 24 uur) uitsluitend NaCl 0,9% te geven en de bloedsuikerdaling te sturen met een voorzichtig, laag-gedoseerd insulinebeleid.¹⁷ Te ruime infusie van NaCl 0,9% kan hyperchloremische acidose veroorzaken, waarbij de ketoacidose met grote *anion gap* verandert in een 'normale' acidose met een normale anion gap en hyperchloremie. Als de pH laag blijft ondanks afname van de ketoacidose, moet men het chloorgehalte meten en regelmatig de anion gap berekenen. Het is onbekend of tijdelijke hyperchloremische acidose bij DKA schadelijk is, zoals mogelijk wel bij andere aandoeningen.¹⁸ Het gebruik van ringerlactaat kan deze bijwerking voorkomen. Pas na 6-8 uur rehydratie wordt eventueel glucose-infusie gestart. Daarbij moet de totale infusievloeistof ten minste 0,45% natrium bevatten. Dat betekent dat het volume van de glucose-infusie niet hoger mag zijn dan dat van NaCl 0,9%.

De ISPAD-richtlijn voegt glucose toe zodra de bloedsuikerspiegel < 17 mmol/l is of als de bloedsuikerspiegel tijdens de rehydratiefase sneller daalt dan 5 mmol/l/uur. Deze richtlijn is niet gebaseerd op humaan onderzoek of pathofysiologische overwegingen. Tijdens de eerste 8 uur van de rehydratie moet $[Na^+]$ stijgen om bij dalende bloedsuikerspiegel Osm^{eff} stabiel te houden. Dit vereist voldoende natriuminfusie en een regelmatige berekening van Osm^{eff} .

Bij ernstige DKA is het aan te raden om tijdens de rehydratiefase (met name de eerste 24 uur) de orale inname te stoppen. Dranken zijn natriumarm en kunnen de plasmaosmolaliteit snel doen dalen. Bij kinderen die vóór opname veel water hebben gedronken, kan maaglediging tot plotselinge daling van de plasmaosmolaliteit leiden.¹⁹

Insuline- en elektrolytbeleid

De insuliner therapie beoogt in de eerste plaats het uitschakelen van de ketogenese en daardoor het verminderen van de ketoacidose. Het is onbekend hoe snel de ketoacidose moet verdwijnen. Er bestaat overtuigende evidence voor de veiligheid van een voorzichtig insulinebeleid: niet eerder dan 1-2 uur na aanvang van de vochttherapie wordt gestart met insuline-infusie in lage dosis, nooit als 'bolus'.²⁰ De meeste richtlijnen noemen een aanvangsdosis van 0,1 IE/kg/uur, sommige prefereren 0,025-0,05 IE/kg/uur.²¹ Bij deze zeer lage doses ziet men meestal adequate afname van de ketose zonder snelle daling van de osmolaliteit of uitgesproken hypokaliëmie. Er is echter geen prospectief vergelijkend onderzoek naar deze doseringen en de individuele respons is moeilijk voorspelbaar.

In de meeste richtlijnen wordt bij snelle daling van de bloedsuikerspiegel glucose-infusie gestart of verhoogd. In de eerste 6-8 uur brengt dit echter risico's met zich mee. Zo lang de ketoa-

cidose afneemt, kan bij snelle glucosedaling ook de insulinedosis worden verminderd (zonder die helemaal te stoppen). Bij glucose-infusie moet de Osm^{eff} nauwkeurig worden gevolgd, zodat afname van de osmolaliteit tijds kan worden gecorrigeerd. Kinderen met DKA hebben een kaliumtekort. De relatieve hyperkaliëmie bij opname is het gevolg van relatief nierfalen en cellulaire buffering. Door vochttherapie en insulinetoediening kan de plasmakaliumconcentratie scherp dalen. Daarom hebben DKA-patiënten vanaf het begin extra kalium nodig. Patiënten die al bij opname hypokaliëmiech zijn, kunnen kort na aanvang van de behandeling levensbedreigende ritmestoornissen ontwikkelen als niet onmiddellijk voldoende kalium wordt toegediend.

Behandeling van de acidose

Bij DKA wordt de metabole acidose in de eerste plaats veroorzaakt door bij de lipolyse vrijkomende ketonzuren (vooral β -hydroxyboterzuur) (figuur 1). Bij ernstige DKA neemt de metabole acidose verder toe als gevolg van de weefselhypoperfusie, waardoor tevens lactatacidose ontstaat. Afname van de glomerulaire filtratie kan ook leiden tot verminderde zuurexcretie. De behandeling bestaat in essentie uit het toedienen van intraveneus vocht en het toedienen van insuline.

Een zeer lage pH (tot zelfs $< 6,9$) is bij DKA niet zeldzaam, maar wel alarmerend. Hoewel de ernst van DKA wordt gedefinieerd aan de hand van de pH en de bicarbonaatconcentratie van het bloed (tabel 1), blijken deze parameters bij multivariabele analyse niet significant te correleren met de kans op hersenoedeem.²² Toch kan het verleidelijk zijn om bij een pH $< 7,0$ tevens bicarbonaat toe te dienen. Er bestaat echter geen enkel bewijs dat dat zinvol is;^{23,24} het lijkt er eerder op dat bicarbonaattoediening schadelijk is. In proefdiermodellen leidt dit tot lactatacidose, hersenhypoxie en hersenoedeem.^{25,26} Ook bij kinderen met DKA blijkt bicarbonaattoediening een onafhankelijke voorspeller van hersenoedeem te zijn.²² In de meeste recente richtlijnen wordt daarom terughoudendheid aanbevolen. De ISPAD adviseert om bicarbonaat te overwegen bij een pH $< 6,9$ in combinatie met de noodzaak tot reanimatie of behandeling met catecholaminen. Dit laatste is gebaseerd op de aanname dat de contractiliteit van het hart en het hemodynamische effect van catecholaminen verbeteren als de metabole acidose wordt gebufferd met bicarbonaat. Voor deze veronderstelling bestaat echter geen bewijs.²⁷⁻²⁹

Nieuwste inzichten

Recent onderzoek biedt verrassende nieuwe inzichten in de pathogenese van hersenoedeem bij DKA. Het lijkt erop dat de 'osmotische hypothese', die de rode draad van dit artikel vormt, niet het enige en misschien zelfs niet eens het belangrijkste mechanisme is. Uit casuïstiek en onderzoek blijkt dat hersenoedeem ook al vóór aanvang van de behandeling aanwezig kan zijn. Uit MRI-onderzoek blijkt dat het hersenoedeem vasogeen en niet osmotisch van oorsprong is. Vooral een hoog ureum en een lage $PaCO_2$ bij opname correleerden significant met het ontstaan van hersenoedeem.³⁰ De hypothese is dat bij DKA ernstige dehydratie (met een hoge ureumconcentratie) en door hyperventilatie veroorzaakte hypocapnische cerebrale vaso-

constrictie leiden tot cerebrale hypoperfusie. De behandeling doet vervolgens reperfusie optreden met vasogeen oedeem als gevolg.

Het is vooralsnog onduidelijk wat deze nieuwe inzichten betekenen voor de behandeling. Mogelijk helpen ze bij het vroegtijdig herkennen van kinderen die het risico lopen van hersenoedeem. De oude indeling van ernst op basis van pH en bicarbonaat lijkt achterhaald en vooral onvolledig. Verhoogd risico van hersenoedeem wordt gezien bij jonge leeftijd (< 5 jaar), bij hoog ureum en zeer lage PCO₂ bij opname, bij bewustzijnsdaling, bij behandeling met bicarbonaat, bij beperkte stijging van [Na⁺] en daling van Osm^{eff} tijdens de eerste uren van de behandeling, bij toediening van grote hoeveelheden vocht tijdens de eerste uren en bij toediening van insuline tijdens het eerste uur van de vochttherapie. Dergelijke kinderen moeten worden behandeld door een medisch team dat tekenen van hersenoedeem kan herkennen en adequaat kan behandelen. Overleg met of verwijzing naar een kinderintensieve care is meestal aangewezen.

Hypocapnie blijkt een belangrijke rol te spelen in de pathogenese van hersenoedeem. Toch wordt ook gesuggereerd dat normalisering van de PaCO₂ na intubatie van een DKA-patiënt met hersenoedeem toename van het oedeem kan veroorzaken.³¹ Mogelijk heeft dit te maken met veranderde cerebrale autoregulatie.³² Daarom wordt, onder continue CO₂-meting, de beademing aanvankelijk zo ingesteld dat de hyperventilatie wordt voortgezet. Intubatie en beademing van een DKA-patiënt moeten daarom alleen gebeuren door professionals die voldoende inzicht hebben in dit ziektebeeld en in de onderliggende pathofysiologische mechanismen. Om dezelfde reden kan het te verkiezen zijn om de intubatie van een patiënt met ernstige DKA zo lang mogelijk uit te stellen en de patiënt niet-beademd en begeleid door een ervaren kinderintensivist naar de intensive care over te plaatsen.

Referenties

- 5 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.
- 6 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.
- 20 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.
- 22 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.
- 30 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.

Voor meer referenties verwijzen wij u naar www.praktischepediatrie.nl

Financiële banden: geen.

Aanbevelingen

Bij vaatvulling

'Agressieve' vaatvulling met NaCl 0,9% is bij DKA zelden nodig en over het algemeen niet wenselijk. Het is aan te bevelen om in totaal met niet meer dan 30 ml/kg te vullen.

Bij rehydratie

Omdat de klassieke klinische parameters voor het inschatten van de ernst van de dehydratie onbetrouwbaar zijn, moeten ze slechts met grote voorzichtigheid worden toegepast.

Men kan de hoeveelheid rehydratievloeistof waarschijnlijk het beste bepalen aan de hand van de ernst bij presentatie: 5-7% dehydratie bij matig ernstige DKA, 7-10% bij ernstige DKA. Misschien moet men zelfs nooit uitgaan van meer dan 8% dehydratie. Onderschatting lijkt veiliger dan overschatting. Trage, voorzichtige rehydratie in ten minste 48 uur verdient de voorkeur. In de eerste 48 uur moet de totale hoeveelheid vocht per 24 uur bestaan uit de helft van het berekende rehydratievolume aangevuld met het normale dagvolume.

Door natrium te meten via bloedgasanalyse (directe potentiometrie), wordt pseudohyponatriëmie vermeden. Het gebruik van correctieformules voor natrium valt af te raden omdat ze bij kinderen met DKA bijna zeker een incorrect resultaat geven.

Om snelle daling van de plasmaosmolaliteit te voorkomen, moet men de bloedsuikerspiegel tijdens de rehydratiefase traag laten dalen. Dit kan het beste door te kiezen voor een voorzichtig insulinebeleid (zie verder). Snelle daling van de bloedsuikerspiegel is ongevaarlijk zolang hypoglykemie wordt voorkomen en zolang door evenredige stijging van [Na⁺] de effectieve osmolaliteit min of meer gelijk blijft.

Bij vochtbeleid

De effectieve osmolaliteit (Osm^{eff}) is een prima hulpmiddel bij het titreren van het vochtbeleid als deze regelmatig (bij elke glucosecontrole) wordt bepaald. Zeker in de eerste acht uur van de behandeling moet daling van de Osm^{eff} worden voorkomen. Bij een dalende bloedsuikerspiegel vereist dit een gelijktijdige stijging van de [Na⁺]. De Osm^{eff} kan als volgt worden berekend:

$$\text{Osm}^{\text{eff}} = [\text{Gluc}] + (2 \times \{[\text{Na}^+] + [\text{K}^+]\})$$

Na aanvang van insulinetoediening moet men zeer voorzichtig zijn met glucose-infusie, omdat de effectieve osmolaliteit snel kan dalen. Bij snelle glucosedaling moet de insulinedosis eventueel worden gereduceerd. Snelle glucosedaling kan worden vermeden door met (zeer) lage insulinedoses te starten.

Als glucose wordt toegediend, moet tegelijkertijd voldoende natrium worden geïnfundeerd zodat de Osm^{eff} niet acuut daalt.

Bij insulinoth therapie

Voor de insulinoth therapie bij DKA gelden de volgende aanbevelingen:

- opstarten ná de eerste 1 à 2 uur van de vochtbehandeling;
- geef insuline niet als 'bolus';
- streef naar langzame afname van de ketoacidose;
- start met een lage dosis (0,025-0,1 IE/kg/uur).

Patiënten met DKA hebben altijd extra kalium nodig.

Algemeen

Bicarbonaat is, ongeacht de maat van acidemie, nooit geïndiceerd bij de behandeling van DKA, behalve bij hyperkaliëmische ritmestoornissen.