

Protocol

Behandeling van kinderen met een Diabetische ketoacidose (DKA)

Voorwoord

Dit protocol is gebaseerd op de meest recente inzichten in de behandeling van DKA, zoals beschreven in de NVK richtlijn 'DKA bij kinderen' (NVK, 2021). De richtlijn is tot stand gekomen na uitgebreide literatuuranalyse rondom een aantal belangrijke vragen bij de behandeling van DKA en is modulair opgebouwd. Omdat dit vooral een wetenschappelijke analyse is, is de werkgroep van mening dat het toevoegen van praktische handvatten in de vorm van een protocol van toegevoegde waarde is. Het in 2012 gepubliceerde protocol van Leroy en De Vroede was een zeer praktisch geschreven en veel gebruikt protocol en de werkgroep heeft ervoor gekozen om dit protocol dan ook als basis te gebruiken.

Het protocol uit 2012 is een leidraad voor de opvang en intraveneuze behandeling van DKA bij kinderen met > 5% dehydratie en waarbij en/of sprake is van braken en/of gedaald bewustzijn. In deze nieuwe versie van dat protocol is een aantal belangrijke wijzigingen opgenomen, en het protocol biedt daarnaast ook handvatten voor de (subcutane) behandeling van minder ernstige DKA.

De belangrijkste wijzigingen op een rij (niet uitputtend) zijn:

- Rehydratie in 36 tot 48u in plaats van 48 uur.
- Naast NaCl 0,9% zijn ook Ringer lactaat en Plasma-Lyte opties om mee te rehydreren.
- Bij milde en matige DKA, onderscheid in beleid tussen reeds bekende of nieuw ontstane DM1.
- Richtlijnen voor de behandeling met subcutane insuline bij milde en matige DKA.

Dit protocol is samengesteld met de grootst mogelijke zorgvuldigheid. Wij nodigen u uit om laagdrempelig uw commentaar en opmerkingen aan ons te melden. Dit protocol is als leidraad te gebruiken bij de behandeling van de meeste kinderen met DKA, maar zoals bij alle protocollen is het in individuele gevallen noodzakelijk ervan af te wijken.

Het schrijven van een dergelijk protocol is niet alleen onze verdienste geweest. Wij danken iedereen voor input en moeten ons, als gebruikelijk, beperken tot het uitlichten van slechts enkelen. Allereerst danken we Piet Leroy voor het beschikbaar stellen van het originele document en daarnaast voor de uitgebreide input. Dit is niet alleen de leesbaarheid ten goede gekomen, maar helpt hopelijk ook om dit protocol zijn weg naar de praktijk te laten vinden, zoals het origineel al menig kinderarts en intensivist ondersteund heeft. Dank ook aan de werkgroep van de NVK richtlijn en in het bijzonder Koert Burger (Kennisinstituut Federatie Medisch Specialisten) voor zowel het ontwikkelen van de richtlijn als alle adviezen bij de totstandkoming van dit protocol.

Namens de werkgroep

Drs. Gerald Jaspers, kinderarts-intensivist (gerald.jaspers@radboudumc.nl).

Dr. Nina Schott, kinderarts- endocrinoloog (n.schott@zuyderland.nl).

Dr. Dick Mul, kinderarts-endocrinoloog (d.mul@diabeter.nl) .

Inleiding en inhoudsopgave

Toelichting

Dit protocol is opgebouwd in verschillende hoofdstukken. In het eerste hoofdstuk wordt de acute opvang beschreven. Na de eerste opvang is het beleid afhankelijk van de ernst, eventuele bijkomende risicofactoren en symptomen en of er sprake is van een nieuw ontstane DM1 of niet. Deze behandeling wordt beschreven in hoofdstukken 2 tot en met 4. In hoofdstuk 5 tot en met 8 worden verwijscriteria, veel voorkomende complicaties en adviezen rond vochtbeleid behandeld. Tot slot volgt in de appendices enige achtergrondinformatie.

Door in de inhoudsopgave op de tekstregel te muisklikken gaat men naar het betreffende hoofdstuk.

Definitie en indeling	4
1. Fase I: Acute Opvang (0-1u).....	5
2. Behandeling ernstige DKA	7
3. Behandeling matige en milde DKA zonder klinische alarmsymptomen	13
<i>3a Behandeling nieuwe patiënt met DM1 zonder klinische alarmsymptomen.</i>	<i>13</i>
<i>3b Behandeling bekende patiënt met DM1 zonder klinische alarmsymptomen.</i>	<i>13</i>
4. Behandeling DKA in de thuissituatie.	15
5. Verwijzing naar de kinder intensive care (PICU)	17
6. Hersenoedeem: diagnose en behandeling	18
7. Overige complicaties.....	20
8. Samenstelling, toevoegingen en osmolariteit infuusvloeistof	21
<i>Appendix 1: Pathofysiologie & Achtergronden</i>	<i>24</i>
<i>Appendix 2: Plasma-/serumnatrium en DKA</i>	<i>27</i>
<i>Appendix 3: De Effectieve Osmolaliteit</i>	<i>28</i>
<i>Appendix 4: Preventie Diepe Veneuze Trombose.....</i>	<i>29</i>

Definitie en indeling

DKA wordt volgens internationale richtlijnen gedefinieerd als de combinatie van:

- Glucose > 11mmol/l.
- Veneuze pH < 7,3 of bicarbonaat < 15 mmol/l.
- Bloedketonen > 3 mmol/l of 2+ of 3+ ketonen in de urine.

DKA wordt in de literatuur onderverdeeld in de mate van ernst zoals weergegeven in onderstaande tabel. De indeling in ernst is globaal richtinggevend, maar niet volledig dekkend voor de ernst en het risico op complicaties, in het bijzonder hersenoedeem. DKA wordt daarnaast onderscheiden van het Hyperosmolair Hyperglykemisch Syndroom (HHS; zie tabel).

	DKA mild*§	DKA matig*§	DKA ernstig*§	HHS*
Glucose	> 11 mmol/l	> 11 mmol/l	> 11 mmol/l	> 33 mmol/l
pH	< 7,3	< 7,2	< 7,1	> 7,3
Bicarbonaat	< 15 mmol/l	< 10 mmol/l	< 5 mmol/l	> 15 mmol/l
Ketonemie	≥ 3 mmol/l	≥ 3 mmol/l	≥ 3 mmol/l	< 3 mmol/l

*Deze indeling is een sterke vereenvoudiging. DKA is een spectrum, waarbij meerdere factoren de ernst bepalen.

Daarnaast is het onderscheid met HHS niet altijd even duidelijk. HHS is een zeldzaam beeld en wordt in de FMS richtlijn en in dit protocol niet behandeld. Gezien de specifieke behandeling en complicaties bij HHS, is het belangrijk om bij dit ziektebeeld laagdrempelig te overleggen.

§ Kinderen met 1 of meer van de volgende kenmerken worden behandeld als hebbende een ernstige DKA:

- > 5% gedehydrateerd.
- Niets binnen houden.
- Verminderd bewustzijn (EMV ≤ 13).
- Ureum >10 mmol/l.
- Veneus pCO₂ <2,0kPa of arterieel pCO₂ <1,5kPa.

1. Fase I: Acute Opvang (0-1u)

STAP 1: PRIMARY SURVEY + RESUSCITATIE

Behandel volgens de APLS principes:

Beoordeel patiënt: Airway, Breathing, Circulation, Disability (AVPU, EMV score)

Zorg voor:

- Open Airway; Pulsoximetrie en adequate oxygenatie.
- Twee grote perifere infusen.
- ECG-monitor en bloeddrukmeter.
- Zorg voor de aanwezigheid van mannitol 20% of hypertoon zout (NaCl 3%).

Eerste Behandelingen

→ Indien shock: IV vochtbolus 10 ml/kg: Ringer lactaat/Plasma-Lyte/NaCl 0,9%, herhalen tot **maximaal 30 ml/kg**.

Indien shock persisteert: overleg met PICU

→ Geen shock, maar wel duidelijke tekenen van dehydratie:

Ringer lactaat/Plasma-Lyte/NaCl 0,9% starten 10 ml/kg in 30 min.

Herhaal laagdrempelig bij aanhoudende tekenen van dehydratie.

Overweeg: O₂ therapie, Maagsonde

Bepaal een rekengewicht

Gebruik een recent gewicht (gemeten voorafgaand het ontstaan van diabetes)

Of APLS formule voor kinderen tussen 1 en 10 jaar oud: $G = 8 + (2,5 \times \text{leeftijd (jr)})$

Of APLS formule voor kinderen 0-1 jaar oud: $G = 4 + (\text{lft (mnd)} / 2)$

STAP 2: SECUNDARY SURVEY en BEPALING ERNST

Volledig Lichamelijk Onderzoek

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

Differentiaal Diagnose

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

Aanvullend Onderzoek

- Bedside (Point-of-Care): glucose en ketonen.
- Bloedonderzoek: glucose, bloedgas, Na^{*}, K, Cl, geïoniseerd Calcium, Fosfaat, Ureum, Creatinine, Bloedbeeld/CRP, Osmolaliteit, Lactaat, CK, spijs serum, (op indicatie lipase, amylase).
- Overweeg bij een nieuwe diabetes het initieel bloedonderzoek van de nieuwe diabetes mee te nemen (coeliakie screening, antistoffen, schildklierfuncties etc), raadpleeg hiervoor lokaal protocol.
**Natrium bepaling bij voorkeur uit bloedgassample*

BELANGRIJKE BEREKENINGEN: (() zijn concentraties in mmol/l)

Effectieve Osmolaliteit	$\text{Osm}^{\text{eff}} = (\text{Glucose}) + (2 \times (\text{Na}^+))$
-------------------------	---

Anion Gap	$((\text{Na}^+) + (\text{K}^+) - ((\text{HCO}_3^-) + (\text{Cl}^-)))$
Natrium	Werk uitsluitend met het gemeten Na⁺ , bij voorkeur uit bloedgas. Bepaal het natrium telkens met dezelfde meetmethode.

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)	10% (100 ml/ kg), incl. vasculaire ondervulling
Bij DKA is de klinische inschatting van dehydratie onbetrouwbaar (meestal overschatting)		
Bij DKA is gewichtsverlies een onbetrouwbare maat van dehydratie		
Gebruik bij de berekeningen nooit meer dan 10% dehydratie		

Triage volgens ernst + PICU-indicaties:

1. Is er mogelijk sprake van hersenoedeem ([Hersenoedeem: diagnose en behandeling](#))?
2. Is er een PICU-indicatie ([Verwijzing naar de kinder intensive care \(PICU\)](#))?
3. Wat is de ernst van de DKA? (muisklik op ernst om naar behandelhoofdstuk te gaan)

**links aanpassen

	DKA mild [§]	DKA matig [§]	DKA ernstig [§]
pH	<7,3	<7,2	<7,1
Bicarbonaat	<15 mmol/l	<10 mmol/l	<5 mmol/l

§ Kinderen met 1 of meer van de volgende kenmerken worden behandeld als hebbende een ernstige DKA

- > 5% gedehydrerd.
- Niets binnen houden.
- Verminderd bewustzijn (EMV ≤ 13).
- Ureum > 10mmol/l .
- Venus pCO₂ < 2,0kPa of arterieel pCO₂ < 1,5kPa.

2. Behandeling ernstige DKA

Fase II: Initiële post-acute beleid (1-24h)

STAP 3: Bewaking en Controles

Frequentie	Acties
Continu	ECG-monitor, SatO ₂
á 1 uur	Bloeddruk, Vochtbalans, bedside glucose (point of care), EMV + pupil 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

- 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.
- NB: Herstart de voeding als er dalende ketonen zijn en s.c. insuline gestart kan worden.

STAP 5: Bereken de hoeveelheid intraveneus vocht

Maak een keuze voor rehydratie in 36 of 48 uur*.

Hoeveelheid vocht in ml:

36u = (1,5 x Basisbehoefte per 24 uur^a) plus berekend Deficit^b min reeds gegeven Vulling^c

48u = (2 x Basisbehoefte per 24 uur^a) plus berekend Deficit^b min reeds gegeven Vulling^c

(gebruik bij overgewicht het ideal body weight (IBW) en maximaal: 4000 ml/m²/dag)

Infuusnelheid (ml/h) = hoeveelheid vocht over 36 tot 48 uur / 36 tot 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/24 uur

> 20 kg 1500 + 20 ml/kg boven de 20 kg/24 uur

^b Deficit (ml) = % dehydratie x (ideaal) lichaamsgewicht x 10

bijvoorbeeld: 5% dehydratie en 30kg = 5 x 30 x 10 = 1500ml

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

* De berekening op basis van het aantal uren is bedoeld voor de infuusstand tijdens die initiële rehydratie. Bij verbeteren van de DKA en de overgang naar subcutane insuline kan de patiënt vaak zichzelf verder rehydreren. In onderzoek is er nauwelijks verschil tussen rehydratie in 36 of 48 uur, waarbij rehydratie in 36 uur mogelijk leidt tot iets vlotter herstel.

STAP 6: Stel een infuusoplossing samen

→	Basisinfuus: Gebruik NaCl 0.9% of Ringer lactaat of Plasma-Lyte
→	Kalium toevoeging (zie onder): indien diurese en geen ECG afwijkingen (zoals spitse T golf)
	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

Praktische voorzorgen en preparatie:

- Maak een keuze qua vloeistof: Ringer lactaat, Plasma-Lyte of NaCl 0,9%.
- Indien er **geen** kalium gegeven mag worden: gebruik **uitsluitend** NaCl 0,9%.

- Overweeg 2 zakken aan te hangen: 1 met extra kalium en 1 zonder. Verdeel de berekende infuussnelheid zo dat gewenste kaliumintake gehaald wordt. Dit heeft als voordeel dat bij een stijging/daling van het kalium alleen de infuusstanden aangepast hoeven te worden.
- Oplossing en preparatie: voeg KCl 7,45% toe aan infuuszak conform onderstaande tabel ([zie ook tabel in hfdst 8 voor alle concentraties en osmolariteit](#))

Infuusvloeistof	Inhoud zak	Uitgangs (K ⁺) in zak	Hoeveelheid KCl 7,45%	Uiteindelijk (K ⁺) in zak
NaCl 0,9%	500 ml	0 mmol/l	20 ml	38 mmol/l
NaCl 0,9%	1000 ml	0 mmol/l	40 ml	38 mmol/l
Ringer lactaat	500 ml	5,4 mmol/l	18 ml	40 mmol/l
Ringer lactaat	1000 ml	5,4 mmol/l	35 ml	40 mmol/l
Plasma-Lyte	500 ml	5,0 mmol/l	18 ml	40 mmol/l
Plasma-Lyte	1000 ml	5,0 mmol/l	35 ml	39 mmol/l

- Indien deze concentratie onvoldoende kalium-suppletie oplevert, dan kan overwogen worden om de kaliumconcentratie te verhogen tot maximaal 80 mmol/l. CAVE extravasatie/tromboflebitis.

STAP 7: Start insuline

Praktische voorzorgen en preparatie:

- Gebruik snelwerkende Insuline oplossing (vb Novorapid®, Humalog®, Apidra®, Fiasp®)
- Oplossing en preparatie:
 - Leeftijd ≤ 2jr: **insuline oplossing van 0,1 IE/ml:**
 - **5 IE** snelwerkende insuline aanlengen met NaCl 0,9% tot totaal volume 50ml.
 - Leeftijd > 2jr: **insuline oplossing van 1 IE/ml:**
 - **50 IE** snelwerkende insuline aanlengen met NaCl 0,9% tot een totaal volume van 50 ml.
- Gebruik een perfusorpomp.
- Aansluiten als zijlijn met voldoende flow ernaast (zeker bij perfusorstand < 2ml/u!).

Dosering

- **Geef nooit een oplaaddosis of insulinebolus!!**
- Start insuline pas na de shockbehandeling/initiële rehydratie: 1u na start i.v. vocht.
- Startdosis:
 - Leeftijd ≤ 2jr: 0,0125-0,0250 IE/kg/u.
 - Leeftijd > 2jr: 0,025-0,05 IE/kg/u.

Fase III: aanpassen van het post-acute beleid (2-24h)

Belangrijk: Het vochtbeleid wordt gestuurd op basis van de **Effectieve Osmolaliteit** ($Osm^{eff} = (Glucose) + (2 \times (Na^+))$) en de **bloedsuikerspiegel**.
Aanpassingen bestaan uit voorzichtige stappen

AANPASSING 1: bijsturen van het vochtbeleid op basis van de Effectieve osmolaliteit

Algemene regel:

- Gedurende de eerste 12 tot 18 uur van de behandeling mag de Osm^{eff} bij een normaal bewustzijn en geen tekenen van hersenoedeem minimaal dalen ($< 0,5mOsm/l/u$). Bij een dalend glucose betekent dit dat de plasma-/serumnatrium-concentratie MOET stijgen.
- Indien er sprake is van een verminderd bewustzijn ($EMV \leq 13$), dan is het belang van het min of meer stabiel houden van de osmolaliteit groter.
- Er is altijd enige meetonauwkeurigheid in de bepaling het natrium. Hier moet rekening mee gehouden worden. Als de osmolaliteit daalt, maar er geen tekenen zijn van hersenoedeem, dan is te overwegen deze daling te accepteren en een volgende meting af te wachten, of het natrium nogmaals te bepalen (met dezelfde meetmethode!)

Praktisch:

1. **Indien de Osm^{eff} toeneemt:**
 - Geef meer vocht (infuussnelheid met 10% verhogen).
2. **Indien de Osm^{eff} daalt: MONITOR OP HET ONTSTAAN VAN HERSENOEDEEM:**
 - Geef minder vocht (infuussnelheid verminderen met 10%).
 - Bij hogere dosering insuline (0,05 IE/kg/u): bouw 10% af.
 - Indien reeds glucose wordt gegeven: geef glucose in een zo klein mogelijk volume (zie verder).
 - Controleer of alle orale / enterale intake daadwerkelijk gestaakt is.
 - Overweeg vervanging van deel van vocht door NaCl 3% (zie [Natrium](#)).
 - Indien ook neurologische achteruitgang: zie [Hersenoedeem: diagnose en behandeling](#).
 - Bij extreme daling van plasma-/serumnatrium: overweeg het geven van NaCl 3% als bolus: [Hersenoedeem: diagnose en behandeling](#).

NB indien er $>12u$ na start van de behandeling sprake is van een maximale EMV, een verbeterende bloedgas en dalende ketonemie, dan mag de Osm^{eff} verder gaan dalen, zonder dat dit aanpassing van het beleid behoeft.

AANPASSING 2: op basis van de bloedsuikerspiegel: toevoeging van glucose

ALGEMENE REGEL:

Een snelle daling van de bloedsuikerspiegel is ongevaarlijk zolang een hypoglykemie 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 ketoacidose ($pH > 7,3$ of ketonemie ≤ 1 mmol/l):**
 - Eerste stap: reduceer de insulinedosis (met stapjes van telkens 10%).
 2. **Indien nog duidelijke ketoacidose:**
 - Handhaaf de insuline dosis en voeg glucose toe in een zo klein mogelijk volume!

Preparatie en dosering glucose:

- Gebruik hypertone glucose:
 - Glucose 50% toegevoegd aan infuusvloeistof (Ringer lactaat/Plasma-Lyte/NaCl 0,9%). 50cc toegevoegd aan 500cc geeft ~gluc 5% oplossing.
 - Glucose 10%
- Start met:
 - Infuusvloeistof/gluc 5% 0,6 tot 1,2ml/kg/h (=0,5 tot 1mg/kg/min).
 - Glucose 10% 0,3 tot 0,6ml/kg/u (=0,5-1mg/kg/min) als zijlijn (voeg ook hier Kalium en eventueel natrium aan toe).
 - Trek de hoeveelheid af van de reeds lopende hoeveelheid vocht.
- Zie ook [Samenstelling, toevoegingen en osmolariteit infuusvloeistof](#)

NB. Gebruik **geen** 'pure' Glucose 5% oplossing of Glucose 2,5%/NaCl 0,45% (slap zout) of Glucose/Zout 1/3-2/3)

AANPASSING 3: Bijsturen van de insuline dosis

Belangrijk: Bij hogere waarden (> 5mmol/l, of bovenste afkapwaarde) is de ketonenbepaling minder betrouwbaar. De insuline dosis wordt in de eerste fase dan ook niet alleen gestuurd op basis van de bedside gemeten ketonemie, maar vooral op basis van de base excess (BE).

PRAKTISCH:

→ **Monitor de effectiviteit: meet á 2 uur de bedside ketonemie en pH:**

Hoog insulinedosis op indien:

- Ketonen > 5 mmol/l (of boven bovenste afkapwaarde) én BE verbetering < 0,5mmol/l/u.
- Ketonen ≤ 5 mmol/l én daling < 0,5 mmol/l/u én pH < 7,3.
 - Stappen van 10% van de startdosis bij insuline 0,05IE/kg/u.
 - Stappen van 20 tot 50% van de startdosis bij insuline 0,025IE/kg/u.
- NB. Bij kinderen onder de twee jaar zijn deze stappen 10% bij 0,025IE/kg/u en 20 tot 50% bij 0,0125 IE/kg/u.

Handhaaf de insulinedosis indien:

- Ketonen > 5mmol/l (of boven bovenste afkapwaarde) en BE verbetering ≥ 0,5mmol/l/u.
- Ketonen daling > 0,5 mmol/l/u.
- Ketonen 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 Ringer lactaat of Plasma-Lyte.
 2. Zodra de ketonen laag zijn en de kliniek goed kan worden gestart met orale intake en bij voorkeur met subcutane insuline in overleg met het kinderdiabetesteam. Indien niet mogelijk: overweeg de insulinedosis te verlagen. 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 ketoacidose.

→ **Monitor de VEILIGHEID, i.e. voorkom hypoglykemie! Daarom: Meet bedside á 1 uur de bloedsuikerspiegel**

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. Dit geldt ook als de Osm^{eff} gedaald is hierdoor, maar er geen aanwijzingen zijn voor hersenoedeem.

- Zodra de bloedsuikerspiegel gedaald is tot < 15 mmol/l moet overwogen worden om glucose toe te voegen (zie [AANPASSING 2](#)).
- Indien de bloedsuikerspiegel **niet daalt**:

- Controleer insulinetoediening: concentratie in spuit, lijnen en kraantjes, infuus, en dosering en toediensnelheid.
- Verhoog de insulinetoediening (zeker als ketonen onvoldoende dalen).
- Reduceer of stop glucosetoediening (indien reeds gestart).
- Indien de bloedsuikerspiegel **zeer snel blijft dalen**:
 - Controleer insulinetoediening: concentratie in spuit en dosering + toediensnelheid.
 - Start glucosetoediening (zie [AANPASSING 2](#)).
 - Verlaag insuline (alleen als ketonen al vlot dalen of <1mmol/l zijn).

AANPASSING 4: 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 plasma-/serumnatrium stijgen.
- Indien het Osm^{eff} te veel daalt en er een hoog risico op hersenoedeem is, overweeg om een deel van het infuusvloeistofvolume te vervangen door NaCl 3%.
- Bij een extreme daling van het plasma-/serumnatrium: overweeg een bolus NaCl 3%.
- Zie ook [Samenstelling, toevoegingen en osmolaliteit infuusvloeistof](#).

Praktisch bij onvoldoende stijging natrium:

- Vervang rehydratie infuusvloeistof door NaCl 3% in stappen van 5% van het infuusvloeistofvolume
- Voorbeeld:
 - Uitgangssituatie: Ringer lactaat 60ml/u.
 - Vervangen 5% van het infuusvloeistofvolume door NaCl 3%:
 - Ringer lactaat 57ml/u.
 - NaCl 3% 3ml/u .
- **Let op:** NaCl 3% is sterk hyperosmolair. Monitor op extravasatie.

Kalium

- Aanpassen aan plasma-/serumkalium ([zie Fase II stap 6](#)) en [Kalium](#).

Fosfaat

- Bij een DKA is er nagenoeg altijd een hypofosfatemie en in principe behoeft deze hypofosfatemie geen behandeling.
- Levensbedreigende extreme hypofosfatemieën (< 0,30 mmol/l) werden anekdotisch beschreven bij DKA. Deze kunnen gepaard gaan met cardiorespiratoir falen, encefalopathie en hemolytische anemie.
- Oplossingen met fosfaat mogen NIET tegelijkertijd over hetzelfde infuus worden toegediend als Ringer lactaat en Plasma-Lyte in verband met de incompatibiliteit met het calcium in Ringer lactaat en magnesium in Plasma-Lyte.
- Fosfaattoediening kan leiden tot hypocalciëmie.

Praktisch:

- Start fosfaatsuppletie 0,5 tot 1,5mmol/kg/dag IV als serumfosfaat <0,3mmol/l bedraagt en/of bij tekenen van ernstige hypofosfatemie (cardio-respiratoir falen, niet anders verklaarde encefalopathie, hemolytische anemie).
- Maak een oplossing die compatibel is met perifere infusie. Zie ook [Fosfaat](#).

Natriumbicarbonaat

- Natriumbicarbonaat is - wat ook de mate van acidemie is - **nooit** geïndiceerd bij de behandeling van DKA.

- Alleen bij de behandeling van levensbedreigende hyperkaliëemische ritmestoornissen heeft natriumbicarbonaat een plaats.

AANPASSING 5: Beleid vanaf dag 2

24^e tot 48^e uur

- Vocht:
 - Herbeoordeel mate van dehydratie/rehydratie en pas hoeveelheid vocht eventueel aan hieraan (de mate van dehydratie wordt vaak overschat, waardoor door gerehydrateerd wordt met een te grote hoeveelheid vocht).
 - Kalium en glucosetoevoeging op basis van beloop glucose en osmolaliteit.
 - Streef naar een glucose toevoer die normaal is voor de leeftijd.
- Osmolaliteit: bij maximale EMV en goede kliniek mag de osmolaliteit verder gaan dalen (maximale daling Na: 0,5mmol/l/u). Indien de EMV maximaal is, dan is het risico op hersenoedeem klein:
 - Bij NaCl 0,9% toediening: overweeg switchen naar Ringer lactaat of Plasma-Lyte (zeker indien er sprake is een hyperchloremische acidose).
 - Bij aan de zak toegevoegde glucose: overweeg start glucose 10% als zijlijn.
- Orale intake is, bij maximale EMV en stabiele kliniek, toegestaan. Trek hoeveelheid af van infuus, of ga over op volledig orale intake. NB vermijdt suikerhoudende dranken zolang insuline continu i.v.!
- Start met subcutane insuline zodra de ketonemie omlaag gaat en kliniek goed (honger en wens tot eten).

3. Behandeling matige en milde DKA zonder klinische alarmsymptomen

Inleiding

Maak onderscheid tussen een nieuwe patiënt en een bekende patiënt met DM1. Indien er sprake is van een ongecompliceerde vorm van matige of milde DKA zonder klinische alarmsymptomen (zie '[definitie en indeling](#)') dient s.c. insuline gegeven te worden mits de behandelaar hier voldoende ervaring mee heeft. In alle andere gevallen adviseert de werkgroep advies in te winnen bij het diabetes team of te starten met i.v. insuline toediening zoals beschreven in hoofdstuk 2. Een milde of matige DKA zonder alarmsignalen kan in de thuissituatie behandeld worden. Dit geldt voor zowel nieuwe patiënten als patiënten die bekend zijn met DM1.

3a Behandeling nieuwe patiënt met DM1 zonder klinische alarmsymptomen.

1: Start insuline

- Start met *langwerkende* subcutane insuline-analogen, in een startdosering van 1 dd 0,2 IE/kg en overweeg correctie van de hyperglykemie met 0,1 IE/kg (ultra) snelwerkende insuline en bij kinderen < 2 jaar van 0,05 IE/kg.
- Vervolg hierna het insulinebeleid zoals dat voor een nieuwe patiënt met DM1 is vastgelegd in de lokale protocollen.
- Start i.v. behandeling bij klinische achteruitgang, zie hoofdstuk 2.

2: Bewaking en Controles

- Glucose controles - zo nodig - na 2 uur gedurende de eerste 6 uur, daarna een 8-puntsdagcurve. Ketonen op indicatie.

3: Enterale intake

- Geef de patiënt extra te drinken. Beperk glucose houdende dranken en water, geef voornamelijk bouillon, rehydratiedrank (bijvoorbeeld Aquarius) of ORS.

3b Behandeling bekende patiënt met DM1 zonder klinische alarmsymptomen.

1: Start insuline

Bij een penregime:

- Start (na eventuele vochtbolus) met een (ultra) snelwerkende insuline 0,15 IE/kg s.c. (of 10 tot 20% van het insuline dag totaal) en herhaal iedere 2 uur tot verbetering biochemie of klinische situatie. Geeft bij kinderen < 2 jaar een lagere dosis van 0,05 tot 0,1 IE/kg.
- Zodra de bloedglucose < 14 mmol/l is: halveer de dosering.
- Indien de langwerkende insuline niet is gegeven overweeg deze in te halen.
- Vervolg hierna het insulinebeleid zoals dat is vastgelegd in de lokale protocollen.
- Start i.v. behandeling bij klinische achteruitgang, zie hoofdstuk 2.

Bij een insulinepomp (CSII) behandeling:

- Start direct met een (ultra) snelwerkende insuline 0,15 IE/kg s.c. (of 10 tot 20% van het insuline dag totaal) middels een eenmalige pen-injectie. Bij kinderen < 2 jaar wordt een lagere dosis geadviseerd van 0,05 tot 0,1 IE/kg.
- Vervang daarna het gehele pompsysteem (canule/infusie set) en laat deze vervolgens lopen.

- Herhaal zo nodig een insuline bolus van 0,15 IE/kg (< 2 jaar 0,05-0,1 IE/kg) via de insulinepomp en herhaal iedere 2 uur tot verbetering biochemie of klinische situatie.
- Zodra de bloedglucose < 14 mmol/l is: halveer de dosering.
- Vervolg hierna het insulinebeleid zoals dat is vastgelegd in de lokale protocollen.
- Start i.v. behandeling bij klinische achteruitgang, zie hoofdstuk 2.

Ten aanzien van bewaking en enterale intake: conform nieuwe patiënt met DM1

4. Behandeling DKA in de thuissituatie.

In de thuissituatie bij een bekende patiënt met DM1 dient gestart worden met de behandeling van de DKA middels subcutane insuline. Beoordeling van de ernst van de DKA en of er noodzaak tot beoordeling in het ziekenhuis is, zal aan de hand van klinische alarmsignalen, bloedglucose waarden en ketonen spiegels gedaan moeten worden. Ervaring in de diabeteszorg is hierin essentieel.

Beoordeling DKA status in de thuissituatie

Overweeg verwijzing naar het ziekenhuis van een bekende patiënt met DM1 en DKA in de thuissituatie indien er tekenen zijn van:

- Kussmaulse ademhaling (snelle diepe ademhalingsteugen, benauwdheid).
- Verminderd bewustzijn.
- Ernstige buikpijn en/of braken waarbij intake niet meer mogelijk is.
- Bloedketonen HI zijn.
- Jonge leeftijd (< 5 jaar).
- Ernstige compliance problematiek (bijvoorbeeld bij penregime).
- Communicatie problematiek.
- Interventies niet tot verbetering leiden.
- Materialen niet op orde zijn en ketonen niet gemeten kunnen worden.
- Wens van de patiënt/ouders.

Insuline beleid in de thuissituatie

Bij een bekende patiënt met diabetes mellitus type 1 zonder klinische alarmsymptomen kan de behandeling starten in de thuissituatie, overweeg daarna patiënt klinisch te beoordelen op bovenstaande gronden of om de behandeling in de thuissituatie te doen:

Bij een penregime:

- Start met een (ultra) snelwerkende insuline 0,15 IE/kg s.c. (of 10 tot 20% van het insuline dag totaal, < 2 jaar 0,05 tot 0,1 IE/kg) en herhaal iedere 2 uur tot verbetering bloedglucose en ketonen.
- Vervolg het beloop middels meting van bloedglucose en -ketonen tenminste iedere 2 uur. Streef naar een afname van de ketoacidose.
- Bij penregime moet nagegaan worden of de langwerkende insuline wel is toegediend, zo niet dit alsnog te doen.
- Zodra de bloedglucose < 14 mmol/l is, vervolg behandeling zoals gebruikelijk voor de patiënt.
- Indien de patiënt niet opknapt of achteruitgaat: verwijs voor beoordeling in het ziekenhuis.

Bij een insulinepomp (CSII) behandeling:

- Start met een (ultra) snelwerkende insuline 0,15 IE/kg s.c. (of 10 tot 20% van het insuline dag totaal, < 2 jaar 0,05 tot 0,1 IE/kg) middels een eenmalige **pen-injectie**.
- Vervang daarna het gehele pompsysteem (canule/infusie set) en laat deze vervolgens lopen volgens de eigen instelling.
- Vervolg het beloop middels meting van bloedglucose en -ketonen tenminste iedere 2 uur. Streef naar een afname van de ketoacidose.
- Herhaal zo nodig een insuline bolus van 0,15 IE/kg (< 2 jaar 0,05 tot 0,1 IE/kg) via de insulinepomp iedere 2 uur tot verbetering biochemie en klinische situatie.

- Zodra de bloedglucose < 14 mmol/l is, vervolgbehandeling zoals gebruikelijk voor de patiënt.
- Indien de patiënt niet opknapt of achteruitgaat: verwijs voor beoordeling in het ziekenhuis.

Vochtbeleid in de thuissituatie

Geef de patiënt extra te drinken. Beperk glucose houdende dranken en water, geef voornamelijk bouillon, rehydratiedranken (bijvoorbeeld Aquarius) of ORS.

5. Verwijzing naar de kinder intensive care (PICU)

Het grootste risico bij DKA bij kinderen is het ontwikkelen van hersenoedeem. Zorg en bewaking van kinderen met een sterk verhoogd risico hierop dient continu te zijn, met mogelijkheden tot het behandelen van deze complicatie. Als aan deze voorwaarden niet voldaan kan worden, is verwijzing naar een centrum/afdeling (meestal de kinder intensive care (PICU)) waar dit wel mogelijk is noodzakelijk. In het schema hieronder is een aantal absolute verwijscriteria naar de PICU opgenomen en een aantal criteria waarbij dit overwogen moet worden. De overwegingen en achtergrond hieromtrent worden beschreven in module 4 'randvoorwaarden' van de FMS richtlijn DKA bij kinderen.

Een aantal van de overwegingen:

- Hersenoedeem ontwikkelt zich meestal in de eerste 18 uur van de behandeling.
- Behandeling van hersenoedeem vindt in principe op de PICU plaats.
- Hersenoedeem als complicatie van DKA komt bijna uitsluitend voor op de kinderleeftijd. Professionals uit de volwassenen geneeskunde hebben daardoor zelden ervaring met de preventie, het herkennen en behandelen van deze complicatie van DKA hiervan.
- Een geïsoleerde lab-waarde zegt onvoldoende en moet in de context van de overige waarden en de kliniek van de patiënt gezien worden.

Verwijscriteria

Verwijs kinderen met DKA naar de PICU indien er sprake is van minimaal 1 van de volgende criteria:

- $EMV \leq 10$.
- Tekenen van hersenoedeem en/of intracranieële drukstijging:
 - i. Neurologie:
 1. Rusteloosheid of irritabiliteit.
 2. Achteruitgang EMV (m.n. de M) niet verklaard door slaap.
 3. Nieuwe focale neurologische uitval (bv hersenzenuwen).
 4. Hoofdpijn die ontstaat onder behandeling, verergering van bestaande hoofdpijn of forse hoofdpijn.
 5. Incontinentie.
 - ii. Bloeddrukstijging niet verklaard door stress of verbetering van shock.
 - iii. Daling van hartslag niet gerelateerd aan slaap of verbeterende hydratatie.
- Persisterende shock ondanks 30 ml/kg vulling.
- Tekenen van uitputting.
- Metabole acidose met (laag)normale pCO_2 (als teken van falen van de respiratoire compensatie).

Overweeg kinderen met DKA te verwijzen naar de PICU indien er sprake is van 1 of meer van de volgende criteria:

- leeftijd <2 jaar;
- $EMV \leq 13$;
- $pH < 7,0$;
- $pCO_2 < 1,5$ kPa (11,3 mmHg);
- Ureum >10 mmol/l;
- Lactaat >4 mmol/l;
- persisterende hyponatriemie en/of het niet voldoende oplopen van het plasma-/serumnatrium tijdens de eerste uren van de behandeling;
- complexiteit overstijgt naar verwachting de zorgcapaciteit van de eigen afdeling;
- onmogelijkheid van het verkrijgen van een intraveneuze toegang.

6. Hersenoedeem: diagnose en behandeling

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

Risicofactoren/symptomen zijn:

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

0,5 tot 1% van de kinderen met DKA ontwikkelt hersenoedeem, waarbij jongere kinderen een hoger risico lijken te lopen. De mortaliteit bij hersenoedeem ligt rond de 20 en 25%.

Symptomen

Klassieke tekenen van verhoogde intracraniele druk/inklemming als de trias van Cushing (hypertensie, bradycardie en Cheyne-Stokes ademhaling), pupil verschil en decerebratie-houding (strekken + neiging tot endorotatie) treden pas laat op en zijn omineus. Het is daarom belangrijk:

Overweeg tijdig de mogelijkheid van hersenoedeem! Niet alle symptomen zijn tegelijk aanwezig!

Denk aan hersenoedeem en/of intracraniele drukstijging bij:

- Neurologie
 - Rusteloosheid of irritabiliteit.
 - Achteruitgang EMV (m.n. de M) niet verklaard door slaap.
 - Nieuwe focale neurologische uitval (bv hersenzenuwen).
 - Hoofdpijn die ontstaat onder behandeling, verergering van bestaande hoofdpijn of forse hoofdpijn.
 - Incontinentie.
 - Convulsies.
- Circulatoir
 - Bloeddrukstijging niet verklaard door stress of verbetering van shock/hydratie.
 - Daling van hartslag niet gerelateerd aan slaap of verbeterende hydratie.
 - Te lage hartslag naar omstandigheden.
- Respiratoir
 - Desaturaties.

Behandeling: de 7-sprong

STAP 1: geef 100% zuurstof, bewaak en optimaliseer A, B en C + overweeg intubatie en beademing.

STAP 2: sluit altijd een hypoglykemie uit (DEFG: Don't Ever Forget Glucose...).

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

- Ofwel NaCl 3% (hyperton zout) 3 ml/kg in 30 minuten.
- Ofwel Mannitol 0,5 tot 1,0 gram/kg (= 2,5 tot 5,0 ml/kg mannitol 20% of 15%) in 20 minuten tijd laten inlopen.
- Herhaal indien geen effect binnen 2 uur.

STAP 4: halveer het vochtonderhoud + vertraag de rehydratiesnelheid (72 uur in plaats van 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 transfer is een tijdelijke opname op de volwassen IC 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[®]-getrainde professional die competent is in de behandeling van hersenoedeem en DKA.
3. De behandelstappen 1 tot en met 5 al werden gezet.

7. Overige complicaties

Hypoglykemie (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 glucoetoediening of verhoog de glucose concentratie van de infusie.
- Volg á 30 minuten de bloedsuikerspiegel.

Ernstige hyperkaliëmie (K>7 mmol/l) en/of hyperkaliëmische 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 NaHCO₃ 1-2,5 mmol/kg (4,2% oplossing: 2 tot 5ml/kg) in 15 min toe te dienen. Herhaal zo nodig.
 - Geef calcium (bijvoorbeeld Calciumgluconaat 10%: 0,5 ml/kg in 2 tot 3 minuten toe te dienen).
 - Indien pulse-less VT of fibrillatie: start reanimatie en defibrilleer (4J/kg).

Hypokaliëmie (K < 2.5 mmol/l)

- Verdubbel het onderhoud kalium.
- Geef **nooit** een bolus kalium IV op de hand.
- Geef 0,5 mmol/kg Kalium in 30 tot 60 min IV, via een **aparte perfusor** toegediend.
- Verdun de pure kaliumoplossing (7,45% =1 mmol/ml), in verband met etsende en hyperosmolare oplossing: verdun de dosis 6 keer (1 volume kalium + 5 volumes aqua voor injectie) om een ongeveer isotone oplossing te hebben.

8. Samenstelling, toevoegingen en osmolariteit infuusvloeistof

Een van de belangrijkste componenten van de therapie bij DKA is het toedienen van (intraveneus) vocht ter rehydratie. Naast het min of meer stabiel houden van de Osm^{eff} middels het toedienen van voldoende natrium, moet vaak een toenemende hoeveelheid kalium, glucose en soms ook fosfaat toegediend worden. Gecombineerd met de wens om alles toe te dienen via perifere infusen, leidt dit soms tot een situatie waarin tegen grenzen aangelopen wordt. Bijvoorbeeld doordat meer glucose, kalium en natrium toegediend moet worden terwijl het totaal vocht al maximaal staat, of dat bepaalde middelen niet over hetzelfde infuus toegediend kunnen worden. Het doel van dit hoofdstuk is om een aantal mogelijkheden en risico's te schetsen binnen het toedienen van intraveneus vocht en om handvatten te bieden bij het bereiden en toedienen van intraveneus vocht.

Algemeen

- Er is geen absoluut maximum aan de osmolariteit voor perifere intraveneuze toediening.
- Vaak wordt een maximale osmolariteit aangehouden van 500mOsm/kg voor infusievloeistoffen voor infusie over een perifeer infuus. Gezien voor de perifere toediening van parenterale voeding vaak een maximum van 900mOsm/kg wordt aangehouden, is dit geen absoluut maximum, maar moet een risico afweging gemaakt worden bij toediening.
- Bij een hogere osmolariteit is er een hoger risico op tromboflebitis en extravasatie. Daarnaast is de kans groter dat de infusie pijnlijk is. Het is daarom belangrijk regelmatig alle perifere infusen te monitoren hierop.
- Bij pijn of niet verdragen van de infusie, overweeg de vloeistoffen op een andere manier te verdelen of eventueel een extra perifeer infuus in te brengen.
- In de [tabel](#) onder aan dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de verschillende toevoegingen en het effect op de concentratie van de verschillende elektrolyten en de osmolariteit.

Infuusvloeistoffen

- NaCl 0,9%, Ringer lactaat en Plasma-Lyte worden allen beschouwd als iso-osmotisch.
- Onderstaande tabel geeft een overzicht van de concentraties van de verschillende elektrolyten.
- Voordeel van Plasma-Lyte en Ringer lactaat is dat ze gebalanceerder zijn (met name lagere chloor-concentratie) en daarmee minder bijdragen aan het onderhouden van de acidose door hyperchloremie. Plasma-Lyte heeft daarbij een hogere natriumconcentratie en lagere chloorconcentratie dan Ringer lactaat.
- Het kaliumgehalte in Ringer lactaat en Plasma-Lyte is onvoldoende om te voorzien in de behoefte bij DKA.
- Het lactaat in Ringer lactaat wordt in de lever omgezet naar glucose. Dit verhoogt de glucose-intake. De relevantie hiervan is onduidelijk, maar kan bij de wens om glucose te geven en het osmol gelijk te houden juist gunstig zijn.
- Ringer lactaat en Plasma-Lyte zijn niet compatibel met het toedienen van fosfaat over hetzelfde perifere infuus.

Tabel 8.1. Overzicht concentraties in verschillende infuusvloeistoffen.

		NaCl 0.9%	Ringer lactaat	Plasma-Lyte 148
Kationen	Na ⁺ (mmol/l)	154	131	140
	K ⁺ (mmol/l)	-	5,4	5
	Ca ⁺⁺ (mmol/l)	-	1,8	-
	Mg ⁺⁺ (mmol/l)	-	-	1,5
Anionen	Cl ⁻ (mmol/l)	154	112	98

	Lactaat (mmol/l)	-	28	-
	Acetaat (mmol/l)	-	-	27
	Gluconaat (mmol/l)	-	-	23
Osmolariteit	mOsm/kg	308	277	295

Kalium

- Zie [tabel](#) voor preparatie en osmolariteit.
- Door insuline wordt kalium opgenomen in de cellen en ontstaat eigenlijk altijd de noodzaak tot kaliumsuppletie.
- Kalium 7,45% is sterk hyperosmolair en moet verdund worden toegediend. De maximale concentratie die normaal wordt aangehouden voor perifere infuusvloeistoffen is 40mmol/l. In uitzonderingssituaties kan tot maximaal 80mmol/l gegaan worden.
- Bij alle perifere kaliumtoediening dient gemonitord te worden op extravasatie/tromboflebitis.
- Indien intraveneuze kaliumsuppletie ontoereikend is en de patiënt heeft een maximale EMV en braakt niet, kan overwogen worden om extra kaliumsuppletie oraal te starten middels kaliumchloride of kaliumfosfaat drank.

Glucose

- Zie [tabel](#) voor preparatie en osmolariteit.
- Glucose moet in een zo klein mogelijke hoeveelheid vocht worden toegediend om zo min mogelijk vrij water toe te dienen en het risico op het dalen van de Osm^{eff} te minimaliseren.
- Gebruik daarom hypertone glucose oplossingen en bij voorkeur glucose toegevoegd aan een isotone vloeistof
- Door glucose 50% toe te voegen aan onderhoudsvocht ontstaat een oplossing met een hoog gehalte aan elektrolyten en een glucose rond de 5%. Er is uitgebreide ervaring met het toedienen van dergelijke hyperosmolaire oplossingen, zonder dat dit tot een toename van extravasatie of tromboflebitis lijkt te leiden.
- Het prepareren van deze vloeistoffen brengt een (klein) risico op bereidingsfouten mee. Bij onverwachte verandering van glucose of Osm^{eff} , overweeg altijd de vloeistoffen opnieuw te laten bereiden.

Fosfaat

- Zie tabel hieronder voor preparatie.
- Bij een DKA is er nagenoeg altijd een hypofosfatemie (onder andere intracellulaire shift van fosfaat onder invloed van insuline) en in principe behoeft deze hypofosfatemie geen behandeling.
- De meeste fosfaatpreparaten voor infusie zijn sterk hyperosmolair en moeten verdund worden.
- Er zijn preparaten beschikbaar met kalium en natrium of met alleen natrium. Maak een keuze afhankelijk van de behoefte. En houdt hier rekening mee in de suppletie berekeningen
- Oplossingen met fosfaat kunnen **niet** toegediend worden over hetzelfde infuus als Ringer lactaat en Plasma-Lyte in verband met het calcium in Ringer lactaat en het magnesium in Plasma-Lyte.
- In onderstaande tabel staan 2 veel gebruikte fosfaatoplossingen. Concentraties van fosfaatoplossingen kunnen echter per ziekenhuis verschillen. Controleer lokaal welke oplossingen gebruikt worden en hoe deze verdund moeten worden, zodat ze geschikt zijn voor perifere toediening.

Tabel 8.2. Preparatie fosfaat

	Hoev. (ml)	NaCl 0,9% (ml)	Totaal in spuit (ml)	Na ⁺ mmol/l	K ⁺ mmol/l	Cl ⁻ mmol/l	Fosfaat mmol/l	Osmol mOsm/kg
Natriumglycerolfosfaat (Glycophos®)	5	45	50	339	-	139	100	553
Kalium- en natrium-fosfaat (Addiphos®)	2	38	40	221	75	146	100	453

Overzicht infuusvloeistoffen en toevoegingen

- In de tabel staan de elektrolyt en glucose concentraties en osmolariteit van de verschillende vloeistoffen die perifeer toegediend kunnen worden.
- In de tabel wordt uitgegaan van zakken van 1000ml. Bij 500ml moet de helft worden toegevoegd.

Tabel 8.3. Infuusvloeistoffen met toevoegingen en effect op concentratie elektrolyten en osmolariteit

Infuusvloeistof (zak 1000ml)	Toevoeging KCl 7,45%	Toevoeging glucose 50%	Glucose mg/ml*	Na ⁺ mmol/l*	K ⁺ mmol/l*	Cl ⁻ mmol/l	Osmol** mOsm/kg
NaCl 0.9%	40ml	-	-	148	38	187	373
NaCl 0.9%	-	100ml	45	140	-	140	532
NaCl 0.9%	40ml	100ml	44	135	35	170	584
Ringer lactaat	35ml	-	-	127	40	143	335
Ringer lactaat	-	100ml	45	119	4,2	102	504
Ringer lactaat	35ml	100ml	44	115	36	129	550
Plasma-Lyte	35ml	-	-	135	39	129	353
Plasma-Lyte	-	100ml	45	127	4,5	89	520
Plasma-Lyte	35ml	100ml	44	123	35	117	566
Glucose 10%	-	-	100	-	-	-	555
Glucose 10%	40ml	-	96	-	38	38	609
NaCl 3%	-	-	-	513	-	513	1027

*Door toevoeging van vocht wordt de totale hoeveelheid groter. Hierdoor ontstaan in lagere concentraties dan misschien in eerste instantie verwacht.

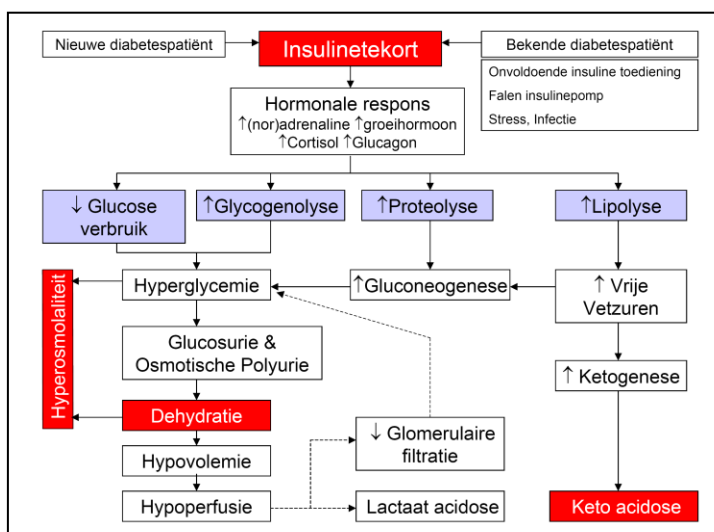
**De osmolariteit is bij benadering. Door afronding tellen niet alle getallen altijd op tot het te verwachten totaal.

APPENDICES

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 hyperglykemie 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 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 kinderleeftijd. Symptomatisch hersenoedeem compliceert het beloop van DKA in 0,5 tot 1% der gevallen. DKA gerelateerd hersenoedeem heeft een slechte prognose: 20 tot 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 kinderleeftijd 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 (zie ook richtlijn DKA bij kinderen, NVK 2021; module vochtbeleid). **Extreme hypokaliëmie met aritmieën.** 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 trombose, hersenbloeding, ARDS, longoedeem en hypovolemische shock.

Appendix 2: Plasma-/serumnatrium en DKA

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

- **Hypertone hyponatriëmie:** een acute hyperglykemie in afwezigheid van insuline leidt tot een hypertone hyponatriëmie. Als gevolg hiervan correleert de plasma-/serumnatrium-concentratie niet goed met de mate van dehydratie. Daarom hebben meerdere auteurs gezocht naar correctieformules om de samenstelling en toniciteit van infusievloeistoffen beter te kunnen sturen. 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 plasma-/serumnatrium 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)
- **Pseudohyponatriëmie:** is het gevolg van een laboratoriumtechnisch fenomeen dat zich kan voordoen bij standaard analysetechnieken die gebruikmaken van een (interne) voorverduunning (indirecte potentiometrie en vlamfotometrie). Wanneer in een volume-eenheid plasma de waterarme - en dus natriumarme - fractie toeneemt, zoals bij hypertriglyceridemie of hyperproteïnemie, zal bij gebruik van deze analysetechnieken de (Na⁺) lager uitvallen, omdat bij de verduunning gecorrigeerd wordt voor een standaard waterfractie van 93%. Als gevolg van lipolyse kan bij DKA een hypertriglyceridemie bestaan. Hoewel de mate van foutieve verlaging van de (Na⁺) goed correleert met de mate van hypertriglyceridemie, en hiervoor zelfs correctieformules bestaan, zijn deze formules niet gevalideerd in DKA-patiënten. Alleen bij directe potentiometrie wordt de (Na⁺) zonder voorverduunning direct in de waterfractie van het plasma gemeten, waardoor een pseudohyponatriëmie onmogelijk is. Natriumbepaling via een bloedgasanalyse of point-of-care analyzer gebeurt steeds via directe potentiometrie en laat daardoor een correcte meting van de (Na⁺) toe.

Hoewel laboratoria ervoor zorgdragen dat verschillende meetmethoden voor hetzelfde analyt zo optimaal mogelijk op elkaar zijn afgestemd is vaak niet te corrigeren voor specifieke gevoeligheden of interferentiebronnen. Tevens zijn de aanpassingsmogelijkheden van point-of-care apparatuur in de regel zeer beperkt.

Appendix 3: De Effectieve Osmolaliteit

De effectieve osmolaliteit is een zeer belangrijke laboratoriummaat om in de eerste 24 uur de behandeling te vervolgen en zo nodig 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 vochtevenwicht 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 cellulair oedeem 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 cellulair oedeem (en dus hersenoedeem) te voorkomen is het doel om tijdens de eerste 12-18 uren het osmol slechts licht te laten dalen, of in het geval van tekenen van hersenoedeem: stabiel te houden.**

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 bij een ernstige DKA.

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

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 ook [Hoofdstuk 8](#)

Appendix 4: Preventie Diepe Veneuze Trombose

Bij DKA lijkt er een verhoogd risico voor het ontwikkelen van een diepe veneuze trombose (DVT) bij een centraal veneuze lijn te zijn (onder andere 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.**