



|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| <b>Titel:</b>                         | Behandling af let, moderat til svær diabetisk ketoacidose hos børn og unge                        |
| <b>Forfattergruppe:</b>               | Christine Rungø, Kasper A. Pilgaard, Jesper Johannesen, Endokrinologi og Akut udvalgene.          |
| <b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b> | Endokrinologi og Akut udvalgene.  |
| <b>Tovholders navn og mail:</b>       | Jesper Johannesen, <a href="mailto:jesper.johannesen@regionh.dk">jesper.johannesen@regionh.dk</a> |

## Behandling af let, moderat og svær diabetisk ketoacidose hos børn og unge

### Indholdsfortegnelse

|   |     |
|---|-----|
| Resume  | 1   |
| Baggrund  | 1   |
| Symptomer og objektive fund                     | 2   |
| Differentialdiagnoser                           | 3   |
| Undersøgelser                                   | 3   |
| Behandling (flowchart og uddybende kommentarer) | 3-8 |
| Monitorering                                    | 8   |
| Diagnosekoder                                   | 8   |
| Referencer                                      | 8   |
| Interessekonflikter                             | 8   |
| Appendiks (flowchart)                           | 9   |

### Resume

Diabetisk ketoacidose (DKA) er en alvorlig katabolisk tilstand hos børn og unge med nydiagnosticeret eller kendt type 1 diabetes. Relativ eller absolut insulinmangel forårsager hyperglykæmi pga. nedsat cellulært glukose optag, øget hepatisk glukose produktion, samt acidose forårsaget af lipolyse og ketogenese. Behandlingen har til formål at korrigere dehydrering, erstatte elektrolyttab, genoprette syrebase-balance samt opnå et stabilt glukoseniveau. Behandlingen kan være kompleks, hvorfor korrekt væske- og elektrolytbehandling sammen med intravenøs insulinadministration og tæt klinisk og paraklinisk vurdering, er afgørende for at opnå det bedst mulige forløb. Behandling af svær ketoacidose bør foregå på speciallægeniveau.

### Baggrund

Diabetisk ketoacidose (DKA) er en livstruende tilstand opstået pga. absolut eller relativ mangel på insulin med hyperglykæmi, acidose og dehydrering forårsaget af nedsat glukose optag, øget hepatisk glukose produktion samt lipolyse og ketogenese.

Ketoacidose forekommer hos ca. 20-30% af nydiagnosticerede børn med diabetes og med en incidens på 1-10% blandt børn og unge med kendt diabetes.

Mistanke om ketoacidose skal altid medføre akut indlæggelse, undersøgelse og behandling.

DKA behandling har 2 faser;

1) den akutte første fase er en livstruende tilstand som oftest kuperes på 12-24 timer

2) den anden fase er præget af insulin-resistens af ca. 1-2 døgn's varighed med behov for hyppige målinger af blodglukose og ketonstoffer og tilpasset insulinadministration.

### Ætiologi

DKA er resultatet af mangel på insulin og forhøjede niveauer af modregulatoriske hormoner (adrenalin, glucagon, kortisol og væksthormon). Det resulterer i en katabolsk tilstand med øget glukoseproduktion fra lever samt nedsat glukoseoptag relativt til plasma glukose i perifert væv med hyperglykæmi og hyperosmolalitet til følge. Det høje niveau af modregulatoriske hormoner sammen med det lave niveau af insulin øger lipolyse og ketogenese og forårsager ketonæmi samt metabolisk acidose. Hyperglykæmi (BS > 11 mmol/l) og ketonæmi forårsager osmotisk diurese, dehydrering (med risiko for prerenalt nyresvigt) og tab af elektrolytter, hvilket eventuelt forværres af opkastninger, som er hyppigt associeret til svær ketoacidose. Disse ændringer stimulerer yderligere produktion af stress-hormoner og dermed insulinresistens og forværring i hyperglykæmi og ketonæmi. Laktatacidose sekundært til hypoperfusion eller sepsis kan bidrage yderligere til den acidotiske tilstand. Hvis den onde cirkel ikke bremses af væsketilførsel, elektrolytkorrektion samt insulinadministration, er der risiko for fatal dehydrering og acidose.

Patienter med uerkendt type 1 diabetes udgør et særligt problem, da hverken patient eller behandler a priori er bevidst om risikoen for DKA. Patienten vil ofte kontakte sundhedsvæsenet på et fremskredent tidspunkt i sygdomsforløbet.

Udløsende årsager til DKA; nydiagnosticeret diabetes, manglende insulin administration (fejl i dosis eller pumpevigt), akut infektion (særligt feber, opkast)

## Symptomer og objektive fund

### Definition

Hyperglykæmi, (blodglukose (BG)) > 11 mmol/l

Metabolisk acidose, pH < 7,30 eller  $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/l}$

Ketonæmi eller ketonuri

Ketoacidose inddeles i 3 sværhedsgrader

- Let ( $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/l}$  eller pH < 7,30)
- Moderat ( $\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mmol/l}$  eller pH < 7,20)
- Svær ( $\text{HCO}_3^- < 5 \text{ mmol/l}$  eller pH < 7,10)

### Symptomer

Dehydrering\*, tørst, polyuri, vægttab, mavesmerter, kvalme, opkastninger og appetitløshed, øget respirationsfrekvens (kussmaul respiration), foetor acetonii ex ore, hypotension, kollaps, bevidsthedspåvirkning stigende til coma.

\*) Estimeret deficit:

- Let ketoacidose, 5% dehydreret.
- Moderat ketoacidose, 7% dehydreret.
- Svær ketoacidose, 10% dehydreret



## Differentialdiagnoser

Metabolisk acidose f.eks forårsaget af gastroenterit, akut abdomen, salicylat forgiftning, akut nyresvigt, shock.

## Undersøgelser

- Blodprøver: BG, blodketoner (POC), elektrolytter, syrebase, kreatinin, karbamid, leukocytter med differentieltælling, CRP, HbA1c, TSH, bloddyrking ved mistanke om infektion/feber.
- Husk blærekateter ved cirkulatorisk ustabil/bevidstløs patient.
- EKG: (obs kaliumforstyrrelser og evt. før s-K svar foreligger).
- Iv adgang.
- Vægt og længde.

## Behandling

### Formål

- a) Behandle dehydrering og erstatte elektrolyttab
- b) Bremse ketondannelse og genoprette syrebase-balancen
- c) Gradvis genoprettelse af p-glukose til stabilt niveau omkring 11 mM
- d) Identificere og behandle eventuelt udløsende faktorer (insulinmangel, infektion etc)
- e) Undgå komplikationer (hypokaliæmi, hypoglykæmi, cirkulatorisk kollaps, cerebralt ødem).

Nedenfor skitseres flowchart for behandlingsregimet for moderat og svær ketoacidose. **Vigtigt: for detaljer læs videre i denne vejledning.**

Let ketoacidose uden påvirket almentilstand kan som alternativ til iv-behandling behandles med subkutan insulin. Der anbefales fortsat tæt monitorering af blodsukker, blodketoner og syrebasebalance hver 2. time for at sikre sufficient behandling.

Vejledning for modtagelse og behandling af barn med nyopdaget diabetes **uden** ketoacidose findes i anden instruks.



Flowchart for intravenøs behandling ved moderat til svær diabetisk ketoacidose.  
Vigtigt for detaljer læs videre i vejledningen.

| Ankomst  | 1 time   | 2 time  | 3 time og fremadrettet  |
|--|--|---|---|
| <p><b>Stabiliser ABCDE</b><br/>(svær DKA kræver ofte væskebolus; 0,9 % NaCl 10 ml/kg, kan gentages).</p> <p><b>Erkend DKA</b><br/>Anamnese: tørst, polyuri, vægttab, mavesmerter, kvalme, opkast</p> <p><b>Objektivt:</b><br/>Dehydrering, Kussmauls respiration, foetor acetonii ex ore, påvirket bevidsthedsniveau</p> <p><b>Paraklinisk:</b><br/>BG &gt; 11<br/>PH &lt; 7,3<br/>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> &lt; 15 mmol/l<br/>Blodketoner &gt; 3</p> | <p><b>Væske:</b> iv 0,9 % NaCl 10 ml/kg over en time.</p> <p><b>Evaluer hver time:</b><br/>BG, blodketoner (indtil &lt;0,6), væskeregnskab (in-output), neurologisk status</p> | <p><b>Væske:</b> iv 0,9 % NaCl tilsat 40 mmol kalium pr liter NaCl</p> <p><b>Reducer</b> hastighed til 5 ml/kg/t (max 225ml/t)</p> <p><b>Opstart samtidigt i sidedrop</b> blanding af 50 IE novorapid i 50 ml 0,9% NaCl. Der gives initialt 0,1 IE/kg/time sv.t 0,1 ml/kg/time</p> <p><b>Husk lavere dosis</b> ved mindre børn: &lt; 5 år 0,05 IE/kg/time</p> <p><b>Evaluer hver 2. time:</b><br/>kalium, natrium, kreatinin, SB-status, BT, puls, temperatur</p> | <p><b>BG &gt; 15 mM</b> fortsæt med 0,9 % NaCl (5 ml/kg/t), tilsat K 40 mmol/l * og insulin (0,1 IE/kg/t).</p> <p><b>BG = 15 -10 mM eller fald i BG &gt; 5 mmol/time</b> giv væske indeholdende Na 80-154 mmol/l, 5% glukose og K 40 mmol/l.*</p> <p><b>BG &lt; 10 eller BG fald &gt; 5 mmol/t</b> giv væske indeholdende Na 80-154 mmol/l, 10% glukose og K 40 mmol/l *</p> <p>Hvis BS fortsat &lt; 10, reducer insulin hastighed til 0,05 IE/kg/time, konferer.</p> <p><b>Infusionshastighed 5 ml/kg/t ( max 225 ml/time)</b></p> <p>Gradvis genoprettelse af BG til stabilt niveau omkring 11 mM<br/>Ved kalium &lt; 4 mmol/l tilsæt 60 mmol kalium pr liter væske.<br/>Monitorer og juster behandlingen løbende.<br/>(For uddybning se øvrige vejledning)</p> |
| <p><b>Forværring:</b> konferer, overvej overflytning til intensiv afsnit. Obs coma diabetikum (størst risiko 12-18 timer efter rehydrering); fald i GCS, hovedpine (forværring efter behandlingsstart, stigende blodtryk, faldende puls, fald i saturation, neurologiske udfald)<br/>Udeluk hypoglykæmi.</p>   |  | <p>*Valg mht brug af i isoton vs hypoton væskebehandling afhænger af klinisk vurdering baseret på patientens hydreringsstatus, korrigeret Na og s-osmolalitet. Ved tvivl konferer med diabetolog</p>  | <p><b>Overgang til subcutant adm. insulin</b></p> <p>Ved normaliseret SB og bicarbonat &gt; 17 mmol/l, oftest op til et måltid.<br/>Se lokal instruks.</p>  |

## Uddybende kommentarer:

### Væskebehandling og hydreringsstatus:

Husk ABCDE, bolus 10-20 ml/kg – evt gentaget, denne indledende væskebolus pga. cirkulatorisk svigt medregnes ikke i det videre væskeregnskab. Ved DKA er patienten ofte 5-10% dehydreret.

Der startes med isoton NaCl (0,9%) de første timer, men herefter bør koncentrationen overvejes i forhold til den videre udvikling i klinik, korrigeret natrium samt den effektive osmolalitet. Infusionsvæske indeholdende ca. 80-154 mmol/l NaCl vil oftest være ideel efter indledende behandling.

### Korrigeret natrium (korrigeret Na = s-Na + 0,36 x (blodsukker – 5,5)).

Den målte s-Na er oftest lav, men kan være normal eller høj. S-Na afspejler ikke det korrekte natriumniveau, da hyperglykæmi forårsager væsketræk mod ekstracellulærfasen. Herved opstår fortyndings-hyponatriæmi. Det er et mål for behandlingen at korrigeret natrium holdes konstant eller langsomt faldende som ved hyperton dehydrering. Derimod skal det **målte s-natrium** som tommelfingerregel stige ca. 0,3-0,5 mmol/l, når blodsukkeret falder 1 mmol/l. Ved manglende stigning (eller sågar fald) i s-Na bør rehydreringsregimet genovervejes. Eventuelt kan natriumindholdet i væsken øges.

**Effektiv osmolalitet.** Effektiv osmolalitet = 2 x (Na+K) + blodsukker (normal område: 275-295 mOsm/kg): Den effektive osmolalitet er ofte 300-350 ved DKA. Der tilstræbes et langsomt fald i den effektive osmolalitet ved at balancere det faldende blodsukker med en stigning i s-natrium.

Behandling af let, moderat til svær diabetisk ketoacidose hos børn og unge

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

Ved stort forbrug af chloridholdige væsker kan hyperkloræmisk acidose optræde, særligt blandt småbørn. Hyperchloremi er defineret som ratio af chlorid/natrium,  $[Cl^- : Na^+] > 0.79$ .

Chloridacidose kan demaskere biokemisk forbedring af DKA og skift til chlorid fattig væske f.eks Ringerlaktat kan være hensigtsmæssigt.

### **Kalium:**

Ved DKA er der altid kaliumunderskud. Serum-kalium er ofte lav men kan være i normalområdet eller endda forhøjet. Der er intracellulært kalium-deficit pga. høj plasma osmolalitet og acidose. S-kalium vil falde som følge af insulinbehandling da kalium optages i co-transport med glukose. Kalium tabes også ved osmotisk diurese samt ved eventuelle opkastninger.

Som udgangspunkt tilsættes kalium til den intravenøse væske, når insulinbehandling påbegyndes (se flowchart). Obs for det særlige forhold at nyresvigt kan medføre hyperkaliæmi. Ved hyperkaliæmi afventes med kaliumtilskud indtil urinproduktion er dokumenteret.

Indledningsvis tilsættes 40 mmol kalium pr liter i.v. væske.

- Hvis s-kalium falder til (eller forbliver) under 4 mmol/l øges til 60 mmol/l
- Hvis s-kalium falder til (eller forbliver) under 3 mmol/l øges til 80 mmol/l \*\*
- Det maksimale kaliumtilskud er 0,5 mmol/kg/time. Hvis s-Kalium falder på trods af tilskud, kan insulin-indgiften reduceres (f.eks. til 0,05 IU/kg/time).

\*\* Dette er i praksis sjældent nødvendigt; konferer med senior kollega.

Når acidosen er ophævet (bikarbonat over 15-17 mmol/l) og patienten selv kan spise og drikke gives kalium-tilskud per oralt i 3 døgn som:

- **under 12 år:** 750 mg x 2 daglig
- **over 12 år:** 1.500 mg x 2 daglig

### **BG:**

I forbindelse med initial volumen tilførsel falder BG ofte stejlt. Herefter tilstræbes et fald i BG på ca. 2-5 mmol/l/t

- Der stiles mod at opnå et stabilt BG omkring 11 mM. Dette kan opnås gradvist ved at opsættes NaCl + 5% glukose tilsat 40 mmol/l kalium allerede ved blodsukker på 14-15 mM. Kan BG ikke holdes >10 mmol/l erstattes 5% glukose med 10 % glukose med uændrede forhold af de øvrige infusater.
- I sjældne tilfælde kan insulininfusionen reduceres, men må **aldrig** pauseres da insulin hæmmer den endogene glukoseproduktion og stimulerer forbrændingen af ketonstofferne.
- Hos enkelte patienter ses udtalt grad af osmotisk diurese. Her må overvejes at reducere BG til 8-10 mM.

### Insulinbehandling

Ved svær ketoacidose ( $\text{HCO}_3^- < 5$  eller  $\text{pH} < 7,10$ ) er tidlig administration af insulin relateret til en øget risiko for cerebralt ødem. Derfor påbegyndes insulinbehandlingen **altid først minimum 1 time efter** påbegyndt væskebehandling. Som udgangspunkt holdes insulininfusionen konstant.

En del dropslanger agglutinerer insulinet til indersiden, hvorfor man bør prime slangen ved at skylle med 10 ml af blandingen inden den anvendes.

**Insulindrop** med 50 IE hurtigvirkende insulin (eks. NovoRapid e.l.) i 50 ml isotonisk NaCl blandes og gives i sidedrop.

- Der gives initialt 0,1 IE/kg/t sv.t. 0,1 ml/kg/t af insulinblandingen.
- Til patienter  $\leq 5$  år gives 0,05 IE/kg/t, sv.t. 0,05 ml/kg/t.
- Ved vedvarende høje BG over 15 mmol/l (uden stigning i bikarbonat) efter opstart af insulinbehandling kan insulindosis øges med 25-50 %, indtil blodsukkeret er under 15 mmol/l (se nedenfor).
- Ved for hurtigt fald i blodsukkeret øges glukoseindgiften fra 5% til 10% før evt. reduktion i insulininfusionen.
- Ved problemer med faldende kalium-koncentration kan insulininfusionen reduceres til 0,05 IE/kg/time.

### Ad monitorering

- Hver time: BG og blodketoner.
- Hver 2. time: S/B-status, kalium, natrium, kreatinin, samt BT, puls og temperatur. Korrigeret natrium og osmolalitet beregnes.
- Glasgow coma scale monitoreres løbende.

Obs: Ofte ses et mindre fald i pH i de første behandlingstimer pga. forbedring af den perifere cirkulationen, som ved alle andre tilstande med klinisk dehydrering.

### Ad bikarbonat

Bikarbonat er ikke standardbehandling, men kan komme på tale under indlæggelse på intensiv afdeling. Bikarbonat tilskud kan forværre den cerebrale acidose samt hypokaliæmien. Anvendelse af bikarbonat har i nogle undersøgelser vist sig ineffektivt eller koblet til øget frekvens af cerebralt ødem. Kan dog overvejes ved vedvarende pH under 6,9, svær hyperkalæmi, hypotension og/eller nedsat kardial kontraktilitet.

I givet fald anbefales 1-2 mmol/kg  $\text{NaHCO}_3$  (1 mmol/ml) intravenøst over 30-60 min.

Konference med lokal børnediabetolog anbefales før indgift af bikarbonat.

### Ad coma diabeticum

- Overflyt til intensiv afdeling.
- Ved insufficient vejtrækning og faldende SAT gives ilt-tilskud (5 l/min med fugter).
- Kateter a demeure ved manglende spontan vandladning de første 4 timer.
- Ventrikelsonde må ikke nedlægges på komatøse patienter uden forudgående trakeal intubation ved narkoselæge. Hvis respiratorbehandling opstartes tilstræbes  $\text{pCO}_2$  3,5-4,5.
- Undgå afkøling.
- Antibiotisk behandling afhængig af fund og i henhold til afdelingens antibiotikainstruks,

Tærskel for i.v. antibiotikabehandling bør være lav, skal opstartes ved feber, (omend leukocytose med venstreforskydning næsten er obligat og ikke nødvendigvis et infektionstegn, men stressbetinget)

### **Ad cerebralt ødem**

Cerebralt ødem er en sjælden, men livstruende komplikation til DKA (mortalitet > 20 %). Forekomsten er 0,5-1 % af børn indlagt med DKA mens op imod 4-15% af børn og unge har/udvikler GCS < 14 og har billeddiagnostiske CNS-forandringer under DKA. Tilstanden er sjælden blandt voksne. Cerebralt ødem udløses formentlig af en kombination af hyperosmolalitet og acidose og er muligvis relateret til en hastig normalisering af disse parametre. Diagnosen konfirmeres ved CT-scanning, men billeddiagnostik må aldrig forsinke behandlingen.

**Risikofaktorer** for udvikling af cerebralt ødem er: nydiagnosticeret diabetes, alder < 5 år, lang symptomvarighed, cerebralt påvirkede patienter, for hurtig rehydrering, overhydrering, natriumunderskud (hyponatriæmi) samt for hurtigt fald i s-osmolalitet, anvendelse af bikarbonat, indgift af insulin før rehydrering.

**Symptomer:** hovedpine, svækket bevidsthed, kramper, pupilforandringer, neurologiske udfald og ultimativt bradykardi og hypertension.

### **Behandling:**

Start behandling straks. Tilstanden kan i løbet af få minutter være letal.

- Kald hjælp.
  - Frie luftveje, ilt på maske
  - Eleveret overkrop 30 grader
  - Tilpas væskebehandling så normalt blodtryk bevares, men uden at overhydrere (reducer væskeindgift til 70 % af givne behandling).
  - Hypertonisk NaCl 1 mmol/ml (3 %): 2,5-5,0 ml/kg over 10-15 minutter.
  - Mannitol 0,5-1 g/kg givet over 10-15 minutter intravenøst. Forventet effekt indenfor 15 min og holder ca. 120 min. Dosis kan gentages efter 30 min.
  - Efter behandling for cerebralt ødem overvejes billeddiagnostik for at udelukke specifikke årsager til cerebrale symptomer.
- Overvej intubation (ved GCS < 9 eller fald > 2 point).

### **Videre forløb ved DKA**

Husk at DKA-behandlingen har 2 faser:

- Den akutte livstruende tilstand som oftest kan kuperes på 8-12 (-24) timer,
- Den anden fase med øget insulin resistens af ca. 1-2 døgn varighed. Her er der behov for intensiveret og hyppige BG- og ketonstof målinger.
- Introduktion af peroral væske og overgang til subkutane injektioner ved  $\text{HCO}_3^- > 15-17^*$  mmol/l og velbefindende barn, der ikke kaster op. Per oral væske tæller med i væskeregnskabet. Væsken bør ikke være hypoton. Tilbyd Revolyt blandet med saft, evt. indtag af popcorn eller chips.
- Husk subkutan insulin før insulindrop seponeres (se nedenfor).
- Ved stabilt s-Na under 135 mmol/l (og bikarbonat mere end 15) øges forsigtigt mængden af tynde væsker (mælk, saft, vand).

### Overgang til subkutan insulin

- Når syrebasestatus er normaliseret ( $\text{HCO}_3^- > 15-17^*$  og  $\text{pH} > 7,3$ ) og barnet kan spise og drikke, påbegyndes subkutane injektioner med insulin.
- Subkutan insulin startes **inden** insulindroppet seponeres.
  - Eksempelvis: første dosis Levemir 1-3 timer før droppet slukkes. Det kan være en fordel at overgå til subkutan insulin til et måltid, således at hurtigtvirkende s.c. insulin gives sammen med kulhydrater og lade insulindroppet løbe i yderligere ca 30-60 min.
- Barnet er ofte insulinresistent ved debut og i særdeleshed efter svær DKA, hvilket betyder, at præpubertale børn ofte skal have op til  $1-1\frac{1}{2}$  IE/kg/døgn, mens pubertale børn skal have op til  $1\frac{1}{2}-2$  IE/kg/døgn.

\*Afhængig af lokal instruks.

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

### Monitorering

Potentielle komplikationer: inadekvat rehydrering /overhydrering, elektrolyt forstyrrelser, hypoglykæmi, hypokalæmi, hyperkloræmisk acidose, hjerneødem; ved svær ketoacidose ( $\text{HCO}_3^- < 5$  eller  $\text{pH} < 7,10$ ) er tidlig administration af insulin relateret til en øget risiko for cerebral ødem over de næste 24 timer. Derfor påbegyndes insulinbehandlingen altid først 1 time efter påbegyndt væskebehandling).

### Diagnosekoder

DE10.1

### Referencer

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state.

Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. N Engl J Med 2018; 378:2275-2287 DOI: 10.1056/NEJMoa1716816

### Interessekonflikter

Ingen

### Appendiks, flowchart.



Flowchart for intravenøs behandling ved moderat til svær diabetisk ketoacidose. Vigtigt for detaljer læs videre i vejledningen.

